

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ХАМДАМОВ БАХТИЁР ЗАРИФОВИЧ**

**ОЁҚ КРИТИК ИШЕМИЯЛИ ДИАБЕТИК ТОВОН  
СИНДРОМИНИ ДАВОЛАШ ЯКУНЛАРИ ИСТИҚБОЛИНИ  
БЕЛГИЛАШНИНГ ИММУНОПАТОГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.36– Аллергология ва иммунология  
14.00.27 –Хирургия**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ-2020**

**Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**  
**Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации**  
**Content of the abstract of doctoral (DSc) dissertation**

**Хамдамов Бахтиёр Зарифович**

Оёқ критик ишемияли диабетик товон синдромини  
даволаш якунлари истиқболлини белгилашнинг  
иммунопатогенетик жихатлари..... 3

**Хамдамов Бахтиёр Зарифович**

Имунопатогенетические аспекты прогнозирования  
исходов лечения синдрома диабетической стопы с  
критической ишемией нижних конечностей..... 33

**Khamdamov Bakhtiyor Zarifovich**

Immunopathogenetic aspects of predicting outcomes  
treatment of diabetic foot syndrome with critical ischemia lower  
extremities..... 65

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 69

**ИММУНОЛОГИЯ ВА ИНСОН ГЕНОМИКАСИ ИНСТИТУТИ  
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**ХАМДАМОВ БАХТИЁР ЗАРИФОВИЧ**

**ОЁҚ КРИТИК ИШЕМИЯЛИ ДИАБЕТИК ТОВОН  
СИНДРОМИНИ ДАВОЛАШ ЯКУНЛАРИ ИСТИҚБОЛИНИ  
БЕЛГИЛАШНИНГ ИММУНОПАТОГЕНЕТИК ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.36– Аллергология ва иммунология  
14.00.27 –Хирургия**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ-2020**

**Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №В2020.2.DSc/Tib448 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) ва «ZiyoNet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziyounet.uz](http://www.ziyounet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчилар:**

**Нуралиев Неккадам Абдуллаевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Ахмедов Раҳмат Маҳмудович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Уразметова Маиса Дмитриевна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Ҳакимов Мурод Шавкатович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Симбирцев Андрей Семёнович (Россия)**  
РФА мухбир аъзоси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:**

**Кубан давлат тиббиёт университети (Россия)**

Диссертация химояси Иммунология ва инсон геномикаси институти ҳузуридаги DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2020 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74.Тел./факс (99871) 233-08-55, e-mail: immunologiya@qir.ru).

Диссертация билан Иммунология ва инсон геномикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100060, Тошкент шаҳри, Я.Ғуломов кўчаси, 74. Тел./факс (99871) 233-08-55.

Диссертация автореферати 2020 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ кун тарқатилди.

(2020 йил \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**Т.У.Арипова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор, академик

**З.С.Камалов**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**У.П.Набиева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш  
қошидаги Илмий семинар раиси,  
тиббиёт фанлари доктори

## КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Дунёда диабетик товон синдромини (ДТС) даволашда улкан натижаларга эришилиб, даволашга бўлган замонавий ёндашувлар ишлаб чиқилмоқда. Аммо эришилган натижалар, имкониятларга қарамасдан, диабетик товон синдромида оёқлар ампутацияси сони кундан-кунга ортиб бормоқда. Маълумотларга кўра, «...дунёда соатига 55 нафар қандли диабетга чалинган бемор оёғидан маҳрум бўлиб, иқтисодий ривожланган давлатларда бу кўрсаткич 100 минг нафарга 13,7 билан 32,3 оралиғида бўлади, бу эса ўз навбатида ўлим кўрсаткичи, даволаш ва реабилитация харажатларининг юқори бўлишига олиб келмоқда»<sup>1</sup>. Тадқиқотлардан кўриниб турибдики, «...организмда яра жараёнининг кечиши кўплаб эндоген, экзоген омиллар таъсирида организмнинг хилма-хил биологик реакцияларининг динамик алмашинуви билан кечади, бу эса яранинг битишини ёки турли асоратлар ривожланишига олиб келмоқда»<sup>2</sup>. Бугунги кунда дунёнинг ривожланган мамлакатларида аҳоли орасида қайд қилинган қандли диабетнинг асоратлари ҳисобланган диабетик товон синдромида жарроҳлик амалиётини бажариш ва даволаш самарадорлигини оширишнинг иммунопатогенетик механизмларни ишлаб чиқиш соҳа ходимлари олдида ҳал қилиниши зарур бўлган долзарб муаммолардан биридир.

Жаҳонда оёқ критик ишемияли диабетик товон синдромини даволаш яқунлари истикболлини белгилашнинг иммунопатогенетик жиҳатларини такомиллаштиришга қаратилган илмийтадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу диабетик товон синдромида тизимли яллиғланиш реакцияли оёқ критик ишемиясининг беморлар иммун ҳолатига таъсирини илмий асослашдан иборат. Оёқ критик ишемияли диабетик товон синдромини даволаш самарадорлигининг истикболлини белгилашнинг иммунопатогенетик жиҳатларини, оёқ критик ишемияси юқори бўлган беморларда оёқдаги патологик ўзгаришлар, тизимли яллиғланиш реакцияси ҳамда организм иммунологик бузилишларининг ўзаро боғлиқлигини ва иммун ташҳислаш усулларини ишлаб чиқишдан иборат. Лазерли фотодинамик терапия маҳаллий қўлланилганда яра инфекцияси, иммун ҳолатга бўлган таъсирини ҳамда яра жараёнининг кечиш фазасини ҳисобга олган ҳолда уни қўллашнинг оптимал схемасини ишлаб чиқишдан иборат. Оёқнинг критик ишемиясида иммунологик бузилишларни мўътадиллаштириш, оёқнинг яшовчанлигини таъминлашда перфторанни қўллаш самарадорлигини такомиллаштириш ҳамда тизимли яллиғланиш синдроми ва оёқ критик ишемияси бўлган беморларда диабетик товон синдромини даволашда перфторан ва лазерли фотодинамик терапияни комплекс қўллаш самарадорлигини баҳолаш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, ўрта ва катта ёшли аҳоли орасида

<sup>1</sup>Бенсман В.М. Хирургия гнойно-некротических осложнений диабетической стопы. Руководство для врачей. - Москва, 2015. – 495 с.

<sup>2</sup>Hiroki Ueno, Shinya Fukumoto, Hidenori Koyama et al. Regions of Arterial Stenosis and Clinical Factors Determining Transcutaneous Oxygen Tension in Patients with Peripheral Arterial Disease // J Atheroscler Thromb, - 2010. - Vol.17. - P.858-869.

цивилизация хасталиги ҳисобланган қандли диабетнинг асоратларини камайтириш «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташҳис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»<sup>3</sup> каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифалар оёқ критик ишемияли диабетик товон синдромини даволаш яқунлари истиқболини белгилашнинг иммунопатогенетик жиҳатларини баҳолашда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали ногиронлик ва ўлим сабабларини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги, 2017 йил 16 мартдаги ПФ-4985-сонли «Шошилиш тиббий ёрдами такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-5590-сонли Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сонли «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI.«Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>4</sup>.** Оёқ критик ишемияли диабетик товон синдромини даволаш яқунлари истиқболини белгилашнинг иммунопатогенетик жиҳатларини баҳолашни такомиллаштиришга қаратилган илмий изланишлар жаҳоннинг қатор илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, University of California (АҚШ); South Bohemian University, Institute of Microbiology Czech Academy of Sciences (Чехия), University Medical Center Utrecht, University of Groningen (Нидерландия), University of Korea (Корея), National Yang-Ming University (Таиланд), Universidade Estadual Paulista, Universidade Federal de Minas Gerais (Бразилия); University of Nottingham (Буюк Британия), Medical University of Warsaw (Польша); Medizinische University Wien (Австрия); Institute of Medical Microbiology and Hospital Epidemiology (Германия); University of Tokyo

<sup>3</sup>Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

<sup>4</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи [www.lstmed.ac.uk](http://www.lstmed.ac.uk), [www.otago.ac.nz](http://www.otago.ac.nz), [www.ufl.edu](http://www.ufl.edu), [www.snu.ac.kr](http://www.snu.ac.kr), [www.ibis-sevilla.es](http://www.ibis-sevilla.es), [www.ox.ac.uk](http://www.ox.ac.uk), [www.umd.edu](http://www.umd.edu), [www.unimelb.edu.au](http://www.unimelb.edu.au), [www.uzh.ch](http://www.uzh.ch), [www.auf.edu.ph](http://www.auf.edu.ph), [www.lshtm.ac.uk](http://www.lshtm.ac.uk), [www.cam.ac.uk](http://www.cam.ac.uk), [www.duke.edu](http://www.duke.edu), [www.nibmg.ac.in](http://www.nibmg.ac.in), [www.nie.gov.in](http://www.nie.gov.in), [www.sanger.ac.uk](http://www.sanger.ac.uk), [www.cgu.edu.tw](http://www.cgu.edu.tw), [www.infectology.uz](http://www.infectology.uz) сайтлар асосида ишлаб чиқилган

(Япония); Instituto de Salud Carlos III (Испания); University of Perugia (Италия); Qingdao University (Хитой); National University of Ireland (Ирландия); Skane University, University of Lund (Швеция); Вишневский номидаги хирургияилмий тадқиқот институти; РФ Фанлар академияси Эндокринология маркази (Россия Федерацияси), академик Я.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий амалий тиббиёт маркази, Иммунология ва инсон геномикаси институти, Бухоро давлат тиббиёт институти ва Тошкент тиббиёт академиясида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Оёқ критик ишемияли диабетик тоvon синдромини даволаш яқунлари истиқболлини белгилашнинг иммунопатогенетик жиҳатлари асослаш такомиллаштириш бўйича қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: организм иммун тизимининг оёқлар критик ишемияли диабетик тоvon синдромикечиши ва натижаларига таъсири асосланган (University of California, АҚШ); оёқ-қафт диабетик синдромидан оқибатида қатор ногиронликлар юзага келиши мамлакатлар иқтисодиётига катта зарар келтириши асосланган (South Bohemian University, Чехия); аэроб ва анаэробпатоген, шартли-патоген микроорганизмларнинг оёқлар критик ишемияли диабетик тоvon синдроми шаклланиши ва ривожланишига таъсири исботланган (Discipline of Microbiology, National University of Ireland, Ирландия); қандли диабетнинг 2-типида юрак-қон томир тизимида жарроҳлик амалиётини амалга ошириш зарурлиги исботланган (University Medical Center Utrecht, Нидерландия); қандли диабет касаллигида инсон таняч аппаратининг зарарланиш чуқурлиги ва комбинацияланганлигида оёқ-қафт соҳасини ампутация қилиш асосланган (Catholic University of Korea, Корея); ўз вақтида диспансеризация чора-тадбирлари беморларда диабетик тоvon синдромининг ривожланиш даражасини пасайишига олиб келиши исботланган (Universidade Federal de Minas Gerais, Бразилия); диабетик тоvon синдроми бўлган беморларни физик ва кимёвий даволашнинг клиник-микробиологик, иммунологик самарадорлиги исботланган (University of Perugia, Италия; Instituto de Salud Carlos III, Испания, Иммунология ва инсон геномикаси институти, Ўзбекистон); қандли диабет билан хасталанган беморларда ҳаёт сифатини яхшилаш учун оёқларда яра пайдо бўлиши ва ампутацияларнинг олдини олиш усуллари такомиллаштирилган (Вишневский номидаги хирургия ИТТМ, РФ; академик Я.Х.Тўракулов номидаги Республика ихтисослаштирилган илмий-тадқиқот эндокринология маркази, Ўзбекистон); оёқ критик ишемияли диабетик тоvon синдромини даволаш яқунлари истиқболлини белгилашнинг иммунопатогенетик жиҳатлари ишлаб чиқилган (Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон).

Дунёда оёқ критик ишемияли диабетик тоvon синдромини даволаш яқунлари истиқболлини белгилашнинг иммунопатогенетик жиҳатларини илмий асослаш бўйича қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан, оёқнинг критик ишемиясида иммунологик бузилишларни аниқлаш, оёқнинг яшовчанлигини таъминлашда перфтораннинг қўллаш самарадорлигини такомиллаштириш; тизимли ялғиланиш синдромини ва оёқ критик ишемияси бўлган беморларда диабетик

товон синдромини даволашда перфторан ва лазерли фотодинамик терапияни комплекс қўллаш самарадорлигини асослаш; беморларда комплекс даволашдан олдин ва кейин цитокинлар ҳолатини аниқлаш, оёқ критик ишемияли диабетик товон синдромида жароҳатнинг кечиш жараёни натижалари истиқболлини белгилашнинг иммунопатогенетик асосланган даволаш механизмини ишлаб чиқиш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Дунёда қандли диабет билан 450 миллиондан зиёд киши азият чекади, улардан  $\frac{1}{4}$  қисмида диабетик товон синдроми (ДТС) ривожланиши кузатилади (Бенсман В.М., 2015; Дедов И.И., 2017; Корейба К.А., 2019). Асоратланган ДТСни даволашдаги муваффақиятларга қарамасдан, юқори ампутацияларнинг учраш даражаси юқори, ҳатто кўплаб ихтисослашган даволаш муассасаларида ҳам 30% га етиши кузатилмоқда (Бабаджанов Б.Д., 2019). Қандли диабет билан касалланганларнинг операциядан кейин вафот этиши кўп ҳолларда оёқ юқори ампутацияси билан боғлиқ бўлиб, бу ҳолат 6-35% ни ташкил этади (Амирасланов Ю.А., 2015; Митиш В.А., 2019).

Қанди диабет билан касалланганда организмда углевод, ёғ ва оксил алмашинувининг бузилиши кузатилади ва натижада метаболик, қон-томир, нейропатик, нейроишемик ҳамда остеоартропатик механизмларни ишга туширади, улар эса ДТС ривожланишига олиб келади. Гипергликемия қон-томир, асаб, иммун тизимларининг бузилишларига олиб келади (Киршина О.В., 2018; Megallaa Magdy H., 2019). Диабетда қон-томирлар шикастланиши микроангиопатия кўринишида бўлиб, бунда йирик ва ўрта калибрли артерияларда окклюзияли-қисилиш жараёни ривожланиши натижасида микроциркуляция ва макроангиопатия тизими бузилади. Оёқлар критик ишемияси белгилари артерия торайиши ёки окклюзияси даражаси ва коллатерал қон айланиши ривожланиши даражасига боғлиқ бўлади, бу эса қандли диабет бўлган беморларда йирингли-некротик жараён ривожланишида муҳим аҳамиятга эга (Мизин А.Г., 2017). Даволаш натижасида критик ишемия тўхтатилгач, эндотелиоцитлар пролиферацияси (неокапилярогенез) ҳисобига микроқонтомирлар тикланади, бу эса патологик жараённинг сақланиб қолишига олиб келади.

Кислород транспорти бузилиши эса ўткир йирингли яллиғланиш натижасида янада мураккаблашади, ушбу ҳолат диабетик ангиопатия фониди микроциркуляциянинг янада ёмонлашувига олиб келади (Покровский А.В., 2018; Hingorani A. et al. 2016). Декомпенсацияланган ишемияга олиб келувчи макроангиопатия оёқда нам гангрена ривожланиши билан янада мураккаблашади. У ҳар доим анаэроб ҳамда чириш инфекцияси қўшилиши билан ривожланади (Галстян Г.Р., 2015). Нозокомиал инфекциянинг антибиотикларга бардошлилиги, унинг патогенлиги ҳамда вирулентлиги қайд этилади (Блатун Л.А., 2017). ДТС бўлган беморларда иммун жавоб бузилиши кузатилиб, иккиламчи иммунодефицит ҳолати ривожланади (Земляной А.Б., 2003), иммунологик реактивлик пасаяди, Т-лимфоцитлар ва улар субпопуляциялари сони камаёди (Пиксин И.Н., 2015). Шундай ўзгаришлар



лимфоцитларнинг В-тизими ва махсус бўлмаган резистентлик омиллари тизимида ҳам учрайди (Хаитов Р.М. ва ҳаммуал., 2013).

Ўзбекистонда сўнгги йилларда бажарилган тадқиқот муаллифларининг фикрига кўра, йирингли яраларни даволашнинг асосий концепцияси-патогенетик ёндашув бўлиб ҳисобланади (Байбеков И.М., Байбеков А.И. 2011; Бубенчикова В.Н., 2013); фотодинамик терапия йирингли-яллиғланиш касалликлари (ЙЯК) бўлган беморларни даволашнинг энг истиқболли натижаларидан биридир (Дербенев В.А., Раджабов А.А., 2017); йирингли яраларни даволашда ФДТ микроорганизмларнинг антибиотикорезистент штамлари учун хавфлилиги (Муродов А.С., Садыков П.П., 2012); юмшоқ тўқималардаги йирингли яраларга ФДТ қўллаш истиқболли, улар юмшоқ тўқималардаги йирингли жараёнларни даволашда патогенетик ва иқтисодий жиҳатдан самарадорлиги исботланган (Толстых П.И., 2014; Тешаев О.Р., 2016), қандли диабет билан хасталанган беморларда ҳаёт сифатини ҳисобга олган ҳолда оёқларда яра пайдо бўлиши ва ампутацияларнинг олдини олиш усуллари тақомиллаштирилган (Камалов Т.Т., 2018).

Бу келтирилган далилларпатогенетик асосланган даволаш усуллари ишлаб чиқиш долзарблигини белгилайди ва оёқ критик ишемияли диабетик товон синдромини даволаш яқунлари истиқболлини белгилашнинг иммунопатогенетик жиҳатларини очиқ беришни тақазо қилади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ 02.2018.DSc.003 «Бухоро минтақасида патология олди ва патологик ҳолатларни эрта ташхислаш, даволаш ва профилактикасига янгича ёндашиш йўллари ишлаб чиқиш» (2017-2021 йй.) лойихаси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** оёқ критик ишемияли диабетик товон синдромини даволаш яқунлари истиқболлини белгилашнинг иммунопатогенетик жиҳатларини аниқлашдан иборат

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

диабетик товон синдромида тизимли яллиғланиш реакцияли оёқ критик ишемиясининг беморлар иммун ҳолатига таъсирини баҳолаш;

оёқ критик ишемияси юқори бўлган оёқдаги патологик ўзгаришлар, тизимли яллиғланиш реакцияси ҳамда организм иммунологик бузилишларининг ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

лазерли фотодинамик терапия маҳаллий қўлланилганда яра инфекцияси, иммун ҳолатга бўлган таъсирини ҳамда яра жараёнининг кечиш фазасини ҳисобга олган ҳолда уни қўллашнинг оптимал схемасини ишлаб чиқиш;

оёқ критик ишемиясида иммун бузилишларни мўътадиллаштириш ҳамда унинг яшовчанлигини таъминлашда перфторанни қўллаш самарадорлигини аниқлаш;

тизимли яллиғланиш синдроми ва оёқ критик ишемияси бўлган диабетик товон синдромли беморларни даволашда перфторан ва лазерли фотодинамик терапияни комплекс қўллаш самарадорлигини баҳолаш;

беморларда комплекс даволашдан олдин ва кейин цитокин ҳолати ҳамда ушбу патология бўлган беморларда жароҳат жараёни кечиши ва натижаларини прогнозлашда уларнинг ўрнини баҳолаш;

диабетик товон синдромли беморларда жароҳатнинг кечиш жараёни натижалари истиқболлини белгилашнинг иммунопатогенетик асосланган шкаласини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2009-2019 йилларда Бухоро вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази назоратидаги 39 дан 85 ёшгача бўлган 412 нафар тизимли яллиғланиш синдроми ва оёқ критик ишемияси бўлган диабетик товон синдромли беморлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида периферик қон ва зардоби иммунологик ва биокимёвий тадқиқотлар учун, яранинг йирингли ажралмалари бактериологик тадқиқотлар учун ва оқ зотсиз каламушлар экспериментал тадқиқотлар учун олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда клиник, иммунологик, бактериологик, экспериментал, гематологик, инструментал, биокимёвий ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор диабетик товон синдромида оёқ критик ишемияли беморларнинг тизимли яллиғланиш жараёни кучайиши иммун тизим ҳолатидаги (CD3+-, CD4+-, CD8+-хужайралари кўрсаткичлари пасайиши ва CD16+-, CD20+-, CD23+-, CD25+-, CD38+-, CD95+хужайралари кўрсаткичлари ортиши) номутаносиб ўзгаришлар билан боғлиқлиги асосланган;

илк бор диабетик товон синдромида тизимли яллиғланиш реакцияли оёқ критик ишемияси бўлган беморларда касаллик кечиши ва асоратлари ривожланиши истиқболи цитокинлар (ИЛ-17А, ИЛ-10) миқдори кўрсаткичларининг меъёрдан кескин ортиши билан боғлиқлиги исботланган;

илк бор оёқ панжадаги патологик ўзгаришлар, оёқ критик ишемияси ва тизимли яллиғланиш жараёнининг зўрайиши иммун тизим ҳолати кўрсаткичлари ўзгаришларга тўғри пропорционал боғлиқлиги асосланган;

илк бор анъанавий терапия фонида лазерли фотодинамик терапияни (ЛФДТ) маълум дақиқада қўллаш ярада (грамманфий бактериялар граммулбат кокклар, анаэроб, *Candida spp.*) микроорганизмлар унишини критик даражадан камайтириши, иммун тизим кўрсаткичларини ишонарли отиши ва яллиғланишнинг иккинчи босқичга ўтишига ижобий таъсир қилиши асосланган;

илк бор перфторан билан ЛФДТни комплекс қўллаш оёқ критик ишемияли диабетик товон синдроми бўлган беморларда тизимли яллиғланиш жараёнини камайтиришга ижобий, иммунокомпенет хужайралар ва цитокинлар миқдорига иммунмодулловчи таъсир қилиши исботланган;

илк бор тизимли яллиғланиш синдромли оёқ критик ишемияли диабетик товон синдроми бўлган беморларда жароҳат жараёнининг кечиш натижалари прогнозини белгилашнинг яра гиперемияси, инфильтрацияси, оғрик даражаси, ажралма характери, қўзғатувчилар униш даражаси, рН муҳити,

кислород билан тўйиниши ( $\text{ТсрO}_2$ ), ИЛ-17А ва ИЛ-10 миқдори ҳамда ТЯРС белгиларига боғлиқ патогенетик асосланган шкаласи ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

илк бор соғлиқни сақлаш амалиёти учун жароҳат жараёнининг кечиш фазасини ҳисобга олган ҳолда клиник, иммунологик ва микробиологик жиҳатдан самарали оптимал лазерли фотодинамик терапия усулини қўллаш асосланган;

хирургик амалиётда оёқ критик ишемиясибор диабетик товон синдромли беморларда иммун тизим қўрсаткичлари ҳолатини коррекцияловчи ва оёқни сақлаб қолиш учун перфторан қўллашнинг такомиллашган усули ишлаб чиқилган;

илк бор амалий жарроҳлик учун тизимли яллиғланиш синдроми оёқ критик ишемияли диабетик товон синдроми бўлган беморларни анъанавий даволаш фонида перфторан билан лазерли фотодинамик терапияни бирга қўллаш усули ишлаб чиқилган;

илк бор тизимли яллиғланиш синдроми ва оёқ критик ишемияли диабетиктовон синдроми бўлган беморларда яра жараёнининг кечиш ва натижалари истиқболини белгилашнинг оптимал шкаласи таклиф қилинган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, намуналар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, иммунологик, бактериологик, экспериментал, гематологик, инструментал, биокимёвий ва статистикусуллар асосида оёқ критик ишемияли диабетик товон синдромини даволаш яқунлари истиқболини белгилашнинг иммунопатогенетик жиҳатларининг ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, ҳулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти оёқ критик ишемияли диабетик товон синдромини даволаш яқунлари истиқболини белгилашнинг иммунопатогенетик жиҳатларини аниқлаш республикада келажакда чуқур тадқиқотлар олиб бориш учун замин яратган, оёқпанжадаги патологик ўзгаришлар, оёқ критик ишемияси ва тизимли яллиғланиш жараёнининг зўрайиши иммун тизим ҳолати қўрсаткичлари ўзгаришларга тўғри пропорционал боғлиқлиги, перфторан билан ЛФДТни комплекс қўллаш оёқ критик ишемияли диабетик товон синдроми бўлган беморларда тизимли яллиғланиш жараёнини камайтиришга ижобий, иммунокомпенет хужайралар ва цитокинлар миқдорига иммунмодуловчи таъсир қилиши ва улар орасидаги ўзаро боғлиқлик ушбу патология патогенезининг янги жиҳатларини очиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти жароҳат жараёнининг кечиш фазасини ҳисобга олган ҳолда клиник, иммунологик ва микробиологик жиҳатдан самарали оптимал лазерли фотодинамик терапия усулини

қўлланиши, анъанавий даволаш фонида перфторан билан лазерли фотодинамик терапияни бирга қўллаш усули ишлаб чиқилганлиги, тизимли яллиғланиш синдроми ва оёқ критик ишемияли диабетик товон синдроми бўлган беморларда яра жараёнининг кечиш ва натижалари истиқболини белгилашнинг оптимал шкаласи ишлаб чиқилганлиги оёқнинг ноиложликдан юқори ампутация қилинишини камайтириш билан ногиронликни камайтириш имконини бериши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Оёқ критик ишемияли диабетик товон синдроми даволаш якунлари истиқболини белгилашнинг иммунопатогенетик жиҳатларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Диабетик товон синдроми даволашда лазерли фотодинамик терапияни қўллаш усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 11 августдаги 8н-д/107-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома диабетик товон синдромли беморларда яра жараёнини эрта аниқлаб кейинги фазага ўтишини башорат қилиш ва ўз вақтида даволаш чора-тадбирларини қўллашга хизмат қилган;

«Диабетик товон синдроми даволашда оёқ критик ишемиясини коррекциялаш усули» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 11 августдаги 8н-д/107-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома оёқ критик ишемияли диабетик товон синдроми кузатилган беморларда қисқа вақт ичида оёқдаги критик ишемия аломатларини эрта бартараф қилиш ва ўз вақтида коррекциялаш чора-тадбирларини қўллашга хизмат қилган;

«Оёқ критик ишемияли диабетик товон синдромида жароҳат кечиши истиқболини белгилаш шкаласини ишлаб чиқиш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 11 августдаги 8н-д/107-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома оёқ критик ишемияли диабетик товон синдромида жароҳат кечишини эрта ташҳислаш ва ўз вақтида олдини олиш учун қўлланган комплекс даволаш усули натижаси истиқболини белгилашга хизмат қилган;

оёқ критик ишемияли диабетик товон синдроми даволаш якунлари истиқболини белгилашнинг иммунопатогенетик жиҳатларини аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимида, жумладан, Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази ва Самарқанд давлат тиббиёт институти биринчи шифохонаси клиник амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2020 йил 30 сентябрдаги 8н-д/117-сон маълумотномаси). Жорий қилинган натижалар оёқ критик ишемияли диабетик товон синдромиликасаллик асоратларни эрта ташҳислаш, оёқнинг ноиложликдан юқори ампутация қилинишини камайтириш, унга боғлиқ бўлган ўлим ҳолатлари камайтириш ва ишлаб чиқилган даволаш чора-тадбирлари натижасида ногиронликни камайтириш, стационарда даволаниш муддатини қисқартириш билан тиббий ёрдам кўрсатиш сифатини оширишга имкон яратган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 13 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 10 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 41 та илмий иш, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 17 та мақола, жумладан 13 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 197 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва аҳамияти, ушбу ишга талаб асослаб берилган, тадқиқот мақсади, вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар ва диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Оёқлар критик ишемияли диабетик товон синдроми клиник-иммунологик жиҳатларининг замонавий талқини»** деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган бўлиб, унда тизимли яллиғланиш синдроми (ТЯРС)ли беморларда ДТС ва оёқларнинг критик ишемияси (ОКИ) ҳақидаги сўнгги йилларда чоп этилган маълумотлар келтирилган, унинг шаклланиш омиллари, ривожланиш қонуниятлари, мазкур патологиянинг клиник, инструментал, микробиологик, иммунологик ва экспериментал омиллари ёритилган. Ундан ташқари, ушбу патологияни даволаш усуллари, даволаш натижалари ва ТЯРСли ОКИ бўлган ДТС асоратларининг олдини олиш ҳақидаги хориж ва мамлакатимизда олиб борилган илмий ишлар таҳлили келтирилган.

