

параметра G (AUC=0,755)). Нами установлены оптимальные пороговые значения параметров анизотропии для диагностики панкреатической инфекции: F1>3,27 ед. (87,5% чувствительность и 100% специфичность), F2>4,73 ед. (чувствительность – 100%, специфичность – 97,3%), F3>8,46 ед. (68,6 и 95,7% соответственно) и G>36 ед. (100 и 56,5% соответственно).

В целом наши исследования и приведенные результаты продемонстрировали, что вычисление анизотропии тканей на основе анализа КТ-изображений позволяет выявить определенные изменения, возникающие в результате нарушения локальной структуры ткани поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки при секвестрации, гнойном расплавлении. Данный метод анализа КТ-изображений предоставляет врачу-рентгенологу новый инструмент количественной оценки возникших изменений в поджелудочной железе путем добавления к стандартной визуализации возможностей компьютерного анализа.

Выводы. Сравнение показателей анизотропии тканей поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки на основе анализа КТ-изображений выявило достоверные различия в группах пациентов со стерильным и инфицированным панкреонекрозом. Метод позволяет на основе анализа КТ-изображений проводить диагностику гнойно-септических осложнений тяжелого острого панкреатита. Для более точного определения информативности предлагаемого метода необходимы дальнейшие исследования на достаточном клиническом материале.

Литература

1. Абламейко, С.В. Обработка оптических изображений клеточных структур в медицине / С.В. Абламейко, А.М. Недзьведь. – Минск, 2005. – 155 с.
2. Каган, И.И. Поджелудочная железа: микрохирургическая и компьютерно-томографическая анатомия / И.И. Каган, Л.М. Железнов. – М.: Медицина, 2004. – 152 с.
3. Кармазановский, Г.Г. Компьютерная томография поджелудочной железы и органов забрюшинного пространства / Г.Г. Кармазановский, В.Д. Федоров. – М.: Паганель, 2000. – 304 с.
4. Ковалев, В.А. Анализ текстуры трехмерных медицинских изображений / В.А. Ковалев. – Минск: Белорус. наука, 2008. – 263 с.
5. Надточий, А.Г. Возможности компьютерной томографии в оценке тяжести течения и выявления осложнений острого панкреатита / А.Г. Надточий, Б.С. Брискин, Г.С. Рыбаков // Мед. визуализация. – 2001. – № 1. – С. 23–30.
6. Недзьведь, А.М. Вычисление объемных характеристик изображений компьютерной томографии / А.М. Недзьведь, А.М. Белоцерковский, С.В. Абламейко, В.В. Рязанов // Искусственный интеллект. – 2009. – № 3. – С. 582–586.
7. Acute pancreatitis: Prognostic value of CT / E.J. Balthazar [et al.] // Radiology. – 1985. – Vol. 156, № 3. – P. 767–772.

zar [et al.] // Radiology. – 1985. – Vol. 156, № 3. – P. 767–772.

8. Al Mofleh, I.A. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors / I.A. Al Mofleh // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14. – № 5. – P. 675–684.
9. Balthazar, E.J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis / E.J. Balthazar, D.L. Robinson, A.J. Megibow, J.H.C. Ranson // Radiology. – 1990. – Vol. 174. – P. 331–336.
10. Choe, K.A. Imaging in pancreatic infection / K.A. Choe // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2003. – Vol. 10. – № 6. – P. 401–405.
11. Kim, D.H. Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis / D.H. Kim, P.J. Pickhardt // Surg. Clin. N. Am. – 2007. – Vol. 87. – P. 1341–1358.
12. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care / J. Werner [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 426–436.

References

1. Ablameyko SV, Nedz'ved' AM. Obrabotka opticheskikh izobrazheniy kletochnykh struktur v meditsine. Minsk; 2005 (Russian).
2. Kagan II, Zheleznov LM. Podzheludochnaya zheleza: mikrokhirurgicheskaya i komp'yuterno-tomograficheskaya anatomiya. Moscow: Meditsina; 2004. Russian.
3. Karmazanovskiy GG, Fedorov VD. Komp'yuternaya tomografiya podzheludochnoy zhelezy i organov zabryushin-nogo prostranstva. Moscow: Paganel'; 2000. Russian.
4. Kovalev VA. Analiz tekstury trekhmernykh meditsinskikh izobrazheniy. Minsk: Belorus. nauka; 2008. Russian.
5. Nadtochiy AG, Briskin BS, Rybakov GS. Vozmozhnosti komp'yuternoy tomografii v otsenke tyazhesti teche-niya i vyyavleniya oslozhneniy ostrogo pankreatita. Med. vizualizatsiya. 2001;1:23-30. Russian.
6. Nedz'ved' AM, Belotserkovskiy AM, Ablameyko AM, Ryzanov VV. Vychislenie ob'emnykh kharakteristik izobrazheniy komp'yuternoy tomografii. Iskusstvennyy intellekt. 2009; 3: 582-86. Russian.
7. Balthazar EJ et al. Acute pancreatitis: Prognostic value of CT. Radiology. 1985;156(3):767-72.
8. Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. World J. Gastroenterol. 2008; 14 (5): 675-84.
9. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JHC. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. Radiology. 1990; 174: 331-36.
10. Choe KA. Imaging in pancreatic infection. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 2003;10(6):401-5.
11. Kim DH, Pickhardt PJ. Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis. Surg. Clin. N. Am. 2007;87:1341-58.
12. Werner J et al. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. Gut. 2005;54:426-36.

УДК 616.379–008.64:616.718

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

А. Г. ПАВЕЛКИН, А. Н. БЕЛЯЕВ

Мединститут при ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева»,
ул. Большевикская, 68, г. Саранск, Республика Мордовия, 430000, тел.: (8342) 32-19-83

Аннотация. Проведено обследование 32 пациентов с гнойно-некротическими осложнениями диабетической стопы на фоне базисной терапии и 30 пациентов, в комплексную терапию которых включено энтериальное введение урокиназы

медак и мексидола. Установлено, что после проведения базисной терапии не происходит существенной коррекции показателей гемостаза, эндогенной интоксикации и регионарного кровотока. После курса внутриартериальных вливаний урокиназы медак и мексидола по сравнению с базисной терапией наблюдается увеличение времени свертывания крови, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени, антитромбина III, снижение фибриногена, протромбинового индекса. При этом снижается уровень эндогенной интоксикации, что подтверждается уменьшением молекул средней массы, повышением детоксикационных свойств альбумина. Улучшается и регионарный кровоток, что сопровождается увеличением реографического индекса, снижением дикротического индекса, времени общего кровенаполнения.

