

**Запорожский медицинский университет**

**На правах рукописи**

572996

**Ковалев Алексей Алексеевич**

**Хирургическое лечение инсулинзависимого сахарного диабета  
и его хронических осложнений**

**(клинико-экспериментальное исследование).**

**(хирургия - 14.01.03)**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

**на соискание ученой степени доктора медицинских наук**

**Запорожье - 1995**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	5
Введение.....	6
<i>Глава 1. Обзор литературы</i> .....	10
1.1. Инсулинзависимый сахарный диабет и хронические диабетические осложнения как хирургическая проблема. ....	10
1.2. Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы в лечении <i>инсулинзависимого сахарного</i> диабета. Криоконсервация и создание банка культур островковых клеток .....	13
1.3. Метод депортализации кровотока поджелудочной железы в лечении инсулинзависимого сахарного диабета и его осложнений.....	23
<i>Глава 2. Характеристика наблюдений и методы исследования.....</i>	30
2.1. Общая характеристика наблюдений.....	30
2.2. Классификация хронических осложнений и показания к хирургическому лечению при инсулинзависимом сахарном диабете .....	32
2.4. Техника хирургических вмешательств.....	36
2.5. Методики обследования больных.....	38
2.6. Отдаленные наблюдения и сравнение результатов лечения.....	40
<i>Глава 3. Ксенотрансплантация культуры криоконсервированных островковых клеток поджелудочной железы в лечении инсулинзависимого сахарного диабета .....</i>	42
3.1. Экспериментальное обоснование целесообразности клинического применения культуры криоконсервированных островковых клеток поджелудочной железы .....	44
3.2. Результаты клинического применения метода ксенотрансплантации культуры криоконсервированных островковых клеток поджелудочной железы.....	55

3.3. Влияние трансплантации криоконсервированных островковых клеток поджелудочной железы на течение хронических диабетических осложнений.....	70
Глава 4. Депортализация кровотока поджелудочной железы в лечении инсулинзависимого сахарного диабета и его осложнений .....	97
4.1. Влияние депортализации кровотока поджелудочной железы на углеводный, жировой обмена, кислотно-щелочное состояние, кетогенез и <i>потребность в инсулине у больных</i> инсулинзависимым сахарным диабетом. ....	105
4.2. Влияние депортализации <i>кровотока поджелудочной железы</i> на развитие хронических диабетических осложнений .....	105
4.3. Поздние <i>тромбозы</i> венозного сплено-ренального анастомоза. Причины развития и влияние последствий на функцию печени, почки, поджелудочной железы .....	115
Глава 5. Комплексная хирургическая программа лечения больных инсулинзависимым <i>сахарным</i> диабетом.....	131
5.1. Тактика повторных и множественных ксенотрансплантаций культуры криоконсервированных островковых клеток поджелудочной железы	132
5.2. Тактика сочетанного <i>применения</i> трансплантации культуры островковых клеток поджелудочной железы и депортализации кровотока поджелудочной железы .....	138
5.3. Одновременное выполнение трансплантации островковых клеток <i>поджелудочной железы</i> , депортализации кровотока поджелудочной железы и других хирургических операций. Паратонические способы трансплантации оклпж.....	142
5.4. Результаты хирургического лечения инсулинзависимого сахарного диабета и его хронических осложнений.....	145

Заключение .....	149
Выводы.....	160
Практические рекомендации.....	163
<i>Приложение</i> .....	166
Список использованной литературы .....	184

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

1. ДКПЖ - депортализация кровотока поджелудочной железы
2. ИЗСД - инсулинзависимый сахарный диабет
3. КЩС - кислотно-щелочное состояние
- 4» ОКлПЖ - островковые клетки поджелудочной железы
5. СРА - сплено-ренальный анастомоз
- 6» ТОКлПЖ - трансплантация островковых клеток поджелудочной железы

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ.

*Инсулинзависимый сахарный диабет (1 тип) по данным экспертов ВОЗ (1987) относится к числу заболеваний, не поддающихся радикальному лечению. Необратимое развитие пролиферативной ретинопатии, нефропатии, микроангиопатии нижних конечностей, полинейропатии и других осложнений, ведущих к слепоте, терминальной стадии почечной недостаточности, гангрене нижних конечностей, "диабетической стопе" - неполный перечень причин ранней инвалидизации и смерти больных.*

Клинический опыт свидетельствует, что классическая инсулинотерапия, решив в целом проблему острых осложнений диабета, таких как кетоацидоз, не может остановить развитие хронических осложнений (16, 62, 119, 153). В связи с этим, у многих больных целесообразно сочетание консервативных и хирургических методов лечения. Аллотрансплантация поджелудочной железы совместно с почкой или без нее у диабетических больных, достигших уремической стадии нефропатии, применяется только лишь в единичных клиниках и на сегодняшний день еще не вышла из стадии клинического эксперимента. Более доступными для широкого *клинического применения являются свободная алло- или ксенотрансплантация* инсулинпродуцирующих островковых клеток поджелудочной железы (15, 16, 78, 80, 99, 102) и операция депортализация кровотока поджелудочной железы методом наложения дистального венозного спленоренального анастомоза (35,36,57). Обе *операции* могут быть применены у *больных, не достигших уремической стадии*, они обладают достаточно выраженным антидиабетическим эффектом, способны стабилизировать течение ИЗСД, остановить в ряде случаев *прогрессирование хронических диабетических осложнений*. В то же время, накопленный клинический опыт не позволяет окончательно детализировать показания и противопоказания к этим операциям, к их поэтапному и сочетанному применению.

Не изучено влияние обеих операций и их сочетания на течение различных форм и стадий диабетических микроангиопатии, при различных клинических вариантах течения ИЗСД. Не изучена целесообразность сочетания антидиабетических операции с другими хирургическими вмешательствами при ИЗСД. В литературе отсутствует сравнительный анализ эффективности трансплантации культуры ОКлПЖ в зависимости от различных способов трансплантации (внутримышечно, внутripеченочный, внутриселезеночный, в большой сальник, в круглую связку печени и др.), не изучена эффективность повторных и множественных трансплантаций. В литературе отсутствуют сообщения о создании стационарного банка культуры островковых клеток поджелудочной железы, а также об эффективных методах консервации и длительного хранения трансплантируемого материала. Наконец, не проведен сравнительный анализ эффективности консервативных и хирургических методов лечения ИЗСД. Изучение этих вопросов в настоящее время является актуальным, имеет практическое и теоретическое значение.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ.** Разработать комплексную антидиабетическую хирургическую *программу, направленного на стабилизацию инсулинзависимого сахарного* диабета и предотвращение прогрессирования хронических диабетических осложнений.

#### **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

1. Изучить влияние действия сверхнизких температур (*криоконсервации*) на способность культуры ОКлПЖ синтезировать эндогенный инсулин в условиях экспериментального диабета как *in vitro*, так и *in vivo*.

2. Изучить эффективность метода ксенотрансплантации культуры ОКлПЖ в экспериментальных и клинических условиях в зависимости от способа трансплантации, длительности хранения, условий консервации и объема трансплантируемого материала.

3. Изучить эффективность метода депортализации кровотока поджелудочной железы, частоту и причины ранних и поздних послеоперационных осложнений.

4. Изучить ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения при раздельном, поэтапном и сочетанном применении ТОКлПЖ и ДКПЖ, а также изучить возможность сочетания этих операций с другими хирургическими вмешательствами при осложненном течении ИЗСД.

5. Разработать комплексную программу и показания к оперативному лечению больных с осложненным течением ИЗСД.

**НАУЧНАЯ НОВИЗНА.** Впервые в клинике при осложненном течении ИЗСД были трансплантированы криоконсервированные ксеногенные ОКлПЖ, а также использовано сочетанное (поэтапное и одновременное) применение сразу двух антидиабетических операций, воздействующих на различные патогенетические механизмы диабета: внутripеченочная (или другие способы) трансплантации ОКлПЖ и метод ДКПЖ. В результате проведенных исследований была доказана способность островковых клеток поджелудочной железы, подвергнутых криоконсервации, синтезировать инсулин в культуральную среду (*in vitro*), а также после трансплантации способствовать обратному развитию гипергликемии и кетоацидоза у животных с экспериментальным стрептозотоциновым диабетом.

**ПРАКТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ РАБОТЫ.** Впервые, для клинического применения, был создан стационарный (г. Харьков) и регионарный (г. Запорожье) низкотемпературные банки культур криоконсервированных ОКлПЖ, позволяющие консервировать, длительно накапливать, транспортировать и применять материал в зависимости от клинической необходимости. Были конкретизированы показания к ТОКлПЖ и ДКПЖ с учетом особенностей течения ИЗСД и его осложнений. Обоснована целесообразность сочетанного и поэтапного выполнения обеих операций с целью

достижения более длительного клинического эффекта. Проведен анализ специфических осложнений и причин неудач хирургического лечения ИЗСД, даны практические рекомендации по профилактике и лечению осложнения. Ра зработаны критерии и схема отбора для оперативного лечения и последующего даспансерного наблюдения за больными с прогрессирующими диабетическими осложнениями.

**ВНЕДРЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.** Разработанная комплексная программа оперативного лечения больных с осложненным течением ИЗСД *внедрена в центре эндокринной хирургии, расположенном на базе хирургического отделения Запорожской областной клинической больницы.* Материалы диссертации включены в лекционный курс для студентов на кафедре госпитальной хирургии Запорожского медицинского университета.

**АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ.** Основные положения диссертации доложены на Республиканской конференции *"Актуальные вопросы хирургической эндокринологии"* (Иркутск, 1990); XI Всесоюзной научной конференции по трансплантации сердца, печени, почки, поджелудочной железы и других органов (Львов,1990); II Международном Конгрессе "Криобиология и Криомедицина" (Харьков, 1992); IX Всемирном Воркшопе трансплантологов (Портсмуд,1993); I (XVII) съезде хирургов Украины (Львов, 1994).

**ПУБЛИКАЦИИ.** По теме диссертации опубликовано 20 научных статей в центральных медицинских журналах и сборниках научных работ, изданы практические рекомендации.

**ОБЪЕМ И СТРУКТУРА РАБОТЫ.** *Диссертационная работа состоит из введения, 5 глав, заключения, практических рекомендаций, выводов, указателя литературы, который включает 390 наименований (152 отечественных и 238 иностранных), Диссертация изложена на 246 страницах, содержит 28 рисунков и 27 таблиц.*

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

### 1.1. ИНСУЛИНЗАВИСИМЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ХРОНИЧЕСКИЕ ДИАБЕТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КАК ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

ИЗСД в настоящее время относят к группе так называемых "болезней цивилизации". По данным экспертов ВОЗ (1987) ИЗСД страдают 20 млн. человек, у 20 млн. диабет находится в доклинической стадии и в последние годы заболеваемость имеет тенденцию к росту. За последние 50-60 лет произошло резкое изменение ожидаемой продолжительности жизни и причин смерти у больных ИЗСД. Если в доинсулиновую эру смерть от кетоацидоза или гиперосмолярной комы наступала в первые месяцы после манифестации заболевания, то в настоящее время главными причинами смерти больных считаются хронические осложнения ИЗСД (119, 152, 153).

Большинство эндокринологов (62, 153) считают, что лечение больных диабетом имеет целью обеспечение профилактики хронических осложнений (микроангиопатий и нейропатий), обеспечение *нормальной* психосоциальной адаптации больного, исключение гипогликемии или других осложнений лечения. Несмотря на то, что опыт применения инсулинотерапии насчитывает 70 лет, эти цели в своем полном объеме остаются недостижимыми и в настоящее время.

ИЗСД, начинаясь как болезнь обмена, заканчивается как *сосудистая* патология (59-63). Диабетические ангиопатии являются наиболее частой причиной *инвалидности* и смертности больных диабетом. Так, частота диабетической нефропатии (гломерулярной микроангиопатии) колеблется от 6 до 50% (62), а сама диабетическая нефропатия является главной причиной смерти при *ювенильном* диабете: от 30 до 50% больных, заболевших в юношеском возрасте, умирают от почечной недостаточности. При этом 80% больных с развившейся нефропатией, умирают от уремии, 10% - от инфаркта миокарда, 10% от других причин (152).

Диабетическая ретинопатия остается одним из наиболее частых и прогностически неблагоприятных проявлений универсальной диабетической микроангиопатии\* Слепота у больных ИЗСД развивается в 25 раз чаще, чем у не страдающих этим заболеванием (59,66), 74% больных обречены на значительное снижение зрения, 6-12% - на *практически полную слепоту\** Диабетическая ретинопатия - причина 12% случаев слепоты во всех возрастных группах и 20% случаев появившейся слепоты в возрасте от 45 до 74 лет (119)\* В последние десятилетия частота ретинопатии растет\* По данным ВОЗ (1987) у трети больных ИЗСД при длительном течении болезни развивается выраженная ретинопатия с нарушением или полной потерей зрения\* В целом, у больных диабетом слепота наблюдается в 20 раз чаще (62).

Сосудистые нарушения в голени и стопе на фоне дистальной нейропатии ("диабетическая стопа") приводят к септическому некрозу, изъязвлению и гангрене (96, 97, 117)\* Последняя у больных диабетом встречается в 50 раз чаще, чем в общей популяции. Диабетическая стопа становится причиной *половины* случаев нетравматических ампутаций (119)\*

Частота мозгового инсульта у больных ИЗСД выше, чем в той же возрастной популяции не страдающих данным заболеванием\* Диабет увеличивает риск инсульта в 3 раза (62), а по данным вскрытий частота ишемических инсультов у больных диабетом оказалась выше на 50% (119)\*

Диабетическая кардиомиопатия (поражение миокарда, обусловленное нарушением метаболизма, нейропатией и микроангиопатией), приводящая к дистрофии миокарда и коронарной недостаточности, по уточненным данным ВОЗ является причиной смерти у 50% больных сахарным диабетом. Развитие ангиопатий и нейропатий при ИЗСД - взаимообусловленные процессы. Диабетическая нейропатия причиняет тяжелые страдания больным, являясь причиной болей, мышечной слабости или нарушения функции кишечника и мочевого пузыря (49, 126, 152, 153).

Таким образом, диабетическая нефропатия, ретинопатия, микроангиопатия нижних конечностей, полинейропатия (дистальная и висцеральная), кардиомиопатия, энцефалопатия, "диабетическая стопа" - вот неполный перечень хронических диабетических осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и смерти больных при ИЗСД. Профилактика и лечение этих осложнений, а также обеспечение нормальной психосоциальной адаптации больного и предотвращение эпизодов спонтанных гипогликемий являются основными задачами диабетологии.

Условием успешной профилактики и терапии диабетических ангио- и нейропатий является стойкая компенсация сахарного диабета (61, 153). В то же время, многолетний опыт традиционных методов лечения ИЗСД свидетельствует, что даже в оптимальных условиях не удается достичь полной нормализации уровня глюкозы в крови обычными методами введения эндогенного инсулина (381). Существующие методы инсулинотерапии не приводят к стойкой компенсации, ликвидации метаболических нарушений и, следовательно, не позволяют предупредить сосудистые и неврологические поражения (59, 60, 63, 64). Более того, работами Steiner G., 1981, Vinters И. et al., 1984 убедительно доказано наличие сосудоповреждающего действия экзогенной и эндогенной гиперинсулинемии, а также показано стимулирующее влияние инсулина на пролиферацию эндотелия и гладких мышц (359, 381). Попытки лечения ИЗСД с помощью всевозможных автоматических дозаторов инсулина в настоящее время практически всеми оставлены из-за часто развивающегося амилоидоза и жировой дистрофии (62). Исходя из сосудоповреждающего действия гиперинсулинемии, как считают Stout R., 1979 и другие диабетологи, всякое снижение дозы инсулина следует расценивать как положительный фактор.

Понимание неадекватности существующих терапевтических схем обусловило поиски новых, хирургических, подходов к лечению ИЗСД.

Операции при ИЗСД условно разделяют на трансплантационные: свободная трансплантация культуры островковых клеток поджелудочной железы (12, 13, 15, 16, 101, 102, 124, 126, 293, 294, 296), аллотрансплантация панкреатодуоденального комплекса или сегмента поджелудочной железы (361, 362, 363, 364), аллотрансплантация почки и поджелудочной железы (369) и нетрансплантационные - депортализация кровотока поджелудочной железы методом наложения дистального венозного сплено-ренального анастомоза (29-39, 51-57).

Из-за строго ограниченных показаний, нерешенных технических, организационных, юридических аспектов, необходимости проведения иммуносупрессивной терапии, высокой послеоперационной смертности, а также *низкой годичной выживаемости трансплантата*, аллотрансплантация поджелудочной железы в сочетании с трансплантацией почки или без нее до сих пор применяются в единичных клиниках у ограниченного количества больных (367, 368). Наибольший мировой опыт органной трансплантации поджелудочной железы у диабетических больных имеет Университет в *Миннеаполисе, Миннесота* (369). В отечественной литературе имеются сообщения о 6 трансплантациях поджелудочной железы и почки: 4 выполнены в НИИТиИО (г.Москва), 2 - в Рижском центре трансплантации. Во всех наблюдениях результаты были неудовлетворительными.

Более доступными для широкого клинического применения являются алло- или ксенотрансплантация островковых клеток поджелудочной железы (ТОКлПЖ) и депортализация кровотока поджелудочной железы (ДКПЖ).

## 1.2. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОСТРОВКОВЫХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА. КРИОКОНСЕРВАЦИЯ И СОЗДАНИЕ БАНКА КУЛЬТУР ОСТРОВКОВЫХ КЛЕТОК.

Впервые взвесь интактных островков с помощью обработки ткани поджелудочной железы коллагеназой получил Moskalewski (1965) - цит. по Вгое

P.J., 1981 (191). В 1972 году Ballinger и Lacy доказали антигликемический эффект трансплантации культур островков Лангерганса путем введения их в количестве 400-600 интраперитонеально крысам с экспериментальным стрептозотоциновым диабетом (296). Применение метода пересадки взвеси *островков Лангерганса* в клинику начато с 1977 года Sutherland с использованием поджелудочной железы эмбрионов (367). Клетки вводили одним из трех способов: внутримышечно, внутрибрюшинно, интрапортально. Во всех случаях наблюдали снижение необходимой дозы инсулина, что свидетельствовало о функциональной полноценности трансплантата.

В дальнейшем углубленное изучение метода трансплантации ОКлПЖ было проведено в Советском Союзе - в основном в двух центрах: **НИИ-ТриО** (12-17, 121-125, 145-157) и Киевском **НИИ** эндокринологии и обмена веществ МЗ Украины (77-83). Благодаря исследовательской работе двух центров уже к концу 1989 г. число трансплантаций ОКлПЖ в СССР превысило 1000.

Принципиальными моментами, позволившими добиться достаточно выраженного *антидиабетического* эффекта после ТОКлПЖ у *большого* числа реципиентов являются: 1. применение материала, полученного из **плодных** поджелудочных желез не только человека, но также свиньи и *крупного* рогатого скота; 2. **кушлзвнфование** ОКл перед трансплантацией в течение 7-10 суток (13, 17, 18, 99, 123, 125, 156, 163, 174, 175, 181, 229, 290, 360). Материал, полученный из поджелудочных желез взрослого донора,

применяется в настоящее время только лишь в случаях ауторансплантации при дистальной *резекции поджелудочной* железы или при панкреатодуоденальной резекции (158, 200, 284). Во всех остальных случаях алло- или ксенотрансплантации используется ткань эмбриональной поджелудочной железы. Преимуществами эмбриональной или плодной поджелудочной железы являются высокое содержание эндокринной ткани (40%, в отличие от 1% во "взрослой" *поджелудочной* железе), а также низкая

иммуногенность (12, 14). Необходимый материал получают при абортах, прерывании беременности по медицинским, социальным показаниям или при малом кесаревом сечении (15, 148, 149). В последние годы все чаще для трансплантации применяется материал, полученный из плодных поджелудочных желез свиньи, *крупного рогатого скота* или *кроликов* (122, 125). Доказано, что результат алло- и ксенотрансплантаций ОКлПЖ принципиально сходны (16, 17, 18, 81, 124, 125).

Необходимость культивирования ткани поджелудочной железы перед трансплантацией доказана работами многих авторов (9, 10, 12, 15, 24, 77, 86, 123, 250, 293, 294, 295, 296, 330, 369, 374, 375). В отличие от микрофрагментов поджелудочной железы, культура ОКлПЖ имеет преимущества, так как в процессе культивирования на среде Хенкса или среде 199 ткань железы освобождается от ацинарной ткани и "лейкоцитов-пассажира", участвующих в инициации реакции иммунного конфликта (14, 295). Наряду со снижением иммуногенности трансплантируемого материала, в процессе культивирования существенно увеличивается удельный вес эндокринных, островковых, клеток поджелудочной железы, что несомненно повышает антигликемический эффект трансплантации (12, 16).

*Показаниями для свободной алло- или ксенотрансплантации ОКлПЖ в настоящее время считают тяжелое течение ИЗСД (73, 24, 87, 325, 356) с прогрессирующими осложнениями - ретинопатией (45, 66, 127, 192, 197, 205, 206), нефропатией (67, 72, 240, 271, 332, 343), полинейропатией (379), микроангиопатией нижних конечностей (91, 111), автономной нейропатией (128, 351), синдромом диабетической стопы (114, 117), а также лабильный диабет с частыми приступами гипогликемии (241), нейрогликопеническая энцефалопатия (116), состояния, приближающиеся к инсулинорезистентности (133), гнойные хирургические осложнения при диабете (89, 103). ТОклПЖ применяют как дополнение к основному хирургическому вмешательству у больных ИЗСД с целью профилактики послеоперационных*

осложнений (101, 117). Розенталь РЛ. и соавт., 1985 (115) дополняет трансплантацией ОКлПЖ аллотрансплантацию трупной почки у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, а также рассматривает ТОКлПЖ как метод предоперационной подготовки при ИЗСД. Имеются сообщения (27, 130) о положительном влиянии ТОКлПЖ на течение беременности при ИЗСД. Метод был применен также для лечения осложнений диабета у детей (11, 110).

Противопоказаниями к свободной ТОКлПЖ считают декомпенсацию диабета, септическое состояние, активацию хронических инфекций, в частности туберкулез, а также обострение хронического пиелонефрита (15, 114, 148).

*Нерешенным остается вопрос о способе трансплантации. Из-за технической простоты, отсутствия осложнений наиболее предпочтительным считается внутримышечный (в прямую мышцу живота) путь введения (16). В клинике используются также внутрибрюшинный (285), в большой сальник (167, 388), внутриаортальный (21, 22), внутриселезеночный (13), интрагемический (336) методы трансплантации. В эксперименте выполнялась ТОКлПЖ под капсулу почки (173, 203, 242, 269, 315, 373), в печень (84, 164), интрапортально (210, 211, 242, 276, 387), в селезенку (172, 199, 200, 269, 317), эндоваскулярно в легочные сосуды (76), в яичко (36, 311, 346, 354), в переднюю камеру глаза (5, 135). Некоторыми авторами (79, 93, 218, 269, 281, 315, 321) проведен глубокий сравнительный анализ различных методов трансплантации ОКлПЖ. При этом в эксперименте предпочтение отдавалось внутripеченочному, внутрияичковому и под капсулу почки методам трансплантации, однако отмечалось, что при внутripортальной трансплантации возможно развитие тромбоза воротной вены и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (168).*

Клинический эффект алло- и ксенотрансплантации ОКлПЖ был изучен многими исследователями (1, 2, 4, 9, 11-16, 19-23, 43, 71, 72, 73, 77-83, 99-

104, 120-129, 293-296, 372-374, 300-369). Временное состояние инсулин-независимости у реципиентов было получено в единичных наблюдениях и не расценивалось как достижение окончательных результатов. Во всех остальных случаях суточная доза инсулина временно (на период функционирования *трансплантата*) *снижалась или же оставалась прежней* (12, 21, 22, 72, 100, 141). Таким образом, применяя метод свободной алло- или ксенотрансплантации ОКлПЖ, клиницисты ставят перед собой цель не излечение от диабета и достижение состояния инсулиннезависимости, а предотвращение прогрессирования хронических диабетических осложнений.

Доказано положительное влияние метода на течение диабетической ретинопатии. Так, А.И.Данилова, 1990 (44, 45) при биомикроскопическом исследовании конъюнктивальной микроциркуляции после трансплантации ОКлПЖ отметила увеличение количества капилляров, снятие спазма артериол, уменьшение агрегации форменных элементов крови, периваскулярного отека, ускорение кровотока. Офтальмоскопическая картина глазного дна характеризовалась побледнением микроаневризм, резорбцией мелкопятнистых, уменьшением величины крупнопятнистых геморрагий, плаэморрагий, снятием ретинального отека. Подобные положительные изменения на глазном дне, *наблюдавшиеся в течение 6-9 месяцев, а также повышение остроты зрения у 60-70% больных* наблюдали и другие исследователи (127, 197, 206).

Влияние алло- и ксенотрансплантации ОКлПЖ на течение диабетической нефропатии изучено в эксперименте (240, 271, 343) и в клинике (67, 72). *В исследовательских работах убедительно доказано уменьшение размеров клубочков почек, уменьшение альбуминурии, нормализация артериального давления, улучшение функциональных показателей почек по данным радио-нуклидной ренографии у больных 1-1! степенью нефропатии, а также регрессия гликогенового нефроза* (343). Положительный эффект *наблюдался спустя 2-3 недели после пересадки и длился от 3-4 до 8-10*

месяцев, в среднем 5-6 месяцев. Осморегулирующая функция почек после ТОКлПЖ была изучена в работах Ивановой З.Я. и соавт., 1987 (67).

Наряду с улучшением картины глазного дна и стабилизацией диабетической нефропатии после ТОКлПЖ отмечается улучшение показателей периферического кровотока, что регистрировалось данными реовазографии, капилляроскопией (91). Стабилизация вазомоторных нарушений и клинических признаков микроангиопатии нижних конечностей отмечены у 73% больных, улучшение показателей периферической микроциркуляции - у 22%. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях (90, 115).

Положительное влияние ТОКлПЖ на течение дистальной нолинейропатии, проявляющееся в исчезновении болей и парестезий в нижних конечностях отмечено в работах van der Vliet J.A. et al., 1988 (379). Словеснова Т.А. и соавт., 1990 (128), Васюкова Е.А. и соавт., 1985 (25) в клинике, а Schmidt R.E., Phirad S.B., Olack B.E., 1989 (351) и некоторые другие исследователи (352) в эксперименте доказали положительный эффект пересадки ОКлПЖ на висцеральную нейропатию: через 2-3 месяца после операции у больных с диабетической кардиопатией полностью исчезали болевые ощущения в области сердца и постоянное усиленное сердцебиение, у некоторых больных *клинические проявления* стали менее интенсивными, а лечение адреноблокаторами - более эффективным. У 50% больных с диабетической энтеропатией эпизоды диареи после операции стали редки, а затем полностью исчезли.

Работами Мамадалиева Ш.Х. и соавт., 1991 (92) показано улучшение *процессов пристеночного пищеварения* после ТОКлПЖ. Макаренко Т.Н., Бойко Н.И. и соавт., 1990 (89) с хорошим эффектом применяли ТОКлПЖ с целью коррекции гликемии при гнойной хирургической инфекции (острый холецистит, абсцессы, флегмоны). Розенталь Р.Л., Закревский В.А. и соавт., 1988 (117) расширяют показания к ТОКлПЖ у больных диабетом за счет *влажной гангрены нижних конечностей, послеоперационных нагноений*

ран, других гнойных заболеваний, что позволило ему сократить сроки лечения этих больных на 10-12 дней.

Многими авторами (116, 241) подчеркивается хороший клинический эффект в виде исчезновения эпизодов спонтанных гипогликемий у больных *с лабильным течением ИЗСД*,

Некоторыми клиницистами (69, 178) накоплен опыт повторных ТОКлПЖ. Анализ полученных результатов свидетельствует, что в целом после повторных алло- или ксенотрансплантаций ОКлПЖ лечебный эффект выражен практически в той же степени, что и после первой трансплантации (16),

Для предупреждения острых кризов отторжения клеточных трансплантатов *некоторые исследователи (157, 165, 176, 181, 236, 204,208) в пост-*трансплантационном периоде в качестве иммуносупрессанта применяют циклоспорин А (Сандиммун), однако работами Шумакова В.И., В.Н. Блюмкина (15, 16, 145-150) и других авторов (199), в том числе и зарубежных (355), убедительно доказано отсутствие необходимости проведения иммуносупрессивной терапии при применении эмбрионального культивированного материала - как в варианте алло- так и ксенотрансплантации.

Механизм антидиабетического эффекта свободной алло- или ксенотрансплантации ОКлПЖ до конца не изучен. Margolis R.N. et al изучили процессы регуляции метаболизма гликогена в печени. Кроме этого, изучалось влияние пересаженных островков на содержание С-пептида в крови (16, 132), при этом четкой корреляции между клиническим эффектом и *нарастанием содержания С-пептида обнаружено не было (16)*, Не обнаружено также корреляции между изменением титра антител к поверхностному антигену островковых клеток с изменением течения ИЗСД после трансплантации (16). Павловским М.П. и соавт., 1989 (100, 103) изучались клинические данные после трансплантации в сопоставлении с уровнем контринсулярных гормонов в плазме, уровнем липоперекисления и

антиоксидантной активностью. Словесновой Г.А. (129) и другими (1, 2, 4, 20, 107, 108, 138, 143) тщательно изучено состояние клеточного и гуморального иммунитета в ответ на трансплантацию алло- и ксеноостровков, Арбузова М.И и соавт., 1991 (5) изучили содержание иммунореактивного инсулина в ответ на трансплантацию *ОКлПЖ*.

В настоящее время механизм антидиабетического действия культуры ОКлПЖ объясняется двумя гипотезами (16). Первая, в какой-то мере общепринятая гипотеза, оценивает трансплантацию ОКлПЖ как метод заместительной инсулинотерапии. Согласно второй гипотезе (26, 170, 254, 309, 390) в плодных культивированных островках имеются "факторы роста", или метаболические факторы, которые участвуют в возникновении реакции собственной поджелудочной железы на трансплантацию. Данная реакция может выражаться в пролиферации клеток-предшественников, локализованных экстраинсулярно, в развитии новых генераций  $\beta$ -клеток из протокового эпителия или так называемых ацино-инсулярных комплексов (16). Убедительных данных в пользу той или иной гипотезы до сих пор получено не было.

Таким образом, свободная алло- или ксенотрансплантация культур ОКлПЖ на сегодняшний день может считаться достаточно эффективной антидиабетической операцией. Применение материала, полученного из поджелудочных желез плодов человека, свиньи или крупного рогатого скота с последующим культивированием, позволяет если и не добиться состояния инсулиннезависимости, то существенно снизить суточную дозу инсулина, стабилизировать, а в ряде случаев способствовать обратному развитию хронических диабетических осложнений и кроме того - также устранять эпизоды спонтанных гипогликемий при лабильном течении диабета.

В то же время, метод свободной ТОклПЖ не лишен недостатков. Большинство исследователей (13, 16, 78, 83, 141, 148) отмечают относительно короткий срок функционирования трансплантата -от 3-4 до 10-12 месяцев.

Затем, по данным этих авторов, состояние больных возвращается к исходному, регрессируют диабетические осложнения, увеличивается доза инсулина. Этот фактор, а также недостаточно выраженный антигликемический эффект трансплантации при далеко зашедших стадиях ретинопатии и нефропатии в какой-то мере ограничивают применение *культуры* ОКлПЖ в клинике.

Из нерешенных *проблем алло- и ксенотрансплантации культур ОклИЖ* выделяют следующие. До сих пор не детализированы показания к применению данного метода в зависимости от особенностей клинического течения и стадии осложнений ИЗСД, до конца не проанализированы преимущества того или иного способа трансплантации ОКлПЖ; в литературе нет анализа специфических осложнений, способов их профилактики и лечения, не разработаны методы реабилитации больных, перенесших трансплантацию, а также не определены оптимальные сроки повторных трансплантаций. Не определено четкое место метода трансплантации ОКлПЖ в комплексной программе лечения больных ИЗСД, не обусловлена необходимость сочетания трансплантации ОКлПЖ с другими антидиабетическими операциями. Наряду с нерешенными теоретическими вопросами, такими, как *определение объективных критериев сроков функционирования* трансплантата, а также объяснение антигликемического эффекта трансплантации культуры ОКлПЖ, до сих пор не решена одна из главных проблем - проблема консервации, накопления, длительного хранения и транспортировки культивированного материала, то есть проблема создания *межрегионального банка культур островковых клеток поджелудочной железы*.

Необходимость быстрого клинического использования приготовленной культуры ОКлПЖ существенно снижает число возможных трансплантаций. С другой стороны, попытки сохранения островковых клеток в культуральной среде в ожидании подходящего реципиента *существенно увели-*

чивали сроки тепловой и общей ишемии клеток, что снижало их функциональную активность. Многими авторами (9, 10, 12, 372) высказывалась идея необходимости создания динамического банка культур ОКЛПЖ, накопление материала для трансплантации в котором осуществлялось на протяжении многих дней, причем материал *получали* последовательно из поджелудочных желез различных плодных доноров.

Наиболее перспективным направлением, *однако*, явился метод *нротра*-мированного замораживания (криоконсервация) с последующим хранением материала в жидком азоте при сверхнизких температурах (46, 173, 196, 203).

Первые попытки криоконсервации культуры *ОКЛПЖ* в эксперименте были предприняты Mezzogiomo et al., 1979, а также Kemp LA., Caine R., 1982, *которые на примере* реверсии экспериментальной диабета у крыс Спрейг-Доули и Льюис доказали способность ОКЛПЖ сохранять свою функциональную активность при замораживании по медленному графику в присутствии криопротектора димекевда.

В единичных отечественных (46) и множественных зарубежных (173, 196, 203, 217, 219, 220, 222, 261, 274, 275, 278, 287, 288, 322, 331, 334, 339, 340, 341, 342, 347, 348, 360, 361, 371, 372, 380, 383, 385, 387, 389) литературных источниках имеются сообщения о криоконсервации островков Лангерганса с целью их трансплантации в эксперименте. Приведено описание сложных низкотемпературных биотехнологий, изучены пути возможного применения и инженерного содействия. Из всего многообразия литературных данных только в одной работе (274) приводятся сведения об успешной длительной *криоконсервации и трансплантации* человеческой эмбриональной поджелудочной железы. В остальных исследованиях применялась модель ксено-трансплантации на экспериментальных животных со стрептозотоциновым сахарным диабетом.

Особое значение по созданию прообраза низкотемпературного банка криоконсервированных ОКЛПЖ имеют работы *Rajotte et al.* В одной из

работ (1981 год) описан случай транспортировки криоконсервированных ОКлПЖ крысы самолетом из Эдмонта (Канада) в Сент-Луис (США)» Предварительно изолированные и подвергшиеся программному замораживанию ОКлПЖ после транспортировки были разморожены и трансплантированы в печень через воротную вену крысы той же линии. Наступила полная реверсия диабетического статуса. Этой и другими работами были созданы важные предпосылки для создания низкотемпературного банка криоконсервированных ОКлПЖ с целью их успешной клинической трансплантации больным сахарным диабетом.

Однако, несмотря на то, что в клинике уже используются криоконсервированные гепатоциты, тиреоциты, спленоциты, и некоторые другие клетки, сообщения о клиническом использовании ОКлПЖ, подвергнутых программированному глубокому замораживанию, отсутствуют. Это делает актуальной работу по получению, клиническому применению, изучению ближайших и отдаленных результатов трансплантации криоконсервированных ОКлПЖ, а также сравнение клинического эффекта трансплантации криоконсервированных и нативных ОКлПЖ. Создание межрегионального низкотемпературного банка криоконсервированных ОКлПЖ имеет большое практическое значение.

### 1.3. МЕТОД ДЕПОРТАЛИЗАЦИИ КРОВОТОКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Принципиально *новым способом хирургической коррекции метаболизма при сахарном диабете* является разработанный по предложению Э.И.Гальперина в лаборатории хирургии печени и желчных путей I ММИ им. И. М. Сеченова метод депортализации кровотока поджелудочной железы (ДКПЖ) наложением дистального венозного сплено-ренального анастомоза (29 - 42).

Физиологический смысл предложенной операции основывается на общепринятой в настоящее время *бигормональной теории* ИЗСД, сформули-

рованной в 1974 -1976 гг. Unger R.H. (377,378). Согласно этой теории, наряду с недостаточностью инсулина большую роль в патогенезе сахарного диабета, развитии метаболических нарушений и связанных с ними хронических осложнений (микроангиопатий) играют контринсулярные гормоны и в первую очередь глюкагон, *Впервые в клинике при осложненном течении ИЗСД были трансплантированы криоконсервированные ксеногенные ОКЛПЖ, а также использовано сочетанное (поэтапное и одновременное) применение сразу двух антидиабетических операций, воздействующих на различные патогенетические механизмы диабета: внутривисцеральная (или другие способы) трансплантации ОКЛПЖ и метод ДКПЖ. секретируемый в ос-клетках поджелудочной железы.* В настоящее время большинство авторов *отводят глюкагону одно из ведущих мест в развитии декомпенсации* диабета (59-64). Так, у больных ИЗСД в стадии декомпенсации содержание глюкагона превышало норму на 466%, а в стадии компенсации - на 158% (62).

Основная роль глюкагона при диабете заключается в том, что он усиливает *последствия дефицита инсулина, а при диабетическом кетоацидозе усиливает кетогенез в печени* (153). Последствиями поступления в печень большого количества глюкагона при недостатке инсулина являются преобладающие эффекты эндогенного глюкагона: гликогенолиз, неоглюкогенез, липолиз, протеолиз (34,35). Нарушенное физиологическое молярное соотношение инсулин/глюкагон в крови воротной вены во многом определяет причину трудности достижения стабильного клинического эффекта у больных сахарным диабетом при экзогенном пути введения инсулина (35).

Исходя из положения о ведущем значении гиперглюкагонемии при отсутствии или недостатке инсулина современные комплексные схемы лечения сахарного диабета, как считают Ефимов А.С. (62,64), Felig F., Baxter J.D. (153) должны *включать применение средств, подавляющих-*

секрецию контринсулярных гормонов, в первую очередь - глюкагона. В то же время, как отмечают те же авторы, эффективных средств воздействия на гиперглюкагонию нет. Попытки применения соматостатина, снижающего уровень глюкагона в плазме ограничены ингибирующим влиянием соматостатина на некоторые функции пищеварительного тракта и на секрецию инсулина (62), что делает применение данного метода *бесперспективным*.

В связи с этим, метод селективного отведения венозной крови, оттекающей от поджелудочной железы и содержащий большое количество глюкагона, в общий кровоток (куда поступает экзогенный инсулин), является патогенетически оправданным, а клиническое изучение этого метода *актуальным*. Как считают Э.И.Гальперин и соавт., (34,36), Т.Г.Дюжева (57), предложенная операция не является альтернативным методом лечения, но и не рассматривается как простой, механистический путь решения проблемы. Цель ее - скоординировать процессы саморегуляции в ответ на вводимый извне инсулин, уменьшить относительную недостаточность инсулина в печени, улучшить гормональные взаимодействия в тканях, от которых зависит функция основных ферментативных систем обмена.

*Наиболее оптимальным путем депортализации кровотока поджелудочной железы является наложение дистального венозного спленоренального анастомоза (29, 30, 31, 32). В то же время, некоторые авторы (113, 137) сообщают также о применении других видов венозных анастомозов: сплено-кавального, мезентерико-рэнального. При невозможности наложить анастомоз по техническим причинам допустима перевязка селезеночной артерии и вены в средней трети (57). Для улучшения функции печени после наложения сплено-рэнального анастомоза Проценко Я.В. и соавт. (113) считают целесообразным выполнять ее артериализацию с помощью создания артерио-венозного анастомоза между нижней брыжеечной веной и одной из ветвей нижней брыжеечной артерии.*

Работами Гальперина Э.И., Шраера Т.И., Дюжевой Т.Г., Докучаева К.В., Проценко Н.В., Петровой Л.П., Петренко Т.В., Розиной Н.С. и других (29-42, 47-57, 105, 106, 131, 144) изучено состояние углеводного, жирового, белкового обмена после операции у больных ИЗСД. Анализ полученных *результатов свидетельствует о метаболической компенсации диабета*, проявляющейся в снижении гликемии, глюкозурии, исчезновении кетоновых тел в моче, *снижении триглицеридов и свободных жирных кислот*. После операции отмечена нормализация соотношения гормонов-антагонистов, в ряде случаев - повышение уровня С-пептида (57). Возрастание напряжения кислорода в тканях и снижение периферического сопротивления на сосудах голени при реоплетизмографии (53, 57) свидетельствовало об улучшении микроциркуляции и использования кислорода тканями.

Авторы обнаружили благоприятное воздействие ДКПЖ на течение диабетической ретинопатии (34-42), нефропатии (34, 36, 55, 57), функциональное состояние миокарда (105). При этом у части больных отмечено существенное снижение в потребности экзогенного инсулина, а у части больных доза инсулина оставалась прежней, но динамика жалоб и хронических осложнений была положительной (57, 139, 140).

В *диссертационной и других работах Докучаева К.В.*, (47, 48, 49, 50) на основании динамики показателей вегетативной иннервации сердца, изученной с помощью оригинальных методик, доказано положительное влияние операции на диабетическую автономную нейропатию.

Как показали некоторые исследователи (52-57,106,144) депортализация кровотока поджелудочной железы не приводила к снижению портального кровотока, ухудшению показателей печеночных проб и функции почек.

Хороший антидиабетический эффект ДКПЖ наблюдается в среднем у 76% больных ИЗСД (34, 36, 57). Как показали углубленные исследования Чевокина А.Ю. (139,140) с помощью селективной ангиографии причиной отсутствия эффекта в отдаленные после операции сроки является облите-

рация сплено-ренального анастомоза, а также наличие так называемого порто-портального сброса, при котором по коллатеральным ветвям между желудочно-селезеночным и воротно-кишечным сегментами кровь из поджелудочной железы шунтируется в воротную вену (репортализация). Результаты исследования позволили автору модифицировать методику ДКПЖ и рекомендовать в дополнение к наложению сплено-ренального анастомоза перевязку основных экстраорганных путей коллатерального кровотока - левой желудочной и левой желудочно-сальниковой вен (40, 41). В то же время, в приведенных литературных источниках рекомендации по ведению больных ИЗСД с облитерированным сплено-ренальным анастомозом в отдаленные сроки после операции отсутствуют.

Таким образом, с момента выполнения первой операции ДКПЖ (март 1985) накоплен определенный фактический материал, позволяющий сделать заключение, что ДКПЖ, улучшая углеводный, жировой обмен, приводя к более физиологичному соотношению инсулин/глюкагон, нормализуя периферическую микроциркуляцию и устраняя проявления автономной диабетической нейропатии, обладает достаточно выраженным антидиабетическим эффектом. Не являясь радикальной, эта операция все же положительным образом воздействует на некоторые патогенетические звенья ИЗСД и способна препятствовать прогрессированию хронических осложнений диабета.

В то же время, многие проблемы, связанные с ДКПЖ, далеки от разрешения. До конца не определено место ДКПЖ в ряду других антидиабетических операций, не проведен сравнительный анализ результатов операции с результатами консервативных методов лечения, с результатами трансплантации ОКлПЖ. Не обоснована целесообразность сочетания ДКПЖ и ТОКлПЖ, не определена лечебная тактика у больных с облитерированным сплено-ренальным анастомозом.

Как научная проблема метод ДКПЖ признан актуальным и перспективным, что позволило ему занять второе место на конкурсе исследовательских научных программ по сахарному диабету (Los-Angeles, 1992). В то же время, в клинике операция находит пока ограниченное применение. Несмотря на то, что ДКПЖ выполняют в отделениях эндокринной хирургии Москвы, Кемерово, Ярославля, Челябинска, Новосибирска, Ставрополя, а на Украине - в Харькове, Луганске и Запорожье, общее количество выполненных операций согласно регистру невелико (57). Полученные предварительные результаты свидетельствуют о перспективности данного направления и диктуют необходимость проведения дальнейших научных и практических исследований.

*Таким образом, как свидетельствует мировой опыт, классические методы лечения, такие как инсулинотерапия, решив в целом проблему острых осложнений диабета (кетоацидоз), не смогли решить проблемы хронических осложнениях ИЗСД (ретинопатия, нефропатия, микроангиопатия нижних конечностей, полинейропатия и других). Это привело к изменению структуры причин инвалидности и смертности больных ИЗСД, сделало актуальной разработку новых, нетрадиционных, хирургических методов лечения. На сегодняшний день наиболее доступными для широкого клинического применения являются алло- или ксенотрансплантация культуры инсулинпродуцирующих ОКлПЖ и метод ДКПЖ. Накопленный опыт убедительно свидетельствует о достаточно выраженном антидиабетическом эффекте обеих операций. Несмотря на то, что с помощью этих операций не удается достичь состояния инсулиннезависимости, всеми исследователями отмечается факт стабилизации течения диабета а также его хронических осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. У большинства больных при этом уменьшается потребность в экзогенном инсулине.*

К недостаткам метода ТОКлПЖ относят сравнительно короткий срок функционирования трансплантата (8-10 месяцев), к недостаткам ДКПЖ - облитерацию сплено-ренального анастомоза в позднем послеоперационном периоде у 25% больных и вследствие этого - исчезновение или уменьшение клинического эффекта\*

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует, что в настоящее время *до конца* не детализированы показания и противопоказания к хирургическому лечению диабета, не изучены ближайшие и отдаленные результаты антциабетических операции в сравнении с результатами консервативных методов лечения, не разработаны оптимальные методы трансплантации ОКлПЖ, тактика ведения больных при облитерации сплено-ренального анастомоза, не разработана единая *программа лечения диабета*, включающая в себя комплекс консервативных и хирургических методов лечения, таких как повторные и множественные ТОКлПЖ, поэтапное и сочетанное применение ТОКлПЖ и ДКПЖ\*. Не закончены экспериментальные и не проведены клинические исследования по применению культуры криоконсервированных ОКлПЖ с целью создания стационарного низкотемпературного банка ОКлПЖ\*

Решение этих *вопросов является актуальным*, имеет *большое* теоретическое и практическое значение\*

## ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

### 2.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАБЛЮДЕНИЙ.

Настоящая работа состоит из экспериментальной и клинической частей.

2.1.1. Экспериментальная часть работы выполнена на 50 крысах линии Vistar массой 170-190 г. Инсулинзависимый сахарный диабет у животных был вызван пятикратным внутривентральным введением стрептозотоцина в *цитратном буферном растворе из расчета 40 мг/кг/сут. 12 крыс составили контрольную группу, остальным 38 после появления развернутой картины диабета были трансплантированы криоконсервированные ОКЛПЖ (внутримышечно, внутривисцерально, внутриселезеночно). Проведен анализ результатов в обеих группах (контрольной и основной). Динамику симптомов диабета наблюдали по клиническим данным и уровню гликемии (кровь, взятую из хвоста животного, исследовали с помощью тестнаборов для сухой химии). Содержание инсулина в крови животных и тканях поджелудочной железы изучали радиоиммунным методом.*

2.1.2. В основу клинической части работы положен анализ результатов обследования, хирургического лечения и длительного наблюдения за 167 больными (89 мужчин и 78 женщин) ИЗСД. Характеристика больных по полу, *возрасту, длительности заболевания и возрасту манифестации* сахарного диабета представлены в таблицах 1, 2, 3.

С момента манифестации диабета всем больным проводилась инсулинотерапия, в дальнейшем они неоднократно лечились в областном и городском эндокринологических диспансерах. Консервативное лечение преследовало цель нормализовать углеводный, жировой обмен, препятствовать прогрессированию хронических диабетических осложнений. В настоящей работе *пользовались классификацией диабетических осложнений, предложенной А.С.Ефимовым, 1989 (62).* Характер и частота хронических ослож-

нений, развившихся у больных к началу наблюдения (1987 г.), а также клиническая форма сахарного диабета, представлены в таблице 4.

Таблица 1. Характеристика больных по полу и возрасту.

Годы	115-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-50	51-60	
мужчины	10	10	9	13	17	19	11	89
женщины	10	15	15	7	11	10	10	78
всего:	(							167

Таблица 2. Длительность заболевания сахарным диабетом.

Годы:	ДО 3	3-5	6-10	(11-15	16-20	(21-25	26-30	Всего
мужчины	10	15	24	(15	16	(4	5	89
женщины	8	16	14	17	15	8	0	78
всего:	18	31	38	32	31	)12	5	167

Таблица 3. Возраст больных, в котором появились первые симптомы сахарного диабета.

Годы:	до 10	11 -20	(21 - 30	31 -36	40 и >	Всего(
мужчины	9	23	20	25	12	89 )
женщины	13	23	25	8	9	78 )
всего:		_____	1			267 (

Уровень гипергликемии у больных зависел от стадии компенсации ИЗСД и составлял 10,0-20,0 ммоль/л. Состояние компенсации, субкомпенсации и декомпенсации оценивалось по критериям, предложенным экспертами ВОЗ (119). Доза инсулина, зависевшая от стадии компенсации диабета и уровня гипергликемии к моменту начала наблюдения составляла в среднем  $56,7 \pm 26,4$  ЕД для больных, перенесших ТОКлПЖ и  $67,6 \pm 22,7$  ЕД для больных, перенесших ДКПЖ.

Трудоспособность около половины больных была нарушена в той или иной степени, что представлено в таблице 5. Больные с сохраненной и частично утраченной трудоспособностью в среднем 1-3 раза в году проходили курс консервативного лечения в условиях стационара (сроки временной утраты трудоспособности от 1 до 3 месяцев в году).

Таблица 4. Структура и частота хронических диабетических осложнений (n=167).

	мужчины	женщины	%
1. Диабетическая ретинопатия			
<i>диабетическая ангиопатия</i>	12	13	15
простая ретинопатия	43	36	47.3
пролиферативная ретинопатия	16	14	18
2. Диабетическая нефропатия			
<i>латентная стадия</i>	4	6	6
пренефротическая стадия	25	18	25.7
нефротическая стадия	6	7	7.8
азотемическая стадия	2	3	3.6
3. <i>Диабетическая микроангиопатия</i>	45	34	47.2
4. Диабетическая нейропатия	10	11	12.6
<i>дистальная полинейропатия</i>	66	61	76
гастро-энтеропатия	15	6	12.6
<i>атония мочевого пузыря</i>	0	1	12.6
кардиомиопатия	5	3	4.8
импотенция	6		3.6
6. Синдром диабетической стопы	15	14	17.4
7. <i>Гнойные поражения стопы</i>	8	9	10.2
8. Диабетическая энцефалопатия	16	12	16.8
9. Замедленное физическое развитие	2	0	1.2
10. Хроническая ацетонурия	12	14	15.6

Таблица 5. Трудоспособность больных инсулинзависимым сахарным диабетом к началу наблюдения (n=167).

	n	%
Трудоспособность сохранена	83	49.70%
Инвалидность 3 группы	7	4.19%
<i>Инвалидность 2 группы</i>	62	37.13%
Инвалидность 1 группы	2	1.20%

## 2.2. КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ПОКАЗАНИЯ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ПРИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Из всего разнообразия клинических и демографических факторов на скорость появления, количество, частоту развития, тяжесть проявления осложнений влияли: время начала заболевания, длительность течения ИЗСД, суточная доза инсулина, изменение схемы и адекватность инсулинотерапии, частота декомпенсаций, тяжесть течения и характер диабета, а также связь с антигенами HLA B 8, B 15. Эти факторы в конечном итоге влияли на

качество жизни, трудоспособность, инвалидизацию больных, определяли причины смертности при ИЗСД и в сочетании с анализом диабетических осложнений влияли на определение показаний к хирургическому лечению больных.

В клинике различали четыре основных варианта клинического течения ИЗСД, наличие и сочетание которых считали показанием к хирургическому лечению:

1. Больные с преимущественным поражением сетчатки и почечных клубочков (**диабетический почечно-ретиальный синдром**).

2. Больные с преимущественным поражением нервной системы (**диабетическая дистальная полинейропатия, висцеральная нейропатия** - гастроэнтеропатия, невропатия мочевого пузыря, импотенция, диабетическая кардиопатия).