Диссертациянинг **«Оёқ критик ишемияли диабетик товон синдромли беморларнинг клиник тавсифи ва қўлланилган тадқиқот усуллари»** деб номланганикинчи бобидатадқиқотматериали, белгиланган вазифалар ижросини таъминловчи методологик ёндашув ва усуллар келтирилган.

Тадқиқотда 2009 йилдан 2019 йилга қадар Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг йирингли жарроҳлик бўлимида стационар даволанган, ОКИ ва ТЯРС белгилари бўлган ДТСли 412 нафар беморни комплекс текшириш ва даволаш натижалари таҳлил қилинган. Беморлар орасида эркаклар 283 (68,7%) нафарни, аёллар эса 129 (31,3%) нафарни ташкил этган. Беморларнинг ўртача ёши 62,5 ёшни ташкил этган. Беморларнинг аксарияти (39,57%) меҳнат фаолияти ёшида бўлган (45 ёшдан 60 ёшгача).

Диабетик анамнез эндигина аниқлангандан бошлаб, 10 ва ундан ортиқ йилни ташкил этган. Кўпинча беморларда қандли диабетнинг 2-типи қайд этилган (94,5%), уларда асосан қандли диабет касаллигининг ўрта ва оғир даражалари кузатилган бўлиб, беморлар субкомпенсация ва декомпенсация босқичларида бўлган.

Текширувдан ўтказилган 412 нафар беморнинг оёғида қуйидаги патологик ўзгаришлар аниқланган: тўқималарнинг ўчоқли некрози - 34; оёқ бармоқларидаги йирингли-некротик яралар- 67; оёқ панжасининг йирингли-некротик флегмонаси- 83; оёқ панжасидаги бармоқлар гангренаси (қуруқ ва ҳўл) - 124; оёқ панжаси дистал қисмларининг гангренаси (қуруқ ва ҳўл) - 74; оёқ панжаси, товон усти ва болдирга тарқалувчи йирингли флегмоналар -30.95,4% беморларда 1ёки ундан ортиқ йўлдош касалликлар аниқланган.

Барча беморларда қуйидаги жарроҳлик аралашувлари бажарилган: оёқ панжасининг товон ва ташқи юза қисмларидаги, болдирдаги тарқалувчи флегмоналарни очиш; оёқ панжаси ва болдирларни гильотинали атипик ампутация қилиш; бармоқлар ампутацияси; Шопар, Шарпу, Горанжо, Лисфранк усулида оёқ панжаси ампутацияси; некрэктомия; болдирнинг юқори учдан бир қисми, соннинг пастки, ўрта ва юқори қисмидан миопластик ампутациялар.

Стационарда тушганда жарроҳлик босқичида бемор аввал тўлиқ текширувдан ўтказилиб, оқилона анъанавий даволаш олиб борилган ва шикастланган оёқ қисми тозаланган. Жарроҳлик ишловида йирингли-некротик ўчоққа ҳар томонлама кириб бориш таъминланиб, инфекциялар учун қулай шароит яратадиган некротик тўқималар олиб ташланган. Товон усти соҳалардаги чуқур флегмоналар бўлганда барча бириктирувчи тўқималар, фасциялар, қалинлашган перемизиум, инфекцияланган пайлар, ахилл пайгача кесилган. Шунингдек, соғлом тўқималар доирасида оёқ панжа атипик гильотинали ампутациялар бажарилган.

Оёқнинг йирингли-некротик шикастланишини баҳолашда Wagner F.W. (1981) таклиф этган таснифдан фойдаланилган. Беморларда Wagner F.W. бўйича III-IV-V-босқич зарарланишлар қайд этилган.

ОКИ ни баҳолашда Шимолий Америка қон томир жарроҳлар жамияти таклиф этган янги тасниф қўлланилган (Society for Vascular Surgery, SVS), унда оёқнинг аҳволи, катта ампутация хавфи ва реваскуляризациядан кутилаётган фойданинг кўп томонлама таҳлили келтирилган.

Шошилинич жарроҳлик аралашувларни амалга оширишга қуйидагиларсабаб бўлган: бармоқлар ва оёқ панжасидаги ҳўлгангрена; оёқ панжаси флегмонаси; яллиғланиш болдирга ўтган ва бемор ҳаётига хавф солувчи оғир интоксикацияли оёқ панжаси флегмонаси.

Шошилинич операция аралашувларга қуйидагиларсабаб бўлган: адекват дренажланмаган йирингли-некротик яралар; оёқ панжасининг чуқур абсцесслари; узоқ септик метастатик ўчоқлар; янги ҳосил бўлаётган абсцесслар; яхши дренажланмаган йирингли ўчоқлар.

Режали операциялар қуйидагилар: яра ёки трофик ярадаги иккиламчи некрозлар (босқичма-босқич некрэктомия); оёқ панжа суяклари сурункали

остеомиелити ва оёқ панжа юмшоқ тўқималари тери қопламидаги яралар (турли вариантлардаги тиклаш ва пластик операциялар). Флегмоналарни очиш ва некрэктомия умумқабул қилинган стандартларга кўра амалга оширилган.

Биринчи (назорат) гуруҳини 105 нафар ОКИли ДТС бўлган бемор ташкил этган бўлиб, уларда қуйидагиларни ўз ичига олган анъанавий даволаш тадбирлари амалга оширилган: операция аралашуви, антибактериал, инфузион, дезинтоксикацион терапия, микроциркуляцияни яхшиловчи препаратлар, гликемия миқдорини коррекциялаш, шунингдек, йўлдош касаллик белгилари ҳам даволанган. Жароҳат анъанавий усулда даволанган (Офломелид асосидаги малҳам).

Иккинчи гуруҳни 104 нафар бемор ташкил этган бўлиб, уларга юқорида кўрсатилган комплексдаводан ташқари жароҳатни даволашда қўшимча равишда лазерли фотодинамик терапия (ЛФДТ) ўтказилган. Жароҳат ЛФДТ қуйидагича амалга оширилган: жароҳатантисептик эритмалар билан ювилиб, суюқликдан тозалангач, фотосенсибилизатор -максимум сўрилиш, яъни  $\lambda$  max (нм) - 668 нм ли фенотиазинлар (катион азинлар) гуруҳига мансуб метилен кўкининг 0,05% ли эритмаси 5 дақиқага қўйилган. Сўнг жароҳат юзасидаги фотосенсибилизатор ювиб ташлангач, унинг усти 03 модели TSh 64-15302652-002:2010 техник шартларга мос, «NAF» МЧЖ (Ўзбекистон) АЛТ-Восток аппаратида лазер билан нурлантирилган. Нур ўтказгичнинг ён томонидан яра юзасига бўлган масофа 0,5-5,0 см ташкил этиб, беморлар иссиқликдан ноқулайлик сезишмаган. Жароҳат кечиши жараёнининг биринчи фазасида жами нурлатиш вақти 10 дақиқани, иккинчи фазада 5 дақиқани ташкил этган. Жароҳат юзаси катта бўлганда, терминални бутун яра юза бўйлаб аста-секин ҳаракатлантириш орқали жароҳат юзасини полипозицион нурлатиш усулидан фойдаланилган.

Учинчи гуруҳга 101 нафар бемор киритилган бўлиб, уларни анъанавий даволаш комплексига зарарланган оёқ тўқималарининг кислород билан тўйинишини яхшилаш мақсадида узоқ вақт артерия ичига оксигенланган перфторанни (17.01.2014 йилда Б-250-9502414рақам билан рўйхатга олинган) қуйиш учун сон артериясига катетер қўйилган.

Тўртинчи гуруҳга 102 нафар бемор киритилиб, уларга анъанавий даво усули фонидан перфторан ва ЛФДТ ни ўз ичига олган комплекс даволаш усули белгиланган.

Беморларга ташҳис қўйиш ҳамда панжа шикастланиш даражасини аниқлаш мақсадида ташҳисий муолажалар амалга оширилган, умумклиник текширувлар амалга оширилган, маҳаллий ва тарқалган жараён фарқланган.

Лаборатория ташҳиси қуйидагиларни ўз ичига олган: қон ва сийдик таҳлили, оч қоринга қондаги қанд миқдори ва гликемик профилни текшириш, глюкозурия, ацетонурия бор-йўқлигини текшириш, мочевина, креатинин, умумий оксил, билирубин, қон электролитлари миқдорини аниқлаш, гемостазиограмма, қон ва яра ажралмасини бактериологик текшириш.

Бемор стационарга келган илк соатларда амалга оширилган инструментал текширувлар: электрокардиография, икки проекцияда оёқ панжаси рентгенографияси, ультратовушли доплерография ва оёқлар артерияларини

рангли доплерсканирлаш, сегментар артериал босим ва тўпиқ-елка индексини аниқлаш, тўқималардаги кислородга тўйинганлиликни аниқлаш, оёқлардаги қон томирларининг ангиографик текшируви ўтказилган.

Тўқималарнинг кислородга тўйинганлик самарадорлиги ТСН-2 «Radiometer» (Дания) транскутан оксигемометр ёрдамида  $PO_2$ ни аниқлаш орқали баҳоланган. Мослама датчигини кўз билан аниқлаш мумкин бўлган соғлом ва патологик ўзгарган юмшоқ тўқималар орасига ўрнатилган. Беморлар оёқларининг турли соҳаларида аниқланган  $45,5 \pm 2,50$  мм сим. уст. кўрсаткичлари меъерий саналган.

Бемор васоғлом одамлар организми иммун тизими ҳолатини баҳолаш CD-дифференцияланган ҳамда активационантигенлар экспрессияси асосида амалга оширилган. Имунокомпетент хужайраларнинг қуйидаги маркёрлари аниқланган: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD16+-, CD20+-, CD23+-, CD38+-, CD25+, CD95+-лимфоцитлар. CD рецепторлари экспрессияси РФ нинг «Сорбент» МЧЖ нинг LT серияли моноклонал антитаначалари ёрдамида Гариб Ф.Ю ва ҳаммуал. (1995) усулида розетка ҳосил қилиш реакцияси орқали амалга оширилган. Қон зардобида IgM, IgA ва IgG концентрацияси Манчини бўйича (1963) радиал иммунодиффузия усулида аниқланган. Текширилганлар қон зардобидаги цитокинлар ИФА усулида «Цитокин» (РФ) тест тўплами ёрдамида аниқланган.

Барча текширувлар Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази ҳамда ЎзР ФА Иммунология ва одам геномикаси институтида ўтказилган.

Регионар микрогемодинамика оёқлар артериясини текширишнинг физикал усуллари, баҳолаш натижалари учта асосий тоифага гуруҳланган: физиологик ёки гемодинамик ўлчовлар, тўқима перфузиясини аниқлаш, анатомик визуализация.

Топик ташҳисни тасдиқлаш учун оёқ қон томирларни ноинвазив визуализация қилиш усуллари қўлланилган: ультратовуштекшируви, магнит-резонанс ангиография, компьютер-томографик ангиография, мультиспирал компьютер-томографик ангиография билан баҳоланган.

Морфологик текширувлар оқ зотсиз каламушларда ўтказилган бўлиб, лаборатория ҳайвонлари билан ишлашнинг биологик хавфсизлик ва этик қоидаларига риоя қилинган.

Текширув натижалари анъанавийвариацион статистика усулларида ишланган. Бунинг учун тиббий-биологик тадқиқотлар учун компьютер дастурларидан фойдаланилган. Ўтказилган тадқиқотларни ташкил этиш ва ўтказиш далилларга асосланган тиббиёт тамойиллари асосида олиб борилган.

Диссертациянинг «**Оёқ критик ишемияли диабетик товон синдроми бўлган беморларда иммун ва цитокин ҳолатини ўрганиш натижаларини қиёсий баҳолаш**» деб номланган учинчи бобида ОКИли ДТС бўлган беморларнинг иммун тизими кўрсаткичларини ўрганиш ва баҳолаш натижалари келтирилган.

Юзасида CD3+ (Т-лимфоцитлар) фарқловчи маркёрлар бўлган лимфоцитларнинг нисбий ва мутлоқ миқдорини ўрганиш натижасида назорат кўрсаткичларига қараганда турлича ўзгарганлигини кўрсатган. Агар CD3+-



хужайралар соғломлар кўрсаткичларига қараганда 1,2 баравар ишончли пасайган бўлса, бу хужайраларнинг нисбий миқдоринормативга қараганда 1,1 марта ишончли юқори бўлган (1-жадвал).

CD3+-хужайралар мутлоқ миқдори тўғридан-тўғри лейкоцитлар ва лимфоцитлар миқдorigа боғлиқлиги эътиборга олинса, бу хужайраларнинг мутлоқ миқдори нима сабабдан ошганлиги аёнлашади. CD3+-хужайралар нисбий миқдори уларнинг функционал фаоллигини кўрсатиши эътиборга олинса, бу кўрсаткичнинг асл ҳолатини текширилаётган беморнинг периферик қонидаги нисбий миқдори эътиборга олиб баҳолаш керак. ОКИли ДТС бўлган беморларда Т-иммунодефицит аниқланган.

**1-жадвал.**

**Оёқ критик ишемияли диабетик товон синдроми бўлган беморлар ва соғломларда хужайравий иммунитет қиёсий кўрсаткичлари, M±m**

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи, n=30	ОКИлиДТС бўлган беморларда, n=412
Лейкоцитлар, 10 <sup>9</sup> /л	6200±73	12270±70* ↑
Лимфоцитлар, мкл	1953±60	2717±171* ↑
Лимфоцитлар, %	31,51±0,97	22,14±1,40* ↓
CD3+-хужайралар, %	57,64±1,20	47,45±1,29* ↓
CD3+- хужайралар, мкл	1130±23	1289±35* ↑
CD4+- хужайралар, %	31,66±0,80	26,15±2,18* ↓
CD4+- хужайралар, мкл	618±16	710±59* ↑
CD8+- хужайралар, %	23,14±0,68	20,0±1,16* ↓
CD8+- хужайралар, мкл	452±13	543±32* ↑
CD4+/CD8+, бирл.	1,37±0,01	1,31±0,02* ↓
CD38+- хужайралар, %	15,84±0,55	20,44±1,07* ↑
CD38+- хужайралар, мкл	309±11	555±29* ↑

Изоҳ: \* - назорат гуруҳига нисбатан кўрсаткичлар ишончилиги белгиси; ↑, ↓ - назорат гуруҳига нисбатан ўзгаришлар йўналиши.

Субпопуляциялар нисбий ва мутлоқ миқдори ўзгаришлари тенденцияси ва йўналиши CD3+-лимфоцитларникидек бўлган, аммо интенсивлик даражаси турлича бўлган. Беморларда CD3+-хужайралар мутлоқ миқдори дефицити соғлом кишилар кўрсаткичига қараганда 1,2 бараварга етган (P<0,05), аммо CD8+-хужайралар дефицити унчалик даражада сезилмаган, балки 1,1 мартага пасайган. Иккала ҳолатда ҳам CD3+-лимфоцитлар каби мутлоқ кўрсаткичлар назорат кўрсаткичларидан юқори бўлган (P<0,05). Иммунорегулятор индекс (CD4+/CD8+) беморларда меъёрга нисбатан ишончли пасайган (P<0,05).

Т-лимфоцитлар ва уларнинг субпопуляцияларига қараганда CD38+-лимфоцитларнинг нисбий миқдори меъерий қийматларга қараганда 1,3

баравар ошган ( $P < 0,05$ ). Бу лимфоцитларнинг мутлоқ кўрсаткичлари таҳлилида ҳам айти шундай кўрсаткичлар олинган бўлиб, бунда соғлом ва беморлар ўртасида тафовут текширилган беморлар фойдасига 1,8 нисбатни ташкил этган ( $P < 0,001$ ). CD38+-лимфоцитлар қариш, диабет ва яллиғланиш жараёнларида иштирок этиши эътиборга олинса, ўрганаётган диабетик оёқли беморлар иммун ҳолатини текшириш учун бу кўрсаткични (CD38+-хужайралар) ОКИли ДТСбўлган катта ёшдаги (қари ва кекса ёшдагилар) беморлар тоифаси учун кўшимча, юқори информатив мезон сифатида қабул қилиш мумкин.

ОКИ ли ДТСбўлган беморларда лимфоцитлар ва гуморал иммунитет В-лимфоцитлар хужайравий тизими кўрсаткичларини соғлом (назорат гуруҳи) кишиларга қиёсан ўрганиш шуни кўрсатдики, CD20+- ва CD23+-хужайраларнинг нисбий ва мутлоқ нисбати беморларда ўрта ҳисобда назорат гуруҳига қараганда 1,2-2,1 баравар юқори бўлган. Текширилган беморлар қон зардобида IgM, IgA ва IgG миқдори қиёсан тадқиқ этилганда ҳам шундай ўзгариш ва йўналиш кузатилган. Энг кўп ўзгаришга IgM учраган, бунда соғлом кишилардан фарқ 2,9 мартани ташкил этган ( $P < 0,001$ ), IgG эса камроқ ўзгаришга учраган, бунда беморларнинг назорат гуруҳидан фарқи 1,1 мартани ташкил этган ( $P < 0,05$ ).

T- и В-лимфоцитлар тизимларининг қиёсий тавсифи шуни кўрсатдики, ДТС ли беморларда бу кўрсаткичлар турли йўналишда ўзгарган, лимфоцитлар, T-лимфоцитлар тизими миқдори пасайиши ва лимфоцитлар В-лимфоцитлар тизими миқдори ортиши қайд этилган. Бу аниқланган учта қонуният борлигини кўрсатган: биринчидан, текширилган беморларда номуносивлик кузатилган, T- ва В-лимфоцитлар тизими кўрсаткичлари ўзаро номуносив; иккинчидан, иммункомпетент хужайралар миқдори номуносивлиги бемор иммун тизимида зўриқиш борлигини кўрсатган; учинчидан, организм иммун тизимидаги битта компонентнинг пасайиши иммунитет бошқа компонентининг ошишини тақозо этган, улар бир бирини ўзаро тўлдирган.

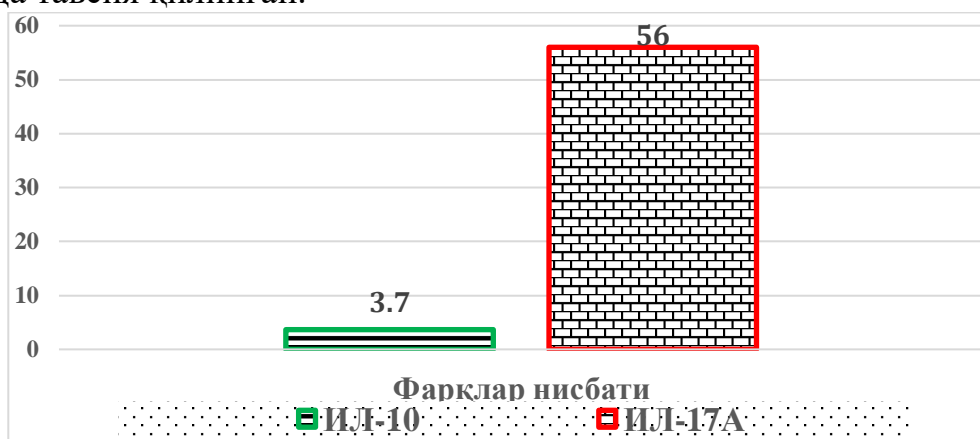
ДТСли беморларда соғлом кишиларга нисбатан эрта фаоллашиш (CD25+-хужайралар) ва хужайраларнинг апоптозга тайёрлиги (CD95+-хужайралар) маркёрлари бўлган лимфоцитлар, табиий киллерларни (CD16+-хужайралар) ўрганиш шуни кўрсатдики, барча хужайралар миқдори беморларда ишончли юқори бўлган. Бу лимфоцитлар фаоллашганини ва иммун тизим патологик жараён туфайли зўриқганини кўрсатган.

Беморларда иккита цитокин аниқланган: ИЛ-17А – яллиғланиш олди цитокини ва ИЛ-10- яллиғланишга қарши цитокин. Соғлом кишилар қон зардобида ИЛ-17А миқдори ўртача  $3,98 \pm 0,51$  пг/мл ни ташкил этганини кўрсатган, беморларда эса бу кўрсаткич 56,0 баравар ошган бўлиб, ўртача  $222,93 \pm 4,74$  пг/мл ни ( $P < 0,001$ ) ташкил этган. ИЛ-10 миқдори текширилган беморларда 3,7 баравар ошишга мойил бўлган-мос равишда ўртача  $65,33 \pm 1,08$  пг/мл ва  $17,60 \pm 1,43$  пг/мл ( $P < 0,001$ ).

Кўриниб турибдики, иккала цитокин кўрсаткичлари ҳам (ИЛ-17А ва ИЛ-10) беморларда меъерий кўрсаткичга қараганда ишончли ортган ( $P < 0,001$ ). Бу

текширилган беморларда инфекцияланган ўчоқда етарли даражадаги патогенлар туфайли яллиғланиш жараёни кучли ривожланганлигини кўрсатган. Таққосланаётган соғлом ва беморлар ўртасидаги фарқ катталиги кўзга ташланган (1-расм).

Ўрганилган иккала цитокин (ИЛ-17А ва ИЛ-10) беморларда назорат гуруҳи кўрсаткичларига қараганда ишончли юқори бўлган, кўрсатилган кўрсаткичларда ўзгаришлар тенденцияси ва йўналиши бир хил бўлган. Ўзгаришлар жадаллиги бўйича фарқлар ИЛ-17А цитокини яллиғланиш олди меъёрий кўрсаткичига қараганда ўртача 56,0 марта (ТЯРС), ИЛ-10 яллиғланишга қарши цитокини эса ўртача 3,7 марта юқори бўлганда жиддий тус олган. Беморларда яллиғланиш олди цитокини фаоллиги яллиғланишга қарши цитокинга қараганда анча юқори. Беморлар қон зардоби таркибидаги ёрқин ўзгаришлар муносабати билан ИЛ-17А ни аниқлаш катта ташхисий аҳамиятга эга, деб ҳисобланган ва у ТЯРС ривожланган ОКИли ДТС бўлган беморларда асоратлар ривожланишини эрта ташхислашнинг қўшимча тести сифатида тавсия қилинган.



**1-расм. Оёқ критик ишемияли диабетик товон синдроми бўлган беморлар ҳамда соғлом кишиларда ИЛ-17А ва ИЛ-10 ўртасидаги фарқ**

Маълумки, ИЛ-10 иммун жавобнинг бош тартибчиси саналади. У яллиғланиш олди цитокинларининг ишлаб чиқарилиши ҳамда макрофаглар ва дендрид ҳужайраларнинг антиген намоён этувчи функциясини бартараф этади, В-ҳужайраларга турлича таъсир этади. В-ҳужайраларнинг IgM ишлаб чиқарувчи плазма ҳужайраларига тақсимланишининг кучайишига хизмат қилади. Киллер ҳужайраларнинг юқори даражаси ҳам ИЛ-10 фаоллашуви ҳисобига рўй бериб, бу НК-ҳужайралар цитотоксинлигини оширишга хизмат қилади. ИЛ-17Ага келсак, унинг кескин ортиши бемор аҳволи оғирлашганда кузатилган, бу эса туғма иммунитетда унинг роли юқори эканлигидан далолат беради. ИЛ-10 концентрациясининг юқорилиги ИЛ-17 га боғлиқ [Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008].