Ключевые слова: диабетическая ангиопатия, урокиназа, мексидол, гемостаз, эндогенная интоксикация, реовазография.

IMPROVEMENT OF PATHOGENETIC THERAPY OF COMPLICATED FORMS OF DIABETIC ANGIOPATHY OF THE LOWER EXTREMITIES

A.G. PAVELKIN, A.N. BELYAEV

*Mordovia State University named after N.P. Ogarev, Medical Institute,
430000, Republic of Mordovia, Saransk, street Bolshevik, 68, tel.: +7 (8342) 32-19-83*

Abstract. The examination of 32 patients with purulent-necrotic complications of diabetic foot against the basic therapy and of 30 patients treated by the combined therapy included intra-arterial injection of urokinase Medak and Mexidol. Found that after basic treatment is no significant correction of hemostasis, endogenous intoxication and regional blood flow. It is established the increase in blood clotting time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, antithrombin III, reduction of fibrinogen, prothrombin index after a course of intraarterial infusion of urokinase Medak and Mexidol in comparison with basic therapy. It reduces the level of endogenous intoxication, as evidenced by decreasing the average molecular weight, increased detoxification properties of albumin. The improving of regional blood flow accompanied with rheographic index and decrease of dicrotic index time in the general blood supply was observed.

Key words: diabetic angiopathy, urokinase, mexidol, hemostasis, endogenous intoxication, rheovasography.

Наиболее тяжелым из всех поздних осложнений сахарного диабета в настоящее время рассматривается синдром диабетической стопы (СДС). Диабетическая язва стопы, гангрена и ампутация приносят высочайший ущерб здоровью, снижают качество жизни больных и сопровождаются значительными экономическими затратами [4,5].

При сахарном диабете в развитии ангиопатий нижних конечностей большое значение придается изменениям в системах микроциркуляции и коагуляции крови, причем характерны изменения как в сосудистом, так и в тромбоцитарном звеньях гемостаза, что в свою очередь, приводит к нарушению микроциркуляции [14,15]. При диабетической ангиопатии нижних конечностей вовлечение в патологический процесс микроциркуляторного русла приводит к возникновению гипоксии тканей, являющейся универсальным активирующим и повреждающим фактором, усугубляя тем самым тяжесть патологического процесса. Гипоксия тканей, наблюдаемая при сахарном диабете, является фактором, способствующим повышенному образованию реактивных оксидантов в различных органах и тканях. Все это способствует активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), накоплению эндогенных токсинов, т. е. развитию синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) [1,9].

Значительная часть циркулирующих в крови токсических продуктов метаболизма находится не в свободном состоянии, а связано с альбумином, что существенно снижает их токсичность. Одной из главных функций альбумина является перенос низкомолекулярных метаболитов на активных центрах, доставляя токсины к органам детоксикации. Универсальность транспортной функции альбумина обеспечивается его уникальной способностью связывать лиганды различной химической природы. Интенсивная лигандная нагрузка молекул альбумина приводит к изменению их структуры и связывающей способности. О выраженности ЭИ можно судить по эффективной концентрации альбумина, которая снижается после того, как токсины займут центры связывания в молекуле альбумина, что при-

водит к снижению детоксикационных свойств организма [11].

Важнейшим направлением в лечении ишемических осложнений диабетической ангиопатии является применение препаратов, улучшающих макро- и микроциркуляцию. С этих позиций патогенетически обоснованным и перспективным является тромболитическая терапия. Одним из перспективных препаратов, обладающих тромболитическими свойствами, является урокиназа медак (Германия). Учитывая ведущую роль в развитии ангиопатий активацию процессов ПОЛ целесообразно введение и антиоксидантных средств, в частности, мексидола. Важным в лечении является и путь введения препаратов. Использование внутримышечного и внутривенного путей введения не позволяют создать высокую концентрацию лекарственных препаратов в зоне ишемического поражения. Перспективным является регионарный (внутриартериальный) путь введения, позволяющий на фоне уменьшения общей дозировки, создать высокую концентрацию препарата в гнойном очаге [3,5,13].

Цель исследования – оценка эффективности тромболитической и антиоксидантной терапии при осложненных формах диабетической ангиопатии нижних конечностей по анализу показателей гемостаза, эндогенной интоксикации и регионарного кровообращения.

Материалы и методы исследования. Исследования проведены на клинической базе кафедры общей хирургии и анестезиологии имени Н.И. Атясова ГБУЗ «Мордовская республиканская клиническая больница» г. Саранска. В простое открытое рандомизированное клиническое исследование было включено 62 больных с осложненными формами диабетической ангиопатии нижних конечностей. Критериями включения в исследование служили установленный диагноз сахарного диабета 2 типа, наличие гнойно-некротических осложнений диабетической стопы, отсутствие или компенсация хронической почечной недостаточности, добровольное согласие пациентов на участие и использование результатов их обследования. Из исследования исключались лица с ней-

ропатической формой диабетической стопы, имеющие острую или декомпенсированную хроническую почечную недостаточность, тяжелую сопутствующую патологию (нарушение функции печени, онкологические процессы).

Пациенты рандомизированы на 2 группы. Основную группу составили 30 больных, в комплексное лечение которым дополнительно к базисной терапии включено внутриартериальное (в бедренную артерию пораженной конечности) введение урокиназы медак в дозе 100 тыс. ЕД и мексидола – 5% – 4 мл, в течение 5 суток. Группой сравнения (32 чел.) были пациенты с осложненными формами диабетической ангиопатии нижних конечностей, получающие базисную терапию с учетом осложнений и сопутствующих заболеваний. Основная и группа сравнения были сопоставимы по полу, возрасту. Базисная терапия состояла из назначений диеты, подкожного введения адекватных доз инсулина, антибиотика, аскорбиновой и никотиновой кислоты, витаминов группы В, препаратов, улучшающих микроциркуляцию с ангиопротекторным эффектом – пентоксифиллин (трентал), спазмолитических средств (папаверин), антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота), антикоагулянта прямого действия (гепарин).