3. Больные с диабетической энцефалопатией на фоне **нейроглюкопептического синдрома** при лабильном течении ИЗСД.

4. Больные с **синдромом "диабетической стопы"** (гнойно-некротическое поражение мягких тканей и костей нижних конечностей на фоне микроангиопатии и артропатии или наличие трофических язв стопы).

Под диабетическим почечно-ретиальным синдромом понимали такие формы течения ИЗСД, при которых на первое место в клинической картине выступали поражения почек (далеко зашедшие стадии нефропатии) и сетчатки (ретинопатия), ведущие к почечной недостаточности и резкому ухудшению зрения - вплоть до слепоты. При этом другие хронические осложнения диабета (полинейропатии, микроангиопатии нижних конечностей) были выражены в меньшей степени и не оказывали существенного влияния на течение заболевания.

Диабетическая нейропатия, являясь самостоятельным тяжелым осложнением ИЗСД, если и не приводит к смерти больного, нередко становится причиной его инвалидности или резко снижает качество жизни. Различали

дистальную и висцеральную, т.е. автономную, нейропатию (кардиопатия, гастроэнтеропатия, невропатия мочевого пузыря, импотенция).

Нейрогликопенический синдром характеризовался наличием неврологической симптоматики в виде головной боли, шума в ушах, головокружения, ухудшения памяти, работоспособности, расстройства сна, снижения интеллекта, а у ряда больных проявлялся еще более тяжелыми, органическими нарушениями головного мозга - вплоть до ишемических инсультов.

Синдром "диабетической стопы" - собирательное понятие. В патогенезе этого синдрома помимо микроангиопатии нижних конечностей играют роль также такие факторы, как дистальная полинейропатия и инфекция (Доклад Экспертов ВОЗ, 1992). В клинических условиях синдром "диабетической стопы" протекал в виде нескольких вариантов: у ряда больных имелось гнойно-некротическое поражение мягких тканей и костей стопы, у других больных синдром проявлялся наличием трофических язв при отсутствии активной инфекции.

В зависимости от тяжести течения или стадии все диабетические осложнения обозначались первой латинской буквой и цифрой - по аналогии с общепринятой международной классификацией опухолей TNM (tumor - nodul - metastasis). Так, для обозначения почечно-ретиального синдрома применялись следующие символы: Nph (nephropathia) 1, 2, 3, 4 (что соответствовало латентной, пренефротической, нефротической и терминальной, или азотемической, стадиям нефропатии) и Rt (retinopathia) 1,2,3 (что соответствовало таким стадиям ретинопатии, как диабетическая ангиопатия сетчатки, простая, а также пролиферативная ретинопатия). Для обозначения синдрома диабетической полинейропатии (neuropathia), которая разделялась на дистальную и висцеральную, применялись соответственно символы № D et № V (+ или -). Для обозначения диабетической энцефалопатии - символ Eпс (+ или -). При наличии синдрома диабетической стопы (res diabeticus) пользовались символом PD (+), при отсутствии этого синдрома -

PD (-). В конце схематичного диагноза отмечали суточную потребность в инсулине (в ЕД/сут или ЕД/кг/сут), что имело особенно важное значение для оперированных больных, у которых в процессе лечения суточная доза инсулина существенно изменялась. Такая унифицированная схематичная методика классификации хронических осложнений ИЗСД позволила закодировать истории болезни всех наблюдаемых больных, использовать компьютерные возможности статистической обработки и тем самым проследить динамику осложнений в процессе многолетнего терапевтического или после хирургического лечения.

**2\*3. Хирургические** методы лечения применены у 167 больных больных ИЗСД в возрасте от 16 до 62 лет. Ксенотрансплантация культуры островковых клеток поджелудочной железы выполнена у 92 больных, при этом у 75 ТОКлПЖ выполнена однократно, у 12 реципиентов выполнена повторная, у 5 - множественная (3-4) ТОКлПЖ. В 10 случаях больным трансплантирована культура нативных ОКлПЖ, в остальных - культура криоконсервированных ОКлПЖ.

Депортализация кровотока поджелудочной железы выполнена у 45 больных. При этом у 23 ДКПЖ выполнена как единственный самостоятельный метод лечения диабета, у 18 больных применен метод поэтапных операций: у 6 наложению сплено-ренального анастомоза предшествовала трансплантация ОКлПЖ, у 12 больных вначале выполнена ДКПЖ, а затем - ТОКлПЖ. У 4 больных ИЗСД выполнена одномоментная комбинированная операция - ДКПЖ в сочетании с внутривенной ксенотрансплантацией культуры ОКлПЖ.

Таким образом, у 137 больных ИЗСД всего было выполнено 190 операций - 145 трансплантаций ОКлПЖ и 45 ДКПЖ.

30 больных ИЗСД с гнойно-некротическими поражениями мягких тканей и костей нижних конечностей ("диабетическая стопа") лечились по разработанный в клинике методике в условиях абактериальной среды. Метод

разработан и описан в ряде статей (96,97) и кандидатской диссертации В.А.Овсиенко (98). Результаты лечения этих больных оценивались в сравнении с результатами лечения больных, у которых наряду с местным лечением применялись антидиабетические хирургические вмешательства (ТОКлПЖ и ДКПЖ).

Характер и последовательность хирургических вмешательств при ИЗСД представлены в таблице 6.

Таблица 6. Характер и последовательность хирургических операций при инсулинзависимом сахарном диабете.

Операции	мужчины	женщины	Всего
ТОКлПЖ (1)	41	34	75
ТОКлПЖ (2)	7	5	12
ТОКлПЖ (3)	3	1	4
ТОКлПЖ (4)	0	1	1
ТОКлПЖ (1) + ДКПЖ	2	2	4
ТОКлПЖ (2) + ДКПЖ + ТОКлПЖ (1)	1	0	1
ТОКлПЖ (1) + ДКПЖ + ТОКлПД (4)	0	1	1
ДКПЖ.	15	8	23
ДКПЖ + ТОКлПЖ (1)	2	4	6
ДКПЖ + ТОКлПЖ (2)	2	4	6
ДКПЖ + внутривеч. ТОКлПЖ	1	3	4
Хирургическое лечение "диабетической стопы"	15	15	30
Всего	89	78	167

#### 2.4. ТЕХНИКА ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

В настоящей работе для трансплантации была применена культура островковых клеток *поджелудочной железы однодневных поросят, приготовленная* в Институте Проблем Кробиологии и Криомедицины АН Украины (г. Харьков). После эксплантации поджелудочной железы, ткань последней подвергали микродиссекции до микрофрагментов 1-2 мм и помещали в культуральную среду (Хенкса или 199) на 7-10 суток. Затем культивированный материал подвергали глубокому протрамированному замораживанию и помещали в герметичные стерильные контейнеры, которые хранились в жидком азоте при  $-196^{\circ}\text{C}$ . Каждый контейнер содержал материал, получен-

ный из 7-8 поджелудочных желез, которые предназначались для трансплантации одному больному. В транспортном сосуде Дюара контейнеры доставляли в г.Запорожье, где хранили до применения.

Перед трансплантацией контейнеры размораживали при  $+37^{\circ}\text{C}$ , вскрывали, культуру ОКЛПЖ отмывали от криопротектора (димексид) и среды Хенкса и в виде взвеси в 20 мл изотонического раствора имплантировали реципиенту тем или иным способом.

10 реципиентам была выполнена трансплантация нативных, не подвергавшихся криоконсервации, ОКЛПЖ. Культура нативных ОКЛПЖ также была приготовлена в ИПКиК АН Украины, доставлена в г.Запорожье и имплантирована реципиентам в течение суток.

Во всех случаях (за исключением внутривенной) трансплантация ОКЛПЖ выполнялась под местной анестезией.

Депортализацию кровотока поджелудочной железы выполняли по методу Э.И.Гальперина и соавт., 1987 (40,41) наложением дистального венозного сплено-рентального анастомоза. Операцию выполняли с использованием протрамированного наркоза ГОМКом и каллипсолом с искусственной вентиляцией легких. Во время операции проводили мониторинг глюкозы крови, кислотно-щелочного состояния и газов крови. Доступ - верхняя срединная лапаротомия. Подход к селезеночной и левой почечной венам осуществляли через левый брыжеечный синус. После мобилизации обеих вен, лигирования мелких панкреатических стволиков, селезеночную вену пересекали у места ее впадения в воротную вену, формировали дистальную культю и накладывали селезеночно-почечный анастомоз по типу "конец в бок". Для формирования анастомоза использовали нить пролен 6/0 фирмы "Eticon", а также операционную оптическую технику. В последние годы для ликвидации портального сброса крови от поджелудочной железы дополнительно перевязывали левую и правую желудочные, а также левую желудочно-сальниковую вену. Техника операции существенно не отличалась от

описанной в статьях Гальперина Э.И. и соавт.,(32, 34, 36) и диссертационных работах Дюжевой Т.Г. (57) и Чевокина А.Ю. (140).

## 2.5. МЕТОДИКИ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ.

Состояние **углеводдвго обмена** оценивали по уровню глюкозы крови натощак, после еды, в течение суток (не менее шести исследований), определяли сред несуточную гликемию (среднее значение от всех выполненных в течение суток исследований) и гликемический показатель - (Гл.макс.-Гл.мин.) /2. Кроме того, определяли содержание глюкозы в суточной моче и наличие ацетона в моче. *Содержание глюкозы в крови и моче определяли глюкооксидазным методом.*

**Жировой** обмен исследовали определением холестерина (метод Илька), Б-липопротеидов (метод Бурштейна), триглицеридов (ацетилацетатный метод в модификации Асланяна).

*Общий белок и фракции изучали методом электрофореза на ацетатцеллюлезной пленке, протромбиновый индекс по Туголукову. Кислотно-щелочное состояние и газы крови исследовали на аппарате "Микроаструп".*

При определении клеточного иммунитета изучали лейкоформулу, подсчитывали общее количество лимфоцитов в абсолютных цифрах (тыс/мл), Т-лимфоциты определяли методом розеткообразования, подсчитывали процентное соотношение *Т-хелперов, Т-супрессоров, Т-активных лимфоцитов.* Гуморальный иммунитет оценивали по иммуноглобулинам А, М, J (метод Манчини).

Для изучения HLA-фенотипа проводили тканевое типирование с определением антигенов гистосовместимости (HLA A, B, Dr) с помощью тестовых стандартных анти-НІА сывороток *НИИ гематологии и переливания крови (С-Петербург).*

Исследование функции **зрения** проводили с помощью определения остроты зрения, биомикроскопии конъюнктивы, а также с помощью фотография - фирования глазного дна в щелевой лампе.

*Исследование функции почек проводили с помощью изучения протеинурии, эритроцитурии, лейкоцитурии. Креатинин крови определяли по Popper, мочевины - даацетилмонооксимным методом, клубочковую фильтрацию определяли по клиренсу эндогенного креатинина, проводили проб}^ Зимницкого. Ультразвуковое исследование почек проводили на аппарате SonoJein SL-1 фирмы Simmons, радиоизотопную ренографию с использованием йод-гиппурана-131.*

*Исследование микрощркуляции нижних конечностей проводили с помощью капилляроскопии на аппарате М-70А, реоплетизмографию на реографе Р 4-02. При наличии у больного синдрома "диабетической стопы" с гнойнонекротическим поражением мягких тканей исследовали фагоцитарно-бактерицидную активность лейкоцитов, а также проводили газожидкостную хроматографию отделяемого из гнойно-некротического очага.*

При кардиомиопатии, помимо записи ЭКГ в стандартных отведениях, изучали центральную гемодинамику подсчетом реоплетизмографических показателей. Дистальная и висцеральная **нейропатия** (гастро-энтеропатия) оценивались по клиническим данным.

Гистологическому исследованию подвергались биоптаты печени, почки, поджелудочной железы больных ИЗСД, полученных во время операции.

Исследование культуры ОКлПЖ *in vitro* проводилось морфологически, содержание инсулина в культуре островковых клеток до и после криоконсервации изучали радиоиммунным методом.

У больных, перенесших операцию ДКПЖ, проходимость дистального венозного сплено-ренального анастомоза в раннем и позднем послеоперационном периоде изучали с помощью ангиографии чревного ствола с

возвратной спленопортографией, а также с помощью нижней кава-графии с селективным ретроградным заполнением левой почечной вены. Кровоток в поджелудочной железе, печени, левой почке, а также пути портального сброса до и после депортализации кровотока поджелудочной железы *определяли ангиографически на аппарате AtrcoGEM* фирмы "General Electric". Инъекцию контрастного препарата ("Тразограф") выполняли с помощью автоматического ишрица-инъектора Mark-IV фирмы "Mediad". Компьютерная приставка DG 300 позволяла выполнять дигитальную субтракционную ангиографию. Для оценки микроциркуляции пользовались такими показателями, как А (максимальный пик концентрации контрастного вещества в органе, выражаемый в декситах единицах почернения), t (время достижения максимального пика концентрации в секундах), v (скорость кровенаполнения, определяемая как тангенс угла наклона кривой - A/t). Кроме этого, проводили качественную оценку нисходящей части изучаемой кривой, являвшейся показателем путей венозного оттока.

## 2.6. ОТДАЛЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И СРАВНЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

*Комплексные обследования с проведением клинико-биохимических, иммунологических, радионуклидных методик, фотографированием глазного дна, ангиографией проводились у больных в раннем,отдаленном послеоперационном периоде, а также по мере обращаемости - в среднем 3-4 раза в году. Исследования проводились в стационаре, амбулаторно; результаты хирургического лечения оценивались также по данным унифицированных анкет.*

**Хорошими** считали *результаты*, если у больных полностью исчезали, или значительно уменьшались субъективные жалобы, о условленные дистальной, висцеральной нейропатий, ретинопатией; по данным объективных методов *обследования происходило обратное развитие, или не было прогрессирования* основных хронических диабетических осложнений (ретино-

патии, нефропатии, микроангиопатии; наблюдалась нормализация или улучшение показателей углеводного и жирового обменов; доза вводимого инсулина либо снижалась, либо оставалась прежней.

Эффект операции считался **удовлетворительным**, если жалобы уменьшались, но при *этом не* происходило *объективного* улучшения *показателей* углеводного, жирового обменов, улучшения со стороны сетчатки, почек, нервной системы, периферической кровоциркуляции.

Отсутствие каких-либо улучшений и прогрессирование в дальнейшем хронических диабетических осложнений классифицировали как неудовлетворительный результат операции.

### **ГЛАВА 3. КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИЯ КУЛЬТУРЫ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ОСТРОВКОВЫХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА.**

С целью хирургического лечения ИЗСД были применены две антигликемические операции, воздействующие на различные патогенетические звенья диабета - трансплантация культуры островковых клеток поджелудочной железы (ТОКлПЖ) и депортализация кровотока поджелудочной железы (ДКПЖ) методом наложения дистального венозного сплено-ренального анастомоза. В настоящей главе проведен анализ эффективности метода трансплантации культуры криоконсервированных ОКлПЖ.

Для трансплантации были использованы островковые клетки поджелудочной железы (ОКлПЖ), приготовленные в отделе криохирургии Института Проблем Криобиологии и *Криомедицины АН Украины (г.Харьков)*. В качестве источника островковых клеток использовались поджелудочные железы однодневных поросят. Данный ксеноматериал был выбран из следующих соображений:

1. Свиной инсулин отличается от человеческого последовательностью одной *аминокислоты в одной сульфгидрильной связи*.
2. Ксеноматериал для трансплантации значительно доступнее, чем алло-клетки поджелудочной железы человеческих эмбрионов (плодов).
3. При использовании ксеноматериала отсутствует угроза переноса реципиенту HBsAg, ВИЧ - инфекции, токсоплазмоза, сифилиса.
4. При выполнении ксенотрансплантации не приходится решать морально-этических проблем, возникающих при использовании поджелудочных желез *человеческих плодов*.

Схематично оригинальную методику приготовления материала для трансплантации можно представить следующим образом: эксплантация поджелудочной железы - микродиссекция ткани поджелудочной железы - культивирование полученного материала в течение 7 суток на среде Хенкса или 199 - криоконсервация культивированных островковых клеток до -

193°C в присутствии криопротектора диметилсульфоксида - хранение их в герметичных контейнерах в жидком азоте. Для трансплантации одному реципиенту обычно использовали материал, полученный из 7-8 поджелудочных желез.

Хранение культур криоконсервированных ОКЛПЖ осуществлялось либо в стационарном низкотемпературном банке (г. Харьков), либо, после транспортировки в центр эндокринной хирургии, в региональном низкотемпературном банке ОКЛПЖ (г. Запорожье). Перевозка трансплантационного материала осуществлялась в транспортном сосуде Дюара.

Таким образом, от момента культивирования и криоконсервации до клинического применения могло пройти от 2-3 недель до 10-12 месяцев. При этом время первичной тепловой ишемии ОКЛПЖ составляло 1-2 часа, время холодовой ишемии (хранение при сверхнизких температурах) - до 1 года. На рисунках 1-5 (см. приложение) представлена структура поджелудочной железы однодневного поросенка и изменения в культуре тканей поджелудочной железы до и после криоконсервации (на рисунке 2 представлена иллюстрация процесса гибели экзокринной ткани в эксплантате нативной поджелудочной железы поросенка в процессе двухсуточного культивирования, на рисунке 3 - цитотипическая культура островковой ткани поджелудочной железы перед замораживанием, на рисунках 4-5 представлена гистотипическая культура ОТПЖ после 5-суточного культивирования и процесса криоконсервации).

Как показали гистотипические исследования, в процессе культивирования островковой ткани поджелудочной железы однодневного поросенка наблюдались процессы созревания инсулоцитов и гибель экзокринной ткани. В процессе последующей криоконсервации развивались дистрофические процессы в эндокринной ткани и некротические в экзокринной и соединительной тканях. При этом после отогрева культура тканей сохраняла способность к тканевому дыханию на уровне 80% от исходных значений и к

продукции инсулина не менее 1000 мкЕд/мл в течение первых суток рекультивации. Увеличение концентрации глюкозы в среде культивирования вызывало восьмикратное увеличение выхода инсулина (исследования ИПКиК АН Украины). На основании проведенных исследований был сделан вывод, что деконсервированный материал, наряду с сохранением основной гистологической структуры, демонстрирует высокую функциональную активность и может быть использован в качестве гормонпродуцирующей ткани. Однако, прежде чем приступить к клиническим испытаниям, необходимо было убедиться в сохранении жизнеспособности криоконсервированных, а затем размороженных ОКлПЖ *in vitro*, и *in vivo*. С этой целью было проведено экспериментальное исследование.

### 3.1. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ КУЛЬТУРЫ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ОКлПЖ

Цель эксперимента: изучить способность криоконсервированных ОКлПЖ сохранять функциональную активность после длительного хранения при сверхнизких температурах.

*Задачи эксперимента:* 1. Исследовать в динамике содержание синтезированного эндогенного инсулина в процессе рекультивации размороженных ОКлПЖ. 2. Изучить эффективность ксенотрансплантации криоконсервированных ОКлПЖ при экспериментальном сахарном диабете. Сравнить антидиабетический эффект рекультивированных и нерекультивированных ОКлПЖ. 3. Изучить антигликемический эффект криоконсервированных ОКлПЖ в зависимости от места трансплантации.

#### 3.1.1. Исследование функциональной активности ОКлПЖ *in vitro*.

О сохранении функциональной активности ОКлПЖ, подвергнутых криоконсервации и длительному хранению при сверхнизких температурах, может свидетельствовать факт восстановления способности этих клеток синтезировать инсулин в культуральную среду после оттаивания и в процессе их рекультивации.

Методика рекультивации заключалась в следующем. Герметичные контейнеры, содержащие культуру криоконсервированных ОКлПЖ, извлекали из жидкого азота. Оттаивание производили на водяной бане (+37 оС) в течение 2-3 минут. Контейнеры вскрывали, их содержимое переносили в стерильные стеклянные *флаконы емкостью 100 мл, содержащие среду 199*, 10% нативную сыворотку крупного рогатого скота, 40% раствор глюкозы с добавлением канамицина из расчета 100 ед/мл. Флаконы помещали в термостат при температуре +37 оС. Смену культуральной среды производили на 3 и 7 сутки.

Содержание инсулина в культуральной среде радиоиммунным методом определяли сразу после оттаивания культуры ОКлПЖ, на 3 и 7 сутки рекультивации. *Полученные результаты сравнивали с содержанием инсулина в культуральной среде до криоконсервации.* Всего подобным образом был изучен материал, полученный из 24 поджелудочных желез однодневных поросят. Динамика содержания инсулина в культуральной среде в процессе культивирования, криоконсервации и рекультивации ОКлПЖ представлена в *таблице 7.*

Таблица 7. Динамика содержания *инсулина в культуральной среде* в процессе культивирования, криоконсервации и рекультивации (п=24)

ДО криоконсервации	^после оттаивания	^через 3 суток рекультивации	^через 7 суток рекультивации	Р
1908.03-339.0	(537.4+55.9	(126.6+23.4	(486.5+43.5	(<0,05

Примечание. Содержание инсулина в культуральной среде дано в мк-ЕД/мл.

Таким образом, полученные результаты свидетельствовали, что в процессе *первичного культивирования ОКлПЖ сохраняли высокую функциональную* активность и способность синтезировать инсулин (1908,0±339,0). В процессе криоконсервации и хранения при сверхнизких температурах происходило повреждение (но не гибель) островковых клеток, о чем свидетельствовало хотя и несколько сниженное, но все же достаточно высокое содер-

жание инсулина в культуральной среде ( $537,4 \pm 55,9$ ) после оттаивания. По всей видимости, повреждающие последствия холодовой ишемии сохранялись еще некоторое время, так как содержание инсулина в культуральной среде к концу 3 суток рекультивации оставалось сниженным ( $126,6 \pm 23,4$ ). Однако сам факт наличия инсулина в новой культуральной среде свидетельствует о жизнеспособности островковых клеток. К 7 суткам рекультивации происходило достоверное увеличение содержания инсулина ( $486,5 \pm 43,5$  р < 0,001), что являлось бесспорным доказательством способности ОКЛПЖ сохранять свою функциональную активность и синтезировать инсулин *in vitro* после воздействия на них сверхнизких температур.

### 3.1.2. Исследование функциональной активности ОКЛПЖ *in vivo*.

*Несмотря на то, что исследование содержания инсулина в культуральной среде в процессе рекультивации подтверждало факт жизнеспособности криоконсервированных ОКЛПЖ, антиликемический эффект последних мог быть доказан только на модели экспериментального диабета. Для этого были использованы 50 крыс линии Vistar (25 самцов и 25 самок) массой 170-190 г. Сахарный диабет у них был вызван пятикратным внутрибрюшинным введением стрептозотоцина в цитратном буферном растворе из расчета 40 мг/кг/сут (суммарная доза 200,0 мг/кг). Клинические признаки диабета у животных появились на 3 сутки после последней инъекции - развилась полидипсия, полиурия, гиподинамия, выпадение шерсти, прогрессирующая потеря веса. Качественная реакция на ацетон была положительная. Ежедневно нарастала гипергликемия: на 3 сутки глюкоза крови  $8,9 \pm 0,4$  ммоль/л, на 6 сутки -  $17,2 \pm 1,4$  ммоль/л, на 9 сутки  $22,8 \pm 1,6$  ммоль/л, на 12 сутки  $26,6 \pm 0,5$  ммоль/л. Динамика гликемии после манифестации стрептозотоцинового диабета представлена на диаграмме (рисунок 6).*

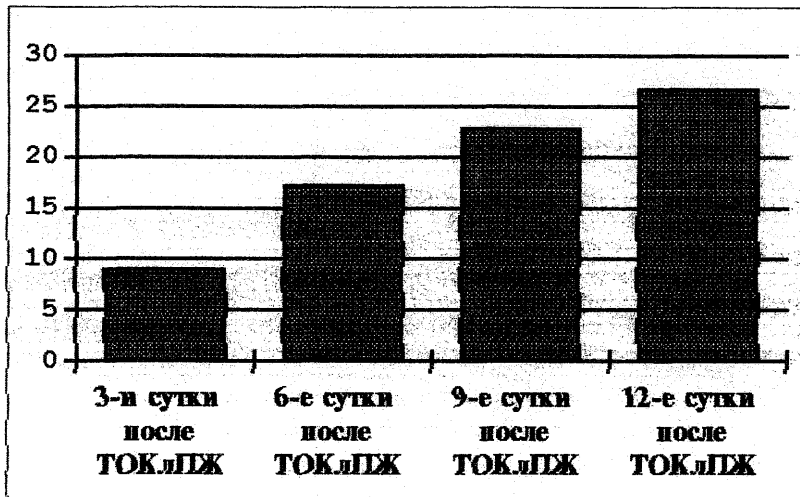


Рисунок 6. Динамика гликемии у экспериментальных животных со стрептозотоциновым сахарным диабетом (n=50).

После появления развернутой клинико-биохимической картины сахарного диабета все животные были разделены на 3 группы - две основных и контрольную. Каждая основная группа разделена на 3 подгруппы. В первую основную группу (1) вошли 12 крыс, которым на 7 сутки после введения стрептозотцина была выполнена ксенотрансплантация культуры криоконсервированных ОКлПЖ (при этом 8 крысам - внутripеченочная, 8 - внутриселезеночная, 3 - внутримышечная трансплантация). Во вторую основную группу (№ 2) вошли 12 крыс., которым на 7 сутки после введения стрептозотцина была выполнена ксенотрансплантация культуры криоконсервированных ОКлПЖ, подвергнутых после оттаивания семидневной рекультивации, при этом также 8 крысам выполнена внутripеченочная, 8 - внутриселезеночная и 3 - внутримышечная ксенотрансплантация криоконсервированных ОКлПЖ. Третья группа (№ 3) - 12 крыс - составила контроль для наблюдения за течением стрептозотоцинового сахарного диабета. Ни в одной из групп инсулин не вводили. Трансплантация культуры криоконсервированных ОКлПЖ выполнялась под эфирным наркозом. Животным проводилась лапаротомия, а затем взвесь размороженных ОКлПЖ пункционно имплантировалась в паренхиму печени или селезенки. На

рану накладывали непрерывный кетгутовый шов. При внутримышечной трансплантации взвесь ОКЛПЖ вводили в группу мышц бедра. Как правило, для одной трансплантации использовали материал, полученный из 1-2 поджелудочных желез. Полученные результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8. Результаты ксенотрансплантации культуры криоконсервированных ОКЛПЖ у крыс со стрептозототическим сахарным диабетом (n=38).

	1 группа (n=19)		2 группа (n=19)		Контроль (n=12)	
	выжили	умерли	выжили	умерли	выжили	умерли
внутрипеченочная	7	1	7	1	0	0
внутриселезеночная	6	2	6	2	0	0
внутримышечная	3	0	3	0	0	0
Всего	16	3	16	3	0	12

Контрольная группа. После манифестации сахарного диабета (3 сутки после введения стрептозотоцина) явления гипергликемии у животных нарастали ежедневно (рис.6). Одновременно появились и прогрессировали клинические признаки кетоацидоза. Животные были вялые, сонливые, адинамичные, много пили, теряли вес, у них выпадала шерсть, отмечался тяжелый запах ацетона. При уровне глюкозы крови выше 20,0 Ммоль/л (зарегистрировано после 10 суток заболевания) отмечалась картина, близкая к картине диабетической комы: животные практически не реагировали на различные раздражители, вплоть до исчезновения рефлексов.

На этой, преагональной стадии заболевания (17 сутки эксперимента), 8 крыс были выведены из опыта. 4 оставшиеся крысы контрольной группы погибли на 14-18 сутки от момента введения стрептозотоцина при явлениях кетоацидотической комы. Таким образом, все крысы контрольной группы погибли в сроки до 2 недель от острых осложнений диабета.

Радиоиммунному исследованию на содержание эндогенного инсулина подвергали сыворотку крови и ткань поджелудочной железы. При удалении поджелудочной железы у крыс контрольной группы было обращено внимание, что во многих случаях ткань железы практически полностью

лизирована. Затем ткань поджелудочной железы измельчали, поместят™<sub>во</sub> флаконы, содержащие среду 199, 10% нативную сыворотку крупного рогатого скота, 40% глюкозу и канамицин. Культивирование ткани поджелудочной железы проводили в течение 7 суток в термостате при +37°C.

Результаты свидетельствовали, что ни в одном случае ни в сыворотке крови, ни в культуральной среде следов инсулина обнаружить не удалось. Это подтверждало тот факт, что данная модель стрептозотоидного сахарного диабета вызывает абсолютную инсулиновую недостаточность и гибель 100% экспериментальных животных.

Основные группы (1, 2). Ксенотрансплантацию культуры криоконсервированных ОКЛПЖ (как рекультивированных, так и некультивированных) выполняли на 7 сутки после введения стрептозотина, при достижении уровня гипергликемии  $17,2 \pm 1,4$  ммоль/л. У животных к этому времени была развернутая клиническая картина тяжелого сахарного диабета. Как видно из таблицы 2, в обеих группах имелись погибшие животные. Причинами смерти были: в 1 группе - 1 крыса погибла от осложнений эфирного наркоза, 2 крысы погибли на 4-5 сутки от эвентерации; во 2 группе 1 крыса погибла на 4-е сутки после внутрипеченочной трансплантации от эвентерации, 2 крысы - на 2-е и 4-е сутки после внутрислезеночной трансплантации от кровотечения. Как видно, ни в одном случае смерть животного не была связана с сахарным диабетом и его осложнениями. Причинами смерти у всех были технические осложнения оперативного вмешательства.

У всех 32 крыс, перенесших ксенотрансплантацию культуры криоконсервированных ОКЛПЖ и не погибших от технических осложнений, в посттрансплантационном периоде наблюдали рецесс симптомов сахарного диабета и постепенную нормализацию глюкозы крови. Клинически это выражалось в исчезновении полдипсии, полиурии, сонливости, заторможенности, животные становились подвижными, их шерсть отрастала и

становилась блестящей, крысы прибавляли в весе, исчезал запах ацетона. Скорость наступления этих изменений зависела от способа трансплантации и практически не зависела от факта рекультивации взвеси размороженных ОКлПЖ. Как показывают проведенные исследования, при трансплантации *рекультивированных ОКлПЖ (группа 2)* снижение глюкозы крови происходило быстрее, чем в 1 группе. Особенно заметно это проявлялось в промежутке между 6-9 сутками после операции, хотя найденное различие было недостоверным ( $p > 0,5$ ). После 12 суток посттрансплантационного периода различия между 1 и 2 группами нивелировались.

Таким образом, можно заключить, что на скорость наступления и силу антиглицемического эффекта трансплантации факт предварительной рекультивации криоконсервированных ОКлПЖ существенного влияния не оказывает.

Зависимость антиглицемического эффекта от способа трансплантации культуры криоконсервированных ОКлПЖ представлена в таблице 9.

Таблица 9. Динамика гликемии (ммоль/л) в зависимости от способа трансплантации культуры криоконсервированных ОКлПЖ (n=32).

	До (После трансплантации ОКлПЖ)			
	6 сутки	9 сутки	14 сутки	16 недель
<i>В/печеночная</i>				
1 группа	17,2 ± 1,4	12,4 ± 0,4	8,9 ± 0,5	6,2 ± 0,5
2 группа	17,2 ± 1,4	9,1 ± 0,4	6,2 ± 0,6	4,5 ± 0,7
<i>В/селезеночная</i>				
1 группа	17,2 ± 1,4	10,4 ± 0,4	8,0 ± 0,7	6,2 ± 0,3
2 группа	17,2 ± 1,4	6,9 ± 0,3	5,8 ± 0,7	5,1 ± 0,3
<i>В/мышечная</i>				
1 группа	17,2 ± 1,4	12,9 ± 0,5	9,0 ± 0,3	7 Д ± 1,2
2 группа	17,2 ± 1,4	12,4 ± 0,8	18,9 ± 0,4	7 Д ± 0,6

Как показали наблюдения, клинически антиглицемический эффект у животных при внутрипеченочном способе трансплантации ОКлПЖ в обеих группах проявлялся с 6 суток посттрансплантационного периода, при внутриселезеночном способе - с 3 суток, а при внутримышечном способе "

только с 9-14 суток после трансплантации криоконсервированных ОКЛПЖ. Как видно из таблицы, факт рекультивации ОКЛПЖ оказывал влияние на наступление клинического эффекта только на протяжении первой недели послеоперационного периода (при внутриселезеночном способе трансплантации  $p = 0,5$ , при внутривисцеральном  $p < 0,01$ ), затем отличий в динамике глюкозы крови и в течении диабета в обеих группах не выявлено.

В то же время, способ трансплантации оказывал существенное влияние на течение раннего послеоперационного периода у экспериментальных животных. Так, наиболее выраженным оказался клинический эффект при внутриселезеночном способе трансплантации: существенное снижение глюкозы крови наблюдалось уже на 6-9 сутки послеоперационного периода ( $p < 0,01$ ), а к концу второй недели у животных регистрировалась нормогликемия. При внутривисцеральном способе клинический эффект наблюдали с 6 суток, а существенное достоверное снижение глюкозы крови - с 9-12 суток посттрансплантационного периода ( $p < 0,01$ ). Как и при внутриселезеночном способе, состояние нормогликемии достигалось к 14 суткам после операции. В отличие от внутриселезеночного и внутривисцерального способов, после внутримышечной трансплантации ОКЛПЖ первые симптомы *уменьшения диабетической интоксикации регистрировались у животных только с 9-10 суток послеоперационного периода*. Снижение глюкозы крови происходило медленно и к 14 суткам у крыс отмечалась умеренно выраженная гипергликемия ( $9,0 \pm 0,3$  ммоль/л,  $p < 0,01$ ). В то же время, несмотря на относительно медленную нормализацию метаболизма, ни одна из *крыс после внутримышечной ксенотрансплантации культуры ОКЛПЖ* (как и после других способов трансплантации) не погибла от осложнений сахарного диабета.

Отдаленные результаты до 4 месяцев ксенотрансплантации культуры криоконсервированных ОКЛПЖ были изучены у 32 крыс. В течение этого срока *за животными проводилось клиничко-биохимическое наблюдение,*

включающее обязательное еженедельное исследование глюкозы крови. Исследования показали, что независимо от факта рекультивации и способа трансплантации, начиная с 14-18 суток послеоперационного периода у животных устанавливалась стойкая нормогликемия, не требовавшая медикаментозной коррекции. Некоторое исключение составляли крысы *после* внутримышечного способа трансплантации ( $n=6$ ) - у них сохранялась умеренно выраженная гипергликемия (от 7,4 до 9,6 ммоль/л), однако это не отражалось на общем состоянии животных. Внешне животные ничем не отличались от здоровых, нормальных крыс: были подвижны, активны, прибавляли в весе, шерсть отрастала и становилась гладкой и блестящей. На протяжении всего периода наблюдения признаков реверсии сахарного диабета отмечено не было.

Учитывая длительный и стойкий клинический эффект, отсутствие симптомов реверсии диабета было принято решение вывести животных из эксперимента с целью изучения содержания инсулина в сыворотке крови. Содержание инсулина в сыворотке крови экспериментальных животных, изученное радиоиммунным методом, представлено на рис. 7.

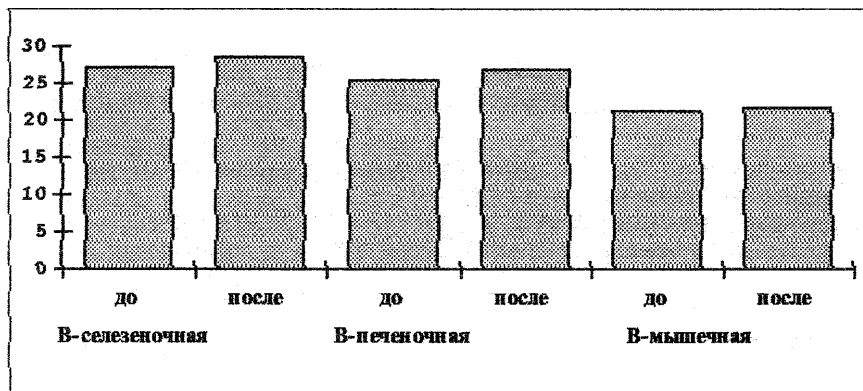


Рисунок 7. Содержание инсулина в сыворотке крови экспериментальных животных в отдаленные сроки в зависимости от способа трансплантации ОКЛПЖ ( $n=32$ ).

Как видно из диаграммы, различия в содержании эндогенного инсулина среди животных 1 и 2 групп выявлено не было ( $p > 0,5$ ). Далее было установлено, что наибольшее содержание инсулина определялось в

сыворотке крови животных, перенесших внутриселезеночную трансплантацию, несколько меньшее содержание - после внутривеночного, а также после внутримышечного способа трансплантации ОКЛПЖ. Найденные концентрации эндогенного инсулина в крови сопровождались стойкой нормогликемией и отсутствием клинических признаков рецидива сахарного диабета\*

Таким образом, результаты проведенного эксперимента показали следующее\* В процессе первичного культивирования ОКЛПЖ однодневных поросят сохраняют высокую способность синтезировать инсулин в культуральную среду\* Программированное глубокое замораживание до сверхнизких температур в присутствии криопротектора диметилсульфоксида и последующее длительное хранение культуры клеток в жидком азоте ( $-193^{\circ}\text{C}$ ) вызывают их обратимое ишемическое повреждение (но не гибель), на что указывает наличие эндогенного синтезируемого инсулина в культуральной среде после оттаивания и рекультивации\* Факт нарастания концентрации эндогенного инсулина к 7 суткам процесса рекультивации бесспорно подтверждает наличие жизнеспособности культуры ОКЛПЖ после воздействия на них программированного глубокого замораживания\*

Антигликемический эффект трансплантации культуры криоконсервированных ОКЛПЖ доказан на модели крыс линии Vistar со стрептозотоциновым сахарным диабетом\* Примененная в эксперименте методика вызывает абсолютную инсулиновую недостаточность и гибель 100% экспериментальных животных в течение в среднем двух недель после манифестации диабета\* Смерть наступает при явлениях декомпенсированного кетоацидоза. При этом ни в сыворотке крови, ни в ткани поджелудочной железы обнаружить следы эндогенного инсулина не удалось.

Трансплантация культуры криоконсервированных ОКЛПЖ, выполненная на стадии развернутой клинической картины диабета и стойкой высокой гипергликемии, способствует выживанию всех животных с экспери-

ментальным стрептозотоциновым диабетом (не считая погибших от технических осложнений наркоза и операции). Эффект трансплантации не зависел от факта предварительной рекультивации размороженных ОКЛПЖ. На скорость снижения глюкозы крови в раннем послеоперационном периоде оказывал *влияние способ* трансплантации: эффект внутриселезеночной и внутripеченочной трансплантации был выражен в большей степени, чем эффект внутримышечной трансплантации. В более позднем послеоперационном периоде (после 3 недель) эти различия полностью нивелировались.

Факт обнаружения через 4 месяца после трансплантации ОКЛПЖ в сыворотке крови животных эндогенного инсулина (после его полного исчезновения в *результате повреждения островкового аппарата крыс стрептозотоцином* - контрольная группа) имеет большое биологическое и медицинское значение. Наличие высокой концентрации эндогенного инсулина, сопровождающееся стойкой нормогликемией и отсутствием клинических признаков реверсии диабета, может быть объяснено двумя факторами - *сохраняющейся высокой функциональной активностью пересаженных островков* или же регенерацией собственного островкового аппарата поджелудочной железы под *воздействием ксенотрансплантации плодных островковых клеток*. Не исключено сочетание обоих факторов.

Полученные положительные результаты проведенного экспериментального исследования позволили сделать ряд существенных практических выводов и перейти к клиническому применению данного метода.

*Практические выводы.*

1. Ксенотрансплантация культуры островковых клеток поджелудочной железы обладает достаточно выраженным антигликемическим эффектом.

2. С целью длительного хранения, накопления и транспортировки материала для трансплантации (создание банка культуры ОКЛПЖ) может

быть применен метод программированного глубокого замораживания с последующим хранением при сверхнизких температурах (криоконсервация).

3. Перед трансплантацией реципиенту материал в рекультивации не нуждается.

4. На течение раннего послеоперационного периода положительное влияние оказывают внутриселезеночный и внутripеченочный способы трансплантации. В отдаленные сроки результаты внутримышечной трансплантации не отличаются от внутриселезеночной и внутripеченочной.

### 3.П. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИИ КУЛЬТУРЫ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ОСТРОВКОВЫХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Из 137 больных (76 мужчин и 61 женщина), оперированных по поводу ИЗСД и его хронических осложнений, метод ксенотрансплантации ОКлПЖ был применен у 92 (51 мужчина и 41 женщина). При этом однократно трансплантация выполнена у 75 больных, повторная трансплантация у 12 больных, множественная (3-4 трансплантации) - у 5 больных. В данном разделе дан анализ результатов первичных ксенотрансплантаций культуры криоконсервированных ОКлПЖ. Результаты повторных и множественных трансплантаций представлены в главе 5.

Показаниями к трансплантации культуры ОКлПЖ считали тяжелое и средне-тяжелое течение ИЗСД при наличии прогрессирующих хронических осложнений, ведущих к инвалидизации больных или резко ухудшающих качество их жизни (почечно-ретикулярный синдром, синдром диабетической нейропатии, нейрогликопенический синдром, синдром "диабетической стопы"). У 5 больных трансплантация ОКлПЖ была выполнена на стадии "впервые выявленного диабета".

При выборе способа трансплантации решающим фактором считали безопасность больного. Поэтому несмотря на некоторые преимущества трансплантации ОКлПЖ в паренхиматозные органы (печень, селезенка), предпочтение отдавали внутримышечному способу, как более безопасному, ли-

шейному осложнений, а по отдаленным результатам не уступающему другим методам трансплантации.

### 3.1 LI. Анализ результатов трансплантации нативных и криоконсервированных ОКлПЖ.

Учитывая тот факт, что *ни* в одном из центров эндокринной хирургии в клинических условиях криоконсервированные ОКлПЖ не применялись, на начальном этапе настоящего исследования был проведен сравнительный анализ результатов трансплантации культуры криоконсервированных ОКлПЖ (10 больных) и культуры нативных, не подвергавшихся криоконсервации, ОКлПЖ (10 больных). Трансплантационный материал для обеих групп также был приготовлен в Институте Проблем Криобиологии и Криомедицины АН Украины (г. Харьков). Оценку результатов (хорошие, удовлетворительные, неудовлетворительные) проводили исходя из критериев, изложенных во 2 главе. Полученные результаты представлены в таблице 10.

Таблица 10. Сравнительные результаты внутримышечной ксенотрансплантации культуры криоконсервированных и нативных ОКлПЖ (n=20).

Результаты	хорошие		удовлет.		неудовлет. (осложнения)			
	и	%	и	%	и	%	III	%
Криоконсервированные ( n=10 )	5	50,0	4	40,0	1	10,0	1	10,0
Нативные ( n=10 )	6	60,0	3	30,0	1	10,0	1	10,0

Как видно из полученных данных, общий процент хороших и удовлетворительных *результатов после* трансплантации *криоконсервированных* и нативных ОКлПЖ одинаков и составляет 90,0%. Анализ показал, что *особенностей в ведении послеоперационного периода, динамике уровня* глюкозы после трансплантации в обеих группах не было. В каждой группе имелось по 1 неудовлетворительному результату и по 1 однотипному осложнению. Таким образом, исследования выявили отсутствие существенных различий в результатах трансплантации криоконсервированных и нативных

ОКлПЖ. Это позволило определить программу хирургического лечения больных ИЗСД в пользу метода трансплантации криоконсервированных ОКлПЖ, как наиболее удобного для практического применения.

3.П.2. Анализ зависимости результатов трансплантации от сроков холодовой ишемии культуры ОКлПЖ

При выполнении настоящего исследования культура ОКлПЖ ранилась *перед трансплантацией от 2 недель до 12 месяцев*, т.е. время холодовой ишемии трансплантата в ряде наблюдений достигало 1 года и больше. Несмотря на отсутствие различий в морфологической характеристике культуры ОКлПЖ в зависимости от сроков холодовой ишемии, было проведено изучение эффективности трансплантации в зависимости от *длительности холодовой ишемии. Полученные результаты представлены в таблице 11.*

Таблица И. Зависимость результатов ксенотрансплантации от длительности холодовой ишемии криоконсервированных ОКлПЖ (n=49).

время ХОЛОДОВОЙ ишемии (недели)	до 4	4- 12	12 - 24	24 - 36	36 - 48
количество наблюдений	(n=21)	(n=15)	(n=6)	(n=4)	<sup>к</sup> (n=3)
1. хорошие	14 -66.7%	9 -60.0%	3 -50.0%	2 -50.0%	1 -66.7%
2. удовлетворительные	15 -23.8%	4 -26.7%	2 -33.3%	2 -50.0%	1 -33.3%
3. неудовлетворительные	2 -9.5%	2 -13.3%	1 -6.7%	0	0

Примечание: для всех подгрупп  $p > 0,5$ .

Как показал сравнительный анализ, общее число хороших и удовлетворительных результатов трансплантации в среднем оставалось постоянным независимо от длительности холодовой ишемии ОКлПЖ. Неудовлетворительные результаты в каждой подгруппе были единичными. Отсутствие неудовлетворительных результатов после трансплантации ОКлПЖ с длительностью холодовой ишемии 6 месяцев и больше, по всей видимости объясняется малым количеством наблюдений. В целом, исходя из полученных данных можно заключить, что длительные сроки хранения при сверхнизких температурах культивированных ОКлПЖ не отражаются на

частоте хороших и удовлетворительных результатов трансплантации\* Эти выводы явились предпосылками к созданию стационарного (г\* Харьков) и регионарного (г\* Запорожье) низкотемпературных банков культур криоконсервированных ОКлПЖ.

*3Л3. Анализ результатов трансплантации в зависимости от активности культуры и количества ОКлПЖ.*

*Несмотря на унифицированную методику приготовления (эксплантация поджелудочной железы, ее микродиссекция, культивирование, криоконсервация, хранение и транспортировка) было отмечено, что каждая доза материала, предназначенная для трансплантации и хранившаяся в отдельном стерильном герметичном контейнере, перед этапом программированного глубокого замораживания содержала различную концентрацию инсулина. Активность культуры ОКлПЖ варьировала в широких пределах и содержала инсулин в количестве от 380,0 до 2100,0 мкЕД/мл (1908,0+339,0). В связи с этим была изучена эффективность метода трансплантации криоконсервированных ОКлПЖ в зависимости от содержания эндогенного инсулина в культуральной среде перед этапом криоконсервации. Полученные результаты представлены в таблице 12.*

Таблица 12. Зависимость результатов трансплантации от активности культуры криоконсервированных ОКлПЖ (п=54).

[Содержание инсулина 1(мкЕД/мл ).	до 500 (n=?)	500 - 1000 (n=16)	11000 - 1500 (n=18).	1500 - 2000 (n=11).
(хорошие	5-55,6%	9-56,3%	11-61,1%	7- 63,6%
[удовлетворительные	2-22,2%	5-31,3%	16-33,3%	4-36,4%
)неудовлетворительные	1)2-22,2%	2-12,4%	) 1-5,6%	-

При анализе установлено, что в зависимости от повышения концентрации синтезируемого островковыми клетками инсулина несколько увеличивается процент хороших и удовлетворительных результатов трансплантации, хотя различия в анализируемых группах оказались *недостоверными* ( $p>0,5$ ). По всей видимости, отсутствие прямой зависимости объясняется тем фактом, что несмотря на первоначальное достаточно высокое содер-

жание инсулина в культуральной среде, его концентрация после криоконсервации достоверно ( $p < 0,01$ ) уменьшалась и становилась примерно равной для всех анализируемых групп ( $537,4 \pm 55,9$  мЕД/мл).

У 5 больных ИЗСД (3 мужчины и 2 женщины) для достижения *большого антигликемического эффекта в качестве трансплантационного материала* были использованы островковые клетки, полученные не из 7, а из 14 поджелудочных желез (2 дозы, содержащиеся в 2 контейнерах). Методика приготовления культуры ОКЛПЖ была стандартная. Предполагалось, что таким образом реципиенты получали как бы вдвое большую массу островковых клеток и тем самым двойную дозу инсулина. Наблюдения за больными как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде свидетельствовали об отсутствии каких-либо преимуществ данной методики как в динамике гликемии, так и в течении диабетических осложнений. Небольшое количество наблюдений не позволяет приводить статистических результатов, однако для практической работы был сделан важный вывод: результаты трансплантации не зависят от массы пересаженных *ОКЛПЖ (во всяком случае, в пределах 7-14 поджелудочных желез)*. Это позволило в дальнейшем использовать для одного реципиента одну стандартную дозу трансплантационного материала, что являлось экономически несомненно выгодней.

Таким образом, выбирая тактику лечения больных ИЗСД с помощью метода внутримышечной ксенотрансплантации культуры криоконсервированных ОКЛПЖ мы исходили из следующих соображений: *безопасность и отсутствие тяжелых осложнений при внутримышечном способе введения трансплантационного материала, отсутствие достоверных различий в течении как раннего, так и позднего послеоперационного периода при использовании криоконсервированных и нативных (не подвергавшихся криоконсервации) ОКЛПЖ, отсутствие прямой зависимости между результатами трансплантации и сроками хранения (сроками холодовой ишемии) транс-*

плантатов, а также между результатами трансплантации, активностью культуры и массой трансплантируемых ОКлПЖ.

Результаты проведенных предварительных экспериментальных и клинических исследований явились предпосылками к созданию и функционированию низкотемпературного банка, а также к *широкому использованию* в клинике культур криоконсервированных ОКлПЖ.

Течение *посттрансплантационного периода* у реципиентов клеточных ксенотрансплантатов характеризовалось различными реакциями, имеющими общие закономерности. Это позволило разделить весь посттрансплантационный период на три стадии. Ранний посттрансплантационный период (до 1 месяца), характеризовался развитием реакций адаптации и нестабильностью течения диабета, чередованием гипогликемий и кетоацидоза, а также опасностью осложнений. Вторая стадия (от 1 до 10 - 12 месяцев), характеризовалась клинической стабильностью. В течение этого периода максимально проявлялся эффект трансплантации ОКлПЖ. Третья стадия (после 10-12 месяцев), характеризовалась ослаблением эффекта трансплантации в результате кризов отторжения и клиническими признаками реверсии диабетических симптомов. В дальнейшем анализ эффективности метода трансплантации культуры криоконсервированных ОКлПЖ прослежен в зависимости от стадий посттрансплантационного периода.

3.1 L4. Влияние трансплантации культуры криоконсервированных ОКлПЖ на углеводный, жировой обмена, а также на кетогенез у больных ИЗСД.

Поскольку критерием *эффективности лечения* больных ИЗСД является нормализация обмена веществ, в первую очередь углеводного и жирового, было изучено влияние трансплантации ОКлПЖ на метаболизм в зависимости от стадии посттрансплантационного периода. Состояние углеводного обмена оценивали по уровню гликемии натощак, после еды, среднесуточной гликемии, гликемического показателя, глюкозурии; состояние жи-

рового обмена - по уровню холестерина и триглицеридов, кетогенез - по наличию или отсутствию ацетона в моче (глава 2). Полученные результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13. Динамика основных биохимических показателей у реципиентов клеточных ксенотрансплантатов в раннем послеоперационном периоде (n=48).

Константы	до	1 сутки	5 сутки	10 сутки	14 сутки	30 сут.
Гл. натощак	12,9±2,1	10,3±1,6	10,9±2,0	10,6±1,8	8Д±0,9	7,8±1,1
Гл. после еды	14,6±3,1	12,4±2,2	13,4±1,9	11,4±1,5	10,1±0,8	9,9±1,2
Среднесут. гл.	14,1±1,3	8,4±2,6	13,8±3,0	13,1±2,8	11,6±1,8	9,6±0,9
Гл.показатель	4,6±0,9	7,3±1,1	6,9±2,4	6,1±1,2	5,5±1,2	3,6±1,8
Глюкозурия	(+,+)	(+,+)	(+,+)	(+)	(+,-)	(-)
Холестерин	8,6			6,9		5,1
Триглицериды	2,4			1,9		1,5
Ацетон мочи	(+)	(+)	<+)	(+)	(-)	(-)

Динамику основных биохимических показателей оценивали до, на 1, 5, 10, 14 и 30 сутки после трансплантации, так как именно в эти сроки происходили однотипные метаболические изменения. Важно отметить, что подобная динамика наблюдалась не у всех, а у 48 (64,0%) больных ИЗСД, перенесших трансплантацию.

