

**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**

(Клиническое исследование)

14.00.37 – анестезиология и реаниматология

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**  
**диссертации на соискание ученой степени**  
**кандидата медицинских наук.**

**Ташкент - 2006**

Работа выполнена на базе кафедры анестезиологии и реаниматологии  
Ташкентской медицинской академии

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:**

доктор медицинских наук, профессор

**АВАКОВ**

**Вячеслав Ервандович**

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:**

доктор медицинских наук, профессор

**СЕМЕНИХИН**

**Арсений Арсентьевич**

доктор медицинских наук, профессор

**МУХИТДИНОВА**

**Хурия Нуриддиновна**

**Ведущая организация:**

Ташкентский Педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2006 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании специализированного Совета Д.087.09.01 при Ташкентской медицинской академии по адресу; г. Ташкент, 700109, ул. Фароби-2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ташкентской медицинской академии

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2006 г.

Ученый секретарь  
специализированного Совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**АСРАРОВ Аскар Асрарович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Сахарный диабет (СД) – является одной из нерешенных проблем здравоохранения. (Международное Соглашение по Диабетической стопе, 2000). 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 (Дедов И.И., 1998; Осинцев Е.Ю. с соавт., 2001). По оценкам экспертов, число больных сахарным диабетом на планете к 2010 г. увеличится до 221 млн. человек (Анциферов М.Б. с соавт., 2001; Светухин А.М. с соавт., 2003).

К наиболее тяжелым поздним осложнениям сахарного диабета относятся поражения нижних конечностей. (Неймарк М.И. с соавт., 2000). Ежегодно число подобных больных увеличивается на 5 – 7%, а каждые 12 – 15 лет – удваивается (Ахунбаев М.И. с соавт., 1996; Бабаджанов Б.Д. с соавт., 1993; Capelli - Schellpffefer M. 1995). Состояние гипергликемии является условием развития так называемых поздних осложнений сахарного диабета (преимущественно сосудистых – диабетических ангиопатий). Эти хронические осложнения диабета являются главной причиной высокой инвалидности 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 (Белецкий А.Г. 1997; Бенсман В.М. с соавт., 1999; Dyck P.J. 1997; Jeffcoate W.J. et all 1993; Langer L. et all 2000; Palumbo P.L. et all 1985).

Ключевым фактором в профилактике поздних осложнений является оптимальная компенсация метаболических нарушений и прежде всего, нормализация гликемии (Александров Н.Г. с соавт., 1995; Plumme E.S et all 1995).

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

Среди этих осложнений синдром диабетической стопы (ДС) является хирургической проблемой (Светухин А.М. с соавт., 2003). Данный синдром представляет собой сложный комплекс анатомо-функциональных изменений стопы, который встречается в различной форме у 30-80% больных сахарным диабетом. Ампутации нижних конечности у данной группы больных, обусловленные развитием гнойно-некротических процессов в 15 раз чаще, чем

популяции в целом (Каримов Ш.И с соавт, 2000). Приходится констатировать, что тенденция к увеличению числа больных с острыми гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей сохраняется, причем возрастает удельный вес тяжелых форм патологии (Каримов Ш.И. с соавт., 1995; Yagehashi S. 1995). Это сопровождается выраженной эндогенной интоксикацией, что отягощает течение местного воспалительного процесса, способствует его генерализации (Челенко В.В. с соавт., 1990).

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 (Оболенский С.В. с соавт., 1993; Помелев В.С. с соавт., 1990). 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. Следствием этого несоответствия является частое развитие острой печеночной и почечной недостаточности, способствующей дальнейшему прогрессированию интоксикации (Береснев А.Б. с соавт., 1998).

Эндогенные токсины, являясь следствием нарушения обменных процессов клетки или продуктами её 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 (Брюнелли Е.Б. с соавт., 1998). Используемые авторами биохимические и ферментативные тесты, весьма не специфичны и позволяют лишь косвенно судить о состоянии печени. Только в единичных работах отражена зависимость степени поражения печени от выраженности эндогенной интоксикации (Зебелин А.С. с соавт., 1997). 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, осложненном 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 - аспартат) и препаратов, купирующих септический каскад, в комплексной терапии синдрома ДС, осложненного ГНПНК.

#### **Практическая значимость**

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**

Результаты использования гепатопротекторов, в частности, Гепа – Мерц (L – орнитин – L - аспартат), расчета его индивидуальной дозировки внедрены в практику отделений хирургической реанимации № 1, 2, Ташкентской Медицинской Академии и в Республиканского Центра Гнойной Хирургии МЗРУз.

**Апробации работы.** Диссертационная работа апробирована на конференции кафедры анестезиологии и реаниматологии ТМА, на межкафедральной конференции с участием кафедр анестезиологии и реаниматологии, госпитальной и факультетской хирургии ТМА и Республиканского центра гнойной хирургии.