Состояние гемостаза оценивали по времени свертывания крови, активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ), тромбиновому времени, содержанию фибриногена в плазме, уровню протромбинового индекса, антитромбина III. Показатели системы гемостаза исследовали с помощью набора реактивов фирмы «Вектор-Бест»

Лабораторные критерии синдрома ЭИ изучали по гидрофильному и гидрофобному компонентам. О гидрофильном компоненте токсичности судили по накоплению в крови молекул средней массы (при длинах волн 254 и 280 нм – MCM_{254} и MCM_{280}), определяемых спектрофотометрическим способом [12]. Гидрофобный компонент эндогенной интоксикации оценивали, определяя общую и эффективную концентрацию альбумина (ОКА и ЭКА) флуоресцентным методом на анализаторе АКЛ-01 с помощью набора реактивов «Зонд-альбумин». Рассчитывали индекс токсичности (ИТ) по формуле: $ИТ = (ОКА/ЭКА) - 1$ и связывающую способность альбумина (ССА) по формуле: $ССА (\%) = ЭКА/ОКА \times 100$ [11].

Интенсивность реакций ПОЛ оценивали по накоплению малонового диальдегида плазмы (МДАпл). Состояние антиоксидантной защиты (АОЗ) определяли по активности каталазы плазмы (Кпл) и супероксиддисмутазы (СОД) [6-8].

Регионарный кровоток в нижних конечностях у больных с осложненными формами диабетической стопы исследовался с помощью инструментального, неинвазивного сосудистого исследования – реовазографии нижних конечностей. Реовазографию выполняли на реографе (Р 4-02, Россия). При анализе реограмм определяли следующие показатели: реографический индекс (РИ), реографический коэффициент (РК), дикротический индекс (ДКИ), время общего кровенаполнения ($VH_{общ}$), продолжительность катакроты (β).

Показатели исследовали при поступлении больного в стационар, на 5, 10 и 20 сутки лечения в обеих группах. Группа контроля состояла из здоровых добровольцев (30 человек). Пациенты получали информацию о проводимой терапии, давали письменное информированное согласие на включение их в исследование и имели право отказаться от участия в нем на любом этапе. Выбывших пациентов из исследования на всем протяжении наблюдения не было.

Статистическую обработку результатов исследований проводили методом вариационной статистики с использо-

ванием критерия Фишера-Стьюдента. Для изучавшихся параметров вычисляли среднее арифметическое выборочной совокупности (М), ошибку средней арифметической (m). При сравнении величин в динамике лечения внутри исследуемых групп, а также величин между группами, достоверно значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При поступлении больных в стационар нами были отмечены сдвиги коагулограммы в сторону гиперкоагуляции по сравнению с группой здоровых лиц. Время свертывания крови в первые сутки наблюдения составило $3,32 \pm 0,10$ мин, что на 17% ($p < 0,001$) ниже показателя в группе контроля ($4,00 \pm 0,08$ мин). На 5 и 10 сутки на фоне базисной терапии оно не изменялось по отношению к данным при поступлении больных в стационар ($p > 0,05$). На 20 сутки наблюдения при проведении базисного лечения время свертывания крови увеличивалось до $3,70 \pm 0,07$ мин, что выше на 11,5% исходных показателей ($p < 0,01$), однако значений здоровых лиц не достигало. В группе больных, получавших внутриартериальное введение урокиназы с мексидолом в комплексном лечении осложненных форм диабетической ангиопатии конечностей, по сравнению с базисным лечением, время свертывания крови к 5 суткам удлинялось на 8,9%, к 10 суткам – на 9,5%, к 20 суткам – на 7,6% (табл. 1).

Изучая показатели активированного частичного тромбопластинового времени выявлено, что при поступлении в стационар АЧТВ был ниже значений здоровых лиц ($35,40 \pm 0,30$ сек) на 38% ($p < 0,001$) и составил $21,90 \pm 0,70$ сек. На 5 сутки базисной терапии АЧТВ не изменялось ($p > 0,05$), на 10 сутки наблюдения – увеличилось на 11%, на 20 сутки – на 23,3% по отношению к данным при поступлении больных в стационар ($p < 0,05$). Однако несмотря на его увеличение оно оставалось сниженным по сравнению с показателем здоровых лиц на 24%, составляя $27,00 \pm 0,80$ сек ($p < 0,001$). При включении в комплексную терапию осложненных форм диабетической ангиопатии конечностей внутриаартериальных инфузий урокиназы и мексидола, АЧТВ к 5 суткам после ее введения увеличивалось на 26,6%, к 10 суткам – на 25,5%, к 20 суткам – на 27%.

Таблица 1

Показатели гемостаза на фоне различных методов терапии осложненных форм диабетической стопы ($M \pm m$)

Показатели	Группа сравнения (n = 32)			Основная группа (n = 30)		
	5 сутки	10 сутки	20 сутки	5 сутки	10 сутки	20 сутки
Время свертывания, мин.	$3,38 \pm 0,09$	$3,48 \pm 0,10$	$3,70 \pm 0,07$	$3,68 \pm 0,12$ $p_1 < 0,05$	$3,81 \pm 0,12$ $p_2 < 0,05$	$3,98 \pm 0,10$ $p_3 < 0,05$
АЧТВ, сек.	$23,30 \pm 0,60$	$24,30 \pm 0,80$	$27,00 \pm 0,80$	$29,51 \pm 1,00$ $p_1 < 0,001$	$30,50 \pm 1,10$ $p_2 < 0,001$	$34,30 \pm 1,12$ $p_3 < 0,001$
Тромбиновое время, сек.	$13,40 \pm 0,70$	$14,04 \pm 0,80$	$14,00 \pm 0,30$	$15,21 \pm 0,45$ $p_1 < 0,05$	$16,15 \pm 0,41$ $p_2 < 0,05$	$16,60 \pm 0,42$ $p_3 < 0,001$
Фибриноген, г/л	$3,50 \pm 0,15$	$3,24 \pm 0,13$	$3,20 \pm 0,10$	$3,18 \pm 0,15$ $p_1 > 0,05$	$3,08 \pm 0,10$ $p_2 > 0,05$	$2,85 \pm 0,13$ $p_3 < 0,05$
Протромбиновый индекс, %	$90,00 \pm 1,25$	$90,41 \pm 1,10$	$89,00 \pm 0,90$	$89,80 \pm 1,15$ $p_1 > 0,05$	$89,02 \pm 1,20$ $p_2 > 0,05$	$86,00 \pm 1,23$ $p_3 < 0,05$
Антитромбин III, %	$85,00 \pm 1,25$	$88,62 \pm 1,15$	$88,00 \pm 1,20$	$94,25 \pm 1,15$ $p_1 < 0,001$	$96,70 \pm 1,12$ $p_2 < 0,001$	$97,60 \pm 1,10$ $p_3 < 0,001$

