

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**  
**ҲУЗУРИДАГИ ИLMИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИLMИЙ КЕНГАШ**

---

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**САФАРОВ СУННАТУЛЛА САТОРОВИЧ**

**ЎТКИР ПАНКРЕАТИТНИНГ ЙИРИНГЛИ-СЕПТИК АСОРАТЛАРИДА**  
**ДИФФЕРЕНЦИАЛЛАШГАН ИММУНОТЕРАПИЯ**

**14.00.36 - Аллергология ва иммунология**

**14.00.27 - Хирургия**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ**  
**АВТОРЕФЕРАТИ**

**БУХОРО – 2021**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Сафаров Суннатулла Саторович**

Ўткир панкреатитнинг йирингли-септик асоратларида  
дифференциаллашган иммунотерапия ..... 3

**Сафаров Суннатулла Саторович**

Дифференцированная иммунотерапия гнойно-септических осложнений  
острого панкреатита ..... 26

**Safarov Sunnatulla Satorovich**

Differentiated immunotherapy of purulent-septic complications of acute  
pancreatitis ..... 52

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works..... 53

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ**

**САФАРОВ СУННАТУЛЛА САТОРОВИЧ  
ЎТКИР ПАНКРЕАТИТНИНГ ЙИРИНГЛИ-СЕПТИК АСОРАТЛАРИДА  
ДИФФЕРЕНЦИАЛЛАШГАН ИММУНОТЕРАПИЯ**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология**

**14.00.27 – Хирургия**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD) ДИССЕРТАЦИЯСИ  
АВТОРЕФЕРАТИ**

**БУХОРО – 2021**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2019.1.PhD/Tib801 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

**Илмий раҳбар**

**Абдурахмонов Мамур Мустафоевич**  
тиббиёт фанлари доктори

**Расмий оппонентлар**

**Мусаходжаева Дилором Абдуллаевна**  
биология фанлари доктори, профессор

**Тешаев Октябр Рухиллаевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот**

**Доғистон Давлат тиббиёт университети**  
(Россия Федерацияси)

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 рақамли илмий кенгашнинг 2021 йил «23» август соат 14<sup>00</sup> даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоий кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865)-223-00-50; тел: (+99865) 223-17-53; e-mail: [buhmi@mail.ru](mailto:buhmi@mail.ru)).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (23 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, А.Навоий кўчаси, 1-уй. Тел./Факс: (+99865)-223-00-50).

Диссертация автореферати 2021 йил «6» август кунини тарқатилди.  
(2021 йил «6» август даги 11 рақамли реестр баённомаси).



*(Handwritten signatures in blue ink)*

**А.Ш. Иноятов**

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

**Д.Н. Ачилова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)

**Н.А. Нуралиев**

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

## **КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)**

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти ва дунё жарроҳлари ассоциациясининг планетамиз миқёсидаги панкреатит касаллиги бўйича янгиланган маълумотларига кўра «ўткир хирургик касалликлар» орасида ўткир панкреатит билан касалланиш асосий ўринни эгаллаб, 3-10% ташкил қилади. Мутахассисларни фикрига кўра «ушбу патологияда ўлим кўрсаткичи 15% ни, йирингли-септик ва тотал ўчоқли панкреонекрозда эса бу кўрсаткич 70% гача ошади ва шу сабабли тиббий-ижтимоий жиҳатдан долзарб муаммо ҳисобланади»<sup>1</sup>. Оғир кечадиган ўткир панкреатит иккиламчи иммунтанқислик билан ҳамроҳлик қилиши, бунда касаллик кечишини сезиларли даражада чуқурлашиши исботланган ва шу сабабли иккиламчи инфекция кўшилиши касалликнинг биринчи ҳафтасидан сўнг 25% ҳолатларда, икки ҳафтадан сўнг 50% ва 3 ҳафтадан сўнг 100% ҳолатларда юз беради. Шу сабабли ўткир панкреатитни даволашда имунокоррекция усулларни қўллаш бугунги кунда долзарб вазифа бўлиб ҳисобланади.

Жаҳонда ўткир панкреатитни замонавий даволашда иммунологик омилларни инобатга олишга йўналтирилган қатор илмий тадқиқот ишлари олиб борилмоқда. Ўткир панкреатитни хирургик даволашда эришилган ютуқларга, юқори самарадорликга эга бўлган антибактериал ва антисептик воситалардан фойдаланишга қарамасдан, йирингли-септик асоратларнинг пасайишига моиллик курсатмасдан кўпайиб бориб 15-49% ҳолатларда ривожланмоқда. Замонавий қарашлар шуни кўрсатдики, ўткир панкреатитнинг йирингли - септик асоратларида аниқланган иммун тизимидаги ўзгаришларига боғлиқ равишда асосланган ва мақсадли профилактик имунокоррекцияни ўтказишга бағишланган илмий тадқиқот ишларини бажариш ҳозирги замон жарроҳлигининг долзарб йўналишлардан бири бўлиб қолмоқда.

Мамлакатимиз соғлиқни сақлаш тизимини ислоҳ қилиш, аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатилишини тубдан янгилаш юзасидан ижобий натижаларга эришилди. Амалга оширилган тадбирлар натижасида, шу жумладан, ўткир панкреатитни замонавий даволаш ва унинг асоратланиш даражасини камайтириш борасида ижобий натижаларга эришилди. Бу борада Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегиясида «Соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш ва аҳолига кўрсатилган тиббий хизмат сифатини янада ошириш»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда жумладан ўткир панкреатитнинг йирингли-септик асоратларини даволашда иммунотерапия қўллаш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

<sup>1</sup> World Health Organization. Cancer: fact sheet no. 297. World Health Organization website, 2012. [www.who.int/iris/handle/10665/244872](http://www.who.int/iris/handle/10665/244872)

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармони, 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ-4887-сон «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-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 технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Ўткир панкреатит шошилиш жарроҳликнинг долзарб муаммоси ҳисобланади (Винник Ю.С., 2010; Бухвалов А.Г., 2016). XX асрнинг иккинчи ярмида меъда ости беши некрози муаммоларини жадал ўрганишга қарамасдан, улар XXI асрда ҳам мунозарали муаммо бўлиб қолмоқда, (Имаева А.К., 2014; Aranda J. M. 2014). Ушбу ҳолат касалланиш даражасини доимий равишда ортиб бориши, асоратлар ривожланиш ва ўлим даражаси юқорилиги билан белгиланади (Гришин А.В. 2007; Munigala S.D., 2016). Агар, яқин вақтларгача ўткир панкреатит 0,5% дан 4% гача учраган бўлса, ҳозирги вақтда ушбу патологиянинг барқарор ўсиши кузатилмоқда. Ўткир панкреатитни қорин бўшлиғи аъзоларининг шошилиш жарроҳлик патологияси билан оғриган беморларнинг умумий сонининг 20% ёки ундан кўпроғини ташкил этади ва ўткир аппендицит, холециститдан кейинги ўринларда туради (Рабаев Г.Р., 2016). Ўткир панкреатит билан касалланган беморларнинг сонининг кўпайишга мойиллиги билан бир қаторда, ушбу касалликнинг деструктив шакли билан оғриган беморлар сонининг ошиши ҳам кузатилмоқда, уларнинг сони камида 15-20% ни ташкил қилади (Анищенко В.В., 2016, Voumitri С.В., 2017).

Кузатилган барча ўткир деструктив панкреатит 60% суюқликли киста шаклланиши билан асоратланади (Имаева А.К., 2014). Сўнгги ўн йилликларда ушбу соҳада эришилган барча ютуқ ва муваффақиятларга қарамай, ўткир панкреатитнинг консерватив ва жарроҳлик йўли билан даволаш ривожланишига қарамай, ўлим кўрсаткичи ўртача 15-25% ни ташкил этади, ўткир панкреатитни панкренекроз асоратларида эса бу кўрсаткич ҳаттоки 30-40% га етади (Островский В.К., 2015, Munigala S.E., 2016).

Ўткир жарроҳлик касалликлари бўлган беморларда йирингли асоратларни олдини олиш ва даволаш жарроҳликнинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда (Вашетко Р.В., 2015; Китаев В.М. 2016; Karakayali F.Y., 2014; Voumitri С.Т., 2017). Жарроҳлик инфекцияси

бўлган беморларни комплекс даволашда иммунокорректорларни қўллаш самарадорлиги тўғрисида кўп исботланган маълумотлар тўпланган бўлишига қарамай, ўткир панкреатитга чалинган беморларни даволаш баённомаларига иммунотерапияни киритиш тавсия этилмаган (Лобанов Л.С., 2017; Rawla P.I., 2017).