Стационарга тушишда ОКИли ДТС бўлган беморларда иммун тизими кўрсаткичлари турлича ўзгаришларга эга бўлгани аниқланган. Ундан ташқари, клиник, инструментал, лаборатор (жумладан, бактериологик) маълумотлар ўтказилаётган даволаш чоралари заруратини асослаган. Шу муносабат билан текширилган беморларда анъанавий даволаш усуллари ўтказилишидан аввал

ва кейин иммун тизими кўрсаткичлари ўрганилган. Иммунологик текширувлар даволашдан олдин, 3 кундан сўнг ва 10 кундан сўнг ўтказилган.

Анъанавий даво олган, ОКИли ДТС бўлган беморларда хужайра иммунитетни кўрсаткичларини ўрганиш ва баҳолаш шуни кўрсатдики, даволашдан сўнг барча 12 та иммунологик кўрсаткич даволашгача бўлган кўрсаткичлардан бироз ўзгарган. Даволашдан сўнг 10 кун ўтиб ҳам барча кўрсаткичлар даволашдан 3 кун кейинги кўрсаткичлар билан деярли бир хил бўлган. 12 кўрсаткичдан фақат 2 таси назорат кўрсаткичигача етган, бу эса анъанавий давонинг иммун тизими фаолиятини коррекциялаш самарадорлиги паст эканлигини кўрсатган. ОКИ ли ДТС бўлган беморларда В-иммунодефицит қайд этилиб, бу В-тизим, лимфоцитлар, шунингдек IgM, IgA, IgG нисбий ва мутлоқ кўрсаткичларининг миқдорий пасайишида намоён бўлган. Бу тоифадаги беморларни анъанавий даволаш иммунитетни коррекцияловчи ижобий самара бермаган. Ҳатто 10 кундан сўнг ҳам натижалар назорат гуруҳи натижаларига етиб бормаган, бу эса диабетик оёқни анъанавий даволаш усулининг беморлар иммун ҳолатига узоқ муддатли тикловчи таъсир кўрсатмаслигидан далолат берган.

Стационарга келганда ОКИли ДТС бўлган беморда лимфоцитларнинг фаоллашиш (CD25+) ва апоптоз (CD95+) маркёрлари нисбий кўрсаткичи назорат гуруҳиникига қараганда паст бўлган. Ўтказилган анъанавий даволаш тадбирлари юқорида кўрсатилган иммункомпетент хужайраларга исталган ижобий таъсирни кўрсатмаган.

Стационарга келганда яллиғланиш олди (ИЛ-17А) ва яллиғланишга қарши (ИЛ-10) цитокинлар миқдори ишончли юқори бўлган. Ўтказилган анъанавий даволаш бу цитокинлар концентрациясини пасайтирмаган. Бу эса ОКИли ДТС бўлган беморларни анъанавий усулда даволаш нафақат беморларнинг иммун ҳолати кўрсаткичларини коррекция қилмаслигини, балки беморлар яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдорига ижобий таъсир кўрсатмаслигини тасдиқлаган.

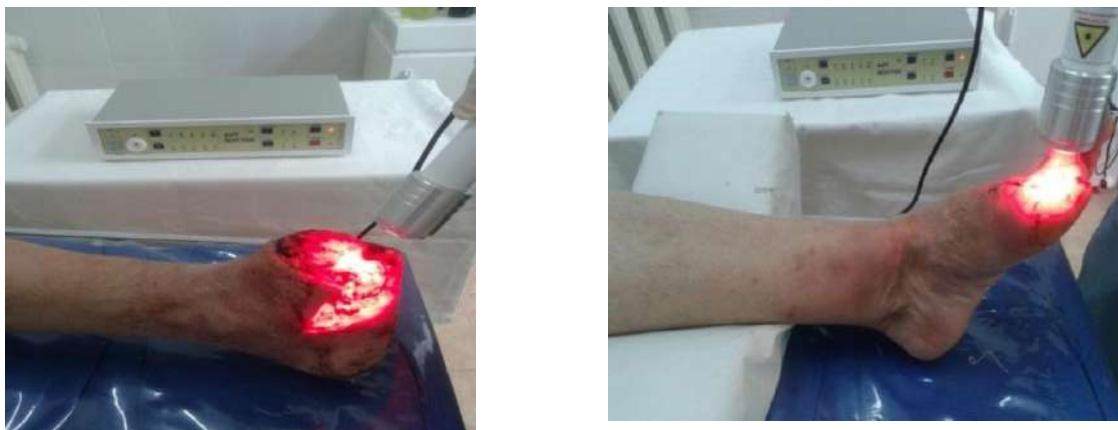
Таъкидлаш жоизки, биринчи гуруҳда даволанган 105 нафар беморнинг 28 тасида (26,7%) анъанавий даволаш усуллари комплексини амалга ошириш фониди товонда патологик жараён жадаллашуви кузатилди, бу беморларнинг ҳаёт кўрсаткичларга кўра оёқларини юқоридан кесиб ташлашга тўғри келган - 17 та беморда (16,2%) оёқ соннинг учдан бир қисмидан, 11 та беморда (10,47%) болдирнинг юқори учдан бир қисмида миопластик ампутациянинг такомиллашган усули бажарилган. 9 (12,8%) нафар беморда ТЯРС фониди септик шок ва полиорган етишмовчилик белгилари ривожланиши кузатилди, бу 7 (10,0%) та ҳолатда ўлимга олиб келган. Иммунологик тадқиқотлар таҳлили кўрсатишича, бу беморларда иммунтанқислик ҳолати ривожланиши кузатилган, бунда ИЛ-17А миқдори даволашгача дастлабки кўрсаткичларга қараганда 5-6 марта ошган. Цитокинларнинг бундай қийматлари ижобий прогноз саналмайди.

**Диссертациянинг «Оёқ критик ишемияли диабетик товон синдроми бўлган беморларни даволашда лазерли фотодинамик терапия қўллашнинг клиник-иммунологик жиҳатлари» деб номланган тўртинчи**

бобида беморларда ЛФДТ ни қўллашнинг тажрибавий ва клиник-иммунологик жиҳатларига эътибор қаратилган.

Тажрибалар натижасига кўра, 10 дақиқа ичида ЛФДТ ни қўллаш ярадан микроорганизмлар унишини критик даражадан камайтириши ва яллиғланишнинг иккинчи босқичга ўтишига таъсир қилишини кўрсатган. Аммо ЛФДТни кўрсатилган дозада қабул қилишни давом эттириш жароҳатнинг 2-босқичига салбий таъсир қилиши оқибатида яра жараёни кечишини ёмонлаштирган. Шунинг учун ЛФДТни қўллаш учун нурлантириш дозасини танлашда дифференциациялашган ёндашув ва жароҳат кечиш фазасини ҳисобга олиш бу муаммоларни ечиш ва даволаш самарадорлигини ошириш имкониятини берган. Йирингли яраларни даволашда жароҳатнинг кечиш босқичини ҳисобга олиб, Офломелид билан бирга ЛФДТни маҳаллий қўллашга дифференциациялашган ёндашув оддий даволаш усулларига қараганда бир қатор ижобий хусусиятларга эга: яра 2 кунга тезроқ инфекциядан тозаланган, 2,5 кун олдин I-фазадан II-фазага ўтган, йирингли-некротик, дисрегенератив асоратлар миқдори камайган, бу эса яра юзасининг тезда битиши ва эпителизациясига олиб келган.

Яра юзаси катта бўлганда ЛФДТ билан нурлантиришнинг полипозицион усули қўлланиб, терминал яра юзаси бўйлаб юргизилган (2-расм).



**2-расм. ТЯРС ОКИли ДТС бўлган беморларда жароҳат юзаси лазерли фотодинамик терапияси**

ОКИли ДТС бўлган беморларда даволаш ўтказилгандан сўнг клиник белгилар йўқолишининг қиёсий кўрсаткичлари (харорат эгри чизиғининг меъёрлашуви, перифокал яллиғланиш ва яра атрофи тўқималари гиперемиясининг қисқариши, маҳаллий шиш камайиши, яра атрофи соҳалари инфильтрацияси) ўзгарган, 2-гуруҳ беморларда барча клиник белгилар ўртача 1-гуруҳ беморларникига қараганда 1-2 кунга эрта яхшиланганини кўрсатган. Бу эса ЛФДТ ёрдамида даволаш бўйича тавсия этилаётган усулнинг клиник самарадорлигини тасдиқлаган.

ОКИли ДТС бўлган 2-гуруҳ беморларда ЛИИ меъёрий кўрстакичларгача пасайиши 1-гуруҳ беморларига қараганда ўртача 3 кунга эртароқ содир бўлган, бу эса ЛФДТ нинг беморларга ижобий таъсир қилишини кўрсатган.

Грамманфий бактериялар униши даволаш бошланганидан сўнг 7-кунга келиб тўхтаган, ваҳоланки граммусбат кокклар, анаэроб микроорганизмлар ва *Candida spp.* 1-гуруҳ беморларда маълум миқдорда 10-кунда ҳам унган. 2-гуруҳ беморларда даволашнинг 3-кунига келиб грамманфий бактериялар унишикузатилмаган, граммусбат кокклар, анаэроблар ва *Candida spp.* даволашнинг 7-кунига келиб идентификация қилинмаган, 7-кундан бошлаб «манфий бактериологик натижа» кузатилган.

ОКИли ДТС бўлган беморлар жароҳатларини даволашга ЛФДТни киритиш ижобий клиник таъсир кўрсатиб, қисқа муддатларда ЙЯК кўзатувчиларига бактерицид таъсир кўрсатиши исботланган.

Шу тариқа, 03 модели «АЛТ ВОСТОК» аппарати ҳамда мителен кўки 0,05% эритма фотосенсибилизаторидан фойдаланиб, комплекс даволашда ЛФДТ ни қўллаш оёқдаги патологик жараёни 26,7% дан 6,7%га тушириш, шунингдек, ўлим билан яқунланишни 10,0% дан 2,88%га қисқартириш имконини берган. Шу билан бирга, бу тоифадаги беморларни стационарда даволаш давомийлиги  $17,5 \pm 3,0$  дан  $12,5 \pm 2,5$  ўрин-кунга қисқарган. Олинган натижалар ОКИли ДТС бўлган беморларнинг яра инфекциясини даволашда ЛФДТни қўллашнинг оптимал чизмасини таклиф қилиш имконини берган.

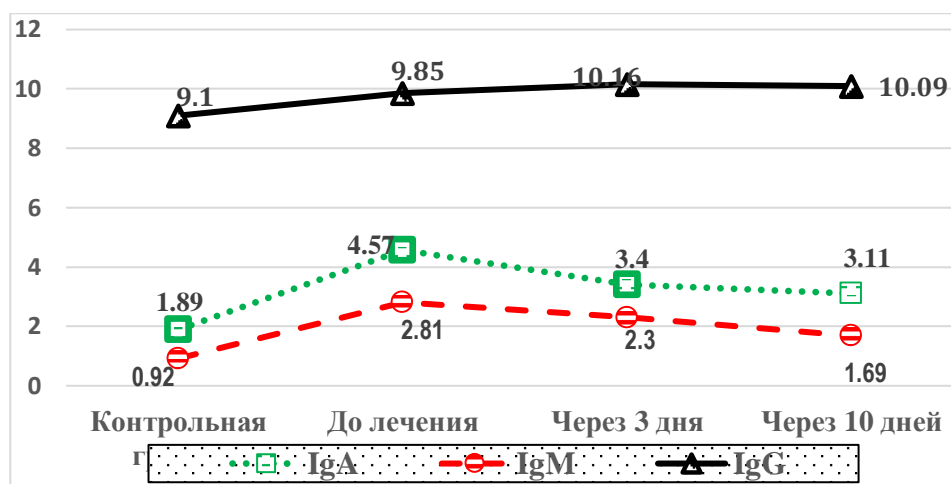
Анъанавий даволаш билан бирга ЛФДТ олган ТЯРС ОКИли ДТС бўлган беморларда хужайра иммунитетини кўрсаткичлари даволашдан сўнг 3 кун ўтиб, даволашгача бўлган параметрларга қараганда ишончли тарзда 1,2-1,6 баравар ошган ( $P < 0,05$  -  $P < 0,001$ ) ва назорат гуруҳи кўрсаткичларига етган. ЛФДТ иммун тизим фаолиятини коррекцияловчи самара берган, бу эса иммункомпетент хужайралар нисбий ва мутлоқ миқдори ишончли ошганлигида ўз ифодасини топган.

Беморларда даволашгача қайд этилган CD20+-хужайраларнинг юқори миқдори ЛФДТ билан даволашдан кейин 3 ва 10 кун ўтиб, назорат ва даволашгача бўлган кўрсаткичларга қараганда мос равишда  $19,42 \pm 1,39\%$  ва  $22,80 \pm 0,96\%$  га ( $P < 0,05$ ) ошган. CD23+-хужайраларнинг нисбий ва мутлоқ кўрсаткичлар бўйича ҳам шундай тенденция кузатилган ( $P < 0,05$ ).

Беморлар қон зардобиддаги IgM, IgA ва IgG ҳам назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан юқори бўлган. Даволашдан сўнг 3 кун ўтиб, ўзгаришлар турлича бўлиб, IgM ва IgG миқдори даволашдан сўнг ишончли ошган бўлса, IgA концентрацияси даволашгача бўлган кўрсаткичга нисбатан пасайган ( $P < 0,05$ ). Даволашдан сўнг 10 кун ўтиб, барча кўрсаткичлар ошишда давом этиб, нафақат даволашгача ( $P < 0,05$ ), балки назорат кўрсаткичларидан ҳам ишончли фарқланиб борган (3-расм).

Бу шундан далолат берадики, даволашдан сўнг 10 кун ўтиб ҳам, беморларда яллиғланиш жараёни ва текширилган беморлар иммун тизимидаги зўриқиш пасаймаган.

Бундай патологияли беморларда фаоллашиш ва апоптоз, НК-хужайралар маркёрлари бўлган лимфоцитлар кўрсаткичлари турлича ўзгарганлигини ва назорат гуруҳи кўрсаткичларидан ишончли фарқ қилишини кўрсатган ( $P < 0,05$ ).



**3-расм. ЛФДТ даволаш динамикасида ОКИли ДТС бўлган беморлар кон зардобиди IgM, IgA ва IgGнинг қиёсий кўрсаткичлари, г/л**

Ўтказилган даволашдан сўнг 3 кун ўтиб, CD25+- ва CD95+-хужайралар кўрсаткичлари ошган (2-жадвал), аммо улар даволашгача бўлган кўрсаткичларга қараганда ишончсиз бўлган ( $P>0,05$ ).

**2-жадвал**

**Анъанавий даволаш фониди ЛФДТ олган ОКИли ДТС бўлган беморларда фаоллашиш ва апоптоз маркёрли лимфоцитлар, табиий киллерлар кўрсаткичлари,  $M \pm m$**

Кўрсаткичлар	Биринчи гуруҳ, n=105	Иккинчи гуруҳ, n=104		
		Даволашгача	Даволашдан сўнг	
			3 кун ўтиб	10 кун ўтиб
CD25+, %	18,53±0,76	15,33±1,19* ↓	16,30±1,08* ↓	15,80±0,92* ↓
CD25+, мкл	362±15	417±32* ↑	496±33* ^↑	424±25* ↑
CD95+, %	26,63±0,92	19,58±1,28* ↓	20,96±1,76* ↓	20,19±1,53* ↓
CD95+, мкл	520±18	527±35 ↑	638±54* ^↑	542±41* ↓
CD16+, %	12,70±0,50	17,82±1,01* ↑	21,69±0,47* ^↑	22,08±0,42* ^↑
CD16+, мкл	248±10	484±27* ↑	660±14* ^↑	593±11* ^↑

Изоҳ: \* - назорат гуруҳи кўрсаткичларига қиёслаганда фарқлинишлар ишончилиги белгиси; ^ - даволашгача ва ундан кейин ишончилик белгиси; ↑, ↓ - назоратгуруҳига қараганда ўзгаришлар йўналиши.

Барча кўрсаткичлар 10 кундан сўнг ҳам назорат гуруҳининг нормал кўрсаткичларига тенглашмаган ( $P<0,05$ ). CD16+-хужайралар даволашдан сўнг ошишда давом этиб, 10 кундан сўнг ҳам назорат кўрсаткичларига етиб келмаган. Анъанавий даволаш фониди ЛФДТ даволашни ўтказиш фаоллашув (CD25+) ҳамда апоптоз (CD95+) маркёрли лимфоцитлар миқдорига ижобий таъсир кўрсатмаган, НК-хужайралар сонини ҳам меъёрлаштирмаган.

ОКИли ДТС беморларда анъанавий даволашда ЛФДТни қўллашгача ва ундан кейин ИЛ-17А ва ИЛ-10 миқдорини ўрганиш шуни кўрсатдики,

даволаш давомида улар турлича ўзгарган. Агар ИЛ-17А даволаш жараёнида аста-секин пасайган бўлса, ИЛ-10 нинг аксинча, ортиши кузатилган. Бу шундан далолат берадики, яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар касаллик ривожланса ортиши, даволашдан сўнг эса меъёрий кўрсаткичга яқинлашиши керак. Аммо, даволашдан сўнг кўрсаткичларнинг меъёрий кўрсаткичга етиши кузатилмаган.

Оёқ критик ишемияли диабетик товон синдроми бўлган беморларда анъанавий даволаш фонида ЛФДТ билан даволашдан олдин ва кейин ИЛ-17А ва ИЛ-10 миқдорини ўрганиш шуни кўрсатдики, касалхонага келиб тушганда беморларда иккала цитокин миқдори ҳам юқори бўлган, аммо даволаш динамикасида турлича йўналишда ўзгарган. Агарда ИЛ-17А даволаш давомида аста-секин пасайса, ИЛ-10 миқдорида 3 кундан кейин ўзгариш сезилмади, 10 кундан сўнг эса пасайишга мойиллик сезилди. Демак, ЛФДТ дан фойдаланиб даволаш ўтказиш клиник белгилар белгиларнинг ижобий динамикасига хизмат қилади, аммо цитокин мақом борасида кутилаётган ижобий ўзгаришлар сезилмайди, бу эса қўшимча даволаш усулларини киритиш зарурлигини кўрсатади.

Иккинчи гуруҳ беморларида ЛФДТ ўтказиш (n=104) фонида клиник ҳолат таҳлили кўрсатишича, беморларнинг 7 (6,7%) тасидагина товон патологик жараёнининг ривожланиши кузатилади, касаллик ривожланиши сабаби оёқ критик ишемияси бўлиб, бу оёқ артерияларининг кўп даражали атеросклеротик шикастланиши билан боғлиқ. 4 (3,8%) та беморга ҳаётий кўрсаткичларга кўра болдирнинг юқори учдан бир қисми даражасида миопластик ампутация бажарилган. 3 (2,88%) та беморда орган дисфункциялари белгиларининг кучайиши фонида юрак фаолияти тўхташи кузатилган бўлиб, бу ўлимга олиб келган. 3 та беморда ИЛ-10 миқдори таҳлили ИЛ-10 миқдорининг кескин ортишини кўрсатади, унинг кўрсаткичи 140 дан 160 пг/мл оралиғида бўлган, бу эса ИЛ-10 миқдори бемор аҳволини башорат қилиши мумкин бўлган мезон бўлиши мумкинлигидан далолат беради.

**Диссертациянинг «Анъанавий даволаш фонида оёқ критик ишемияли диабетик товон синдроми бўлган беморларни перфторан билан даволашнинг клиник-иммунологик жиҳатлари»** деб номланган бешинчи бобида ОКИли ДТС бўлган беморларни комплекс даволаш динамикасида перфторанни қўллаш бўйича клиник-иммунологик тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Перфторан газ транспорти хусусиятига эга субмикрон эмульсия ҳисобланади. У кимёвий жиҳатдан инерт бирикма бўлиб, инсон ва ҳайвон организмда метаболлик ўзгаришларга учрамайди. Перфторан оксигенацияси Бобров усулида эритилгач, стерил шароитларда кислород узатиш билан 20 дақиқа давомида амалга оширилган, ундан сўнг газ анализаторида аппаратнинг кислородга тўйинганлиги текширилган.

Анъанавий даволаш фонида ОКИли ДТС бўлган беморларни перфторан билан даволаш самарадорлигини ўрганиш бўйича ўтказилган клиник-микробиологик текширувлар шуни кўрсатдики, қиёслаш гуруҳидаги



беморларда касаллик бошланишидан 5-7 кун ўтиб, асосий клиник белгилар бартараф этилган, асосий гуруҳ беморларда эса белгилар ишончли тарзда тез йўқолган, бу эса комплекс даволашга префторанни қўшиш юқори клиник самарадорлик кўрсатишини исботлаган. Этиологик агентлар униши, яъни яранинг микроб манзарасига кўра сезиларли фарқлар йўқлиги аниқланган, аммо миқдорий кўрсаткичга кўра асосий гуруҳ кўрсаткичлари таққослаш гуруҳи кўрсаткичларидан фарқ қилиб, ярада унган микроорганизмлар миқдори пасайган. Қиёсий гуруҳ беморларида интоксикация кўрсаткичлари: лейкоцитлар интоксикация индекси, эритроцитлар чўкиш тезлиги (ЛИИ, ЭЧТ) кузатишининг 10-кунига келибгина тикланган, ЭЧТ эса шу пайтга келиб ҳам нормал кўрсаткичларгача пасаймаган. Асосий гуруҳ беморларида интоксикация кўрсаткичлари назорат гуруҳи кўрсаткичларига қараганда жадаллик билан ишончли пасайган, 7-кунга келиб натижалар меъёрий кўрсаткичларга яқинлашган.

Тўқималарнинг кислород билан тўйиниш динамикасини ўрганиш натижалари ( $TcPO_2$ ) кўрсатишича, қиёсий гуруҳ беморларида келиб тушган кунда  $TcPO_2$   $19,5 \pm 2,5$  мм сим. уст. га тенг бўлган. Тўқималарнинг кислородга тўйиниш динамикаси ( $TcPO_2$ ) кўрсатишича, асосий гуруҳнинг барча кўрсаткичлари 3-кундан бошлаб, қиёсий гуруҳ маълумотларига қараганда ишончли юқори бўлган.

Бунда қиёсий гуруҳ беморларида ўртача  $10,0 \pm 1,5$  кунга келиб яра инфекциядан тозаланган. 7-кунга келиб, яра атрофидаги инфилтрат сўрилиши қайд этилган. Бунда грануляция пайдо бўлиши бошланиши 10-кунга келиб кузатилган, даволаниш давомийлиги  $17,5 \pm 3,0$  ўрин-кунни ташкил этган. Асосий гуруҳ беморларда ўртача  $5,0 \pm 1,0$  кунга келиб, яра инфекциядан тозаланган, унга параллел равишда яра атрофидаги инфилтрат сўрилиши кузатилган. Бунда грануляция 7-кунга келиб пайдо бўла бошлаган, эпителизация эса даволашнинг 10-кунига келиб кузатилган. Бунда стационар даволаниш давомийлиги  $14,5 \pm 1,5$  ўрин-кунни ташкил этган.

Амалга оширилган муолажалар давомида назорат гуруҳдаги беморларнинг 28 нафаридан (26,7%) патологик жараён ҳамда ОКИ белгиларининг жадаллашуви кузатилган. Ҳаёт белгиларига кўра қиёсий гуруҳнинг 17 (16,7%) нафар беморидан болдир қисмининг юқори 1/3 сатҳи даражасида оёқ ампутацияси бажарилган, болдир патологик жараёни ва сон артериялар окклюзияси туфайли 11 (10,47%) нафар бемордан соннинг ўрта ва юқори учдан бир қисмигача юқори ампутация бажарилган. Болдир ва сон сатҳида юқори ампутация бажарилган қиёсий гуруҳ беморларининг 7 нафари (10,0%) операциядан сўнг вафот этган. Асосий гуруҳдаги 11 (10,9%) нафар бемордан патологик жараён кескинлашиб, ОКИ белгиларининг жадаллашуви кузатилган. Ҳаётнинг кўрсаткичларга кўра 5 (6,1%) нафар бемордан болдирнинг юқори учдан бир қисмигача оёқ ампутацияси бажарилган, 4 та (4,9%) ҳолатда эса юқори ампутациялар соннинг ўрта ва юқори учдан бир қисмигача бажарилган. 2 (1,96%) та бемордан оёқ панжада кичик жарроҳлик аралашувлари бажарилган. Ушбу гуруҳдаги умумий ўлим ҳолати 4,95% ни ташкил этган.

Даволашнинг кечиши  $17,5 \pm 3,0$  дан  $14,5 \pm 1,5$  ўрин-кунгача пасайганлиги қайд этилган.

Узоқ муддат артерия ичига перфторан юборишни ўз ичига олган таклиф этилган комплекс даволаш усули қисқа муддатда ОКИ белгиларини бартараф этиш, оёқ панжадаги патологик жараён жадаллашувини камайтириш ва ушбу патологиядан ўлим сонини қисқартириш имконини берган.