Накануне ксенотрансплантации гликемия натощак составляла 12,9±2,1 ммоль/л, однако уже в течение первых 10 суток отмечалась отчетливая тенденция к снижению этого показателя до 10,6-10,3 ммоль/л, а к концу 2 недели глюкоза крови натощак составляла 8,1 ±0,9, что соответствовало стадии компенсации диабета. К концу 1 месяца эти тенденции сохранялись.

Изменения показателя "глюкоза после еды" также свидетельствовали в пользу нормализации углеводного обмена. После периода некоторой нестабильности (1-10 сутки), с 3 недели посттрансплантационного периода наступала компенсация диабета, о чем свидетельствовали цифры глюкозы крови: 10,1±0,8 и 9,9±1,2 ммоль/л.

Резкое снижение показателя "среднесуточная гликемия" в 1 сутки после трансплантации, по всей видимости, объясняется эпизодами легких

спонтанных гипогликемий, которые наблюдались практически у всех больных. В дальнейшем этот показатель несколько нарастал (5-10 сутки) с последующим достоверным снижением к концу 2 недели и к концу 1 месяца после трансплантации ( $9,6 \pm 0,9$   $p < 0,01$ ).

*Исследование гликемического показателя, свидетельствующего о характере течения диабета (лабильный, стабильный), показало, что в течение первых 2 недель после трансплантации происходила дестабилизация диабета с чередованием эпизодов гипои гипергликемий (иногда выше 20,0 ммоль/л), о чем свидетельствовало повышение этого показателя до  $7,3 \pm 1,1$  и  $6,9 \pm 2,4$ . Постепенная стабилизация течения заболевания наступала к концу 3-4 недели посттрансплантационного периода (ГП  $3,6 \pm 1,8$   $p < 0,01$ ). Положительная реакция мочи на ацетон, как правило, исчезала к 14 суткам после трансплантации.*

Таким образом, исследование углеводного обмена показало, что в течение первых 2-3 суток после трансплантации у больных возникали характерные легкие гипогликемические эпизоды, что расценивалось в целом как *благоприятный признак*. Реакция реципиента на ксенотрансплантат, как правило, выражалась в чередовании гипо- и гипергликемий (иногда выше 20,0 ммоль/л), появлении легких признаков кетоацидоза, т.е. - в дестабилизации течения ИЗСД. Признаки дестабилизации заболевания наблюдались на протяжении 10-14 суток, постепенно ослабевали и в течение 3-4 недели посттрансплантационного периода наступала полная компенсация диабета, о чем свидетельствовали основные показатели углеводного обмена (таблица 13). У 29 (38,7%) больных после трансплантации ОКЛПЖ к концу 1 месяца зарегистрирована стойкая нормогликемия.

В отличие от этой группы, у 22 (29,3%) больных ИЗСД после трансплантации отчетливой положительной динамики углеводного обмена зарегистрировано не было. Изменение показателей "гликемия натощак", "гликемия после еды", "среднесуточная гликемия" и "гликемический показатель"

было недостоверным ( $p > 0,5$ ). При отсутствии прогрессирования хронических диабетических осложнений результаты трансплантации ОКлПЖ у этих больных расценены как удовлетворительные.

Состояние углеводного обмена у реципиентов клеточных ксенотрансплантатов в *отдаленном посттрансплантационном периоде* изучалось *не реже 1 раза в месяц*. В группе больных с хорошими результатами (64,0%) показатели углеводного обмена характеризовались стабильностью на протяжении 10-12 месяцев: гликемия натощак составляла  $8,1 \pm 1,4$  ммоль/л, гликемия после еды  $9,6 \pm 2,1$  ммоль/л, среднесуточная гликемия  $9,4 \pm 1,9$  ммоль/л, гликемический показатель  $3,8 \pm 1,8$ . В моче ацетон не определялся. При изучении гликемического профиля у некоторых больных было обнаружено периодическое повышение глюкозы крови до 15,0-18,0 ммоль/л, обусловленное нарушением диеты, однако субъективных признаков гипергликемии больные при этом не испытывали. В целом, состояние углеводного обмена в течение II стадии посттрансплантационного периода в группе больных с хорошими результатами трансплантации расценено как компенсированное.

У больных с удовлетворительными результатами (29,3%) сохранялись несколько повышенные цифры глюкозы крови: гликемия натощак -  $9,2 \pm 2,1$  ммоль/л, гликемия после еды -  $12,1 \pm 1,9$  ммоль/л, среднесуточная гликемия  $12,1 \pm 2,0$  ммоль/л, гликемический показатель  $4,1 \pm 0,9$ , что соответствовало состоянию субкомпенсации.

У больных с неудовлетворительными результатами трансплантации (6,7%) положительной динамики углеводного обмена не было. Течение диабета характеризовалось как тяжелое, часто наблюдались периоды декомпенсации и нестабильного течения. Среднесуточная гликемия составляла  $15,6 \pm 3,1$  ммоль/л, гликемический показатель  $5,8 \pm 2,3$ .

Таким образом, анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что у 64,0 % больных ИЗСД ксенотрансплантация ОКлПЖ в целом

оказывает положительное влияние на показатели углеводного обмена, при этом изменения характеризуются определенными закономерностями. В первые 2-3 суток после трансплантации у больных регистрировались легкие эпизоды гипогликемий, обусловленных выбросом инсулина островковыми клетками. Затем в течение 1-2 недель наступала некоторая дестабилизация диабета, что проявлялось чередованием гипо- и гипергликемий, ацетонурией. С 3-4 недели и на протяжении 10-12 месяцев после трансплантации достигалось состояние компенсации, а у 38,7 % больных - стойкая нормогликемия.

У 29,3% больных ксенотрансплантация ОКлПЖ к существенному улучшению показателей углеводного обмена не приводила, уровень гликемии соответствовал состоянию субкомпенсации. У 6,7 % больных после трансплантации ОКлПЖ сохранялась стойкая гипергликемия и частые эпизоды декомпенсации диабета.

*3.П.5. Влияние ксенотрансплантации криоконсервированных ОКлПЖ на суточную потребность в экзогенном инсулине.*

Необходимость в потребности экзогенного *инсулина у реципиентов* клеточных ксенотрансплантатов была изучена с учетом нескольких условий: схема инсулинотерапии (режим многократных или однократных инъекций), вид вводимого инсулина (короткого, среднего или продолжительного срока действия), сочетание с другими антигликемическими препаратами, а также непосредственно необходимая суточная доза инсулина, выраженная в ед/кг веса больного диабетом, при которой достигается состояние компенсации.

Такой дифференцированный подход был обусловлен следующим. Для получения истинной картины динамики суточной дозы инсулина в посттрансплантационном периоде необходимо было исключить влияние таких факторов, как улучшенная схема инсулинотерапии с более жестким контролем гликемии, индивидуализированный подбор вида инсулина, комплексное лечение диабета в условиях стационара, а также изменение

веса больного на протяжении последующих нескольких месяцев после трансплантации (как в сторону повышения, так и в сторону снижения массы тела).

С целью устранения этих условий, могущих исказить истинную динамику, у всех реципиентов клеточных ксенотрансплантатов сразу после госпитализации в центр эндокринной хирургии в течение 1-2 недель проводилась индивидуальная коррекция гликемии с подбором вида инсулина и схемы инсулинотерапии, что позволило еще накануне трансплантации выявить истинную потребность больного в дозе инсулина. Из 131 больного ИЗСД, поступившего в клинику для хирургического лечения, предоперационная подготовка позволила оптимизировать дозу инсулина у 46 (35,1%). В анализируемой группе больных ИЗСД, перенесших однократную ксенотрансплантацию культуры криоконсервированных ОКлПЖ (75 больных), средняя суточная доза инсулина накануне операции составила  $56,7 \pm 26,4$  ед ( $0,97 \pm 0,42$  ед/кг).

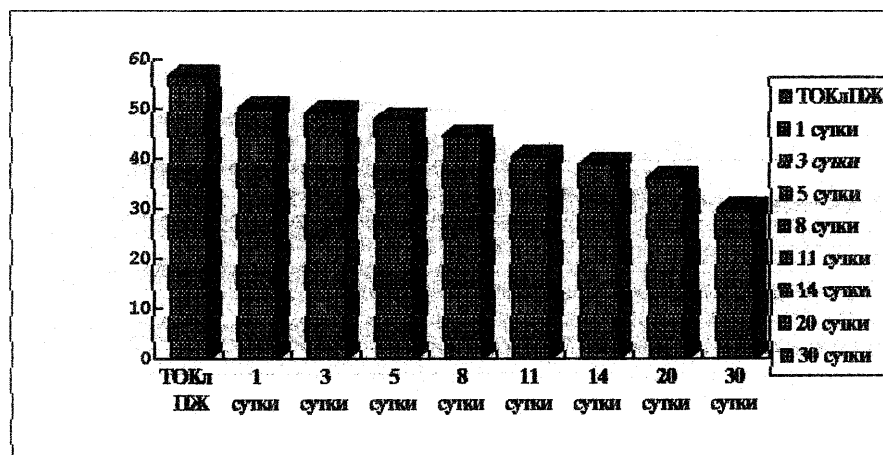
У первых 20 реципиентов клеточных ксенотрансплантатов накануне трансплантации и в течение 5-6 суток после нее проводили замену инсулина длительного (Ultralente) или средней продолжительности (Semilong, Semilente, Monotard) действия на препараты инсулина короткого срока действия (Actrapid, R.Hetin I). У последующих больных, по мере накопления опыта, замену инсулина не производили.

Учитывая тот факт, что в первые 3 суток после трансплантации ОКлПЖ у 62 (82,7%) реципиентов развивались эпизоды гипогликемий, суточную дозу инсулина в эти сроки снижали на 6-8 ед. В дальнейшем у больных ежедневно наблюдали постепенное снижение потребности в экзогенном инсулине. Динамика суточной дозы инсулина в раннем посттрансплантационном периоде представлена на рис. 8.

Таким образом, у 48 (64,0%) реципиентов клеточных ксенотрансплантатов было отмечено достоверное ( $p < 0,01$ ) снижение суточной дозы

инсулина на протяжении первого послеоперационного месяца. Как свидетельствовали клинические наблюдения и данные изучения углеводного обмена, антигликемический эффект клеточных ксенотрансплантатов проявлялся с первых часов после трансплантации и постепенно нарастал к концу 3-4 недели послеоперационного периода. Несмотря на то, что состояние инсулиннезависимости у больных не наступало, у 64,0% реципиентов отмечено уменьшение потребности в инсулине в среднем на 20-25 ед, что составляло почти 50,0% от суточной дозы. У В (10,7%) реципиентов произошло снижение дозы инсулина на 40-55 ед, достигая уровня 18-24 ед/сут, а у 1 больного было достигнуто состояние инсулиннезависимости на протяжении 7 месяцев, после чего появилась потребность в экзогенном инсулине (не более 8 - 10ед/сут). Приводим наблюдение.

Рисунок 8. Динамика суточной дозы инсулина у реципиентов



клеточных ксенотрансплантатов в раннем послеоперационном периоде (п-48).

Больной Т., 1940 г.р., находился в клинике 27.03.-26.04.1991 (№ ист.б-ни 4815). Инсулинзависимым сахарным диабетом заболел в возрасте 40 лет; с момента манифестации диабета проводилась инсулинотерапия. В течение 10 лет развились и прогрессировали хронические диабетические осложнения (нефропатия II, ангиоретинопатия, дистальная полинейропатия, микроангиопатия нижних конечностей, "диабетическая стопа"), которые при-

вели к нарушению трудоспособности и инвалидности (II группа). Суточная доза инсулина 34 ед (0,53 ед/кг). 19.04.1991 больному произведена внутримышечная ксенотрансплантация культуры криоконсервированных ОКЛПЖ. Через 2 часа после трансплантации у больного появились характерные *гипогликемические эпизоды, потребовавшие уменьшения суточной дозы* инсулина - в первые сутки на 4 ед, на 2-6 сутки на 2-4 ед ежедневно. Больной выписан из стационара на 7 сутки после трансплантации в удовлетворительном состоянии, практически без субъективных жалоб. Доза инсулина при выписке составляла 8 ед/сут. При контрольном обследовании через 2 недели инсулинотерапия была отменена. При этом в анализах крови регистрировалась нормогликемия. Состояние инсулиннезависимости сохранялось на протяжении 7 месяцев. Затем, на фоне появления умеренной гипергликемии (10,0-11,0 ммоль/л), снова начата инсулинотерапия в дозе 8-10 ед/сут.

У 22 (29,3%) реципиентов после трансплантации ОКЛПЖ достоверного длительного снижения дозы инсулина не наступило. После эпизодов *кратковременных гипогликемии в раннем послеоперационном периоде* суточная доза инсулина уменьшилась в среднем на 4-6 ЕД (с 56,7+26,4 до 54,8+26,6;  $p > 0,5$ ), что могло быть обусловлено более жестким контролем гликемии в посттрансплантационном периоде и проведением базисной терапии. В дальнейшем, в течение 10-12 месяцев, доза инсулина оставалась либо несколько сниженной, либо возвращалась к исходным дооперационным значениям. При отсутствии прогрессирования хронических осложнений и *субъективном улучшении результат ТОКЛПЖ расценивался как удовлетворительный.*

У 5 бальных (6,7%) развились осложнения, вследствие чего *улучшений* состояния углеводного обмена и снижения суточной дозы инсулина у них не было. Наоборот, у этих пациентов зарегистрированы эпизоды гипергликемии (20,0 - 22,0 ммоль/л), *ацетонурия, что потребовало временного*

увеличения дозы инсулина и коррекции кетоацидоза. Результаты ТОКлПЖ в этой группе признаны неудовлетворительными.

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует, что внутримышечная ксенотрансплантация культуры криоконсервированных ОКлПЖ у 64,0% реципиентов *приводит к существенному улучшению состояния углеводного обмена*, что выражается в динамике таких показателей, как гликемия натощак, гликемия после еды, среднесуточная гликемия, гликемический показатель, глюкозурия, достигающих значений стадии компенсации; при этом у 38,7% больных достигается стойкая нормогликемия. У 29,3% реципиентов клеточных ксенотрансплантатов улучшение показателей углеводного обмена было недостоверным, а у 6,7% больных наступала дестабилизация течения ИЗСД, что требовало длительной медикаментозной коррекции.

Была найдена также аналогичная зависимость *между* ТОКлПЖ и потребностью в экзогенном инсулине у больных ИЗСД. Состояние инсулиннезависимости, достигнутое у одного реципиента, расценивается как *исключительный случай*. В подавляющем большинстве наблюдений зависимость от экзогенного инсулина сохраняется. При этом, у 64,0% больных доза инсулина была снижена в среднем на 20-25 ЕД/сут (при этом у 8 больных - на 40-55 ЕД/сут), у 29,3% доза инсулина практически не изменилась, у 6,7% больных в раннем посттрансплантационном периоде доза инсулина была повышена в связи с развившимся кетоацидозом.

Влияние ксенотрансплантации криоконсервированных ОКлПЖ на состояние клеточного и гуморального иммунитета.

Несмотря на тот факт, что в процессе приготовления материала для трансплантации использовалась методика, направленная на снижение иммуногенности ОКлПЖ (применение плодных поджелудочных желез, культивирование ткани поджелудочной железы, криоконсервация), можно было ожидать, что в ответ на ксенотрансплантацию у реципиентов разви-

вались определенные иммунные изменения. Абсолютное количество лимфоцитов (тыс/мл) было изучено у всех 100% больных. Динамику остальных показателей клеточного и гуморального иммунитета в раннем и отдаленном посттрансплантационном периоде изучили у 17 (11 женщин и 7 мужчин) реципиентов клеточных ксенотрансплантатов. Полученные результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14. Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета у реципиентов клеточных ксенотрансплантатов ( $n=17$ ).

	Сроки после ТОКлПЖ			
	До	3	7	14
1. Абсолютное количество лимфоцитов (тыс/мл)	$2 \pm 2,5$	$1,8 \pm 0,5$	$2,3 \pm 0,8$	$3,7 \pm 0,4$
2. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК)	$4 \pm 10$	$19,2 \pm 4,6$	$16,3 \pm 3,8$	$14,8 \pm 2,7$
3. Иммуноглобулины А	$1,1 \pm 2,1$	$2,2 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,5$	$1,9 \pm 0,8$
Иммуноглобулины М	$7,3 \pm 13,1$	$8,5 \pm 2,4$	$9,6 \pm 2,5$	$7,1 \pm 2,2$
Иммуноглобулины J	$0,8 \pm 1,7$	$1,5 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,7$	$1,4 \pm 0,5$

Анализ результатов показал, что у больных с осложненным течением ИЗСД абсолютное количество лимфоцитов до операции ТОКлПЖ было сниженным по сравнению с нормой, что свидетельствовало о состоянии иммунодефицита. В то же время, у всех обнаружено резкое повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов, превышающее норму почти в 2 раза. Отличие содержания иммуноглобулинов А, М, J от нормальных значений было недостоверным.

На протяжении 1-14 суток после ТОКлПЖ наблюдали увеличение абсолютного количества лимфоцитов (до  $3,7$  тыс/мл), а также достоверное снижение ЦИК - с  $19,2+4,6$  до  $14,8+2,7$ , хотя полной нормализации этого показателя не наступало. В целом, как показали исследования, после трансплантации ОКлПЖт происходило улучшение показателей клеточного иммунитета (устранение иммунодефицита), при тенденции к нормализации циркулирующих иммунных комплексов, что, по всей видимости, должно благоприятным образом повлиять на течение диабетических микроангио-

паций. Влияние трансплантации культуры криоконсервированных ОКЛПЖ на такие показатели иммунитета, как титр комплемента, титр гетерофильных агглютининов, титр естественных антител и содержание иммуноглобулинов А, М, J оказалось недостоверным.

### 33. ВЛИЯНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ОКЛПЖ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ДИАБЕТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ.

В данном разделе работы приводится анализ *влияния* ТОКЛПЖ на течение хронических диабетических осложнений, которые были объединены в четыре основных синдрома (почечно-ретиальный, синдром нейропатии, *нейроглюкопенический синдром, синдром ^диабетической стопы*). Так как I стадия посттрансплантационного периода характеризовалась клинической нестабильностью, о динамике хронических микроангиопатий и нейропатий судили, начиная со II стадии, т.е. по прошествии как минимум 1 месяца после трансплантации.

Диабетический почечно-ретиальный синдром.

Из 75 больных ИЗСД (41 мужчина и 34 женщины), перенесших операцию *ТОКЛПЖ* однократно, поражение почек и сетчатки той или иной степени было обнаружено у 69 (36 мужчин и 33 женщины). Именно наличие жалоб со стороны ухудшения зрения и нарушения функции почек явилось основанием для обращения больных в клинику с целью проведения хирургического лечения. При этом у 9 больных (5 мужчин и 4 женщины) *имелась ангиопатия сетчатки в сочетании с латентной стадией* нефропатии, не проявлявшей себя клинически; у 38 больного (20 мужчины и 18 женщин) поражение сетчатки протекало по типу простой диабетической ретинопатии, а изменения в почках у 19 больных из этой подгруппы (9 мужчин и 10 женщин) были расценены как пренефротическая стадия нефропатии; у 18 больных (8 мужчин и 10 женщин) при офтальмоскопии обнаружена пролиферативная ретинопатия, которая у 11 больных протекала с развернутой картиной нефротической стадии диабетической нефропатии;

у 4 больных (1 мужчина и 3 женщины) пролиферативная ретинопатия сопровождалась азотемической стадией нефропатии (гломерулосклероз), протекавшей с явлениями хронической почечной недостаточности (ХПН I-II).

Таким образом, у 9 больных была диагностирована I стадия почечно-ретиального синдрома (*Rt 1, Nf 0*), у 38 больного - II стадия (*Rt 2, Nf 1*), у 18 больных - III стадия (*Rt 3, Nf 2-3*), у 4 больных - IV стадия (*Rt3, Nf 3-4*).

Влияние ТОКлПЖ на течение I стадии почечно-ретиального синдрома.

На данной стадии заболевания больные предъявляли жалобы в основном на снижение остроты зрения, наличия "сетки или пелены" перед глазами, ощущение покалывания в глазах. Жалобы со стороны почек, как правило, отсутствовали. При офтальмологическом исследовании (визометрия, биомикроскопия переднего отрезка глаза, прямая офтальмоскопия) на глазном дне у этих больных отмечалось расширение вен, их повышенная извитость. Соотношение калибра артерий и вен составляло 1:4 (норма 1:3). В парамакулярной области определялись мешотчатые микроаневризмы, иногда - *аневризматические расширения крупных венозных стволов*. Острота зрения до трансплантации у этих больных составила 0,81±0,08, среднесуточная гликемия - 11,4±0,6 ммоль/л при дозе инсулина 56,8±4,0 ЕД/сут. Динамика остроты зрения после ТОКлПЖ приведена в таблице 15.

Таблица 15. Динамика остроты зрения после трансплантации ОКлПЖ у больных с I стадией почечно-ретиального синдрома (n=9).

острота зрения	сроки после трансплантации ОКлПЖ (месяцы)		
	3	6	12
повышение на 0,3 и >	2 - 22.2%	3 - 33.3%	2 - 22.2%
повышение на 0,2-0,3	3 - 33.3%	3 - 33.3%	2 - 22.2%
повышение на 0,1-0,2	4 - 44.5%	3 - 33.3%	5 - 55.6%
без изменений	0	0	•0
снижение зрения	0	0	0

Как видно из таблицы, повышение остроты зрения от 0,1-0,2 до 0,3 и больше наблюдалось у всех больных диабетической ангиопатией сетчатки на протяжении всего периода функционирования ксенотрансплантата. Даже через 12 месяцев у этих больных острота зрения была выше, чем до *трансплантации*. *Снижения зрения не было обнаружено ни в одном наблюдении.* Наряду с объективными показателями улучшения функции зрения больные отмечали исчезновение субъективных жалоб, обусловленных диабетической ангиопатией сетчатки (см. выше). При контрольных офтальмоскопиях с фотографированием глазного дна отмечалась нормализация калибра вен, исчезновение явлений венозного стаза, уменьшение количества микроаневризм. На рис. 9 показаны изменения на глазном дне после ТОКлПЖ у больной с I стадией почечно-ретиального синдрома.

Влияние ТОКлПЖ на течение II стадии почечно-ретиального синдрома.

Для этой стадии заболевания было характерным дальнейшее прогрессирование изменений в сетчатке, а также появление первых, нередко транзисторных, *клинических признаков диабетической нефропатии*. Снижение остроты зрения у больных этой группы было более существенным, приводило к ограничению трудоспособности и составляло  $0,46 \pm 0,02$ . Характерными, единственными симптомами диабетической нефропатии этой стадии были протеинурия без клинико-биохимической картины нефротического синдрома и некоторое увеличение скорости клубочковой фильтрации (гиперфильтрация). Во всех случаях протеинурии при ИЗСД такие причины, как бактериальная инфекция (пиелонефрит) и обструктивная уропатия были исключены. Доза инсулина у этих больных составляла  $61,8 \pm 2,7$  ЕД/сут при уровне среднесуточной гликемии  $12,5 \pm 0,9$  ммоль/л.

При исследовании глазного дна помимо изменений, характерных для ангиопатии сетчатки, у больных отмечалось расширение вен на периферии, наличие парапапиллярного и парамакулярного отека сетчатки, микро- и

макрогеморагии по ходу сосудистых пучков, твердые и мягкие экссудаты в ткани сетчатки.

Влияние ТОКлПЖ на течение осложнений у этих больных оценивалось по изучению остроты зрения через 3, 6, 12 месяцев после операции, *состоянию картины глазного дна, величине суточной протеинурии* и скорости клубочковой фильтрации, определяемой как с помощью радионуклидной ренографии, так и по клиренсу эндогенного креатинина. Динамика остроты зрения после ТОКлПЖ в этой группе больных представлена в таблице 16.

Таблица 16. Динамика остроты зрения после трансплантации ОКлПЖ при 2-й стадии почечно-ретиального синдрома (n =38).

острота зрения	сроки после трансплантации:		
	3,6, 12 месяцы		
повышение на 0.3 и >	6 ± 15,8%	10 ± 26.3%	8 ± 1.1%
повышение на 0.2-0.3	7 ± 18.4%	11 ± 31.6%	8 ± 21.1%
повышение на 0.1-0.2	25 ± 65.8%	16 ± 42.1%	18 ± 47.4%
без изменений	0	10	4 - 10.4%
снижение зрения	0	0	0

Из приведенного анализа видно, что у всех оперированных больных в течение 3-6 месяцев после ТОКлПЖ отмечается в той или иной степени повышение остроты зрения. Только у 4 (10,4%) больных к концу 1 года острота зрения вернулась к дооперационному уровню, у 34 больных (89,6%) даже по прошествии 12 месяцев зрение было лучше, чем до трансплантации ОКлПЖ. Снижения остроты зрения после ТОКлПЖ при II стадии почечно-ретиального синдрома в течение 12 месяцев обнаружено не было.

Состояние картины глазного дна после трансплантации ОКлПЖ у подавляющего большинства больных характеризовалось рассасыванием геморагий и плазморагий по ходу ретинальных сосудов и в парамакулярной области. Наблюдалось уменьшение (или исчезновение) парамакулярного и парапапиллярного отека сетчатки. Мягкие экссудаты уменьшались в размерах, уменьшалось количество твердых экссудатов, что приводило к

повышению зрительных функций. Характерные изменения на глазном дне по данным фотографирования сетчатки у больного с диабетической ретинопатией представлены на рис. 10 (см. приложение).

Нормализация процессов микроциркуляции в результате трансплантации *ОКлПЖ*, о чем убедительно свидетельствуют динамические наблюдения за состоянием сосудов глазного дна реципиентов клеточных ксено-трансплантатов, способствует стабилизации или регрессу диабетической нефропатии на ее пренефротической стадии. Об этом свидетельствуют исследования суточной протеинурии и скорости клубочковой фильтрации больных ИЗСД. Протеинурия обнаружена у 19 из 38 больных со II стадией почечно-ретиального синдрома. Потери белка с мочой у этих больных до *ТОКлПЖ* составляли в среднем  $1,3-2,6$  г/сут ( $2,1 \pm 0,8$ ). Гиперлипидемии, отеков и артериальной гипертензии у этих больных не было. Наличие пренефротической стадии нефропатии, помимо протеинурии, подтверждалось некоторым снижением скорости клубочковой фильтрации, которая у этих больных составляла  $67,5 \pm 5,8$  мл/мин. Динамика протеинурии в посттрансплантационном периоде у этих больных представлена на рисунке II.

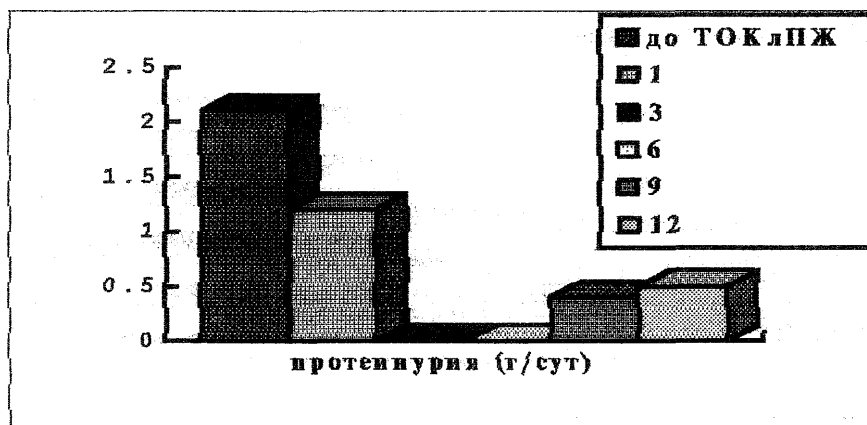


Рисунок 11. Влияние трансплантации ОКЛПЖ на течение пренефротической стадии диабетической нефропатии (n=19).

Как видно из графика, полное отсутствие протеинурии на протяжении 3-6 посттрансплантационных месяцев зарегистрировано у 12 из 19 обследованных больных\*. Затем уровень суточной протеинурии несколько повышался, оставаясь значительно ниже дооперационного. У 7 больных снижение протеинурии достигало уровня 0,2-0,3 г/сут, однако полного исчезновения белка в моче у этих больных не было. Скорость клубочковой фильтрации у больных этой группы недостоверно повышалась и составила в среднем 71-72 мл/мин\*

Таким образом, как показал анализ, трансплантация ОКлПЖ, выполненная на стадии простой диабетической ретинопатии и пренефротической нефропатии, способствует увеличению остроты зрения, улучшению состояния сосудов глазного дна у 100% больных, практически полному исчезновению протеинурии и некоторому увеличению скорости клубочковой фильтрации у 63,2% больных. У 36,8% больных имелось транзитное появление "следов белка" в моче, что с учетом общей клиники заболевания могло быть объяснено другими причинами (пиелонефрит).

*Влияние ТОКлПЖ на течение III стадии почечно-ретиального синдрома.*

*Пролиферативная диабетическая ретинопатия и нефротическая стадия диабетической нефропатии (Rt 3, Nf 3), т.е. III стадия почечно-ретиального синдрома, диагностирована у 18 больных ИЗСД. Клинически это проявлялось резким снижением остроты зрения у всех больных ( $0,17 \pm 0,02$ ) и стойкой развернутой клинико-биохимической картиной нефротического синдрома (гипопротеинемия, протеинурия, липидемия, отеки и артериальная гипертензия) у 11 больных. Среднесуточная гликемия при дозе инсулина  $57,5 \pm 3,1$  ЕД/сут составляла в этой подгруппе  $12,9 \pm 1,0$  ммоль/л.*

При офтальмоскопии, помимо изменений на глазном дне, характерных для первых двух стадий заболевания, были обнаружены пролиферативные изменения в ткани сетчатки и в стекловидном теле, которые характери-

зовались наличием вновь образованных сосудов на диске зрительного нерва и в парамакулярной области, а также образованием соединительнотканых тяжей в стекловидном теле.

Результаты ксенотрансплантации ОКлПЖ у этих больных, как и в предыдущих подгруппах, оценивались на протяжении 12 месяцев по данным офтальмоскопии с фотографированием глазного дна, функция почек была изучена с помощью основных клинико-биохимических и инструментальных методик.

Таблица 17, Динамика остроты зрения после трансплантации ОКлПЖ у больных диабетической пролиферативной ретинопатией (n =18).

острота зрения	сроки после трансплантации:		
	3, 6, 12 месяцы		
повышение на 0.3 и>	1 - 5.6%	0	0
повышение на 0.2-0.3	2 - 11.1%	2 - 11.1%	2 - 11.1%
повышение на 0.1 -0.2	8 - 44.4%	11- 61.1%	11- 61.1%
без изменений	4 - 22.2%	3 - 17.7%	3 - 17.7%
снижение	3 - 16.7%	2 - 11.1%	2 - 11.1%

Как видно из таблицы, улучшение зрения после ТОКлПЖ наступило не у всех больных: в первые 3 месяца положительную динамику наблюдали в 61,1%, в первые 6 месяцев - в 72,2%, в первые 12 месяцев - в 55,5% наблюдений. Повышение остроты зрения на 0,2-0,3 наблюдали только у 3 больных (16,7%), у остальных улучшение зрительных функций сопровождалось повышением остроты зрения на 0,1-0,2. В среднем в 20-27,0% наблюдений изменений остроты зрения после ТОКлПЖ не происходило, а у 3 больных (16,7%) ТОКлПЖ привела к ухудшению зрительных функций.

У тех больных, у которых наблюдали положительную динамику, при офтальмоскопии обнаруживали постепенное рассасывание преретинальных кровоизлияний, уменьшение фиброзных пролифератов, постепенное зауставание вновь образованных сосудов, уменьшение деструкции стекловидного тела, повышение его прозрачности (приложение, рис. 12).

У 3 больных пролиферативной ретинопатией после ТОКлПЖ в раннем послеоперационном периоде развилось ухудшение зрения. При осмотре глазного дна были обнаружены свежие преретинальные кровоизлияния и гемофтальм. Причиной этих осложнений явились резкие колебания глюкозы крови в течение суток (от 3,5 до 22,0 ммоль/л) и *слабость сосудистой стенки с ее повышенной проницаемостью*. На рис. 13 (см. приложение) представлена фотография глазного дна у больной М. с подобным осложнением.

Анализ функции почек в отдаленном послеоперационном периоде у больных данной подгруппы представлен в таблице 18.

Таблица 18. Влияние трансплантации *ОКлПЖ* на течение диабетического нефротического синдрома (n=110).

	(сроки после трансплантации ОКлПЖ [месяцы])				
	до ТОКлПЖ	3	6	9	12
1. белок общий	56.3 ± 3.4	59.1+2.8	61.1+2.1	60.5+1.6	58.2±3.5
2. холестерин	7.2+0.8	6.7+1.2	6.6+1.5	6.8±2.0	7.0+1.3
3. триглицериды	2.4+0.5	1.9±0.7	1.8+0.3	1.7±0.9	1.9+0.6
4. креатинин	ОД 7+0.02	0.11+0.01	0.12+0.01	0	0.15+0.01
5. белок в моче	3.6+1.1	1.0+0.3	0.9+0.1	0.9+0.2	1.2+0.7
6. клубочковая фильтрация (%)	35.3+2.7	43.6+2.2	0	0	40.4+1.4
7. отеки (+,-)	+++	-	-		+

Как видно из таблицы, до ТОКлПЖ у больных имелась развернутая клинико-биохимическая картина диабетического нефротического синдрома: умеренная гипопроотеинемия и гиперлипидемия, выраженная протеинурия (более 3,0 г/сут), отеки, гипергидратация. Содержание уровня креатинина выше верхней границы нормы, а также значительное снижение клубочковой фильтрации свидетельствовало о развивающейся хронической почечной недостаточности (ХПН I). Положительный эффект после ТОКлПЖ был получен у В из 11 обследованных больных. Он выражался в исчезновении отеков при нормализации уровня креатинина плазмы, резком

снижении протеинурии (вплоть до полного исчезновения белка в моче у 5 больных), снижении гиперлипидемии до верхней границы нормы, увеличении содержания общего белка в сыворотке крови. В течение всего периода наблюдения скорость клубочковой фильтрации у больных повышалась, однако эти изменения были недостоверными. К концу 1 года наблюдений имелась некоторая тенденция к реверсии нефротического синдрома, однако клинико-биохимические показатели оставались лучше, чем до ТОКлПЖ.

У 3 больных ИЗСД ТОКлПЖ положительного влияния на течение диабетической нефропатии, как и на течение пролиферативной ретинопатии, не оказала. Результаты лечения этих больных были признаны неудовлетворительны<sup>^</sup>!

Влияние ТОКлПЖ на течение IV стадии почечно-ретиального синдрома.

Данная стадия развития почечно-ретиального синдрома характеризовалась практически полной слепотой и клиникой терминальной стадии хронической почечной недостаточности. В результате частых кровоизлияний в сетчатку и стекловидное тело (рецидивирующий гемофтальм) больные были вынуждены практически постоянно (и безуспешно) лечиться у офтальмологов, в том числе и с применением фотокоагуляции сетчатки. На этой стадии заболевания манифестировались и прогрессировали симптомы уремии (ХПН П-Ш).

Среднесуточная гликемия у больных составила  $12,4 \pm 0,6$  ммоль/л, потребность в инсулине -  $33,6 \pm 3,3$  ЕД/сут, креатинин плазмы -  $0,23 \pm 0,04$  ммоль/л, клубочковая фильтрация  $25,2 \pm 4,2\%$ .

Хотя восстановление зрения у этих 4 больных было маловероятным, пациенты не считались инкурабельными. Всем им было начато лечение программным гемодиализом и больные были включены в лист ожидания на трансплантацию почки. Так как лечение гемодиализом и ультрафиль-

трацией сопряжено с определенными опасностями новых кровоизлияний в сетчатку в результате применения гепарина, всем больным было решено выполнить предварительную ксенотрансплантацию культуры криоконсервированных ОКлПЖ с целью укрепления сосудистой стенки на глазном дне и в качестве профилактики новых кровоизлияний.

Наблюдение за больными в посттрансплантационном периоде показало, что хотя *ТОКлПЖ* и не способна на этой стадии радикальным образом воздействовать на течение диабетического почечно-ретиального синдрома, применение этого метода у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом в ожидании трансплантации почки является обоснованным\*. Так, помимо достоверного снижения уровня среднесуточной гликемии с  $12,4 \pm 0,6$  до  $8,5 \pm 0,8$  ммоль/л ( $p < 0,02$ ) и потребности в экзогенном инсулине с  $33,5 \pm 3,3$  до  $21,5 \pm 2,1$  ЕД/сут ( $p = 0,05$ ), у больных была констатирована стабилизация течения пролиферативной ретинопатии (отсутствие новых кровоизлияний несмотря на применение гепарина), а также других диабетических осложнений, в частности дистальной полинейропатии.

Таким образом, опыт применения трансплантации культуры криоконсервированных ОКлПЖ у 69 больных ИЗСД, осложненном почечно-ретиальным синдромом различной степени тяжести, свидетельствует следующее. При ангиопатии сетчатки и простой диабетической ретинопатии метод дает положительный эффект у всех больных. Он выражается в увеличении остроты зрения и улучшении картины глазного дна на протяжении всего периода функционирования ксенотрансплантата (12 месяцев). При пролиферативной диабетической ретинопатии хороший эффект был достигнут в 55,5% 72,2% наблюдений, у 16,7-27,8% больных эффекта от применения *ТОКлПЖ* не было, а у 16,7% больных после трансплантации ОКлПЖ появились новые преретинальные кровоизлияния, что было обусловлено дестабилизацией течения диабета и эпизодами гипогликемии.

Хорошие результаты в виде исчезновения протеинурии и повышения клубочковой фильтрации отмечены у 63,2% больных с пренефротической стадией нефропатии (при этом у остальных 36,8% результат расценен как удовлетворительный). При нефротической стадии нефропатии хорошие и *удовлетворительные результаты получены у 72,7% больных, неудовлетворительные* - у 27,3%. При терминальной стадии ХПН, сопровождающейся рецидивирующим гемофтальмом, метод ТОКлПЖ может быть применен у ограниченного числа больных, находящихся на лечении программным гемодиализом, в качестве подготовки к операции - аллотрансплантации почки.

#### Синдром диабетической нейропатии.

Анализ зависимости от клинических и демографических факторов, а также частоты развития диабетической нейропатии приведен в главе 3. Из 75 больных, перенесших ксенотрансплантацию ОКлПЖ однократно, показанием к операции у 63 (35 мужчин и 28 женщин) - 84,0% - явилась дистальная полинейропатия, у 14 (10 мужчин и 4 женщины) - 18,7% - гастроэнтеропаия, у 8 (5 мужчин и 3 женщины) - 10,7% - диабетическая кардиомиопатия, у 1 больной (1,3%) - атония мочевого пузыря. Таким образом, в 84,0% наблюдений имела место периферическая (дистальная) *симметричная полинейропатия (№ D)*, в 30,7% наблюдений - диабетическая висцеральная (автономная) нейропатия (№ V).

Влияние ТОКлПЖ на течение диабетической дистальной полинейропатии было изучено на основании динамики жалоб больных и данных неврологического обследования. При этом, пользуясь разработками клиники Э.И.Гальперина, обращали внимание на наличие или отсутствие болей, парестезии, судорог, данных неврологического статуса. Анализ наблюдении *дистальной полинейропатии, сопровождающейся* трофическими нарушениями мягких тканей, приведен в разделе "синдром диабетической стопы" . Полученные результаты представлены в таблице 1.9.

Эффект у больных дистальной полинейропатией после ТОКлПЖ наступал, как правило, в течение первых 3-4 суток: больные отмечали исчезновение болей, судорог в икроножных мышцах, исчезали парестезии в виде покалывания, жжения, онемения, зябкости, чувства "ползания мурашек" в нижних конечностях, *уменьшалось или полностью исчезало* чувство слабости или тяжести в ногах. Исчезновение характерных неврологических жалоб было одним из первых, прогностически благоприятных признаков, наблюдалось с высокой степенью достоверности у 70-90% больных и зависело от сроков, прошедших с момента ТОКлПЖ. К концу первого года наблюдения у 20-45% больных появлялись те или иные жалобы, характерные для дистальной полинейропатии (чаще всего - парестезии). Рецидив неврологических жалоб опережал другие симптомы реверсии диабета и свидетельствовал о прекращении функции ксенотрансплантата.

Таблица 19. Течение дистальной полинейропатии после ТОКлПЖ (n=63).

	сроки после трансплантации					p
	до ТОКл	1	3	6	12	
боли в ногах	63-100,0%	8-12,7%	6-9,5%	11-17,5%	22-34,9%	<0,001
парестезии	63-100,0%	5-7,9%	5-7,9%	9-14,3%	28-44,4%	<0,001
судороги	35-55,6%	8-12,7%	5-7,9%	6-9,5%	11-17,5%	<0,001
слабость	29-46,0%	14-22,2%	9-14,3%	8-12,7%	16-25,4%	<0,01
<b>1. Сухожильные рефлексy</b>						
норма	9-14,3%	24-38,1%		28-44,5%	21-33,3%	<0,001
снижены	43-68,2%	34-54,0%		31-49,2%	34-54,0%	>0,5
отсутствие	11-17,5%	5-7,9%	■	4-6,3%	8-12,7%	<0,01
<b>2. Вибрационная чувствительность</b>						
норма	6-9,5%	27-42,9%	-	30-47,6%	26-41,2%	<0,001
снижена	37-58,8%	25-39,7%	-	25-39,7%	27-42,9%	0,001
отсутствие	20-31,7%	11-17,4%	■	8-12,7%	10-15,9%	0,001
<b>3. Болевая чувствительность</b>						
гипестезии	21-33,3%	8-12,7%	-	10-15,9%	10-15,9%	<0,01
гиперестезии	42-66,7%	9-14,3%		6-9,5%	17-27,0%	<0,001
парестезии	63-100,0%	5-7,9%	-	9-15,3%	28-44,4%	<0,001

*Примечание.* В таблице приведено общее количество больных с соответствующими жалобами и их процентное соотношение на момент обследования.

Данные неврологического обследования (определение сухожильных рефлексов, вибрационной и болевой чувствительности) в целом повторяли динамику неврологических жалоб. Исследования подтвердили существующее мнение (Felig Ph., 1.985), что при диабетической дистальной полинейропатии происходит раннее нарушение вибрационной чувствительности и выпадение сухожильных рефлексов. Восстановление сухожильных рефлексов (у тех больных, у которых они не вызывались) после ТОКлПЖ происходило медленнее, в отличие от болевого синдрома (гиперестезии, гипестезии, парестезии), который довольно эффективно и стойко купировался с помощью данного метода.

Влияние ТОКлПЖ на течение висцеральной (автономной) диабетической нейропатии.

Наиболее ярким в клиническом отношении проявлением автономной диабетической нейропатии является диабетическая энтеропатия. В наших исследованиях это осложнение встретилось у *14 больных*.

При диабетической энтеропатии у больных наблюдали снижение секреторной и кислотообразующей функции желудка (атрофический гастрит), развитие желудочно-пищеводного и дуоденогастрального рефлюксов, гипомоторную дискинезию верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ускоренном пассаже по кишечнику. Больных беспокоил обильный безболезненный водянистый стул от 6-8 до 20-30 раз в сутки (кал без примесей слизи и крови). Чаще всего увеличение частоты стула происходило в ночное время, в связи с чем у больных нарушался сон, *нарасталась усталость, снижалась трудоспособность*. Наряду с прогрессированием симптомов автономной нейропатии у больных развивались и другие осложнения ИЗСД (микроангиопатии и нейропатии).

Трансплантация ОКлПЖ привела к длительной стойкой ремиссии (*10-11 месяцев*) диабетической энтеропатии у *И* реципиентов (78,6%), у *3* эффект трансплантации был более кратковременным (3-6 месяцев).

Одновременно у больных наблюдали стабилизацию течения других хронических осложнений диабета, снижение среднесуточной гликемии с  $12,4 \pm 4,2$  до  $9,1 \pm 1,7$  ммоль/л при уменьшении потребности инсулина с  $56,7 \pm 26,4$  до  $42,0 \pm 19,2$  ЕД/сут ( $p < 0,01$ ). Приводим наблюдение.

*Больная Б., 1956 г.р., инвалид II группы, № историй болезни 19172, 16356, 12984. Инсулинзависимым сахарным диабетом болеет с 1978 года, с 22 лет (т.е. 11 лет).*

Больная впервые обратилась в клинику в декабре 1989 года. Основные жалобы - тяжелые изнуряющие поносы (до 25-30 раз в сутки), частота которых увеличивалась как в ночное время, так и после еды. Так как после инъекции инсулина больная была вынуждена принимать пищу, для того, чтобы не провоцировать диарею, она сознательно отказывалась либо от приема пищи, либо от инъекций инсулина. В результате у больной развивались либо тяжелые гипогликемические состояния (в анамнезе - несколько гипогликемических ком), либо гипергликемия и кетоацидоз. Наряду с энтеропатией у больной прогрессировала простая диабетическая ретинопатия и микроангиопатия нижних конечностей. Трудоспособность и социальная активность резко нарушены, возникли конфликты в семье. Больная неделями не выходила из квартиры. Лечение, проводимое неоднократно в условиях эндокринологического диспансера, эффекта не давало.

Больная астенична, масса тела снижена, выражена сухость кожи. В течение суток в стационаре диарея наблюдалась 24 раза. Гликемический профиль: 11,4 - 9,6 - 12,5 - 16,7 - 5,4 ммоль/л. Доза инсулина 36 ЕД/сут (в виде 2 инъекций). Реакция мочи на ацетон положительная. По данным офтальмоскопии картина глазного дна соответствует простой ретинопатии.

8.12.1989 больной произведена внутримышечная ксенотрансплантация культуры криоконсервированных ОКлПЖ. Через 30 минут у больной возник характерный гипогликемический эпизод, который повторился в этот

день дважды, а затем наблюдался ежедневно в течение 1 недели. В связи с наличием легких гипогликемий и тенденции к снижению глюкозы крови проводилась коррекция инсулинотерапии, в результате чего суточная доза инсулина в течение 2 недель уменьшена до 18 ВД/сут. Больная отмечала значительное субъективное улучшение, подъем настроения. Частота диареи к концу 1 недели уменьшилась до 6-8 раз в сутки, к концу 2 недели (выписка из стационара) - до 3-4 раз в сутки. Гликемический профиль перед выпиской: 7,6 - 9,6 - 9,1 - 8,4 ммоль/л (достигнуто состояние компенсации). Ацетон в моче не определялся.

В течение года состояние удовлетворительное, субъективных жалоб практически не было. Признаков декомпенсации диабета, а также гипогликемий не было. В стационаре не лечилась. Доза инсулина сохранялась на уровне 18-22 ЕД/сут, глюкоза крови ниже 10,0 ммоль/л. Частота стула 3-4 раза в сутки. Через 10 месяцев почувствовала субъективное ухудшение, которое постепенно нарастало. Одновременно начал учащаться стул и появились признаки лабильности диабета. Больная повторно обратилась в клинику, где после соответствующего обследования ей была выполнена повторная ксенотрансплантация ОКлПЖ. Получен стойкий положительный эффект, сравнимый с предыдущим. В последующем (1991 год) больной была выполнена третья по счету ТОКлПЖ'.

Таким образом, проведенное этапное хирургическое лечение диабета позволило восстановить трудоспособность и социальную активность больной (работает учителем) и положительным образом воздействовать на течение *диабетических осложнений*.

Диабетическая автономная нейропатия сердца (диабетическая кардиомиопатия) явилась показанием к ТОКлПЖ у 8 больных ИЗСД (5 мужчин и 3 женщины). У всех был исключен диагноз ИБС, прослеживалась четкая зависимость между ухудшением клиники и развитием гипергликемии, кетоацидоза, функциональные пробы вегетативной иннервации сердца

(выраженность дыхательной аритмии на фоне спокойного и форсированного дыхания, определение постуральной гипотензии и тахикардии при проведении ортостатической пробы) были положительными. У всех больных ИЗСД протекал в лабильной форме, сопровождался дистальной *полинейропатией, энтеропатией, энцефалопатией, что само по себе* являлось показанием к трансплантации ОКЛПЖ. Положительный эффект был достигнут у 6 из 8 больных. Приводим наблюдение.

Больная Б., 1944 г.р., поступила в эндокринологическое отделение ЗОКБ 30.03.1993 (№ ист.б-ни 5256). ИЗСД болеет с 1991 года. С момента манифестации диабета получает инсулин в дозе 56 ЕД/сут. Уровень гликемии - 12,0 - 14,4 ммоль/л, хроническая ацетонурия. Сахарный диабет у больной *принял лабильное течение с частыми чередованиями гипогликемических* и гипергликемических ком, что привело к быстрому прогрессированию хронических осложнений и в первую очередь дистальной и висцеральной полинейропатии. Ведущим осложнением у больной явилась диабетическая кардиомиопатия, проявлявшаяся нарушениями сердечного ритма с *частыми коллаптоидными состояниями при отсутствии болевого* синдрома. При проведении ортостатической пробы наблюдалась постуральная гипотензия со снижением систолического давления на 30, диастолического - на 15 мм.рт.ст. и тахикардия до 120 сокращений сердца в 1 минуту. Несмотря на проведение комплексного терапевтического лечения, включавшего в том числе р-Адреноблокаторы, у больной сохранялись выраженные нарушения сердечного ритма и коллапсы.

*16.04.1993 была выполнена внутримышечная ксенотрансплантация* ОКЛПЖ. Течение посттрансплантационного периода без осложнений. К моменту выписки из стационара (2 недели) суточная потребность в инсулине уменьшилась до 40 ЕД/сут при среднесуточной гликемии 6,8-9,2 ммоль/л, исчезла ацетонурия, прекратились гипогликемии. Через 6-8 суток *после ТОКЛПЖ произошла нормализация сердечного ритма и прекратились*

коллаптоидные состояния. Данные ЭКГ и изучение показателей центральной гемодинамики также свидетельствовали об улучшении ритма сердца, увеличении сердечного выброса и снижении общего периферического сопротивления. В дальнейшем больная отмечала периодически возникающие аритмии, однако эти эпизоды были редки, протекали значительно легче, чем до трансплантации и легко купировались применением *b*-Адреноблокаторов, к которым ранее больная была резистентна. В специализированном терапевтическом лечении в настоящее время не нуждается, результат операции оценивает как хороший.

Таким образом, оценивая результаты трансплантации ОКЛГЖ при диабетической нейропатии можно сделать заключение, что метод является эффективным у 70-90% больных с дистальной симметричной и почти у 80% больных с автономной нейропатией. Клинический эффект после трансплантации наступает достаточно быстро (на 3-8 сутки) и продолжается в среднем 10-12 месяцев, что является косвенным, показателем окончания срока функционирования ксенотрансплантата. Механизм положительного влияния трансплантации на течение нейропатии, по-видимому, может быть объяснен стойкой компенсацией диабета, нормализующим влиянием метода на *метаболизм и процессы микроциркуляции, а также устранением гипогликемий.*

Диабетическая энцефалопатия и нейрогликопенический синдром.

В отличие от всех наблюдаемых больных ИЗСД (как контрольной, так и основной групп), у которых неоднократно развивались гипогликемические состояния, обусловленные погрешностью введения инсулина, нарушением режима питания, физической нагрузкой, инфекционными заболеваниями или беременностью, истинно лабильное течение диабета наблюдали у 64 больных, при этом трансплантацию ОКЛПЖ выполнили у 24 больных (11 мужчин и 13 женщин). У 16 из 24 больных (.9 мужчин и 7 женщин) наблюдали развернутую картину хронического мозгового глико-

пенического синдрома. Диагноз диабетической энцефалопатии (нейроглюкопенический синдром) ставили на основании клинических данных, обязательно в сопоставлении с анализом течения диабета (лабильный или стабильный) при условии отсутствия атеросклеротического или врожденного поражения артерий головного мозга *или* ветвей дуги аорты.