**Публикации.** По материалам исследования опубликовано 6 научных работ, 3 журнальных статьи, 3 тезиса, (двое из них зарубежные).

**Объём и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 128 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.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

За период с 2000-2004 гг. (включительно) на базе отделения хирургической реанимации №2 Ташкентской Медицинской Академии, Республиканского центра гнойной хирургии и хирургических осложнений 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: некрэктомия 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 ГНПНК.

ГНПНК 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 ГНПНК 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 констатируется, 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 длительной внутриартериальной катетерной терапии (ДВАКТ).

Всем больным, независимо от тяжести состояния, при поступлении в клинику проводили общеклинические 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(ОПСС).

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 нормогемодилуции 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 медью 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) . 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.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **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, обусловленном 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 КИГ 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 99 m 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 вышперечисленное 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 холестаза. Показатели гемостаза продолжали констатировать повышенную активность свертывающей системы крови, несмотря на снижение ПТИ. Отмечены положительные сдвиги в показателях волеми 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 расстроенными 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 глобулярного объема.

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 – Гепат – 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, тиоктаид, 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 натощак), 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 терапией. 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.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Проведенные нами исследования показали, что при ГНПНК у больных с СД практически в 100% случаев имеет место различной выраженности поражение многочисленных функций печени и в 70% случаев печеночная энцефалопатия.

Доказано, что применение в комплексной терапии подобных больных гепатопротекторов и средств, блокирующих септический каскад, патогномично и способно оптимизировать результаты терапии, а в комбинации с ДВАКТ, почти на 25% снижается частота высоких ампутаций нижних конечностей.

### **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 
$$НДГМ = \frac{ДДГМ \times ОЦКф \times А/Гф}{ОЦКд \times А/Гд}.$$

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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

### Журнальные статьи

1. Аваков В.Е., Бабаджанов Б.Д., Мамаджанов Б.О., Ибрагимов Н.К. «Функциональное состояние печени при различных гнойно-септических заболеваниях и пути их коррекции». //Патология. 2005, № 1, - С53-55.
2. Б.О. Мамажонов, Н.К. Ибрагимов, Р.М. Соипов, А.А. Султонов «Қандли диабет касаллиги натижасида “диабети панжа” синдроми билан асоратланган беморларда қоннинг ивиши ва ивишига қарши тизимининг ҳолати //Патология. 2006, № 2, - 27-29 Б.
3. Ибрагимов Н.К., Мамаджанов Б.О. «Гамма-топография и гамма-хронография в оценке фагоцитарной функции печени у больных, с эндогенной интоксикацией и печеночной энцефалопатией». // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. Ташкент. 2005,-№1, - С 107-110.

### Тезисы

4. Avakov V.E., Mamadjanov B.O., Ibragimov N.K. States of hepatic blood flow and central hemodynamics in the patients have been operated for peritonitis subject to endotoxemia graviori. //Gastroenterology week Freiburg ( Germany, 2003 ( Part III) Oktober 17-18, p 50.
5. Avakov V.E., Mamadjanov B.O., Ibragimov N.K. Functional State of a liver at various purulent-septic diseases and way of their correction. //Gastroenterology week Freiburg ( Germany, 2003 ( Part III) Oktober 17-18, p 51.
6. Мамажонов Б.А., Аваков В.Е., Ибрагимов Н.К. Состояние свертывающей и анти свертывающей системы крови при гнойно-некротическом поражении нижних конечностей у больных сахарным диабетом, осложненным печеночной недостаточностью. //Республ. научная конференция. Сб. научн.трудов.. Адекватность анестезии и современные технологии в интенсивной терапии. Самарканд, 7 – 9 сентября, 2006.– С. 12-77.

Выражаю глубокую признательность и искреннюю  
 благодарность своему Учителю и наставнику, заведующему  
 кафедрой «Анестезиологии и реаниматологии» Ташкентской  
 Медицинской академии, доктору медицинских наук, профессору  
**АВАКОВУ В.Е.** за неоценимую помощь и поддержку при  
 выполнении этой научной работы.

## РЕЗЮМЕ

из диссертационной работы Мамаджанова Бахтиера Абидовича на тему: «Коррекция расстройств печени у больных с диабетическими гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.37.- Анестезиология и реаниматология.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, печень, нижняя конечность, диабетическая стопа, эндотоксемия, гепатопротекторы.

**Цель работы:** 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.

**Методы исследования:** клинико-биохимические исследования, ЭКГ, ультразвуковое исследование печени, ультразвуковая доплерография, транскутанное определение напряжения кислорода, рентгенконтрастная ангиография, радионуклидные методы исследования, психометрические тесты.

**Полученные результаты и их новизна:** 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. Включение в комплексную терапию гепатопротекторов, антиоксидантов и препаратов, блокирующих трансаминазную активность является патогенетически обоснованным и способствует оптимизации исходов такого грозного осложнения СД, как ГНПНК.