Анъанавий даволаш усули фонида перфторан билан даволанган ДТСли беморлар хужайра иммунитетини ўрганиш натижалари таҳлили кўрсатдики, даволашгача хужайра иммунитетининг барча кўрсаткичлари турлича йўналишда ўзгарган, барча нисбий кўрстакичлар, CD38+-хужайралар миқдоридан ташқари ишончли пасайган, бу Т-хужайра иммун танқислигидан далолат берган ( $P < 0,05$  -  $P < 0,001$ ). Айтилган даволаш усулидан сўнг барча кўрсаткичлар ишончли ўзгариб, назорат гуруҳи кўрсаткичларига яқинлашган ёки уларга тенглашган. Ўрганилган 12 та кўрсаткичдан 3-кунга келиб, меъёрий кўрсаткичга фақат 3 таси яқинлашган (CD4+-, CD8+-хужайра ва CD4+/CD8+иммунорегулятор индекс нисбий кўрсаткичлари). Даволашдан сўнг 10 кун ўтиб, назорат гуруҳига 3 та кўрсаткич яқинлашган (CD4+-хужайралар нисбий ва мутлоқ миқдори, CD8+-хужайралар нисбий миқдори). Бу далиллар перфторан билан даволаш беморларнинг хужайра иммунитетини кўрсаткичларига ижобий таъсир қилишидан далолат берган, аммо аксарият ҳолларда 3кундан кейин ҳам, 10 кундан кейин ҳам кўрсаткичлар назорат қийматларига яқинлашмаган.

Анъанавий даволаш фонида перфторан билан даволашгача ва даволашдан сўнг диабетик оёқ бўлган беморларда лимфоцитларнинг В-тизими ва гуморалиммуниетет кўрсаткичларини ўрганиш натижалари таҳлиliga кўра, даволашдан кейин кузатувнинг иккала муддатида ҳам (3 ва 10 кундан кейин) кўрсаткичлар ошганлиги кузатилган. Агар 2 та ҳолатда кўрсаткичлар даволашдан сўнг 3 кун ўтиб, ишончли ўзгармаган бўлса, 10 кундан сўнг барча кўрсаткичлар даволашгача бўлган параметрларга нисбатан ишончли ошган. Бу эса перфторанлимфоцитларнинг В-тизимига аста-секин ижобий таъсир қилишидан далолат берган. Ўрганилган 7 та кўрсаткичнинг биронтаси ҳам кузатувнинг барча муддатларида (3 ва 10 кунга келиб) назорат кўрсаткичига яқинлашмаган. Анъанавий даволаш фонида перфторан билан даволаш иммунитетни кўтарган, аммо етарли даражада иммунитетни коррекцияловчи таъсир кўрсатмаган.

Перфторан билан даволаш динамикасида CD25+- ва CD95+-хужайраларнинг нисбий ва мутлоқ кўрсаткичлари беморлар стационарга тушганда ишончли пасайган бўлган, даволашдан сўнг эса ишончли ошган. Агар CD25+-хужайралар даволашдан сўнг 10 кун ўтиб, назорат гуруҳи кўрсаткичларига етган бўлса, CD95+-лимфоцитлар кўрсаткичлари назорат гуруҳи кўрсаткичларидан паст бўлиб қолаверган. CD25+- ва CD95+-хужайралардан фаркли ўлароқ CD16+-хужайралар даволашгача меъёрий кўрсаткичлардан юқори бўлган, даволашдан сўнг эса ошишда давом этиб, назорат гуруҳи кўрсаткичларидан сезиларли фарқланиб борган.

ОКИли ДТС бўлган беморларда ҳужайравий ва гуморал иммунитетдан ташқари цитокин ҳолати (ИЛ-17А ва ИЛ-10) ўрганилган. Натижалар кўрсатишича (3-жадвал), ИЛ-17А ҳам, ИЛ-10 ҳам стационарга тушганда ишончли ошган ( $P < 0,001$ ), даволашдан сўнг беморлар қон зардобида концентрация аста-секин пасайган -3 кундан сўнг  $206,02 \pm 5,34$  пг/л (1,1 марта), 10 кундан сўнг  $93,78 \pm 3,51$  пг/л га (2,4 марта,  $P < 0,001$ ) пасайган. Ушбу кўрсаткич назорат гуруҳи кўрсаткичларидан юқорилигича сақланиб қолган (24,6 баравар,  $P < 0,001$ ). ИЛ-10 да ўзгаришлар биров бошқача бўлган. Даволашгача ушбу цитокин кўрсаткичлари назорат гуруҳига қараганда ошган ( $P < 0,001$ ), беморлар қон зардобида унинг концентрацияси ўсишда давом этиб, даволашдан сўнг 3-кунга келиб  $76,05 \pm 2,50$  пг/л ни ( $P < 0,05$ ), 10-кунга келиб  $123,44 \pm 4,28$  пг/л ни ташкил этган ( $P < 0,001$ ).

### 3-жадвал

#### Перфторан билан даволашда оёқ критик ишемияли диабетик товон синдроми бўлган беморларда цитокинлар кўрсаткичлари, $M \pm m$

Кўрсаткич, пг/мл	Таққослаш гуруҳи, n=105	Даволашгача, n=101	Даволашдан сўнг, n=101	
			3 суткадан сўнг	10 суткадан сўнг
ИЛ-17А,	$3,98 \pm 0,51$	$222,93 \pm 4,74^{* \uparrow}$	$206,02 \pm 5,34^{* \wedge \uparrow}$	$93,78 \pm 3,51^{* \wedge \uparrow}$
ИЛ-10	$17,60 \pm 1,43$	$65,33 \pm 1,08^{* \uparrow}$	$67,05 \pm 2,50^{*}$	$60,44 \pm 4,28^{*}$

Изоҳ: \* - назорат гуруҳига нисбатан кўрсаткичлар ишончилиги белгиси;  $\wedge$  - даволашгача ва ундан кейин ишончилилик белгиси;  $\uparrow, \downarrow$  - назоратга нисбатан ўзгаришлар йўналиши.

Анъанавий даволаш фонида перфторан билан даволашдан олдин ва кейин беморларда цитокинларни (ИЛ-17А ва ИЛ-10) ўрганиш натижалари шуни кўрсатдики, беморлар қон зардобида иккала цитокинлар концентрацияси даволашгача бир неча баравар юқори бўлган. ИЛ-10 яллиғланишга қарши цитокинида биров ўзгачароқ тенденция кузатилди. Даволашгача ушбу цитокин параметрлари назорат кўрсаткичларига қараганда юқори бўлганлигини кўрсатди ( $P < 0,001$ ). Перфторанни қўшиш билан ўтказилган терапия ушбу цитокин синтезига етарли таъсир кўрсатмади. Ва фақат 10 кундан кейингина унинг пасайишига мойиллик сезилди. Бу эса беморнинг организмида яллиғланиш жараёни пасаймаётганлигини, перфторан эса бемор цитокин мақомига етарли даражадаги коррекциялаш самарасини кўрсатмаётганлигини далиллайди.

Диссертациянинг «Оёқ критик ишемияли диабетик товон синдромли беморларни лазерли фотодинамик терапиява перфторан қўллаб комплекс даволашда иммун ҳолат ва даволаш самарадорлигини қиёсий баҳолаш» деб номланган олтинчи боби, ушбу патологияли беморларни ЛФДТ ва перфторан қўллаб комплекс даволаш динамикасидаги клиник-иммунологик текширувлар натижаларини баён қилишга бағишланган.

ОКИли ДТС бўлган беморларни анъанавий даволашда ЛФДТ ва перфторанни комплекс қўлланилганда клиник белгилар (перифокал яллиғланиш ва жароҳат атрофидаги тўқималар гиперемиясининг камайиши, жароҳат атрофидаги шиш ва инфльтрациянинг камайиши) қиёсий гуруҳга

қараганда тезроқ муддатларга камайган. Қиёсий гуруҳга қараганда бу гуруҳдаги беморларда жароҳат кўзгатувчилардан тезроқ тозаланган, унинг атрофидаги инфилтрат тез сўрилган, эпителизация қиёсий гуруҳ беморларига қараганда тез содир бўлган. Қиёсий гуруҳдаги беморларга қараганда асосий гуруҳ беморларида даволаш муддати 1,9 барабар қисқарган. Келтирилган далиллар ДТС бўлган беморларни анъанавий даволашдан кўра таклиф этилаётган даволаш усули самаралироқ эканлигини исботлаган.

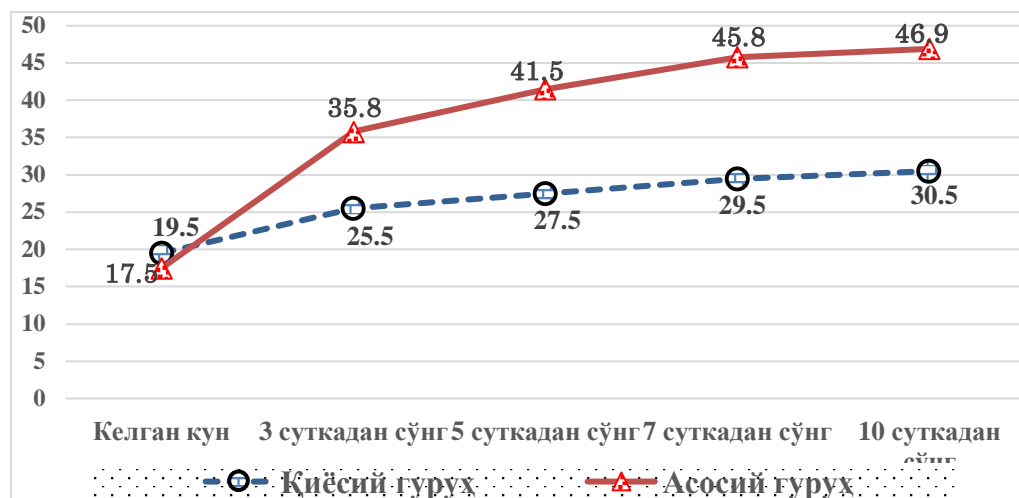
Ушбу беморларда ўтказилган бактериологик текширувлар натижалари кўрсатишича, қиёсий гуруҳда грамманфий бактериялар униши даволашнинг 7-кунига келиб, асосий гуруҳда эса 3-кунга келиб тўхтаган, агар қиёсий гуруҳда грамманфийкокклар ва анаэроблар 10-суткага келиб унган бўлса, асосий гуруҳ беморларида 7-суткага келиб, униш тўхтаган. Иккала гуруҳда микроорганизмлар униши ҳам ишончли фарқланган: қиёсий гуруҳда 10-кунга келиб ҳам  $10^2$  КХҚБ/мл миқдордаги униш кузатилган, асосий гуруҳда эса унишнинг тўхташи 7-кунга келиб қайд этилган. Бу далиллар анъанавий даволаш фониди ЛФДТ ва перфторанни комплексқўлланилганда даволаш юқори бактериологик самара беришини кўрсатган.

Бу беморларда организм интоксикацияси кўрсаткичлари (тана ҳарорати, ЛИИ, ЭЧТ) ўрганилганда, иккала гуруҳдаги беморларнинг барчасида даволашгача кўрсаткичлар меъерий кўрсаткичларга қараганда ишончли юқори эканлигини кўрсатган ( $P < 0,001$ ), аммо ўтказилган даволашдан сўнг бу кўрсаткичлар аста-секин камайган. Шунини айтиш жоизки, кўрсаткичлар бир йўналишда ўзгариш тенденциясига мойил бўлиб, турли даволаш усулларида сўнг турли жадалликда ўзгарган. Анъанавий даволаш (қиёсий гуруҳ) ўтказилгандан сўнг кўрсаткичлар аста-секин пасайган, аммо асосий гуруҳда меъерий кўрсаткичига етиб бормаган, анъанавий даволаш фониди ЛФДТ, перфторанни ўз ичига олган комплекс даволашдан сўнг эса кўрсаткичлар тезда пасайиб, қисқа муддатда меъерга етиб келган. Бу эса ДТС бўлган беморларни даволаш учун таклиф этилган комплекс даволаш усулининг интоксикацияга қарши самарасини исботлаган.

Кейинги босқичда жароҳат атрофи тўқимасининг кислород билан тўйиниш динамикаси натижалари таҳлил қилинган ( $TcPO_2$ ). Олинган натижалар қиёсий жиҳатдан 4-расмда келтирилган. Маълумки,  $45,5 \pm 0,5$  мм. сим. уст. кўрсаткичи яра тўқималарнинг кислородга тўйиниш бўйича меъерий кўрсаткичи саналади. 4-расмдан кўриниб турганидек, ОКИли ДТС бўлган беморларнинг иккала гуруҳида даволанишдан сўнг  $TcPO_2$  динамикаси аввалги паст кўрсаткичдан турли жадалликда бўлсада юқорилаш тенденциясини намоён этган, агарда қиёсий гуруҳда кўрсаткичлар 10-кунга келиб ҳам меъерий даражага етиб келмаган бўлса, асосий гуруҳда бу кўрсаткич даволашнинг 7-кунига келиб, меъерий даражага етган. Яра тўқималарининг кислород билан тўйиниши яхшиланиши унинг битишига ижобий таъсир кўрсатган.

Ўтказилган комплекс даволаш чоралари фониди асосий гуруҳдаги 5 (4,9%) нафар беморда патологик жараён ва ОКИ белгилари жадаллашуви кузатилган бўлиб, бунда ҳаётий кўрсаткичларга кўра 3 нафар (2,94%) беморда болдирнинг юқори учдан бир қисмигача оёқ ампутацияси бажарилган, 2 та

ҳолатда эса (2,5%) соннинг ўрта учдан бир қисмигача юқори ампутация амалиётини бажаришга мажбур бўлинган.



**4-расм. Диабетик товон синдроми бўлган беморларда тўқималарни кислород билан тўйинишининг қиёсий динамикаси ( $TcPO_2$ ), мм сим. уст.**

Комплекс даволаш (ЛФДТ, перфторан) ўтказилгандан сўнг ДТС бўлган беморларда иммунитетнинг Т-бўғини кўрсаткичларини ўрганиш таҳлили шуни кўрсатдики, таклиф этилган комплекс даво иммун тизим фаолиятини коррекцияловчи юқори самарадорликка эга бўлиб, бу самарадорлик лимфоцитларнинг Т-тизими иммункомпетент хужайраларининг функционал ва миқдорий фаоллигида ўз ифодасини топган. Барча кўрсаткичлар таклиф этилган усулда даволашнинг 3-суткасига келиб назорат гуруҳи кўрсаткичларига етган ва даволашдан сўнг 10 сутка ўтиб ҳам барқарор юқори даражада сақланиб турган. Беморлар лимфоцитларнинг Т-тизими ҳамда гуморал иммунитетни ўрганилганда айни ўзгаришлар тенденцияси кузатилган. Даволашдан кейин CD20+- ва CD23+-хужайраларнинг нисбий кўрстакичлари ишончли ошиб ( $P < 0,001$ ), бу хужайралар нормал кўрсаткичларининг юқори чегарасига етиб борган (4-жадвал).

Комплекс даволашдан (ЛФДТ, перфторан) олдин ва даволашдан сўнг ДТС бўлган беморларда лимфоцитларнинг В-тизими ва гуморалиммунитет кўрсаткичларини ўрганиш кўрсатишича, барча кўрсаткичлар 3-кундан сўнг тикланиб, комплекс даводан сўнг ҳам барқарор юқори даражада сақланиб турган. Лимфоцитларнинг Т-тизими кўрсаткичлари каби В-тизими ҳамда гуморалиммунитет даволашдан сўнг ўзгаришлар жадаллигининг юқорилиги, иммункомпетент хужайралар миқдорининг кўплиги, текширилган ОКИли ДТС бўлган беморлар иммун тизими бўғинлари барча кўрсаткичлари меъёрлашуви билан тавсифланган.

Комплекс даволашдан сўнг 3 сутка ўтиб, ўзгаришларнинг юқори жадаллиги ҳамда уларнинг 10 сутка ўтиб ҳам сақланиб туриши ОКИли ДТС бўлган беморларда фаоллашиш, апоптоз маркёрли лимфоцитлар ҳамда НК-хужайралар миқдорида ҳам кузатилган. Ўтказилган комплекс даволашдан сўнг улар миқдори ишончли юқори бўлиб, назорат гуруҳи кўрсаткичларига

(CD25+- ва CD95+-хужайралар) етган ва меъерий қийматларга нисбатан юқорилигича сақланиб турган ( $P < 0,001$ ).

#### 4-жадвал.

#### Комплекс даволаш динамикасида диабетик товон синдроми бўлган беморларда лимфоцитларнинг Т-тизими ва гуморал иммунитет кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи, n=105	Даволашгача, n=102	Даволашдан сўнг, n=102	
			3 суткадан сўнг	10 суткадан сўнг
CD20+, %	19,42±1,39	22,80±0,96*↑	28,48±0,30* ^↑	30,27±0,29* ^↑
CD20+, мкл	379±27	619±26*↑	769±8* ^↑	919±9* ^↑
CD23+, %	12,86±0,50	19,25±1,48*↑	24,96±0,29* ^↑	27,45±0,38* ^↑
CD23+, мкл	251±10	523±40*↑	674±8* ^↑	834±12* ^↑
IgM, г/л	0,92±0,04	2,65±0,05*↑	3,74±0,29* ^↑	4,20±0,06* ^↑
IgA, г/л	1,89±0,08	4,26±0,12*↑	3,71±0,03* ^↑	3,90±0,05* ^↑
IgG, г/л	9,10±0,27	9,61±0,09*↑	12,76±0,08* ^↑	14,15±0,05* ^↑

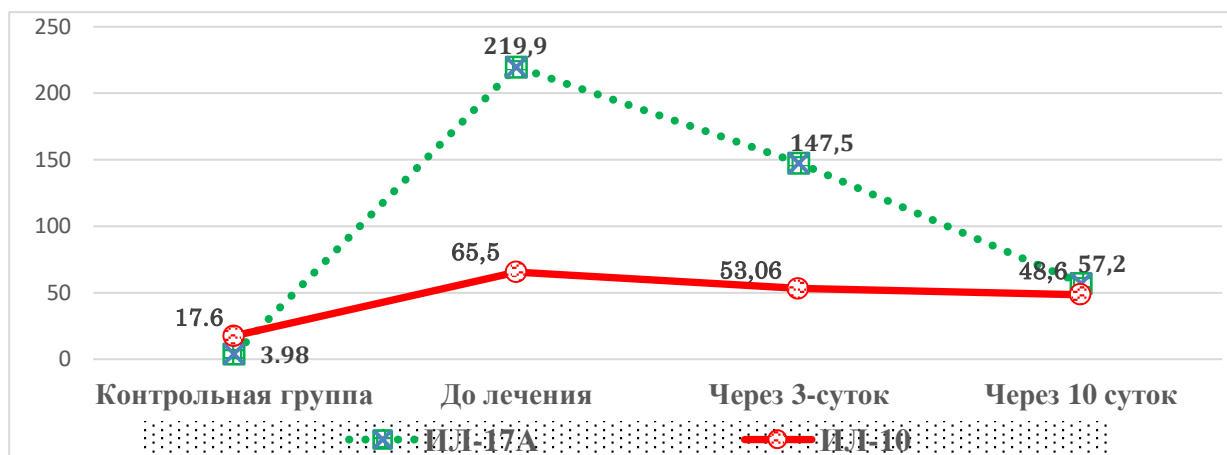
Изоҳ: \* - назорат гуруҳига нисбатан кўрсаткичлар ишончилиги белгиси; ^ - даволашгача ва ундан кейин ишончилик белгиси; ↑, ↓ - назоратга нисбатан ўзгаришлар йўналиши.

Бу тоифадаги беморларда яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг ўзгаришга мойиллиги аввалги даволаш усуллари билан деярли бир хил бўлган, фақат ўзгаришлар жадаллиги юқори бўлган.

Олинган натижалар 5-расмда яққол кўрсатилган. 5-расмда келтирилган кесимма беморлар организмда цитокинларнинг ўзаро боғлиқлигини кўрсатган. ДТС бўлган текширилган беморлар қон зардобиди ИЛ-17А ва ИЛ-10 концентрациясини ўрганиш натижалари шуни кўрсатганки, ўтказилган комплекс даволаш натижасида ИЛ-17А ва ИЛ-10 концентрациялари ишончли пасайган. Таклиф этилган комплекс даволаш усули яллиғланиш олдида яллиғланишга қарши цитокин концентрациясини пасайтириб, шу тариқа яллиғланиш жараёнини тезда тўхтатиши, бемор умумий аҳволи яхшиланишини исботлаган. Келтирилган далил беморларда ОКИли ДТС кечишининг асосий иммунопатогенетик жиҳатларидан бири эканлигини кўрсатган. ОКИли ДТС бўлган беморларда жароҳат кечиши жараёнини баҳолашга дифференциал ёндошиш мақсадида комплекс клиник баҳолаш муҳим аҳамият касб этади, бу эса жароҳатдаги кечадиган жараён ҳолатини баҳолаш ҳамда истиқболини белгилаш имконини берган.

Беморларда жароҳат кечиши жараёни ҳолати ва характерини баҳолаш бўйича истиқболни белгиловчи балли шкалани ишлаб чиқишда қуйидаги талаблар эътиборга олинган: жароҳат жараёни кечиши оғирлигини оқилона баҳолаш; даволаш усули самарадорлигини аниқлаш мақсадида жароҳатдаги

жараён кечишини таклиф этилаётган усулда баҳолаш тизимини қўллаш мумкинлиги; динамикада жароҳатда жараён кечишини баҳолаш имконияти.



**5-расм.ОКИли ДТСбўлган беморларда комплекс даволашгача ва даволашдан кейин цитокинлар аниқланиш ҳолати, пг/л.**

Жароҳатдаги жараён кечишини баҳолашнинг балли тизимига қуйидагимезонлар киритилган: жароҳат атрофидагигиперемия; инфильтрация; жароҳат соҳасида оғриқ; жароҳатдан ажралаётган ажралма характери;жароҳатдан қўзғатувчилар униш даражаси; жароҳатдаги рН муҳит; жароҳат атрофидаги тўқималарнинг кислород билан тўйиниши; қон зардобида яллиғланиш олди (ИЛ-17А) ваяллиғланишга қарши (ИЛ-10) цитокинлар миқдори; ТЯРС белгилари. Натижа кўрсатилган мезонлар рақамларини (балл) қўшиш орқали баҳоланган.

Жароҳат жараёни кечиши истиқболини белгилаш клиник-лаборатор ҳолати шкаласини баҳолаш қуйидагича: 0-9 балл -жароҳатдаги жараён силлиқ кечмоқда (асоратлар ривожланиши хавфи минимал даражада);10-15 балл - истиқболи яхши, аммо жароҳатдаги жараён коррекцияга муҳтож (асоратлар ривожланиши хавфи бор);15-20 балл -жароҳат кечиши истиқболи яхши эмас (патологик жараён авж олиши ва асоратлар пайдо бўлиши эҳтимоли бор); 21-28 балл -истіқбол ёмон (хаётий кўрсатмаларга кўра патологик жараён оёқ ампутацияси билан яқунланиши хавфи бор, септик шок, полиорган дисфункция ривожланиши хавфи юқори).

## ХУЛОСА

1. ОКИли ДТС бўлган беморларда CD3+-, CD4+-, CD8+-хужайралар миқдори ишончли даражада пастлиги, CD16+-, CD20+-, CD23+-, CD25+-, CD38+- ва CD95+ кўрсаткичларининг эса ишончли равишда юқори эканлиги аниқланди. Текширилган беморлар қон зардобида IgM, IgA ва IgG миқдори текширилганда улар кўрсаткичларининг ҳам ошишига мойиллик кузатилди.

2. ОКИли ДТС бўлган беморларда ИЛ-17А меъёр кўрсаткичларига нисбатан 56,0 марта, ИЛ-10 эса 3,7 марта юқорилиги қайд этилди, демак, беморларда яллиғланиш олди цитокинларининг фаоллиги яллиғланишга қарши цитокинларга қараганда ишонарли юқори. Анъанавий даволаш

иммунокомпетент ҳужайраларга, ИЛ-17А ва ИЛ-10 миқдорига ижобий таъсир кўрсатмади.

3. Беморларни комплекс даволашда ЛФДТни маҳаллий қўллаш клиник белгиларни бартараф этиш муддатларини пасайтирди, яра юзаси сатҳини кичрайтирди, бактерицид ва иммун тизимни коррекцияловчи таъсир кўрсатди. Ҳужайравий иммунитет кўрсаткичлари даволашдан кейин даволашгача бўлган кўрсаткичларга қараганда 1,2-1,6 баравар ошди, В- ҳужайравий бўғин ва гуморал иммунитет кўрсаткичлари юқориликгача қолди. Анъанавий даволашда ЛФТД нинг қўлланилиши лимфоцитларнинг фаоллашув маркёрлари ва апоптозга ижобий таъсир кўрсатмади. Даволаш жараёнида ИЛ-17А цитокин кўрсаткичининг пасайиши, аксинча ИЛ-10 цитокин кўрсаткичининг ошиши кузатилди.

4. Анъанавий даволашда перфторан перфузияси терапиясининг қўлланилиши ишонарли клиник, микробиологик самара бериб, мажбурий юқори ампутацияларни 26,7% дан 10,9% га, ўлимни эса 10,0% дан 4,95% га камайтириш имконини берди. Иммун тизими Т-ҳужайравий бўғини кўрсаткичлари динамикада назорат гуруҳи кўрсаткичларига яқинлашди. В-лимфоцитлар тизими иммунокомпетент ҳужайралари ва иммунглобулинлар миқдори ошишига мойиллик сезилди, ИЛ-17А ва ИЛ-10 цитокинлар кўрсаткичлари назорат гуруҳи цитокинлар кўрсаткичларига етмади. Бу эса перфторан цитокин кўрсаткичлари ҳолатига коррекцияловчи таъсир кўрсатмаслигини исботлади.