Бир қатор тадқиқотларда деструктив панкреатит фонида иммуномодуляторлардан фойдаланишнинг кутилган самараси йўқлиги тавсифланади. Одатда, бундай ҳолатларда иммунотерапиянинг самарасизлиги инфекция ўчоқларини етарлича тозаланмаганлиги билан боғлиқ (Гольцов В.Р., 2015; Вальчинская А.Б., 2017; Deng L.H., 2017). Шуни ҳам таъкидлаш керакки, бугунги кунда ўткир панкреатит билан оғриган беморларда иммуномодуловчи терапияни тайинлаш тўғрисида келишув мавжуд эмас. Иммун тизим жавоби ривожланиш босқичларида аниқланган иммун тизим бузилишларини ҳисобга олган ҳолда ўтказиладиган иммунотерапия баённомалари тавсия этилмаган. Шу муносабат билан, йирингли-септик асоратлари бўлган беморларда иммун тизими бузилишларини олдини олиш ва даволаш алгоритмини ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқдир.

**Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ № 04.2020.PhD.053 “Бухоро минтақаси иссиқ иқлимли шароитда организмнинг патология олди ва патологик ҳолатлари эрта ташхис, давоси ва профилактикасига янгича ёндошишини ишлаб чиқиш” (2017-2021 йй) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** ўткир панкреатитга чалинган беморларда иммун тизими етишмовчилигини аниқлаш ва йирингли-септик асоратларни даволашда дифференциялашган иммунотерапияни асослашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

ўткир панкреатитга чалинган беморларда иммун тизим кўрсаткичлари ва иммун тизим етишмовчилиги динамикасини аниқлаш;

ўткир панкреатитнинг йирингли-септик асоратлари бўлган беморларда иммун тизим жавобининг “гиперяллиғланиш” ва “иммун дистресс” босқичларида иммун тизими етишмовчилиги даражасини баҳолаш мезонларини ишлаб чиқиш;

ўткир панкреатитнинг йирингли-септик асоратлари бўлган беморларда иммун тизим жавобининг “гиперяллиғланиш” ва “иммун дистресс” босқичларига боғлиқ равишда иммун тизими ўзгаришларини даволаш ва олдини олиш алгоритмини ишлаб чиқиш;

ўткир панкреатитнинг йирингли-септик асоратларни олдини олиш, ҳамда комплекс даволашда иммун тизим ўзгаришларга асосланган, дифференциялашган иммунотерапияни ўрнини асослаш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази Бухоро филиалида даволанган 112 нафар ўткир панкреатитга чалинган беморлар ўрганилган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида ўткир панкреатитга чалинган беморларни клиник ва иммунологик кўрсаткичлари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари** тадқиқотда клиник, лаборатор, иммунологик таҳлиллар ва инструментал тишириш усулларидадан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

ўткир панкреатитда иммун тизим реакциясининг кечиши иммун тизим жавоб босқичига боғлиқ эканлиги аниқланган;

оғир кечувчи ўткир панкреатит мавжуд беморларда иммун тизими етишмовчилиги ривожланиши оқибатида стерил панкреатитнинг йирингли яллиғланишига ўтиши ва кейинчалик йирингли асоратларнинг юзага келиши аниқланган;

илк бор ўткир панкреатитга чалинган беморларда иммун тизими етишмовчилиги синдроми оғирлик даражасини баҳолаш учун дастур яратилган ва стерил панкреатитни йирингли-яллиғланишга ўтишини, септик асоратлар ривожланиши эҳтимолини башоратлаш имконини берган бўлиб, бунда қиёсий иммунотерапия ўтказиш лозимлиги исботланган;

илк бор оғир кечувчи ўткир панкреатитнинг эрта босқичларида ишлаб чиқилган алгоритм асосида дифференциялашган иммунотерапияни ўтказилиши самарадорлиги исботланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

иммун тизими етишмовчилиги оғирлик даражасини аниқлаш дастуридан амалиётда фойдаланиш, ўткир панкреатитнинг шишли шаклини йирингли яллиғланиш ва асоратлар ривожланишини олдиндан башоратлаш имконини яратиб, иммун тизим ўзгаришларига асосланган даво чораларини ўтказишга муҳтож беморлар гуруҳини аниқлаб берган;

иммун тизим етишмовчилик синдроми даражалари, касалликнинг кечиш оқибатлари ва асоратларнинг ривожланиш хавфини белгилашда балл тизимини қўллаш ҳамда қиёсий иммунотерапия ўтказиш мезонлари таклиф қилинган;

Ўткир панкреатитга чалинган беморларда иммун тизимидаги ўзгариш босқичларини инобатдан олган ҳолда замонавий иммуномодуляторларни қўллаш самарадорлиги очиқ берилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончилиги** тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув, клиник, лаборатор, инструментал ва статистик усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, текширилган беморлар сонини етарлилиги, тадқиқотда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, лаборатор, инструментал ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, беморлар клиник ва иммунологик кўрсаткичларни босқичларига қараб баҳолаш тартиби, ҳамда ўзгаришларга асосланган ҳолда гуруҳларга бўлиш, олинган натижалар асосида даволаш натижалари билан таққослангани, хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли муассасалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти - ўткир панкреатитга чалинган беморларда иммун тизимидаги ўзгаришлар касаллик босқичига боғлиқлигини аниқлаш ва



касаллик асоратларини ривожланиш эҳтимолини башоратлашда илк бор таклиф қилинган балл бериш мезонларидан фойдаланилиш зарурлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти - касалликнинг даражаси ва босқичига қараб иммун тизимдаги ўзгаришлар турлича бўлиши натижасида, ушбу ўзгаришларга асосланган ҳолда, ўткир панкреатитни қиёсий иммунотерапия негизида даволаш алгоритмини қўллаш натижасида йирингли-септик асоратларни олдини олиш ва ўлим фоизини камайиши имконини бериши билан изоҳланади.

#### **Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.**

Илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «Ўткир панкреатитни комплекс даволашда иммун тизими ўзгаришларига асосланган терапия» номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 26 ноябрдаги 8н-р/533-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсияномада ёритилган ўткир панкреатитда иммуномодулятор полиоксидоний препаратини қўлланилиши даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган;

Ўткир панкреатит классификацияси қайта таҳлилларига асосида ишлаб чиқилган «Ўткир панкреатит Atlanta 2012 йил классификацияси қайта таҳлилларига асосланган замонавий даволаш тамойиллари» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2019 йил 26 ноябрдаги 8н-р/532-сон маълумотномаси). Мазкур тавсиянома ўткир панкреатитни 2012 йилда Атланта классификацияси асосида даволаш стратегияси ёритилган ва ушбу касалликни иммунотерапевтик босқичма-босқич даволашнинг самарали амалга ошириш имкони яратилган.

Ўткир панкреатитнинг йирингли-септик асоратларида дифференциаллашган иммунотерапия бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш тизимига жумладан, республика шошилиш тиббий ёрдам илмий маркази Бухоро филиали, Ромитан ва Ғиждувон туман тиббиёт бирлашмаларининг клиник амалиётларига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 31 майдаги 08-04/5068-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши ўткир панкреатитга чалинган беморларни комплекс хирургик даволашнинг бевосита натижалари яхшиланишига, касалликнинг йирингли-септик асоратлари ва ўлим фоизининг камайиши, шифохонада бўлиш ўртача давомийлиги қисқаришига ва беморларнинг эрта ижтимоий-меҳнат реабилитациясига имкон берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Ушбу тадқиқот иши натижалари 5 та илмий-амалий анжуманда, жумладан 2 та халқаро ҳамда 3 та республика миқёсидаги илмий-амалий анжуманларда муҳокама этилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича 13 та илмий иш чоп этилган, улардан: 6 та мақола диссертациясининг асосий илмий натижаларини чоп этиш учун Ўзбекистон Республикаси Олий аттестацион комиссияси томонидан тавсия этилган журналларда чоп этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш, шарҳи, 5 та боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати, иловадан иборат. Диссертация ҳажми 111 саҳифани ташкил этган, 15 жадвал ва 15 расм берилган. Адабиётлар рўйхатида 115 та манба кўрсатилган, улардан 35 таси чет эл муаллифлари ишлари.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги асосланган, тадқиқот мақсади, вазифалари, объектлари, предмети ифодаланган, тадқиқотнинг мамлакатимиз фани ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги келтирилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, олинган маълумотларнинг ишончилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий этиш, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилмаси бўйича маълумотлар берилган.

Диссертациянинг биринчи бобида **«Ўткир панкреатит ривожланишида иммун тизимининг аҳамияти»** деб номланган ўткир панкреатит ривожланишида иммун тизимининг ўрни ва аҳамияти хорижий ҳамда маҳаллий адабиётлар манбалари билан талқин қилинган. Ўткир панкреатит патогенезида иммун тизимининг иштироки, иммун тизим ҳолати ўзгаришлари ва иммун тизим жавоб босқичлари, ўткир панкреатитга чалинган беморларда иммун тизимининг ўзгаришлари ва иммун тизим ўзгаришларга асосланган қиёсий иммунотерапия муолажалари батафсил ёритилган. Тавсия этилаётган даво ва профилактика усуллари, уларнинг натижалари, афзаллик ва камчиликлари тавсифи баён этилган.