Примечание (здесь и далее): p_1 – критерий достоверности между показателями основной группы и группы сравнения на 5 сутки наблюдения; p_2 – на 10 сутки наблюдения; p_3 – на 20 сутки наблюдения

Аналогичная динамика отмечена и в показателях тромбинового времени. В первый день пребывания в стационаре оно было снижено по сравнению со здоровыми лицами ($17,10 \pm 0,10$ сек) на 24%, составляя $13,00 \pm 0,50$ сек. На 5, 10 и 20 сутки базисного лечения тромбиновое время не изменялось

по отношению исходных показателей при поступлении больных в стационар ($p>0,05$). На 20 сутки базисной терапии оно оставалось сниженным по сравнению с показателем здоровых лиц на 18% и составило $14,00\pm 0,30$ сек ($p<0,001$). Применение урокиназы с мексидолом в комплексной терапии СДС, по сравнению с базисной терапией, способствовало увеличению тромбинового времени к 5 суткам наблюдения на 4%, к 10 суткам – на 15%, к 20 суткам – на 18,6%.

Из других показателей гемостаза изучено содержание фибриногена плазмы, который при поступлении больных в стационар составил $3,72\pm 0,10$ г/л, что было на 32% ($p<0,001$) выше показателя здоровых лиц ($2,82\pm 0,08$ г/л). На 5 сутки проведения базисной терапии он не отличался от исходных данных ($p>0,05$). На 10-е сутки отмечалось снижение фибриногена на 13% ($p<0,01$) по сравнению с показателем 1 суток наблюдения. На 20 сутки базисного лечения фибриноген плазмы уменьшался на 14% ($p<0,001$) по отношению исходных показателей, оставаясь повышенным по сравнению с контролем на 13,5% и составляя $3,20\pm 0,10$ г/л ($p<0,01$). При включении в комплексную терапию урокиназы в сочетании с мексидолом уровень фибриногена плазмы к 5 и 10 суткам после ее введения не изменялся, к 20 суткам он снижался на 12,3%.

При поступлении больных в стационар протромбиновый индекс составил $90,30\pm 1,20\%$ и был выше показателя в контроле ($86,10\pm 1,10\%$) на 5% ($p<0,01$). На 5, 10 и 20 сутки базисного лечения он не изменялся по отношению исходных данных при поступлении больных в стационар ($p>0,05$). На 20 сутки наблюдения протромбиновый индекс оставался выше показателя практически здоровых лиц на 4% и составил $89,00\pm 0,90\%$ ($p<0,05$). Применение урокиназы с мексидолом в комплексной терапии СДС в основной группе к 5 и 10 суткам после их введения не оказало влияния на протромбиновый индекс, к 20 суткам приводило к его уменьшению на 3,5% (табл. 1).

Важное значение в патогенезе внутрисосудистого свертывания крови у больных с осложненными формами синдрома диабетической стопы имеет антитромбин III. Этот гликопротеин ингибирует коагуляционный каскад как по внешнему, так и по внутреннему пути, а также инактивирует тромбин [3].

Изучая показатели антикоагулянтного звена, анти-тромбина III, нами установлено, что в первые сутки наблюдения больных в стационаре его уровень составил $84,40\pm 1,10\%$ и был ниже на 14% ($p<0,001$) показателя практически здоровых лиц ($98,10\pm 1,20\%$). На 5 сутки проведения базисной терапии он не изменялся по отношению исходных показателей ($p>0,05$). На 10 сутки наблюдения анти-тромбин III повышался на 5% ($p<0,01$), на 20 сутки – на 4,3% ($p<0,05$) по сравнению с показателями при поступлении больных в стационар. Однако несмотря на его повышение на 20 сутки базисного лечения анти-тромбин III оставался сниженным по сравнению с показателем в контроле на 10,3% ($p<0,001$). Внутриа-териальное введение урокиназы с мексидолом в комплексном лечении осложненных форм диабетической ангиопатии конечностей приводило к увеличению уровня анти-тромбина III к 5 суткам наблюдения на 11%, к 10 суткам – на 9,1%, к 20 суткам – на 10,9% (табл. 1).

Из литературных данных известно, что у больных сахарным диабетом обнаружено уменьшение периода полувыведения анти-тромбина III даже при отсутствии признаков ДВС-синдрома. Снижение содержания анти-тромбина III при диабетической ангиопатии нижних конечностей потенцирует диссеминированное тромбообразование [10].

Следовательно, на фоне базисной терапии у больных с

осложненными формами диабетической стопы не происходит существенной коррекции показателей гемостаза, сохраняется тенденция к гиперкоагуляции. Это согласуется с данными литературы, где показано, что у хирургических больных, страдающих сахарным диабетом, уже при поступлении в клинику отмечается высокая степень свертывания крови вплоть до наклонности к претромбозу [4]. Это соответствует декомпенсированному типу гемостаза I степени или подострому ДВС-синдрому [2].

Таким образом, при гнойно-некротических осложненных СДС с одной стороны, наблюдается повышение коагулирующей активности крови, с другой – депрессия антисвертывающих механизмов и фибринолиза, что приводит к развитию ДВС-синдрома. Такое состояние гемостаза требует коррекции путем назначения дезагрегантов, препаратов, улучшающих реологические свойства крови, антикоагулянтов. После курса внутриа-териальных вливаний урокиназы ме-дак в сочетании с мексидолом наблюдается существенное влияние препаратов на систему коагуляции с коррекцией вышеуказанных показателей гемостаза.