При обследовании у больных с синдромом диабетической энцефалопатии чаще всего обнаруживали следующие неврологические проявления: головная боль (100,0%), шум в ушах (75,0%), головокружение (68,8%), нарушение сна (62,5%), снижение работоспособности (93,8%), быстрая утомляемость (93,8%), депрессия (62,5%), нарушение поведения (87,5%), снижение интеллекта (43,8%) вплоть до появления суицидальных попыток (6,3%). У 6 больных (37, 5%) в анамнезе были преходящие нарушения мозгового кровообращения, у 1 (6,3%) - ишемический инсульт, приведший к стойкой глубокой инвалидизации.

Все больные имели в анамнезе 3-4 гипогликемические комы, у них неоднократно развивались гипогликемические состояния. У 8 больных (50,0%), помимо зафиксированных гипогликемий в дневное время, часто развивались ночные гипогликемии, единственными симптомами которых являлись "ночные кошмары", потливость и головная боль при утреннем пробуждении. У 18 из 24 больных с лабильным течением ИЗСД, помимо синдрома энцефалопатии также были проявления синдрома автономной (висцеральной) нейропатии, а также другие хронические диабетические осложнения.

Суточная доза инсулина в этой подгруппе варьировала в широких пределах - от 22 до 58 ЕД/сут, часто изменялась в процессе лечения. Коррекция инсулинотерапии у этих больных представляла большие трудности. Из показателей углеводного обмена наибольшее значение при лабильном течении диабета имел гликемический показатель: (Гл.макс.-Гл.мин./2), так как он учитывал максимальные и минимальные колебания глюкозы в

течение суток. Значения ГП при лабильном течении диабета составляло  $5,5 \pm 1,1$ , для больных со стабильным течением диабета -  $3,3 \pm 0,9$  ( $p < 0,05$ ). Динамика гликемического показателя представлена на рисунке 14.

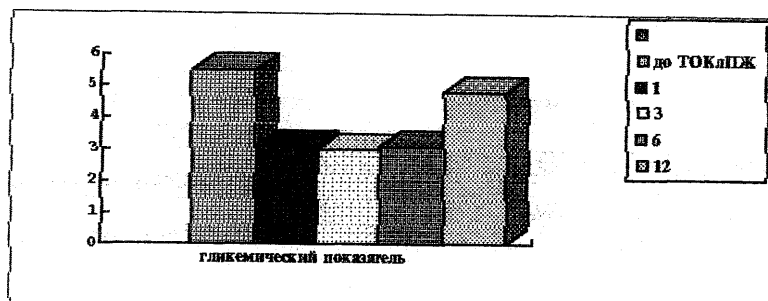


Рисунок 14. Динамика гликемического показателя после трансплантации ОКлПЖ у больных с лабильным течением диабета ( $n=22$ ).

Положительные результаты после ТОКлПЖ при лабильном течении диабета были получены у 22 из 24 больных (91,7%). Клинически это выразалось в предотвращении эпизодов спонтанных, непрогнозируемых (как дневных, так и ночных) гипогликемий. У 14 больных (58,3%) гипогликемии практически полностью исчезли на весь период функционирования трансплантата, у 8 больных (33,3%) течение гипогликемий стало более доброкачественным, легко прогнозируемым и управляемым. Частота гипогликемий у этих больных уменьшилась с 7-8 до 1-2 раз в неделю. У 2 больных (8,3%) течение диабета *сколько-нибудь* заметно не изменилось.

Устранение эпизодов спонтанных гипогликемий способствовало постепенному *уменьшению проявления нейро-глюкопенического синдрома*, что проявлялось положительной неврологической симптоматикой - уменьшением или исчезновением головной боли, шума в ушах, головокружения (у 11 больных), улучшением сна, повышением работоспособности, настроения (у 12 больных). При наличии грубого неврологического дефицита со снижением интеллекта, обусловленного органическим поражением головного мозга в результате предшествующего инсульта, положительная дина-

мика была незначительной и не влияла на течение основного заболевания (2 больных). Пример положительного влияния ТОКлПЖ на течение диабетической энцефалопатии приведен ниже.

Больной Г., 1946 г.р., № ист.б-ни 1344, 18657. ИЗСД болеет с 1959 года, с 13 лет (т.е. 32 года). Течение диабета тяжелое, за 15 лет начали быстро прогрессировать осложнения (ретинопатия, нефропатия, полинейропатия), а в последние 5 лет диабетическая энцефалопатия.

Особенностями гипогликемических состояний у данного больного были преобладающие симптомы нейрогликопении (заторможенность, нарушение поведения, депрессия, изменение характера, снижение интеллекта) при почти полном отсутствии симптомов активации симпатoadреналовой системы (тахикардия, потоотделение, пиломоторная реакция), что делало нередко затруднительным диагностику гипогликемии. Со слов родственников, характер и настроение больного в последнее время резко ухудшились. После госпитализации в клинику на фоне гипогликемий у больного часто наблюдали неадекватное поведение, агрессивность, а также суицидальные попытки (*попытка выброситься из окна*). После купирования гипогликемии больной не мог вспомнить и объяснить свои поступки.

7.02.91 выполнена внутримышечная ксенотрансплантация культуры ОКлПЖ. Послеоперационный период протекал без осложнений. Суточная доза инсулина в течение 3 недель была снижена с 92 до 36 ЕД/сут (на 56 ЕД) при достижении гликемии 6,8-9,7 ммоль/л. Симптомы диабетической энцефалопатии полностью регрессировали в течение 2 недель: исчезла головная боль, шум в ушах, депрессия, улучшился характер и настроение. Суицидальные попытки не возобновлялись. Через 3 недели после ТОКлПЖ вернулся к труду (директор дома культуры).

Приведенное клиническое наблюдение<sup>^</sup> также анализ остальных историй болезни больных с лабильным течением диабета и диабетической энцефалопатией, свидетельствует о положительном влиянии ТОКлПЖ на

проявления нейрогликопенического синдрома. Эффект проявляется в исчезновении или уменьшении неврологической симптоматики (за исключением больных с органической патологией головного мозга в результате перенесенного ранее инсульта) и прекращении эпизодов спонтанных гипогликемий, о чем *свидетельствуют как клинические данные, так и достоверное снижение гликемического показателя, среднее значение которого после ТОКлПЖ соответствует таковому у больных со стабильным течением диабета.*

Синдром "диабетической стопы".

Всего лечение "диабетической стопы" было проведено у 41 больного инсулинзависимым сахарным диабетом (22 мужчины и 19 женщин). У 30 больных (15 мужчин и 15 женщин) был применен разработанный ранее в клинике комплексный метод (96,97,98) лечения гнойно-некротических поражений стопы, у 11 больных (7 мужчин и 4 женщины) этот метод был дополнен трансплантацией ОКлПЖ. Затем проведено сравнение результатов лечения в обеих подгруппах.

*Под синдромом "диабетической стопы" понимали такие диабетические поражения и их сочетания, как флегмона (16 - 39,0%), гнойная деструкция костной ткани (12 - 29,3%), сухая и влажная гангрена (5 - 12,2%), трофические язвы (8 - 19,5%), хронические свищи мягких тканей (7 - 17,1%), остеоартропатии (32-78,0%). У 21 больного (51,2%) при бактериологических исследованиях гноино-некротического очага была обнаружена грамотрицательная микрофлора (протейные бактерии, синегнойная палочка), у 12 больных (29,3%) - стафилококк, стрептококк, у 4 (9,8%) - стрептококк, у 4 (9,8%) при посеве из ран роста микрофлоры не получено. С помощью метода газожидкостной хроматографии у 31 (75,6%) больного с синдромом "диабетической стопы" в ране были обнаружены продукты метаболизма анаэробов (летучие жирные кислоты), что позволило выявить*

важную роль неклостридиальной анаэробной инфекции в развитии пораженной стопы при диабете.

У всех больных отсутствовали атеросклеротические поражения магистральных артерий нижних конечностей (как бедра, так и голени), что подтверждалось *данными клинических исследований и дистальной ангиографией* - т.е. признаков диабетической макроангиопатии у больных не было. При выполнении реоплетизмографии у 36 больных (87,8%) были обнаружены проявления микроангиопатии нижних конечностей, что выражалось в ухудшении амплитудно-частотных показателей реограммы (снижение реографического индекса *-RI-до  $0,64 \pm 0,21$* , площади реограммы *-S-* до 52,1 мм) и наличием патологической формы реографической кривой. По данным *капилляроскопии кровотоков в сосудах ногтевого ложа* не прослеживался.

У 38 (92,7%) больных с синдромом "диабетической стопы" наблюдали в той или иной степени проявления диабетической дистальной полинейропатии (гипестезии, парестезии, болевые ощущения в покое, снижение сухожильных рефлексов).

Таким образом, изучение особенностей клинической картины синдрома "диабетической стопы" подтвердило точку зрения (119), что в патогенезе данного синдрома ведущую роль играют сочетание трех факторов; инфекция, микроангиопатия нижних конечностей, дистальная полинейропатия. Для успешного лечения подобных больных необходим комплекс мероприятий, воздействующих на все патогенетические механизмы развития *данного осложнения. Разработанный в клинике метод комплексного лечения больных с синдромом "диабетической стопы"* заключался в том, что помимо проведения базисной (дезинтоксикационное и общеукрепляющее лечение), проводилась терапия, целенаправленно воздействующая на микроангиопатию нижних конечностей (внутриартериальные *инъекции* лекарственных средств с различным механизмом

действия) и инфекцию. Для борьбы с инфекцией применяли препараты с целенаправленным воздействием на неклостридиальную анаэробную и аэробную микрофлору согласно ее чувствительности. Учитывая ведущую роль неклостридиальной анаэробной инфекции в прогрессирующем развитии гнойно-некротического поражения стопы особое значение придавали хирургическому вмешательству и ведению раневой поверхности в послеоперационном периоде.

Объем и характер оперативного вмешательства при анаэробной инфекции был направлен на вскрытие флегмоны, гнойных затеков, иссечении нежизнеспособных и некротических тканей, вскрытии сухожильных влагалищ, по которым распространялся гнойно-некротический процесс и удалении периферических сегментов *сухожилий после их пересечения* в инфицированных тканях. Предпочтение отдавали выполнению малых хирургических вмешательств - некрэктомии, секвестрэктомии, трансметатарзальным ампутациям, дистальным и атипичным ампутациям стопы.

На рисунке 15 представлена фотография стопы с гнойно-некротическим поражением мягких тканей у больного ИЗСД. Произведено вскрытие плантарной флегмоны, сухожильных влагалищ и иссечение периферических *сегментов сухожилий сгибателей* стопы.

Пораженная поверхность стопы в течение 10-12 дней послеоперационного периода находилась в условиях управляемой абактериальной среды, для чего конечность помещали в пластиковый изолятор, в который из аэротерапевтической установки (АТУ-3, АТУ-5) подавали стерильный очищенный *воздух, подогретый до 28-30 °С*. Давление в изоляторе *составляло 0,3-0,4 кг/см<sup>2</sup>* при относительной влажности среды 60-70%. Данные параметры создавали благоприятные условия для очищения и заживления раны.

Примененный метод хорошо зарекомендовал себя в клинике, о чем свидетельствовало снижение процента ампутаций нижних конечностей с *36,3 до 6,7% (наблюдения за 174 больными сахарным диабетом как I, так и*

II типов с 1984 по 1989 годы). Среди анализируемых 41 больного ИЗСД (I тип) высоких ампутаций не было.

Относительными недостатками примененного метода являлось отсутствие комплексного влияния на течение основного заболевания, применение его без учета особенностей течения диабета, стадии компенсации, наличия других диабетических осложнений, а также длительные сроки лечения больных в стационаре (в некоторых *наблюдениях от 3 до 5 месяцев*). В связи с этим, а также с целью перевода болезни в стадию компенсации и с целью воздействия на основные хронические диабетические осложнения, (в первую очередь на дистальную полинейропатию), метод открытого ведения ран в условиях управляемой абактериальной среды был *дополнен внутримышечной ксенотрансплантацией ОКлПЖ*.

Тансплантацию ОКлПЖ выполняли после выведения больных из септического состояния, нормализации температурной реакции и прекращения обильной экссудации из раны - т.е. во 2 фазе течения раневого процесса. Как правило, это совпадало с прекращением *проточного дренирования раны, на 12-14 сутки* после хирургической санации гнойного очага. Таким образом, применение метода ТОКлПЖ преследовало цель ускорить сроки регенерации раны за счет достижения компенсации диабета и стабилизации течения дистальной полинейропатии. Результаты лечения больных с синдромом "диабетической стопы" представлены в таблице 20.

Под хорошими понимали результаты, когда с помощью хирургического лечения удавалось остановить прогрессирование *гнойно-некротического* поражения и посредством локальных операций на стопе ликвидировать его, а при наличии свищей или трофических язв добиться их эпителизации (достигнуто у 21 и 9 больных соответственно). Под удовлетворительными понимали результаты, когда предпринятая консервативно-хирургическая тактика *лечения приводила к стиханию острого*

процесса стопы, но оставалась длительно незаживающая рана с вялыми грануляциями (достигнуто у 9 и 2 больных соответственно). Результаты расценивались как неудовлетворительные, когда эффекта от лечебных мероприятий не было и приходилось прибегать к высоким ампутациям, а также летальные исходы (*неудовлетворительные результаты не зарегистрированы*).

Таблица 20. Результаты хирургического лечения больных с синдромом "диабетической стопы".

	метод лечения ран в условиях АГУ-3 (n=30)	метод лечения ран в условиях АГУ + ТОКлПЖ (n=11)
1. Хорошие <i>результаты</i>	21 - 70,0%	9 -81.8%
сроки регенерации ран (дни)	36.4 ± 12.7	23.6 ± 18.5%
сроки стац.лечения (дни)	45.7 ± 14.4	30.2 ± 8.6
2. Удовлетворительные	9 - 30.0%	2 - 18.2%
сроки регенерации ран (дни)	62.6 ± 21.1	41.4 ± 19.9
сроки стац.лечения (дни)	93.2 ± 15.4	34.5 ± 18.1
3. Неудовлетворительные		
количество ампутаций	0	0
количество летальных исходов	0	0

Как показал анализ, неудовлетворительные результаты (летальный исход или высокая ампутация) не были получены ни в одном наблюдении. В то же время, после трансплантации ОКлПЖ хорошие и удовлетворительные результаты наблюдались несколько чаще, чем без применения этого метода ( $p < 0,05$ ). Более детальный анализ позволил уточнить преимущества комплексного подхода к лечению синдрома "диабетической стопы": достоверное укорочение сроков регенерации послеоперационных ран и трофических язв и вследствие этого укорочение сроков нахождения больных в стационаре в среднем с 2-3 до 1-1,5 месяцев. Одновременно у 9 из 11 больных после трансплантации ОКлПЖ течение диабета приняло более стабильный характер, была достигнута стадия стойкой компенсации (среднесуточная гликемия 8-10,0 ммоль/л), отмечено исчезновение при-

знаков дистальной полинейропатии. Доза инсулина с  $61,6 \pm 12,3$  снизилась до  $44,5 \pm 16,7$  Ед/сут.

На рисунке 16 представлен конечный эффект комплексного лечения (АТУ + ТОКлПЖ) больного ИЗСД с синдромом "диабетической стопы". Достигнуто полное заживление раны с удовлетворительным косметическим эффектом и сохранением опорной функции стопы.

В целом можно заключить, что метод трансплантации ОКлПЖ целесообразно включать в комплексную схему лечения больных синдромом "диабетической стопы". В сочетании с разработанной и применяемой в клинике схемой лечения метод ТОКлПЖ, благоприятным образом воздействуя на течение диабета, диабетических микроангиопатий и полинейропатий, ускоряет сроки эпителизации послеоперационных ран, трофических язв и свищей мягких тканей стопы и тем самым существенно уменьшает время нахождения больных в стационаре. Применение комплексного подхода к лечению "диабетической стопы" позволило избежать высоких ампутаций нижних конечностей и летальных исходов.

Оценивая результаты, изложенные в настоящей главе, можно сделать следующие заключения. Островковые клетки поджелудочной железы, культивированные в течение 7-10 суток и подвергнутые затем *криоконсервации*, способны после длительного хранения при сверхнизких температурах синтезировать инсулин *in vitro*, а также препятствовать гибели 100% экспериментальных животных со стрептозотоциновым диабетом. Как показали экспериментальные исследования, положительный клинический эффект не зависел от факта предварительной рекультивации, а также от способа трансплантации (внутримышечный, внутripеченочный, внутриселезеночный). Положительные результаты эксперимента создали предпосылки к созданию стационарного (г.Харьков) и регионарного (г.Запорожье) низкотемпературных банков культур криоконсервированных островковых клеток

поджелудочной железы и перейти к клиническому использованию материала.

Анализ клинических результатов трансплантации ОКлПЖ позволил сделать *ряд* выводов, имевших важное значение для практического применения *настоящего метода: ближайшие и отдаленные результаты трансплантации* нативных и криоконсервированных ОКлПЖ не отличаются друг от друга; результаты трансплантации не зависят от сроков холодовой ишемии, содержания эндогенного инсулина в культуре ОКлПЖ (т.е. от активности культуры ОКлПЖ), а также от количества трансплантированного материала (*1 или 2 дозы*).

В клинических условиях эффект трансплантации ОКлПЖ выражается *в положительном влиянии на углеводный и жировой обмен, достижении* стойкой компенсации диабета (у некоторых больных достижении нормогликемии), снижении суточной потребности в экзогенном инсулине, а также в положительном воздействии на течение и прогрессирование основных клинических диабетических синдромов: почечно-ретиального, синдрома *диабетической нейропатии, нейрогликопенического синдрома, синдрома "диабетической стопы"*, хорошие результаты при которых были получены в среднем в 75-90% наблюдений. Неудовлетворительные результаты были получены у больных с далеко зашедшими, органическими хроническими диабетическими осложнениями (такими как нефроангиосклероз, пролиферативная ретинопатия, рецидивирующий темофтальм).

Преимуществами метода ТОклПЖ являются доступность, хорошая переносимость больными, практически полное отсутствие осложнений, достаточно выраженный антидиабетический эффект. Недостатком метода является относительно короткий срок функционирования трансплантата (не более 12 месяцев), что требует разработки и поиска других антидиабетических операций, клинический эффект которых является более стабильным и, длительным.

## ГЛАВА 4. ДЕПОРТАЛИЗАЦИЯ КРОВОТОКА ПО, **1E1** ЕЛУДОЧНО ЖЕЛЕЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ИНСУЛИЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

В настоящей главе проведен анализ одного из хирургических методов лечения ИЗСД - депортализации кровотока поджелудочной железы (ДКПЖ) методом наложения дистального венозного сплено-ренального анастомоза (СРА). Несмотря на то, что данный метод является новым и нуждается в детальном изучении, мы отказались от повторения экспериментальных исследований, проведенных Э.И.Гальпериным и соавт., убедительно доказавших наличие выраженного антидиабетического эффекта этой операции и объяснивших ее механизм действия (29-34). Особое внимание в настоящем исследовании было уделено изучению клинического эффекта ДКПЖ, выполненной как изолированно, так и в сочетании с ТОКЛПЖ, а также, на основании исследования гемодинамики печени, почки и поджелудочной железы, изучению возможных послеоперационных осложнений и методов их коррекции.

ДКПЖ была выполнена у 45 больных ИЗСД (23 мужчины и 22 женщины) в возрасте от 19 до 52 лет (при этом 36 больных -78,3%- находились в возрасте от 20 до 40 лет). У 15 больных (33,3%) было тяжелое течение диабета, у 30 (66,7%) - течение средней тяжести. У 14 больных (31,1%) наблюдался лабильный диабет. Средняя доза инсулина для больных составила  $67,6 \pm 22,7$  ЕД/сут при среднесуточной гликемии 9,0 - 15,0 ммоль/л.

Показанием к выполнению ДКПЖ являлось осложненное течение ИЗСД, приведшее или угрожающее развитием инвалидности, ухудшение качества жизни с нарушенной психосоциальной адаптацией больного. Структура осложнений, послуживших основанием к проведению хирургического вмешательства, представлена в таблице 21.

Как видно из таблицы, среди оперированных преобладали больные с дистальной полинейропатией (75,6%), простой ретинопатией сетчатки

(53,3%) и пренефротической стадией диабетической нефропатии (31,1%) - т.е. со II стадией почечно-ретиального синдрома, а также больные с синдромом диабетической нейрогликопенической энцефалопатии (26,7%). Меньшее количество составляли больные с висцеральной нейропатией (15,5%), пролиферативной ретинопатией (13,3%), ангиопатией сетчатки (11,1%), “диабетической стопой” (8,9%). Среди оперированных не было больных с хронической почечной недостаточностью, кардиомиопатией > гнойными поражениями стопы. В дальнейшем было изучено влияние метода ДКПЖ на состояние углеводного и жирового обменов, на потребность в экзогенном инсулине в раннем и позднем послеоперационном периоде, а также влияние операции на диабетические микроангио- и нейропатии.

Таблица 21. Структура диабетических осложнений у больных, перенесших операцию ДКПЖ (n=45).

I шифр		мужчины		женщины	
		абс.	%	абс.	%
ангиопатия сетчатки	Rt 1	1	22,2%	4	8,9%
простая ретинопатия	1 Rt 2	14	31,1%	10	22,2%
пролиферативн. ретинопатия	Rt 3	2	4,4%	4	8,9%
пренефротическая стадия	] Nf 2	6	13,3%	8	17,8%
нефротическая стадия	Nf 3	1	2,2%	1	2,2%
нефросклеротическая	Nf 4	0		0	
дистальная полинейропатия	1 Nr D	16	35,6%	18	40,0%
гастроэнтеропатия	J Nr V	5	11,1%	2	4,4%
импотенция	1	6	13,3%		
генерализован, нейропатия	(	2	4,4%	0	
диабетическ. энцефалопатия	I ENC	7	15,6%	5	11,1%
трофические язвы стопы	] PD	1	2,2%	3	6,7%

#### 4/L ВЛИЯНИЕ ДЕПОРТАЛИЗАЦИИ КРОВОТОКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА УГЛЕВОДНЫЙ, ЖИРОВОЙ ОБМЕН, КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЕ СОСТОЯНИЕ, КЕТОГЕНЕЗ И ПОТРЕБНОСТЬ В ИНСУЛИНЕ У БОЛЬНЫХ ИЗСД

*Операцию ДКПЖ выполняли при отсутствии противопоказаний, после проведения всестороннего обследования и предоперационной подготовки. Считали целесообразным накануне операции добиться компенсации диабета и перевести больного на инсулин короткого срока действия (Actrapid, BLletin. 1). В день оперативного вмешательства вводили 1/3 часть суточной дозы инсулина, затем во время операции мониторировали глюкозу крови, кислотно-щелочное состояние и газы крови и за счет этого корректировали гликемию. При наличии в послеоперационном периоде ацетонурии и сдвиге КЩС крови в сторону ацидоза, проводили внутривенное капельное введение 5% раствора глюкозы с инсулином (1 ЕД на 4 г. глюкозы) и 4% раствора бикарбоната Na, а у некоторых больных применили экстракорпоральные методы детоксикации (плазмаферез). Кроме профилактики кетоацидоза и электролитных нарушений, в послеоперационном периоде уделяли внимание восполнению энергетических потребностей, профилактике инфекционных осложнений и тромбоза сплено-ренального анастомоза.*

##### 4Л.Г Ранний послеоперационный период.

Учитывая особенности оперативного вмешательства, состояние углеводного обмена, кетогенез и КЩС крови были изучены как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде (таблицы 22,23).

Как видно из приведенных данных, у 38 (84,4%) больных, перенесших операцию ДКПЖ, в раннем послеоперационном периоде наступало состояние нормогликемии при отсутствии необходимости применения экзогенного инсулина у 26 (57,8%) больных и необходимости применения *минимальных количеств инсулина (16-24 ЕД/сут) у 12 (26,7%) больных.* При концентрации глюкозы на верхней границе нормы (6,5-7,0 ммоль/л)

инсулинотерапию проводили круглосуточно в виде медленной внутривенной инфузии со скоростью 1 ЕД/час полуавтоматическим шприцем-инъектором "Infusomat". Состояние временной инсулиннезависимости сохранялось в среднем 5-6 суток - до начала приема пищи больными per os. Отказ от проведения инсулинотерапии в раннем послеоперационном периоде не приводил к развитию кетоацидоза и кетонурии, о чем свидетельствовали отсутствие в моче кетоновых тел и *нормальные показатели КЩС* крови (рН не ниже 7,35, дефицит оснований -ВЕ - не больше 2,3). К 10-14 суткам послеоперационного периода основные показатели углеводного обмена имели тенденцию к росту, однако их значения находились на уровне стадии компенсации.

Таблица 22. Влияние операции ДКПЖ на углеводный обмен, кетогенез и КЩС крови в раннем послеоперационном периоде (n=38).

	сроки послеоперационного периода (сутки)				
	ЛО	1	3	5	10
Гликемия натощак	8,9±2,2	5,1±1,5	5,0±1,7	6,6±1,4	6,9±2,0
Гликемия после еды	12,3±3,6			8,4±3,3	8,8±2,1
Среднесут. гликемия	12,7±3,4	5,5±1,1	5,8±1,4	6,2±2,0	9,1±2,8
Гликемия, показатель	4,6±0,8	1,1±0,5	1,4±0,6	2,7±0,8	2,9±1,2
Глюкозурия	(+)	(-)	(-)	(-)	(±)
Ацетон в моче	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)
рН крови	7,4±0,1	7,4±0,1	7,4±0,1	7,4±0,1	7,4±0,1
ВЕ	2,3±0,3	2,6±0,4	2,5±0,5	2,4±0,3	2,2±0,6

Примечание. (+) - в моче постоянно определяется глюкоза, реакция на ацетон положительная, (±) - глюкоза и ацетон в моче выявляются периодически, (-) - тесты на глюкозурию и ацетонурию отрицательные.

У 7 (15,6%) из 45 оперированных больных состояние нормогликемии и инсулиннезависимости в раннем послеоперационном периоде не наступило. На 3 сутки у больных отмечали повышение глюкозы крови, глюкозурию и ацетонурию при одновременном резом сдвиге- рН крови в кислую сторону и нарастанию дефицита оснований. Биохимическая картина кетоацидоза

сопровождалась характерными клиническими симптомами - развивалась общая слабость, вялость, сонливость, полидипсия, полиурия, в выдыхаемом воздухе ощущался запах ацетона. Отмечено, что наиболее постоянным и рано возникающим признаком кетоацидоза у оперированных больных *являлись рвота и сильные боли в эпигастральной области (отмечалось в той или иной степени у всех больных с послеоперационным кетоацидозом).*

Таким образом, после ДКПЖ у больных наблюдали два варианта течения раннего послеоперационного периода - у 84,4% больных развивалось состояние нормогликемии и временная инсулиннезависимость (или существенное снижение потребности в инсулине), у 15,6% больных отмечено резкое нарастание гликемии и кетоацидоз, приведший у 1 больного к *кетонацидотической коме. При первом варианте течения больные не нуждались в какой-либо интенсивной терапии, при втором варианте течения прогрессирующе ухудшающееся состояние больных требовало применения экстренных интенсивных мероприятий, вплоть до экстракорпоральных методов детоксикации.*

Учитывая важную физиологическую роль поступления инсулина в печень вместе с портальной кровью, а также известные литературные данные о развитии *кетонацидоза при абсолютном* дефиците инсулина при избытке глюкогона в крови воротной вены (McGany<sup>г</sup>, 1979 и др.), нами был разработан способ профилактики и лечения раннего послеоперационного кетоацидоза в условиях выполненной депортализации кровотока поджелудочной железы, который заключался в внутриворотальном введении инсулина через катетер, *находящийся в разблокированной пупочной вене.* Бу-жирование и катетеризацию пупочной вены выполняли в качестве первого этапа операции. При необходимости уже во время оперативного вмешательства этот венозный доступ можно было использовать для внутриворотального введения раствора глюкозы с инсулином, других растворов или определения давления в v.porta.

Метод был применен у 11 больных ИЗСД (6 мужчин и 5 женщин) с повышенным риском развития раннего послеоперационного кетоацидоза (тяжелое течение диабета, высокая потребность в экзогенном инсулине, хронический кетоз, наличие множества - 3 и больше хронических осложнений). В послеоперационном периоде с 1 суток через катетер проводили базисную инсулинотерапию с помощью полуавтоматического шприца-инъектора "Infusomat" в дозе 1 ЕД/час. При необходимости увеличения дозы инсулина, последний вводили инъекционно дробными малыми дозами подкожно. Применение данной методики существенно облегчало течение раннего послеоперационного периода и позволило предотвратить или быстро купировать начинающийся кетоацидоз у всех 11 больных. Катетер извлекали на 5-6 сутки. Осложнений, связанных с катетеризацией разбужированной пупочной вены, не наблюдали.

#### 1.1.2. Поздний послеоперационный период.

Достижение состояния нормогликемии и инсулиннезависимости (или значительное снижение потребности в экзогенном инсулине у некоторых больных в раннем послеоперационном периоде) убедительно свидетельствовали о наличии антигликемического эффекта операции ДКПЖ. В то же время, по этим ранним изменениям углеводного обмена нельзя в целом судить о клиническом эффекте операции. Более достоверными являются такие показатели, как динамика углеводного обмена, потребность в инсулине, прогрессирование хронических осложнений в отдаленном послеоперационном периоде. Далее (таблицы 23,24) приводится анализ динамики основных показателей углеводного обмена и потребности в инсулине в отдаленном периоде после ДКПЖ.

Как видно из приведенного анализа, у 37 (82,2%) больных ИЗСД, перенесших операцию ДКПЖ, наблюдались стойкие положительные изменения в углеводном и жировом обменах на протяжении 1-18 месяцев после операции. Эти изменения характеризовались снижением гликемии натощак

(до 6,9 - 7,1 ммоль/л), гликемии после еды (до 9,9-10,2 ммоль/л), среднесуточной гликемии (9,2 - 11,8 ммоль/л), гликемического показателя (2,3-2,9), исчезновением стойкой глюкозурии и транзиторной ацетонурии. Показатели жирового обмена (общий холестерин и триглицериды сыворотки крови) с умеренно повышенных снижались до *нормальных значений*. В среднем у 75% больных подобные тенденции наблюдались и в более отдаленные сроки (наблюдения длительностью 3-5 лет). В то же время, анализ показал, что у 8 (17,8%) больных изменения углеводного обмена после операции носили двухфазный характер: явное снижение среднесуточной гликемии и других показателей наблюдали в среднем 6-8 месяцев, затем наступало ухудшение углеводного обмена и общего состояния больных, т.е. - *реверсия симптомов* диабета.

Таблица 23. Состояние углеводного и жирового обменов после операции ДКПЖ в отдаленном послеоперационном периоде (n=37).

Сроки (мес.)	1	до	1	6	12	18
1. гл. натощак		8.9±2.2	7.1±1.4	7.0±1.5	7.3±1.7	7.5±1.4
2. гл. после еды		12.3±3.6	9.9±1.7	10.2±1.4	10.0±1.6	11.3±1.7
3. среднесут. гл.		12.7±3.4	9.4±2.1	9.8±1.9	11.8±2.0	12.1±2.3
4. глик.показатель		4.6±0.8	2.4±1.1	2.5±1.3	2.9±1.3	3.0±0.2
5. глюкозурия		(+)	(-)	(-)	(-)	<±)
6. ацетон в моче		<±)	(-)	(-)	(-)	(-)
7. холестерин	1	7.8±1.3	6.6±1.0	6.4±1.4	6.9±1.3	7.0±1.4
8. триглицериды (		2.0±1.4	1.5±0.5	1.5±0.5	1.6±0.6	1.7±0.5

В зависимости от потребности экзогенного инсулина все больные, перенесшие операцию ДКПЖ, были разделены на 2 группы: больные, у которых после операции произошло снижение суточной дозы инсулина (31 больной) и больные, у которых суточная доза инсулина осталась прежней или изменилась незначительно (14 больных). Анализ показал, что снижение суточной дозы инсулина происходило тем больше, чем выше была дооперационная потребность в инсулине. Так, у 4 больных (2 мужчины и 2 женщины), у которых суточная доза инсулина составляла более 100 ЕД (в

среднем 112 -124 ЕД), наблюдали ее снижение на 70 - 80 ЕД/сут, т.е. на 65-75% У 27 больных (14 мужчин и 13 женщин), у которых суточная доза инсулина до операции составляла 51-99 ЕД, потребность в инсулине уменьшилась в среднем на 25 - 50 ЕД/сут (50-60%). У 14 больных (7 мужчин и 7 женщин) начальная доза инсулина, составлявшая в среднем 30-45 ЕД/сут, после операции практически не изменилась или изменилась *недостаточно* (на 4-6 ЕД/сут,  $p > 0,05$ ). Динамика суточной дозы инсулина после ДКПЖ в зависимости от первоначальной потребности экзогенного инсулина представлена в таблице 24.

Таблица 24. Динамика суточной дозы инсулина после операции ДКПЖ (п-45).

доза инсулина (ЕД/сут) 1	до ДКПЖ (	после ДКПЖ [	P
$1 > 50 (n-14)$	$j 42,8 \pm 14,6 j$	$40,4 + 12,8$	$j > 0,05$
51-99 (л-27)	78,8+18,4	45,4+16,1	1 < 0,01
1 106 > (п-4)	116,5+11,7 i	48,9+14,6 J	<0,61

Обращает на себя внимание тот факт, что у большинства больных, перенесших операцию ДКПЖ, в послеоперационном периоде суточная потребность в экзогенном инсулине становилась равной в среднем 40-50 ЕД, что является общепризнанной физиологической суточной потребностью организма в эндогенном инсулине (Felig Ph., 1985). У 12 больных (26,7%) *потребность в инсулине после ДКПЖ уменьшилась до 20-30 ЕД/сут*, что свидетельствовало, по всей видимости, о сохраненной остаточной секреции эндогенного инсулина. У 1 больного при начальной дозе инсулина 36 ЕД/сут, в течение 2 месяцев наблюдали состояние, близкое к инсулиннезависимости - 4-6 ЕД/сут - с последующим подъемом дозы до 16 ЕД/сут).

В целом, можно сделать заключение, что операция ДКПЖ способствует снижению суточной потребности в экзогенном инсулине и, по всей видимости, более полноценному использованию эндогенного инсулина за счет

нейтрализации ингибирующих факторов при его сохраненной остаточной секреции.

Контрольные наблюдения за больными в отдаленные после операции сроки показало, что состояние компенсации и снижение суточной дозы *инсулина, достигнутые в первые недели после операции, сохраняются и в последующем*, не ослабевая на протяжении всего периода наблюдения. Исключение составили 8 больных (5 мужчин и 3 женщины), у которых через 6-8 месяцев после ДКПЖ наблюдали рецидив диабетических жалоб, нарастание гипергликемии, повышение дозы инсулина, реверсию хронических диабетических осложнений. У всех этих больных при селективной ангиографии чревного ствола с возвратной сплено-портографией была обнаружена облитерация сплено-рентального анастомоза.

#### 4.2. ВЛИЯНИЕ ДЕПОРТАЛИЗАЦИИ КРОВОТОКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ДИАБЕТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

В данной главе влияние операции на течение хронических диабетических осложнений анализируется, как и в 3 главе, в зависимости от преобладания *того или иного диабетического синдрома и на основании* разработанной в клинике классификации.

##### 4.2.1. Почечно-рентальный синдром.

Согласно разработанной в клинике классификации хронических диабетических осложнений больные этой клинической группы с почечно-рентальным синдромом были разделены следующим образом: (Rt 1 - Nf 0, 1) - 5 больных (1 мужчина и 4 женщины), (Rt 2-Nf 2) - 24 больных (14 мужчин и 10 женщин), (Rt 3- Nf 3) - 6 больных (2 мужчин и 4 женщины). Больных со слепотой, рецидивирующим гемофтальмом и хронической почечной недостаточностью среди оперированных не было. Детальный анализ и динамическое наблюдение -за больными, перенесшими ДКПЖ, позволил выявить положительное влияние этой операции на состояние глазного дна и функцию почек у диабетических больных.

Установлено, что при ангиопатии сетчатки в послеоперационном периоде происходило уменьшение калибра вен, исчезала их извитость. Соотношение просвета артерия/вена достигало нормальных значений (1:3). Наряду с уменьшением венозного стаза, в парамакулярной области отмечалось уменьшение количества микроаневризм. При этом острота зрения у всех 5 больных повысилась на 0,2-0,3 и больше. У 19 из 24 больных (79,2%) с простой диабетической ретинопатией (Rt 2) на глазном дне отмечено рассасывание геморагии и плазморагий по ходу ретинальных сосудов и в парамакулярной области, у 21 (87,5%) больного - уменьшение парапапиллярного и парамакулярного отека сетчатки, у 16 (66,7%) больных - уменьшение в размерах мягких и твердых экссудатов. У 4 (16,7%) больных острота зрения повысилась на 0,2-0,3, у 16 (66,7%) на 0,1-0,2, у 4 (16,7%) острота зрения не изменилась.

При пролиферативной диабетической ретинопатии (Rt 3) ДКПЖ приводила к повышению прозрачности стекловидного тела, постепенному рассасыванию преретинальных кровоизлияний, уменьшению фиброзных пролифератов, запустеванию вновь образованных *сосудов*, повышению остроты зрения на 0,1-0,2. Улучшение картины глазного дна и повышение зрительных функций было *обнаружено у 5 из 6 оперированных больных.*

В целом, изменения на глазном дне после ДКПЖ и после трансплантации ОКЛПЖ носили однотипный характер и свидетельствовали о нормализации микроциркуляторных процессов, однако достигнутые положительные изменения после операции ДКПЖ характеризовались большей стабильностью и не *уменьшались*, в отличие от метода *ТОКЛПЖ*, с течением времени. Дальнейший клинический пример свидетельствует о *длительном* положительном эффекте, достигнутом с помощью операции у *бальной с далеко зашедшей* стадией пролиферативной ретинопатии.

Больная С., 1952 г.р. ИЗСД болеет с 1975 года (с 23 лет). Пдд наблюдением в *клинике с 1987 года. Тяжелое, лабильное течение диабета с*

1981 года осложнилось прогрессирующими универсальной микроангио - и полинейропатией\* К моменту обращения в клинику (ноябрь 1987 года) у больной имел место диабетический почечно-ретиальный синдром (пролиферативная ретинопатия и нефротическая стадия нефропатии), а также дистальная полинейропатия\* Течение диабета *лабильное* (больная не могла прогнозировать наступление гипогликемий), в анамнезе - кетоацидотические и гипогликемические комы, в моче постоянно обнаруживается ацетон (хронический кетоз)\* Больная - инвалид 2 группы с 1985 года\*

Инвалидизирующим осложнением явилась пролиферативная ретинопатия с прогрессирующим снижением зрения\* Больная неоднократно подвергалась хирургическим операциям как на правом, так и на левом глазу (фотокоагуляция)\* Улучшения зрения после офтальмологических операций не было\* На основании протеинурии (2,5 г/сут), снижении клубочковой фильтрации (70%) и преходящей артериальной гипертензии с ремиттирующими отеками была диагностирована нефротическая стадия нефропатии без признаков мочевого синдрома\* Суточная доза инсулина накануне операции составила 68 ЕД, гликемический профиль: 10,2 - 14,6 - 16,4 - 8,1 ммоль/л\* Операция - депортализация кровотока поджелудочной железы была *выполнена 27\*11\*1987 года. Послеоперационный период осложнился* ранним кетоацидозом, эзофагитом, которые были купированы в течение 3 недель\* Несмотря на осложненное течение послеоперационного периода, уже *к концу 1 месяца* больная субъективно почувствовала себя лучше - исчезли боли в ногах, связанные с дистальной полинейропатией, прекратились *спонтанные гипогликемии и обусловленные нейрогликопеническим синдромом* головные боли, шум в ушах\* Доза инсулина уменьшилась до 32 ЕД/сут при снижении *уровня среднесуточной* гликемии: 9,4 - 10,6 - 10,0 - 8,9 ммоль/л, что соответствовало стадии компенсации диабета\* Через 1,5-2 месяца отметила значительное улучшение зрения- исчезла пелена и сетка перед глазами, острота зрения *выросла на 0,3 и в дальнейшем зрение*

постепенно улучшалось. На глазном дне отмечено рассасывание преретинальных кровоизлияний, уменьшение фиброзных пролифератов, повышение прозрачности стекловидного тела и уменьшение его деструкции (рисунк 17). Через 6 месяцев после операции больная приступила к своей прежней работе (профессия - радаомонтажница с микросхемами).

Влияние операции ДКПЖ на функцию почек у больных диабетом и течение диабетической нефропатии приводится ниже.

#### 4.2.2. Синдром диабетической нейропатии.

Синдром диабетической нейропатии наблюдали у 43 из 45 оперированных больных (95,6%). Дистальная симметричная полинейропатия (Ni D) была у 34 больных (16 мужчин и 18 женщин), висцеральная (автономная) *нейропатия (Nr V)* - у 7 больных (2 мужчин и 5 женщин), у 2 мужчин (4,4%) наблюдали генерализованную форму нейропатии. Диабетические нейропатии у больных сочетались с другими осложнениями, не выделенными в отдельные диабетические синдромы, но ухудшающими качество жизни и осложняющими лечение больных: так, у 3 больных имелась непереносимость ко всем видам *инсулина, кроме Insulin В* (в настоящее время поступление этого вида инсулина, выпускавшегося фирмой "Berlin - Chemie", ГДР, прекращено), у 3 больных - замедленное физическое развитие в связи с врожденным характером диабета, у 9 женщин - нарушение оварио-менструального цикла, 8 женщин не могли до конца выносить беременность, у 11 больных имел место выраженный астено-невротический синдром. Сочетание этих, наличие других диабетических осложнений, а также *неэффективность многолетнего терапевтического лечения и прогрессирующее ухудшение качества жизни*, обусловили обращение больных в клинику с целью выполнения хирургического вмешательства.

Наблюдение за больными, перенесшими операцию ДКПЖ, показало, что при отсутствии кетоацидоза уже в раннем послеоперационном периоде (с 3-4 суток) у больных *исчезали или резко уменьшались проявления*

дистальной полинейропатии - боли, судороги в икроножных мышцах, жжение, покалывание, парестезии, гипо- и гиперестезии. Исчезновение признаков полинейропатии было наиболее ранним, постоянным и стабильным проявлением эффекта операции ДКПЖ. Наряду с исчезновением или уменьшением субъективных жалоб, у больных происходила стабилизация течения диабета (снижение среднесуточной гликемии с  $12,7 \pm 3,4$  до  $9,2 \pm 1,7$  ммоль/л, исчезновение ацетонурии), а также снижение суточной дозы инсулина с  $67,4 \pm 16,3$  до  $42,2 \pm 15,4$  ЕД.

При контрольных исследованиях в отдаленные сроки после операции (до 6 месяцев) отсутствие клиники полинейропатии наблюдали у всех 43 оперированных больных, однако уже к концу 1 года наблюдений положительный эффект сохранялся только у 35 (81,4%) больных. У 8 больных (18,6%) после 6-8 месяцев полного благополучия наступил рецидив жалоб, что совпало также с декомпенсацией течения диабета и возвращением суточной дозы инсулина к исходным дооперационным значениям. Как показали исследования, причиной подобного ухудшения явилась поздняя облитерация сплено-рэнального анастомоза.

Из 7 больных с висцеральной диабетической гастроэнтеропатией хорошие результаты (исчезновение диареи с улучшением основных показателей углеводного обмена) в отдаленном послеоперационном периоде получены у 2 больных, удовлетворительные (урезание частоты диареи, исчезновение субъективных жалоб при отсутствии объективного улучшения показателей углеводного обмена) - также у 2 больных, отсутствие эффекта после операции наблюдали у 3 больных висцеральной нейропатией.

При генерализованной диабетической нейропатии, которая в обоих случаях сопровождалась непереносимостью практически всех видов инсулина, после ДКПЖ. был получен длительный положительный результат, о чем свидетельствует следующий клинический пример.

Больной Л., 1949 г.р. № ист.б-ни 19588. Сахарным диабетом заболел в возрасте 36 лет (с 1985 года). За 4 года болезни у больного развились дистальная полинейропатия, энцефалопатия, в течение последнего года - генерализованная диабетическая нейропатия и непереносимость всех видов инсулина, за исключением Insulin В. Основные *жалобы* - *постоянные* (как дневные, так и ночные) жгучие боли по всему телу. Со слов больного, характер болей такой, словно «кожа намазана горчицей». Жжение как волосистой части головы, так и открытых частей тела не прекращалось после инъекций антигистаминных и седативных препаратов. Значительные трудности представляла коррекция гликемии. Попытки добавлять к инъекциям инсулина средней продолжительности действия (Insulin В) инсулины короткого действия приводили к резкому усилению чувства жжения, гиперестезиям и аллергической реакции. При суточной дозе инсулина 84 ЕД, у больного наблюдали хронический, кетоз и непрогнозируемые гипогликемии, приведшие к прогрессированию энцефалопатии. Трудоспособность резко нарушена.

Учитывая *настойчивые просьбы* больного и *несмотря на невозможность* его перевода до операции на инсулин короткого действия, 5.01.90 ему была выполнена депортализация кровотока поджелудочной железы. До операции было введено 34 ЕД инсулина, затем, в течение 2 суток в связи с отсутствием признаков кетоацидоза и нормогликемией с тенденцией к гипогликемии, инсулин больному не вводили. С 3 суток начата инсулинотерапия (Actrapid МС) в дозе- 8 ЕД/сут, а затем в возрастающих дозах с достижением к 14 суткам общей дозировки 32 ЕД (уменьшение потребности в экзогенном инсулине на 52 ЕД/сут). Признаков непереносимости других видов инсулина в послеоперационном периоде не наблюдали. На фоне сниженной суточной дозы инсулина у больного исчезла хроническая ацетонурия, а гликемический профиль свидетельствовал о стойкой компенсации диабета: 6,5-9,7-10,3-7,3 ммоль/л.

Одновременно со снижением гипергликемии и исчезновением ацетонурии у больного полностью исчезли проявления генерализованной нейропатии (гиперестезии, чувство жжения в коже); вначале уменьшились, а затем исчезли проявления диабетической энцефалопатии. Таким образом, операция ДКПЖ привела к полной регрессии ранее не поддававшихся лечению диабетической генерализованной нейропатии и энцефалопатии, а также способствовала исчезновению непереносимости многих видов инсулина. Через 1,5 месяца после операции больной приступил к труду (бригадир строительного участка).

#### 4.2.3. Нейрогликопенический синдром и диабетическая энцефалопатия.

Из 14 больных с лабильным течением ИЗСД (9 мужчин и 5 женщин), перенесших операцию ДКПЖ, клиническую картину диабетической энцефалопатии до операции наблюдали у 12 (7 мужчин и 5 женщин). Тяжелое проявление энцефалопатии с изменением психики, нарушением памяти и снижением интеллекта было у 5 больных, более легкие проявления (преходящие головные боли, быстрая утомляемость, сниженная трудоспособность) - у 7 больных. Органических поражений головного мозга у оперированных больных не было. У 2 больных с лабильным течением ИЗСД и *нейрогликопенической энцефалопатией* клиническая картина напоминала феномен Сомоджи - развитие парадоксальной реактивной гипергликемии и кетонурии после введения большого количества инсулина. У этих больных проявления энцефалопатии были выражены в большей степени. Гликемический показатель, значения которого зависели от характера течения диабета (*лабильный или стабильный*), для больных этой подгруппы был равен  $6,7 \pm 3,1$ , т.е. различия между максимальным и минимальным значением глюкозы крови в течение суток могли превышать 12-16 ммоль/л.

Операция ДКПЖ привела к стабилизации течения ,диабета у всех 14 больных: у 10 спонтанные гипогликемии прекратились полностью, у 4

тяжесть проявления гипогликемий существенно уменьшилась, гипогликемические эпизоды стали хорошо прогнозироваться и предупреждаться, частота их не превышала 1 раза в неделю. Гликемический показатель с  $6,7 \pm 3,1$  снизился до  $2,4 \pm 1,9$  ( $p < 0,01$ ), что являлось хорошим прогностическим признаком. С исчезновением или уменьшением частоты гипогликемий у больных наблюдали положительную динамику в неврологическом статусе: головная боль исчезла или уменьшилась у всех 12 больных, у 10 больных улучшились сон, память, настроение, повысилась работоспособность. У 2 больных в отдаленном послеоперационном периоде гипогликемические состояния и явления энцефалопатии возобновились. При селективной ангиографии у них была обнаружена облитерация венозного анастомоза.

Таким образом, можно констатировать, что операция ДКПЖ, выполненная при лабильном течении диабета, способствует его стабилизации (прекращение спонтанных гипогликемий) и регрессу диабетической энцефалопатии примерно в 85,7% наблюдений. Отрицательные результаты связаны с поздней облитерацией сплено-ренального анастомоза.

#### 4.2.4. Синдром "диабетической стопы".

Синдром "диабетической стопы" в сочетании с другими диабетическими осложнениями явился показанием к ДКПЖ у 4 больных (1 мужчина и 3 женщины). У всех на стопе имелись трофические язвы, возникшие либо спонтанно (2 больных), либо после ранее выполненных экономных ампутаций на стопе (2 больных). Среди оперированных не было больных с гнойно-некротическими поражениями мягких тканей и костей диабетическими флегмонами или гангреной пальцев стопы. У всех больных наряду с трофическими язвами имелись другие диабетические осложнения - дистальная полинейропатия, микроангиопатия нижних конечностей, что определялось клиническими методами и по данным реоплетизмографии

(уменьшение RI до 0,40 -0,45 и снижение площади реограммы - S - до 36-40 мм<sup>2</sup>).

Операцию считали показанной, если трофическая язва на стопе не имела тенденции к заживлению в течение 4 месяцев и больше (3 больных), или после кратковременной эпителизации *наступал рецидив (1 больная)*. Выполнение операции считали возможным, если раневая поверхность на стопе *очистилась от гнойного экссудата, некротических тканей, не было* недренированных затеков и карманов, т.е. рана сама по себе не требовала проведения хирургического вмешательства. При трехкратных бактериологических посевах со дна и краев язвы роста микрофлоры получено не было. В послеоперационном периоде для профилактики инфекционных осложнений *антибактериальная терапия была усилена (применялись метрогил, клафоран)*, местное лечение раневой поверхности не отличалось от дооперационного (применялись мази на гидрофильной основе - левосиновая, левомеколь). Заживление язв с полной их эпителизацией еще в раннем послеоперационном периоде было достигнуто у всех 4 больных. *Наблюдение показало, что наряду с исчезновением признаков дистальной полинейропатии (боли, судороги, парестезии, гиперестезии), улучшением микроциркуляции в нижних конечностях (увеличение RI до 0,7 - 0,8 и S до 45 - 52 мм<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ), а также улучшением показателей углеводного обмена с достижением стойкой компенсации диабета (среднесуточная гликемия не выше 9,0-10,0 ммоль/л), у больных происходила активация регенераторных процессов, о чем свидетельствовало появление в ране розовых активных грануляций и быстрое уменьшение размеров раневой поверхности. Полная эпителизация язв наступала в сроки между 2 и 3 неделями послеоперационного периода.*

Таким образом, наблюдение за течением послеоперационного периода у больных с синдромом “диабетической стопы” показало, что операция *ДКПЖ, способствуя стойкой компенсации диабета, ликвидируя симптомы*

дистальной полинейропатии и микроангиопатии нижних конечностей приводит к эпителизации длительно незаживающих трофических язв стопы еще в раннем (2-3 неделя) послеоперационном периоде\*

Подводя итог наблюдениям за течением диабетических осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде можно сделать заключение, что положительное влияние операции ДКПЖ проявляется у всех 100% больных с ангиопатией сетчатки, у 85% больных с простой и у 80% больных с пролиферативной диабетической ретинопатией, о чем свидетельствуют положительные изменения на глазном дне и повышение остроты зрения\* При дистальной и генерализованной диабетической нейропатии стойкое улучшение получено у всех 100% наблюдаемых больных, в то время как при висцеральной нейропатии хороший эффект наблюдали только у 50% больных\* Изменение характера течения диабета (исчезновение спонтанных гипогликемий) наблюдали у всех больных, перенесших ДКПЖ, при этом у 85% больных исчезали проявления диабетической нейрогликопенической энцефалопатии. После ДКПЖ происходило заживление трофических язв у всех оперированных больных с синдромом “диабетической стопы”.