Диссертациянинг иккинчи бобида ўткир панкреатит ривожланишида иммун тизимининг аҳамияти бўйича **«Тадқиқот усуллари ва клиник материалнинг умумий таснифи»** деб номланган қўйилган муаммонинг ечимини таъминлайдиган текширув усуллар келтирилган. Беморларнинг клиник тавсифи қуйидагича: РШТЎИМнинг Бухоро филиалида 2016 - 2019 йилларда ЎП ташхиси билан даволанган 112 нафар беморларнинг иммун тизим ҳолати ўрганилди. Уларнинг ўртача ёш 48 ёшни (18-80) ёш ташкил қилган, жумладан аёллар 67 нафар (59,8%) ва эркеклар 45 нафар (40,2%) ни ташкил этган. Беморларнинг аксарияти касалликнинг дастлабки, 1-3-кунлари мурожаат қилган ва касалхонага ётқизилган. Кузатувдаги барча беморлар этиологик факторларига кўра қуйидагича бўлинди: турли хил билиар патологиялар билан - 69 нафар (61,5%) алкоғолизм билан - 32 нафар (28,5%), меъда ости безининг ёпиқ ва очиқ жароҳати натижасида 11 нафар (9,5%) беморлар.

Ўткир панкреатит ташхиси 2012 йилдаги, Атланта халқаро симпозиумида қабул қилинган клиник таснифлар мезонига асосланиб қўйилган. Ўткир панкреатит ташхиси кенг қамровли клиник ва лаборатор маълумотларга (УТТ, КТ, лапароскопия ва бошқа усулларга) асосланиб қўйилади. Барча клиник ва биокимёвий текширув усуллари РШТЎИМ

Бухоро филиалининг қабул-диагностика бўлими лабораториясида амалга оширилган.

Панкреонекроз ўчоқларининг йирингли-инфекцияланиши ва суюқлик тўпланиши ташхисоти УТТ текшируви ёки операция вақтида пункция орқали олинган материални бактериологик текшириш орқали тасдиқланган. Беморларни қабул қилиш вақтида ва динамикада ўткир панкреатитнинг оғирлик даражаси SAPS (Simplified acute Physiology Score) шкаласи бўйича баҳоланган. 21 нафар беморларда (18,7%) касалликнинг енгил даражаси (0-5 балл), 82 нафари (73,2%) ўртача (6-12 балл) ва 9 тасида (8,1%) оғир даража (12 баллдан юқори) қайд этилган.

Жараённинг меъда ости беши паренхимасига ва қорин парда орти ёғ қатламига тарқалишини УТТ маълумотларга асосланиб, ўрганилган.

Асептик характерга эга маҳаллий деструктив асоратлар 61 нафар (54,5%) беморларда кузатилган ва қуйидагиларни ўз ичига олган қорин бўшлиғида эркин суюқлик - 7 (6,2%) нафар; чегараланган ўткир панкреатоген суюқликни қорин парда ичи ва қорин парда ортига тўпланиши - 11 тасида (9,8%); инфилтрат - 14 (12,5%); секвестрация - 17 (15,2%); эрта (етилмаган) сохта киста - 12 (10,7%) нафар беморларташқил этган. Инфекцион-яллиғланишли ва йирингли-деструктив асоратлар 112 нафар беморнинг 51 (45,5%) тасида кузатилган. Кўпроқ ўткир панкреатит билан оғриган беморларда қорин парда орти соҳа флегмонаси, панкреатоген абсцесс ва пневмония ривожланган. Йирингли асоратлар 1 нафар (1,9%) беморда эррозив қон кетишини келтириб чиқарган.

Беморларнинг фақат 61 нафарида (54,4%) консерватив даво ўтказилган. Консерватив терапиянинг асосий мажмуаси оғиз орқали овқатланишни инкор этиш ва найча орқали меъда ширасини аспирацияси йўли билан меъда ости безининг функционал дам олиши, маҳаллий гипотермия, инфузион терапия, анальгетиклар, антиспазмолитиклар, десенсибиловчи ва антацид дори воситаларидан фойдаланишни ўз ичига олган. Оғир панкреатитни консерватив даволаш бўйрақ функциясини сақлаб турган ҳолатда мажбурий диурез билан биргаликда инфузион терапия орқали амалга оширилган. Меъда ости безининг ташқи секрециясини бостириш шарт бўлганлиги туфайли, кунига 300-1200 мкг/сут октреотид буюрилган. Меъда ости безидаги перфузия блоқини ечиш мақсадида ферментга қарши дори воситалари киритилган.

Йирингли асоратлар ривожланишини олдини олиш учун антибиотиклар буюрилган. 9 нафар беморларда УТТ остида минимал инвазив эндоскопик ва пункцион тозалаш усуллари қўлланилган, 29 нафар беморларда анъанавий усуллардан фойдаланган ҳолда жарроҳлик аралашувлари, 13 нафар беморда минимал инвазив ва анъанавий даволаш усуллари турли кетма-кетликда бажарилган. Кузатувдаги 112 нафар беморларнинг 8 тасида (7,1%) ўлим ҳолати кузатилган, улардан 2 (1,8%) нафарида панкреатоген токсемиянинг асоратлари, шу жумладан 1 (0,9%) нафарида – панкреатоген шок ва 5 (4,55) нафарида полиорган етишмовчиликдан ўлим ҳолати кузатилган.

Иммун тизими ҳолатини аниқлаш CD-дифференциацияланган ва фаоллашган антигенлар экспрессияси орқали амалга оширилган. Қуйидаги

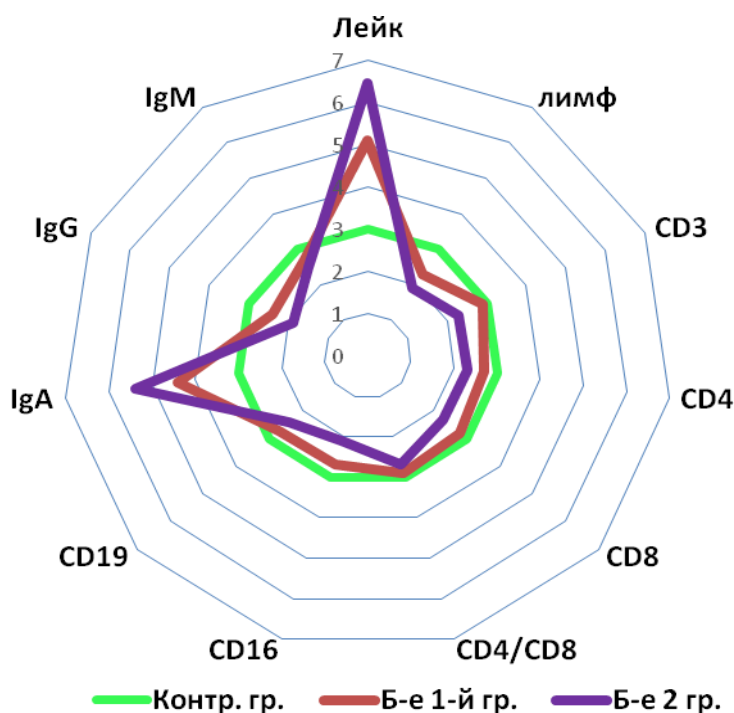
иммунокомпетент хужайралар маркерлари аниқланган: CD3 + -, CD4 + -, CD8 + -, CD16 + -, CD19 + -, CD22 +, шунингдек CD25 + - ва лимфоцитлар CD рецепторлари экспрессияси Россияда ишлаб чиқарилган ОАЖ «Сорбент» LT сериядаги моноклонал антитаначалар ёрдамида Гариб Ф.Ю. (1995) усули бўйича розетка ҳосил қилиш реакциясида амалга оширилган.

Асосий А, М ва G синфидаги иммуноглобулинларнинг кон зардобидаги концентрациясини аниқлаш Манчини (1963) усули бўйича радиал иммунодиффузия усули билан амалга оширилган.

Олинган маълумотларга IBM SPSS 11.0 (SPSS, Inc.) программаси ёрдамида статистик ишлов берилди. Ўртача кўрсаткич, ўртача квадрат оғиш ( $\sigma$ ) ҳисобланди. Колмогорова–Смирнов тести ёрдамида танланган кўрсаткичлар тарқалиши текширилди. Ўзгарувчан ва турғун кўрсаткичлар солиштирма аниқлик даражасини ўрганиш учун Стюдент t- критерийсидан фойдаланилди.