Нами установлено, что на фоне нарушения гемостаза у больных с диабетической ангиопатией сосудов конечностей наблюдалась и активация процессов ПОЛ. Выявлено, что при поступлении больных в стационар МДА плазмы был увеличен по сравнению с группой здоровых лиц ($2,18\pm 0,02$ мкмоль/л) в 3,2 раза и составил $7,10\pm 0,40$ мкмоль/л. На 5 сутки наблюдения содержание МДА не изменялось ($p>0,05$), на 10 сутки – уменьшалось на 14% ($p<0,05$), на 20 сутки – на 23,2% ($p<0,001$) по сравнению с показателями при поступлении больных в стационар. Несмотря на снижение уровня МДА на 20 сутки наблюдения, он оставался значительно ниже показателя здоровых лиц. В группе пациентов, получавших урокиназу в сочетании с мексидолом, по сравнению с базисным лечением, на 5 сутки наблюдения МДА снижался на 34,2%, на 10 сутки – на 40%, на 20 сутки – на 46,2% (табл. 2).

Таблица 2

Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты на фоне различных методов терапии осложненных форм диабетической стопы ($M\pm m$)

Показатели	Группа сравнения (n = 32)			Основная группа (n = 30)		
	5 сутки	10 сутки	20 сутки	5 сутки	10 сутки	20 сутки
МДАпл, мкмоль/л	$6,54\pm 0,35$	$6,10\pm 0,30$	$5,45\pm 0,20$	$4,30\pm 0,41$ $p<0,001$	$3,66\pm 0,31$ $p<0,001$	$2,93\pm 0,31$ $p<0,001$
Кпл, мккат/л	$1,82\pm 0,15$	$2,00\pm 0,20$	$2,20\pm 0,20$	$2,80\pm 0,28$ $p<0,01$	$3,41\pm 0,32$ $p<0,001$	$4,20\pm 0,31$ $p<0,001$
СОД, ед. акт.	$0,64\pm 0,12$	$0,47\pm 0,06$	$0,41\pm 0,07$	$0,63\pm 0,12$ $p>0,05$	$0,66\pm 0,11$ $p>0,05$	$0,68\pm 0,08$ $p<0,05$

Процессам перекисной модификации липидов, белков и нуклеиновых кислот в организме противостоит АОЗ. В физиологических условиях адекватное функционирование АОЗ уравнивает постоянное течение свободнорадикальных процессов. В ферментативное звено антиперекисной защиты входит каталаза, катализирующая химические реакции, в результате которых перекиси превращаются в нетоксичные соединения. При изучении свободнорадикальных процессов при СДС выявлена депрессия АОЗ весь период наблюдения: активность каталазы плазмы была снижена при поступлении больных в стационар по сравнению с группой контроля ($5,10\pm 0,10$ мккат/л) в 3 раза и составила $7,10\pm 0,40$ мккат/л. На 5, 10 и 20 сутки на фоне базисной терапии активность каталазы плазмы не изменялась по сравнению с исходными показателями ($p>0,05$). Примене-

ние урокиназы с мексидолом в комплексной терапии СДС способствовало повышению активности каталазы плазмы к 5 суткам наблюдения на 53,8%, к 10 суткам – на 70,5%, к 20 суткам – на 90,9%.

Активность СОД в 1 сутки наблюдения не отличалась от контрольной группы ($0,61 \pm 0,03$ ед. акт) и составила $0,81 \pm 0,11$ ед. акт. ($p > 0,05$). На 5 сутки базисной терапии активность СОД не отличалась от исходных данных ($p > 0,05$). На 10 сутки СОД снижалась на 42% ($p < 0,01$), на 20 сутки – на 49,4% ($p < 0,01$) по сравнению с показателями при поступлении больных в стационар. Такая динамика каталазы плазмы и супероксиддисмутазы предполагает увеличение выраженности процессов ПОЛ. Внутриаириальное введение урокиназы с мексидолом в комплексном лечении осложненных форм диабетической ангиопатии конечностей к 5 и 10 суткам не изменяло активности СОД, однако к 20 суткам она повысилась на 65,8% (табл. 2).

Таким образом, гнойно-некротические осложнения СДС сопровождаются снижением АОЗ при одновременном увеличении интенсивности процессов ПОЛ. Изучение свободнорадикальных процессов способствует раннему выявлению метаболических нарушений в этой системе и обосновывает использование средств, обладающих антиоксидантной активностью.

На фоне нарушения гемостаза у больных с осложненными формами диабетической стопы развивались и явления эндогенной интоксикации. Интегральным показателем синдрома ЭИ общепризнанны МСМ. Являясь продуктами нормального обмена, при патологических состояниях они увеличивают свою концентрацию в плазме, становясь неспецифическими эндотоксинами. МСМ – это вещества пептидной природы, содержание которых в норме незначительно и строго контролируется организмом. Накопление МСМ происходит при усилении белкового катаболизма, активации процессов ПОЛ, повышении циркулирующих иммунных комплексов, а также при нарушении функции органов и систем, участвующих в их выведении [12].

Нами изучено содержание в плазме крови МСМ при длине волны 254 и 280 нм. В первые сутки у больных на фоне нарушения гемостаза констатированы и явления эндогенной интоксикации, что сопровождалось увеличением МСМ₂₅₄ в 2,1 раза ($0,46 \pm 0,01$ у.е.) и МСМ₂₈₀ в 1,9 раза ($0,48 \pm 0,03$ у.е.) ($p < 0,001$) по сравнению с группой здоровых лиц ($0,22 \pm 0,01$ и $0,26 \pm 0,01$ у.е. соответственно). В дальнейшем на фоне базисной терапии (на 5 сутки наблюдения) эти показатели (МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀) увеличивались, но достоверной разницы выявлено не было ($p > 0,05$). На 10 сутки базисной терапии содержание МСМ₂₅₄ уменьшалось на 15,2%, на 20 сутки – на 28,3% по отношению исходных данных при поступлении больных в стационар. Содержание МСМ₂₈₀ на 10 суткам наблюдения не изменялось ($p > 0,05$), на 20 сутки – снижалось на 23% по сравнению с показателями 1 суток. Несмотря на снижение уровня МСМ на 20 сутки базисной терапии уровень МСМ₂₅₄ превышал значения здоровых лиц в 1,5 раза, а МСМ₂₈₀ – в 1,4 раза ($p < 0,001$). В группе пациентов, получавших урокиназу с мексидолом, по сравнению с базисным лечением на 5 сутки достоверной разницы в показателях МСМ₂₅₄ не установлено, МСМ₂₈₀ снижались на 18%. На 10 сутки наблюдения уровень МСМ₂₅₄ снижался на 18%, МСМ₂₈₀ – на 21%, на 20 сутки – уровень МСМ₂₅₄ уменьшался на 27,3%, уровень МСМ₂₈₀ – на 21,6% (табл. 3).