5. Анъанавий даволашда перфторан ва ЛФДТни бирга маҳаллий қўллаш мажбурий юқори ампутацияларни 26,7% дан 4,9% га, ўлим кўрсаткичини 10,0% дан 2,5% гача камайтириш имконини берди, клиник белгилар тез бартараф этилди, юқори бактерицид ва интоксикацияга қаршисамара кузатилди. Иммун тизимининг барча бўғинларига ишонарли ижобий таъсир кузатилиб, даволашдан сўнг 10 кун ўтиб ҳам улар меъёр даражасида сақланиб қолди. Ушбу тавсия этилган комплекс даволашнинг юқори ва барқарор таъсири қайд этилди.

6. Комплекс даволаш ўтказилгандан сўнг яллиғланиш олди ва яллиғланишга қарши цитокинлар миқдори ишончли пасайди. Келтирилган далиллар текширилган беморларда ОКИли ДТС кечиши натижалари истиқболлини белгилашнинг асосий иммунопатогенетик жиҳатларидан бири эканлиги исботланди.

7. Илк бора яра жараёни кечиш ҳолатини клиник-лаборатор баҳолаш истиқболлини белгилаш шкаласи ишлаб чиқилди. Бу шкала яра четлари гиперемияси, атрофи инфильтрацияси, оғрик, ярадан чиқаётган ажралма характери, қўзғатувчилар униш даражаси, яра рН муҳити, яра четларининг кислород билан тўйиниши ( $\text{TcrO}_2$ ), бемор қон зардобиди ИЛ-17А ва ИЛ-10 миқдори, ТЯРС белгилари каби баҳолаш мезонларини ўз ичига олган.



**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ  
DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ  
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ИНСТИТУТЕ ИММУНОЛОГИИ И  
ГЕНОМИКИ ЧЕЛОВЕКА**

---

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**ХАМДАМОВ БАХТИЁР ЗАРИФОВИЧ**

**ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ  
ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ С  
КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

**14.00.36 – Аллергология и иммунология  
14.00.27 - Хирургия**

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ  
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2020**

**Тема докторской (DSc) диссертации зарегистрирована в высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2020.2.DSc/Tib448**

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте  
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.immunology.uz](http://www.immunology.uz)) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

<b>Научные консультанты:</b>	<b>Нуралиев Неккадам Абдуллаевич</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Ахмедов Рахмат Махмудович</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Уразметова Маиса Дмитриевна</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Хакимов Мурод Шавкатович</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Симбирцев Андрей Семёнович (Россия)</b> Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Кубанский государственный медицинский университет (Россия)</b>

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года в \_\_\_ часов на заседании разового научного совета на основании Научного совета DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 при Институте иммунологии и геномики человека (Адрес: 100060, г.Ташкент, ул. Я.Гулямова, 74. Тел.факс: (99871) 233-08-55, e-mail [immunologiya@qip.ru](mailto:immunologiya@qip.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института иммунологии и геномики человека (зарегистрирована за №\_\_\_) (Адрес: 100060, г.Ташкент, ул. Я.Гулямова, 74. Тел.факс: (99871) 233-08-55).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 года.

(реестр протокола рассылки №\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 2020 года).

**Т.У.Арипова**  
Председатель научного совета по присуждению учёных степеней,  
доктор медицинских наук, профессор, академик

**З.С.Камалов**  
Ученый секретарь научного совета по присуждению  
учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**У.П.Набиева**  
Председатель научного семинара при научном совете  
по присуждению ученых степеней,  
доктор медицинских наук

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В настоящее время в мире многое достигнуто в области лечения синдрома диабетической стопы (СДС), разработаны мультидисциплинарные подходы к лечению. Однако, несмотря на все достижения количество ампутаций ног при диабете растёт. «...Каждый час в мире 55 больных диабетом теряют нижнюю конечность, а в экономически развитых странах варьирует от 13,7 до 32,3 на 100 тыс. населения, что в свою очередь сопровождается высоким уровнем смертности, затратами на лечение и реабилитацию...»<sup>1</sup>. Исследованиями установлены, что «...течение раневого процесса сопровождается динамичной сменой многообразных биологических реакций организма, подверженных влиянию большого количества как эндогенных, так и экзогенных факторов, которые определяют гладкое заживление раны или развитие различных осложнений...»<sup>2</sup>. Одной из актуальных проблем на сегодняшний день, требующая от специалистов необходимости своего решения, является разработка иммунопатогенетических механизмов повышения эффективности, проводимых оперативных и лечебных мероприятий у больных сахарным диабетом осложненный синдромом диабетической стопы встречающихся среди населения развитых стран мира.

В мировом масштабе проводятся научные исследования, направленные на разработку новых подходов к определению иммунопатогенетических аспектов ранней диагностики и прогнозирования исходов лечения синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей. В связи с этим проводится сравнительное обоснование различных методов лечения и профилактики этих заболеваний у больных с сахарным диабетом. Особое значение имеет оценка взаимосвязи показателей иммунной системы больных и клинических проявлений, а также разных фаз заживления раны у больных синдромом диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей, также улучшение качества жизни данной категории больных. Локальная лазерная фотодинамическая терапия предполагает разработку оптимальной схемы ее применения с учетом фазы течения раневого процесса и действия на иммунную систему организма. Особое значение при этом имеет оценка клинимо-иммунологической эффективности сочетанного применения перфторана и лазерной фотодинамической терапии в лечении синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей и синдромом системной воспалительной реакции.

На сегодняшний день коренное улучшение системы здравоохранения в Республике Узбекистан направлено на приведение медицинской системы к требованиям мировых стандартов здравоохранения, снижению заболеваний синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей в различных регионах нашей страны, ставится цель, определяющих ряд задач

<sup>1</sup> Бенсман В.М. Хирургия гнойно-некротических осложнений диабетической стопы. Руководство для врачей. - Москва, 2015. - С.495

<sup>2</sup>Hiroki Ueno, Shinya Fukumoto, Hidenori Koyama et al. Regions of Arterial Stenosis and Clinical Factors Determining Transcutaneous Oxygen Tension in Patients with Peripheral Arterial Disease // J Atheroscler Thromb, - 2010. - Vol.17. - P.858-869.

«...путем повышения эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний...»<sup>3</sup>. Эти задачи позволяют специалистам нашей страны выявлять иммунопатогенетические аспекты ранней диагностики и прогнозирования исходов лечения синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей, снизить число инвалидности и смертности.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит реализации задач, определенных Указах Президента Республики Узбекистан УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, УП-5590 «О мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, Постановлении Президента Республики Узбекистан ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах» от 20 июня 2017 года, Распоряжении Президента Республики Узбекистан №5274 «Об организации критического изучения и подготовки предложений по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения» от 10 мая 2018 года и других, официально принятых нормативно-правовых актах.

**Соответствия исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике.** Настоящая диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан. VI. «Медицина и фармакология».

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации**<sup>4</sup>. Исследованиями направленными на усовершенствование методов оценки иммунопатогенетических аспектов прогнозирования исходов лечения синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей занимаются и продолжают проводить научные исследования ведущие мировые научные центры и высшие учебные заведения, такие как: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, University of California (США); South Bohemian University, Institute of Microbiology Czech Academy of Sciences (Чехия), University Medical Center Utrecht, University of Groningen (Нидерландия), University of Korea (Корея), National Yang-Ming University (Таиланд), Universidade Estadual Paulista, Universidade Federal de Minas Gerais (Бразилия); University of Nottingham (Великобритания), Medical University of Warsaw (Польша); Medizinische Universität Wien (Австрия); Institute of Medical Microbiology and Hospital Epidemiology (Германия); University of Tokyo

---

<sup>3</sup>Постановление президента Республики Узбекистан №ПП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

<sup>4</sup>Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи [www.lstmed.ac.uk](http://www.lstmed.ac.uk), [www.otago.ac.nz](http://www.otago.ac.nz), [www.ufl.edu](http://www.ufl.edu), [www.snu.ac.kr](http://www.snu.ac.kr), [www.ibis-sevilla.es](http://www.ibis-sevilla.es), [www.ox.ac.uk](http://www.ox.ac.uk), [www.umd.edu](http://www.umd.edu), [www.unimelb.edu.au](http://www.unimelb.edu.au), [www.uzh.ch](http://www.uzh.ch), [www.auf.edu.ph](http://www.auf.edu.ph), [www.lshtm.ac.uk](http://www.lshtm.ac.uk), [www.cam.ac.uk](http://www.cam.ac.uk), [www.duke.edu](http://www.duke.edu), [www.nibmg.ac.in](http://www.nibmg.ac.in), [www.nie.gov.in](http://www.nie.gov.in), [www.sanger.ac.uk](http://www.sanger.ac.uk), [www.cgu.edu.tw](http://www.cgu.edu.tw), [www.infectology.uz](http://www.infectology.uz) сайтлар асосида ишлаб чиқилган

(Япония); Instituto de Salud Carlos III (Испания); University of Perugia (Италия); Qingdao University (Хитой); National University of Ireland (Ирландия); Skane University, University of Lund (Швеция); ФГБУ НМИЦ хирургии имени А.В.Вишневого (Российская Федерация); Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени Ё.Х.Туракулова; Институт Иммунологии и геномики человека АН РУз; Бухарский государственный медицинский институт; Ташкентская медицинская академия (Узбекистан).

Получены научные результаты по обоснованию и усовершенствованию иммунопатогенетических аспектов прогнозирования исходов лечения синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей в том числе: обоснованы воздействие иммунной системы организма на результаты и исходы течения синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей (University of California, США); обоснованы возникновение значительного экономического ущерба государств в связи проведением за год более миллиона ампутаций по поводу синдрома диабетической стопы приводящих к развитию различных видов инвалидности (South Bohemian University, Чехия); оценено место аэробных и анаэробных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов на формировании и развитии синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей (Discipline of Microbiology, National University of Ireland, Ирландия); доказана необходимость проведения хирургических операций при сосудистых осложнениях сахарного диабета II типа (University Medical Center Utrecht, Нидерландия); расширились возможности проведения ампутаций на уровне стопы у госпитализируемых больных с глубокими поражениями опорно-двигательного аппарата при сахарном диабете (Catholic University of Korea, Корея); доказано что создание амбулаторных условий и выделение инвестиций направленных на улучшение качества жизни пациентов сахарным диабетом приводит к уменьшению количества развития синдрома диабетической стопы (Universidade Federal de Minas Gerais, Бразилия); доказано клинко-микробиологическая, иммунологическая эффективность физических и химических методов лечения больных синдромом диабетической стопы (Microbiology Section, Department of Experimental Medicine, University of Perugia, Италия; Instituto de Salud Carlos III, Испания, Институт иммунологии и геномики человека АН РУз); проведены исследования по определению факторов риска развития СДС, прогнозирования его исходов у больных сахарным диабетом (НМИЦ хирургии имени А.В.Вишневого, РФ); усовершенствованы методы профилактики язвообразования и предотвращения ампутаций нижних конечностей с учётом качества жизни у больных сахарным диабетом (РСНПМЦЭ имени Ё.Х.Туракулова, Узбекистан); изучены и раскрыты иммунопатогенетические аспекты прогнозирования исходов лечения синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей (Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан).

В мире для обоснования иммунопатогенетических аспектов прогнозирования исходов лечения СДС с КИНК ведутся научные исследования по следующим приоритетным направлениям, в том числе, оптимизации иммунных нарушений при критических ишемиях нижних конечностей, усовершенствованию методов применения перфторана для обеспечения выживаемости конечности, обоснованию эффективности комплексного применения перфторана и лазерной фотодинамической терапии в лечении синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей синдромом системной воспалительной реакции, оценке цитокинового статуса у больных до и в процессе комплексного лечения, определению их места в прогнозировании течения и исходов заболевания, разработке шкалы прогнозирования исходов течения раневого процесса у больных синдромом диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей.

**Степень изученности проблемы.** В мире страдает сахарным диабетом более 450 миллионов человек, из которых у  $\frac{1}{4}$  части больных развивается СДС (Бенсман В.М., 2015; Дедов И.И., 2017, Корейба К.А., 2019). Несмотря на очевидные успехи в лечении осложненного СДС, частота высоких ампутаций во многих специализированных лечебных учреждениях, достигает 30% (Бабаджанов Б.Д., 2019). С высокими ампутациями нижних конечностей связана послеоперационная летальность диабетиков, составляющая 6-35% (Амирасланов Ю.А., 2015; Камалов Т.Т., 2018; Митиш В.А., 2019).

Сахарный диабет, извращает углеводный, жировой и белковый обмен и запускает метаболические, сосудистые нейропатические, нейроишемические и остеоартропатические механизмы, которые приводят к развитию СДС. Гипергликемия ведёт к структурной патологии сосудистой, нервной, иммунной систем (Киршина О.В., 2018; Megallaa Magdy H., 2019). Поражение сосудов при диабете встречается в виде микроангиопатии, когда повреждается система микроциркуляции и макроангиопатии при развитии окклюзионно-стенотического процесса в артериях крупного и среднего калибра. Признаки КИНК зависят от уровня сужения или окклюзии артерии и степени развития коллатерального кровообращения, что при развитии гнойно-некротических процессов у больных сахарным диабетом имеет принципиальное значение (Мизин А.Г., 2017). После ликвидации критической ишемии, достигнутой лечением, происходит восстановление микрососудов за счёт пролиферации эндотелиоцитов (неокапилярогенез), которое способствует сохранению конечности.

Нарушение транспорта кислорода усугубляются под воздействием острого гнойного воспаления, что ведет к ещё большему ухудшению микроциркуляции на фоне диабетической ангиопатии (Покровский А.В., 2018., Hingorani A. et al. 2016). Макроангиопатия, ведущая к декомпенсированной ишемии, осложняется развитием влажной гангрены конечности. Она всегда развивается в результате присоединения анаэробной и гнилостной инфекции (Галстян Г.Р., 2015). Из ран больных сахарным диабетом высевается полиморфная условно-патогенная микрофлора (УПМ).

Отмечается устойчивость этой нозокомиальной инфекции к антибиотикам, повышение её патогенности и вирулентности (Блатун Л.А., 2017). У больных СДС имеются нарушения иммунного ответа, развивается вторичный иммунодефицит (Земляной А.Б., 2003), снижается иммунологическая реактивность, уменьшается число Т-лимфоцитов и их регуляторных субпопуляций (Пиксин И.Н., 2015). Такие же нарушения встречаются в системе В-лимфоцитов и факторов неспецифической резистентности (Хаитов Р.М. и соавт., 2013).

По мнению авторов недавних исследований в Узбекистане, основной концепцией лечения гнойных ран считается патогенетический подход (Байбеков И.М., Байбеков А.И. 2011; Бубенчикова В.Н., 2013); фотодинамическая терапия (ФДТ) является одним из перспективных методов лечения пациентов с ГВЗ (Дербенев В.А., Раджабов А.А., 2017); для лечения гнойных ран эффективность ЛФДТ не зависит от спектра чувствительности микроорганизмов к антибиотикам, она является губительной даже для антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов (Муродов А.С., Садыков П.П., 2012); применение ЛФДТ гнойных ран мягких тканей является перспективной разработкой, которая повышает успех в лечении гнойных процессов мягких тканей, является патогенетически и экономически обоснованным (Толстых П.И., 2014; Тешаев О.Р., 2016); усовершенствованные методы профилактики появлений ран в стопе и ампутаций конечностей с учетом качества жизни больных сахарным диабетом.

Вышеуказанное определяет актуальность разработки патогенетически обоснованных методов лечения которое действуя на все звенья патологического процесса, а также прогнозирования исходов течения заболевания с изучением иммунного статуса организма может способствовать улучшению результатов лечения, прогнозирования течения и исходов заболевания у больных СДС с КИНК.

**Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего учебного заведения, где выполнена диссертация.** Выполнение настоящей диссертационной работы запланирована по плану и темы научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института 02.2018.DSc.003 «Разработка новых подходов ранней диагностики, лечения и профилактики предпатологических и патологических состояний организма в условиях жаркого климата Бухарского региона» (2017-2021 гг.).

**Цель исследования.** Изучение иммунопатогенетических аспектов прогнозирования исходов лечения синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей.

**Задачи исследования:**

оценить влияние критической ишемии нижних конечностей с синдромом системной воспалительной реакции при синдроме диабетической стопы на иммунный статус больных;

определить взаимосвязь патологических изменений в стопе с выраженностью критической ишемии нижних конечностей, синдрома

системной воспалительной реакции и иммунологических нарушений организма и разработать метод иммунодиагностики;

оценить эффективность влияния локальной лазерной фотодинамической терапии на раневую инфекцию, иммунный статус и предложить оптимальную схему его применения с учётом фазы течения раневого процесса;

определить эффективность применения перфторана в коррекции критической ишемии нижних конечностей, иммунологических нарушений, выживаемости конечности и предложить усовершенствованный способ их применения;

провести оценку эффективности комплексного применения перфторана и лазерной фотодинамической терапии в лечении синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей и синдромом системной воспалительной реакции;

оценить цитокиновый статус у больных до и в процессе комплексного лечения, а также определить их место в прогнозировании течения и исходов раневого процесса у больных с данной патологией;

разработать патогенетически обоснованную шкалу прогнозирования исходов течения раневого процесса у больных с данной патологией.

**Объектом исследования** явились 412 больных синдромом диабетической стопы с критической ишемией нижней конечности с синдромом системной воспалительной реакции в возрасте 39 до 85 лет, которые находились под наблюдением в Бухарском областном многопрофильном медицинском центре 2009-2019 года.

**Предметом исследования** явились периферическая кровь и её сыворотка для иммунологических и биохимических исследований, гнойные выделения из раны для бактериологических исследований, а также белые беспородные крысы для экспериментальных исследований.

**Методы исследования.** В диссертационной работе были использованы клинические, иммунологические, бактериологические, экспериментальные, гематологические, инструментальные и биохимические, статистические методы исследования.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые выявлено достоверное отрицательное влияние критической ишемии нижних конечностей синдромом системной воспалительной реакции при синдроме диабетической стопы на показатели иммунной системы (снижение CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-клеток и повышение CD16<sup>+</sup>-, CD20<sup>+</sup>-, CD23<sup>+</sup>-, CD25<sup>+</sup> -, CD38<sup>+</sup> -, CD95<sup>+</sup> клеток) больных в сравнительном аспекте;

впервые доказана ценность показателей клеточного и гуморального иммунитета и цитокинового статуса (IL-17A, IL-10) в прогнозировании течения и исходов у больных с критической ишемией нижних конечностей с синдромом системной воспалительной реакции при синдроме диабетической стопы;

впервые установлена взаимосвязь патологических изменений в стопе с выраженностью критической ишемии нижних конечностей, синдромом



системной воспалительной реакции, иммунологических нарушений организма и на их основе разработан метод иммунодиагностики;

впервые показана клинико-иммунологическая, микробиологическая эффективность локального применения лазерной фотодинамической терапии на раневую инфекцию (грамотрицательные бактерии, грамотрицательные кокки, анаэробные, *Candida spp.*), иммунный статус и предложена на ее основе оптимальная схема его применения с учётом фазы течения раневого процесса;

впервые доказана клинико-иммунологическая эффективность применения перфторана в коррекции критической ишемии нижних конечностей, иммунных нарушений, выживаемости конечности и предложен усовершенствованный способ его применения;

впервые разработана патогенетически обоснованная прогностическая шкала клинико-лабораторной оценки состояния течения раневого процесса которая состоит из следующих критериев оценки: гиперемия краев раны, инфильтрации вокруг раны, боль в области раны, характер отделяемого из раны, уровень микробной обсемененности раны, pH раневой среды, насыщение кислородом краев раны ( $T_{SpO_2}$ ), уровень ИЛ-17А и ИЛ-10 в сыворотке крови пациента, признаки ССВР.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

впервые для практического здравоохранения предложена эффективная в клиническом, иммунологическом и бактериологическом отношении оптимальная схема локального применения лазерной фотодинамической с учётом фазы течения раневого процесса;

впервые для коррекции критической ишемии нижних конечностей, показателей иммунной системы больных, выживаемости конечности разработан усовершенствованный способ применения перфторана у больных синдромом диабетической стопы;

впервые для практической хирургии предлагается комплексное применение перфторана и лазерной фотодинамической терапии на фоне традиционного лечения больных синдромом диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей и синдромом системной воспалительной реакции;

впервые для практики предлагается шкала прогнозирования исходов течения раневого процесса у больных синдромом диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей и синдромом системной воспалительной реакции.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается правильностью примененного в работе теоретического подхода и методов, точностью проведенных проверок, достаточностью экспериментального материала, современность методов исследования, которые дополняют друг-друга основываясь на клинических, иммунологических, бактериологических, экспериментальных, гематологических, инструментальных, биохимических и статистических, сопоставлением полученных результатов с данными зарубежных и отечественных исследователей, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами.

### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что определено отрицательное влияние критической ишемии нижних конечностей синдромом системной воспалительной реакции при синдроме диабетической стопы на показатели иммунной системы больных в динамике лечения; доказана ценность иммунного и цитокинового статуса в прогнозировании течения и исходов у больных с критической ишемией нижних конечностей с синдромом системной воспалительной реакции при синдроме диабетической стопы до и в процессе комплексного лечения; показана клинко-иммунологическая эффективность перфторана и фотодинамической терапии в коррекции критической ишемии нижних конечностей, иммунных нарушений, выживаемости конечности у больных с данной патологией в отдельности и в сочетании, доказана более высокая эффективность комплексного применения этих методов лечения.

Практическая значимость заключается в том, что предложенный способ применения перфторана имеет клинко-иммунологическую эффективность, которая позволяет сократить время пребывания больных в стационаре, а использование фотодинамической терапии имеет высокую бактериоцидную эффективность, сочетанное использование этих методов обладает высокой клинической, иммуно-микробиологической эффективностью, позволяющий не только сократить время пребывания больных в стационаре, но и уменьшить количество высоких ампутаций, инвалидность и летальность, разработанная шкала прогнозирования исходов течения раневого процесса позволяет выбрать оптимальный метод лечения данной категории больных и прогнозировать исходы заболевания.

**Внедрение результатов исследования.** На основании изучения иммунопатогенетических аспектов прогнозирования исходов лечения синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей:

утверждены методические рекомендации «Метод лазерной фотодинамической терапии в лечении синдрома диабетической стопы» (заключение Министерства здравоохранения №8н-д/107 от 11 августа 2020 года). Эти методические рекомендации способствовали в короткие сроки добиться очищения раны от инфекции, перехода раневого процесса на 2 фазу, повышению экономической эффективности при лечении больных синдромом диабетической стопы;

утверждены методические рекомендации «Способ коррекции критической ишемии нижних конечностей в лечении синдрома диабетической стопы» (заключение Министерства здравоохранения №8н-д/107 от 11 августа 2020 года). Эти методические рекомендации способствовали добиться устранения признаков КИНК, уменьшению прогрессирования патологического процесса на стопе, снижению выполнения вынужденных ампутаций и летальных исходов у больных СДС с КИНК;

утверждены методические рекомендации «Разработка шкалы прогнозирования исходов течения раневого процесса больных синдромом диабетической стопы при критической ишемии нижних конечностей»

(заключение Министерства здравоохранения №. 8н-д/107 от 11 августа 2020 года). Эти методические рекомендации способствовали прогнозированию исхода, применяемого того или иного метода комплексного лечения в плане ранней диагностики развития осложнений и своевременной их профилактики;

научные результаты, полученные по усовершенствованию лечения и прогнозирования исходов лечения СДС с КИНК внедрены в систему здравоохранения, в том числе в практику Бухарского областного многопрофильного медицинского центра, Первую клинику Самаркандского государственного медицинского института (заключение Министерства здравоохранения №8н-д/117 от 30 сентября 2020 года). Внедренные результаты позволили повысить качество оказания медицинской помощи за счет ранней диагностики осложнений синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижней конечности, снижения количества вынужденных высоких ампутаций, так же снижение смертности и инвалидности в результате разработанных лечебных мероприятий, сокращение стационарного лечения, эффективности прогнозирования исхода, применяемого метода лечения в плане ранней диагностики развития осложнений.

**Апробация результатов исследования.** Основные положения диссертации представлены и доложены на 13 научно-практических конференциях, из них 10 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях, симпозиумах.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликованы 41 научных работ, из них 17 журнальных статей, в том числе 13 в республиканских и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, шести глав собственных исследований, заключения, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 197 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, обоснована достоверность полученных данных, даны сведения по внедрению результатов исследований в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе «**Анализ современных исследований по клинико-иммунологическим аспектам синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей**» диссертации изложен обзор

литературы, в котором отражены данные опубликованные в научных источниках последних лет о СДС с КИНК ССВР у больных, факторах ее формирования, закономерности развития, клинических, инструментальных, микробиологических, иммунологических и экспериментальных аспектах данной патологии. Кроме того, приведен анализ научных работ отечественных и зарубежных исследователей о методах лечения данной патологии, исходах лечения и профилактики осложнений СДС КИНК с ССВР.

Во второй главе **«Клиническая характеристика больных диабетической стопой с критической ишемией нижних конечностей и примененные методы исследования»** диссертации представлены материал исследования, методологические подходы и методы, обеспечивающие решение поставленной проблемы.