Диссертациянинг «**Ўткир панкреатитда беморлар иммун тизимининг бошланғич «гиперяллиғланиш» босқичидаги ўзгаришлар**» иммун тизим жавобининг бошланғич «гиперяллиғланиш» босқичининг умумий таснифи келтирилган. Беморларда иммун тизим жавобининг бошланғич босқичини адекват акс эттирувчи иммунограмма параметрларини аниқлаш учун ўткир панкреатитга чалинган, йирингли асоратлар аниқланмаган, иммуномодуловчи даво олмаган, касаллик тузалиш билан яқунланган 21 нафар беморларнинг иммунологик текширув натижалари тахлили ўтказилди.

Иммунограмма касалликнинг 1, 3-кунларида амалга оширилди. Беморларни иммунограмма параметрлари бўйича тақсимланиши меъёрга мувофиқ келди ва бу тавсифловчи статистика усуллари билан тасдиқланди. Меъда ости беши ва парапанкреатик тўқималарнинг деструкциясига жавобан беморларда одатий носпецифик яллиғланиш реакцияси ривожланди, нисбий лейкоцитоз, нейтрофилларнинг метаболитик фаоллигини нисбатан ўсиши, нисбий лимфопения, IgM ва IgG концентрациясининг пасайишга мойиллиги, CD19+ хужайралар таркибининг камайишга мойиллиги билан тавсифланди. Беморларда иммунограмма параметрларининг ўзгариши бир йўналишли ва бир хил бўлган. Иммун тизим танқислиги ва йирингли-септик асоратларга олиб келадиган иммун тизимидаги ўзгаришларни тавсифлаш мақсадида оғир ЎП га чалинган, йирингли асорат бўлиши хавфи бўлган ва йирингли асоратлар ташхисланган беморлар (91 нафар) қони иммунологик текширувдан ўтказилган. Иммунологик қон текшируви касалликнинг 1, 3-кунларида бошлаб ўтказилди.



**1-расм. Ўткир панкреатитга чалинган беморлар бошланғич иммунологик кўрсаткичлари**

ЎП чалинган беморларнинг йирингли асоратлар ва асоратлар кузатилмаган кузатилмаган гуруҳларида асосий иммунологик кўрсаткичлари деярли бир хил, лекин уларнинг намоён бўлиш даражаси хар хиллиги аниқланди. Иммунологик кўрсаткичлар солиштирма таҳлил қилинганда 2-гуруҳ беморларида 1-гуруҳ беморларига нисбатан беш ва ундан ортиқ кўрсаткичларида фарқлар ошганлиги ёки пасайганлиги кузатилди (1-расм).

ЎП га чалинган беморларнинг иммун тизим ҳолатини баҳолаш ва иммун тизим етишмовчилигининг шаклланиш эрта белгиларини ташхислаш учун, касалликнинг дастлабки босқичларида иммун тизимдаги патологик ўзгаришларни миқдорий баҳолаш усулини ишлаб чиқилган. Тадқиқотдаги беморларнинг умумий оғирлик даражасини баҳолаш шкаласи тамойилини асосий деб олдик. Ушбу тамойилнинг асосини «патологик меъёр» га мувофиқ келувчи иммунологик ўзгаришларнинг ўртача қийматдан оғишини аниқлаш ётади. ЎП га чалинган беморларнинг иммунологик текширувда олинган қийматлари «патологик меъёр» қийматидан бир стандарт квадратик пастга ёки юқорига оғиши ( $\sigma$ ) 0 балл сифатида қабул қилинган. Иммун тизимининг патологик силжиш катталигининг ошиш томонга биттадан кўп  $\sigma$ , лекин иккитадан кам  $\sigma$  оғишини 1 балл; иккитадан кўп, лекин учтадан кам  $\sigma$  оғишини - 2 балл; учдан ортиқ  $\sigma$  оғишини - 4 балл деб баҳоладик. Худди шу тарзда, иммунологик кўрсаткичларнинг «патологик меъёр» бир ва иккита стандарт оғишини биз 2 балл; иккитадан кўп  $\sigma$ , лекин учтадан кам  $\sigma$  - 4 балл; учта стандартдан кўпроқ оғиш - 8 балл деб баҳоладик. Беморларда ҳар бир

иммунологик кўрсаткичлар балл шкалаларида аниқланган оғишларга мувофиқ равишда баҳоланди ва баллар йиғиндиси ҳисоблаб чиқилган.

Йирингли асоратлари бўлмаган 21 нафар беморларда иммун тизим жавобининг "гиперяллиғланиш" босқичида баллар йиғиндиси 0 дан 5 гача, ўртача  $3,6 \pm 0,3$  баллни ташкил қилган. Иммун тизим жавобининг "гиперяллиғланиш" босқичида йирингли асоратлари кузатилиш хавфи бўлган 91 нафар беморларда (касалликнинг 1, 3-кунлари) балларнинг йиғиндиси 6 дан 18 гача, ўртача  $12,3 \pm 0,5$  баллни ташкил этди. Шулардан 9 нафарида баллар йиғиндиси 9 дан 18 гача, ўртача  $13,6 \pm 0,8$  баллни ташкил этган.

Шунга кўра, «гиперяллиғланиш» босқичида ЎП га чалинган беморларда иммун тизим етишмовчилигининг миқдорий баҳолаш учун иммунологик текширув натижаларининг оғиш қийматини ЎП да тўқималар деструкциясига нисбатан иммун тизимининг меъерий реакцияси кўрсаткичларидан оғишини ҳисоблашга асосланган градация усули ишлаб чиқилган: 0 дан 5 баллгача - енгил; 6 дан 12 баллгача - ўртача; 12 балл ва ундан юқори - оғир.

Шундай қилиб, даво чоралари фониди ҳеч қандай йирингли асоратлар ривожланмаган беморларда қиёсий иммунотерапия ўтказилмади, беморлар тўлиқ соғайишди, иммунологик кўрсаткичлари ўзгариши 80-90% ҳолатларда «патологик меъер» қиймати чегарасида бўлган.

Иммун тизими етишмовчилиги ва йирингли-септик асоратларнинг ривожланишига шубҳа қилинган 91 нафар беморлар қонида иммунологик кўрсаткичлар таҳлил қилинган. Иммунограмма текшируви касалликнинг 1, 3-кунларида, яъни иммун тизим жавобининг дастлабки "гиперяллиғланиш" босқичида ўтказилди, йирингли асоратлар эса кейинчалик (касалликнинг иккинчи, учинчи ҳафтасида) ривожланган. А, М, G зардоб иммуноглобулинлари концентрацияси ва лимфоцитларнинг нисбий сони мос равишда 35-40 % беморларда «патологик меъер» чегарасидалиги рўйхатга олинди. CD3+ лимфоцитлар 32% ҳолатларда, CD19+ ҳужайрлар эса 27% ҳолатларда «патологик меъер» чегарасига мос келган. Йирингли асоратлар ривожланган беморларнинг 68 нафарида лейкоцитоз ривожланган, аммо фақатгина 35 нафар беморларда эса лейкоцитлар миқдори «патологик меъер» чегарасида бўлди, «патологик меъер» чегарасидан кўрсаткичлар 2, 3 стандарт оғиши ( $\sigma$ ) аниқланган.

Яллиғланиш ва яллиғланиш олди цитокинлари даражасини ўрганишдан олинган натижалар таҳлили шуни кўрсатадики, ЎП да цитокинлар кўрсаткичлари ишончли даражада ўсиши кузатилди. Ушбу ўзгаришлар 2-гуруҳда янада яққолроқ намоён бўлди (1-жадвал). Периферик қон зардобиди даво муддатидан олдин, яллиғланиш олди цитокинлари (ЎНО- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-4) касалликни консерватив ва оператив даволаш муддатларининг 1, 3 ва 4, 7-кунларида, ҳамда 7-кундан сўнг аниқланган.

**Ўткир панкреатитда цитокинлар кўрсаткичлари, (M±m).**

Цитокинлар пг/мл	Назорат гурухи n=20	Беморлар ЎП	
		1-й гр., n=21	2-й гр., n=91
TNF $\alpha$	23,9 ± 1,5	53,7 ± 2,3*	62,2 ± 3,5* <sup>^</sup>
IL-1 $\beta$	28,3 ± 1,7	57,7 ± 2,2*	65,8 ± 2,9* <sup>^</sup>
IL-6	21,8 ± 1,4	38,5 ± 1,7*	43,6 ± 2,0* <sup>^</sup>
IL-4	8,5 ± 0,7	14,3 ± 0,9*	18,3 ± 1,1* <sup>^</sup>

Изоҳ: \* - назорат гуруҳига нисбатан ишончли, <sup>^</sup> 1-гуруҳга нисбатан ишончли

Диссертациянинг тўртинчи бобида «Ўткир панкреатитга чалинган беморларда иммун тизим жавобининг иккинчи «иммун фалажланиш» босқичидаги ўзгаришлари» йирингли асоратлар юзага келиш хавфи бўлган 91 нафар беморларнинг иммун тизим жавобининг иккинчи иммун фалажланиш босқичидаги иммунологик кўрсаткичлари таҳлиliga бағишланган.