Определение МСМ является методом оценки эндогенной интоксикации, который позволяет судить о гидрофильном компоненте токсичности. О гидрофобном компо-

ненте можно судить по альбуминовым тестам, поскольку жирорастворимые токсины могут переноситься кровью в комплексе, связанном с белками. Основным их переносчиком является альбумин. Однако при изменении физико-химических свойств крови конформационная структура молекулы альбумина может изменяться, что отражается на ССА [11]. Повышение в крови уровня жирорастворимых токсинов является особенно опасным, так как липофильные молекулы способны проникать через билипидный слой клеточных мембран, нарушая их целостность, влиять на ток ионов и внутриклеточный метаболизм.

Таблица 3

Показатели эндогенной интоксикации на фоне различных методов терапии осложненных форм диабетической стопы (М $\pm$ м)

Показатели	Группа сравнения (n=32)			Основная группа (n=30)		
	5 сутки	10 сутки	20 сутки	5 сутки	10 сутки	20 сутки
МСМ ₂₅₄	$0,47 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,01$ $p > 0,05$	$0,32 \pm 0,02$ $p < 0,05$	$0,24 \pm 0,01$ $p < 0,001$
МСМ ₂₈₀	$0,50 \pm 0,03$	$0,43 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,02$	$0,41 \pm 0,02$ $p < 0,05$	$0,34 \pm 0,01$ $p < 0,01$	$0,29 \pm 0,02$ $p < 0,01$
ОКА, г/л	$43,86 \pm 1,03$	$43,10 \pm 1,10$	$43,33 \pm 0,77$	$43,61 \pm 1,07$ $p > 0,05$	$43,52 \pm 0,72$ $p > 0,05$	$43,60 \pm 0,71$ $p > 0,05$
ЭКА, г/л	$39,92 \pm 0,98$	$39,53 \pm 0,70$	$40,11 \pm 0,35$	$40,91 \pm 0,81$ $p > 0,05$	$41,82 \pm 0,76$ $p < 0,05$	$42,97 \pm 0,32$ $p < 0,001$
ССА, %	$91,28 \pm 1,43$	$92,60 \pm 1,54$	$92,40 \pm 1,05$	$93,12 \pm 0,94$ $p > 0,05$	$96,25 \pm 1,06$ $p < 0,05$	$98,55 \pm 1,10$ $p < 0,01$
ИТ	$0,11 \pm 0,022$	$0,09 \pm 0,020$	$0,08 \pm 0,014$	$0,07 \pm 0,02$ $p > 0,05$	$0,04 \pm 0,01$ $p < 0,01$	$0,02 \pm 0,006$ $p < 0,001$

При осложненных формах диабетической стопы на фоне базисной терапии нами выявлено снижение детоксикационных свойств альбумина. Динамика альбуминовых тестов отражена в табл. 3. Уровень ОКА на протяжении всего периода наблюдения не отличался от показателей здоровых лиц ($45,80 \pm 1,02$ г/л). Однако транспортная функция альбумина зависит не столько от его уровня в плазме крови, сколько от его структурно-функциональных характеристик (т.е. способности связывать токсины), определяемых по ЭКА, которая отражает концентрацию оставшихся незанятыми токсинами альбуминовых центров. Установлено, что при поступлении больных в стационар ЭКА была низкой и составила $38,58 \pm 1,11$ г/л (контроль – $45,15 \pm 0,96$ г/л). На 5, 10 и 20 сутки наблюдения ЭКА оставалась низкой и не отличалась от исходных показателей (при поступлении больных в стационар) ($p > 0,05$).

Важное диагностическое значение для оценки степени ЭИ и прогноза течения заболевания имеет ССА, характеризующая процентное отношение доли свободных центров альбумина. Этот показатель как в начале, так и в конце наблюдения имел аналогичную динамику с ЭКА, т. е. ССА была низкой весь период наблюдения, что свидетельствует о дефиците детоксикационных возможностей и сохранении токсического синдрома. При поступлении больных в стационар ССА была снижена на 10% по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,001$) и составила $89,01 \pm 0,86\%$. На 5 сутки базисной терапии она не изменялась по отношению исходных данных ($p > 0,05$). На 10 сутки наблюдения ССА повышалась на 4% ($p < 0,05$), на 20 сутки – на 4,7% ($p < 0,01$) по сравнению с показателями при поступлении больных в стационар. Однако несмотря на ее повышение на 20 сутки базисного лечения ССА оставалась ниже показателей здоровых лиц на 5,5% ($p < 0,05$).

При этом у больных с осложненными формами СДС индекс токсичности при поступлении больных в стационар был повышен в 13 раз ($p < 0,001$) по сравнению с группой практически здоровых лиц ($0,01 \pm 0,002$). На 5 и 10 сутки на-

блюдения ИТ не отличался от исходных показателей ($p>0,05$). На 20 сутки базисной терапии он снижался по сравнению с показателем 1 суток наблюдения на 38,5% ($p<0,01$), оставаясь в 8 раз выше значений группы контроля ($p<0,001$). Высокие показатели ИТ на 20 сутки наблюдения свидетельствуют о сохранении синдрома эндогенной интоксикации.

После внутриартериальных инфузий урокиназы с мексидолом ОКА в основной группе не изменялась весь период наблюдений, не отличаясь от группы сравнения. В показателях ЭКА в основной группе на 5 сутки достоверной разницы не установлено. К 10 суткам она возрастала до $41,82\pm 0,76$ г/л, к 20 суткам – до $42,97\pm 0,32$ г/л и была на 7,1% выше, чем в группе сравнения. Повышение ССА наблюдалось с 10 суток и составило $96,25\pm 1,06\%$, к 20 суткам – $98,55\pm 1,10\%$, что выше показателей после базисной терапии на 6,7%. Индекс токсичности на 5 сутки комплексной терапии (урокиназа с мексидолом) не изменялся, на 10 сутки снижался на 55,5%, на 20 сутки – на 75%, составляя $0,02\pm 0,006$.

Для оценки кровотока в нижних конечностях у больных с осложненными формами диабетической стопы методом реовазографии изучали реографический индекс, реографический коэффициент, дикротический индекс, время общего кровенаполнения, продолжительность катакроты.