Анализ показал, что положительные изменения в течении диабетических осложнений характеризуются стабильностью на протяжении длительного времени (3-5-летние наблюдения). В то же время, у определенного количества больных по прошествии 6-8 месяцев после операции снова наступало ухудшение течения диабета, что проявлялось нарастанием гипергликемии, увеличением потребности в экзогенном инсулине и рецидиве жалоб, связанных с хроническими диабетическими осложнениями. Тщательные исследования позволили обнаружить причину подобного ухудшения, которая заключалась в развитии облитерации венозного спленоренального анастомоза. В связи с этим, была предпринята попытка исследовать причины развития позднего тромбоза анастомоза, а также

изучить влияние последствий этого осложнения на функцию и кровообращение печени, левой почки и поджелудочной железы.

#### 4.3. ПОЗДНИЕ ТРОМБОЗЫ ВЕНОЗНОГО СПЛЕНО-РЕНАЛЬНОГО АНАСТОМОЗА. ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ И ВЛИЯНИЕ ПОСЛЕДСТВИЙ НА ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ, ПОЧКИ, ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

4.3.1. Ангиографическая диагностика состояния венозного сплено-рениального анастомоза.

С целью выявления проходимости венозного сплено-рениального анастомоза 23 больным ИЗСД (11 мужчин и 12 женщин) было проведено ангиографическое исследование - селективная ангиография чревного ствола или суперселективная ангиография селезеночной артерии с возвратной спленопортографией (у 18 больных) и нижняя кава-графия с ретроградным заполнением селезеночной вены через сплено-рениальный анастомоз (у 5 больных). У 5 больных ангиографическое исследование было выполнено дважды - до операции, с целью изучения гемодинамики печени, поджелудочной железы и левой почки при *инсулинозависимом сахарном* диабете, и после операции, с целью определения проходимости наложенного венозного анастомоза и для изучения особенностей кровообращения в органах верхнего этажа брюшной полости и забрюшинного пространства в условиях выполненной депортализации кровотока поджелудочной железы. Таким образом, ангиографические исследования были проведены у 51,1% оперированных больных, при этом было выполнено 28 ангиографий. Облитерацию сплено-рениального венозного анастомоза обнаружили у 8 больных (5 мужчин и 3 женщины), что составляет 17,8% от числа всех оперированных больных.

*Несмотря на важную научную информацию, учитывая инвазивный характер исследования, мы не применяли ангиографические методики у всех оперированных больных и выставляли показания к ангиографии*

только при наличии характерных жалоб и при подозрении на тромбоз сплено-ренального анастомоза. Во всех остальных наблюдениях ориентировались на информацию, полученную при применении неинвазивных методов исследования. В то же время, анализ показал, что судить о проходимости *наложенного селезеночно-почечного венозного соустья* можно только на основании выполненной ангиографии. Рентгенологическими признаками проходимости анастомоза были хорошее контрастирование селезеночной вены от ворот селезенки до соустья, контрастирование самого венозного соустья и в меньшей степени - левой почечной вены. Примеры хорошо функционирующего сплено-ренального анастомоза представлены на рисунках 18,19.

Позднюю *облитерацию сплено-ренального анастомоза в 4 наблюдениях* диагностировали с помощью метода возвратной сплено-портографии, и в 4 наблюдениях с помощью метода нижней кава-графин и ретроградной почечной венографии (у 1 больного применено одновременное сочетание обоих методов). Как показали исследования, рентгенологическими признаками *непроходимости венозного соустья были отсутствие* контрастирования основного ствола селезеночной вены или наличие *“немой” зоны на участке различной протяженности от ворот селезенки до* зоны анастомоза (по данным артериографии), или же невозможность добиться контрастирования венозного анастомоза и селезеночной вены с помощью ретроградного заполнения (при выполнении нижней кава-графии). На рисунках 20, 21 представлены фотографии рентгенограмм *больных с облитерацией венозного соустья, выявленной с помощью различных ангиографических методик.*

На рентгенограмме (селективная ангиография чревного ствола с возвратной сплено-портографией), выполненной через 10 месяцев после операции, определяется дефект наполнения и *“немая” зона на протяжении практически всего ствола селезеночной вены. Контрастирован небольшой*

участок длиной до 1-2 см в воротах селезенки. Определяются расширенные внутривенные разветвления селезеночной вены и множество коллатеральных путей перетока с вновь контрастированным стволом v.porta (эффект репортализации).

*Заключение: селезеночно-почечное соустье непроходимо.*

Значительный интерес представляло исследование влияния тромбоза сплено-ренального анастомоза и его последствий на кровообращение и функцию левой почки, селезенки, поджелудочной железы и печени, т.е. тех органов, венозная система которых непосредственно участвует в реализации эффекта депортализации кровотока поджелудочной железы. Для этого было изучено влияние операции ДКПЖ на функцию этих органов как в условиях функционирующего, так и утратившего функцию в результате тромбоза, венозного сплено-ренального анастомоза.

4.3.2. Функция почек в условиях депортализации кровотока поджелудочной железы.

По данным проведенных клинико-лабораторных, радионуклидных, ультразвуковых методик, почечной ангиографии и ретроградной почечной венографии функция почек до операции в той или иной степени была нарушена у 16 (35,6%) из 45 больных, перенесших ДКПЖ. У 14 больных (6 мужчин и 8 женщин) диагностирована пренефротическая (Nf 1), у 2 больных (1 мужчина и 1 женщина) - нефротическая (Nf 2) стадия нефропатии. У остальных 29 больных клинических признаков диабетической нефропатии не было (Nf 0).

*Функционирующий сплено-ренальный анастомоз.*

Исследования показали, что в раннем послеоперационном периоде ухудшения функции почек, которые могли бы развиваться в результате особенностей самой операции, т.е. вследствие бокового отжатия почечной вены на время наложения сплено-ренального анастомоза (30-35 минут), не наступали: ни во время операции, ни в первые дни после нее, у больных не

было зарегистрировано снижения диуреза, гематурии, повышения шлаков крови (креатинин, мочевины), которые могли бы свидетельствовать о развивающейся острой почечной недостаточности. Размеры левой почки (по данным ультразвукового исследования) не изменялись.

*Исследование почечного кровотока прямым методом (почечная артериография)* после операции было изучено в сопоставлении с дооперационными данными. На рисунке 22 представлены артериограммы левом почки одного и того же больного до и после наложения сплено-ренального венозного анастомоза.

1. Артериография левой почки (13.02.1992). Максимальный пик кривой (а) - 8,2 уЕД; время достижения максимального кровотока в почке при стандартных параметрах введения контрастного вещества (t) - 3,2 сек; скорость достижения максимального пика кривой (a/t) - 2,6.

2. Артериограмма левой почки и возвратная сплено-портография, выполненные через 21 день после операции ДКПЖ (12.03.92). Сплено-ренальный анастомоз проходим, о чем свидетельствует хорошо контрастированная на всем протяжении селезеночная вена. Параметры почечной артериограммы: а - 7,1 уЕД; t - 2,6 сек; a/t - 2,7.

*Сравнивая форму и параметры обеих кривых*<sup>^</sup> отражающих кровотоки в левой почке, можно констатировать, что при хорошо функционирующем проходимом) сплено-ренальном анастомозе скорость артериального кровотока (эффективный почечный кровоток) практически не изменяется (2,6 - 2,7), а функциональное состояние путей оттока, о которых судят по форме кривой и скорости выведения контрастного вещества из почки<sup>^</sup> остается на дооперационных значениях. Об этом же свидетельствуют данные, полученные с помощью ретроградной почечной венографии (рисунок 19).

Было установлено также, что в позднем послеоперационном периоде, наряду с положительным влиянием на течение остальных диабетических микроангио- и нейропатий, операция ДКПЖ улучшала течение диабе-

тической нефропатии. Последнее выразалось в исчезновении ремиттирующих отеков нефротического типа (у всех больных), исчезновении транзиторной протеинурии и артериальной гипертензии. Клубочковая фильтрация длительное время оставалась в пределах нормы ( $89,6 \pm 9,4$  р >0,5), что *свидетельствовало о стабилизации течения нефропатии*. Одновременно у больных наблюдали стойкое снижение среднесуточной гликемии (до 9,0-10,0 ммоль/л) и уменьшение потребности в экзогенном инсулине (в среднем на 16-24 ЕД/сут).

Таким образом, ни в раннем, ни в позднем послеоперационном периоде, ухудшения функции почек, связанных с наложением дистального венозного сплено-ренального анастомоза, не наблюдали. Более того, достижение стойкой компенсации течения диабета и нормализующее влияние операции на .диабетические микроангио- и нейропатии при хорошо функционирующем сплено-ренальном анастомозе, оказывало стабилизирующее влияние на течение диабетической нефропатии.

Облитерированный сплено-ренальный анастомоз.

Из 8 оперированных *больных*, у которых в *позднем послеоперационном* периоде был диагностирован тромбоз сплено-ренального анастомоза, исходная дооперационная нефропатия (Nf 1-2) наблюдалась у 3. У всех 3 больных (1 мужчина и 2 женщины) впоследствии, через 2-3 года, наблюдали прогрессирование диабетической нефропатии, потребовавшей у 1 больной применения программного гемодиализа с перспективой аллотрансплантации почки. Причиной прогрессирования нефропатии явилось ухудшение течения ИЗСД и его частые декомпенсации при отсутствии профилактического антигликемического эффекта депортализации кровотока поджелудочной железы.

Помимо отдаленных результатов, большой интерес представляло изучение непосредственного влияния тромбоза сплено-ренального анастомоза на функцию *левой почки*, а также на состояние ее магистральных

сосудов - почечной артерии и вены. Для ответа на эти вопросы была применена почечная ангиография и радионуклидная ренография.

Состояние почечных артерий.

В результате проведенных исследований было установлено, что у всех наблюдаемых больных с тромбозом сплено-ренального анастомоза проходимость обеих почечных артерий нарушена не была, эффективный почечный кровоток левой почки соответствовал кровотоку правой почки, а ренограммы обеих почек были симметричными (рисунок 23).

Брюшная ангиография и ангиография чревного ствола выполнены через 13 месяцев после операции (3.12.92). Рентгенологическая картина свидетельствует о тромбозе сплено-ренального анастомоза с развитием коллатерального кровообращения в области ворот селезенки. Артериограммы обеих почек симметричны, патологии основного ствола почечной артерии и внутриорганных почечных артерий нет. При радионуклидной ренографии отмечается симметричный характер обеих почечных кривых.

Состояние почечных вен.

О состоянии и проходимости почечных вен судили по данным селективной ретроградной почечной флебографии. Анализ полученных флебограмм позволил сделать вывод, что при данном ангиографическом исследовании существует реальная опасность получения ложноотрицательных результатов, так как удовлетворительное контрастирование как селезеночной, так и почечной вены во многом - зависит от положения катетера и скорости введения контрастного вещества (рисунки 24,25).

При селективной ретроградной левосторонней почечной флебографии контрастирования всего ствола левой почечной вены от ворот почки до нижней полой вены не получено. По данной рентгенологической картине наряду с тромбозом сплено-ренального анастомоза можно было предположить и наличие тромбоза левой почечной вены (ложноотрицательный результат).

Нижняя сава-графия и селективная ретроградная почечная флебография выполнены через 19 месяцев после операции (11.04.91).

1. Для контрастирования селезеночной вены катетер суперселективно заведен в просвет селезеночно-почечного анастомоза: ствол вены не контрастируется, определяется *большое количество мелких коллатеральных ветвей* (облитерация анастомоза).

2. Для *контрастирования почечной вены катетер проведен ближе к воротам почки* (вена контрастирована, хорошо проходима).

Ни в одном из наблюдении у больных с облитерацией (тромбозом) венозного сплено-ренального анастомоза не было клинической и лабораторной картины тромбоза почечной вены (боль, гематурия, олигоанурия). Это, а также *результаты ангиографических исследований, позволили сделать вывод, что даже в случае поздно развившегося тромбоза анастомоза нарушений оттока крови из левой почки не происходит и сама левая почечная вена остается интактной. Функция обеих почек (по данным радионуклидной ренографии) если и была снижена, то это снижение во всех наблюдениях было симметричным и, следовательно, зависело от течения самого сахарного диабета, а не от нарушения кровообращения почки.*

Таким образом, исследование влияния эффекта депортализации кровотока поджелудочной железы методом наложения дистального венозного сплено-ренального анастомоза на функцию и кровообращение почек выявило следующее. Особенности оперативного вмешательства (*перезатие или боковое отжатие почечной вены в течение 30-35 минут*) не приводит (по данным клинико-лабораторных методов) к интраоперационному или постоперационному развитию острой почечной недостаточности. Отдаленные результаты во многом зависят от состояния сплено-ренального анастомоза. При хорошо функционирующем анастомозе наряду с *достижением стойкой компенсации диабета, уменьшением потребности в*

экзогенном инсулине, наблюдается стабилизация диабетической нефропатии (исчезновение нефротических отеков, протеинурии, транзиторной артериальной гипертензии, улучшение показателей радионуклидной ренографии). В случаях поздней облитерации сплено-ренального анастомоза у *больных с исходной диабетической нефропатией снова, после периода стабилизации*, наблюдается прогрессирование нефропатии, что объясняется декомпенсацией ИЗСД и отсутствием профилактического влияния эффекта ДКПЖ.

Исследование почечного кровотока, проведенное как с помощью прямого (почечная артериография и ретроградная почечная флебография), так и непрямого метода (радионуклидная ренография), показало, что при *наличии функционирующего сплено-ренального анастомоза артериальное и венозное кровообращение* левой почки сопоставимо с дооперационными значениями, т.е. не ухудшается. С помощью этих же методов доказано, что в случаях развившейся поздней облитерации, тромб локализуется только проксимальнее анастомоза, оставляя интактными основные стволы почечной вены и артерии. *Если же у больных ИЗСД, перенесших операцию ДКПЖ и происходит снижение экскреторной функции почек, то это снижение носит симметричный (системный) характер и не зависит от магистрального кровоснабжения почки.*

3. 3.3. Влияние депортализации кровотока поджелудочной железы на функцию печени, селезенки и состояние портального кровообращения.

По данным клинико-биохимических, ультразвуковых, радионуклидных *исследований манифестных нарушений функции печени и селезенки у больных ИЗСД* найдено не было. За исключением повышения содержания в сыворотке крови общего холестерина (7,8+1,3) и триглицеридов (2,1+0,4), свидетельствующих о нарушении липидного обмена, показатели белково-синтетической, пигментной, антитоксической функций печени находились

в пределах нормы. Признаки гиперспленизма (анемия, лейкопения, тромбоцитопения) у этих больных также отсутствовали.

При радионуклидном гепатосканировании как с гепатотропными (бром-сульфан-йод-131), так и коллоидными (113-ицдий-коинд) радиофармпрепаратами, *помимо незначительного увеличения вертикального размера печени* (в среднем на 2-2,5 см) других изменений не выявлено: отмечалось *равномерное накопление* радиофармпрепарата в *паренхиме* печени, отсутствовали мозаичный характер его распределения и положительный “эффект сканируемой селезенки”. Это свидетельствовало об отсутствии признаков хронического гепатита или цирроза печени и портальной гипертензии.

В то же время, по данным *интраоперационных печеночных биопсии*, у больных ИЗСД была обнаружена в той или иной степени выраженная жировая дистрофия печени, сопровождающаяся вакуольной дистрофией и гликогенизацией гепатоцитов. В отдельных наблюдениях развивался жировой .центролобулярный фиброз печени. Практически у всех больных был найден *тотальный или сегментарный гиалиноз*, или же утолщение базальной мембраны синусоидов.

Таким образом, *несмотря на отсутствие клинических и лабораторных признаков*, данные гистологических исследований свидетельствовали о достаточно выраженных изменениях в паренхиме печени у больных ИЗСД, которые проявлялись в первую очередь жировым фиброзом и нарушением портального кровотока за счет гиалиноза микрососудов печени. В связи с *найденными изменениями*, большой интерес представляло изучение *функции* печени и состояния печеночного кровотока как в условиях выполненной депортализации кровотока поджелудочной железы, так и при облитерированном сплено-ренальном анастомозе.

Функционирующий сплено-ренальный анастомоз.

Функция печени в раннем и позднем послеоперационном периоде оценивалась с помощью клинико-биохимических данных (45 больных), артериальный кровоток - по данным печеночной артериографии (14 больных), портальный кровоток - по данным трансумбиликальной портоманометрии (11 больных) и возвратной спленопортографии (14 больных). При этом были сделаны следующие выводы.

Ни у одного из 45 больных в послеоперационном периоде не было признаков шунтовой или печеночно-клеточной недостаточности: сознание оставалось ясным (за исключением одного больного с развившейся кетоадиidotической комой), изменения размеров печени, а также повышения билирубина и аминотрансфераз в сыворотке крови зарегистрировано не было (общий билирубин после операции составлял  $16,5 \pm 8,7$  ммоль/л, АЛТ -  $0,87 \pm 0,11$  ЕД), т.е. ни в одном из наблюдений не было отмечено развитие ни синдрома цитолиза, ни синдрома холестаза, обусловленных выполнением операции ДКПЖ. Несмотря на то, что дистальный венозный сплено-ренальный анастомоз является одной из разновидностей портокавального анастомоза, отведение крови в систему нижней полой вены селективно от поджелудочной железы и селезенки гарантировало от развития в послеоперационном периоде у больных синдрома портосистемной энцефалопатии.

Отсутствие признаков "малой печеночной недостаточности" после наложения сплено-ренального анастомоза объяснялось сохранением адекватного печеночного кровотока, что было подтверждено специальными исследованиями. Так, с помощью селективной печеночной артериографии было показано, что ангиоархитектоника печени и функциональные характеристики артериального печеночного кровотока после операции ДКПЖ не изменялись (рисунок 26). Ангиоархитектоника печени, селезенки, поджелудочной железы не нарушена. Расчеты функциональных показателей печеночного кровотока и кривые кровенаполнения органов соответствуют

норме: для печени -  $a$  - 21 уЕД (N 18-26);  $t$  -3,7 сек (N 3,4-4,3);  $a/t$  - 5,7 (N 5,2-6,0).

Давление в воротной вене изучено у И больных с помощью метода трансумбиликальной портоманометрии. Как показали исследования, пересечение *ствола* селезеночной вены у места ее впадения в *воротную вену* и последующее наложение сплено-ренального анастомоза существенным образом не влияло на величину портального давления. Первоначальное незначительное повышение давления в пределах физиологической нормы, обусловленное компенсаторными механизмами, уже к концу операции стабилизировалось на исходном уровне и впоследствии практически не изменялось. Таким образом, уменьшение портального кровотока за счет селезеночной *фракции при функционирующем сплено-ренальном* анастомозе у больных ИЗСД, т.е. в отсутствии симптомов портальной гипертензии, носило компенсированный характер и не приводило к стойким нарушениям гемодинамики печени и связанными с ними нарушениями ее функции.

#### Облитерированный сплено-ренальный анастомоз.

В данном разделе работы была предпринята попытка выяснить, как изменяется функция печени и *селезенки*, а также состояние гепатолиенальной циркуляции при поздних облитерациях сплено-ренального анастомоза.

Как было указано выше, непроходимость наложенного ранее венозного анастомоза была диагностирована у 8 больных (5 мужчин и 3 женщины). По *ухудшению течения диабета, реверсии хронических осложнений* можно было предположить, что облитерация анастомоза наступала в среднем через 6-8 месяцев после операции. Анализ показал, что ухудшения функции печени и селезенки при этом не наступало. Так, ни в одном из наблюдений (по данным клинико-биохимических методик) не было зарегистрировано развитие синдрома холестаза, синдрома цитолиза или гиперспленизма.

В то же время, само наличие облитерированной, непроходимой селезеночной вены создавало предпосылки к развитию допеченочной формы портальной гипертензии и спленомегалии. Всем больным, помимо биохимических, были проведены инструментальные методы обследования - *эндоскопическая фиброгастроскопия, ультрасонография* селезенки, возвратная спленопортография. При этом ни в одном из наблюдений не было обнаружено *варикозного расширения вен пищевода или дна желудка*, а также спленомегалия. Ангиографическая картина позднего тромбоза сплено-рентального анастомоза представлена на рисунках 20,21,27.

Ангиография чревного ствола с возвратной спленопортографией выполнена через 6 месяцев после операции (17.03.1992). На рентгенограмме *определяется дефект наполнения в дистальном отделе селезеночной вены* (проекция венозного анастомоза) и множество коллатеральных ветвей как в области ворот селезенки, так и ее нижнего полюса, что свидетельствует о наступившей облитерации сплено-рентального анастомоза. Помимо коллатеральных ветвей хорошо определяется основной ствол и *внутрипеченочные разветвления воротной вены, т.н. “эффект репортализации”*. Аналогичная рентгенологическая картина облитерации сплено-рентального анастомоза с “эффектом репортализации” была получена во всех наблюдениях.

Таким образом, при облитерированном сплено-рентальном анастомозе ухудшения функции печени и селезенки в виде синдромов холестаза, цитолиза и гиперспленизма не наблюдали. В то же время в этих случаях, по данным *ангиографии*, у больных развивались *симптомы допеченочной формы портальной гипертензии*, которые не приводили к появлению варикозно расширенных вен пищевода или дна желудка и спленомегалии. На всех рентгенограммах наблюдали “эффект репортализации” - контрастирование основного ствола и внутрипеченочных ветвей воротной вены, что объясняло исчезновение клинического эффекта операции депор-

тализации кровотока поджелудочной железы. В связи с отсутствием угрозы кровотечения из вен пищевода и желудка, а также спленомегалии, необходимости в выполнении повторных хирургических вмешательств при облитерации сплено-рентального анастомоза не возникало.

*Анализ показал, что операция ДКПЖ не приводила к ухудшению функции печени и селезенки, а также к ухудшению печночного кровообращения у больных ИЗСД. При поздней облитерации сплено-рентального анастомоза развивающиеся симптомы допеченочной портальной гипертензии не требовали хирургической коррекции, однако приводили к “эффекту репортализации”, что объясняет исчезновение клинического эффекта операции у этой группы больных.*

4. 3.4. *Гемодинамика поджелудочной железы в условиях депортализации ее кровотока.*

Гемодинамика поджелудочной железы была изучена с помощью селективной ангиографии чревного ствола и селезеночной артериии возвратной сплено-портографии до операции у 5 больных (3 мужчины и 2 женщины), после операции у 13 (6 мужчин и 7 женщин) больных ИЗСД (при этом при функционирующем сплено-рентальном анастомозе - у 8 больных, при облитерированном анастомозе - у 5 больных). Были изучены артериальные, венозные (возвратные) и капиллярные фазы ангиограмм с компьютерным подсчетом основных функциональных характеристик кровотока головки, тела и хвоста поджелудочной железы ( $a$ ,  $t$ ,  $a/t$ ).

Анализ дооперационных ангиограмм показал, что у больных ИЗСД отсутствовали поражения магистральных сосудов поджелудочной железы (артерий и вен), характерных для атеросклеротического процесса или же портальной гипертензии. Исследование микроциркуляции (капиллярной фазы) выявило однотипный характер кровотока поджелудочной железы.

При стандартизированном методе введения накопление контрастного вещества в паренхиме поджелудочной железы начиналось в начале 2 секунды.

максимальный пик ( $6,1 \pm 1,1$  усл.ЕД) достигался через  $3,2 \pm 0,3$  сек., а скорость кровотока составляла в среднем  $2,3 \pm 0,2$  Ед/сек. Отток крови из органа происходил плавно, о чем свидетельствовал пологий спуск кривой после достижения максимальной амплитуды.

Как показали исследования, как в условиях проходимого, так и облитерированного спленоренального анастомоза, расстройства микроциркуляции в поджелудочной железе не наступали. Накопление и распределение контрастного вещества было равномерным, наступало, как и в дооперационном периоде, в начале 2 секунды. Хотя достижение максимального пика концентрации ( $5,1 \pm 1,0$  при функционирующем и  $4,8 \pm 0,9$  при нефункционирующем сплено-ренальном анастомозе) наступало несколько позднее ( $5,0 \pm 1,2$  и  $4,5 \pm 1,0$  сек), это запаздывание было недостоверным ( $p > 0,05$ ). Отток крови из поджелудочной железы при функционирующем анастомозе происходил значительно медленнее, что приводило, невидимому, к реактивной гиперемии ткани железы. При облитерированном анастомозе форма кривой, характеризующая микроциркуляцию поджелудочной железы, и в первую очередь - путей оттока, в целом была сходна с кривой, полученной до операции.

Таким образом, по данным ангиографических исследований, *нарушения* микроциркуляции в поджелудочной железе в послеоперационном периоде как при функционирующем, так и облитерированном сплено-ренальном анастомозе, не наступали. При проходимом анастомозе была зарегистрирована реактивная гиперемия ткани железы, наличие которой в какой-то степени может *объяснить стимулирующий эффект операции ДКПЖ*. При поздних тромбозах анастомоза, за счет "эффекта репортализации", кровоток в поджелудочной железе был сопоставим с дооперационным.

Подводя итог результатов исследования клинического эффекта операции депортализации кровотока поджелудочной железы у 45 больных инсулинзависимым сахарным *диабетом можно сделать следующие выводы. Операция*

ДКПЖ обладает стойким антидиабетическим эффектом, который проявляется в нормализации углеводного обмена (снижение таких показателей, как гликемия натощак, гликемия после еды, среднесуточная гликемия, гликемический показатель до уровня компенсации), жирового обмена и кетогенеза. Достижение стойкой *компенсации диабета сопровождается* существенным снижением потребности в экзогенном инсулине у 70% больных. Состояние инсулиннезависимости после операции наступает кратковременно, в раннем послеоперационном периоде, и не может считаться критерием эффективности операции.

Длительные наблюдения за больными позволили установить, что антигликемический эффект операции проявляется также в положительном воздействии на *хронические диабетические осложнения - ретинопатию, нефропатию, дистальную и висцеральную нейропатию, синдром "диабетической стопы"*. Продолжительность периода стабилизации зависит от проходимости сплено-ренального анастомоза. При поздней его облитерации (наблюдается в среднем у 18% больных) происходит реверсия диабетических жалоб, *обусловленных прогрессированием микроангио- и нейропатий, нарастание гипергликемии и потребности в экзогенном инсулине.*

Проведенные ангиографические исследования состояния кровообращения печени, почек, селезенки и поджелудочной железы, т.е. органов, участвующих в реализации эффекта депортализации, показали, что как в случаях с функционирующим, так и облитерированным сплено-ренальным анастомозом, нарушения микроциркуляции в этих органах не наступали и их *функция не ухудшалась. Несмотря на развитие допеченочной формы портальной гипертензии у пациентов с облитерированным сплено-ренальным анастомозом, эти поздние осложнения операции не требовали выполнения повторных хирургических вмешательств. В то же время, "эффект репортализации", наблюдаемый у всех обследованных больных с непроходимым венозным анастомозом, обуславливал ухудшение течения*

диабета, рецидив его осложнений и требовал разработки комплексной программы хирургического лечения диабетических больных.

## ГЛАВА 5. КОМПЛЕКСНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.

Проведенное экспериментальное и клиническое изучение двух хирургических *методов лечения ИЗСД - ксенотрансплантации культуры криоконсервированных ОКлПЖ и депортализации кровотока поджелудочной железы* - выявило как преимущества, так и недостатки каждого метода. Было установлено, что несмотря на различные механизмы действия, технические особенности выполнения, продолжительность антидиабетического воздействия и возможные осложнения, в целом клинические проявления антигликемического эффекта обеих операций сходны. При анализе ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения больных был сделан вывод, что в клинических условиях нельзя противопоставлять друг другу оба метода, а необходимо их комплексное применение.

Комплексная хирургическая программа была применена у 137 больных ИЗСД (76 мужчин и 61 женщина). Всего было выполнено 190 антидиабетических операций, при этом трансплантаций ОКлПЖ - 145, ДКПЖ - 45. Были использованы различные схемы и варианты лечения: поэтапные повторные и множественные трансплантации ОКлПЖ, трансплантации ОКлПЖ, предшествующие выполнению операции ДКПЖ, трансплантации ОКлПЖ, выполненные после предварительно наложенного спленоренального анастомоза, одновременное выполнение обеих операций, а также одновременное применение трансплантации ОКлПЖ в сочетании с *другими хирургическими операциями (холецистэктомия, селективная проксимальная ваготомия, резекция щитовидной железы, аллотрансплантация трупной почки и др.)*. Основным местом имплантации ОКлПЖ была прямая мышца живота (92,4% наблюдений), однако у некоторых больных, при наличии благоприятных условий, применили *внутрипеченочный метод* имплантации (5 больных), а также *имплантацию в большой сальник и круглую связку печени* (7 больных). Характер и последователь-

ность выполненных антидиабетических операций представлены в таблице 6 (глава II).

### 5.1. ТАКТИКА ПОВТОРНЫХ И МНОЖЕСТВЕННЫХ КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИЙ КУЛЬТУРЫ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ОКЛПЖ.

Из 92 больных ИЗСД (51 мужчина и 41 женщина), у которых с антидиабетической целью был применен только метод ксенотрансплантации культуры ОКЛПЖ (выполнено 115 операции), тактика повторных и множественных трансплантаций была использована у 17 (10 мужчин и 7 женщин). При этом, у 12 больных (7 мужчин и 5 женщин) выполнено 2 ТОКЛПЖ, у 4 (3 мужчины и 1 женщина) - 3, у 1 больной - 4 ТОКЛПЖ, т.е. всего выполнено 40 повторных ТОКЛПЖ.

Основаниями для выполнения повторных трансплантаций являлись появление жалоб, обусловленных реверсией хронических диабетических осложнений, нарастание гипергликемии и увеличение потребности в экзогенном инсулине, а также настойчивое желание больного выполнить повторную трансплантацию в связи с ухудшением качества жизни после периода стабилизации. Анализ состояния реципиентов клеточных ксенотрансплантатов на этой стадии течения диабета *представлял определенный интерес.*

В связи с этим, у 92 больных были изучены особенности течения ИЗСД и его хронических осложнений в отдаленные после трансплантации ОКЛПЖ сроки. Были выделены 4 основных варианта клинического течения *заболевания.* У 13 больных (14,3%), *несмотря на длительный период, прошедший после трансплантации ОКЛПЖ, состояние оставалось стабильно хорошим без признаков декомпенсации диабета (среднесуточная гликемия не выше 10,0 ммоль/л) при снижении потребности в экзогенном инсулине по сравнению с дооперационной на  $22,8 \pm 14,5$  ЕД/сут ( $p < 0,01$ ) и отсутствии признаков прогрессирования диабетических осложнений (первый вариант клинического течения диабета).* У 29 больных

(31,5%) через 1-1,5 года после ТОКлПЖ состояние в целом оставалось удовлетворительным, больные чувствовали себя лучше, чем до операции, однако у них имелись симптомы ослабления эффекта ксенотрансплантации, которые проявлялись в нарастании гипергликемии до значений субкомпенсации, увеличении суточной дозы инсулина, появлении эпизодов гипогликемий и рецидиве симптомов дистальной полинейропатии (второй вариант течения диабета). У 18 больных (19,6%) после утраты функции ксенотрансплантата наступило ухудшение состояния, обусловленное декомпенсацией диабета, прогрессированием хронических осложнений, однако это ухудшение было ликвидировано медикаментозно (третий вариант течения диабета). У 12 больных (13,0%) в эти сроки зарегистрировано резкое ухудшение состояния, потребовавшее госпитализации в эндокринологический стационар и плохо поддающееся медикаментозной коррекции (четвертый вариант течения диабета). У 4 из 12 больных с этим вариантом течения посттрансплантационного периода после утраты функции ксенотрансплантата наблюдали быстрое прогрессирование диабетической нефропатии и нарастание симптомов хронической почечной недостаточности. Это потребовало применения программного гемодиализа и включение больных в лист ожидания на трансплантацию почки. У 7 (7,6%) больных, согласно принятым в клинике критериям эффективности операции (глава II), результаты были признаны неудовлетворительными; 13 больных (9,4% от общего числа оперированных больных) после ТОКлПЖ в клинику не обращались и их судьба неизвестна. На основании анализа вариантов клинического течения диабета и скорости прогрессирования его хронических осложнений после утраты функции ксенотрансплантата, были разработаны показания и оптимальные сроки выполнения повторных трансплантаций ОКлПЖ.

При 1 варианте клинического течения позднего посттрансплантационного периода необходимость в повторных трансплантациях у больных

отсутствовала. Эта группа больных нуждалась в периодических контрольных наблюдениях в среднем 1 раз в 6 месяцев. Показания к повторным трансплантациям ОКлПЖ при 2 варианте течения посттрансплантационного периода были относительными, этим больным более целесообразным было проведение курса превентивной терапии или санаторно-курортное лечение. Выполнение повторных трансплантаций наиболее показано при 3 и 4 вариантах течения посттрансплантационного периода, однако это решение должно приниматься строго индивидуально, с учетом причин, приведших к декомпенсации и изменивших характер течения .диабета.

Повторные трансплантации ОКлПЖ были выполнены у 7 больных с 3, у 4 больных с 4 вариантом течения посттрансплантационного периода и у 2 больных с неудовлетворительным результатом первой трансплантации ОКлПЖ. Наиболее частыми показаниями к повторной трансплантации являлись рецидив таких диабетических осложнений, как энтеропатия, почечно-ретикулярный синдром и синдром "диабетической стопы". Повторные трансплантации ОКлПЖ были выполнены в сроки от 5 до 23 месяцев, при этом у 5 больных - через 5-8 месяцев после предыдущей операции, у 10 больных ~ в промежутке между 10 и 17 месяцев, у 2 больных через 22 и 23 месяца после первой трансплантации.

Анализ показал, что клинический эффект повторных ксенотрансплантации культуры ОКлПЖ был полностью идентичен эффекту первой операции как по силе, так и по длительности антидиабетического воздействия. Хорошие результаты после повторной ТОклПЖ получены у 14 больных (82,3%), удовлетворительные - у 1 больного (5,9%), неудовлетворительные - у 2 (11,8%), при этом они полностью совпадали с предыдущими результатами у этих же больных. Анализ клинических результатов повторных трансплантаций ОКлПЖ представлен в таблице 25.

Неудовлетворительные результаты, как и после первой трансплантации, были получены у 2 больных с развернутой картиной почечно-ретиального синдрома: у обоих имелась пролиферативная ретинопатия, преретинальные кровоизлияния, геморрагическая глаукома и помутнение стекловидного тела, а также *III стадия нефропатии с хронической почечной недостаточностью*. Несмотря на то, что коренных изменений в состоянии этих больных после трансплантации не происходило, больные настаивали на повторной ТОКлПЖ в связи с тем, что после предыдущей трансплантации у них уменьшались боли, обусловленные дистальной диабетической полинейропатией, а также уменьшались проявления нейрогликопенической энцефалопатии.

Таблица 25. Результаты повторных трансплантаций ОКлПЖ (n=7).

	До ТОКлПЖ	ТОКлПЖ 1.	ТОКлПЖ 2.
<i>I. Среднесуточная гликемия (ммоль.л)</i>	14,6±4,8	9,2±2,6	9,8±3,1
2. Доза инсулина (ЕД/сут)	66,8±24,1	38,8±22,5	41,9±20,2
3. Динамика осложнений			
ретинопатия n=12		T 9(75,0%)	T 8 (66,7%)
нефропатия n=5		T 3 (60,0%)	T 3 (60,0%)
нейропатия дистальная n=14		T 12 (85,7%)	T 11 (78,6%)
нейропатия висцеральная n=4		T 4(100,0%)	T 4 (100,0%)
"диабетическая стопа" n=5		T 5(100,0%)	T 5 (100,0%)
4. Результаты:			
хорошие		14 (82,3%)	14 (82,3%)
удовлетворительные		1 (5,9%)	1 (5,9%)
неудовлетворительные		2 (11,8%)	2 (11,8%)

Примечание, t улучшение течения осложнений.

В целом, у 15 (88,2%) из 17 больных, перенесших повторную трансплантацию ОКлПЖ, были получены хорошие и удовлетворительные результаты, что позволило добиться длительной компенсации диабета и препятствовать прогрессированию хронических осложнений в течение длительного срока. Сделан вывод, что выполнение повторных ксенотрансплантаций показано при 3 и 4 вариантах течения посттрансплантационного периода, т.е. у тех больных, у которых после утраты функции ксе-

нотрансплантата наступало резкое ухудшение состояния, декомпенсация диабета и появлялась угроза быстрого прогрессирования хронических инвалидизирующих осложнений - особенно ретинопатии и нефропатии. Повторная трансплантация не показана при благоприятном (1 и 2 вариант) течении посттрансплантационного периода и *абсолютно противопоказана* тем больным, у которых после утраты функции ксенотрансплантата развивалась и быстро прогрессировала хроническая почечная недостаточность, азотемия, требовавшая применения более радикального хирургического лечения (аллотрансплантации почки). В наших наблюдениях подобное быстрое прогрессирование диабетической нефропатии через год после ТОКлПЖ встретилось у 4 больных (4,3% к числу всех, перенесших ТОК-лПЖ).

Множественные трансплантации ОКлПЖ были выполнены у 5 больных (3 *мужчины* и 2 женщины). Здесь не анализируются те больные, у которых множественные трансплантации сочетались с операцией ДКПЖ. У 3 больных наблюдалось лабильное течение диабета, с выраженными признаками нейрогликопенической энцефалопатии и висцеральной нейропатии (энтеропатии), которые рецидивировали через 10-12 месяцев после очередной трансплантации, у 2 больных имелась пролиферативная ретинопатия, преретинальные кровоизлияния, нефропатия I-II стадии, а также трофические нарушения мягких тканей стопы. У всех данный метод лечения способствовал длительной стабилизации диабета, нормализации показателей углеводного обмена, снижению потребности в инсулине, *исчезновению субъективных жалоб и повышению качества жизни. Каждая* повторная трансплантация выполнялась через 9-15 месяцев после предыдущей (12,9+2,8). Всего было выполнено 16 множественных (3 и больше) трансплантаций. Приводим наблюдение.

Больная П., 1949 г.р. ИЗСД болеет с 1.969 года, т.е. с 18 лет. Длительность течения диабета к моменту обращения в клинику превысила 20

лет. К этому времени уже имелись множественные диабетические осложнения, однако в клинике преобладали пролиферативная ретинопатия с преретинальными кровоизлияниями, нефропатия 1-й, микроангиопатия нижних конечностей и дистальная нейропатия, приведшие к развитию синдрома "диабетической стопы". Гликемический профиль: 11,4-15,5 - 14,2 - 11,6 ммоль/л, доза инсулина - 64 ЕД/сут.

В течение 4 месяцев 1989 года больная находилась в госпитальной хирургической клинике, где в связи с начинающейся гангреной 1 пальца правой стопы ей проводилось лечение по разработанной в клинике методике (тактика малых хирургических вмешательств при открытом ведении раны в условиях управляемой абактериальной среды). Такая тактика привела к стиханию острого процесса, но на стопе осталась длительно незаживающая рана с вялыми грануляциями. При повторном обращении в клинику через 2 месяца, 29.12.1989 года ей была выполнена первая ксенотрансплантация ОКЛПЖ. Получен хороший эффект в виде довольно быстрого заживления трофической язвы на месте ампутированного I пальца стопы, кроме того, больная отметила улучшение зрения, исчезновение отеков на ногах, обусловленных нефропатией и болей, обусловленных дистальной полинейропатией. По данным обследования, острота зрения повысилась на 0,2-0,3, исчезла протеинурия, среднесуточная гликемия составляла 8,0-9,8 ммоль/л при этом суточная доза, инсулина уменьшилась на 32 ЕД (50%) и составляла 32 ГД/сут.

Удовлетворительным состояние больной оставалось в течение 12 месяцев. В декабре 1990 года отметила ухудшение зрения, появление болей в ногах и нарастание гипергликемии с увеличением суточной дозы инсулина до 52 ЕД. 11.12.1990 года, с тем же клиническим эффектом, ей была выполнена повторная ксенотрансплантация ОКЛПЖ. Положительный клинический эффект с последующим ухудшением наблюдался, как и в первом случае, в течение 12 месяцев. Дестабилизация течения диабета за-

ставляла обращаться больную в клинику для трансплантации еще дважды. 11.12.1991 и 7.11.1992 года больной была произведена третья и четвертая ТОКлПЖ. В каждом случае эффект от трансплантации был хорошим, осложнений не наблюдали. В течение 4,5 лет с момента первой трансплантации у *больной* отсутствовали признаки прогрессирования ретинопатии (отсутствие новых кровоизлияний на глазном дне, рассасывание твердых и мягких экссудатов), нефропатии (отсутствие нефротического и мочевого синдрома), отсутствовали боли в ногах, обусловленные дистальной полинейропатией. Доза инсулина сохраняется в пределах 30-38 ЕД/сут.

Данный клинический пример, а также наблюдение за остальными *больными*, свидетельствует о *целесообразности применения* тактики повторных и множественных трансплантаций у больных ИЗСД. С помощью этой тактики удастся добиться длительной компенсации диабета, нормализовать углеводный и жировой обмены, препятствовать развитию хронических, осложнений и улучшить качество жизни больных. Метод прост в *техническом отношении и легко переносим, что позволяет его* достаточно широко использовать у особенно тяжелого контингента больных, у которых применение более радикальных антидиабетических хирургических вмешательств (таких как ДКПЖ) невозможно.

## 5.2. ТАКТИКА СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КУЛЬТУРЫ ОКлПЖ И ДЕПОРТАЛИЗАЦИИ КРОВОТОКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Тактика сочетанного поэтапного применения трансплантации ОКлПЖ и операции ДКПЖ была использована у 18 больных ИЗСД (7 мужчин и 11 женщин). *При этом порядок выполнения обеих операций, а также количество* ТОКлПЖ, были различными и зависели от особенностей и характера клинического течения диабета, а также от осложнений, развившихся в

отдаленном послеоперационном периоде. В таблице 26 представлен характер и последовательность выполненных антидиабетических операций.

Таблица 26. Характер и последовательность операций при сочетанном их применении.

операции	мужчины	женщины	всего
1 ТОКлПЖ (1) + ДКПЖ	2	2	4
2. ТОКлПЖ (2) + ДКПЖ + ТОКлПЖ (1)	1	0	1
3. ТОКлПЖ (1) + ДКПЖ + ТОКлПЖ (4)	0	1	1
4. ДКПЖ + ТОКлПЖ (1)	2	4	6
5. ДКПЖ + ТОКлПЖ (2)	2	4	6

Таким образом, всего в данной группе больных в различной последовательности было выполнено 18 операций ДКПЖ и 30 трансплантаций *ОКлПЖ*, при этом хирургическая тактика у *больных* отличалась принципиальным подходом: у 6 больных операции ДКПЖ предшествовало выполнение трансплантаций *ОКлПЖ*, в том числе и повторных, у 12 больных наложение сплено-ренального анастомоза было произведено в качестве первого этапа комплексной антидиабетической программы, а затем были выполнены одиночные или повторные трансплантации *ОКлПЖ*.

5.2.1. Схема "ТОКлПЖ + ДКПЖ" была использована у 6 больных (3 *мужчины* и 3 *женщины*), у которых течение *ИЗСД* и его осложнений не позволяло сразу же выполнить операцию ДКПЖ. Простая диабетическая ретинопатия диагностирована у 5, пролиферативная ретинопатия с резким падением зрения у 1 больной; пренефротическая и нефротическая стадии нефропатии были у 5 больных; у всех 6 были выраженные проявления дистальной полинейропатии, у 3- диабетическая энтеропатия, у 1 - генерализованная нейропатия, у 2 мужчин - импотенция; лабильный диабет с проявлениями энцефалопатии был у 2 больных; у 1 больного - остеомиелит костей и трофическая язва стопы. Длительность течения диабета составила от 3 лет до 21 года. Суточная доза инсулина - от 50 до 74 ЕД/сут.

Учитывая тяжесть состояния, наличие далеко зашедших (органических) диабетических осложнений и, в то же время, молодой трудоспособный возраст больных (от 21 до 36 лет), в качестве первого этапа комплексной хирургической антидиабетической программы им была выполнена трансплантация ОКлПЖ (у одного больного - дважды). У всех больных был достигнут хороший клинический эффект: стойкая компенсация диабета, исчезновение ацетонурии, стабилизация диабетических осложнений. У больного с синдромом "диабетической стопы" наступило почти полное заживление трофической язвы. У всех больных улучшилась картина глазного дна и исчезла протеинурия. Наиболее компенсированным состояние больных было в промежутке между 2 и 8 месяцами посттрансплантационного периода. После этого срока следовало ожидать ухудшение состояния и реверсию диабетических осложнений.

Операция ДКПЖ была выполнена у всех больных через 7-8 месяцев после ТОКлПЖ. (у 4 она была дополнена катетеризацией пупочной вены для внутривенного введения инсулина). У 6 больных послеоперационный период протекал без осложнений, у 1 осложнился кетоацидотической комой, которая купирована медикаментозной терапией и плазмаферезом. *Отдаленные результаты операции у 4 больных хорошие, у 2 через 1,5 года отмечено снижение эффекта депортализации кровотока поджелудочной железы, что обусловило выполнение повторных трансплантаций ОКлПЖ.*

Таким образом, анализ проведенных исследований позволил сделать вывод, что при особенно тяжелом течении ИЗСД с далеко зашедшими, *не поддающимися медикаментозной коррекции осложнениями, у молодых больных трудоспособного возраста целесообразно в качестве первого этапа выполнить трансплантацию ОКлПЖ, а после достижения стойкой компенсации диабета, в более благоприятных условиях, применить метод ДКПЖ, позволяющий добиться длительного стабильного антидиабетического эффекта.*

5.2.2. Схема "ДКПЖ+ТОКЛПЖ" была применена у 12 больных ИЗСД, средний возраст которых составил  $29,5+6,3$ , а длительность течения диабета -  $7,1 \pm 3,2$  лет. Несмотря на молодой возраст и относительно небольшую продолжительность болезни, у больных имелись множественные (3 и больше) диабетические осложнения: ретинопатия у 7, нефропатия у 6, дистальная нейропатия у 9, нейрогликопеническая энцефалопатия у 7, синдром "диабетической стопы" у 2. У 4 больных доза инсулина превышала 100 ЕД/сут (у 1 больной - до 200 ЕД/сут), у 2 больных составляла 84-90 ЕД/сут, у 6 больных - 46-50 ЕД/сут.

Всем больным с антигликемической целью была выполнена операция ДКПЖ. Осложнений в раннем послеоперационном периоде не было. Улучшение течения диабета в той или иной степени, уменьшение диабетических жалоб наблюдали у всех оперированных больных. В то же время, продолжительность клинического эффекта операции у больных данной группы была меньше, чем у остальных больных, перенесших операцию ДКПЖ. Для выяснения причины ослабления антигликемического эффекта операции всем больным была выполнена ангиография чревного ствола и возвратная сплено-портография. При этом у 8 из 12 обследованных больных была обнаружена облитерация сплено-ренального анастомоза (глава 4). У 4 больных анастомоз был проходим и ухудшение течения диабета, следовательно, объяснялось другими причинами.

У всех больных, с целью продления антидиабетического эффекта депортализации кровотока поджелудочной железы, была выполнена трансплантация ОКЛПЖ - у 6 больных однократно, у 6 больных - повторно, с интервалом в 12-14 месяцев. Такая тактика позволила продлить стадию компенсации диабета и предотвратить прогрессирование его осложнений при таком позднем осложнении операции ДКПЖ, как облитерация сплено-ренального анастомоза.

Таким образом, анализ клинических данных показал, что в зависимости от особенностей течения ИЗСД и его осложнения целесообразно применение тактики сочетанных поэтапных антидиабетических операций - ТОКлПЖ и ДКПЖ. Комбинируя и учитывая преимущества и недостатки *каждого метода, можно добиться клинического эффекта, превосходящего эффект каждого метода в отдельности, а при развитии поздних послеоперационных осложнениях операции ДКПЖ, таких как облитерация сплено-ренального анастомоза - препятствовать реверсии симптомов диабета.*

### 5.3. ОДНОВРЕМЕННОЕ ВЫПОЛНЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОКлПЖ, ДЕПОРТАЛИЗАЦИИ КРОВОТОКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ДРУГИХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ. ПАРАТОНИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОКлПЖ.

Однонаправленный антидиабетический эффект обеих операций (ТОКлПЖ и ДКПЖ), достигаемый воздействием на различные патогенетические звенья инсулинзависимого сахарного диабета, обусловил применение в клинике у ряда больных с целью достижения максимального антиглицемического эффекта *тактики одновременного использования* этих операций. При выборе подобной тактики, помимо целесообразности одновременного применения ТОКлПЖ и ДКПЖ, учитывали такой фактор, как способ трансплантации ОКлПЖ.

Известно (153), что поступление инсулина в печень с током крови по воротной вене имеет большое физиологическое значение. С этой точки зрения наиболее предпочтительным является тот метод трансплантации ОКлПЖ, при котором эндогенный инсулин, секретлируемый островками, оттекает в систему ветвей воротной вены (паратонический способ трансплантации). Внутримышечный (гетеротопический) способ трансплантации, являясь легко выполнимым и лишенным каких-либо осложнений, хотя и применяется в клинике более часто, с физиологической точки зрения уступает другим (внутрипеченочному, внутриселезеночному, в

большой сальник, в круглую связку печени) методам. Исходя из этого положения, при выполнении у больных ИЗСД полостных операций (в том числе ДКПЖ), при одновременном их применении с трансплантацией ОКЛПЖ, преимущество отдавали не внутримышечному, а одному из паратонических способов трансплантации.

5.3.1. Одновременное **сочетание ДКПЖ и внутрипеченочной ТОКЛПЖ** было применено у 5 больных (2 мужчин и 3 женщины) в возрасте от 20 до 32 лет и средней продолжительности диабета  $4,5 \pm 1,4$  лет. У всех имелась выраженная дистальная полинейропатия, простая диабетическая ретинопатия, у 1 больной - рецидивирующие язвы на обеих голених. Доза инсулина - 45-60 ВД/СУТ гликемия от 10,0 до 19,8 ммоль/л, у всех - хронический кетоз. Последнее обстоятельство свидетельствовало о повышении кетогенной способности печени, которая, как известно, реализуется в условиях абсолютного дефицита инсулина и избытке глюкагона. -Это обусловило применение сочетанной тактики ~ выполнении депортализации кровотока поджелудочной железы с целью устранения глюкагонового механизма развития диабета и внутрипеченочной трансплантации ОКЛПЖ. с целью увеличения концентрации инсулина в крови воротной вены.

Операция ДКПЖ была выполнена по обычной методике. Трансплантация культуры криоконсервированных ОКЛПЖ выполнялась во время операции вторым этапом - пункционно, в виде взвеси размороженных островков в 20 мл изотонического раствора, в паренхиму левой доли печени (IV сегмент). С гемостатической целью пункционное отверстие на поверхности капсулы печени обрабатывали медицинским клеем МК-2.

Осложнений, связанных с данной методикой, а также осложнений в послеоперационном периоде не наблюдали. Последний характеризовался достаточно легким течением и быстрым регрессом диабетических осложнений (исчезновением болей в ногах, улучшением картины глазного дна, у 1 больной - заживлением трофических язв на голених). Течение

диабета приняло стабильный характер, была достигнута длительная компенсация, при этом потребность в инсулине у всех больных уменьшилась на 25-35%. У всех больных также исчезла хроническая ацетонурия. Полученные положительные изменения у больных сохраняются свыше 2 лет.