Йирингли асоратлар ривожланмаган беморларда, иммуноглобулинлар концентрацияси иммун тизим жавобининг «иммунитет фалажланиш» босқичида аста-секин ошиб бориб, ҳамда касалликнинг 19, 22-кунларига келиб максимал даражага етган. ЎП га чалинган ва йирингли асоратлари кузатилган беморлар қонида иммуноглобулинлар концентрацияси ҳам касалликнинг 12, 14-кунларидан бошлаб ошиб борган. Аммо, касалликнинг 6, 8-кунларида иммуноглобулин А ва G мувофиқ равишда ўртача 2,0±0,2 г/л ва 9,5±0,5 г/л ни ташкил этган, ҳамда 1-гуруҳ беморларига нисбатан ишонарли паст даражада бўлган. Кузатув давомида ўткир панкреатитнинг йирингли асоратлари бўлган беморлар қон зардобиди М ва G иммуноглобулинлар концентрациясини йирингли ўчоқ микрофлорасининг ўзгариши ёки йирингли-септик жараённинг ривожланишига боғлиқ равишда пасайган. Иммун тизим жавобининг иккинчи «иммун фалажланиш» босқичидаги 1-гуруҳ беморларида лимфоцитларнинг нисбий таркиби касалликнинг 6, 8-кунларидан бошлаб тикланди, ҳамда касалликнинг 19, 22-кунларига келиб физиологик қиймат даражасига етган. Йирингли асоратлари бўлган беморлар веноз қонида лимфоцитларининг нисбий миқдори ўртача 10,4±0,9% дан 12,3±1,4% гача оралиғида бўлган. Ушбу гуруҳ беморларида нисбий лимфопения кузатув даври мобайнида тикланишга мойиллиги қайд этилмаган. Ушбу гуруҳ беморларида нисбий лимфопения кузатув даври мобайнида тикланишга мойиллиги қайд этилмаган. Касаллик даволаш оқибати ижобий бўлган беморлар вена қонида CD3+-лимфоцитларнинг (Т-лимфоцитлар) нисбий миқдорининг сезиларли ўзгариши кузатув давомида аниқланмаган. Т-лимфоцитлар миқдори ўртача физиологик қийматга мувофиқ келган. Аммо, йирингли асоратлар кузатилган беморларнинг катта қисмида CD3+-лимфоцитларнинг нисбий миқдори кўтарилишга мойил бўлди

ҳамда касалликнинг 19, 22-кунларига келиб, ўртача физиологик қийматдан статистик ишонарли равишда юқори бўлган.

Ўткир панкреатитга чалинган беморларда Т-лимфоцитларнинг субпопуляцион таркиби таҳлил этилганида, 1-гуруҳ беморларида касалликнинг 6, 8 ва 12, 14-кунларида иммунорегулятор индексини ўртача  $1,3 \pm 0,1$  гача пасайганлиги аниқланган. 1-гуруҳ беморларининг катта қисмида хелпер ҳужайралари миқдори физиологик меъёр доирасида қайд этилган. 2-гуруҳ беморларида ҳам цитотоксик лимфоцитлар улушининг касалликнинг 6, 8-кунлариданок ўртача  $33,6 \pm 2,0\%$  гача ошиши, кузатув давомида иммунорегулятор индексини касалликнинг 19, 22-кунларига келиб ўртача  $1,2 \pm 0,1$  гача пасайиши кузатилган. 1-гуруҳ беморларида касалликнинг 6, 8-кунларида CD19+-лимфоцитларининг нисбий миқдори ўртача  $9,3 \pm 0,6\%$  гача пасайган. Панкреатоген деструкция соҳасининг йирингли-ялиғланиши бўлган беморларда В-лимфоцитларнинг нисбий миқдори 1-гуруҳ беморларига нисбатан ишонарли равишда юқори бўлди ҳамда ўртача  $16,8 \pm 1,4\%$  ни ташкил этган.

Иммун тизим жавобининг иккинчи, «иммун фалажланиш» босқичида ЎП га чалинган беморларда адекват иммун тизим жавобини акс эттирувчи иммунограмма кўрсаткичларини аниқлаш учун оғир даражадаги ЎП билан оғриган, йирингли асоратлар ташхисланмаган, даво чоралари мажмуасида иммуномодуловчи даво ўтказилмаган, даволаш натижаси ижобий, иммун тизим жавобининг биринчи «гиперялиғланиш» босқичида баҳолаш шкаласи бўйича баллар йиғиндиси 6 дан ошмаган 21 нафар беморларнинг қони иммунологик текширувдан ўтказилган. Барча беморларда иммунологик текширув 6-8, 12, 14 ва 19, 22-кунларида ўтказилди. Адекват иммун тизим жавоби кузатилган беморларда касалликнинг 6, 8-кунларида лейкоцитлар миқдори меъерий кўрсаткичнинг юқори чегараси доирасида бўлган ( $8,9 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$ ) ҳамда касалликнинг 19, 22-кунларида ўртача физиологик қийматга мос келган ( $6,7 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ).

1-гуруҳ беморларида зардоб иммуноглобулинлари концентрацияси касалликнинг 6, 8-кунларига келиб меъёрлашган, 12, 14 ва 19, 22-кунларида IgA миқдори ўртача физиологик қийматдан ишонарли равишда юқори бўлган ( $27,9 \pm 1,8$ , меъёр  $2,2 \pm 0,2$ ). IgG концентрацияси эса беморларнинг 50,0% да касалликнинг 12, 14 ва 19, 22-кунларига келиб ўртача физиологик қийматдан юқори бўлган. Ҳужайравий иммун тизим ҳолатини акс эттирувчи кўрсаткичлар таҳлил этилганида, 1-гуруҳ беморлари веноз қонида лимфоцитлар миқдори касалликнинг 6, 8-кунларида иммун тизим жавобининг индукция босқичига нисбатан ишонарли даражада юқори бўлган ҳамда мувофиқ равишда  $17,8 \pm 0,9$  ва  $12,7 \pm 0,5$  ташкил қилган. Касалликнинг 12, 14-кунларида беморларда лимфоцитларнинг нисбий миқдори тикланди, ҳамда меъёрнинг ўртача қийматига мувофиқ келган.

CD8+-лимфоцитлар миқдори кузатув давомида меъёр қиймати доирасида бўлди, ҳамда субпопуляцион таркибда қуйидагича ўзгаришлар кузатилган. Касалликнинг 6, 8-кунларида CD8+- лимфоцитларнинг ўртача  $34,3 \pm 2,6\%$  гача ишонарли ошиши ҳисобига иммунорегулятор индекс



пасайган. Аммо касалликнинг 12, 14-кунлардан сўнг лимфоцитларнинг нисбий сони меъёр ҳолатига қайтган. Кузатув давомида CD4+- хужайралар таркиби физиологик меъёр қийматларига мувофиқ келган. 1-гуруҳдаги беморлар қонида В-лимфоцитлар миқдори касалликнинг 6, 8-кунларида ўртача  $7,6 \pm 0,6\%$  гача камайган (меъёр  $15,0 \pm 1,3$ ). Касалликнинг 19, 22-кунларига келиб, веноз қонда В-лимфоцитлар миқдори тикланган.

2-гуруҳ беморларининг 1 ва 2 ҳафтасида умумий аҳволининг оғирлашиши ва касалликнинг 6, 8 ва 12, 14-кунларида иммун тизимининг кўрсаткичлари ўзгариши билан намоён бўлди. Иккинчи ҳафтанинг охирига келиб, беморлар қонида лейкоцитлар миқдори ўртача  $18,2 \pm 2,4 \times 10^9/\text{л}$  гача кўтарилган ва кейинчалик лейкоцитоз сақланиб қолган. Касалликнинг 6, 8-кунларида беморларда А, М ва G синфларига оид иммуноглобулинлар концентрацияси физиологик меъёрга нисбатан пастлигича қолган. Касалликнинг 12, 14-кунларидан бошлаб А ва G иммуноглобулинлар даражаси аста-секин ошиб борди, ҳамда кейинги кунларда меъёрнинг юқори чегарасида рўйхатга олинган. ЎП нинг йирингли асоратлари бўлган беморларда М ва G иммуноглобулинлари концентрацияси йирингли ўчоқ микрофлорасининг ўзгаришига боғлиқ равишда пасайиши кузатилган.