Реографический индекс, характеризующий величину и скорость притока крови в исследуемой зоне, в 1 сутки наблюдения составил $0,83\pm 0,09$ ед., что на 24,5% ($p<0,05$) ниже показателя в группе контроля ($1,10\pm 0,07$ ед.). На 5, 10 и 20 сутки на фоне базисной терапии он не изменялся по отношению к данным при поступлении больных в стационар ($p>0,05$). Низкие показатели реографического индекса после проведения базисной терапии свидетельствуют о сохранении снижения кровенаполнения в исследуемой конечности. При включении в комплексную терапию осложненных форм диабетической ангиопатии конечностей внутриартериальных инфузий урокиназы с мексидолом наблюдалось возрастание амплитуды систолической волны, и, соответственно, увеличение РИ по сравнению с базисным лечением к 10 суткам на 42,9%, к 20 суткам – на 44,7% (табл. 4).

Таблица 4

Показатели реовазограммы на фоне различных методов терапии осложненных форм диабетической стопы (М±м)

Показатели	Группа сравнения (n=32)			Основная группа (n=30)		
	5 сутки	10 сутки	20 сутки	5 сутки	10 сутки	20 сутки
Реографический индекс, ед.	$0,85\pm 0,10$	$0,84\pm 0,09$	$0,85\pm 0,09$	$0,96\pm 0,10$ $p>0,05$	$1,20\pm 0,10$ $p<0,01$	$1,23\pm 0,04$ $p<0,001$
Реографический коэффициент, ед.	$0,49\pm 0,03$	$0,48\pm 0,02$	$0,39\pm 0,04$	$0,44\pm 0,03$ $p>0,05$	$0,40\pm 0,04$ $p>0,05$	$0,38\pm 0,03$ $p>0,05$
Дикротический индекс, %	$63,6\pm 2,4$	$62,6\pm 3,0$	$62,4\pm 2,1$	$61,5\pm 1,90$ $p>0,05$	$55,40\pm 1,7$ $p<0,05$	$52,2\pm 2,0$ $p<0,001$
Время общего кровенаполнения, сек.	$0,28\pm 0,03$	$0,26\pm 0,03$	$0,25\pm 0,01$	$0,24\pm 0,04$ $p>0,05$	$0,18\pm 0,02$ $p<0,05$	$0,17\pm 0,02$ $p<0,001$
Продолжительность катакроты, сек.	$0,78\pm 0,02$	$0,76\pm 0,04$	$0,74\pm 0,03$	$0,74\pm 0,04$ $p>0,05$	$0,73\pm 0,03$ $p>0,05$	$0,71\pm 0,03$ $p>0,05$

Реографический коэффициент, отражающий тоническое состояние сосудов, в 1 сутки наблюдения составил $0,50\pm 0,03$ ед., что на 25% ($p<0,05$) выше показателя в группе практически здоровых лиц ($0,40\pm 0,03$ ед.) и указывает на увеличение тонуса сосудов. На 5, 10 сутки базисной терапии РК не изменялся ($p>0,05$), а на 20 сутки снижался по отношению к данным при поступлении больных в стационар ($p<0,05$). В группе больных, получавших внутриартериальное введение урокиназы с мексидолом в комплексном лечении осложненных форм СДС, реографический коэффициент не изменялся.

Дикротический индекс – показатель периферического сопротивления, отражающий тонус мелких сосудов, в 1 сутки наблюдения составил $65,9\pm 2,6\%$, что на 31,3% выше показателя в группе контроля ($50,2\pm 3,2\%$). На 5, 10 и 20 сутки наблюдения он не изменялся по отношению к данным при поступлении больных в стационар ($p>0,05$). Все это свидетельствует о повышении периферического сопротивления сосудов нижних конечностей. Применение урокиназы с мексидолом в комплексной терапии СДС в основной группе, по сравнению с базисной терапией, к 5 суткам не изменяло ДкИ, к 10 суткам способствовало его снижению на 11,5%, к 20 суткам – на 16,5%.

Время быстрого и медленного кровенаполнения, а соответственно и $VH_{общ}$ увеличивалось весь период наблюдения по сравнению с группой практически здоровых лиц. В 1 сутки наблюдения $VH_{общ}$ составило $0,29\pm 0,02$ сек., что на 70,6% выше должных величин ($0,17\pm 0,02$ сек.). На 5, 10 и 20 сутки на фоне базисной терапии $VH_{общ}$ не изменялось по отношению к данным при поступлении больных в стационар ($p>0,05$), что свидетельствует о снижении эластичных свойств сосудистой стенки. При включении в комплексную терапию урокиназы и мексидола $VH_{общ}$ к 5 суткам не изменялось, к 10 суткам уменьшалось на 30,8%, к 20 суткам – на 32%.

Продолжительность катакроты в 1 сутки наблюдения составила $0,79\pm 0,03$ сек., что на 13% выше показателя в группе контроля ($0,70\pm 0,03$ сек.). На 5, 10 и 20 сутки базисной терапии этот показатель не изменялся по отношению к данным при поступлении больных в стационар ($p>0,05$), что указывает на нарушение венозного оттока. Применение урокиназы и мексидола в комплексной терапии СДС в основной группе не оказало влияния на продолжительность катакроты (табл. 4).

Изменения реовазограмм у обследованных больных с осложненными формами диабетической стопы свидетельствуют о снижении кровенаполнения, повышении периферического сопротивления как крупных, так и мелких сосудов нижних конечностей, а также о нарушении венозного оттока. Включении в комплексную терапию осложненных форм диабетической ангиопатии конечностей внутриартериальных инфузий урокиназы с мексидолом способствовало увеличению РИ, снижению ДкИ и $VH_{общ}$. Такая динамика показателей является признаком улучшения микроциркуляции, уменьшения тонуса артериол, что способствует прекращению сброса крови через артериовенозные шунты и усиливает обмен веществ в тканях.

Выводы:

1. У больных с ишемическими осложнениями диабетической ангиопатии конечностей после проведения базисной терапии не происходит существенной коррекции показателей гемостаза, процессов перекисного окисления липидов и эндогенной интоксикации, что обосновывает применение средств с антикоагулянтной и антиоксидантной активностью.