В работе проанализированы результаты комплексного обследования и лечения 412 больных СДС с признаками КИНК и ССВР, находившихся на стационарном лечении в отделении гнойной хирургии Бухарского областного многопрофильного медицинского центра в период с 2009 по 2019 годы. Среди больных отмечено преобладание мужчин 283 (68,7%), женщин было 129 (31,3%). Средний возраст больных составлял 62,5 лет. Большинство больных (39,57%) были в возрасте наибольшей трудовой активности (от 45 до 60 лет). Диабетический анамнез колебался в пределах от вновь выявленного до 10 и более лет. В большинстве случаев наблюдения больные страдали сахарным диабетом 2 типа (94,5%), где в основном наблюдались средняя и тяжелая степени тяжести течения сахарного диабета в стадии субкомпенсации и декомпенсации.

У обследуемых 412 больных выявленные изменения стопы были представлены следующими формами: очаговый некроз тканей - 34; гнойно-некротические язвы пальцев стопы - 67; гнойно-некротическая флегмона стопы - 83; гангрена пальцев стопы (сухая и влажная) - 124; гангрена дистальных отделов стопы (сухая и влажная) - 74; ползучие гнилостные флегмоны стопы, надпяточного пространства и голени-30. У 95,4% больных было выявлено 1 или более сопутствующих заболеваний.

В всех больных выполнены следующие оперативные вмешательства: вскрытие флегмон тыльной и подошвенной поверхностей стопы, вскрытие ползучих флегмон голени, гильотинные атипичные ампутации стопы и голени, ампутации пальцев, ампутации стопы по Шопару, Шарпу, Горанжо, Лисфранку, некрэктомии, высокие миопластические ампутации на уровне верхней трети голени, нижней, средней, верхней трети бедра.

При поступлении в стационар хирургический этап выполнялся на фоне полного обследования пациента в сочетании с адекватным консервативным лечением и разгрузкой пораженной конечности. При хирургической обработке обеспечивался широкий доступ к гнойно-некротическому очагу, производилась его адекватное дренирование, удаление некротизированных тканей, поддерживающих инфекцию. При глубоких флегмонах надпяточного пространства нами выполнялись иссечение всех соединительнотканых структур, фасций, утолщенного перемизиума, инфицированных сухожилий,

вплоть до ахиллового сухожилия. Также выполнялись атипичные гильотинные ампутации стопы в пределах здоровых тканей.

При оценке гнойно-некротического поражения конечности, мы придерживались классификации, предложенной Wagner F.W. (1981). Больные были с III-IV-V стадиями поражения по Wagner F.W.

При оценке КИНК использована новая классификация, предложенная Североамериканским обществом сосудистых хирургов (Society for Vascular Surgery, SVS), в которой представлен многоплановый анализ состояния конечности, риска большой ампутации и ожидаемой пользы реваскуляризации.

Показаниями к экстренным оперативным вмешательствам явились влажная гангрена пальцев и стопы, флегмона стопы, а также флегмона стопы с переходом воспаления на голень с тяжелой интоксикацией, создающей угрозу жизни больного.

Показаниями к срочным оперативным вмешательствам явились: гнойно-некротические раны, не имеющие адекватного дренирования; глубокие абсцессы стопы; отдаленные септические метастатические очаги; вновь образующиеся абсцессы и плохо дренируемые гнойные затеки.

Показаниями к плановым операциям служили: вторичные некрозы в ране или в трофической язве (этапные некрэктомии); наличие хронического остеомиелита костей стопы и раневого дефекта кожных покровов мягких тканей стопы (различные варианты реконструктивных и пластических операций). Вскрытие флегмон и некрэктомии выполнялись по общепринятым стандартам.

Первую (контрольную) группу составили 105 больных СДС КИНК которым проводился комплекс традиционных лечебных мероприятий, включающее оперативное вмешательство, антибактериальную терапию, инфузионную, дезинтоксикационную терапию, препараты улучшающие микроциркуляцию, коррекцию уровня гликемии а также проводились симптоматическое лечение сопутствующих заболеваний. Местное лечение проводилось традиционным способом (мази на основе Офломелид).

Вторую группу составили 104 больных которым помимо вышеуказанных комплексных лечебных мероприятий, местное лечения дополнялось проведением лазерной фотодинамической терапии (ЛФДТ). Местную ЛФДТ проводили следующим образом: на рану после промывания антисептическими растворами и высушивания накладывали фотосенсибилизатор - 0,05% раствор метиленового синего относящийся к группе фенотиазинов (катионные азины) с максимумом абсорбции  $\lambda_{max}$  (нм) - 668 нм с экспозицией 5 минут. Затем после смывания с раневой поверхности фотосенсибилизатора выполняли засвечивание раневой поверхности лазерным излучением с помощью аппарата АЛТ-Восток модель 03, соответствующий техническим условиям TSh 64-15302652-002:2010 производства ООО «NAF» (РУз). Расстояние от торца световода до раневой поверхности составляло 0,5-5,0 см при отсутствии теплового дискомфорта у пациента. Суммарное время облучения составляло 10 минут в первой и 5 минут во второй фазе течения раневого процесса. При

большой площади раны использовались полипозиционные облучения раневых поверхностей, путём плавного перемещения терминала над всей поверхностью раны.

В третью группу вошли 101 больной, которым на фоне традиционных лечебных мероприятий проводилась катетеризация бедренной артерии для длительных внутриартериальных вливаний оксигенированного перфторана (регистрационный номер Б-250-9502414 от 17.01.2014 года) с целью улучшения кислородного насыщения тканей поврежденной конечности.

Четвертую группу составили 102 больных, которым назначали комплексное лечение с включением перфторана, ЛФДТ на фоне традиционного лечения.

Всем больным для постановки диагноза и определения тяжести поражения конечности были выполнены диагностические процедуры.

Проводилось общеклиническое обследование, был дифференцирован локальный и распространенный процесс.

Лабораторная диагностика включало: общие анализы крови и мочи; исследование уровня гликемии и гликемического профиля, иммунологические исследования, бактериологическое исследование раневого содержимого.

Инструментальные исследования, которые производились в первые часы при поступлении пациента в стационар: электрокардиография; рентгенография стопы в 2-х проекциях, ультразвуковая доплерография и цветное доплеровское сканирование артерий нижних конечностей; определение сегментарного артериального давления и лодыжечно-плечевого индекса, определение напряжения кислорода в тканях, ангиографические исследования сосудов нижних конечностей.

Эффективность кислородного насыщения тканей оценивалась определением  $PO_2$  ткани раны с помощью транскутанного оксигемометра ТСН-2 «Radiometer» (Дания). Датчик прибора устанавливали в пограничной зоне между визуально определяемыми здоровыми и патологически измененными мягкими тканями. Нормальными показателями являлись величины  $45,5 \pm 2,50$  ммрт.ст., определенные на разных участках нижних конечностей больных.

Оценку состояния иммунной системы организма больных и здоровых проводили по экспрессии антигенов CD-дифференцировочных и активационных. Определяли следующие маркеры иммунокомпетентных клеток: CD3+-, CD4+-, CD8+-, CD16+-, CD20+-, CD23+-, CD38+-, а также CD25+-, CD95+-лимфоцитов. Экспрессию рецепторов CD проводили в реакции розеткообразования с помощью моноклиальных антител серии LT производство ООО «Сорбент» (РФ) по методу Гариба Ф.Ю. и соавт. (1995). Определение в сыворотке крови концентрации IgM, IgA и IgG проводили методом радиальной иммунодиффузии по Манчини (1963). Цитокины определяли в сыворотке крови обследованных методом ИФА. Использован тест набор «Цитокин» (РФ).

Все исследования были проведены в Бухарском областном многопрофильном медицинском центре и Институте иммунологии и геномики человека АН РУз.

Оценку регионарной микрогемодинамики проводили физикальными методами обследования артерий нижних конечностей, которые были сгруппированы в 3 категории: физиологические или гемодинамические измерения, определение тканевой перфузии, анатомическая визуализация.

Для верификации топического диагноза нами применялся ряд методов неинвазивной визуализации сосудов нижних конечностей: ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная ангиография, компьютерно-томографическая ангиография, мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография.

Морфологические исследования проводились на белых беспородных крысах с соблюдением всех правил биологической безопасности и этических правил работы с лабораторными животными.

Результаты исследований обрабатывали общепринятым методом вариационной статистики. Был использован пакет программ для медико-биологических исследований. При организации и проведения исследований использованы принципы доказательной медицины.

В третьей главе **«Сравнительная оценка результатов изучения иммунного и цитокинового статусов у больных с синдромом диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей»** диссертации приведены результаты исследований по изучению и оценке показателей иммунной системы у больных СДС с КИНК.

Изучение относительного и абсолютного количества лимфоцитов, несущих на своей поверхности дифференцирующих маркеров CD3+ (Т-лимфоциты) показали, что они изменились разнонаправленно по отношению к данным контроля. Если относительное количество CD3+-клеток в 1,2 раза достоверно снижаются по отношению к данным здоровых, то абсолютное количество этих клеток были достоверно повышенными в 1,1 раза (табл. 1).

Если учесть, что абсолютное количество CD3+-клеток напрямую зависит от количества лейкоцитов и лимфоцитов, то понятно увлечение абсолютного количества этих клеток. Нужно учесть, что относительное количество CD3+-лимфоцитов обозначает функциональную активность этих клеток, то истинное состояние данного показателя нужно оценивать с учетом относительного количества в периферической крови обследуемого больного. Таким образом, нами установлен Т-иммунодефицит у больных СДС КИНК.

Тенденция и направленность изменений относительного и абсолютного количества субпопуляций были такими же, как и у CD3+-лимфоцитов, но с разной интенсивностью. Дефицит относительного количества CD4+-клеток у больных было 1,2-кратным по отношению к данному параметру здоровых лиц ( $P < 0,05$ ), но дефицит CD8+-клеток было мало заметным – снижение составило в 1,1 раза. В обоих случаях абсолютные значения, как и у CD3+-лимфоцитов, были достоверно выше контрольных значений ( $P < 0,05$ ). На этом фоне

иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) также был достоверно снижен у больных по отношению к норме (P<0,05).

**Таблица 1**

**Сравнительные показатели клеточного иммунитета у больных с СДС с КИНК и здоровых лиц, М±m**

Показатели	Контрольная группа, n=30	У больных СДС КИНК, n=412
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	6200±73	12270±70* ↑
Лимфоциты, мкл	1953±60	2717±171* ↑
Лимфоциты, %	31,51±0,97	22,14±1,40* ↓
CD3+-клетки, %	57,64±1,20	47,45±1,29* ↓
CD3+-клетки, мкл	1130±23	1289±35* ↑
CD4+-клетки, %	31,66±0,80	26,15±2,18* ↓
CD4+-клетки, мкл	618±16	710±59* ↑
CD8+-клетки, %	23,14±0,68	20,0±1,16* ↓
CD8+-клетки, мкл	452±13	543±32* ↑
CD4+/CD8+, ед	1,37±0,01	1,31±0,02* ↓
CD38+-клетки, %	15,84±0,55	20,44±1,07* ↑
CD38+-клетки, мкл	309±11	555±29* ↑

Примечание: \* - признак достоверности отличий по отношению к данным контрольной группы; ↑, ↓ - направленность изменений по отношению к контрольной группе.

Относительное количество CD38+-лимфоцитов, в отличие от T-лимфоцитов и их субпопуляций, повышаются по отношению к нормальным значениям в 1,3 раза (P<0,05). Идентичные показатели были получены и при анализе абсолютных показателей этих лимфоцитов, где разница между данными больных и здоровых лиц была 1,8-кратной в пользу обследованных больных (P<0,001). Если учесть, что CD38+-лимфоциты участвуют в процесс старения, диабета и воспаления, связанные с изученными нами больными с диабетической стопой, то для изучения иммунного статуса этих больных рекомендуется включить данный параметр (CD38+-клеток) как дополнительный, высокоинформативный критерий иммунодиагностики СДС КИНК у больных старших возрастных категорий (лица пожилого и старческого возраста).

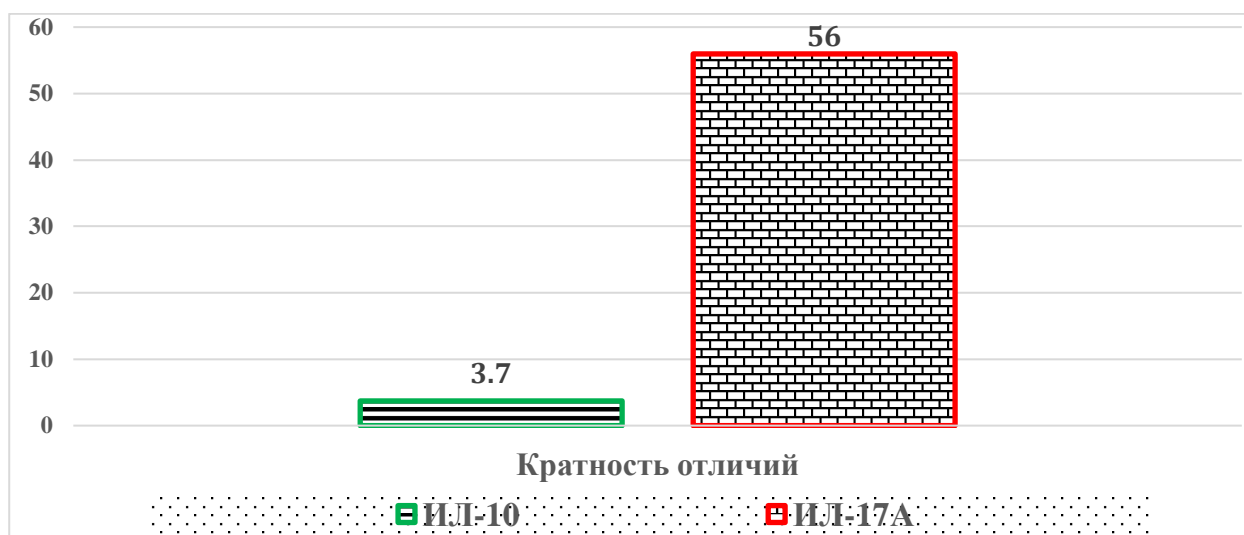
Изучение и оценка параметров В-системы лимфоцитов и гуморального иммунитета у больных СДС с КИНК в сравнении с данными здоровых лиц (контрольная группа) показали, что относительное и абсолютное содержание CD20+- и CD23+-клеток были достоверно повышенными у больных в среднем в 1,2-2,1 раза по отношению к контролю. Такую же тенденцию и направленность изменений наблюдали и при сравнительном анализе содержания IgM, IgA и IgG в сыворотке крови у обследованных больных. Наибольшему увеличению были подвержены IgM, где отличие от здоровых лиц составили 2,9 раза (P<0,001), а наименьшему повышению подвержены IgG, где разница больных от данных контроля было в 1,1 раза (P<0,05).



Сравнительная характеристика параметров иммунной системы Т- и В-системы лимфоцитов показали, что у обследованных больных с диабетической стопой эти показатели изменились разнонаправленно, отмечали снижение содержания Т-системы лимфоцитов и увеличение концентрации В-системы лимфоцитов. Это указывает на следующие 3 выявленные нами закономерности: во-первых, у изученных больных наблюдается наличие дисбаланса, показателей дисбаланса Т- и В-системы лимфоцитов; во-вторых, этот дисбаланс содержания иммунокомпетентных клеток указывает на наличии напряженности в иммунной системе больных; в-третьих, снижение одного компонента иммунной системы организма обуславливает повышение другого компонента иммунитета, которые взаимно дополняют функции друг друга.

Изучение относительного числа лимфоцитов с маркерами ранней активации (CD25+-клетки) и готовности клеток к апоптозу (CD95+-клетки) показало достоверное их снижение по сравнению с данными контрольной группы, а число натуральных киллеров (CD16+-клеток) у больных с диабетической стопой в сравнении с здоровыми людьми было достоверно повышенным. Дисбаланс в содержании иммунокомпетентных клеток указывает на напряженность состояния иммунной системы у больных с данной патологией.

У больных были определены два цитокина – провоспалительный цитокин ИЛ-17А и противовоспалительный цитокин ИЛ-10. Установлено, что содержание ИЛ-17А в сыворотке крови здоровых лиц составило в среднем  $3,98 \pm 0,51$  пг/л, а у больных этот параметр увеличился в 56,0 раз и составил в среднем  $222,93 \pm 4,74$  пг/л ( $P < 0,001$ ). Привлекает внимание высокая кратность разницы между сравниваемыми группами больных и здоровых лиц (рис. 1).



**Рис. 1. Кратность отличий ИЛ-17А и ИЛ-10 между больными СДС КИНК с ССВР и здоровыми лицами**

Содержание ИЛ-10 было увеличено у больных в 3,7 раза – составляя в среднем  $65,33 \pm 1,08$  пг/мл против  $17,60 \pm 1,43$  пг/мл в контроле ( $P < 0,001$ ).

Видно, что уровень обоих цитокинов (ИЛ-17А и ИЛ-10) достоверно повышены у больных по отношению к нормативным значениям ( $P < 0,001$ ).

Видно, что оба цитокина (ИЛ-17А и ИЛ-10) достоверно были увеличены у больных по отношению к нормативным значениям ( $P < 0,001$ ). Этот факт подтверждает, что у обследованных больных воспалительный процесс был развит сильно, связанная с достаточным количеством патогенов в инфицированном очаге, а увеличение противовоспалительного цитокина наличием выраженной ишемии тканей.

Как известно, ИЛ-10 является ключевым регулятором иммунного ответа. Он супрессирует продукцию провоспалительных цитокинов и антигенпредставляющую функцию макрофагов и дендридных клеток, имеет различные эффекты на В-клетки. Способствует усилению дифференцировки В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие IgM. Повышенный уровень киллерных клеток, по всей видимости, так же происходит за счет активации ИЛ-10, который способствует увеличению цитотоксичности НК-клеток. Что касается ИЛ-17А, то его резко повышенный уровень было обнаружено при утяжелении состояния больных, что свидетельствует о его важной роли во врожденном иммунитете. Повышение концентрации ИЛ-10 также индуцируется ИЛ-17 (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008).

В связи с яркими изменениями содержания в сыворотке крови больных считаем, что определение ИЛ-17А имеет большую диагностическую ценность и рекомендуем в качестве дополнительного теста ранней диагностики развития осложнений у больных СДС КИНК с развитием ССВР.

Были установлены разнонаправленные изменения показателей иммунной системы больных СДС КИНК при поступлении в стационар. Кроме того, клинические, клинико-инструментальные и лабораторные (в том числе бактериологические) данные указывали на необходимость проводимых лечебных мероприятий. В связи с этим у обследованных больных исследовали параметры иммунной системы до и после лечения общепринятыми, традиционными методами лечения. Иммунологические исследования проводили до, через 3 и 10 дней после начала лечения.

Изучение и оценка показателей клеточного иммунитета у больных СДС КИНК получивших традиционное лечение, показали, что после лечения отмечали незначительное отличие всех 12 параметров по отношению к данным до лечения. Через 10 дней после лечения все показатели оставались на том же уровне, что и через 3 дня после лечения. Из 12 параметров только 2 дошли до значений контроля, что указывает на низкую иммунокорректирующую эффективность лечения. Установлено, что у больных с СДС с КИНК отмечается В-иммунодефицит, выражающиеся в количественном снижении относительных и абсолютных показателей В-системы, лимфоцитов, а также IgM, IgA и IgG. Проведённое традиционное лечение данной категории больных не оказывало положительного иммунокорректирующего эффекта. Даже через 10 дней параметры не доходили до результатов контрольной группы, что указывает на отсутствие длительного

восстанавливающего влияния традиционного лечения диабетической стопы на иммунный статус больных.

Относительный показатель лимфоцитов маркерами активации (CD25+) и аптоза (CD95+) у больного СДС КИНК были сниженными при поступлении в стационар по отношению контролю. Проведенные традиционные лечебные мероприятия не оказывали желаемого положительного влияния на выше указанные иммунокомпетентные клетки.

Уровень провоспалительного (ИЛ-17А) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокина были достоверно увеличенными при поступлении в стационар. В дальнейшем проведенное традиционное лечение не оказало снижающего эффекта концентрацию данных цитокинов. Это подтверждает, что традиционное лечение больных СДС с КИНК не только не корригирует параметры иммунного статуса больных, но и не оказывает положительного влияния на уровень про- и противовоспалительных цитокинов у больных.

Необходимо отметить, что из пролеченных 105 пациентов первой группы у 28 (26,7%) на фоне проведения комплекса традиционных методов лечения отмечалось прогрессирование патологического процесса на стопе, которым по жизненным показаниям были вынуждены выполнить высокие ампутации нижних конечностей - у 17 пациентов (16,2%) на уровне средней трети бедра, у 11 пациентов (10,47%) выполнен усовершенствованный метод миопластической ампутации на уровне верхней трети голени. У 9 (12,8%) пациентов на фоне ССВР наблюдалось развитие септического шока с признаками полиорганной недостаточности, что в 7 (10,0%) случаях закончилось летальным исходом.

Анализ данных иммунологических исследований показал, что у этих больных наблюдалось прогрессирования и иммунодефицитного состояния, причем уровень ИЛ-17А был выше значений до лечения, а содержание ИЛ-10 повысился в 5-6 раза по сравнению с исходными данными. Такие значения цитокинов были не благоприятным прогнозом.

В четвертой главе **«Клинико-иммунологические аспекты использования лазерной фотодинамической терапии при лечении больных с синдромом диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей»** диссертации приведены результаты экспериментальных, клинико-иммунологических исследований и использования ЛФДТ у этих больных.

Результаты экспериментального исследования позволили прийти к выводу, что применение ЛФДТ в течение 10 минут может за короткое время, снизить микробную обсемененность раны ниже критического уровня и способствовать раннему переходу воспаления во вторую фазу ее течения. Однако дальнейшее применение ЛФДТ в указанной дозировке ухудшает течение раневого процесса за счет местного отрицательного воздействия его на II фазу раневого процесса.

Экспериментально доказано, что дифференцированный подход к применению местной ЛФДТ в комбинации с Офломелид с учетом фазы раневого процесса при лечении гнойных ран, в отличие от обычных методов

лечения имеет ряд положительных моментов: на 2 дня быстрее происходит очищение раны от инфекции, на 2,5 суток ускоряется процесс перехода воспаления из I во II фазу, уменьшается количество гнойно-некротических, дисрегенераторных осложнений в ране, что способствует быстрому рубцеванию и эпителизации ее поверхности. При большой площади раны использовались полипозиционные облучения ЛФДТ раневых поверхностей, путем перемещения терминала над всей поверхностью раны (рис. 2).



**Рис. 2. Сеанс лазерной фотодинамической терапии раневой поверхности у больного СДС КИНК ССВР**

Сравнительные показатели купирования клинических признаков (нормализация температурной кривой, уменьшение перифокального воспаления и гиперемии окружающих рану тканей, уменьшение местного отёка, инфильтрация в области краев ран) у больных с СДС с КИНК после проведенного лечения показали, что у больных второй группы улучшение всех изученных клинических признаков наступили в среднем на 1-2 суток раньше, чем у больных первой группы. Данный факт подтверждает клиническую эффективность предлагаемого нами лечения с помощью ЛФДТ данной категории больных.

Показатели ЛИИ показали, что у больных второй группы снижение ЛИИ до нормальных значений происходило в среднем на 3-суток раньше, чем у больных первой группы, что доказывает положительное влияние ЛФДТ у больных.

Высеваемость грамотрицательных бактерий прекратились на 7-сутки после начала лечения, хотя грамположительные кокки, анаэробные микроорганизмы и *Candida spp* высевались и 10-сутки в определенном количестве у больных первой группы. У больных второй группы высеваемость грамотрицательных бактерий не дали роста уже на 3-сутки после начала лечения, а грамположительные кокки, анаэробы и *Candida spp* не высеяны с 7-суток после начала лечения, то есть, с 7-суток мы отмечаем «отрицательный бактериологический результат».

Доказано, что включение в комплекс лечения ран у больных с СДС с КИНК ЛФДТ не только оказывает положительный клинический эффект и

снижает ЛИИ, нормализует рН-раневой среды, но и оказывает выраженный бактерицидный эффект на высеянные возбудители ГВЗ - грамположительные кокки, грамотрицательные бактерии, анаэробы и *Candida spp.*

Сравнительные параметры уменьшения площади раневой поверхности у больных с синдромом диабетической стопы в динамике после лечения показали, что у больных второй группы интенсивность роста данного показателя было достоверно высоким по отношению к первой группе.

Таким образом, применение местной ЛФДТ в комплексном лечении с использованием аппарата «АЛТ ВОСТОК» Модель 03 и фотосенсибилизатора 0,05% раствора мителенового синего позволил уменьшению параметров прогрессирования патологического процесса на стопе с 26,7% до 6,7%, а также снижению количества летальных исходов с 10,0% до 2,88%. При этом, продолжительность стационарного лечения данной категории больных уменьшилось с  $17,5 \pm 3,0$  до  $12,5 \pm 2,5$  койко-дней. Полученные данные позволяют предложить оптимальную схему применения ЛФДТ при лечении раневой инфекции у больных СДС с КИНК.