Беморларда касалликнинг 6, 8-кунларига келиб CD3+-лимфоцитлар миқдори турли хил йўналишларда ўзгарган, аммо унинг ўртача қиймати меъёрга мувофиқ келган. 19, 22-кунларига келиб беморларнинг катта қисмида Т-лимфоцитлар миқдори меъёрий қийматлардан ошган. Касалликнинг 6, 8-кунларида Т-лимфоцитларнинг субпопуляция таркиби ҳам турли хил йўналишларда ўзгарди. Касалликнинг 6, 8-кунларида йирингли асоратлар кузатилган беморлар веноз қонида В-лимфоцитлар миқдори кенг қиймат диапазонида 2% дан 43% гача ўзгарган, бу эса популяцион таҳлил ўтказишни талаб этган. ЎП йирингли асоратлари кузатилган беморлар касалликнинг 6, 8-кунларида CD3+ ва CD19+ лимфоцитлар миқдорига кўра икки гуруҳга тақсимланган. Беморларнинг кўпчилиги қисмида (80%) В-лимфоцитлар миқдори меъёр чегарасида ёки пасайганлиги, Т-лимфоцитларнинг нисбий миқдорини аксинча ошганлиги аниқланган. 15% беморларда эса В-лимфоцитлар миқдори ўртача физиологик қийматдан ошган, Т-лимфоцитларнинг нисбий миқдори эса паст бўлган. 1-гуруҳдаги барча беморларда В-лимфоцитлар миқдори камайган ёки меъёрнинг пастки чегарасида қайд этилган. 1-гуруҳ беморларида Т-хужайраларнинг таркиби меъёрга тўғри келган ва 16% ҳолатларда меъёрдан юқори бўлган. беморларда касалликнинг 6, 8-кунларида иммунологик натижалар таҳлилида В ва Т лимфоцитларининг таркиби бўйича ҳар хил эканлиги аниқланган, ҳамда беморларни иккита популяцияга ажратишга сабаб бўлган. CD3 + лимфоцитлар миқдори ўртача  $82,4 \pm 1,1\%$  ташкил этган, CD19+- хужайраларининг нисбий сони эса ўртача  $7,7 \pm 0,7\%$  гача камайган. Ўткир панкреатитга чалинган беморларда эса худди шу даврда CD19 + хужайраларининг нисбий таркиби (В-лимфоцитоз) ўртача  $29,1 \pm 1,0\%$  гача ошган, CD3 + хужайралар сони эса одатдагидан анча паст бўлиб ўртача  $55,0 \pm 1,9\%$  ни ташкил этган.

Диссертациянинг бешинчи бобида «Ўткир панкреатитда қиёсий иммунотерапияни қўллаш ва олинган натижалар таҳлили» қиёсий иммунотерапияга кўрсатмалар ишлаб чиқиш ва ўтказиш алгоритми, ҳамда даводан кейинги натижалар таҳлиliga бағишланган.

Иммун тизим ўзгаришларига асосланган давога мухтож беморларни аниқлаш. ЎП га чалинган беморларда иммун тизим жавобининг бошланғич босқичида ИТЕС оғирлик даражасини баҳолаш, иммуномодуловчи даво талаб қилинмайдиган беморларни, ҳамда терапевтик тадбирлар мажмуасида йирингли-септик асоратлар ривожланишини олдини олишга йўналтирилган иммуномодулятор давога мухтож бўлган гуруҳларни ажратиб олишга имкон берган. Беморларда тўқималар деструкциясига жавобан ўртача даражадаги лейкоцитоз, нейтрофилларнинг метаболик фаоллигининг ўртача ўсиши, нисбий лимфопения, CD19+-хужайралар миқдорининг ва М, G иммуноглобулинлари концентрациясининг камайишга мойиллиги билан тавсифланувчи физиологик мослашувчан стресс-реакцияси ривожланган.

Тўқималар деструкциясига жавобан беморларда иммун тизим жавобининг бошланғич босқичи «гиперяллиғланиш» ривожланган, ИТЕС I босқичида 0 дан 5 баллгача, беморларда кузатилган иммун тизимининг реакцияси адекват деб баҳоланилиб, медикаментоз даво талаб қилинмайди. ЎП га чалинган беморларда иммун тизим жавобининг бошланғич босқичида иммун тизим етишмовчилиги, иккиламчи иммунтанқислик шаклланишининг маркерларига иммунограмманинг беш ёки ундан ортиқ параметрларининг «патологик меъёр» қийматларига нисбатан камайиши ёки кўпайиши киритилган. ИТЕС II босқичи 6 баллдан кўп. Ўткир панкреатитга чалинган беморларда 6 ёки ундан ортиқ параметрларнинг ўзгариши иммун тизими етишмовчилиги ривожланишининг ташхисот белгиси ҳисобланган, ҳамда даво чоралари мажмуасига иммуномодуловчи давони киритиш талаб этилган.

Шундай қилиб, йирингли асоратларни ривожланишини олдини олиш мақсадида 6 ва ундан ортиқ иммунологик параметрлар бузилган, ИТЕС 6 баллдан юқори бўлган беморларга қиёсий иммунотерапия тавсия этилган.

Иммун тизимидаги фаоллашиш жараёнларининг бузилиши иммун тизими етишмовчилиги синдромининг шаклланишига олиб келган. Шунинг учун қиёсий иммунотерапияни, иммунтанқислик ҳали шаклланмасдан туриб, иммун тизим жавобининг бошланғич «гиперяллиғланиш» босқичида максимал эрта бошлаш зарур. Қиёсий иммунотерапияни тайинлаш учун энг мақбул вақт, касалликнинг 1, 3-кунлари ҳисобланган.

Кўп ҳолатларда IgG ва IgM иммуноглобулинларнинг етишмовчилиги аниқланган ва беморларнинг 52% кузатилган. Бундан ташқари, IgG етишмовчилиги бўлган беморларда йирингли асоратларнинг ривожланиши қон зардобидаги иммуноглобулинлар концентрацияси меъёрда бўлган беморларга қараганда 2, 3 барабар кўпроқ қайд этилган. Шунинг учун касалликнинг биринчи кунда танланган иммуномодулятори ҳисобланган иммуноглобулин дори воситаси бўлган. Иммуноглобулинлар касалликнинг 1, 3-кунларида вена ичига томчилаб 0,2-0,4 г/кг миқдорда 3 кун давомида юборилган.

Ўткир панкреатитга чалинган беморлар даво мажмуасида қиёсий иммунотерапияни профилактик мақсадда қўллаш самарадорлиги, иммунотерапияга кўрсатмаларни аниқлаш мақсадида касалликнинг 1, 3-кунларида иммун тизими кўрсаткичлари таҳлили ўтказилди. Иммун тизим жавоби бузилиши оғирлик даражаси шкаласи йиғиндиси 0 дан 5 баллгача бўлганда иммунотерапияга кўрсатма бўлмайди. Иммун тизим жавоби бузилишининг оғирлик даражасини баҳолаш шкаласида баллар йиғиндиси 6 ва ундан юқори бўлганда даво чоралари мажмуасига қиёсий иммунотерапия касалликнинг 1, 3-кунларида киритиш мақсадга мувофиқ. Ушбу даврда иммуноглобулинлар ва фагоцитларнинг функционал фаоллигини меъёрлаштирувчи дори воситалари (полиоксидоний) тавсия этилади.

Йирингли асоратлар ривожланишини олдини олишга қаратилган қиёсий иммунотерапия самарадорлигини баҳолаш мақсадида беморлар куйидаги гуруҳларга ажратилди:

1-гуруҳ 21 (18.8%) нафар беморлар, иммун тизим ўзгаришларининг «гиперяллиғланиш» босқичида (касалликнинг 1, 3-кунлари) ИТЕС 5 баллгача деб баҳоланиб, ошқозон ости беши ва атроф тўқимаси деструкциясига нисбатан иммун тизимининг адекват физиологик реакцияси сифатида намоён бўлди, шу сабабли беморларга иммуномодуловчи даво тавсия этилмади;

2-эрта қиёсий иммунотерапия тавсия этилган 42 (37.5%) нафар беморлар, иммун тизим ўзгаришларининг «гиперяллиғланиш» босқичида ИТЕС 6 баллдан юқорини ташкил этди. Ушбу гуруҳ беморларига йирингли асоратларни олдини олиш мақсадида касалликнинг эрта 1, 3-кунларида даво чоралари мажмуасига иммунокорректор дори воситалари киргизилди. 1-кундан бошлаб беморларга иммуноглобулин 0,2-0,4 мг/кг миқдорда вена ичига 3 кун давомида юборилди, шундан сўнг касалликнинг 4, 5-кунларида иммуномодулин 1,0-1,5 мкг/кг миқдорда мушак орасига, кунига бир маҳал 10 кун давомида буюрилди, касалликни 3 кундан бошлаб полиоксидоний 6-18 мг миқдорда 100 мл 0,9% натрий хлорид эритмасига эритиб ҳар 72 соатда вена ичига юборилди, полиоксидонийни даво курси 5 инъекцияни ташкил қилди;

2-кечки қиёсий иммунотерапия тавсия этилган 40 (35.7%) нафар беморлар, иммун тизим ўзгаришлари «иммун фалажланиш» босқичида ИТЕС 6 баллдан юқори бўлган ва уларга йирингли асоратларни профилактикаси мақсадида касалликнинг 4, 7-кунларида иммунокорректор дори воситалари буюрилди, иммуноглобулин 0,2-0,4 мг/кг миқдорда в/и 3 кун давомида юборилди, шундан сўнг касалликнинг 7-кундан сўнг иммуномодулин 1,0-1,5 мкг/кг миқдорда м/о, кунига бир маҳал 10 кун давомида буюрилди, касалликни 7-кундан бошлаб полиоксидоний 6-18 мг миқдорда 100 мл 0,9% натрий хлорид эритмасига эритиб ҳар 72 соатда вена ичига юборилди, полиоксидонийни даво курси 5 инъекцияни ташкил қилди;

3-гуруҳ – иммун тизим етишмовчилик ривожланиш белгилари кузатилган 9 (8%) нафар беморлар, иммун тизим ўзгаришлари "иммун фалажланиш" босқичида ИТЕС 12 баллдан юқори. Ушбу гуруҳ беморларида қиёсий иммунотерапия ўтказилмаган.