Таким образом, как показали наблюдения за больными, тактика одновременного применения операции ДКПЖ и внутрипеченочной ТОКлПЖ оправдана у больных ИЗСД, осложненным хроническим кетозом и другими диабетическими осложнениями. Устраняя глюкагоновый механизм диабета и повышая концентрацию инсулина в крови воротной вены, такая комбинированная операция способствует более благоприятному течению ближайшего и отдаленного послеоперационного периода у достаточно тяжелого контингента больных.

5.3.2. Паратонические способы трансплантации ОКлПЖ целесообразно использовать у больных ИЗСД во время выполнения других полостных операций. В наших наблюдениях внутрипеченочная ТОКлПЖ была выполнена в сочетании с холецистэктомией, *трансплантация ОКлПЖ* в большой сальник в сочетании с селективной проксимальной ваготомией, депортализацией кровотока поджелудочной железы и у 1 больного с аллотрансплантацией трупной почки. Во всех наблюдениях, наряду с хирургической коррекцией основного заболевания, с помощью метода ТОКлПЖ достигали стабилизации течения диабета и облегчения раннего послеоперационного периода.

Учитывая необходимость у *некоторых больных выполнять повторные трансплантации ОКлПЖ*, нами был разработан способ имплантации ксеноматериала в сальник без повторного вскрытия брюшной полости. Способ заключался в выведении через щелевидную контрапертуру пряди большого сальника на сосудистой "ножке" и размещение его в подкожной жировой клетчатке, *как правило, в области левого подреберья. При*

необходимости повторной трансплантации, производили чрескожную пункцию пряди сальника и имплантацию в него взвеси ОКлПЖ, чем достигали эффекта паратонической трансплантации. Такая методика была применена у 5 больных (4 мужчины и 1 женщина), в том числе после таких операций, как ДКПЖ и СПВ.

Таким образом, как показывает клинический опыт, для достижения максимального антигликемического эффекта при ИЗСД, особенно у больных с хроническим кетозом (что зависит от абсолютной инсулиновой недостаточности и избытке глюкагона в крови воротной вены), целесообразно использовать тактику одновременного выполнения операции ДКПЖ и внутривенной трансплантации ОКлПЖ. Это значительно облегчает течение раннего послеоперационного периода и усиливает проявления антидиабетического эффекта операции. В тех случаях, когда больным ИЗСД выполняется полостная операция по поводу сопутствующей патологии, обоснованным является одновременное применение трансплантации ОКлПЖ в одном из паратонических вариантов (внутрипеченочный метод, имплантация в большой сальник или круглую связку печени).

#### 5.4. РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И ЕГО ХРОНИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Сравнительный анализ лечения больных ИЗСД с помощью различных хирургических методов (ТОклПЖ, ДКПЖ) и их сочетания проводилось на основании разработанных в клинике критериев эффективности операции (хорошие, удовлетворительные, неудовлетворительные), а также на основании анализа причин смертности и качества жизни больных.

5.4.1. Сравнение результатов трансплантации ОКлПЖ и операции ДКЛЖ.

Исходя из разработанных в клинике критериев эффективности операции хорошие результаты были получены у 61 (66,3%) реципиента клеточных ксенотрансплантатов, удовлетворительные - у 23 (25,0%), неудовлетворительные - у 8 (8,7%). После ДКПЖ хорошие результаты получены у Зибольного (68,9%), удовлетворительные у 6 (13,3%), неудовлетворительные у 8 (17,8%) больных (таблица 27).

Таблица 27. Результаты хирургического лечения больных ИЗСД

Результаты	ТОКлПЖ(п=82)	ДКПЖ(п=45)
хорошие	61 - 66,3%	31 - 68,9%
удовлетворительные	23 - 25,0%	6 - 13,3%
неудовлетворительные	8 - 8,7%	8 - 17,8%
осложнения	3 - 3,3%	1 - 2,2%

Примечание. К неудовлетворительным результатам ДКПЖ относили больных с поздними облитерациями сплено-ренального анастомоза.

Как видно из таблицы, у 3 больных после ТОКлПЖ и у 1 больного после ДКПЖ в раннем послеоперационном периоде развились осложнения: после трансплантации инфильтрат на месте инъекции взвеси ОКл (местные проявления острой реакции *отторжения*), после ДКПЖ ~ кетоацидотическая кома. У всех больных осложнения были купированы и не повлияли на дальнейшее течение заболевания.

Таким образом, хорошие и удовлетворительные результаты были получены в среднем у 90% оперированных больных, однако, как было показано выше, достигнутый клинический эффект не всегда был достаточно продолжителен. После трансплантации ОКлПЖ реверсия диабетических симптомов наступала, как правило, через 10-14 месяцев, после операции ДКПЖ у 18% больных, вследствие облитерации венозного анастомоза, через 8-12 месяцев.

5.4.2. Послеоперационная летальность и продолжительность жизни больных ИЗСД при различных методах лечения.

В течение всего периода (1987-1994 гг) из 167 наблюдаемых умерли 11 (5 мужчин и 6 женщин) больных (6,6%). В раннем послеоперационном периоде ни после *ТОКлПЖ*, ни после *ДКПЖ* летальности не было. Все больные были выписаны для лечения у эндокринолога и в последующем проходили контрольные обследования в центре эндокринной хирургии.

В отдаленном послеоперационном периоде после операции трансплантации *ОКлПЖ* умерли 5 больных - 3 мужчин и 2 женщины. У 2 трансплантация *ОКлПЖ* была выполнена однократно, у 2 произведена повторная, у 1 - многократная трансплантация. 4 больных погибли через 20-26 месяцев с момента первой трансплантации, 1 больной - через 3,5 года, перенеся 3 трансплантации с интервалом в 12 месяцев. Причиной смерти у 4 было прогрессирование уже имеющейся хронической почечной недостаточности, азотемия, у 1 больного - острая коронарная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца. Таким образом, в группе больных, у которых применялся только метод *ТОКлПЖ*, смертность составила 5,4%

В группе больных, перенесших операцию *ДКПЖ*, в отдаленные сроки наблюдения умерли 6 больных (2 мужчины и 4 женщины). Следует отметить, что причиной смерти 1 больной через 7 месяцев после операции явился абсцесс головного мозга, не связанный с основным заболеванием. У остальных больных смерть наступила: у 2 через 3, у 3 через 6 лет после операции при явлениях нарастающей хронической почечной недостаточности. У всех больных в связи с прогрессированием диабетических осложнений и исчезновением эффекта депортализации кровотока поджелудочной железы была выполнена однократная или множественная трансплантация *ОКлПЖ*. Смертность в отдаленных сроках наблюдения в этой группе составила 13,3%.

Таким образом, как показали исследования, для достижения стойкой длительной компенсации ИЗСД и предотвращения прогрессирования хронических диабетических осложнений целесообразно применять комплексную хирургическую тактику, заключающуюся либо в повторных и множественных трансплантациях ОКЛПЖ, либо в поэтапном чередовании методов ТОКЛПЖ и ДКПЖ, либо в одновременном применении обоих методов. Хирургическая тактика должна зависеть от особенностей клинического течения и сочетания диабетических осложнений, а также основываться на анализе результатов антидиабетического воздействия того или иного хирургического вмешательства и возможных послеоперационных осложнений. При выполнении полостных операций у диабетических больных целесообразно применение паратонических способов трансплантации ОКЛПЖ.

Многолетний опыт наблюдения за 167 больными, у которых наряду с консервативным лечением была применена активная хирургическая тактика в виде антидиабетических операций, свидетельствует о значительном улучшении качества жизни больных, повышении их *психосоциальной* адаптации, длительной нормализации основных видов обмена, стабилизации хронических осложнений, снижении потребности в экзогенном инсулине. В то же время опыт свидетельствует, что у некоторых больных, несмотря на активное терапевтическое лечение и применение антидиабетических операций, через несколько лет развивается терминальная стадия хронической почечной недостаточности, являющаяся основной причиной смерти этих больных. Это требует разработки и внедрения в практику хирургических методов лечения диабетических больных в стадии уремии, в частности, таких операций, как аллотрансплантация почки и поджелудочном железу.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет относят к группе так называемых "болезней цивилизации". В настоящее время диабетом страдают более 20 млн. человек и заболеваемость имеет тенденцию к росту (119).

С началом инсулиновой эры существенно расширились возможности лечения инсулинзависимого сахарного диабета. Случаи смерти больных от острых осложнений, таких как кетоацидотическая кома, в настоящее время редки, а продолжительность жизни диабетических больных, хотя и остается меньше, чем в тех же возрастных группах, благодаря инсулинотерапии существенно увеличилась. В связи с увеличением продолжительности жизни, *изменилась структура и характер диабетических осложнений*. Так, ИЗСД, начинаясь как болезнь обмена, заканчивается как сосудистая патология. Вследствие 'этого на первом месте среди причин ранней инвалидизации и смерти больных этой группы оказались хронические универсальные микроангиопатии и полинейропатии, ведущие к слепоте, почечной недостаточности, гангрене нижних конечностей, ишемической болезни сердца, инсульту и другим осложнениям (16,62,119). В настоящее время основными задачами даабетологии являются: обеспечение профилактики хронических осложнений (микроангиопатии и полинейропатий), обеспечение нормальной психо-социальной адаптации больного, исключение *гипогликемий или других осложнений лечения (153)*. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении инсулинзависимого сахарного диабета (*усовершенствование видов инсулина и схем инсулинотерапии*), эти цели остаются недостижимыми и в настоящее время.

Из существующих хирургических методов лечения ИЗСД наиболее доступными для широкого клинического применения могут быть трансплантация островковых клеток поджелудочной железы (15,16,78,99,102) и метод депортализации кровотока поджелудочной железы (создание дистального венозного сплено-ренального анастомоза) - 35,36,57. В отличие от таких

операций, как аллотрансплантация поджелудочной железы совместно с трансплантацией почки или без нее, которые могут быть выполнены у очень ограниченного количества больных, по строгим показаниям и которые могут быть сопряжены с большим количеством осложнений и высокой летальностью, операции ТОКлПЖ и ДКПЖ *могут быть* применены у большего количества больных при отсутствии послеоперационной летальности и незначительных экономических затратах. В то же время, несмотря на очевидные достоинства, обе операции не нашли еще широкого применения в клинике, их антидиабетический эффект как при самостоятельном, так и сочетанном использовании, изучен недостаточно.

В настоящей работе, на основании экспериментальных и клинических *исследованиях*, был проведен анализ эффективности обеих операции ТОКлПЖ и ДКПЖ. Для трансплантации был использован материал, приготовленный в Институте Проблем Криобиологии и Криомедицины АН Украины (г. Харьков). Источником островковых клеток служили поджелудочные железы однодневных поросят, которые в качестве доноров *трансплантационного материала* были использованы исходя из соображений большой степени сходства анатомического строения и физиологии поджелудочной железы свиньи и человека, практически полной идентичности молекулы свиного и человеческого инсулина, отсутствия в свиной поджелудочной железе вирусов человека (в том числе AIDS), большой доступности материала. Отличительной особенностью примененных в настоящем исследовании ксенотрансплантатов явилось их криоконсервирование *в присутствии криопротектора диметилсульфоксида* после этапов эксплантации, микродиссекции и культивирования в течение 7-10 суток на среде Хенкса или 199. Оригинальная *методика программированного* замораживания и хранения в жидком азоте при сверхнизких температурах (-193°C) позволяла транспортировать материал в Запорожский .центр эцдо-

кринной хирургии и хранить его до клинического применения неограниченно долгое время.

Исходя из того факта, что до настоящего времени криоконсервированные ОКЛПЖ в клинике не применялись, вначале их функциональная активность была изучена в эксперименте по способности синтезировать эндогенный инсулин в процессе рекультивации (*in vitro*), а также на модели стрептозотоцинового сахарного диабета у крыс линии Vistar (биологический метод).

Как показали гистотипические исследования, в процессе культивирования островковой ткани поджелудочной железы днюднeвного поросенка наблюдались процессы созревания инсулоцитов и гибель экзокринной ткани. В процессе последующей криоконсервации развивались дистрофические процессы в эндокринной ткани и некротические в экзокринной и соединительной тканях. При этом после отогрева культура тканей сохраняла способность к тканевому дыханию на уровне 80% от исходных значений и к продукции инсулина не менее 1000 мкЕд/мл в течение первых суток рекультивации. Увеличение концентрации глюкозы в среде культивирования вызывало восьмикратное увеличение выхода инсулина. На основании проведенных исследований был сделан вывод, что деконсервированный материал, наряду с сохранением основной гистологической структуры, демонстрирует высокую функциональную активность и может быть использован в качестве гормонпродуцирующей ткани.

Несмотря на положительные результаты, полученные *in vitro*, антигликемический эффект ксенотрансплантации мог быть изучен только на модели экспериментального диабета. Инсулинзависимый сахарный диабет был индуцирован 50 крысам линии Vistar путем пятикратного внутрибрюшинного введения им стрептозотоцина в суммарной дозе 200,0 мг/кг. После появления развернутой картины тяжелого кетоацидоза и регистрации стойкой гипергликемии выше 15~17 ммоль/л (7 сутки), 19 животным выполнили

имплантацию рекультивированных, 19 животным - нерекультивированных ОКлПЖ, 12 крыс составили контрольную группу для наблюдения за течением диабета. Помимо анализа результатов трансплантации рекультивированных и нерекультивированных ОКлПЖ, было проведено сравнительное *изучение различных способов трансплантации внутривисцерального, внутриселезеночного, внутримышечного*).

Анализ свидетельствовал, что данная экспериментальная модель диабета вызывала абсолютную инсулиновую недостаточность (отсутствие в сыворотке крови и ткани поджелудочной железы инсулина, определяемого радиоиммунным методом) и гибель 100% экспериментальных животных от кетоацидоза, в течение 10-12 суток. В то же время, у всех животных, которым на 7-8 сутки была выполнена ТОКлПЖ, наблюдали быструю нормализацию глюкозы крови и регресс диабетических симптомов. Исключение составляли 6 крыс, погибших от технических осложнений операции и наркоза. Сравнение различных подгрупп выявило отсутствие различий в результатах трансплантации рекультивированных и нерекультивированных ОКлПЖ, *а также некоторые преимущества внутриселезеночного и внутривисцерального перед внутримышечным способом трансплантации*, которые проявлялись в раннем и нивелировались в позднем послеоперационном периоде. Таким образом, проведенные экспериментальные исследования свидетельствовали о сохранении высокой функциональной активности криоконсервированных ОКлПЖ, что позволило усилиями двух центров (Запорожского медицинского института и Института Проблем Криобиологии и Криомедицины АН Украины) создать активно функционирующий низкотемпературный банк культур криоконсервированных островковых клеток поджелудочной железы и перейти в дальнейшем к клиническому использованию метода.

В течение 1989-1994 годов у 92 больных выполнено 145 ксенотрансплантации культуры криоконсервированных ОКлПЖ (при этом - 75

однократных, 40 - повторных и множественных и 30 в сочетании с операцией ДКПЖ). Анализ полученных результатов свидетельствовал, что данный метод, не приводя к состоянию инсулиннезависимости, обладает достаточно выраженным антциабетическим эффектом, который проявлялся в нормализующем влиянии на состояние углеводного и жирового обменов (при этом у ряда больных достигалось состояние нормогликемии), а также в снижении потребности в экзогенном инсулине в среднем на 25-40% от первоначальной дозы. Хотя суточная доза инсулина оказывала определенное влияние на течение диабета, основное физиологическое значение метода трансплантации ОКЛПЖ заключалось не столько в снижении этой дозы, сколько в воздействии на течение диабетических микроангио- и полинейропатий, устранении спонтанных гипогликемий, достижении длительной компенсации диабета.

Было установлено, что практически у всех больных ангиопатией сетчатки и простой ретинопатией после трансплантации происходило увеличение остроты зрения на 0,1 -0,3, на глазном дне (по данным фотографирования в щелевой лампе) наблюдалась нормализация калибра вен, уменьшалось количество микроаневризм, по ходу ретинальных сосудов и в парамакулярной области происходило рассасывание геморагий и плазморагий. У больных пролиферативной ретинопатией происходило рассасывание преретинальных кровоизлияний, уменьшение фиброзных пролифератов, постепенное запускание вновь образованных сосудов, уменьшение деструкции стекловидного тела и повышение его прозрачности. У небольшого количества больных (примерно 6,5% от общего количества трансплантаций) в раннем послеоперационном периоде возникли осложнения в виде новых преретинальных кровоизлияний и гемофтальма. Эти осложнения развивались у больных с длительным (более 10-15 лет) диабетическим анамнезом и сопутствующем пролиферативной ретинола-

тип нефроангиосклерозом. В дальнейшем, при выборе показаний к операции, эти факторы учитывались особенно тщательно.

Анализ показал, что ТОКлПЖ была способна уменьшать, или приводить к полному исчезновению, протеинурии, отеков, а также увеличивать скорость клубочковой фильтрации при нефротической стадии нефропатии, способствовать полному исчезновению болей, парестезий, судорог, повышению сухожильных рефлексов при дистальной полинейропатии, исчезновению клинических проявлений висцеральной нейропатии (кардиопатии и гастроэнтеропатии), приводить за счет устранения спонтанных гипогликемий при лабильном течении диабета к регрессу .диабетической нейроглиокопенической энцефалопатии, а также способствовать заживлению трофических язв при гнойно-некротическом поражении костей и мягких тканей у больных с синдромом "диабетической стопы".

Длительность антидиабетического эффекта ТОКлПЖ у реципиентов клеточных ксенотрансплантатов сохранялась в среднем на протяжении 10-12 месяцев. В дальнейшем у части больных наступало некоторое ослабление эффекта трансплантации, а у части больных происходило резкое ухудшение, декомпенсация .диабета и быстрое прогрессирование диабетических осложнений. Лечебная тактика на этой *стадии зависела от* вариантов течения посттрансплантационного периода (согласно разработанной в клинике классификации) и предусматривала выполнение повторных и множественных ксенотрансплантаций криоконсервированных ОКлПЖ. Установлено, что клинический эффект повторных полностью соответствовал эффекту<sup>7</sup> *первичных ТОКлПЖ, что позволило с успехом применить данную* тактику у больных ИЗСД с повышенным риском прогрессирования хронических, в первую очередь инвалидизирующих, осложнений;

Тактика повторных и многократных ТОКлПЖ оказалась оправданной у особенно тяжелого контингента *больных, у которых применение более*

радикальной операции было невозможно. У 32,8% от всех оперированных больных в качестве основного был применен метод депортализации кровотока поджелудочной железы способом наложения дистального венозного сплено-рентального анастомоза (глубокие экспериментальные исследования по изучению и объяснению механизма действия этой операции на течение ИЗСД были проведены Э.И.Гальпериным и соавт., 1987).

Клинический опыт свидетельствовал, что антидиабетический эффект обеих операций (ДКПЖ и ТОКлПЖ) однонаправленный. Целью выполнения операции ДКПЖ являлось не достижение состояния инсулиннезависимости, а нормализация (или компенсация) углеводного и жирового обменов, кетогенеза, профилактика прогрессирования или длительная стабилизация хронических диабетических осложнений, повышение качества жизни больных. Эти цели были достигнуты практически во всех наблюдениях, что позволило высоко оценить метод ДКПЖ и определить его место в ряду других антидиабетических операций.

У 37 (82,2%) больных ИЗСД, перенесших операцию ДКПЖ, наблюдались стойкие положительные изменения в углеводном и жировом обменах на протяжении 1-18 месяцев после операции. Эти изменения характеризовались снижением гликемии натощак (до 6,9 - 7,1 ммоль/л), гликемии после еды (до 9,9-10,2 ммоль/л), среднесуточной гликемии (9,2 - 11,8 ммоль/л), гликемического показателя (2,3-2,9), исчезновением стойкой глюкозурии и транзиторной ацетонурии. Показатели жирового обмена (общий холестерин и триглицериды сыворотки крови) с умеренно повышенных снижались до нормальных значений. В среднем у 75% больных подобные тенденции наблюдались и в более отдаленные сроки (наблюдения длительностью 3-5 лет).

Операция ДКПЖ способствовала снижению суточной потребности в экзогенном инсулине в среднем на 25 - 45% и, по всей видимости, более полноценному использованию эндогенного инсулина за счет нейтрализации

ингибирующих факторов при его сохраненной остаточной секреции. Контрольные наблюдения за больными в отдаленные после операции сроки показало, что состояние компенсации и снижение суточной дозы инсулина, достигнутые в первые недели после операции, сохранялись и в последующем, не ослабевая на протяжении всего периода наблюдения.

Положительное влияние операции ДКПЖ проявлялось у всех 100% больных с ангиопатией сетчатки, у 85% больных с простой и у 80% больных с пролиферативной диабетической ретинопатией, о чем свидетельствовали положительные изменения на глазном дне и повышение остроты зрения. При дистальной и генерализованной диабетической нейропатии стойкое улучшение получено у всех 100% наблюдаемых больных, в то время как при висцеральной нейропатии хороший эффект наблюдали только у 50% больных. Изменение характера течения диабета (исчезновение спонтанных гипогликемий) наблюдали у всех больных, перенесших ДКПЖ, при этом у 35% больных исчезали проявления диабетической нейрогликопенической энцефалопатии. После ДКПЖ происходило заживление трофических язв у всех оперированных больных с синдромом "диабетической стопы".

У большинства больных хороший клинический эффект после операции сохранялся длительное время - значительно дольше, чем после ТОКлПЖ. Однако впоследствии, через 8-9 месяцев, у 17,8% больных наступило ослабление эффекта операции и реверсия симптомов диабета. Проведенные специальные исследования с помощью селективной ангиографии чревного ствола, возвратной сплено-портографии и ретроградной почечной венографии показали, что причиной рецидива была поздняя облитерация сплено-ренального анастомоза и т.н. "эффект репортализации"- сброс венозной крови из поджелудочной железы в систему v.porta по системе множественных коллатералей левой желудочной и левой желудоч-

но-сальниковой вен.

Возможность развития позднего осложнения обусловила необходимость изучения состояния гемодинамики печени, селезенки, поджелудочной железы и левой почки, т.е. органов, непосредственно участвующих в эффекте депортализации кровотока поджелудочной железы, как в условиях функционирующего, так и облитерированного сплено-ренального анастомоза. Ангиографическое исследование микроциркуляции этих органов с *последующей компьютерной обработкой* позволило сделать заключение, что кровообращение органов как при проходимом, так и облитерированном сплено-ренальном анастомозе, не страдает. Симптомы допеченочной портальной гипертензии, которые развиваются при тромбозе сегмента селезеночной вены, компенсируются эффектом репортализации и не угрожают развитием гиперспленизма или портальными кровотечениями. Это позволило охарактеризовать данный метод лечения как безопасный и оправданный при *сложных* формах инсулинзависимого сахарного диабета.

В то же время, как свидетельствовал клинический опыт, лечение осложненных *форм ИЗСД* должно быть *настойчивым и планомерным*. Однократное применение одной операции, даже такой эффективной, как ДКПЖ, не может на очень длительный срок задержать развитие хронических диабетических осложнений. Отсюда следовало, что должна существовать комплексная программа хирургического лечения диабетических больных. Такая программа была разработана и реализована в клинике госпитальной хирургии Запорожского медицинского университета.

В зависимости от особенностей клинического течения диабета, тяжести проявления его осложнений, общей переносимости операций комплексная антидиабетическая хирургическая программа предусматривала такие схемы, как выполнение повторных и множественных трансплантаций ОКлПЖ, различные варианты сочетанного поэтапного и одновременного выполнения обеих операций (схемы ТОКлПЖ + ДКПЖ или

ДКПЖ + ТОКлПЖ), а также сочетание антидиабетических операций с другими хирургическими вмешательствами у больных ИЗСД. У ряда больных (особенно в случаях **одновременного выполнения ДКПЖ и ТОКлПЖ**) считали более целесообразным применение паратонических (например, внутривисцерального) способов трансплантации.

Как свидетельствовал опыт выполнения 190 операций у 137 больных, сочетание двух однонаправленных антидиабетических методов, воздействующих на различные патогенетические звенья ИЗСД (уменьшение относительной или абсолютной недостаточности эндогенного инсулина, устранение влияния основного контринсулярного гормона - глюкагона, стимуляция регенерации собственного островкового аппарата поджелудочной железы), способствовало *длительному и эффективному проявлению их антигликемического эффекта*, что выражалось в достижении стойкой компенсации *углеводного и жирового обменов*, уменьшении потребности в экзогенном инсулине, обратном развитии симптомов диабетической ретинопатии, нефропатии, дистальной и висцеральной нейропатии, энцефалопатии, синдрома "диабетической стопы".

Изученные в настоящей работе два антидиабетических хирургических метода, естественно, не могут разрешить всех проблем современной клинической диабетологии. Высказанное в 600 году до н.э. Hindu Susruta положение, что "когда врач находит у больного сладкую мочу, он считает, что болезнь неизлечима", к сожалению, остается актуальным и в наши дни. И в то же время, в последние годы, во многом благодаря развитию хирургических методов, наметились некоторые перспективы в лечении больных ИЗСД. В отличие от классической инсулинотерапии, при которой недостающий инсулин просто замещается механическим экзогенным введением, разработанные новые антигликемические операции уже способны влиять на некоторые патогенетические механизмы развития диабета и даже управлять ими. Так или иначе, те задачи, которые

сформулированы современной практической диабетологией, а именно: обеспечение профилактики хронических осложнений, обеспечение нормальной психо-социальной адаптации больного, исключение гипогликемий и других осложнений лечения, в определенной степени могут быть выполнены с помощью трансплантации островковых клеток поджелудочной железы и операции депортализации кровотока поджелудочной железы.

## ВЫВОДЫ

1. Классическая инсулинотерапия при сахарном- диабете не может предотвратить развитие хронических инвалидизирующих осложнений, которые проявляются в виде четырех основных клинических синдромов: почечно-ретиального, синдрома .диабетической нейропатии, нейрогликопенического синдрома и синдрома "диабетической стопы".

2. Для прогнозирования течения диабета и определения показаний к хирургическому лечению целесообразно исследовать основные клинικο-демографические факторы (возраст манифестации, длительность течения диабета, изменение суточной дозы и схемы инсулинотерапии, частота декомпенсаций, тяжесть течения и характер диабета) в сочетании с результатами тканевого типирования по основным антигенам гистосовместимости системы HLA.

3. У больных инсулинзависимым сахарным диабетом вне стадии уремии наиболее предпочтительными антидиабетическими операциями являются ксенотрансплантация культуры криоконсервированных островковых клеток поджелудочной железы однодневных поросят и метод депортализации кровотока поджелудочной железы.

4. После криоконсервации и последующего оттаивания в островковых клетках сохраняется способность к продукции инсулина в ответ на увеличение концентрации глюкозы (не менее 1000 мкед/мл), а также способность к тканевому дыханию на уровне 80% от исходных значений.

5. Трансплантация культуры криоконсервированных ОКлПЖ крысам линии Vistar со стрептозотоциновым сахарным диабетом способствует выживанию всех экспериментальных животных. Отдаленный эффект трансплантации не зависит от факта предварительной рекультивации размороженных ОКлПЖ, а также от способа трансплантации (внутрипеченочный, внутриселезеночный, внутримышечный).

6. В клинических условиях эффект трансплантации криоконсервированных и нативных ОКЛПЖ идентичен. На результаты трансплантации не влияют сроки холодной ишемии, активность культуры и масса трансплантируемого материала.

7. Положительное влияние трансплантации *ОКЛПЖ* на течение углеводного обмена (снижение гликемии натощак, гликемии после еды, среднесуточной гликемии, гликемического показателя) и снижение суточной потребности в инсулине на 25-50% достигается у 64,0% реципиентов клеточных ксенотрансплантатов, удовлетворительные результаты получены у 29,3%. неудовлетворительные - у 6,7%.

8. Положительное влияние трансплантации ОКЛПЖ на диабетические осложнения (*микроангиопатии* и нейропатии) наблюдается у 75-90% больных. Клинический эффект сохраняется в среднем на протяжении 10-14 месяцев и зависит от исходной стадии микроангиопатии.

9. Клинический эффект метода ДКПЖ (снижение суточной дозы инсулина в среднем у 70,0% больных нормализация углеводного обмена и стабилизация хронических осложнений у 80-85% больных) зависит от состояния и проходимости сплено-рентального анастомоза. Исчезновение клинического эффекта через 6-10 месяцев после ДКПЖ у 17,8% больных объясняется поздней облитерацией анастомоза и эффектом "репортализации", что обнаруживается с помощью возвратной спленопортографии и нижней каво-графии.

10. После операции ДКПЖ, как в условиях функционирующего, так и облитерированного сплено-рентального анастомоза, нарушения функции печени, селезенки, поджелудочной железы и почек не происходит.

11. Для достижения длительного положительного эффекта целесообразно применение повторных и множественных трансплантаций (ЖЛПЖ. а также использование тактики сочетанного или одновременного применения ТОКЛПЖ. и метода ДКПЖ...

12. Метод однократных, повторных и множественных ТОКлПЖ показан у больных с синдромом "диабетической стопы", синдромом диабетической нейропатии, при начальных стадиях почечно-ретиального синдрома, а также в качестве дополнения к основному хирургическому вмешательству у больных ИЗСД.

13. Метод ДКПЖ показан при диабетической энцефалопатии на фоне нейрогликопенического синдрома при лабильном течении ИЗСД.

14. У больных ИЗСД, у которых терапевтическими мероприятиями невозможно добиться компенсации заболевания, показано применение схемы "ТОКлПЖ + ДКПЖ".

15. Схема "ДКПЖ. + ТОКлПЖ" показана у больных с развившейся поздней облитерацией *сплено-ренального анастомоза*.

16. Одновременное выполнение внутripеченочной ТОКлПЖ и операции ДКПЖ показано при лабильном течении ИЗСД при наличии хронического кетоза.

17. Противопоказаниями к хирургическому лечению, диабета являются септические *состояния и обострения* хронических инфекционных заболеваний (туберкулез и др.).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показанием к хирургическому лечению являются тяжелое и средне-тяжелое течение инсулинзависимого сахарного диабета, осложненного почечно-ретиальным синдромом, синдромом диабетической нейропатии, синдромом "диабетической стопы" или нейрогликопеническим синдромом при лабильном течении диабета.

2. Противопоказанием к хирургическому лечению являются септические и инфекционные состояния, туберкулез, острый пиелонефрит, хроническая почечная недостаточность, рецидивирующий гемофтальм, свежие преретинальные кровоизлияния, отслойка сетчатки.

3. Обязательными в *предоперационном периоде* являются мероприятия по достижению компенсации диабета, улучшение и оптимизация схемы инсулинотерапии, а также проведение основных диагностических тестов (исследование гликемического профиля, гликозурии, ацетонурии, выполнение офтальмоскопии с фотографированием глазного дна в щелевой лампе, *радионуклидной ренографии*<sup>^</sup> *пробы Реберга*, *реовазографии нижних конечностей*, при необходимости бактериологические пробы крови и мочи и рентгенография стол).

4. Для создания банка культур островковых клеток поджелудочной железы наиболее оптимальным путем их накопления является метод криоконсервации и хранения в *жидком* азоте при сверхнизких температурах (-196 °C).

5. Схема *приготовления* материала для *трансплантации* заключается в следующем: эксплантация и микродиссекция поджелудочных желез однодневных поросят, культивирование микрофрагментов на среде 199 или среде Хенкса, протрэмированное глубокое замораживание, консервация и хранение материала в герметичных контейнерах в присутствии криопротектора димекеида с последующей транспортировкой в регионарный центр эндокринной хирургии.

6. Перед трансплантацией материал оттаивают при + 37°C, отмывают от криопротектора и культуральной среды и в виде взвеси в 20 мл физиологического раствора имплантируют реципиенту» Необходимость в предварительной его рекультивации, а также необходимость проведения в последующем иммуносупрессии *отсутствует*.

7. Метод пункционной внутримышечной имплантации является наиболее безопасным, лишен осложнений и легко переносится больными. Из осложнений раннего послеоперационного периода редко могут наблюдаться легкие эпизоды гипогликемии, преходящие боли и образование инфильтрата на месте инъекции»

8» В тех случаях, когда метод трансплантации культуры криоконсервированных *островковых клеток поджелудочной железы* дополняет полостное хирургическое вмешательство, имплантацию материала предпочтительно осуществлять паратопически (внутрипеченочно или в большой сальник).

9. Операция депортализация кровотока поджелудочной железы выполняется наложением дистального венозного сплено-рентального анастомоза с использованием прецизионного шва и элементов микрохирургической техники. Эффективность операции повышается при дополнительной перевязке внеорганных панкреато-портальных коллекторов - левой желудочной и левой желудочно-сальниковых вен.

10. *Ослабление эффекта* депортализации кровотока поджелудочной железы в отдаленном после операции сроке может объясняться облитерацией сплено-рентального анастомоза, что подтверждается ангиографическими исследованиями - нижней каваграфией и селективной ангиографией чревного ствола с возвратной спленопортографией.

11. Для продления и усиления антигликемического эффекта необходимо применять тактику повторных и многократных трансплантаций островковых клеток *поджелудочной железы* или же сочетать в различной после-

довательности и комбинации обе операции - метод трансплантации островковых клеток и метод депортализации кровотока поджелудочной железы. Хирургическая тактика зависит от особенностей течения диабета и его осложнений.

12. В ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде необходимо проводить комплексную реабилитацию и диспансерное *наблюдение* за больными с привлечением смежных специалистов.

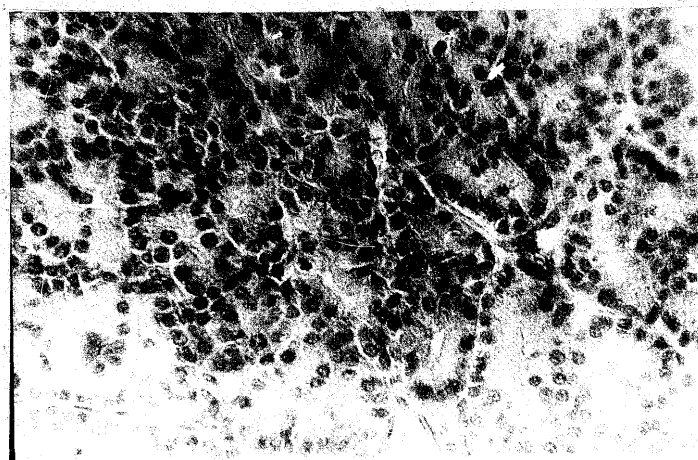
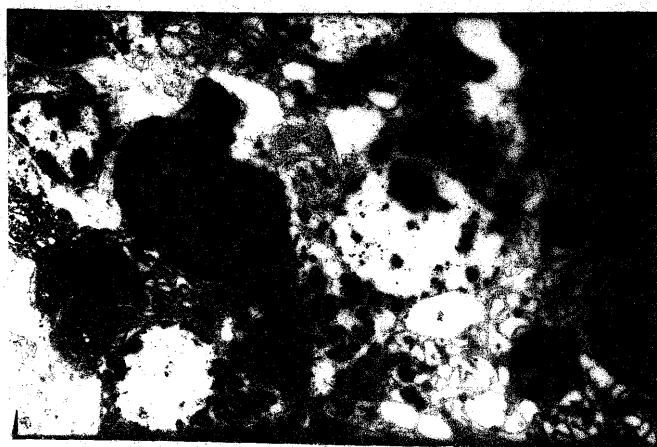
**ПРИЛОЖЕНИЕ.**

Рисунок 1. Структура поджелудочной железы однодневного поросенка  
Окраска гематоксилином и эозином; Увеличение X 400,



*Рисунок 2. Эксплант нативной поджелудочной железы поросенка, 2  
суток культивирования. Увеличение X 5000. На рисунке виден темный со-  
зревающий инсулоцит, в цитоплазме которого определяются немногочис-  
ленные мелкие Б-гранулы. Разрушение эухроматина, набухание и отек ядра  
в светлых ацинозных клетках.*

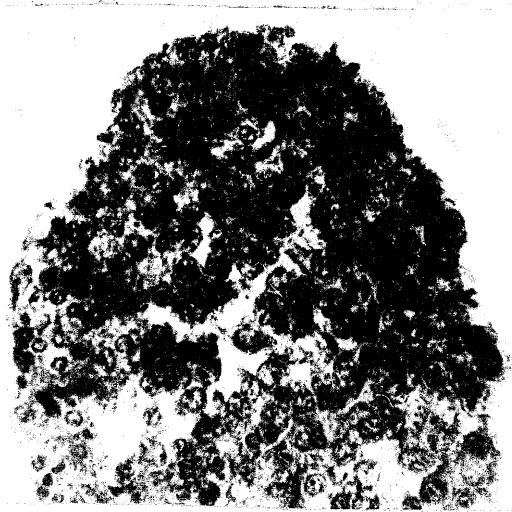


Рисунок 3. Цитотипическая культура ОТПЖ (5 суток) перед замораживанием. Увеличение 400.

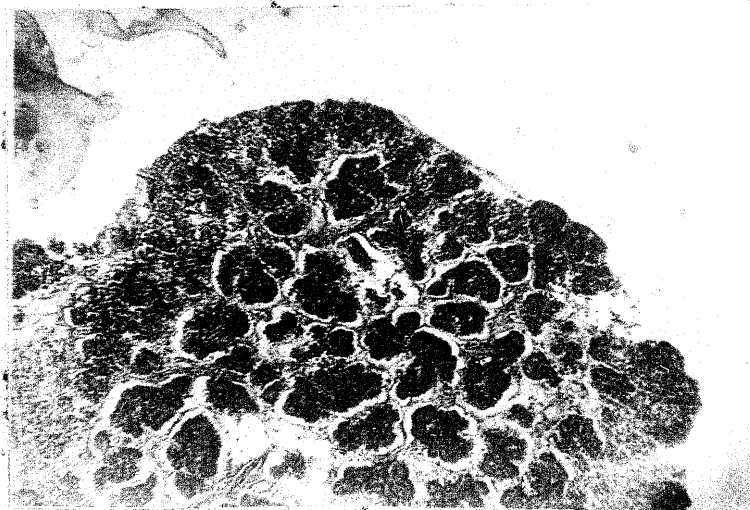


Рисунок 4. Гистотипическая культура ОТПЖ (5 суток) после замораживания. Увеличение X 80.

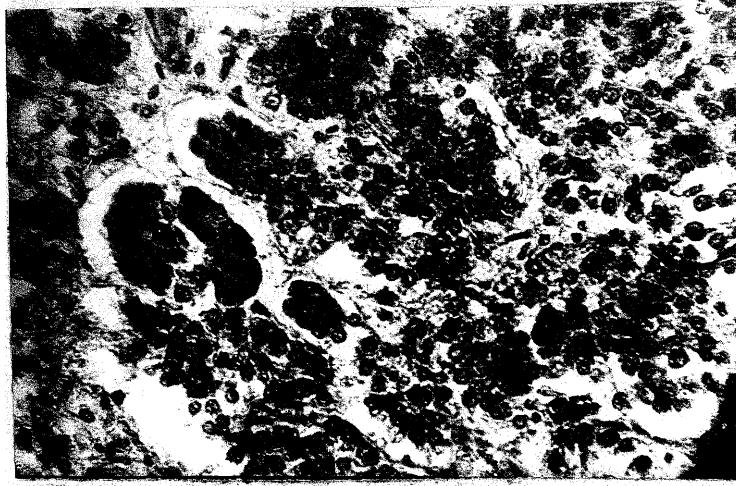
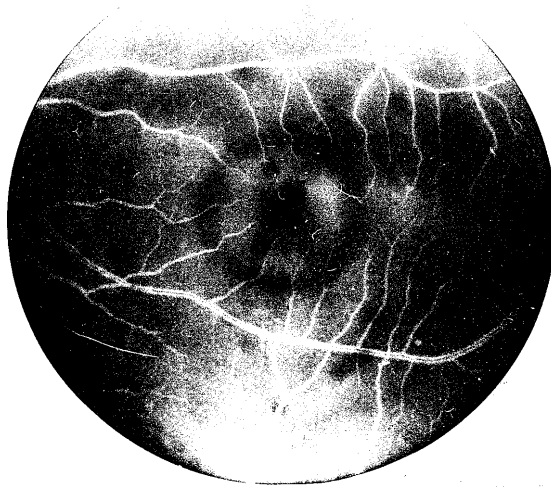
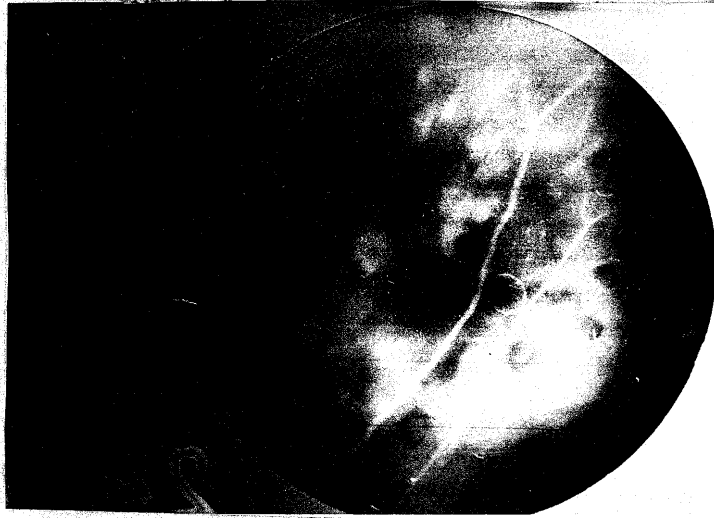


Рисунок 5. Фрагмент рис. 4. Увеличение X 400. Наблюдаются дистрофические процессы в эндокринной ткани и некротические в экзокринной и соединительной тканях.



8

Рисунок 9. Динамика состояния глазного дна после  
больной К., 32 лет.

ТОКлПЖ

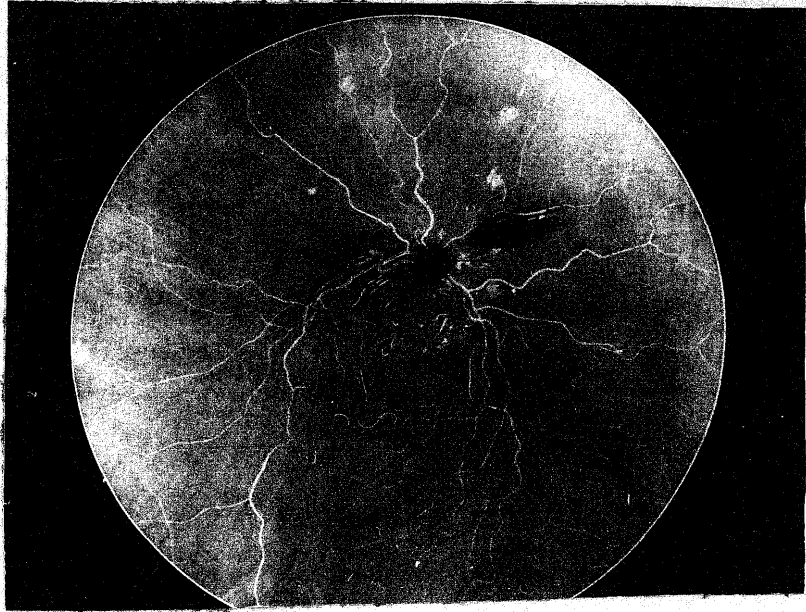


Рисунок 10. Изменение картины глазного дна у больного Р. через  
месяцев после трансплантации ОКлПЖ.

6

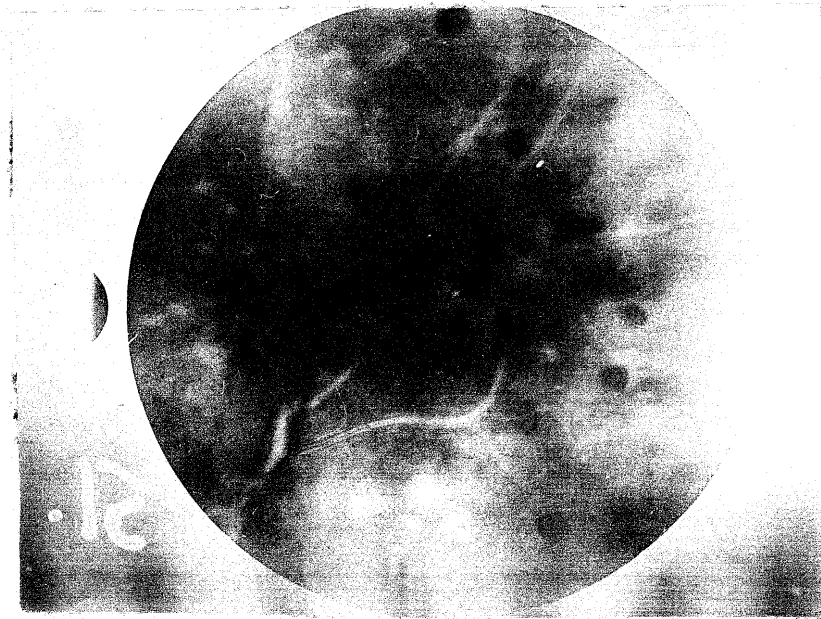


Рисунок 12. Картина глазного дна после ТОКлПЖ у больной G



Рисунок 13. Картина глазного дна после ТОКлПЖ у больной М.

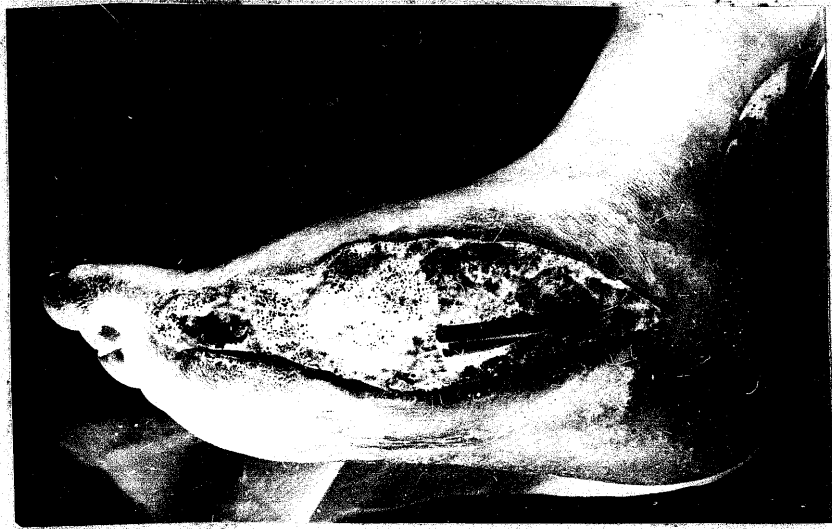
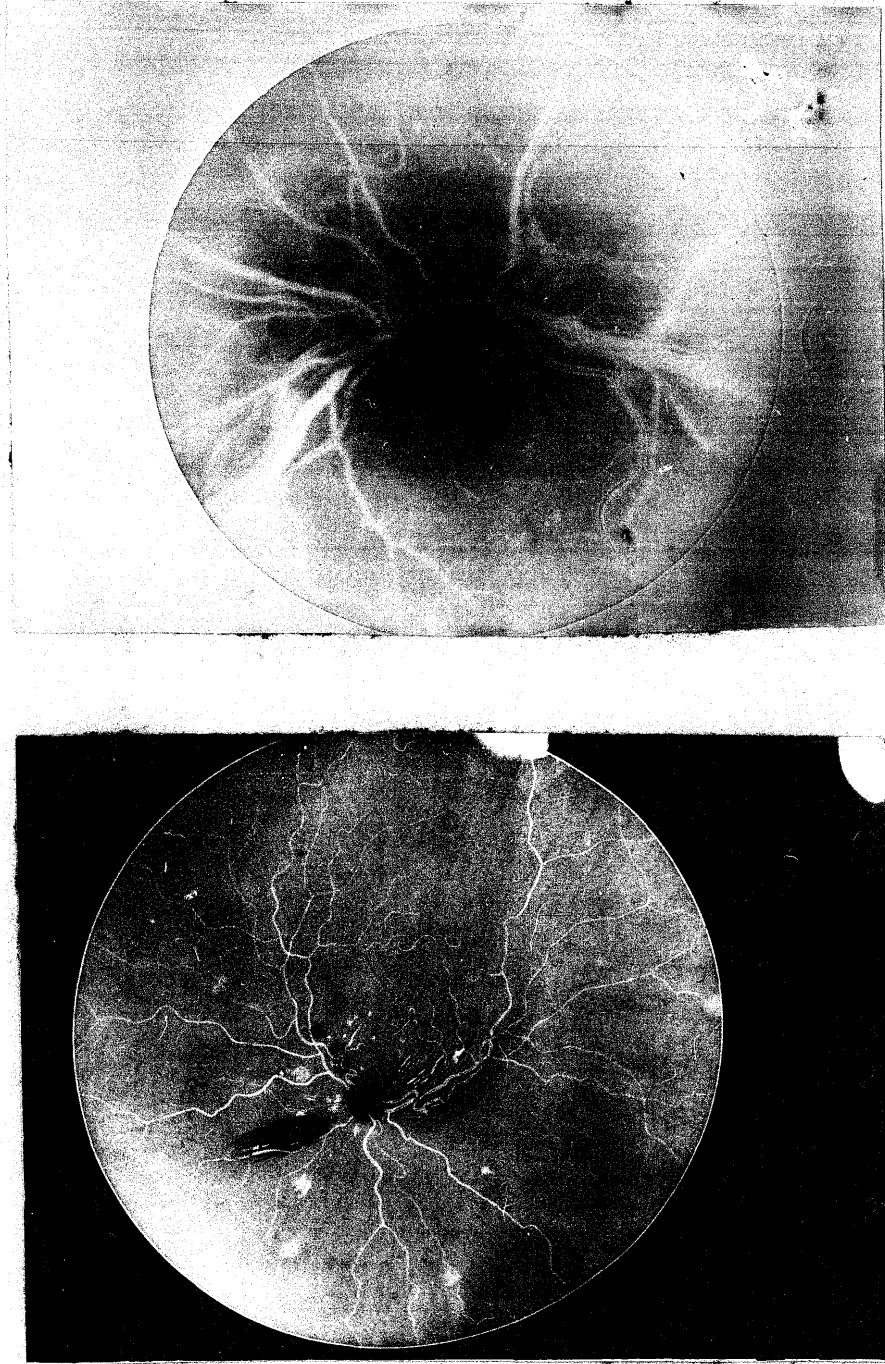


Рисунок 15. Больной Д. Произведено вскрытие плантарной флегмоны с широким иссечением сухожилий и рассечение сухожильных влагалищ.



Рисунок 16. Конечный результат при комплексном лечении синдрома ^диабетической стопы у больного Д.



*Рисунок 17.* Динамика состояния глазного дна после операции депортализации кровотока поджелудочной железы у больной с пролиферативной диабетической ретинопатией.



Рисунок 18. Больной К./1961 г.р. Диагноз: ИЗСД, тяжелое течение. Rt3, N12, Nr D (+), Enc (+). Операция: ДКПЖ (11.10.1988).

На рентгенограмме (нижняя сава-графия), выполненной через 2,5 года после операции, хорошо контрастируется нижняя полая, левая почечная вена, селезеночно-почечное соустье диаметром 12-14 мм и весь ствол селезеночной вены от соустья до ворот селезенки. Заключение: функционирующий селезеночно-почечный венозный анастомоз.



Рисунок 19. Больная К., 1965 г.р. Диагноз: ИЗСД, тяжелое течение, хронический кетоз. Rt2, N12. Nт D(+), V(+), Enc(+). Операция: ДКПЖ (5.11.1991).

*На рентгенограмме (возвратная сплено-портография), выполненной через 12 месяцев после операции, определяется хорошо контрастированный от ворот селезенки до селезеночно-почечного анастомоза ствол селезеночной вены. Менее интенсивно контрастированы левая почечная и нижняя полая вены.*

Заключение: функционирующий селезеночно-почечный венозный анастомоз.