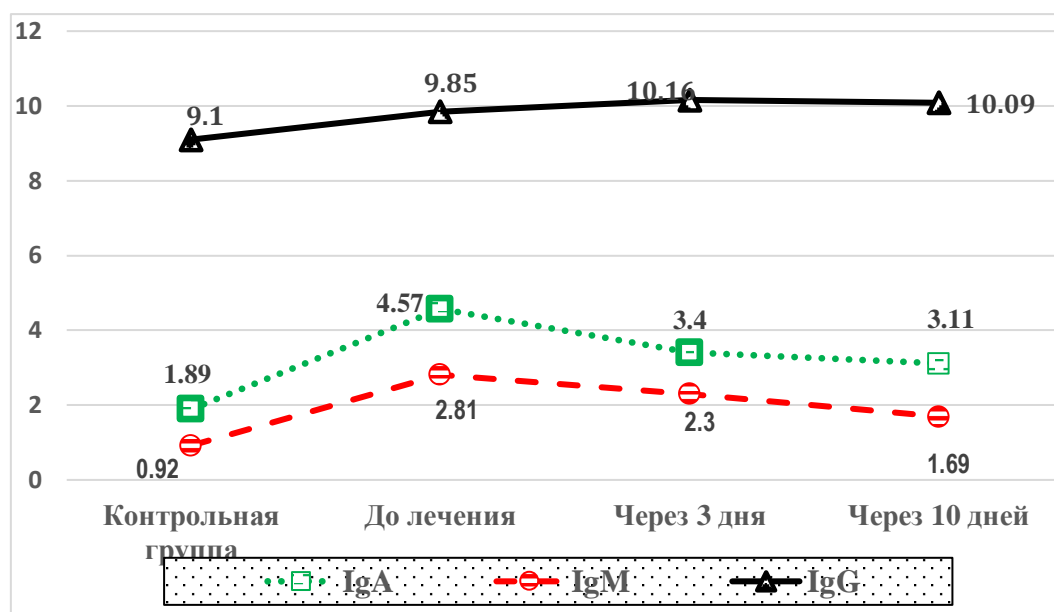
Показатели клеточного иммунитета у больных СДС КИНК ССВР получавших ЛФДТ на фоне традиционного лечения показали, что через 3 дня после лечения практически все параметры достоверно увеличились в 1,2-1,6 раза по отношению к данным до лечения ( $P < 0,05$  -  $P < 0,001$ ), и достигли значений контрольной группы. Сравнительный анализ данных указывает, что ЛФДТ оказывает положительный иммунокорректирующий эффект, который выражается в достоверном увеличении относительного и абсолютного количества изученных иммунокомпетентных клеток, относящиеся к клеточному иммунитету.

Повышенный уровень CD20+-клеток обнаруженный у больных до лечения еще больше достоверно увеличились через 3 и 10 дней после лечения ФДТ по отношению к контролю и параметров до лечения - соответственно  $19,42 \pm 1,39\%$  и  $22,80 \pm 0,96\%$  ( $P < 0,05$ ). Практически такая же тенденция обнаружена и по относительным и абсолютным показателям CD23+-клеток ( $P < 0,05$ ). IgM, IgA и IgG сыворотки крови больных также оказались повышенными до лечения по отношению к данным контрольной группы. Через 3 дня после лечения изменения были разнонаправленными, если уровень IgM и IgG после лечения достоверно увеличивались, то концентрация IgA снижалась по отношению к показателю до лечения ( $P < 0,05$ ). Через 10 дней после лечения все параметры продолжали повышаться достоверно отличаясь не только от данных до лечения ( $P < 0,05$ ), но и контрольных значений (рис. 3).

Данный факт указывает, что через 10 дней после лечения у больных не стихает воспалительный процесс и не снижается напряженность в иммунной системе обследованных больных.

Выявлено, что показатели лимфоцитов с маркером активации и апоптоза, НК-клеток у больных с данной патологией менялись разнонаправленно и достоверно отличались от параметров контрольной группы ( $P < 0,05$ ). После проведенного лечения через 3 дня параметры CD25+- и CD95+-клеток

повышаются (табл. 2), но не достоверно по отношению к данным до лечения ( $P>0,05$ ).



**Рис. 3. Сравнительные показатели IgM, IgA и IgG сыворотки крови у больных с СДС с КИНК в динамике лечения ЛФДТ, г/л**

**Таблица 2**

**Показатели лимфоцитов с маркером активации и апоптоза, натуральных киллеров в динамике у больных СДС КИНК ССВР, получавших ФДТ на фоне традиционного лечения,  $M \pm m$**

Показатели	Первая группа, n=105	Вторая группа, n=104		
		До лечения	После лечения	
			Через 3 дня	Через 10 дней
CD25+, %	18,53±0,76	15,33±1,19* ↓	16,30±1,08* ↓	15,80±0,92* ↓
CD25+, мкл	362±15	417±32* ↑	496±33* ^↑	424±25* ↑
CD95+, %	26,63±0,92	19,58±1,28* ↓	20,96±1,76* ↓	20,19±1,53* ↓
CD95+, мкл	520±18	527±35 ↑	638±54* ^↑	542±41* ↓
CD16+, %	12,70±0,50	17,82±1,01* ↑	21,69±0,47* ^↑	22,08±0,42* ^↑
CD16+, мкл	248±10	484±27* ↑	660±14* ^↑	593±11* ^↑

Примечание: \* - признак достоверности отличий по отношению к данным контрольной группы; ^ - признак достоверности до и после лечения; ↑, ↓ - направленность изменений по отношению к контролю.

Все параметры и через 10 дней не дошли до нормальных значений контрольной группы ( $P<0,05$ ). CD16+-клетки после лечения продолжали увеличиваться и даже через 10 дней не дошли до значений контроля. Проведенное лечение ФДТ на фоне традиционного лечения практически не оказало положительного влияния на содержание лимфоцитов с маркером

активации (CD25+) и апоптоза (CD95+), а также не нормализовало количество НК-клеток.

Изучение уровня ИЛ-17А и ИЛ-10 у больных с СДС с КИНК до и после лечения ЛФДТ на фоне традиционного лечения показали, что оба цитокина оказались одинаково повышенными у больных при поступлении, но в динамике лечения изменились разнонаправленно. Если ИЛ-17А снижается постепенно в процессе лечения, то в содержании ИЛ-10 изменений через 3 дня не наблюдалось, а через 10 дней была тенденция к снижению. Следовательно, проведенное лечение с использованием ЛФДТ способствует некоторой положительной динамике клинических показателей, но на уровне цитокинового статуса не происходят ожидаемые положительные изменения, что указывает на необходимость включения дополнительных методов лечения.

Анализ клинического состояния на фоне проведения ЛФДТ у больных второй группы (n=104) показал, что лишь у 7 (6,7%) пациентов наблюдалось прогрессирование патологического процесса стопы, причиной прогрессирования служила критическая ишемия нижних конечностей в связи с атеросклеротическими многоуровневыми поражениями артерий конечности. 4 (3,8%) больным по жизненным показаниям были выполнены миопластическая ампутация на уровне верхней трети голени. У 3 (2,88%) больных на фоне прогрессирования признаков органических дисфункций наблюдалось остановка сердечной деятельности приводящая к летальному исходу. Анализ уровня ИЛ-10 у этих 3 пациентов показал резкое возрастание уровня ИЛ-10, который был в пределах от 140 до 160 пг/мл, что еще раз констатирует факт, что уровень ИЛ-10 может быть прогностическим критерием состояния больного.

В пятой главе **«Клинико-иммунологические аспекты лечения больных с синдромом диабетической стопы критической ишемией нижних конечностей перфтораном на фоне традиционного лечения»** диссертации описаны результаты клинико-иммунологических исследований по применению перфторана в комплекс лечения больных с СДС с КИНК в динамике.

Перфторан субмикронная эмульсия с газотранспортными свойствами. Они являются химически инертными соединениями, не подвергающимися метаболическим превращениям в организме человека и животных. Оксигенацию перфторана производили в стерильных условиях после его размораживания по методу Боброва с подачей кислорода в течении 20 минут, после чего определяли насыщенность препарата кислородом на газовом анализаторе.

Проведенные клинико-микробиологические исследования по изучению эффективности лечения больных с СДС с КИНК перфтораном на фоне традиционного лечения показали, что у больных группы сравнения купирование основных клинических симптомов наблюдали на 5-7 сутки после начала заболевания, а у больных основной группы исчезновение симптомов наблюдали достоверно быстрее, что указывает на высокую клиническую

эффективность включения перфторана в комплекс лечения. Установлено, что по высеваемости этиологических агентов, то есть по микробному пейзажу раны отличительных особенностей не выявлено, но по количественному показателю параметры основной группы достоверно отличалась от данных группы сравнения в сторону снижения высеваемых микроорганизмов из раны. показатели интоксикации (ЛИИ, СОЭ) у больных группы сравнения восстанавливалась только к 10-сутке наблюдения, а СОЭ даже к этому моменту до уровня нормальных значений не снизились. У больных основной группы показатели интоксикации достоверно снизились по отношению к данным контроля и с большей интенсивностью, а результаты к 7-суткам снизились до уровня нормальных значений.

Результаты исследований динамики кислородного насыщения тканей ( $TcPO_2$ ) показали, что у больных группы сравнения в день поступления  $TcPO_2$  был равен  $19,5 \pm 2,5$  мм рт. ст. Динамика кислородного насыщения тканей ( $TcPO_2$ ) показали, что все параметры основной группы начиная с 3-сутки было достоверно больше данных группы сравнения.

При этом, у больных группы сравнения очищение раны от инфекции происходило в среднем к  $10,0 \pm 1,5$  суткам. К 7-суткам отмечалось рассасывание инфильтрата вокруг раны. Начало появления грануляций при этом отмечено к 10-суткам, при этом продолжительность лечения составило  $17,5 \pm 3,0$  койко-дней. У больных основной группы очищение раны от инфекции происходило в среднем к  $5,0 \pm 1,0$  суткам, параллельно этому отмечалось рассасывание инфильтрата вокруг раны. Начало появления грануляций при этом отмечено к 7-суткам, а начало эпителизации к 10-суткам лечения. При этом продолжительность стационарного лечения составило  $14,5 \pm 1,5$  койко-дней.

На фоне проводимых комплекса мероприятий у 28 (26,7%) больных контрольной группы отмечалось прогрессирование патологического процесса и признаков КИНК. По жизненным показаниям у 17 (16,7%) больных группы сравнения была выполнена операция ампутация нижней конечности на уровне верхней трети голени, а 11 (10,47%) случаях из-за вовлечения в патологический процесс голени и окклюзии артериального русла в бассейне бедренной и подвздошных сегментов, были вынуждены прибегнуть к высоким ампутациям на уровне средней и верхней третей бедра. У 7 (10,0%) летальный исход на фоне септического шока и органических дисфункций.

У 11 (10,9%) больных основной группы отмечалось прогрессирование патологического процесса. По жизненным показаниям у 5 (6,1%) больных была выполнена операция ампутация нижней конечности на уровне верхней трети голени, а 4 (4,9%) случаях, высокие ампутации проведены на средней и верхней третей бедра. У 2 (1,96%) больных были выполнены малые хирургические вмешательства на уровне стопы. Общая летальность в данной группе составило 4,95% случаев. Установлено, что средняя продолжительность лечения уменьшилось с  $17,5 \pm 3,0$  койко-дней до  $14,5 \pm 1,5$  койко-дней.



Предложенный способ комплексного лечения с применением длительных внутриартериальных вливаний перфторана позволяет в короткие сроки добиться устранения признаков КИНК, уменьшению прогрессирования патологического процесса на стопе, снижению выполнения вынужденных ампутаций и летальных исходов от данной патологии.

Анализ результатов по изучению параметров клеточного иммунитета у больных с СДС в динамике лечения перфтораном на фоне традиционного лечения показали, что до лечения все показатели клеточного иммунитета были достоверно изменены разнонаправленно, в основном все относительные параметры, кроме содержания CD38+-клеток были достоверно снижены, что означает о развитии Т-клеточного иммунодефицита ( $P < 0,05$  -  $P < 0,001$ ). После указанного лечения все параметры достоверно изменяются, приближаясь или доходя до значений контрольной группы. Из изученных 12 показателей через 3-суток после лечения до нормального уровня дошли 3 параметра (относительные параметры CD4+-, CD8+-клеток и иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+). Через 10 суток после лечения дошли до уровня контроля также 3 показателя (относительное и абсолютное количество CD4+-клеток и относительное число CD8+-клеток). Данные факты указывают что лечение перфтораном положительно влияет на показатели клеточного иммунитета больных, но в большинстве случаев, и через 3-суток, и через 10 суток параметры не доходили до контрольных значений.

Анализ результатов по изучению параметров В-системы лимфоцитов и гуморального иммунитета у больных диабетической стопой до и после лечения перфтораном на фоне традиционного лечения в сравнительном аспекте показали, что после лечения в обоих сроках наблюдения (через 3 и 10 суток) отмечали тенденцию к увеличению данных. Если в двух случаях показатели через 3 дня после лечения достоверно не изменялись по отношению к данным до лечения, то через 10 дней все параметры было достоверно увеличенными по отношению к параметрам до проведения лечения. Данный факт указывает на тенденцию постепенного положительного влияния перфторана на показатели В-системы лимфоцитов. Из всех изученных семи параметров во всех сроках наблюдения (через 3 и 10 суток) до значений контроля не дошли ни один показатель. Следовательно, применение в лечении препарата перфторан способствует некоторой положительной клинической и иммунологической динамике. Однако, измененные параметры иммунной системы не достигли нормативных значений, что, в свою очередь, влияет на результаты клинических показателей.

Относительные и абсолютные параметры CD25+- и CD95+-клеток в динамике лечения перфтораном изменяются у больных однонаправленно, то есть при поступлении в стационар они оказались достоверно сниженными, а после лечения постепенно и достоверно повышаются. Если CD25+-клетки через 10 суток после лечения дошли до уровня контрольных значений, то показатели CD95+-лимфоцитов оставались ниже параметров контроля. В отличие от CD25+- и CD95+-клеток CD16+-клетки до лечения оказались выше

нормальных значений и после лечения продолжали увеличиваться, еще больше достоверно отличаясь от уровня контрольных значений.

Кроме клеточного и гуморального иммунитета были изучены и представители цитокинового статуса (ИЛ-17А и ИЛ-10) у больных с СДС с КИНК. Результаты показали (табл. 3), что и ИЛ-17А, и ИЛ-10 оказались достоверно повышенными у больных при поступлении в стационар ( $P < 0,001$ ), а после лечения их концентрация в сыворотке крови пациентов постепенно снижается - через 3-суток до  $206,02 \pm 5,34$  пг/л (в 1,1 раза), а через 10 суток до  $93,78 \pm 3,51$  пг/л (в 2,4 раза,  $P < 0,001$ ). Данный показатель все равно оставался выше контрольных значений (в 24,6 раза,  $P < 0,001$ ).

**Таблица 3**

**Параметры про- и противовоспалительных цитокинов у больных СДС КИНК в динамике лечения перфтораном,  $M \pm m$**

Показатели, пг/мл	Группа сравнения, n=105	До лечения, n=101	После лечения, n=101	
			Через 3-суток	Через 10 суток
ИЛ-17А,	$3,98 \pm 0,51$	$222,93 \pm 4,74^{* \uparrow}$	$206,02 \pm 5,34^{* \wedge \uparrow}$	$93,78 \pm 3,51^{* \wedge \uparrow}$
ИЛ-10	$17,60 \pm 1,43$	$65,33 \pm 1,08^{* \uparrow}$	$67,05 \pm 2,50^{*}$	$60,44 \pm 4,28^{*}$

Примечание: \* - признак достоверности отличий по отношению к данным контрольной группы;  $\wedge$  - признак достоверности до и после лечения;  $\uparrow$ ,  $\downarrow$  - направленность изменений в отличие от контроля.

Несколько иная тенденция изменений была у противовоспалительного цитокина ИЛ-10. До лечения параметры этого цитокина были повышенными по отношению к данным контроля ( $P < 0,001$ ). Проведенная терапия с включением перфторана не оказала достаточного влияния на синтез данного цитокина. И только через 10 дней наблюдалась некоторая тенденция к её снижению. Этот факт доказывает, что воспалительный процесс в организме больного не снижается, а перфторан не оказывает достаточного корректирующего эффекта на цитокиновый статус пациентов.

Анализ данных иммунологических исследований показал, что многие изученные параметры оставались на уровне исходных данных, а некоторые еще более ухудшались. ИЛ-17А и ИЛ-10 были к 10 дню исследования еще более высокими относительно исходных данных.

В шестой главе «Сравнительная оценка иммунного статуса и эффективности комплексного применения лазерной фотодинамической терапии и перфторана в лечении у больных с синдромом диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей» диссертации описаны результаты клинико-иммунологических исследований в динамике комплексного лечения ЛФДТ и перфтораном больных с данной патологией.

У больных СДС с КИНК, которым проводили комплексное лечение с использованием ЛФДТ и перфторана на фоне традиционного лечения, клинические симптомы (уменьшение перифокального воспаления и гиперемии окружающих рану тканей, уменьшение местного отека,

уменьшение инфильтрации в области краев ран) купировались значительно быстрее, чем в группе сравнения. Очищение раны от возбудителей, рассасывание инфильтрата вокруг раны, а также начало эпителизации наступило достоверно быстрее, чем у больных группы сравнения. Кроме того, продолжительность проведенного лечения было в 1,9 раза короче у больных основной группы, по сравнению к пациентам, отнесенных в группе сравнения. Все приведенные факты доказывают клиническую эффективность предлагаемого метода лечения по сравнению с традиционным методом лечения пациентов с диабетической стопы.

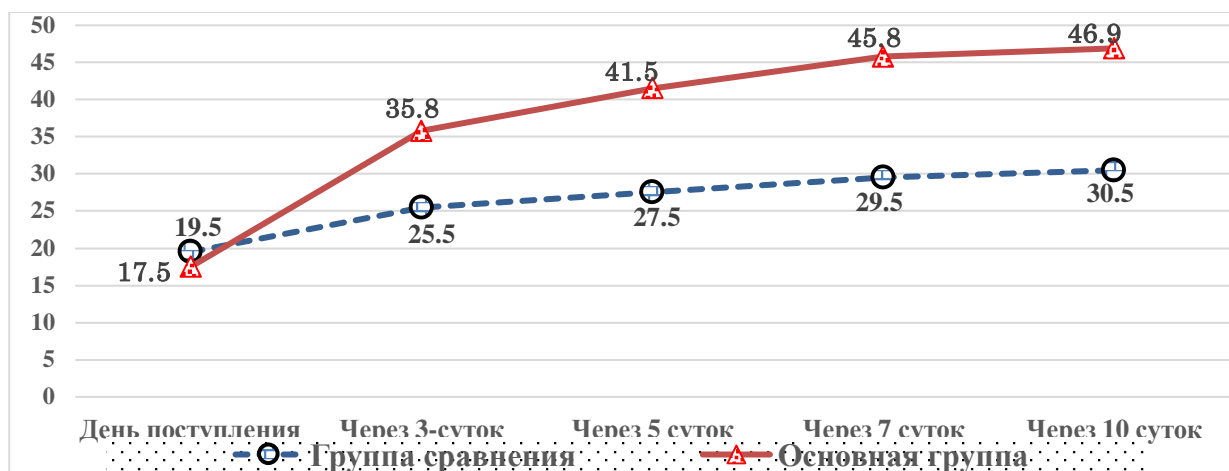
Результаты бактериологических исследований у данных больных показали, что в группе сравнения высеваемость грамотрицательных бактерий прекратились на 7-сутки после начала лечения, а в основной на 3-сутки, если грамположительные кокки и анаэробы в группе сравнения высеивались и 10-сутки, то у больных основной группы уже с 7-суток после лечения отмечали «отсутствие роста». Микробная обсемененность у обеих групп также достоверно отличалась: в группе сравнения и на 10-сутки отмечали рост в количестве  $10^2$  КОЕ/мл, тогда как в основной группе «отсутствие роста» отмечали уже на 7-сутки. Данные факты указывают, что комплексное лечение с применением ЛФДТ и перфторана на фоне традиционного лечения оказывает высокую бактериологическую эффективность, которая больше, чем при лечении больных этими методами в отдельности.

Изучение показателей интоксикации организма (ССВР) (температура тела, ЛИИ, СОЭ) этих больных показали, что у всех больных обеих групп при поступлении (до лечения) параметры были достоверно повышенными по отношению к нормальным значениям ( $P < 0,001$ ), но после проведенного лечения эти показатели постепенно снизились. Нужно отметить, что параметры имели тенденцию измениться однонаправленно, но с разной интенсивностью после разных методов лечения. После проведенного традиционного лечения (группа сравнения) параметры снизились постепенно и до нормальных значений в основном не дошли, то после комплексного лечения, включающего в себя ЛФДТ, перфторан на фоне традиционного лечения, параметры снизились быстро и в короткие сроки дошли до нормальных значений. Это доказывает противointоксикационную эффективность предложенного комплексного лечения для лечения больных с синдромом диабетической стопы.

На следующем этапе анализировали результаты исследований динамики кислородного насыщения тканей раны ( $TcPO_2$ ). Полученные данные в сравнительном аспекте приведены на рис. 4. Известно, что нормальными показателями насыщения тканей раны кислородом является величина -  $45,5 \pm 0,5$  мм. рт. ст.

Как видно из рис. 4, динамика  $TcPO_2$  у больных с СДС с КИНК показали, что после лечения в обеих сравниваемых группах  $TcPO_2$  имел тенденцию постепенного повышения исходно сниженного параметра, но с различной интенсивностью, если в группе сравнения параметры и через 10 суток не дошли до нормального уровня, то в основной группе этот параметр дошел до

нормального значения на 7-сутки после лечения. Улучшение динамики кислородного насыщения тканей раны оказывает благоприятное воздействие на заживление раны.



**Рис. 4. Сравнительная динамика кислородного насыщения тканей (ТсРО<sub>2</sub>) у больных с синдромом диабетической стопы, мм рт. ст.**

На фоне проводимых комплекса лечебных мероприятий у 5 (4,9%) больных основной группы отмечалось прогрессирование патологического процесса и признаков КИНК, при котором по жизненным показаниям у 3 (2,94%) больных была выполнена операция ампутация нижней конечности на уровне верхней трети голени, а у 2 (2,5%) случаях, были вынуждены, прибегнут к высоким ампутациям на уровне средней трети бедра. Анализ результатов исследований по изучению параметров Т-клеточного иммунитета у больных с диабетической стопой до и после комплексного лечения (ЛФДТ, перфторан и традиционное лечение) показали, что предложенный метод комплексного лечения имеет высокую иммунокорректирующую эффективность, выражающая в функциональной и количественной активности иммунокомпетентных клеток Т-системы лимфоцитов. Все показатели уже через 3-сутки после предложенного лечения дошли до значений контрольной группы и на стабильно высоком уровне держались и через 10 суток после лечения.

Такую же тенденцию изменений наблюдали при изучении показателей В-системы лимфоцитов и гуморального иммунитета у обследованных пациентов. Относительные параметры CD20+ и CD23+ клеток после лечения достоверно увеличились ( $P < 0,001$ ), доходя до верхних границ нормальных значений этих клеток (табл. 4).

Результаты изучения параметров В-системы лимфоцитов и гуморального иммунитета у больных с диабетической стопой до и после комплексного лечения (ЛФДТ, перфторан и традиционное лечение) показали, что все параметры восстановились уже через 3-сутки и держались на стабильно высоком уровне и после проведения комплексного лечения. Как и параметры Т-системы лимфоцитов, показатели В-системы лимфоцитов и гуморального иммунитета отличились высокой интенсивностью изменений после лечения,

стабильностью высокого содержания иммунокомпетентных клеток, нормализацией показателей этих звеньев иммунной системы у обследованных больных с СДС КИНК.

**Таблица 4**

**Показатели В-системы лимфоцитов, гуморального иммунитета у больных с диабетической стопой в динамике комплексного лечения**

Показатели	Контрольная группа, n=105	До лечения, n=102	После лечения, n=102	
			Через 3 дня	Через 10 дней
CD20+, %	19,42±1,39	22,80±0,96*↑	28,48±0,30* ^↑	30,27±0,29* ^↑
CD20+, мкл	379±27	619±26*↑	769±8* ^↑	919±9* ^↑
CD23+, %	12,86±0,50	19,25±1,48*↑	24,96±0,29* ^↑	27,45±0,38* ^↑
CD23+, мкл	251±10	523±40*↑	674±8* ^↑	834±12* ^↑
IgM, г/л	0,92±0,04	2,65±0,05*↑	3,74±0,29* ^↑	4,20±0,06* ^↑
IgA, г/л	1,89±0,08	4,26±0,12*↑	3,71±0,03* ^↑	3,90±0,05* ^↑
IgG, г/л	9,10±0,27	9,61±0,09*↑	12,76±0,08* ^↑	14,15±0,05* ^↑

Примечание: \* - признак достоверности отличий по отношению к данным контрольной группы; ^ - признак достоверности до и после лечения; ↑, ↓ - направленность изменений по отношению к контролю.

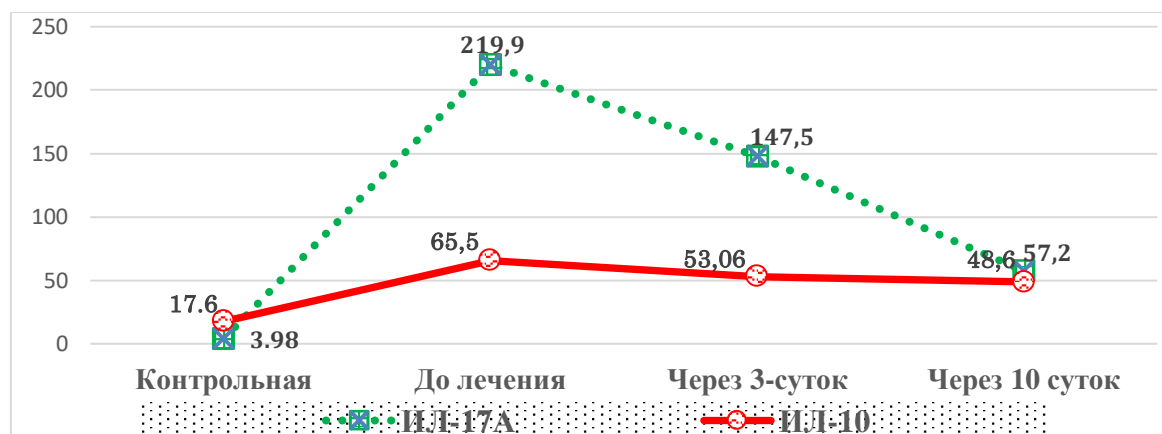
Высокая интенсивность изменений через 3 дня и стабильность результатов через 10 дней после комплексного лечения наблюдали и по уровню лимфоцитов с маркером активации и апоптоза, а также НК-клеток у больных с СДС КИНК. Их содержание после проведенного комплексного лечения были достоверно повышенными, доходя до значений контроля (CD25+- и CD95+-клеток) и оставались высокими по отношению к нормальным значениям (P<0,001).