ЎПга чалинган беморларда иммун ўзгаришларга асосланган давони

Ўтказиш 2-эрта ИАД гуруҳи билан бир қаторда 2-кечки ИАД гуруҳи беморларида ҳам йирингли асоратларни ривожланиш сонини камайишига олиб келди. Бунда, 2-эрта ИАД гуруҳи беморларида иммун жавобнинг “типеряллиғланиш” босқичида (касалликнинг 1-3 куни) даво чоралари мажмуасига иммунотерапияни ўз вақтида эрта киритиш энг самарадор бўлди. Ушбу гуруҳдаги 42 нафар беморларнинг фақат 14 тасида йирингли асоратлар шаклланди, ҳамда 33,3% ташкил этди. Иммунотерапияларни кечки даврларда тавсия этиш кўп ҳолатларда иммунтанқислик ривожланишини, натижада йирингли асоратлар ривожланишини олдини олиш имконини бермади, 2-кечки ИАД гуруҳининг 40 нафар беморларининг 29 нафарида асоратлар ташхисланди. Аммо, иммун ўзгаришларга асосланган давони кечки даврларида тавсия этиш ҳам ўткир панкреатитнинг оғир шаклида йирингли асоратлардан кузатиладиган ўлим ҳолатини иммун ўзгаришларга асосланган даво ўтказилмаган гуруҳга нисбатан 23,3% га камайтириш имконини беради.

**Ўткир панкреатитга чалинган беморларни даволаш мажмуасига иммун ўзгаришларига асосланган давони қўллаш натижалари.** Умум қабул қилинган таснифга асосланган ҳолда, кузатувдаги беморлар 3 та рандомизирланган гуруҳларга ажратилди: 1-гуруҳни 26 нафар беморлар ташкил этиб (17 – шишли ўткир панкреатит ва 9 – майда ўчоқли панкреонекроз), уларнинг даво чораларига иммунокорригирловчи даво киритилмади (спазмолитик ва аналгетиклар билан инфузион даво; Н<sub>2</sub> – гистамин рецептори блокаторлари– квамател; антибактериал даво – цефалеперазон-сульбактам, амикацин); 2-гуруҳ – 28 нафар беморларга (19 – шишли ўткир панкреатит ҳамда 9 – майда ўчоқли панкреонекроз) қўшимча равишда полиоксидоний (100 мг миқдорда мушак орасига 10 та, ҳар 24 соатда) буюрилган; 3-гуруҳга 28 нафар беморлар кирди (19 – шишли панкреатит ҳамда 9 – майда ўчоқли панкреонекроз), улар даво чоралари мажмуасига иммунотерапияни (100 мкг м/о, битта инъекциядан ҳар куни 10 та инъекция, кунлик миқдори 1,0-1,5 мкг/кг) киритилди. Қиёсий гуруҳни 20 нафар донор-кўнгиллилар ташкил этди.

ЎП га чалинган беморларнинг иммун ҳолатини текширув натижаларига кўра, даволашдан аввал умумий Т-лимфоцитлар (CD3+), Т-хелпер (CD4+) ва цитотоксик (CD8+) субпопуляция таркиби, NK-хужайраларнинг (CD16+) мутлоқ ва нисбий миқдори паст эди. Фаоллаштиришнинг эрта (CD25+) маркерларини экспрессирловчи хужайралар фоизи, ҳамда В-лимфоцитларнинг (CD22+) нисбий ва мутлоқ даражаси юқори бўлди. Ўтказилган анъанавий даво фонида умумий Т-лимфоцитларнинг фоиздаги ва мутлоқ сонини соғлом донорларга нисбатан ҳам ошиши, CD4+ ва CD8+-лимфоцитлар миқдорини меъёрлашиши аниқланди, бунда CD16+, CD25+, CD22+- лимфоцитлар миқдори даволашгача бўлган қийматда, ўзгаришсиз қолди.

Иммунотерапияни қўллаш CD3+-хужайраларнинг нисбий ва мутлоқ даражасини, В- лимфоцитларнинг мутлоқ миқдорини, Т-хелперларнинг фоиздаги миқдорини меъёрлашишига олиб келди. NK-хужайралар ҳамда фаоллаштиришнинг эрта маркерларини экспрессирловчи хужайралар анъанавий

даво олган беморлар қийматидан ҳам паст бўлди. CD4+ ва CD8+-лимфоцитларнинг мутлоқ сони, Т-хелпер ва В-лимфоцитларнинг фоиздаги сони ҳам анъанавий даво олганлар каби бўлди.

Полиоксидоний билан даволашдан сўнг CD3+ CD4+, CD8+, CD22+-хужайраларнинг нисбий ва мутлоқ миқдори соғлом донорлардан фарқ қилмади, фақатгина CD16+ ва CD25+-лимфоцитлар даражаси қиёсий гуруҳга нисбатан паст бўлди. Беморларни касалхонага келганида ҳамда турли хил даво схемаларидан сўнг ҳам IgM концентрацияси ишонарли равишда ўзгармасдан қолди. IgG, IgA миқдори эса динамикада кўтарилди. Ўтказилган анъанавий даводан сўнг IgG даражаси даводан олдинги қийматларга нисбатан пасайди, IgA концентрацияси эса кўтарилди, аммо кўрсаткичларнинг меъёрлашиши кузатилмади. Консерватив даво мажмуасига иммуномодулинни киритиш IgG концентрациясини соғлом донорлар даражасигача пасайтирди, IgA миқдори эса анъанавий даво олган беморлар қиймати даражасида бўлди. Полиоксидоний билан даволаш IgG, IgA концентрациясини меъёрлаштирди. ЎП га чалинган беморлар касалхонага келганида қон зардобида маҳаллий яллиғланиш реакцияси ривожланишининг асосий медиатори бўлган IL-1 (2,1 маротаба) даражасини сезиларли ошиши аниқланди.

Анъанавий даво ҳамда иммуномодулин билан даволашда зардоб IL-1 миқдори ошган даражада қолди, ўзгармади. Кўрсаткич қийматининг меъёрлашиши фақатгина полиоксидоний таъсирида кузатилди. Шу билан бир қаторда, ўткир панкреатитга чалинган беморларда яллиғланишнинг бирламчи медиатори бўлган, яллиғланиш жавоби ва цитокинли каскад, масалан, IL-1, IL-6 и IL-4 координациясида етакчи ўринни эгалловчи ФНО $\alpha$  даражаси ҳам ўта юқори даражада ошди (5,6 маротаба). Ўтказилган анъанавий даво натижасида ФНО $\alpha$  концентрацияси деярли 50% пасайди, иммуномодулинни қўллаш эса ўрганилаётган кўрсаткичга ўхшаш таъсир этди. Энг самарадори полиоксидоний бўлди, даво фонида ФНО $\alpha$  концентрацияси катта даражада пасайди, аммо соғлом донорлар қиймат кўрсаткичига етиб бормади. Беморлар касалхонага келганида қон зардобида IL-6 миқдорини 2,6 баробарга ошганлиги аниқланди. Ўтказилган анъанавий даво фонида унинг миқдори пасайди, аммо қиёсий гуруҳ қийматига етмади. Даво мажмуасида иммуномодулин ва полиоксидоний қабул қилган беморлар гуруҳларида IL-6 концентрацияси меъёрлашди. Бизнинг кузатувдаги ўткир панкреатитга чалинган беморлар касалхонага келгандаги IL-4 даражаси соғлом донорларга нисбатан 4,2 баробарга юқори бўлди. Олдинги келтирилган ҳолатлар каби ўтказилган анъанавий даводан сўнг IL-4 концентрацияси пасайди, аммо меъёр даражасигача етмади, ўзида иммуномодулин ёки полиоксидоний тутган даво мажмуасидан сўнг цитокин даражаси соғлом донорлардан фарқ қилмади. Бизнинг тадқиқотдан олинган натижаларга асосланиб, ЎПга чалинган беморларнинг базис, консерватив даво мажмуасига иммун ўзгаришларга асосланган даво мақсадида полиоксидоний ва иммуномодулинни киритиш тавсия этилади.