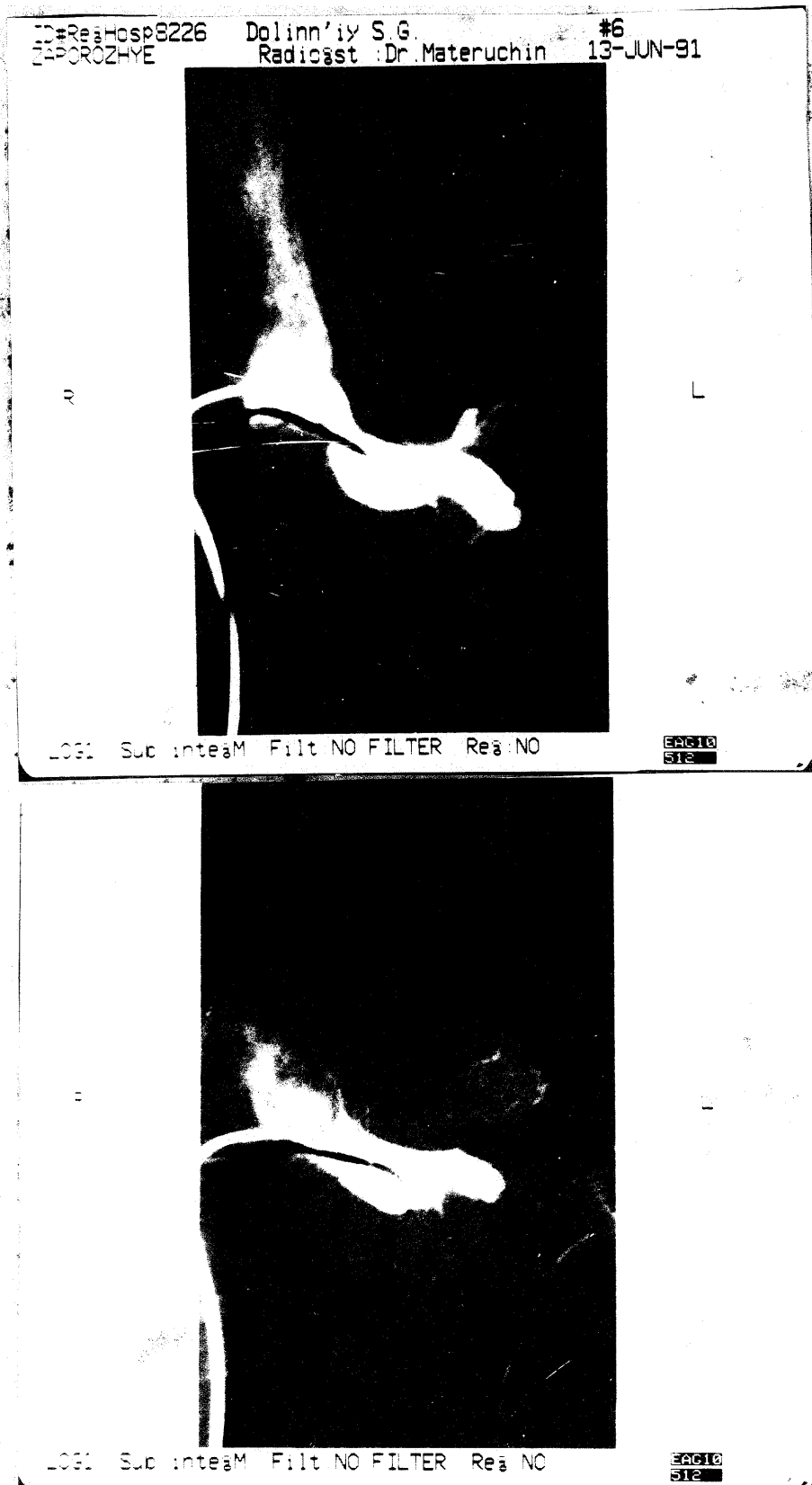


Рисунок 20. Больной Д., 1956 г.р. Диагноз: ИЗСД, тяжелое течение. III2, Nil, № D(+). Nr V(+), PD (+). Операция. ДКПЖ. (18.12.1990).

На рентгенсаразме (нижняя сава-графия), выполненной через 6 месяцев после операции, видна хорошо контрастированная нижняя полая и левая почечная вена. В зоне селезеночно-почечного соустья определяется как бы аштуржиржанная культя участка селезеночной вены. Добиться ретроградного залалнения основного ствола селезеночной вены невозможно. Заключение: облитерация селезеночно-почечного соустья.



Рисунок 21. Больной Л., 1949 г.р. Диагноз: ИЗСД<sub>5</sub> тяжелое течение. Rtl<sub>3</sub>  
NfO<sub>5</sub> № (+), Еп,с(+). Операция: ДКПЖ (5.01.90).

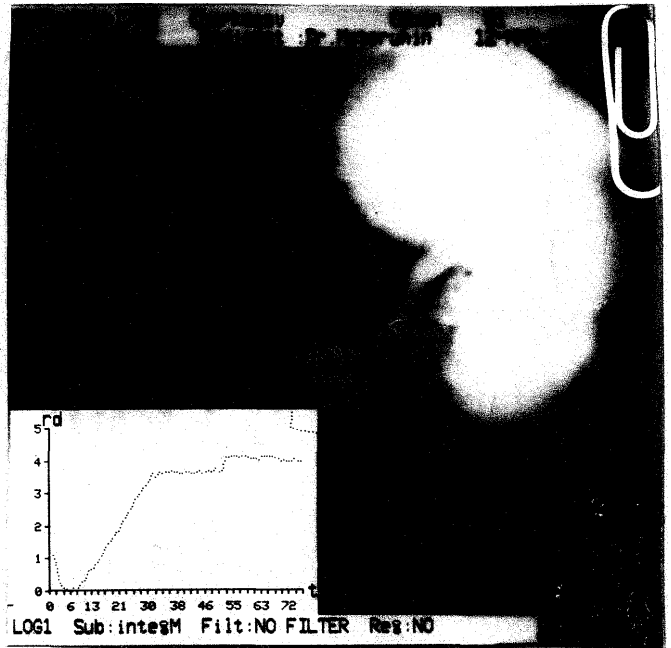
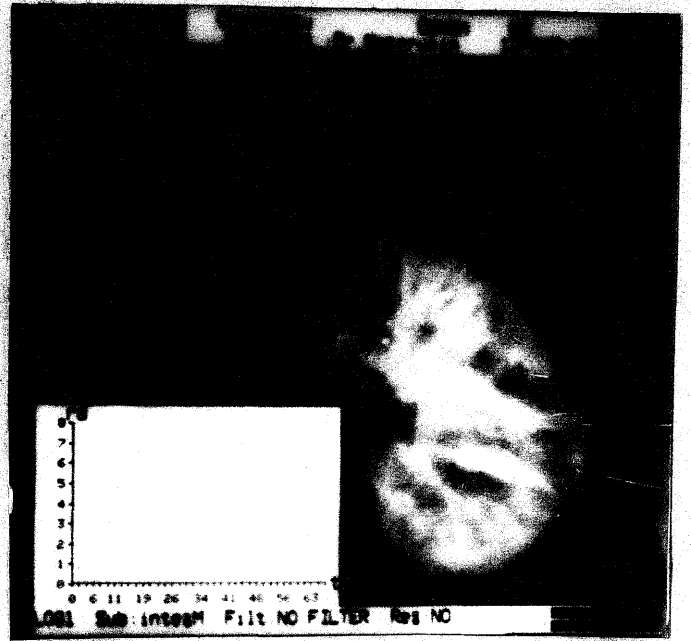
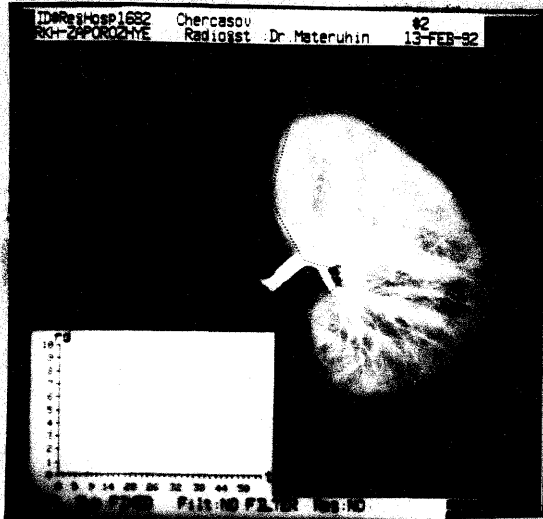


Рисунок 22. Больной Ч.Д960 г.р., М истории болезни 1712. Диагноз: ИЗСД, течение средней тяжести, Rt 1, № D(+). Операция: ДКПЖ (21.02.1992) ~ объяснение в тексте.

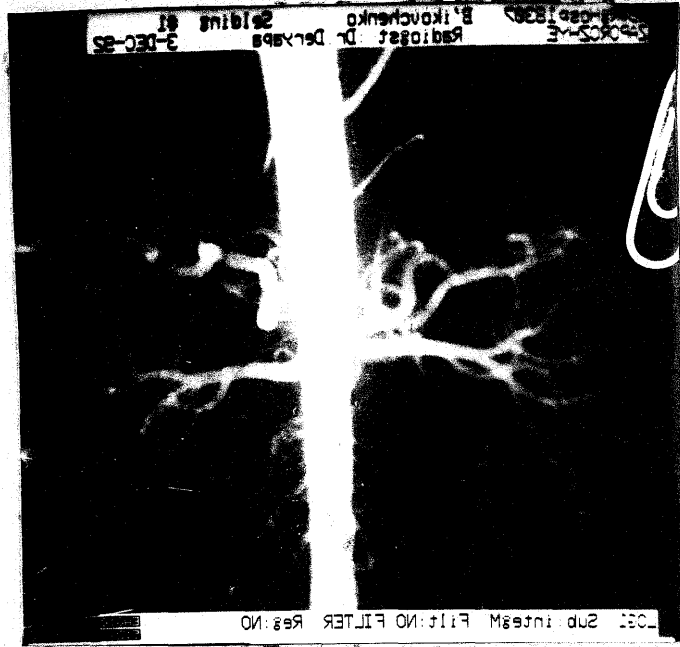


Рисунок 23. Больной Б., 1955 г.р., № истории болезни 14371. Диагноз: ИЗСД, лабильное течение. Rt 2, № D(+). Enc (+). Операция: ДКПЖ (30/10.91).



*Рисунок 24. Больной 11,1960 г.р., N истории болезни 7494. Диагноз: ИЗСД, лабильное течение. Rt 1, Nr D(+), Enc (+). Операция: ДКПЖ (28.05.199 ь*

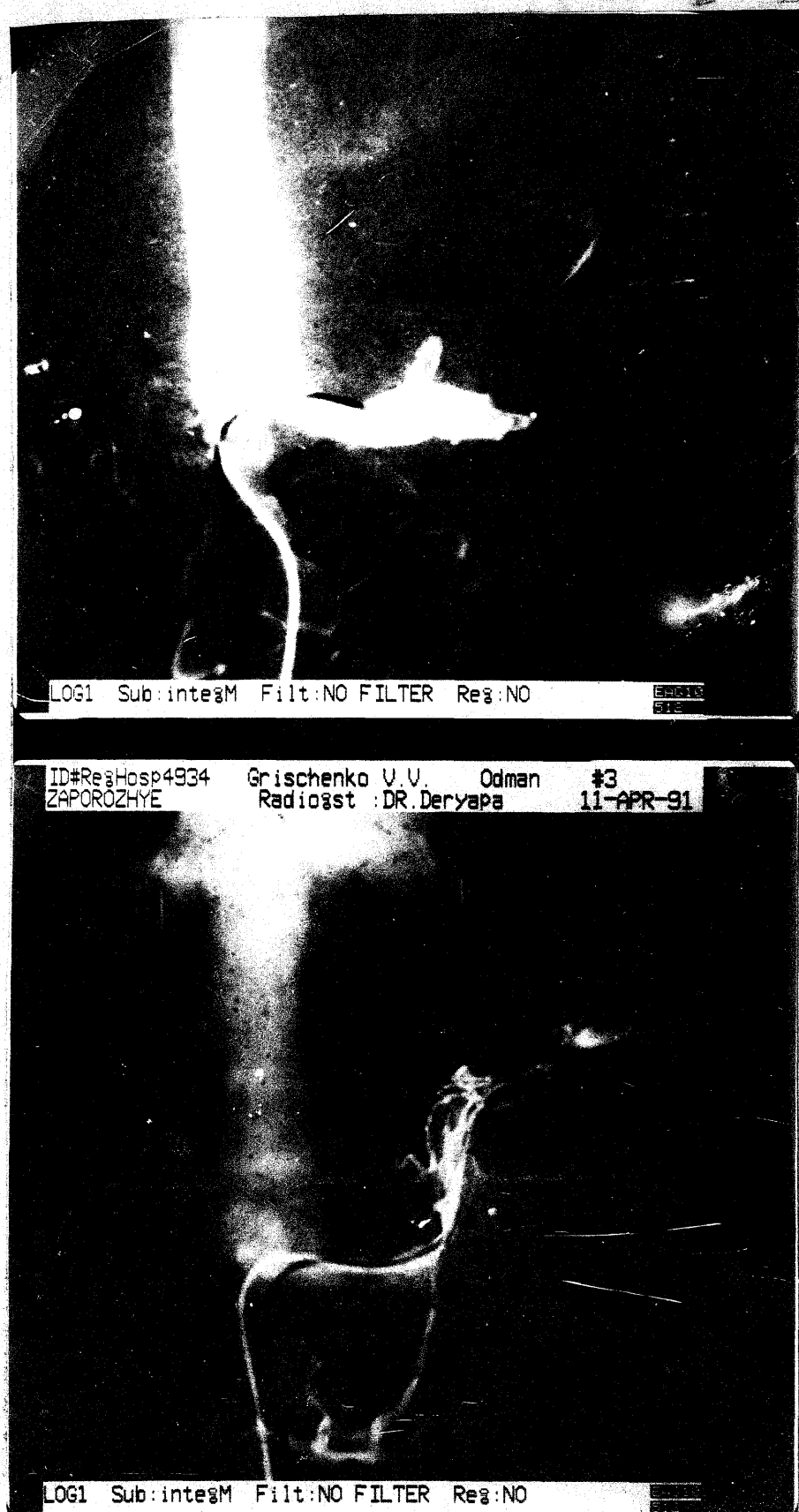


Рисунок 25. Большой Г., 1971 г.р., N истории болезни 13957 и 4934. Диагноз: ИЗСД, течение средней тяжести. Rt 1, Nf 1, NrD(+). Импотенция. Операция: ДКПЖ (19.09,89).

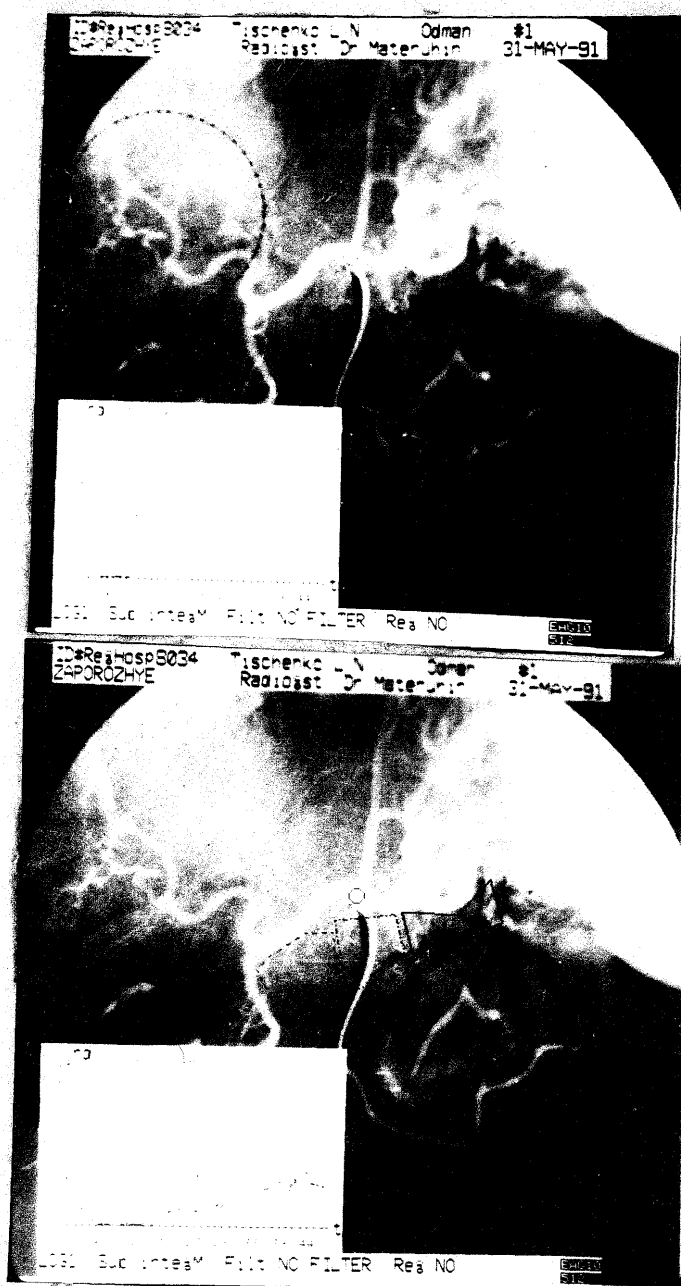


Рисунок 26. Селективная ангиограмма чревного ствола (больной Т., 1946 г.р., диагноз: ИЗСД, лабильное течение, Rt 2, Nr D(+)).

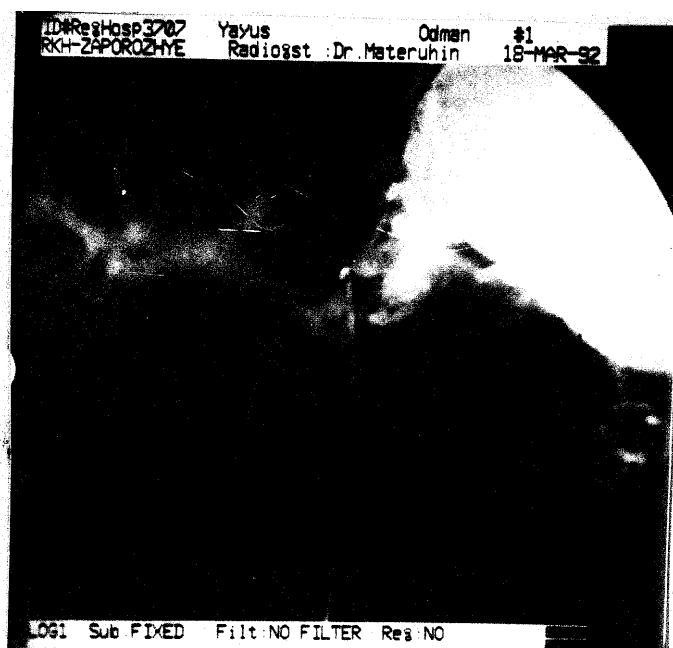


Рисунок 27. Больная ЖЛ970 г.р., М истории болезни 15161. Диагноз: ИЗСД, *тяжелое* течение. Rt 2, Nf 1-2, № 1M+), Епс(+). Операция: ДКІІЖ 30 Л а 199 L

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абламуниц ВТ., Булатова О.С., Словеснова Т.А. Иммунологические подходы к отбору реципиентов для трансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы // Трансплантация органов: Тез.докл.Х1 Всесоюз.научн.конф. по трансплантации сердца, печени, почки, поджелудочной железы и др. органов (Львов, окт. 1990) - Львов,1990. - С.157.
2. *Алексян М.Г., Казарян АА., Капарамян С.К., Оганов Э.Н.* Иммуноморфологические показатели при ксеонотрансплантации неклонированной культуры эндокринной части поджелудочной железы плодов человека // Журн.эксперим. и клин, медицины. -1986. -26,3. - С.223-227.
3. *Алексян М.Г., Карамян С.К.* Клиническое применение культуры эндокринной части *поджелудочной железы новорожденных* // Конф, по пробл. физико-химич.биол. и билтехнол. в медицине: Тез.докл. Ереван,1986.-П-я.-С.11.
4. *Алексян М.Г., Казарян А.А., Саакян С.С. и др.* Иммунологические показатели при аллотрансплантации культуры эндокринной части поджелудочной железы у больных сахарным диабетом // Журн, эксперим. и клин.медицины - 1986. -26,4. - С.383-386.
5. *Арбузова М.И., Куликов А.В., Третьяк Т.М.* Содержание иммунореактивного инсулина в поджелудочной железе и аллотрансплантате в переднюю камеру глаза при экспериментальном диабете //Пробл.эндокринол.-1991.-37,1.-С.42-44.

6. Арипов У А., Уразметов К.Г., Исламов Б.Ф. и др. Влияние пересадки ксеногенных островковых клеток поджелудочной железы на течение экспериментального диабета у собак // ДоклАН УзССР. - 1989. - 7. - С.58-60.
7. Арипов УА., Уразметов КТ., Исламов Б.Ф. и др. Изучение эффекта пересадки аллогенных островковых клеток поджелудочной железы под капсулу селезенки собак с экспериментальным сахарным диабетом // Докл. АНУзССР.-1989.-16.-С.51-52.
8. Ахмедова Р.К., Константиновская А А. Функциональная активность островковых клеток поджелудочной железы в культуре *in vitro* и *in vivo* //Вопросы трансплантологии и иммунокоррекции\*. Сб.науч.тр.- Ташкент Д991.-С.11-15.
9. Бабилова РА. Флотирующие культуры из поджелудочной железы плодов крупного рогатого скота и их применение в трансплантологии // Трансплантация органов: Тез.докл. к X Всесоюз.научн. конф, по трансплантологии . - К., 1984. - С.185.
10. Басмаджян М.Е., Геворкян В.И., Тананян О.А. и др. Трансплантация *b*-клеток поджелудочной железы эмбрионов человека больным сахарным диабетом // Врачеб.дело. - 1987. - 8. -С.61-63.
11. Веникова Е.А., Турчин И.С. Трансплантация культур бета-клеток в лечении инсулинзависимого сахарного диабета у детей //Пробл.эндокринологии. - 1991. - 37,4. - С. 17-19.
12. Блюмкин В.Н., Бабилова РА., Цервадзе Г.Т. и др. О возможных путях накопления и хранения культур островковых клеток поджелудочной железы плодов человека с целью их последующей трансплантации // Актуальные вопросы трансплантологии и искусственных органов. - М.,1979. - С.68-71.

13. Блюмкин В.Н., Скалецкий Н.Н., Попов ВЛ. и др. Внутриселезеночная ксенотрансплантация культур островковых клеток поджелудочной железы плодов человека крысам с экспериментальным сахарным диабетом // Бюл.эксперим.биол. и мед. - 1983. -95,5 - С.89-91.
14. Блюмкин В.Н., Скалецкий Н.Н., Попов ВЛ. и др. Морфологические и иммунологические аспекты трансплантации островковых клеток поджелудочной железы // Всесоюз.съезд патологоанатомов, 7-й. - ТашкентД983. - С.85-87.
15. Блюмкин В.Н., Игнатенко С.Н., Словеснова Т.А., и др. Применение *трансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы* в лечении сахарного диабета // Трансплантация органов: Тез.докл. к X Всесоюз.науч.конф. по трансплантации органов. - К.,1984. - С.30-31.
16. Блюмкин В.Н., Шумаков В.И. Лечение больных инсулинзависимым сахарным диабетом с помощью свободной трансплантации островковых клеток поджелудочной железы // Трансплантация органов: Тез.докл. XI Всесоюз. науч.конф. по транспл. сердца, печени, почки, поджелудоч. железы и др.органов (Львов,окт. 1990). - ЛьвовД990. - С.38-40.
17. Блюмкин В.И. Некоторые аспекты *проблемы культивирования и трансплантации островковых клеток поджелудочной железы* // Трансплантация органов: Тез.докл. к X Всесоюз.науч.конф. по трансплантации органов. - К.,1984. - С. 187-188.
18. Блюмкин В.Н. Проблема свободной трансплантации островковых клеток поджелудочной железы на современном этапе // Современные проблемы экспериментальной и клинич. эндокринологии: Тездокл. IV съезда эндокринол. УССР. - К.,1987. - С.38.

19. Бойко Н.И., Павловский М.П. Основные клинические результаты лечения больных сахарным диабетом методом трансплантации культур островковых клеток поджелудочных желез плодов человека //Соврем. проблемы эксперим. и клинич. эндокринологии: Тездокл. IV съезда эндокринол.УССР. - К., 1987. - С.41-42.
20. Бойко Н.И., Павловский М.П., Стефанюк А.М., Лебедович А. И. Иммунологические аспекты трансплантации эндокринной ткани поджелудочной железы // III Всесоюз. съезд эндокринологов, 16-19 мая 1989 г.: Тез.докл. - Ташкент.1989. - С. 159.
21. Бойко Н.И., Фомюк О.М. Трансплантация культур островковых клеток поджелудочной железы при сахарном диабете //Пробл .патологии в эксперименте и клинике: Трансплантации. Львов.гос.мед.ин-та. - Львов,1989. - Т.П. - С.110-111.
22. Бойко Н.И., Павловский М.П. Результаты интрапортальной аллотрансплантации культур островковых клеток поджелудочных желез больным инсулинзависимым сахарным диабетом // Пробл .эндокринол. - 1990. - 36,1 - С.11-13.
23. Бойко Н.И., Павловский М.П. Актуальные вопросы аллотрансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы //Трансплантация органов.\* Тез.докл.XI Всесоюз. науч.конф. по трансплантации сердца, печени, почки, поджелудочной железы и др. органов (Львов,окт. 1990) - ЛьвовД990. - С.42-43.
24. Бычихин Н.И., Пащенко В.П., Романова Т.Б. и др. Использование культур *β*-клеток для коррекции дисгормональных нарушений при сахарном диабете // Соврем .проблемы экспериментальной и клинич. эндокринологии: Тез.докл.IV съезда эндокринол. УССР. - К., 1987. - С.52-53.

25. Васюкова ЕА., Минкин С.А. Автономная сердечная нейропатия у больных инсулинодефицитным диабетом // Пробл.эндокринолог. - 1985.-N1.- С.9-14.
26. Вахрушева ЛЛ., Князев Ю.А., Сапелкина И.М. Изоляция островков Лангерганса и их трансплантация в эксперименте // Пробл. эндокринолог. - 1978. - 24,3. - С.88-91.
27. Векслер АЛ., Орлов В.И., Погорелова Т.Н. и др. Трансплантация культуры островковых клеток поджелудочной железы эмбрионов человека при экспериментальном сахарном диабете у беременных // Современ.проблемы эксперим. и клинич. эндокринологии УССР. - К., 1987. - С.57-58.
28. Галибин О.В., Ярошевский Ю.Я. Применение имплантации островковых клеток для восстановления функции собственного островкового аппарата при декомпенсированном сахарном диабете II типа // Acta endocrinologica: Тез. [XIII] конф.эндокринологов Эстонии, ноябрь 22-23 1990, Таллин. - Тарту, 1990. - С. 16-17.
29. Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Дюжева Т.Г. и др. Подходы к хирургическому лечению сахарного диабета // Хирургия -1983.N1.-с. 13-17.
30. Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Дюжева Т.Г. и др. Возможности хирургического лечения сахарного диабета // Материалы VI Всероссийского съезда хирургов.-Воронеж, 1983.-С.276-277.
31. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г. Компенсация экспериментальной инсулярной недостаточности путем изменения портального кровотока // Бюл.эксп.биол. и мед. - 1985.-N4.-С.218-223.

32. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г. Экспериментально-клиническое обоснование возможности хирургического лечения сахарного диабета // Материалы V научн.конф.хирургов Прибалтийских республик. - ТаллинД985. -С.122-123.
33. Гальперин Э.И., Шраер Т.И., Баллюзек Ф.В. и др. Экспериментальные подходы и первый клинический опыт хирургического лечения сахарного диабета // Материалы XXXI Всесоюзного съезда хирургов. - Ташкент, 1986.- С.353-354.
34. *Гальперин Э.И., Шраер Т.И., Дюжева Т.Г. и др. Экспериментальное обоснование и первый клинический опыт хирургического лечения сахарного диабета // Хирургия.-1987.ЛГ2.-С.64-70.*
35. *Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г. Депортализация поджелудочной железы как метод лечения сахарного диабета // Трансплантационные методы лечения сахарного диабета. - Рига, 1988.-С.64-65.*
36. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Кузовлев Н.Ф. и др. Хирургическая коррекция метаболизма при сахарном диабете // Хирургия. -1988.-№9<- С.6-11.
37. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г. Метаболическая хирургия сахарного диабета // *Актуальные проблемы органов брюшной полости.* ~ М.Д988.-СЛ27-133.
38. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г. Отдаленные результаты операции депортализации поджелудочной железы у больных сахарным диабетом // *Актуальные проблемы хирургической эндокринологии.* - Иркутск, 1990.- С .21.
39. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г. Хирургическое лечение сахарного диабета I типа методом депортализации поджелудочной железы // Сахарный диабет. - ЯрославльД990. - С.23-26.

40. Гальперин Э.И., Шраер Т.И., Дюжева Т.Г. и др. Способ хирургического лечения сахарного диабета. Авторское свидетельство N 1343409 от 1989 г., А6 В1700.
41. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Чевокин А.Ю. Способ хирургического лечения сахарного диабета. Авторское свцдетельство N 1718833 от 1991 г.*s* А61В1700.
42. *Гальперин Э.И. Первый опыт хирургического лечения сахарного диабета // Протокол 2227 заседания Хирургического Общества Москвы и Московской обл. от 26.07.86.*
43. *Горбунов О.М., Белокопытов Ю.Ю. Клинические аспекты трансплантации культур клеток панкреатических островков // Клинич.хирургия. - 1991.-11.-С.8-10.*
44. *Данилова А.И., Зубкова С.Т., Ефимов А.С. и др. Влияние трансплантации культуры островковых клеток поджелудочной железы на состояние микроангиопатий//Пробл.эндокринологии.-1989. - 35, 2. - С.9-14.*
45. Данилова А.И. Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы в коррекции микроциркуляторных нарушений глаза // Трансплантация органов: Тез,докл. XI Всесоюз.науч.конф. по трансплантации *сердца, печени, почки, поджелудочной железы и др. органов* (Львов,окт. 1990). - Львов, 1990. - С.50-51.
46. Джутте Н.Х.П.М., Хейсе П., Цейльмакер П.Х. Крриоконсервация островков Лангерганса мыши, обезьяны и человека для трансплантации // *Здравоохр.Белоруссии. - 1991. - 1. - С.30-33.*
47. Докучаев К.В. Влияние депортализации поджелудочной железы на диабетическую автономную нейропатию // *День науки. Тезисы докладов II научно-практической конференции 11-12 апреля 1990. - Липецк, 1990.-С.43.*

48. Докучаев К.В. Влияние депортализации поджелудочной железы на состояние автономной нервной системы и клинические проявления периферической полинейропатии у больных сахарным диабетом I типа // VIII съезд хирургов Липецкой области. Тезисы докладов.-Липецк,1990.-С.17-18.
49. Докучаев К. В. Влияние операции обходного шунтирования (депортализации поджелудочной железы) при сахарном диабете на диабетическую автономную нейропатию: Автореф. дис. канд. мед. наук.- М., 1991.-21с.
50. Докучаев К.В. Показатели вегетативной иннервации сердца при сахарном диабете до и после депортализации поджелудочной железы // Сборник научных трудов "Актуальные вопросы неотложной и реконструктивной хирургии" к 225-летию I ММИ им. И. М. Сеченова.- М.1990.-С.48-50.
51. Дюжева Т.Г., Ионовкина Н.Н. Поиск новых путей коррекции инсулярной недостаточности // Сб.Научн.тр. I ММИ им Сеченова.М., 1990.-С.67-73.
52. Дюжева Т.Г., Дарашкевич Н.Н. Хирургическое лечение сахарного диабета // Сборник науч.трудов I ММИ "Сахарный диабет".М., 1988.-С.62-64.
53. Дюжева Т.Г., Пальцев М.А., Севергина Э.С. и др. Морфологические особенности микроангиопатий при инсулинзависимом сахарном диабете тяжелого течения // Матер.III Всесоюзного съезда эндокринологов. - Ташкент, 1989.-с .295.

54. Дюжева Т.Г., Петровский П.Ф., Чевокин А.Ю. Влияние проходимости спленоренального анастомоза на результаты операции депортализации поджелудочной железы // Актуальные проблемы хирургической эндокринологии. - Иркутск Д990.-С.29.
55. Дюжева Т.Г., Пальцев М.А, Пономарев А.Б. и др. Иммуногистохимическая характеристика диабетической нефропатии при инсулинзависимом сахарном диабете )) Материалы 11 Всероссийского съезда эндокринологов. - Челябинск, 1991. -С. 144.
56. Дюжева Т.Г. Результаты операции депортализации поджелудочной железы в зависимости от проходимости спленоренального анастомоза // Актуальные вопросы неотложной и реконструктивной хирургии. - М.,1990.- С46-48.
57. Дюжева Т.Г. Хирургическое лечение больных инсулинзависимым сахарным диабетом: Авторефдис....док.мед.наук.- М.,1992. 71с.
58. Ефимов А.С., Скробонская Н.А., Чебан А.К. и др. Амбулаторная помощь эндокринному больному.- Под ред. А.С.Ефимова.-К.: Здоровья, 1988.-256 с.
59. Ефимов А.С., Скробонская НА, Данилова А.И. и др. Опыт лечения больных с диабетическими ангиопатиями //Тер.арх.-1979. -N 12.-С.99-104.
60. Ефимов А.С., Германюк Я.Л., Генес С.Г. Сахарный диабет.Киев.Здоровья, 1983.-224 С.
61. Ефимов А.С., Щербак АВ., Зубкова С.Т., Яворский ЛА. Диабетические ангиопатии и кетоацидоз // Тер.арх. - 1985.- N12.С.22-25.
62. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. - М. Медицина, 1989. - 288 с.
63. Ефимов А. С. К патогенезу диабетических ангиопатий )) Пробл .эндокринол. -1985. -N5. -С.55-59.

64. Ефимов А.С. Некоторые итоги и перспективы развития диабетологии // Пробл.эндокринол.-1988.-ЫЗ.-С.8-14.
65. Жуковский М.А., Щербачева Л.Н., Алексеева Р.М., Трофименко Л.Н. Сахарный диабет у детей. - Куйбышев, 1989.-159 с.
66. Зубкова С.Т., Данилова А.И., Ковпан НА. Состояние сосудов глазного дна и нижних конечностей у больных сахарным диабетом после трансплантации культуры островковых клеток поджелудочной железы // Современ.пробл.эксперим. и клинич.эндокринологии: Тез,докл. IV съезда эндокринол. УССР. - К.,1987. - С. 153.
67. Иванова З.Я., Ермакова И.П., Прозорова О.Ю., Гончарова Т.Н. Состояние осморегулирующей функции почек у больных сахарным диабетом до и после пересадки культуры островковых клеток поджелудочной железы // Соврем .проблемы эксперимент, и клинич. эндокринологии: Тез.докл. IV съезда эндокринол.УССР. -К., 1987. -С. 156.
68. Игнатенко С.Н., Блюмкин В.Н., Словеснова ТА. Результаты трансплантации культур островковых, клеток поджелудочной железы плодов человека и животных больным сахарным диабетом // XXXI Всесоюз.съезд хирургов: Тез.докл. и сообщеи.-Ташкент,1986. - С. 268-269.
69. Игнатенко С.Н., Шальнев Б.И., Словеснова ТА. Результаты повторных трансплантаций культур островковых клеток поджелудочной железы плодов человека и животных больным сахарным диабетом // Современ.проблемы эксперим. и клинич. эндокринологии: Тез.докл.IV съезда эндокринол.УССР. - К., 1987. -С.156-157.
70. Игнатенко С.Н., Кипренский Ю.В., Пряхин И.С. Хирургические аспекты трансплантации поджелудочной железы у больных сахарным диабетом // Пробл.эндокринол.-1991.-Т.37,N2.-С.62-65.

71. Ильинский И.М., Розенталь Р.Л., Штифт А.К. и др. Лечение сахарного диабета трансплантацией островковых клеток поджелудочной железы // XXXI Всесоюз.съезд хирургов: Тез.докл. и сообщ. - Ташкент, 1986. - С.269-270.
72. Ильинский И.М., Розенталь Р.Л., Фими́на ОА. и др. Временное улучшение функции почек у больных диабетической нефропатией после трансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы // 3-й Всесоюз.съезд нефрологов: Тез.докл. - К.,1986. - Т.1. - С.83.
73. Казарян ГА., Басмаджян М.Е., Мамиконян АА. и др. Динамика клинического течения ангиопатий у больных сахарным диабетом после трансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы // Кровоснабжение, метаболизм и функция органов при реконструктивных операциях: Тез.IV Всесоюз.науч.конф. - Ереван Д989. - С.339-340.
74. Князев Ю.А., Вахрушева Л.Л., Голованова В.Б., Смажнова НА. Трансплантация инсулярных островков при ювенильном сахарном диабете // Педиатрия. - 1977. - 9. - С.20-22.
75. Князев ЮЛ., Вахрушева ЛЛ., Савелкина И.М. и др. Современные аспекты экспериментального сахарного диабета и проблема трансплантации инсулярного аппарата // [Тр.ин-та] /2-й Моск.мед.ин-т, 1981. - Т.167.Сер.Педиатрия. - Вып.35.-С.20-25.
76. Коваленко Л.В., Серебровская И.А., Быстровская Л.К. Изменение поверхностно-активных свойств легких после введения изолированных панкреатических островков в легочное сосудистое русло //Патол.физиология и эксперим.терапия.-1991.-1.-С.50-52.

77. Комиссаренко В.П., Царенко В.И., Турчин И.С., Попова Л.И. Аллотрансплантация островков Лангерганса, обработанных антилимфоцитарным гамма-глобулином, крысам с экспериментальным диабетом // УП респ. конф. эндокринол. Белоруссии: Тездокл. Разд.3. Новое в эндокринологии. - Брест, 1979. - С.235-236.
78. Комиссаренко В.П., Турчин И.С. Трансплантация островков Лангерганса при сахарном диабете // Тез. респ. конф.: Акт. пробл. эксперим. и клинич. эндокринол. - Харьков, 1979. - с. 110.
79. Комиссаренко В.П., Турчин И.С., Гордиенко В.М. и др. Особенности течения аллоксанового диабета у крыс при различных способах изотрансплантации островков Лангерганса // Пробл. эндокринол. - 1980. - 26,1. - С.39-43.
80. Комиссаренко В.П., Турчин И.С., Комиссаренко И.В. и др. Трансплантация культуры островковых клеток поджелудочной железы плодов человека и животных как метод лечения сахарного диабета // Врач. дело. - 1983. - 4. - С.52-57.
81. Комиссаренко В.П., Комиссаренко И.В., Ефимов А.С. и др. Трансплантация различных видов культур эндокринной части поджелудочной железы плодов человека, плодов и новорожденных поросят больным сахарным диабетом // Трансплантация органов: Тездокл. к X Всесоюз. науч. конф. по трансплантации органов. - К., 1984. - С.55-56.
82. Комиссаренко В.П., Ефимов А.С., Карабун П.М. Клиническая классификация сахарного диабета и его проявлений, принципы диагностики и лечения // Эндокринология. - Киев: Здоров'я, 1984. С.3-11.

83. Комиссаренко И.В., Рыбаков С.И., Лысенко А.Г. и др. Трансплантация культур клеток эндокринных желез - новое направление клинической эндокринологии // Эндокринология: Респ.межвед.сб.-К.,1991. - Вып.21. - С.71-78.
84. Короткина Р.Н., Бочарова В.С., Каем Р.И. и др. Коррекция нарушений углеводного обмена панкреатэктомированных крыс путем трансплантации островков Лангерганса в печень // Патол.физиология и эксперим. терапия. - 1984. - 5. - С.54-57.
85. Кузовлев Н.Ф., Дюжева Т.Г. и др. Хирургический способ компенсации экспериментальной гипергликемии // Материалы XI съезда хирургов Закавказья. - Батуми,1984.-С.228-2'29.
86. Лейниекс А.А. Оценка эффективности трансплантации культуры островковых клеток поджелудочной железы у больных сахарным диабетом: Автореф.дис. ... канд.мед.наук. - М.Д989. - 25 С.
87. Лысенко А.Г., Зубкова С Л. Трансплантация культур эндокринной части поджелудочной железы в комплексном лечении сахарного диабета//Трансплантация органов: Тез.докл. XI Всеоюз. науч. конф, по трансплантации сердца, печени, почки, *поджелудочной железы* и др. органов (Львов,окт. 1990 г.).-Львов, 1990. -С.88-89.
88. Лысенко А.Г. Трансплантация культур островковых клеток поджелудочной железы в *комплексном* лечении больных *сахарным диабетом* // Современные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии: Тез.докл. IV съезда эндокринологов УССР. -К., 1987. - С.229-230.

89. Макаренко Т.Н., Бойко Н.И., Постранский М.П. Коррекция гликемии при гнойной хирургической инфекции у больных сахарным диабетом методом трансплантации эндокринной ткани поджелудочной железы // Трансплантация органов: Тездокл. XI Всесоюз.науч.конф. по трансплантации сердца, печени, почки, поджелудочной железы и др. органов (Львов,окт. 1990 г.). - Львов. 1990. - С. 88-89.
90. Малик А. Изучение некоторых клинико-лабораторных показателей у больных инсулинозависимым сахарным диабетом после ксенотрансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы: Автореф.дис. ... канд.мед.наук. - К., 1990. - 19с.
91. Малик Абдул, Данилова А.И., Зубкова С.Т., Сидоренко Л.Н. Влияние ксенотрансплантации тканевых культур островковых клеток поджелудочной железы на течение диабетической ангиопатии//Трансплантация органов: Тез.докл. XI Всесоюз. науч. конф, по трансплантации сердца, печени, почки, поджелудочной железы и др.органов (Львов, окт.1990 г.). ~ Львов.1990. - С.89-91.
92. Мамадалиев Ш.Х., Уразметов К.Г., Исламов БФ«, Мусаева И.М. Влияние аллотрансплантации островковых клеток поджелудочной железы на пристеночное пищеварение при аллоксановом диабете // Мед.журн.Узбекистана. - 1991.-6.-С.40-43.
93. Матвиенко Г.Ф. Различные способы аллотрансплантации культур клеток панкреатических островков крысам с аллоксановым диабетом // Соврем .проблемы экспериментальной и клинич. эндокринолог. УССР. - К., 1987. -С.246-247.
94. Медвецкий Е.Б., Шалимов В.А. Повышение жизнеспособности панкреатических островков при их трансплантации // Клинич.хирургия - 1982.-11.-С.68-70.

95. Мкервали Н.Г., Гончарова Т.Н. Диспансеризация больных после трансплантации культур островковых клеток плодной поджелудочной железы // Трансплантация органов: Тездокл. XI Всесоюз. науч. конф, по трансплантации сердца, печени, почки, поджелудочной железы и др. органов (Львов, окт. 1990). - *Львов, 1990.* -С.22-23.
96. Никоненко А.С., Овсиенко В.А. Выбор метода лечения диабетической ангиопатии нижних конечностей, осложненной гнойно-некротическим процессом //Клиническая хирургия.-1987 .-N7 .С.45-46.
97. Овсиенко В А., Иванов Н.Д. Частота анаэробной неклостридиальной инфекции при гнойно-некротическом поражении стопы у больных сахарным диабетом // Тезисы докладов Всесоюзного симпозиума "Анаэробная неклостридиальная инфекция в гнойной хирургии" (25-26 мая 1989 г.).-Тернополь, 1989. - С.47-48.
98. Овсиенко В А. Комплексное лечение гнойно-некротических поражений стопы у больных сахарным диабетом: Автореф.дис. канд.мед.наук.-М.,1989.-16 с.
99. Павловский М.П., Бойко Н.И., Наконечный Б.А. и др. Лечение сахарного диабета методом *трансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы у хирургических больных* // Акт .вопросы клинич.хирургии: Тез.доюі.науч.-практи.конф. хирургов 8-9 дек. 1989. - *СЛ18-119.*
100. Павловский М.П., Бойко Н.И., Тымочко М.Ф. и др. Особенности перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом до и после лечения методом трансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы плодов человека // Пробл.эндокринологии. - 1989.-Т35,№3. -С.26-29.

101. Павловский М.П., Бойко Н.И. Клинические аспекты аллотрансплантации клеток панкреатических островков больным сахарным диабетом с острым и хроническим холециститом // Клинич.хирургия. -1990.-11.-С.2-4.
102. Павловский М.П., Бойко Н.И. Отдаленные результаты аллотрансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы // Вестн.хирургии им. И.И.Грекова. - 1990. -145,12. - С.26-29.
103. Павловский М.П., Бойко Н.И., Стефанюк А.М. Применение аллотрансплантации культур клеток панкреатических островков в комплексном лечении острого гнойного процесса у больных сахарным диабетом // Клинич.хирургия. - 1991. -5.-С.42-44.
104. Павловский М.П., Бойко Н.И., Макаренко Т.Н. Аллотрансплантация культур островковых клеток поджелудочной железы в комплексном лечении сахарного диабета у хирургических больных // Эндокринология: Респ.межвед.сб. - К.,1991. -Вып.21. -С.38-46.
105. Петренко Т.В., Проценко Н.В., Гридин А.Н. Влияние депортализации бассейна селезеночной вены на функциональное состояние миокарда у больных сахарным диабетом // Актуальные проблемы хирургической эндокринологии. - Иркутск, 1990. - С. 74.
106. Петрова Л.П., Розина Н.С. Влияние депортализации поджелудочного кровотока на активность трансаминаз // Актуальные проблемы хирургической эндокринологии. - Иркутск, 1990.- С.75.
107. Попова Л.И., Степура Н.Н. Исследование показателей трансплантационного иммунитета у больных сахарным диабетом при пересадке культур эндокринной ткани поджелудочных желез новорожденных поросят // Совр.проблемы экспериментальной и клинич. эндокринологии: Тездокл.IV съезда эндокринол.УСССР. - К., 1987. - С.305.

108. Попова Л .И. Разработка иммунологических подходов для повышения эффективности трансплантации эндокринной ткани поджелудочной железы при сахарном диабете: Автореф.дис. ... канд.биол.наук. - К., 1988.- 21 с.
- 1.9. Лоташов Л .В., Благосклонная Я.В., Галибин О.В. и др. Трансплантация островковой ткани поджелудочной железы в лечении форм сахарного диабета // *Соврем.пробл.эксперим. и клинич.эндокринолог.*: Тез.докл. IY съезда эндокринолог. УССР.- К.,1987. - С.308.
110. Потатиов Л .В., Галибин О .В., Черникова М.В., Будилова Л.В. Аллотрансплантация культуры островковых клеток поджелудочной железы детям, страдающим сахарным диабетом // *Трансплантация органов: Тез.докл. XI Всесоюз.науч.конф. по трансплантации сердца, печени, почки, поджелудочной железы и др. органов (Львов, окт. 1990 г.). - Львов, 1990.- С. 115.*
111. *Прозорова* Словеснова Т.А., Потанина Т.В. Эволюция осморегулирующей функции почек и клинических проявлений сахарного диабета после операции пересадки бета-клеток поджелудочной железы // *Трансплантация и искусственные органы.- М.,1986. - С.40-44.*
112. Проценко Н.В., Борисов А.В. Хирургическое лечение сахарного диабета у детей // *Актуальные проблемы хирургической эндокринологии.-Иркутск, 1990.- С.80.*
- ИЗ. Проценко Я.В., Фомин А.А., Яновская М.Е., Борисов А.В. Ангиохирургическая коррекция клинических и метаболических нарушений сахарного диабета // *Актуальные проблемы хирургической эндокринологии. - Иркутск,1990. - С.81.*

114. Розенталь Р.Л., Ильинский И.М., Штифт А.К. и др. Трансплантация культуры островковых клеток поджелудочной железы плодов больным сахарным диабетом//Трансплантация органов: Тез. докл. к X Всесоюз.науч.конф. по трансплантации органов.К., 1984. - С.76.
115. Розенталь Р.Л., Ильинский И.М., Фомина О А. и др. Трансплантация островковых клеток поджелудочной железы как метод предоперационной подготовки больных сахарным диабетом [( Акт. вопр.хирургии. - Таллин, 1985. - С.135-136.
116. Розенталь Р.Л., Штифт А.К., Ильинский И.М. и др. Лечение лабильных форм сахарного диабета трансплантацией культур островковых клеток поджелудочной железы//Пробл. эндокринологии. - 1988. - Т.34,N 1. - СТО-12.
117. Розенталь Р.Л., Закревский В.А., Ильинский И.М. и др. Трансплантация культур островковых клеток поджелудочной железы при лечении хирургических заболеваний у больных сахарным диабетом //Вест.хирургии им.И.И.Грекова. - 1988. -140,5.-С.83-86.
118. Романова Т.Б., Сидоровская Г.М., Попов В .А. Течение инсулинзависимого сахарного диабета после аллоірансплаитации культур островковых клеток поджелудочной железы // Актуальные проблемы хирургической эндокринологии. - Иркутск,1990. - С.86.
119. Сахарный диабет. Доклад Исследовательской группы ВОЗ. Серия техн.докл.ВОЗ; 727.-Женева, 1987.-126 с.
120. Светлова Г.В., Лиманская Г.Ф., Лысенко А.Г. Клинические аспекты трансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы больных сахарным .диабетом // Совр .пробл .эксперим. и клинич.эндокринол. УССР. - К.,1987. -С.340-341.

121. Скалецкий Н.Н., Шальнев Б.И., Блюмкин В.Н., Кирсанова ЛА, Экспериментальная трансплантация культур островковых клеток плодов человека и животных // III Всесоюз.съезд эндокринологов. 16-19 мая 1989: Тез.докл.~ Ташкент, 1989. -С.97.
122. Скалецкий Н.Н., Кирсанова ЛА., Загребина О.В. и др. Получение культур островковых клеток из поджелудочной железы кролика для трансплантации // Трансплантация органов: Тез.докл. XI Всесоюз.-науч.конф. по трансплантации сердца, печени, почки, поджелудочной железы и др. органов (Львов,окт.1990).- Львов, 1990. - С.238-239.
123. Скалецкий Н.Н. Влияние культивирования островковых клеток поджелудочной железы на их выживание в организме ксеногенного реципиента//Трансплантация органов.Тез.докл. к X Всесоюз.науч. конф, по трансплантации органов. - К.Д984.- С.219-220.
124. Скалецкий Н.Н. Внутримышечная ксенотрансплантация культур островковых клеток поджелудочной железы // Проблемы трансплантологии и искусственных органов. - М.,1983. -С.79-81.
125. Скалецкий Н.Н. Ксенотрансплантация культур островковых клеток поджелудочной железы плодов крупного рогатого скота крысам с экспериментальным сахарным диабетом // Соврем .пробл .эксперим. и клинич. эндокринолог.: Тез.докл. IV съезда эндокринолог. УССР. - К.,1987. - С.352.
126. Словеснова Т.А., Игнатенко С.Н., Скалецкий Н.Н. и др. Отдаленные клинические результаты аллотрансплантации культур островковых клеток больным инсулинзависимым сахарным диабетом //III Всесоюз. - съезд эндокринологов. - 16-19 мая 1989: Тез.докл. - Ташкент, 1989. - С.335.