Тенденция изменений про- и противовоспалительных цитокинов у данной категорий больных была практически такой же, как и при предыдущих методах лечения, с тем отличием, что интенсивность изменений была высокой. Результаты наглядно видны на рис. 5.

Установлено, что изучение концентрации ИЛ-17А и ИЛ-10 в сыворотке крови обследованных больных с синдромом диабетической стопы показали, что после проведения комплексного лечения их содержание достоверно снизилось. Приведенный факт является одним из главных иммунопатогенетических аспектов течения СДС КИНК у пациентов.

С целью дифференцированного подхода к оценке состояния течения раневого процесса у больных с СДС КИНК важное значение имеет

комплексная клиническая оценка, которая позволит оценить состояние раневого процесса и прогнозировать завершение раневого процесса у больных.



**Рис.5. Состояние про- и противовоспалительных цитокинов у больных СДС КИНК до и после комплексного лечения, пг/л.**

В разработке прогностической балльной шкалы по оценке состояния и характера течения раневого процесса у пациентов придерживались следующих требований: адекватная оценка тяжести течения раневого процесса; возможность применения предлагаемой системы оценки течения раневого процесса для определения эффективности методов лечения; возможность оценки течения раневого процесса в динамике.

С целью изучения течения раневого процесса и характера заживления раны нами были разработаны балльная шкала оценки состояния течения раны и характера ее заживления.

В балную систему оценки течения раневого процесса были включены следующие критерии: гиперемия краев раны; инфильтрация вокруг раны; боль в области раны; характер отделяемого из раны; уровень микробной обсемененности раны; pH раневой среды; насыщение кислородом краев раны; уровень провоспалительных (ИЛ-17А) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови, признаки ССВР. Результат оценивался путем суммирования цифровых показателей вышеуказанных критериев.

Результаты оценки шкалы клинико-лабораторного состояния течения раневого процесса были следующими: 0-9 баллов - благоприятное течение раневого процесса (риск развития осложнений минимален); 10-15 баллов - прогноз благоприятный, но течение раневого процесса, требующее обязательной коррекции (имеется риск развития осложнений); 15-20 баллов - неблагоприятное течение раневого процесса, вероятность прогрессирования патологического процесса с развитием осложнений (развитие осложнений); 21-28 баллов - прогноз неблагоприятный (большой риск завершения патологического процесса ампутацией нижней конечности по жизненным показаниям, высокая вероятность развития септического шока, полиорганной дисфункции).

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что содержание CD3+-, CD4+-, CD8+-клеток были достоверно сниженными, а CD16+-, CD20+-, CD23+-, CD25+-, CD38+- и CD95+-клеток достоверно повышенными у больных СДС с КИНК. Тенденцию к повышению наблюдали и при анализе содержания IgM, IgA и IgG в сыворотке крови у обследованных больных.

2. Выявлено, что у больных СДС с КИНК ИЛ-17А в 56,0 раз и ИЛ-10 в 3,7 раза были достоверно увеличенными у больных по отношению к данным контроля, значит активность провоспалительного цитокина у больных на порядок больше, чем противовоспалительный цитокин. Традиционное лечение не оказали положительного влияния на иммунокомпетентные клетки, уровень ИЛ-17А и ИЛ-10.

3. Применение местной ЛФДТ в комплексном лечении достоверно снижает сроки купирования клинических признаков, уменьшает площадь раневой поверхности, оказывает бактерицидный и иммуностимулирующий эффект у больных. Показатели клеточного иммунитета после лечения достоверно увеличились в 1,2-1,6 раза по отношению к данным до лечения, параметры В-звена и гуморального иммунитета оставались повышенными. Проведенное лечение ЛФДТ на фоне традиционного лечения практически не оказало положительного влияния на содержание лимфоцитов с маркером активации и апоптоза. Уровень ИЛ-17А снижается постепенно в процессе лечения, а ИЛ-10, наоборот увеличивается еще больше.

4. Применение терапии с перфузией перфторана на фоне традиционного лечения оказало достоверную клиническую, микробиологическую эффективность, привело к снижению числа вынужденных высоких ампутаций с 26,7% до 10,9%, летальность с 10,0% до 4,95% случаев. Показатели Т-звена иммунитета в динамике приближались до параметров контрольной группы, отмечена тенденция к увеличению иммунокомпетентных клеток В-системы лимфоцитов и иммуноглобулинов сыворотки крови, ИЛ-17А и ИЛ-10 не дошли до значений контрольной группы. Это доказывает, что перфторан не оказывает корригирующего эффекта на цитокиновый статус.

5. Сочетанное использование перфторана и локальной ЛФДТ на фоне традиционного лечения способствует уменьшению числа вынужденных высоких ампутаций с 26,7% до 4,9% и летальности с 10,0% до 2,5% случаев, клинические симптомы купировались значительно быстрее, отмечается высокая бактерицидная противointоксикационная эффективность. Во всех звеньях иммунной системы наблюдали достоверное положительное влияние, которое держалось на уровне нормальных значений и через 10 суток после лечения. Отмечено высокое и стабильное влияние данного предложенного комплексного лечения.

6. Выявлено, что после проведения комплексного лечения содержание про- и противовоспалительных цитокинов достоверно снижается. Приведенный факт является главным иммунопатогенетическим аспектом прогнозирования исходов течения СДС КИНК у обследованных пациентов.

7. Впервые разработана прогностическая шкала клинико-лабораторной оценки состояния течения раневого процесса. Она состоит из следующих критериев оценки: гиперемия краев раны, инфильтрации вокруг раны, боль в области раны, характер отделяемого из раны, уровень микробной обсемененности раны, pH раневой среды, насыщение кислородом краев раны ( $TspO_2$ ), уровень ИЛ-17А и ИЛ-10 в сыворотке крови пациента, признаки ССВР.



**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL AT THE SCIENTIFIC COUNCIL ON  
THE ADMISSION OF SCIENTIFIC DEGREES DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01  
AT THE INSTITUTE OF IMMUNOLOGY AND HUMAN GENOMICS**

---

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

**KHAMDAMOV BAKHTIYOR ZARIFOVICH**

**IMMUNOPATHOGENETIC ASPECTS OF PREDICTING  
TREATMENT OUTCOMES FOR DIABETIC FOOT SYNDROME  
WITH CRITICAL LOWER LIMB ISCHEMIA**

**14.00.36 – Allergy and immunology  
14.00.27 - Surgery**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF SCIENCES (DSc)  
ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT-2020**

**The topic of the doctoral (DSc) dissertation is registered in the higher attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for №B2020.2.DSc/Tib448**

The dissertation was completed at the Bukhara state medical Institute  
Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) posted on the website of the Scientific Council (www.immunology.uz) and Information and educational portal " Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

**Scientific consultant:** **Nuraliev Nekkadam Abdullayevich**  
doctor of medical Sciences, Professor  
**Akhmedov Rakhmat Makhmudovich**  
doctor of medical Sciences, Professor

**Official opponent:** **Urazmetova Maisa Dmitriyevna**  
doctor of medical Sciences, Professor  
**Khakimov Murod Shavkatovich**  
doctor of medical Sciences, Professor  
**Simbirtsev Andrey Semyonovich (Russia)**  
corresponding member RAS,  
doctor of medical Sciences, Professor

**Leading organization:** **Kuban state medical university (Russia)**

The dissertation will be defended on \_\_\_\_\_, 2020 at \_ \_ \_ hours at the meeting of the scientific Council DSc.02/30.12.2019.Tib.50.01 at the Institute of immunology and of human genomics (Address: 74 ya. Gulyamova str., Tashkent, 100060, Tel. Fax: (99871) 233-08-55, e-mail immunologiya@qip.ru).

The dissertation can be found in the Information and resource center of the Institute of human immunology and genomics (registered under no.\_\_\_\_) (Address: 74 ya. Gulyamova str., Tashkent, 100060.Fax: (99871) 233-08-55).

The abstract of the dissertation has been sent out " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2020 years.  
(register of the mailing Protocol no. \_ \_ \_ from \_\_\_\_\_ 2020 years).

**T.U. Aripova**

Chairman of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor, academician

**Z.S. Kamalov**

Scientific secretary of the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

**U.A. Nabieva**

Chairman of the academic seminar under the scientific council awarding scientific degrees, doctor of medical sciences

## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

**The aim of the research is** study and evaluation of immunopathogenetic aspects of predicting treatment outcomes for diabetic foot syndrome with critical lower limb ischemia.

**The object of the research** was 412 patients who had diabetic foot syndrome with critical lower limb ischemia with systemic inflammatory response syndrome at the age of 39 to 85 years.

**The scientific novelty of the research is as follows:**

for the first time, a significant negative effect of critical lower limb ischemia with systemic inflammatory response syndrome in diabetic foot syndrome on the immune system parameters (decrease in CD3+ -, CD4+ -, CD8 + - cells and increase in CD16+ -, CD20+ -, CD23+ -, CD25+ -, CD38+ -, CD95 + cells) of patients in the comparative aspect was revealed;

the value of cellular and humoral immunity and cytokine status indicators (IL-17A, IL-10) in predicting the course and outcomes in patients with critical lower limb ischemia with systemic inflammatory response syndrome in diabetic foot syndrome was proved for the first time;

for the first time the correlation of pathological changes in the foot with the severity of critical ischemia of lower limbs, systemic inflammatory response syndrome, immunological disorders of the body and developed on their basis a method of immunoassay;

for the first time, the clinical, immunological, and microbiological effectiveness of local application of laser photodynamic therapy (LFTT) against the background of traditional treatment for wound infection (gram-negative bacteria, gram-negative cocci, anaerobic, Candida spp.), immune status, and the optimal scheme of its application based on it, taking into account the phase of the wound process;

for the first time, the clinical and immunological effectiveness of the use of perftoran against the background of traditional therapy in the correction of critical ischemia of the lower extremities, immune disorders, and limb survival was proved, and an improved method of their use in patients with this pathology was proposed on its basis;

for the first time, a pathogenetically based scale based on the number of 10 concentrations of SIRS symptoms was developed that predicts the outcomes of the course (wound hyperemia, infiltration, pain frequency, severity, pathogen growth rate, pH, oxygen saturation (T<sub>cp</sub>O<sub>2</sub>), IL-17A, and IL-10) of the wound process in patients with diabetic foot syndrome with critical lower limb ischemia and systemic inflammatory response syndrome.

**Implementation of the research results.** Based on the study of immunopathogenetic aspects of predicting the outcomes of treatment of diabetic foot syndrome with critical lower limb ischemia:

approved guidelines "method of laser photodynamic therapy in the treatment of diabetic foot syndrome "(conclusion of the Ministry of health No. 8N-d / 107 of

August 11, 2020). These guidelines helped in a short time to achieve wound cleansing from infection, the transition of the wound process to phase 2, and increase the cost-effectiveness in the treatment of patients with diabetic foot syndrome;

approved guidelines " Method of correction of critical lower limb ischemia in the treatment of diabetic foot syndrome "(conclusion of the Ministry of health No. 8N-d / 107 of August 11, 2020). These guidelines helped to eliminate the signs of KINK, reduce the progression of the pathological process on the foot, reduce the performance of forced amputations and deaths in patients with SDS with KINK;

approved guidelines "Development of a scale for predicting the outcome of the wound process in patients with diabetic foot syndrome with critical lower limb ischemia" (conclusion of the Ministry of health No. 8N-d / 107 of August 11, 2020). These guidelines helped to predict the outcome of a particular method of complex treatment in terms of early diagnosis of complications and their timely prevention;

the scientific results obtained on improving treatment and predicting treatment outcomes for SDS with KINK have been implemented in the healthcare system, including in the practice of the Bukhara regional multidisciplinary medical center, the First clinic of the Samarkand state medical Institute (conclusion of the Ministry of health No. 8N-d/117 dated September 30, 2020). The implemented results made it possible to improve the quality of medical care by early diagnosis of complications of diabetic foot syndrome with critical lower limb ischemia, reducing the number of forced high amputations, as well as reducing mortality and disability as a result of developed treatment measures, reducing inpat.

**Publication of research results.** 41 scientific papers have been published on the topic of the dissertation, including 17 journal articles, including 13 in national and 4 in foreign journals recommended by the Higher attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing the main scientific results of doctoral dissertations.

**Structure and volume of the dissertation.**The dissertation consists of an introduction, six chapters of own research, conclusions, conclusions, and a list of references. The volume of the dissertation is 197 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Ахмедов Р.М., Сафоев Б.Б., Хамдамов Б.З. Возможности и перспективы применения усовершенствованного метода ампутаций нижних конечностей при синдроме диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей. // Ўзбекистон хирургияси. - Ташкент, 2008. - № 2.– С. 5-9. (14.00.00; №9).

2. Сафоев Б.Б., Хамдамов Б.З., Хомидов Ф.К. Выбор метода антибиотикопрофилактики при ампутациях нижних конечностей у больных синдромом диабетической стопы // Ўзбекистон врачлар ассоцияси бюллетени, Ташкент, 2010, № 4. – С. 36-37. (14.00.00; №17).

3. Хамдамов Б.З., Аскарлов Т.А., Хамдамов И.Б., Тешаев У.Ш. Диабетик товон синдромининг оғир шаклларида бажариладиган ампутация усулини танлаш. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. Ташкент, 2014, № 3. –С. 100-101. (14.00.00; №1).

4. Khamdamov B.Z. Comparative evaluation of methods of amputation related to tidiotarus with severe forms of diadetic foot syndrome// European Science Review. – Austria, Vienna, 2014. –Septemba-October №9-10. P-58-60. (14.00.00; №19).

5. Хамдамов Б.З., Тешаев О.Р., Мардонов Ж.Н. Пути профилактики послеоперационных осложнений при лечении синдрома диабетической стопы // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2015, № 2.– С. 48-50. (14.00.00; №3).

6. Хамдамов Б.З. Оптимизация методов местного лечения гнойно-некротических поражений стопы при сахарном диабете // Тиббиётда янги кун. Ташкент, 2018, № 4 (24). – С. 112–115. (14.00.00; №22).

7. Khamdamov B.Z., Islomov A.A., Jabborova N.J., Khamdamov I.B., Khamdamov A.B. Metod of prevention of postoperative complications of surgical treatment of diabetic foot syndrome. European Science Review. – Austria, Vienna, 2018. – №9-10. № 9-10. – P. 194-196. (14.00.00; №19).

8. Хамдамов Б.З., Мирходжаев И.А., Норов Ф.Х., Хамдамов А.Б. Место лазерной фотодинамической терапии в профилактике послеоперационных осложнений синдрома диабетической стопы //Биология ва тиббиёт муаммолари. Самарканд, 2019, №1 (107). – С. 112-114. (14.00.00; №19).

9. Хамдамов Б.З. Диабетик товон синдромида бажариладиган юкори ампутациялардан сўнг беморларнинг ҳаёт кечириш сифатидаги ўзгаришлар таҳлили // Биология ва тиббиёт муаммолари. Самарканд, 2019, №1 (107). – С. 115-117.(14.00.00; №19).

10. Р.М.Ахмедов., Б.З.Хамдамов., И.Б.Хамдамов. Оценка способов ампутации на уровне голени при тяжелых формах синдрома диабетической

стопы // Биология ва тиббиёт муаммолари. Самарканд, 2019, №4 (113). – С. 29-32. (14.00.00; №19).

11. Khamdamov B.Z., Nuraliev N.A. Pathogenetic approach in complex treatment of diabetic foot syndrome with critical lower limb ischemia. // American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2020.10(1). -P.17-24 DOI: 10.5923/j.20201001.05 (14.00.00; №2).

12. Хамдамов Б.З. Комплексное лечение синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей // Журнал биомедицины и практики. Ташкент, 2020, -№1. 5 часть. –С.801-814. (14.00.00; №24).

13. Хамдамов Б.З. Метод лазерной фотодинамической терапии в лечении раневой инфекции при синдроме диабетической стопы. // Биология ва тиббиёт муаммолари. Самарканд, 2020. №1 (116) – С.142-148. (14.00.00; №19).

14. Хамдамов Б.З., Нуралиев Н.А., Тешаев Ш.Ж., Газиев К.У., Хамдамов И.Б. Экспериментальная разработка методов лечения раневой инфекции. // Биология ва тиббиёт муаммолари. Самарканд, 2020. -№1 (116). –С.194-199. (14.00.00; №19).

15. Хамдамов Б.З. Способ коррекции критической ишемии нижних конечностей при лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы // Журнал биомедицины и практики. Ташкент, 2020, -№2. -8 часть. – С.968-977. (14.00.00; №24).

16. Нуралиев Н.А., Хамдамов Б.З. Сравнительная оценка иммунного статуса больных с синдромом диабетической стопы при критической ишемии нижних конечностей. // Вестник ташкентской медицинской академии. Ташкент, №1.- 2020. – С. 132-138. (14.00.00; №13).

17. Khamdamov B.Z. Indicators of immunocytocine status in purulent-necrotic lesions of the lower extremities in patients with diabetes mellitus. // American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2020, 10 (7). -P 473-478. DOI: 10.5923/j.ajmm.20201007.08 (14.00.00; №2).

## **II бўлим (II часть; II part)**

18. №DGU 03111. Хамдамов Б.З., Аскарров Т.А., Мардонов Ж.Н. Диабетик тоvon синдроми бўлган касалларни даволаш натижаларини баҳолаш учун дастур. Гувоҳнома, 2015.

19. №DGU 08104. Хамдамов Б.З., Аскарров Т.А., Мардонов Ж.Н. Диабетик тоvon синдроми даволаш натижаларини баҳолайдиган электрон дастур. Гувоҳнома 2020.

20. Хамдамов Б.З. Сравнительный анализ эффективности результатов комплексного лечения синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей с применением перфузии перфторана. // Электронный периодический научный журнал «SCI-ARTICLE.RU», №14 (Октябрь) 2014.- С.-80-84.

21. Хамдамов Б.З., Сайфиддинов С.И. Оптимизация методов местного лечения гнойно-некротических поражений стопы при сахарном диабете. // Международный журнал прикладных исследований. 2015, № 3.

Часть 1, – С.22-24.

22. Хамдамов Б.З., Муродов А.С., Мардонов Ж.Н., Хамдамов И.Б. Оптимизация методов местного лечения гнойно-некротических поражений стопы при сахарном диабете // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. №2, 2015 (9) –С.87-92.

23. Ахмедов Р.М., Сафоев Б.Б., Хамдамов Б.З., Хомидов Ф.К. Усовершенствованный метод ампутации при синдроме диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей. // Йирингли хирургиянинг долзарб муаммолари мавзусидаги Республика илмий-амалий анжумани туплами. Бухоро-Афшона. 2010. – С. 123-125.

24. Аскарлов Т.А., Хамдамов Б.З., Олтиев У.Б., Хамдамов И.Б., Тешаев У.Ш. Совершенствование методов анестезиологического пособия при синдроме диабетической стопы. // Материалы XIX Республиканской научно-практической конференции «Вахидовские чтения-2014», «Ошибки и осложнения в плановой хирургии органов грудной и брюшной полости, сердца и сосудов», Фергана. 2014, Узбекистон хирургияси. №3. – С. 157-158.

25. Хамдамов Б.З., Газиев К.У., Тешаев У.Ш. Усовершенствование методов комплексного лечения синдрома диабетической стопы. // Сборник статей VII –Международной научной конференции «Приоритетные направления в области науки и технологии в XIX веке» Ташкент-2014. Том 2. – С. 66-67.

26. Хамдамов Б.З., Аскарлов Т.А., Мирходжаев И.А., Хамдамов И.Б. Изучение влияния перфторана на течение раневого процесса при комплексном лечении синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей. // Актуальные проблемы медицины. Сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции. Гомель, Беларусь. 2014. Том 4. – С. 124-127.

27. Хамдамов Б.З., Мирходжаев И.А., Хамдамов И.Б. Перспективы применения перфторуглеродов в комплексном лечении синдрома диабетической стопы с критической ишемией нижних конечностей. // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Современные достижения молодых учёных в медицине», Гродно 2014. Беларусь. – С. 213-215.

28. Хамдамов Б.З. Миопластическая ампутация при синдроме диабетической стопы с выраженными признаками критической ишемии нижних конечностей. // Материалы III Международного Форума «Инновации в медицине: Основные проблемы и пути их решения», Новосибирск. 2014, - С.133-138.

29. Хамдамов Б.З. Антибиотикопрофилактика раневой инфекции при ампутациях нижних конечностей у больных синдромом диабетической стопы. // Международная научно-практическая конференция «Местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых», Сочи. 2015, - С. 233-234.

30. Хамдамов Б.З., Мардонов Ж.Н., Хамдамов И.Б. Комплексное лечение гнойно-некротических поражений нижних конечностей при

сахарном диабете. // Международная научно-практическая конференция «Местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых», Сочи. 2015, -С. 237-239.

31. Khamdamov B.Z., Sayfiddinov S.I., Khamdamov I.B., Teshayev U.Sh. The role and place laser photodynamic therapy in prevention postoperative complications at treatment of diabetic foot syndrome. //5<sup>th</sup> International scientific conference “European Applied Sciences: challenges and solutions” December 10<sup>th</sup> 2015. Stuttgart, Germany. -P. 27-31.

32. Khamdamov B.Z., Mardonov J.N., Khamdamov I.B. Prospects of application the use of perfluorocarbons at complex treatment of diabetic foot syndrome with critical lower ischemia. //5<sup>th</sup> International scientific conference “European Applied Sciences: challenges and solutions” December 10<sup>th</sup> 2015. Stuttgart, Germany. -P. 31-36.

33. Khamdamov B.Z., Khamdamov I.B., Teshayev U.S.H. Laser photodynamic therapy in prevention postoperative complication at treatment of diabetic foot syndrome. // 3-й Международный конгресс Раны и раневые инфекции. Сборник тезисов. Москва, 2016. – С. 325-327.

34. Хамдамов Б.З., Аскарров Т.А., Исломов А.А., Хамдамов И.Б. Сравнительный анализ результатов различных способов ампутации на уровне голени при тяжёлых гнойно-некротических поражениях нижних конечностей на фоне сахарного диабета. // Международная научно-практическая конференция «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей у детей и взрослых». Сборник тезисов. Симферополь, 2017. – С. 264-265.

35. Khamdamov B.Z., Ochilov U.B., Khamdamov A.B., Gadoev Sh. Sh. Correction of the disturbed oxygen saturation of tissues in the treatment of purulent-necrotic lesions of the lower limbs. 3-й международный научно-практический конгресс «Сахарный диабет и хирургические инфекции». Сборник тезисов. Москва, 2017. – С. 86-87.

36. Хамдамов Б.З., Хамдамов И.Б., Гадоев Ш.Ш., Хамдамов И.Б., Исломов А.А. Инновационные технологии в профилактике гнойно-некротических осложнений после высоких ампутаций нижних конечностей у больных сахарным диабетом // Материалы X Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы». Казань, 2018. – С. 162-165.

37. Хамдамов Б.З., Мирходжаев И.А., Бабабеков А.Р. Новый метод профилактики гнойных осложнений после высоких ампутаций нижних конечностей у больных сахарным диабетом. // Сборник научных трудов Международной научно-практической конференции «Высокие ампутации нижних конечностей у детей и взрослых». Москва, 2019. – С. 168-170.

38. Хамдамов Б.З., Тешаев Ш.Ж., Хамдамов И.Б. Усовершенствованный способ ампутации на уровне голени при тяжёлых формах синдрома диабетической стопы. //Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал) 2020, Т.4, №2, с.37-40 <https://doi.org/10.17116/operhirurg.2020402137>



39. Хамдамов Б.З. Диабетик товон синдромини даволашда оёқларнинг критик ишемиясини коррекциялаш усули // Услубий тавсиянома. - 2020. -15 б.

40. Хамдамов Б.З., Ахмедов Р.М. Диабетик товон синдромини даволашда лазерли фотодинамик терапия усули // Услубий тавсиянома. - 2020. -16 б.

41. Хамдамов Б.З.Оёқ критик ишемияли диабетик товон синдромида жароҳат кечиши истиқболини белгилаш шкаласини ишлаб чиқиш //Услубий тавсиянома. - 2020. - 25 б.

Автореферат «Nazariy va klinik tibbiyot jurnali» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 12.11.2020  
Бичими: 60x84 1/8 «Times New Roman»  
гарнитурда рақамли босма усулда босилди.  
Шартли босма табағи 4,5. Адади: 100. Буюртма: № 41

100060, Тошкент, Я. Ғуломов кўчаси, 74.  
Тел.: +998 90 9722279, [www.tiraj.uz](http://www.tiraj.uz)

«TOP IMAGE MEDIA»  
босмахонасида чоп этилди.