2. После курса внутриартериальных вливаний урокиназы и мексидола наблюдается увеличение времени свертывания крови на 7,6%, активированного частичного тромбопластинного времени – на 27%, тромбинового времени – на 18,6%, антитромбина III – 10,9%, снижение фибриногена на 12,3%, по сравнению с базисной терапией и свидетельствует о существенном влиянии препаратов на систему коагуляции.

3. Внутриартериальное регионарное введение урокиназы с мексидолом способствует снижению реакций свободнорадикального окисления и уровня эндогенной интоксикации, важнейших патогенетических звеньев ишемиче-

ских осложнений диабетической ангиопатии. Включение препаратов в комплексное лечение осложненных форм диабетической стопы следует считать патогенетически обоснованным.

4. Применение урокиназы и мексидола способствует оптимизации регионарного кровотока, что подтверждается увеличением реографического индекса, снижением дикротического индекса, времени общего кровенаполнения и является признаком улучшения микроциркуляции, уменьшения тонуса артериол, усиления обмена веществ в тканях.

Литература

1. Балаболкин, М.И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова // Проблемы эндокринологии.– 2000.– №6.– С. 29–34.
2. Балуда, В.П. Физиология системы гемостаза / В.П. Балуда, М.В. Балуда, И.И. Дедов.– М.: Медицина, 1995.– 243 с.
3. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот.– 3-е издание.– М.: Ньюдиамед, 2008.– 292 с.
4. Грекова, Н.М. Хирургия диабетической стопы / Н.М. Грекова.– М.: Медпрактика-М., 2009.– 188 с.
5. Дедов, И.И. Диабетическая стопа / И.И. Дедов, О.В. Удовиченко, Г.Р. Галстян.– М.: Практическая медицина, 2005.– 175 с.
6. Дубинина, Е.Е. Определение активности супероксиддисмутазы / Е.Е. Дубинина // Биохимия.– 1993.– Т. 58.– № 2.– С. 268–273.
7. Егоров, Д.Ю. Природа продуктов ПОЛ, определяемая в сыворотке крови по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой / Д.Ю. Егоров, А.В. Козлов.– Деп. в ВИНТИ 30.08.88, № 6766–В-88. М. 1988.
8. Королюк, М.А. Метод определения каталазной активности / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лаб. дело.– 1988.– № 1.– С. 16–17.
9. Липин, А.Н. Совершенствование диагностики и лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук / А.Н. Липин.– СПб, 2009.– 36 с.
10. Лычев, В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / В.Г. Лычев.– М.: Медицина, 1993.– С. 50–56.
11. Миллер, Ю.И. Молекулярные основы флюоресцентного метода определения связывающей емкости альбумина сыворотки крови / Ю.И. Миллер, Г.Е. Добрецов // Клин. лаб. диагн.– 1994.– №5.– С. 20–22.
12. Николайчик, В.В. Способы определения средних молекул / В.В. Николайчик, В.В. Кирковский, В.М. Моин // Лаб. дело.– 1991.– № 10.– С. 13–18.
13. Родин, А.Н. Коррекция нарушений гемостаза при регионарном введении мексидола в комплексном лечении осложненных форм диабетической стопы: Автореф. дис. ...

канд. мед. наук / А.Н. Родин.– Саранск, 2005.– 20 с.

14. Солун, М.Н. Особенности микроциркуляторного гемостаза при сахарном диабете / М.Н. Солун, В.Ф. Киричук, Н.И. Дикт // Фундаментальные исследования.– 2008.– №6.– С. 67–69.

15. Удовиченко, О.В. Диабетическая стопа: руководство для врачей / О.В. Удовиченко, Н.М. Грекова.– М.: Практическая медицина, 2010.– 272 с.

References

1. Balabolkin MI, Klebanova EM. Rol' oksislitel'nogo stressa v patogeneze sosudistyx oslozhneniy sakharnogo diabeta. Problemy endokrinologii. 2000;6:29-34. Russian.
2. Baluda VP, Baluda MV, Deyanov II. Fiziologiya sistemy gemostaza. Moscow: Meditsina; 1995. Russian.
3. Barkagan ZS, Momot AP. Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narusheniy gemostaza. 3-e izdanie. Moscow: N'yudiamed; 2008. Russian.
4. Grekova NM. Khirurgiya diabeticheskoy stopy. Moscow: Medpraktika-M; 2009. Russian.
5. Dedov II, Udovichenko OV, Galstyan GR. Diabeticheskaya stopa. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2005. Russian.
6. Dubinina EE. Opredelenie aktivnosti superoksiddismutazy. Biokhimiya. 1993;58(2):268-73. Russian.
7. Egorov DYU, Kozlov AV. Priroda produktov POL, opredelyaemaya v syvorotke krovi po reaktsii s 2-tiobarbiturovoy kislotoy. Dep. v VINITI 30.08.88, № 6766 – V-88. M. 1988. Russian.
8. Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG. Metod opredeleniya katalaznoy aktivnosti. Lab. delo. 1988;1:16-7. Russian.
9. Lipin AN. Sovershenstvovanie diagnostiki i lecheniya bol'nykh s gnoyno-nekroticheskimi formami sindroma diabeticheskoy stopy [dissertation]. St. Petersburg (Leningrad region); 2009. Russian.
10. Lychev VG. Diagnostika i lechenie disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertyvaniya krovi. Moscow: Meditsina; 1993. Russian.
11. Miller YuI, Dobretsov GE. Molekulyarnye osnovy flyuorestantsnogo metoda opredeleniya svyazyvayushchey emkosti al'bmina syvorotki krovi. Klin. lab. diagn. 1994;5:20-2. Russian.
12. Nikolaychik VV, Kirkovskiy VV, Moyn VM. Spособы opredeleniya srednikh molekul. Lab. delo. 1991;10:13-8. Russian.
13. Rodin AN. Korrektsiya narusheniy gemostaza pri regional'nom vvedenii meksidola v kompleksnom lechenii oslozhnennykh form diabeticheskoy stopy [dissertation]. Saransk (Republic of Mordovia); 2005. Russian.
14. Solun MN, Kirichuk VF, Dikht NI. Osobennosti mikrotsirkulyatornogo gemostaza pri sakharnom diabete. Fundamental'nye issledovaniya. 2008;6:67-9. Russian.
15. Udovichenko OV, Grekova NM. Diabeticheskaya stopa: rukovodstvo dlya vrachev. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2010. Russian.