127. Словеснова ТА., Глуходед Е.Д., Игнатенко С.Н. и др. Влияние аллотрансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы на клиническое течение пролиферативной диабетической ретинопатии // Пробл.эндокринолог. -1989. -35,1. - С .25-28.
128. Словеснова ТА, Игнатенко С.Н., Гончарова Т.Н., Булатова О.С. Влияние аллотрансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы на течение висцеральной диабетической нейропатии // Трансплантация органов: Тез.докл. XI Всесоюз.науч.конф. по трансплантации сердца, печени, почки, поджелудочной железы и др.органов (Львов,окт. 1990 г.).-Львов, 1990. -С. 127-128.
129. Словеснова ТА. Роль аллотрансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы плодов человека в комплексной терапии больных сахарным диабетом: Автореф,дис. ... кавд.мед.наук. - М., 1989. -21с.
130. Снопкова Л.В.,Грищежо В.И.,Сандомирский Б.П., Волкова НА. Возможности использования культур островковой ткани поджелудочной железы в лечении сахарного диабета беременных // Современ.проблемы эксперим. и клинич. эндокринологии: Тез.докл. TV съезда эндокринолог. УССР. -К., 1987.- С.354-355.
131. . Собонович В.Ф., Непомнящих В А., Коган А.С. Депортализация панкреатического кровотока при сахарном диабете // Актуальные проблемы хирургической эндокринологии. - Иркутск, 1990. - С.94.
132. Сускова В.С., Мацуленко Е.НЛ, Словеснова ТА и др. Изменения концентрации С-пептида в крови больных сахарным диабетом после трансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы // Пробл.эндокринолог.-1988 .-4.-С. 16-20.

133. Тарасов Ю.А., Ульянов А.М. Устранение гипергликемии и резистентности к инсулину, вызванных плазмой крови, содержащей диабетогенный фактор, при трансплантации ткани поджелудочной железы // Вести. МГУ. Сер.биол.-1991.-16,4.-С.25-29.
134. Тищенко А.В. Трансплантация деконсервированных культур островковых клеток поджелудочной железы животным с аллоксановым диабетом [[ Современ.пробл.эксперим. и клинич. эндокринологии: Тез.докл. IV съезда эндокринол. УССР.-К., 1987.-С.374-375.
135. Третьяк Т.М., Куликов А.В., Арбузова И.И. и др. Компенсация экспериментального диабета у крыс с помощью трансплантации эмбриональной поджелудочной железы в переднюю камеру глаза // ДАН СССР.-1089.-304,2.-С.506-508.
136. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ. / ДжТеппермен, Х.Теппермен - М.:Мир,1989. - 653 с.
137. Фомин А.А., Гридин А.Н., Яновская М.Е. Состояние кровообращения при депортализации поджелудочной железы у больных сахарным диабетом // Актуальные проблемы хирургической эндокринологии. - Иркутск, 1990.-С. 108.
138. Царенко В.И., Попова Л.И. Показатели трансплантационного иммунитета при пересадке культур островковой ткани поджелудочных желез новорожденных поросят больным диабетом // Трансплантация органов: Тез.докл. к X Всесоюз. конф, по трансплантации органов. - К.Д984.-С.139.

139. Чевокин А.Ю., Шаров А.В. Клинико-анатомическое обоснование усовершенствованной методики операции депортализации поджелудочной железы при сахарном диабете // *День науки. Тезисы докладов II научно-практической конференции 11-12 апреля 1990г.* - Липецк Д990.- С.42.
140. *Чевокин А.Ю. Пути повышения эффективности хирургического лечения сахарного диабета - операции шунтирования кровотока поджелудочной железы: Автореф.дис.... канд.мед.наук.-М.,1991. 22 с.*
141. *Шалимов А.Л., Турчин И.С., Лифшиц Ю.З. и др. Опыт ксенотрансплантации культур клеток панкреатических островков после хирургического лечения хронического панкреатита // Клинич. хирургия.-1990.- 11.-С.1-2.*
142. Шальнев Б.И., Блюмкин В.Н., Скалецкий Н.Н., Бабилова Р.А. Ксеногенная трансплантация культивированных островковых клеток поджелудочной железы плодов человека//*Актуальные пробл. трансплантологии и искусств, органов.- М.Д980.-С.73-75.*
143. Шальнев Б.И., Сускова В.С., Емец В.И. и др. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных сахарным диабетом после аллотрансплантации островковых клеток // *Соврем, пробл. эксперим. и клинич. эндокринолог.: Тез.докл. IV съезда эндокринолог. УССР.-К.Д987.- С.419-420.*
144. *Шраер Т.И., Розина Н.С., Абалмасов В.Г. Отдаленные результаты депортализации поджелудочного кровотока при сахарном диабете // Актуальные проблемы хирургической эндокринологии. - Иркутск, 1990. - С. 116.*

145. Шумаков В.И., Шальнев Б.И., Скалецкий Н.Н. и др. Трансплантация культур островковых клеток поджелудочной железы плодов человека крысам с аллоксановым диабетом // Актуал .вопросы трансплантологии и искусствен.органов: М.,1979.-С.61-65.
146. Шумаков В .И., Шальнев Б .И., Блюмкин В.Н. и др. Ксенотрансплантация культур островковых клеток поджелудочной железы плодов человека крысам с экспериментальным сахарным диабетом ([ Бюл.эксперим. биологии и медицины.- 1980.-Т.89,№1.-С.48-50.
147. Шумаков В.И., Блюмкин В.Н., Шальнев Б.И. и др. Культуры островковых клеток поджелудочной железы больным сахарным диабетом // Вопр.трансплантологии и искусственных органов.-М.,1982.-С.5-7.
148. Шумаков В.И., Словеснова ТА., Скалецкий Н.Н., Игнатенко С.Н. К вопросу о показаниях и противопоказаниях к аллотрансплантации культур островковых клеток // Проблемы трансплантологии и искусственных органов.-М., 1983.-С.5-6.
149. Шумаков В.И., Блюмкин В.Н., Игнатенко С.Н. и др. Трансплантация культур островковых клеток поджелудочной железы плодов человека больным *сахарным диабетом* // *Клинич>медицина1983>~Т\6к^2.~С.46~51.*
150. Шумаков В.И., Блюмкин В.Н., Игнатенко С.Н. и др. Результаты трансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы больным сахарным диабетом // Пробл.эндокринологии.-1985.Т.31 ,№5.-С.67-70.
151. Шумаков В.И., Блюмкин В.Н., Игнатенко С.Н. и др. Клиническая аллотрансплантация культур островковых клеток поджелудочной железы плодов человека // Пробл.эндокринологии.-1985.Т.31,№.-С.18-22.

152. Щербак А.В. Патология органов и систем при сахарном диабете. - К.: Здоровья, 1989.-152 с.
153. Эндокринология и метаболизм: Пер. с англ. / Л.А.Фромен, Ф.Фелич, А.Е.Бродус и др. - М.:Медицина, 1985.-Т. 1-2.
154. Abendroth D., Hiner W.D., Land W. Chirurgische Erfahrungen mit der segmentalen Pancreastransplantation bei Typ 1 Diabetikern // Z. Exp. Chir. Transplants. Kunstliche Organe.-19,4-P.234-236.
155. Abri O., Kuhn F., Lippert H. et al. The effect of multiple-organ donation on the degree of preservation of isolated pancreas islets // Transplant. Proc.-1987.19, (4 Suppl 4).- P.99-102.
156. al-Abdullah I.H., Kumar A.M., al-Adnani M.S. Prolongation of allograft survival in diabetic rats treated with cyclosporine by deoxyguanosine pretreatment of pancreatic islets of Langerhans // Transplantation.-1991.-51,5-P.967-971.
157. al-Abdullah I.H., Kumar M.S., Abouna G.M. Preservation of the functional integrity of islets for transplantation: Ficoll versus dextran gradients for purification // Transplant.Proc. - 1990.-22,4.-P.2046-2047.
158. Albisser A.M., Nomura M., McPhedran N.T. Glycemic control in diabetic dogs treated with pancreatic autotransplants and insulin pumps // Diabetes Res. - 1985. - 2,3. -P.145-149.
159. Alderson D., Famdon J.R. The metabolic effects of islet transplantation in the diabetic dog // Transplant.Proc. - 16,3.-P.831-833.
160. Alderson D., Famdon J.R. The effects of transplant mass on insulin release by collagenase-dispersed pancreatic fragments in the diabetic dog // World J. Surg.-1984.-8,4.-P.598-604.

161. Alderson D., Walsh T.N., Fardon J.R. Islet cell transplantation in diabetic dogs: studies of graft function and storage // *BrJ.Surg.*- 1984 - 71,10. - P.756-760.
162. Alderson D., Kneteman N.M., Olack B.J., Scharp D.W<sup>T</sup>. Isolation and quantification of canine islet tissue for transplantation // *Transplantation.*- 1987.-43,4.-P.579-581.
163. *Alejandro R., Cutfield R., Shienvold F.L. et al. Successful long-term survival of pancreatic islet allografts in spontaneous or pancreatectomy-induced diabetes in dogs. Cyclosporine-induced immune unresponsiveness // Diabetes.* - 34,8.-P.825-828.
164. Alejandro R., Cutfield R.G., Shienvold F.L. et al. Natural history of intrahepatic canine islet cell autografts // *J.Clin. Invest.*-1986.-78,5.-P.1339-1348.
165. Alejandro R., Latif Z., Noel J. et al. Effect of anti-La-antibodies, culture and cyclosporin on prolongation of canine islet allograft survival // *Diabetes.*-1987.-36,3.-P.269-273.
166. Alejandro R., Feldman E.C., Shienvold F.L. Advances in canine diabetes mellitus research etiopathology and results of islet transplantation // *J.Am.Vet.Med.Assoc.* - 1988. -193,9.
167. Altman J.J., Cucgnenc P.H., Tessier C. et al. Epiploic flap: a new site for islet implantation in man // *Horm.Metab.Res. Suppl.*-1990.-25. ~P. 136-137.
168. Altman J.J., Houlbert D., Chollier A. et al Encapsulated human islet transplants in diabetic rats // *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* - 1984.-30.-P382-386.
169. Amiel J.A., Toledo-Pereyra L.H. Transplantation von Pancreas -Inselzellen beim Hund-Eine neue Methode // *Z.Exp.Chir.Transplant Kunstliche Organe.*-1986.- 19,4.-P.253-255.

170. Andersson A., Korsgren O., Kojima Y. et al. Experimental studies of translocation and regeneration of endocrine pancreatic cells // *Acta Paediatr.Scand. [Suppl].- 1985.-320.-P.26-31.*
171. Andersson A. On factors that regulate growth of transplanted islets // *JAutoimmun.-1990.-Suppl 1 .-P.131 -136.*
172. Andersson A. The Influence of hyperglycaemia, hyperinsulinemia and genetic background on the fate of intrasplenically implanted mouse islets // *Diabetologia.-1983.-25,3-P.269-272.*
173. Bandlien K.O., Toledo-Pereyra L.H. Finkelstein I. et al. Transplantation of cryopreserved islet cell allografts into the renal subcapsular site // *Transplant.Proc.-1989.-21, IPt 3.-P.2648-2649.*
174. Barker M., Pancreatic- islet transplantation: [Letter] // *Lancet.-1990.-336,8726.-P.1323.*
175. Bartlett S.T., Naji A., Silvers W.K., Barker C.F. Influence of *culturing on the functioning* of major-histocompatibility-complex-compatible and incompatible islet grafts in diabetic mice // *Transplantation.-1983. -36,6-P.687-690.*
176. Bassadonna G., Kakizaki K., Merrell R.C. Effect of cyclosporine on established islet autografts // *J. Surg. Res.-1986.940,5.,-P.450-454.*
177. Berube B., Could transplanted microencapsulated islets of Langerhans be the cure for diabetes mellitus? // *Can. Med .Assoc. J. - 1984.-130.-12.-P.1531-1532.*
178. Blech W., Cossel L., Hahn HJ. et al. Morphological alterations and biochemical reactions of *syngeneic pancreatic islets grafted into the liver of diabetic Le-wis rats* // *Homi. Metab. Res. Suppl.-1990.025.-P. 148-153.*
179. Bobzien B., Yasunami Y., Majercik M. et al. Intratesticular transplants of islet xenografts (rat to mouse) // *Diabetes.-1983.-32,3.-P.213-216.*

180. Bodziony J., Stanosek J. Die Behandlung des Diabetes durch Implantationen von isolierten Langerhansschen Inseln in semipermeablen Kammern // Z.Exp.Chir. Transplant Kunstliche Organe.-1985.-18,4.-P.215-223.
181. Bowen K.M., Thompson S., Burton R.C. Rat fetal pancreas allograft survival is enhanced following islet allograft damage // Diabetes.-1986.935,5.-P.550-555.
182. Bradley B., Prowse S.J., Bawling P. Desferrioxamine treatment prevents chronic islet allograft damage // Diabetes.-1986.-35,5.-P.550-555.
183. Brayman K.L., Markman J.F., Barker C.F., Naji A. Immunoprediction of diabetes and evaluation of pancreatic islet transplantation during the prediabetic period // Surgery.- 1983.-104,2.-P.445-452.
184. Bretzel R.G., Dobroschke J., Federlin K. Current state of experimental islet transplantation // Horm.Metab.Res. {Suppl}.-1983.-13.-P.20-27.
185. Bretzel R.G., Slijepcevic M., Federlin K. Experimentelle und klinische Inseltransplantation // Z.Exp.Chir. Transplant Kunstliche Organe.-1986.-19,4.-P.243-246.
186. Bretzel R.G., Federlin K. Pancreas- und Inseitransplantation bei Diabetes mellitus // Internist (Berlin).-1987.-28<sub>3</sub>4.-P.254-26L
187. . Bretzel R.G., Hering B.j., Federlin K. Islet transplantation in diabetes mellitus // Contrib.Nephrol.-1989.-73.-P.217-226; discussion p.226-228.
188. Bretzel R.G. Inseitransplantation - Fakten und Entwicklung // Med.KJin.-1987.-82,14.-P.495-498.
189. *Bretzel R.G.* Inseitransplantation und Diabetes mellitus // Fortschr.Med.-1987-105. 12.-P.237-238.
190. Bretzel R.G. Pancreas- und Pancreasinseltransplantation beim Diabetes mellitus//Fortschr.Med. - 1985.-103,19^PA97~50tl

191. Broe P.1., Mehigan D.G., Cameron J.L. Pancreatic transplantation // Surg. Clin. N. Amer. -1981.-61,1.-P.85-88.
192. Buscher C., Weis A., Wohrle M. et al. Islet transplantation in experimental diabetes of of the rat. XII. Effect on diabetic retinopathy. Morphological findindgs and morphometrical evaluation // Horm.Metab.Res. - 1989.-21,5.- P .227-231.
193. Cahill G.F., Etwiler D.D., Freinkel N. ''Control'' and diabetes // N.Engl.J.Med.-1977.-294.-P.1004.
194. Calafiore R., Basta G., Calcinaro F. et al. Il trapianto delle inside di Langerhans nella *terapia del diabete mellito stato attuale, indicazioni, prospettive future* // Recenti Prog.Med.-1990.-81,2.-P.94-98.
195. Calafiore R., Koh N., Wohrle ML et al. Xenotransplantation of microencapsulated canine islet in diabetic mice // Trans .Assoc Am. Physicians .-1986.-99.- P.28-33.
196. Casanova D., Heise J.W., Field MJ. et al. Successful transplantation of canine islet of Langerhans after 24 hours cold-storage // Diabetes Res.- 1989.-10,1.-P.31-34.
197. Chakrabarti S., Sima AA, Tze W.J. Prevention of diabetic retinal capillary pericyte degeneration and loss by pancreatic islet allograft // Curr.Eye Res.- , 1987.-6,5.-P.649-658.
198. Charles M.A., Sharma B., Dodson L.E. et al. Mechanisms of rat. pancreatic islet allograft rejection // Diabetes Res.-1984.-1,2.-P.95-103.
199. Christova T., Daskalova R. Intra-splenic transplantation of allogenic isolated pancreatic islets in nonimmunosupressed rats. A morphological immunocytochemical study // Anat.Anz.-1985.-158,5.-P.395-403.
200. Cobb L.F.. Merreii R.C. Intrasplenic islet autografts insulin response to *intravenous glucose challege* // Curr.Siug.-1983.-40,1.-P.36-39.

201. Collier SA, Mandel T.E. Reduction of the immunogenicity of fetal mouse pancreas allografts by organ culture in 90 percent oxygen // *Transplantation*.-1983 .-36,3.-P .233-237.
202. Collier S.A., Mandel T.E., Carter W.M. Effects of duration of organ culture and gestational age on the function of fetal pancreas grafts // *Transplant.Proc.* -1984.- 16,4.-P. 1052-1054.
203. *Coulombe* M.G., Warnock G.L., Rajotte R.V. Reversal of diabetes by transplantation of cryopreserved rat islets of Langerhans to the renal *subcapsular space* // *Diabetes Res.*-1988.~8,1.-P.9~15.
204. *Croth* C.C., *Hering* B.J., *Ceier* C. et al Immunosuppression in islet transplantation // The Third International Congress on Cyclosporine. - Seville,Spain, March 29-31.-1994.-P.234.
205. Cuthbertson R.A., Mandel T.E. The effect of islet transplantation on diabetic retinal endothelial cell proliferation // *Transplant.Proc.*-1987.-19,2.-P .2913-2915.
206. Cuthbertson R.A., Mandel T.K. Pancreatic islet transplantation ameliorates the effect of diabetes on retinal capillary endothelial cell kinetics // *Ситт. Eye Res.*-1989.-8,7.-P.681-686.
207. Cuthbertson R.A., Mandel T.E. Chronic diabetes harms islet-cell transplants by *inhibiting graft vascularisation* // *Med.Hypotheses.*-1990.-31,3.-P. 171-175.
208. Dibelius A., Konigsberger H., Walter P. et al. Prolonged reversal of diabetes in the rat by transplantation of allogenic islets from a single donor and cyclosporine treatment // *Transplantation*.-1986.-41,4.-P.426-431.
209. Dobroschke J., Schwemmie K., Langhoff G., Bretzel R.G. Allotransplantation of neonatal pancreas-micro&agments in man // *Horm.Metab .Res.* [Suppl].-1983.-13.-P.91-93.

210. Dodi G., Militello C., Pedrazzoh S. Exocrine pancreatic function in diabetic rats treated with intraportal islet transplantation // *Eur. Surg. Res.*-1984.-16Д.-P.9-14.
211. Downing R., Morrissey S., Kiske D., Scharp D.W. Does the purity of intraportal islet isografts affect their endocrine function? // *World J. Suig.*-1984.-8,2.-P.236-243.
212. Downing R. Historical review of pancreatic islet transplantation // *World J.Surg.*-1984.-8,2.-P.137-142.
213. du Toit D.F., Heydenrych J.J. Perspective in die kliniese toepassing van pancreasoorplanting *in die diabet* // *S.Afr.Med.J. (Afr.)*.-1986.-70,13.-P.822-826.
214. Duckworth W.C., Steutz F.B., Heinemann M., Kitabchi A.E. Initial site of insulin cleavage by insulin protease // *Proc. Natl. Acad. Sei USA*.-1979.-76.-P.635.
215. Dyuzheva T.G., Karagulian S.R. Correction chirurgicale du diabete sans transplantation pancreatique // *4<sup>erne</sup> Journee Chirurgicale*. - Paris, 21 avril, 1990.
216. Djmzheva T.G., Palzev M.A., Severgina E.S. The morphological aspects of insulin-dependent diabetes mellitus // *Congress International Society for Pathophysiology*. - Moscow, *May 28 - June 1, 1991*. - 8.3.05.
217. Evans M.G., Rajotte R.V., Warnock G.L. Cryopreservation puriifies canine pancreatic microfragments // *Transplant.Proc.* -1987.-19,4.-P.3471-3477.
218. Evans M.G., Warnock G.L., Rajotte R.V. Comparison of sites for transplantation of canine pancreatic microfragments // *Diabetes Res.*-1989.-10,1.-P.35-41.

219. Evans M.G., Rajotte R.V. Warnock G.L. Viability studies on cryopreserved isolated canine islets of Langerhans // *Transplant.Proc.* 1989.-21,2.-P.3368-3370.
220. Evans M.G., Warnock G.L., Kneteman N.M. Reversal of diabetes in dogs by transplantation of pure cryopreserved islets // *Transplantation.*-1990.-50,2.-P.202-206.
221. Farkas G., Karacsonyi S., Hodi M. Human embrionalis Langerhans-sziget szovettenyeszet klinikai transzplantalasa // *Orv. Hetil.*-1983.-124,47.-P.2853-2856.
222. Farkas G., Lazar G. The long-term *cultivation and cryopreservation of human fetal pancreatic tissue* // *Horm.Metab.Res.Suppl.*-1990.-25.-P.64-68.
223. Federlin K. Traitment du diabete par transplantation du pancreas et dilots de Langerhans // *J. Int .Med.*-1988.-109.- P .27-29.
224. Federlin K.F., Bretzel R.G. The contribution of pancreatic transplantation to current concept in diabetes // *Transplant.Proc.* -1984.- 16Д-P.583-586.
225. Federlin K.F., Bretzel R.G. The effect of islet transplantation on complications in experimental diabetes of the rat // *World J.Surg.*- 1984.-8,2.- P.169-178.
226. Federlin K.F., Bretzel R.G., Hering B. Neure Entwicklungen der Inseitransplantation // *Verb Detsch. Ges. Inn. Med.* - 1987. - 93. - P. 55-62. (17 ref ) .
227. Federlin K.F., Bretzel R.G., Hering B. Entwicklungen in der Inselzelltransplantation // *Z. Gastroenterol [Verb]*. - 1987 - 22. - P. 78-85.
228. Federlin K.F. Pancreas- und Inseitransplantation in der Therapie des Diabetes mellitus // *Dtsch. Med. Wochenschr.*-1987.-112.-44.-P. 1704-1706.

229. Fetal Islet Transplantation: Implications for Diabetes /Ed. by C.M. Peterson, L. Jovanovic-Peterson, B. Formby.-N.Y., Berlin, e.a.:Springer Verlag, 1988.-205s.
230. Field MJ., Sutherland D.E., Muhl S.R. Experimental pancreatic preservation prior to islet isolation and transplantation // *J. Surg. Res.*-1989.-46,5.-P.474-478,
231. Florack G., Sutherland D.E., Morel P. et al. Effective preservation of human pancreas grafts // *Transplant.Proc.*-1989.-21.-P.1369-1371.
232. Foreman J., Taylor MJ. The effect of rapid cooling and culture on in vitro insulin release in cryopreserved rat islets of Langerhans // *Diabetes Res.*-1989.-11,3.-P.149-154.
233. Formby B., Walker L., Peterson C.M. Improved isolation yield of murine islets of Langerhans from a single donor can reverse experimental diabetes after is transplantation: [Letter] // *Diabetes Res.*-1985.-2,4.-P.217-219.
234. Galperin E.I., Shraer T.I., Dyuzheva T.G. et al. Metabolic Surgery for diabetes mellitus // 2-nd World Congress hepatopancreatobiliary surgery. - Amsterdam, 1988. - FP .209.
235. Galperin E.I., Dyuzheva T.G. Pancreatic blood deportalization as a pathogenic - approach to treatment of diabetes // *Congress International Society for Pathophysiology. -Moscow, May 28 - June 1, 1991.*-8.3.05.
236. Gebel H.M., Bloom A., McErlean J., et al. Prolonged survival of endocrine allografts with preoperative cyclosporine A // *Transplant. Proc.*-1987.-19.-P .946-949.
237. *Georgiou H.M., Mandel T.E. Pancreatic islet transplantation across partial major histocompatibility complex barriers // Transplant.Proc.*-1985.-17,2.-P. 1723-1727.

238. Georgiou H.M., Mandel T.E. Transplanted fetal pancreas allografts regulate blood glucose to donor-strain levels // *Transplant.Proc.*-1987.-19,2.-P.2922-2925.
239. Georgiou H.M. Mandel T.E. Survival of organ-cultured islet allografts in partially major histocompatibility complex (MHC) - compatible mice // *Transplant.Proc.* - 1984.-16,4.-P.1062-1063.
240. Gillies M.C., Mandel T.E. The prevention of diabetic retinal and renal basement membrane thickening in mice by islet cell allografts // *Aust. N. ZJ. Ophthalmol.*-1990.- 18,1 .-P.27-32.
241. Golden M.P., Orr D.P. Labile diabetes and pancreatic transplantation: [Letter] // *Diabetes Care.*-1989.-12,7.-P.512-514.
242. Gores P.F., Rabe F., Sutherland D.E. Prolonged survival of intraportal versus subrenal capsular transplanted islet allografts // *Transplantation.*-1987.-43,5.-P.747-749.
243. Gores P.F., Boudreaux J.P., Hesse U.J. et al. Canine islet autografts with and without administration of cyclosporine // *Surgery.*-1987.-101,5.-P.557-561.
244. Gotoh M., Porter J., Kanai T. et al. Multiple donor allotransplantation. A new approach to pancreatic islet transplantation // *Transplantation.*-1988.-45,6.-P.1008-1012.
245. Gotoh M., Maki T., Satomi S. et al. Immunological characteristics of purified pancreatic islet grafts // *Transplantation.*-1986.-42,4.-P.387-390.
246. Gray D.W., Reece-Smith H., Fairbrother B. et al. Isolated pancreatic islet allografts in rats rendered *immunologically unresponsive to renal allografts* // *Transplantation.*- 1984.-37,5.-P.434-437.

247. Gray D.W., McShane P., Moms P.J. The effect of hyperglycemia on isolated rodent islets transplanted to the kidney capsule site // *Transplantation*.-1986.-41,6.-P.699-703.
248. Gray D.W., Morris P.J. Prospects for pancreatic islet transplantation // *World J.Swg.* - 1986.- 10,3.-P.410-421.
249. Gray D.W., Morris P.J. Developments in isolated pancreatic islet transplantation // *Transplantation*.-1987.-43,3.-P.321-331.
250. Gray D.W. Human pancreatic islet isolation and storage // *Transplant.Proc.*-1989.-21.-P.2608-2610.
251. Gray D.W. Islet isolated and transplantation techniques in the primate // *Surg. Gynecol Obstet.* -1990.-170,3.-P.225-232.
252. Gray D.W. The role of exocrine tissue in pancreatic islet transplantation // *Transpl. bit.* -1989.-2,1.-P.41-45.
253. Griffin S.M. Alderson D., Farndon J.R. Comparison of harvesting methods for islet *transplantation* // *Br.J.Surg.*-1986.-73,9.-P.712-715.
254. Hahn H.J., Lucke S., Ziegler B. et al. *Effects of islet transplantation on the recipient endocrine pancreas* // *Biomed.Biochim.Acta.*-1985.-44,1.-P.137-142.
255. Hahn von Dorsche., Fait K., Hahn H.J. Ontogenesis of *human fetal pancreas* in use for transplantation // *Horm. Metab. Res. Suppl.*- 1990.-25.-P.227-233.
256. Hamaguchi K., Taisumio N., Tujii S. et al. Microencapsulation of pancreatic islets. A technique and its application to culture and transplantation // *Diabetes Res. Clin. Pract.*- 1986.-2,6.-P.337-345.

257. Hardy M.A., Lau H.T., Reemtsma K. Prolongation of rat islet allografts with the use of ultraviolet irradiation, without immunosuppression // *Transplant Proc.* -1984. -16,3.-P.865-869.
258. Hardy M.A., Lau H.T., Weber C., Reemtsma K. Pancreatic islet transplantation. Induction of graft acceptance by ultraviolet irradiation of donor tissue // *Ann. Surg.*-1984.-200,4.-P.441-450.
259. Hayek A., Lopez A.D., Beattie G.M. Decrease in the number of neonatal islets required for successful transplantation by strict metabolic control of diabetic rats // *Transplantation.*- 1988.-45,5.-P.940-942.
260. Hayek A., Lopez A.D., Beattie G.M. *Factors influencing islet transplantation.* Number location and metabolic control // *Transplantation.*- 1990.- 49,1.-P.148-151.
261. Hegre O.D., Simeonovic C.J., Lafferty KJ. *Syngeneic transplantation of cryopreserved fetal mouse proislets* // *Diabetes.*- 1984.- 33Д0.-P.975-977.
262. Hegre O.D., Hickey G.E., Marshall S., Serie J.R. Modification of allograft immunogenicity in perinatal islets isolated and purified in vitro // *Transplantation.* -1984.-37,3. - P.227-233.
263. Hegre O.D., Serie J.R., Weinhaus A.J. et al. Cultured neonatal islet transplantation in alloxan-treated and spontaneously diabetic rats // *Homi. Metab. Res. Suppl.* - 1990.-25.-P. 108-116.
264. Heise J.W., Casanova D., Field MJ. et al. *Cold storage preservation of pancreatic tissue prior to and after islet preparation in a dog autotransplantation model* // *J. Surg. Res.* - 1989.- 47Д.-P.30-38.
265. Hellerstrom C., Andersson A., Korsgren O et al. Aspects of pancreatic islet transplantation in diabetes mellitus // *Baillieres Clin. Gastroenterol.* -1989.- 3,4 .-P.851-863.

266. Henricsson C. Transplantation of isolated pancreatic islets: current status and prospects // *Acta Med. Scand. [Suppl.]*.-1983.-671.-P.117-119.
267. Hering B.J., Bretzel R.G., Federlin K. Current status of clinical islet transplantation // *Horm. Metab. Res.*- 1988.-20,9.-P.537-545.
268. Hering B J., Romann D., Clarius A. et al. Langerhansische Inseln des Rindes - potentielles Spendergewebe für die klinische Inseltransplantation // *Z.Exp.Chh.Transplant.Kunstliche Organe.*- 1989.-22,3.-P.138-146.
269. Hesse U.S., Sutherland D.E., Gores P.F. et al. Comparison of splenic and renal subcapsular islet autografting in dogs // *Transplantation.*-1986.-41,2.-P.271-274.
270. Hesse U.J., Weyer J., Meyer G. et al. Long-term results after porcine islet transplantation // *Transplant. Proc.*- 1989.-21, 1Pt3.-P.2763-2764.
271. Hoffman L., Mandel T.E., Carter W.M. et al. A comparison between islet transplantation and parenteral insulin in the control of diabetes and prevention of renal complications in mice // *Metabolism.*-1983.-32,5.-P.451-456.
272. Hu Y.F. (Clinical researches on islet transplantation in 20 cases of insulin-dependent diabetes mellitus) // *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih.*-1983.-22,5.-P.288-292.
273. Hu Y.F. [Study on transplantation of tire pancreatic islet] // *Chung Hua J. Hsueh Tsa Chih.*-1984.-64,3.-P. 151-153.
274. Hultett DA., Bethke K.P., Landiy A.S. et al. Successful long-term cryopreservation and transplantation of human fetal pancreas // *Diabetes.*-1989.-38,4.-P.448-453.
275. Ishihara K., Taniguchi H., Ejiri K. et al. Evaluation of cryopreservation techniques of pancreatic fragments and islets in vitro and in vivo // *Diabetes Res. Clin. Pract.*-1988.-5,4.-P.285-293.

276. Jones G., Tucker K., Waldeck N. et al. Portal blood pressure after intrahepatic megaislet allotransplantation.-1985.-39,1.-P.79-80.
277. Jung P.J., Merrell R.C. Update on pancreatic islet cell transplantation // Semin. Surg. Oncol.- 1990.- 6,2.-P.122-125.
278. Jutte N.H., Heyse P., Bruining GJ. Cryopreservation of mouse, monkey and human islets of Langerhans for transplantation purposes // NethJ. Surg. - 1987.-39, 1.-P.15-18.
279. Kakizaki K., Basadonna G., Merrell R.C. Neural regulation of heterotopic islets of Langerhans // Suigeiy.-1986.-100,6."P.997~1002.
280. Kakizaki K., Basadonna G., Merrell R.C. Allotransplantation of islet endocrine aggregates // Diabetes.-1987.-36,3.-P.315-319.
281. Kamei T., Yasunami Tesaka R. Importance of transplant site for prolongation of islet xenograft survival (rat to .mouse) after low temperature culture and cyclosporin A // Transplant.Proc. - 1989.-21.-P.2693-2694.
282. Kanai T., Porter J., Monaco A.P., Maki T. Successful treatment of experimental diabetes by sequential transplantations of multiple-donor pancreatic islet allografts // Transplantation.-1989 -47,1.-P.3-6.
283. Kaufman D.B., Rabe F., Platt J.L. et al. On the variability of outcome after islet allotransplantation // Transplantation,-1988.-45,6.-P.1151-1153.
284. Kaufman D.B., Morel P., Field MJ. et al. Purified canine islet autografts. Functional outcome as influenced by islet number and implantation site // T r ansplantation. -1990. - 50,3. -P.385-391.
285. Kipping N., Hesse U.J., Grundmann R. Improved results after successful! intraperitoneal transplantation of cryopreserved pancreatic islet tissue from multiple donors in the rat // Transplant.Proc.-1987.-19,5.-P.3953-3954.

286. Kneteman N.M., Alderson D., Scharp D.W., Lacy P.E. Long-term cryogenic storage of purified human pancreatic islets // *Transplant.Proc.*-1988.-20,5.-P.1023-1025.
287. Kneteman N.M., Alderson D., Scharp D.W., Lacy P.E. Prolonged cryopreservation of purified human pancreatic islets // *Diabetes.*-1989.-38 Suppl. 1.-P.176-178.
288. Kneteman N.M. Rajotte R.V., Warnock G.L. Long-term normoglycemia in pancreatectomized dogs transplanted with frozen / thawed pancreatic- islets // *Cryobiology.* 1986.-23,3.-P.214-221.
289. Korec R. Transplantation bei experimentellen Diabetes mellitus // *Z.Gesamte Inn.Med.*-1983.-38,15.-P.415~418.
290. Krestow ML Lum Z.P., Tai I.T., Sun A.M. Free versus microencapsulated *pancreatic islet xenografts producing amelioration of streptozotocin toxicity* // *Biomater. Artif. Cells and Immobiliz. Biotechnol.*-1992.-20,1.-P.43-51.
291. Kruszynska Y.T., Home P.D., Morley A., Alberti K.G. Preservation of islet function and morphology after transplantation into high dose streptozotocin-diabetic rats // *Diabetes Res.*-1986.-3,4.-P.75-181.
292. Kulm F., Wolff H., Haim H.J. et al. Pancreasspenderoperation für hiselisolierung und Transplantation // *Zeitschrift für Chirurgie.*-1986.-111,9.-P.556-564.
293. Lacy P.E., Davie J.M. Transplantation of pancreatic islets // *Annu. Rev. Immunol.* -1984. --2. ~ P. 183-198.
294. Lacy P.E., Scharp D.W. Islet transplantation in treating diabetes // *Annu.Rev.Med.*-1986.-37.-P.33-40.
295. Lacy P.E., Davie J.M., Finke E.N. Prolongation of islet allograft survival following in vitro culture and a single injection of ALS // *Science.*-1979 - 204.-P.312.

296. Lacy P.E., Kostianovsky M. Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas // *Diabetes*.- 1967.-16,1.-P.35-39.
297. Lacy P.E. Islet transplantation // *Clin.Chern.*-1986.-32,10 Suppl.-P.76-82.
298. Lacy P.E. Present status of islet transplantation // *Clin. Invest. Med.*-1987.-10,5.-P.496-498.
299. Lafferty KJ., Prowse SJ., Simeonovic CJ. et al. Current status of experimental islet transplantation // *Transplant.Proc.*-1984.-16,3.-P.813-819.
300. Lafferty KJ. Pancreatic islet transplantation - experimental experience and clinical potential // *West J. Med.*-1985.-143,6.-P.853-857.
301. Land W. Stand der Pancreas-organ und Pancreas-inseltransplantation // *Langenbecks Arch.Chir.*~1987.-372 -P.33-335.
302. Lau H., Reemtsma K., Hardy M.A. Prolongation of rat islet, allograft survival *by direct ultraviolet* irradiation of the graft // *Science*.-1984.-223,4636.-P.607-609.
303. Leibel B.S., Martin J.M., Zingg W. Induced tolerance to allogenic pancreatic *islet transplants* // *Transplantation*.-1986.-42,1 .-P.96-98.
304. U WJ. *Recent advance in experimental* research of pancreatic islet transplantation! // *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih.*-1984.-22,3.-P.184-187.
305. Madureira M.L., Adolfo A., Dias J. et al. Reinnervation of the endocrine *pancreas after autotransplantation of pancreatic fragments in the spleen of the dog* : a morphofunctional study // *World J. Surg.* -1985.-9,2.-P.335-347.
306. Mandel T.E., Carter W.M., Koulmanda M. Organ culture of human fetal pancreas for transplantation // *Transplani.Proc.*-1984.-16,4.~P.1040-1042.
307. Mandel T.E., Cuthbertson R. The effect of chronic diabetes and *continuous* pre transplantation insulin infusion on the function of organ cultured fetal islet isografts // *Transplant.Proc.*-1987.' 19,2.-P.2916-2918.

308. Mandel T.E. Growth the organ-cultured foetal mouse pancreas grafts in syngeneic diabetic and non-diabetic recipients // *Aust.J.Exp.Biol.Med.Sci.*-1983.-61.-P.497-508.
309. Mandel T.E. Transplantation of organ-cultured fetal pancreas: experimental studies and potential clinical application in diabetes mellitus // *World J. Surg.*- 1984.- 8,2.-P.158-168.
310. Margolis R.N., Selawry H.P., Curnow R.T. Regulation of hepatic glycogen metabolism: effects of diabetes, insulin infusion and pancreatic islet transplantation // *Metabolism.*-1985.-34,1 .-P.62-68.
311. Margolis R.N., Holup J.J., Selawry H.P. Effects of intratesticular islet transplantation on hepatic glycogen metabolism in the rat // *J Diabetes Res. Clin. Pract.* -1986. -2,5. -P.291 -299.
312. Me Evoy R.C., Leung P.E. Transplantation of fetal *rat* islets into the cerebral ventricles of alloxan-diabetic rats. Amelioration of diabetes by syngeneic but not allogeneic islets // *Diabetes.*-1983.-32,9.-P.852-857.
313. Me Gariy J.D. New perspectives in the regulation of ketogenesis // *YDiabetes.*-1979.-28.-P.517.
314. Me Kay D.B., Karow A.M. Factors to consider in the assessment of viability of cryopreserved islets of Langerhans // *Cryobiology.*-1983.-20,2.-P.151-160.
315. Mellgren A., Schnell Landstrom A.H., Petersson B. The renal subcapsular site offers better *growth conditions for* transplanted mouse pancreatic islet cells than the liver or spleen // *Diabetologia.*-1986.-29,9.-P.670-672.
316. Memsic L., Busuttil R.W., Traverse L.W. Bleeding esophageal varices and *portal vein thrombosis after pancreatic mixed-cell autotransplantation* // *Surgery.*-1984.-95,2.-P.238-242.
317. Merrell R.C., Marincola F., Maeda M. et al. The metabolic response of intrasplenic islet autografts // *Surg.Gynecol.Obstet.*-1985.-160,6.-P.552-556.

318. Merrell R.C., Mahoney M.E., Basadonna G. et al. Failure of canine islet allografts and autografts with cyclosporine // *Surgery*.-1985.-98,2.-P.324-329.
319. Merrell R.C., Kakizaki K., Basadonna G. The endocrine function of heterotopic islets of Langerhans // *World J. Suig.*-1986.-10,5.-P.770-775.
320. Merrell R.C. Transplantation for diabetes mellitus // *Minerva Chir.*-1989.-44,1-2.-P.65-69.
321. *Methods* in islet transplantation research: International workshop. Bad Nauheim, June 1989 // *Horm.Metab.Res.Suppl.*-1990.-25.~P. 1-241.
322. Mezzogiomo V., Esposito V. Morphological investigations into the structure of frozen - thawed rat islets of Langerhans // *Diabetes Care.*-1984.-7,4.-P.405-407.
323. Millard P.r., Reece-Smith H., Clark A. et al. The long-term allografted rat islet. A histologic and immunohistologic study // *Am.J.Pathol.*-1983.-111,2.-P.166-173.
324. Morris P.J., Gray D.W., Sutton R. Pancreatic islet transplantation // *Br.Med.BulJ.* -1989.-45,1 .-P.224-241.
325. Mullen Y., Clare-Salzler M., Stein E., Clark W. Islet transplantation for the cure of diabetes // *Pancreas.*-1989.-21.-P.2635-2637.
326. . Munn S.R., Kaufman D.B., Field MJ., Sutherland D.E. Successful 24-and 48-hour cold storage of the pancreas prior to islet isolation and transplantation // *Transplant.Proc.*- 1989.-21.-P.2635-2637.
327. . Naeser P., Andersson A. Effects of pancreatic islet implantation on the morphology of retinal capillaries in alloxan diabetic mice // *Acta Ophthalmol.*-1983.-61,1.-P.38-44.

328. Nason R.W., Bell P.R. Islet transplantation - synergism between antilymphocyte and antimacrophage agents // *J.Surg.Res.*-1984.-36,2.-P.154-157.
329. Nason R.W., Rajotte R.V., Warnock G.L. Pancreatic islet cell transplantation: past, present and future // *Diabetes Res.* - 1988.-7Д.-P.1-11.
330. Nishino H. [Allotransplantation of isolated pancreatic islets in diabetic rats. Effect of culture on islet rejection J // *Nippon Geka Gakkai Zasshn* 1984.-85Д.-P.38-48.
331. Nolan M.S., Lindsey N.J., Ingram N.P. et al. Cold storage of the pancreas with a view to preservation of islet cell function following transplantation // *Transplantation.* - 1983. - 36,5. - P.486-490.
332. Orloff M.J., Macedo A. Comparison of *whole pancreas and pancreatic islet* transplantation in controlling nephropathy and metabolic disorders of diabetes // *Ann. Surg.*-1987.-206,3.-P.324-334.
333. Ostman J., Lundgren G., Tyden G. et al. Pancreatic transplantation in diabetes mellitus: present status // *Acta Endocrinol.* [Suppl.]-1985.-272.-P.65-70.
334. Payne V., IX Sutherland D.E., Matas A.J. Successful long-term crvoblogy;- 1983.-20.2.-P.226-229
335. Peterson C.M., Jovonovic-Peterson L., Formby B. et al. Human fetal pancreas transplants // *X Diabetic Compbeations.*-1989.-3,L-P.27-34.
336. Posselt A.M., Barker C.F., Tomaszewski J.E. et al Induction of donor-specific wiresponsiveness *by intrathymic islet transplantation [see comments!* // *Science.*-1990.- 249Д974.-P. 1293-1295.
337. Pozza G., Di Carlo V. Pancreas transplantation in diabetic patients // *Acta Diabetol Lat*-1989.-26, L-P.57-68.

338. Proceedings of the First International Congress on Pancreatic and Islet Transplantation. Stockholm, Sweden 27-29 March 1988 // *Diabetes*.-1989.-38 Suppl 1.- P.1-335.
339. Rajotte R.V., Warnock G.L., Bruch L.C. Transplantation of cryopreserved and fresh rat islets and canine pancreatic fragments: comparison of cryopreservation protocols // *Cryobiology*.-1983.-20,2.-P.169-184.
340. Rajotte R.V., Warnock G.L., Kneteman N.M. Cryopreservation of insulin-producing tissue in rats and dogs // *World J. Surg.*-1984.-8,2.-P.179-186.
341. Rajotte R.V., Warnock G.L., Me Gann L.E. Cryopreservation of islets of Langerhans for transplantation // *Low temperature biotechnology: Emerging applications and engineering contributions*.-NY., 1988.-P.25-45.
342. Rajotte R.V., Evans M.G., Warnock G.L., Kneteman N.M. Islet cryopreservation // *Hum. Metab. Res. Suppl.*-1990.-25.-P.72-81.
343. Rasch R., Gotzsche O. Regression of glycogen nephrosis in experimental diabetes after pancreatic islet transplantation // *APMIS*.~1988.-96,8.-P.749-754.
344. Reach G. Utilisation d'îlots de Langerhans comme alternative à la greffe de pancréas // *Font. Annu Diabetol Hotel Dieu*.-1989.-PJ 51-160.
345. Richardt M., Menden A., Bretzell R.G., Federlin K. Islet transplantation in experimental diabetes of the rat. B-cell restoration following islet transplantation. Preliminary results // *Horm. Metab. Res.* - 1984-16,10.-P.551-552.
346. Ricordi C., Kraus C., Lacy P.E. Effect of low temperature culture on the survival of *Intrahepatic rat islet allografts* // *Transplantation*..-1988.-45, 1.-P.234-236.

347. Ricordi C., Kneteman N.M., Scharp D.W., Lacy P.E. Transplantation of cryopreserved human pancreatic islets into diabetic nude mice // *World J. Surg.* -1988.-12,6.-P.861-865.
348. Sandler S., Nilsson B., Anderson A. Cryopreservation of mouse pancreatic islets: effects of human serum on islet survival // *Ups. J. Med. Sci.* -1987.-92,2.-P.177-184.
349. Scharp D.W., Lacy P., Ricordi C. et al. Human islet transplantation in patients with type 1 diabetes // *Transplant Proc.*-1989.-21,1Pt3.- P.2744-2745.
350. Scharp D.W. *Clinical feasibility of islet transplantation* // *Transplant Proc.*-1984.-16,3.-P.820-825.
351. Schmidt R.E., Plurad S.B., Olack B J. The effect of pancreatic islet transplantation and insulin therapy on experimental diabetic autonomic neuropathy // *Diabetes.*-1983.-32,6 Pt 1.-P.532-540.
352. Schmidt R.E., Plurad S.B., Olack B J. The effect islet transplantation and insulin therapy on neuroaxonal dystrophy in sympathetic autonomic ganglia on chronic streptozotocin-diabetic rats // *Brain Res.*-1989.-497,2.-P.393-398.
353. Second International Congress on Pancreatic and Islet Cell Transplantation. Minneapolis, Minnesota, September 21-22,1989 // *Transplant Proc.*-1990.-22,2.-P.567-583.
354. Selawry H.P., Fajaco R., Intratesticular islet allografts in the spontaneously diabetic BB/W rat // *Diabetes.*-1985.-34,10.-P. 1019-1024.
355. Serie J.R., Hegre O.D. Long-term survival of cultured islet allografts without the use of immunosuppression // *Transplantation.*-1985.-39,6.-P.684-687.
356. Simeonovic C.J., Wilson J.D., Hegre O.D. et al. Reversal of diabetes by *proiskit isotransplantation* // *Transplant Proc.* - 1,985. -17,2.-P. 1728-1730.

357. Sipperstein M.D., Foster D.W., Knowles H.C et al. Control of blood glucose and diabetic vascular disease //N.EnglJ.Med. -296.-1060.
358. Skolnick A. Advances in islet cell transplantation: is science closer to diabetes cure? [News] // JAMA.-1990.-264,4.-P.427-428.
359. Steiner G. Diabetes and atherosclerosis // Diabetes. - V.30, Suppl.2.- P.1-7.
360. Sutherland D.E., Morrow C.E., Florack G. et al. Cold storage preservation of islet and pancreas grafts as assessed by in vivo function after transplantation to diabetic hosts // Cryobiology.-1983.-20,2.-P.138-150.
361. . Sutherland D.E., Goetz F.C., Chinn P.L. et al. Clinical pancreas and islet transplantation. Part 2: pancreas transplantation at the University of Minesota // Primary Care.-1983.-10,4.-P.717-722.
362. Sutherland D.E., Moudry K.C. Clinical pancreas and islet transplantation // Transplant. Proc.-1987.-19, 1 Ptl.-PT 13420.
363. Sutherland D.E., Moudiy K.C. Clinical pancreas and islet transplantation // Transplant Proc.4987.-19.-P.H3420.
364. Sutherland D.E. Clinical pancreas and islet transplantation. Part 1: registry statistics and an overview // Primary Care.4983.40,4.-P.707-716.
365. Sutherland D.E. Current status of clinical pancreas and islet transplantation with comments on the need for and application of cryogenic and other preservation techniques // Cryobiology.-1983.-20,2.-P.245-255.
366. Sutherland D.E. Current status of clinical pancreas and islet transplantation: registry statistics // Humi. Metab.Res. [Suppl.]4983.-13.-P.28-36.
367. Sutherland D.E. Pancreas and islet transplant registry data // 'World J. Surg 1984.-8,2.“P.270-275.
368. Sutherland D.E. Pancreas and islet transplant registry statistics // TransplanLProc.-1984.46,3.-P.593-598.

369. Sutherland D.E. Pancreas and islet transplantation. 1. Experimental studies // *Diabetologia* .-1981. -20. - P. 161.
370. Takami M., Idezuki Y. [Pancreatic islets transplantation] // *Nippon Rinsho*.-1989.-47,11.-P .2589-2594.
371. Terasaka R., Lacy P.E., Bucy R.P., Davie J.M. Effect of cyclosporine and low-temperature culture on prevention of rejection of islet xenografts (rat-to-mouse) // *Transplantation*.-1986.-41,5'-P.661-662.
372. Toledo-Pereyra L.H., Gordon D.A., MacKenzie G.H. Application of cryopreservation techniques to islet cell allotransplantation // *Cryobiology*.-1983.-20,2.-P.205-210.
373. Toledo-Pereyra L.H., Bandlien K.O., Gordon DA. *et al.* Renal subcapsular islet cell transplantation // *Diabetes*.-1984.-33,9.-P.910-914.
374. Toledo-Pereyra L.H., Gordon D.A., MacKenzie G.H. Transplantation of islet *cells* // *Surg. Gynecol.Obstet*.-1984.-158,1.-P.49-56.
375. Tuch B.E., Sheil A.G., Ng A.B., *Turtle J.R.* Long-term survival of human fetal pancreatic tissue transplanted into an insulin-dependent diabetic patient // *Diabetic Med*.-1986.-3,1.-P.24-28.
376. Tze W.J., Sima A.A., Tai J. Effect of endocrine pancreas allotransplantation on diabetic nerve dysfunction // *Metabolism*.-1985.-34,8.-P.721-725.
377. Unger R.H. Alpha and beta cell interrelationships in health and disease // *Metabolism* .-1974. -23. -P. 58 L
378. Unger R.H. Diabetes and the alpha cell // *Diabetes*.-1976. - 25.-P.136.
379. van. der Vliet J.A., Navarro X., Kennedy W.R. et al. The effect of pancreas transplantation, on diabetic polyneuropathy // *Transplantation*.-1988.-45s2.-P.368-370.

380. Vasir B.S., Gray D.W., Morris P J. Normalization of hyperglycemia in diabetic rats by intraportal transplantation of cryopreserved islets from four donors // *Diabetes*.-1989.-38,Suppl 1.-P.185-188.
381. Vinters H.V., Berliner Ju. A., Beck D.W. et al. Insulin stimulates DNA synthesis in cerebral microvessel endothelium and smooth muscle // *Diabetes*.- 1984.-34.-P.964-969.
382. Warnock G.L., Rajotte R.V., Procyshyn A.W. Normoglycemia after redux of islet containing pancreatic fragments into the splenic vascular bed in dogs // *Diabetes*.-1983.-32,S.-P.452-459.
383. Warnock G.L., Gray D.W., McShane P. et al. Survival of cryopreserved isolated adult human pancreatic islets of Langerhans // *Transplantation*.-1987.-44,1.-P.75-82.
384. Warnock G.L., Kneteman N.M., Rajotte R.V. Effect of diabetes *on the* function of transplanted human islets of Langerhans // *Transplant.Proc.*-1990.-22,2.-P.804-805.
385. Weber C.J., Pi-Sunyer F.X., Zimmerman E. et al. Uses of tissue culture and cryopreservation in pancreatic islet transplantation // *Adv.Exp.Med.Biof*.-1984.-172.-P.489~ 525.
386. Westphal S.A., Goetz F.C. Current approaches to continuous insulin replacement for insulin-dependent diabetes: pancreas transplantation and pumps // *Adv. Intern. Med.* - 1990.-35 ~P. 107-1,37.
387. Wise M.H., Gordon C., Johnson R,W. Intraportal autotransplantation of cryopreserved porcine islets of Langerhans // *Cryobiology*.-1985.-22,4.-P.359-366.
388. Yasunami Y.; Lacy P.E., Finke E.H. A new site for islet transplantation - a peritoneal-omental pouch // *Transplantation*.-1983.-36,2.-P.181-182.

389. Yokogawa Y., Takaki R., Ono J. et al. Cryopreservation of pancreatic islet cells // J. Lab. Clin. Med. -1984.-103,5.-P.768-775.
390. Ziegler B., Hahn H.J., Ziegler M. Insulin recovery in pancreas and host organs of islet grafts // Exp. Clin. Endocrinol.-1985.-85,1.-P.53~60.