**Практическая значимость работы:** разработанная и предложенная комплексная терапия больных обеспечивает оптимизации исходов, является эффективным методом лечения и профилактики осложнений.

**Степень внедрения и экономическая эффективность:** результаты исследования внедрены в практику отделений анестезии и реанимации 2-клиники ТМА, а также в практику Республиканского центра гнойной хирургии.

**Область применения:** реанимация и интенсивная терапия, хирургия.

Тиббиёт фанлари номзоди илмий даражасига талабгор Мамажанов Бахтиёр Обидовичнинг 14.00.37 - «Анестезиология ва реаниматология» ихтисослиги бўйича «Оёқларида қандли диабетдан йирингли, некротик зарарланиши бўлган беморларда, жигар фаолияти бузилишларини бартараф этиш йўллари» мавзусидаги диссертациясининг

## ҚИСҚАЧА МАЗМУНИ

**Таянч сўзлар:** қандли диабет, жигар, оёқлар, диабетик тоvon, эндотоксемия, гепатопротекторлар.

**Ишнинг мақсади:** оқларида қандли диабетдан йирингли, некротик зарарланиши бўлган беморларда, жигар фаолияти бузилишларини мониторинг йўли билан ўз вақтида аниқлаш ва комплекс даво чоралари ёрдамида уларни бартараф этиш, қандли диабет оқибатидаги йирингли асоратларнинг олдини олиш.

**Тадқиқот усуллари:** клинко-биохимик текшириш, ЭКГ, жигарни ультратовушли текшириш, ультратовушли доплерография, кислород танқислигини траскутан усулда аниқлаш, рентгенконтрастли ангиография.

**Олинган натижалар ва уларни янгилиги:** текширув натижалари шуни кўрсатдики, қандли диабетнинг декомпенсация шакли оёқларнинг некротик зарарланиши ҳамда жигар фаолиятининг бузилиши билан кечади. Комплекс даво чораларига гепатопотекторлар ва антиоксидантларни қўшиш патогенетик асосланган даво бўлиб, асоратларнинг олдини олиш ва соғайиш муддатини қисқартириш имконини беради.

**Ишнинг амалий аҳамияти:** таклиф этилган комплекс даво турлари, қандли диабетнинг йирингли, некротик асоратларида, жигар зарарланишининг олдини олиш ва даво самарасини ошириш учун хизмат қилади.

**Тадбиқ этилиш даражаси ва иқтисодий самарадорлиги;** олинган натижалар ТТА иккинчи клиникасининг анестезиология и реанимация бўлимлари ва Республика йирингли хирургия маркази амалиётига тадбиқ қилинган бўлиб бемор соғайиши муддатини қисқартиради.

**Қўлланиш соҳаси:** реанимация, интенсив терапия ва хирургия.

## RESUME

thesis of Mamadjanov B.O. on the scientific degree competition of the doctor of sciences, "Anesteziology and Reanimatology" speciality - 14.00.37. subject: "Correction of disturbances of the liver at the patients with diabetic purulent – septic complications of lower extremities".

**Key words:** sugar diabet, liver, lower extremity, diabetic foot, endotoxemia, hepatoprotectory.

**Purpose of research:** to optimize outcomes of therapy of the patients SD, purulent - septic complicated of lower extremities (PSCLE), by monitoring, duly revealing of character disturbances of function of the liver and purposeful correction them in complex therapy of the specified pathological condition.

**Methods of research:** clinical-biochemical researches, ECG, ultrasonic research of the liver, ultrasonic dopplerography, percutaneous definition a pressure (voltage) of oxygen, angiography, radionuclide researches, psychometric tests.

**The results achieved and their novelty:** the carried researches have shown, that the liver is not one of the basic organs - targets at SD (at the expense of features its blood circulation), at decompensation SD, complicated PSCLE, there is an essential infringement liver blood circulation in system liver artery, to the subsequent disturbance of its numerous functions. The inclusion in complex therapy hepatoprotectory, antioxidants and preparations blocking ALT activity is pathogenic proved and promotes optimization of outcomes such of complication SD, as PSCLE.

**Practical significance:** the elaborated and offered complex therapy of the patients provides of optimization of outcomes, is an effective method of treatment and preventive maintenance of complications.

**Degree of introduction and economic efficiency:** the results of research have been introduced into practice of branches intensive therapy and reanimation 2-clinic TMA and Republican Centre of Purulent Surgery and Surgical Complication of Sugar Diabetes

**Area of application:** reanimation and intensive therapy, surgery.





Подписано в печать 06.11.2006г.  
Формат 60x84 1/16. Объем 1,5п.л.  
Тираж 100экз. Заказ № 23  
Отпечатано в типографии  
ЧФ «STAR-POLIGRAF»



**24,1,22,3,20,5,18,7,16,9,14,11,  
12,13,10,15,8,17,6,19,4,21,2,23**