## ХУЛОСАЛАР

1. Ўткир панкреатитда кузатиладиган умум яллиғланиш реакцияси синдроми ва тўқима деструкцияси иммун тизимдаги бузилишлар билан 2 босқичда «гиперяллиғланиш» (1-3 кун) ва «иммун дистресс» (4-кундан бошлаб) намоён бўлади.

2. Ўткир панкреатитнинг биринчи куниданок иммун тизимдаги бузилишлар, иммун тизимнинг етишмовчилик синдроми ривожланиши билан намоён бўлиб, потолог жароён кечишининг ўзига хослиги, йирингли асоратларнинг ривожланишига ҳамда комплек даволаш тактикасини танлашга таъсир қилади.

3. Иммун тизим етишмовчилик синдроми иммунологик кўрсаткичларнинг иммун тизим жавобининг босқичларида патологик меъёрдан турли даражадаги оғишини балл шкалаларида ҳисоблаб баҳоланди. иммун тизим етишмовчилик синдромим 5 баллгача – иммун тизимнинг адекват реакцияси сифатида баҳоланди; 6-12 балл – ўртача оғир ва 12 баллдан юқори – иммун тизим бузилишининг оғир даражалари фарқланилди.

4. Ўткир панкреатитга чалинган беморларда иммун тизим жавобининг турли босқичларидаги ўзгаришларга асосланиб қиёсий иммунотерапия алгоритми ишлаб чиқилди, бу ўз ичига касалликнинг 1, 3-кунларида вена ичига иммуноглобулин ва полиоксидоний, ҳамда касалликнинг 4, 5-кунларида эса тимус пептиди (иммуномодулин) дори воситаларини юборишни олади.

5. Беморларда иммун жавобнинг «иммун дистресс» босқичи даволашнинг 6-8 кунларида яхши натижа, умум яллиғланиш реакциясининг пасайиши, цитотоксик Т-лимфоцитларнинг ошиши, ҳамда CD 19+ лимфоцитларнинг пасайиши билан намоён бўлади; ўткир панкреатитда дифференциациялашган иммунотерапияни ўтқазилиши йиринли – септик асоратлар ва ўлим кўрсаткичини 2,4% гача пасайишига имкон беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 ПО  
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ  
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

---

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**САФАРОВ СУННАТУЛЛА САТОРОВИЧ**

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ГНОЙНО-  
СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА**

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

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**Бухара – 2021**

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан В2019.1.PhD/Tib801.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте

Автореферат диссертации на трех языках узбекский, русский, английский (резюме) размещен на веб-странице Научного совета ([www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz)) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

Научный руководитель: Абдурахмонов Мамур Мустафоевич  
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: Мусаходжаева Дилорам Абдуллаевна  
доктор биологических наук, профессор  
Тешаев Октябрь Рухиллаевич  
доктор медицинских наук, профессор

Ведущее учреждение: Дагестанский Государственный  
медицинский университет  
(Российская Федерация)

Защита состоится «23» август 2021 года в 14 часов на заседании Научного совета DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес 200118, г. Бухара, ул. Наваий, дом 1. Тел/факс: +99865 223-00-50, Web sayt: [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz), E-mail [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарском государственном медицинском институте (зарегистрирована за № 238) (Адрес: 200118, г. Бухара, ул. Наваий, дом 1. Тел/факс: +99865 223-00-50, Web sayt: [www.bsmi.uz](http://www.bsmi.uz), E-mail [buhme@mail.ru](mailto:buhme@mail.ru)).

Автореферат диссертации разослан «6» августа 2021 года  
(реестр протокола рассылки № 11 от «6» августа 2021 года),



*(Handwritten signature of A. Sh. Inoyatov)*

**А.Ш.Иноятов**  
Председатель Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

*(Handwritten signature of D. N. Achilova)*

**Д.Н.Ачилова**  
Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор философии медицинских наук (PhD)

*(Handwritten signature of N. A. Nuraliyev)*

**Н.А.Нуралиев**  
Председатель научного семинара при Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор



## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По последним данным Всемирной Организации Здравоохранения и всемирной ассоциации хирургов среди больных с «острым животом» острый панкреатит занимает одно из основных мест и составляет 3-10% среди заболевших. Показатель смертности «по этой патологии составляет около 15%, при гнойно - септической и тотально-очаговом панкреонекрозе этот показатель доходит до 70% и поэтому данная патология является актуальной и приобретает медико-социальный характер»<sup>1</sup>. При тяжелых формах острого панкреатита наблюдается вторичный иммунодефицит, при котором течение данного заболевания более утяжеляется, что приводит к присоединению вторичной инфекции, инфицированность составляет после первой недели до 25%, после двух недель около 50% и на третьей неделе инфицирование наблюдается до 100% случаев. В связи с чем применение методов иммунокоррекции при лечении острого панкреатита является актуальной задачей.

В мире ведутся в достаточном объеме научные исследования, направленные на изучение влияния иммунологических факторов на результаты лечения острого панкреатита. Несмотря на достигнутые успехи в хирургическом лечении острого панкреатита, применения высокоэффективных антибиотиков и антисептиков, число гнойных осложнений не имеет тенденции к снижению и развивается в 15-49% случаях. Современные взгляды показывают, что проведение научных исследований посвящённых изучению взаимосвязи между гнойно-септическими осложнениями и иммунологическими изменениями организма при остром панкреатите а также проведению иммуноориентированной терапии является одним из актуальных проблем современной хирургии. На сегодняшний день достигнуты положительные результаты по коренному улучшению системы здравоохранения и оказания качественной медицинской помощи населению Республики. В результате своевременно проведенных мероприятий «получены положительные результаты по современному лечению острого панкреатита и снижению уровня развития его осложнений». На сегодняшний день на основе стратегии развития Республики Узбекистан поставлена задача по усовершенствованию и улучшению качества медицинского обслуживания населения<sup>2</sup>.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной

---

<sup>1</sup> World Health Organization. Cancer: fact sheet no. 297. World Health Organization website, 2012. [www.who.int/iris/handle/10665/244872](http://www.who.int/iris/handle/10665/244872)

<sup>2</sup> Указ Президента РУз от 07.02.2017 г. № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан». Сборник законодательных актов.

медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ», Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4887 от 10 ноября 2020 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы Государственного управления сферой здравоохранения», №ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», а также в других нормативно-правовых документах, касающихся деятельности в данном направлении.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики.** Данное исследование выполнено в рамках приоритетного направления развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** Острый панкреатит является одной из важнейших проблем неотложной хирургии (Винник Ю.С., 2010; Бухвалов А.Г., 2016). Несмотря на интенсивное изучение проблем панкреонекроза во второй половине XX века, они остаются наиболее дискутабельными и в XXI веке и не имеют тенденции к быстрому разрешению (Имаева А.К., 2014; Aranda J.M., 2014). Это обусловлено прежде всего неуклонным ростом заболеваемости, увеличением частоты осложнений и высокой летальностью (Гришин А.В. 2007; Munigala S.D., 2016). Если в недалеком прошлом ОП встречался достаточно редко от 0,5 до 4%, то в настоящее время отмечен неуклонный рост числа больных, которые составляют 20% и более от общего числа пациентов с экстренной хирургической патологией органов брюшной полости, уступая место лишь острому аппендициту и холециститу (Рабаев Г.Р., 2016). Наряду с общей тенденцией увеличения числа больных ОП отмечается рост числа пациентов с деструктивными формами этого заболевания, количество которых составляет не менее 15-20% (Анищенко В.В., 2017). До 60% всех случаев ОДП осложняется формированием жидкостных образований (Имаева А.К., 2014). Несмотря на определенные успехи и достижения в этой области в последнее десятилетие, консервативное и оперативное лечение ОП сопровождается высокой летальностью, составляющей в среднем от 15-25% и достигающей при панкреонекрозе 30-40% (Островский В.К., 2015, Munigala S.E., 2016).

Проблема профилактики и лечения гнойных осложнений у больных с острыми хирургическими заболеваниями остается одной из актуальных проблем хирургии (Вашетко Р.В., 2015; Китаев В.М. 2016; Karakayali F.Y., 2014; Voumitri C.T., 2017). Несмотря на то, что накоплен огромный фактический материал об эффективности использования иммунокорректоров в комплексном лечении больных с хирургической инфекцией, включение иммунотерапии в протоколы ведения пациентов с острым панкреатитом носят скорее рекомендательный характер (Лобанов Л.С., 2017; Rawla P.I., 2017).

В ряде работ описывалось отсутствие ожидаемого эффекта от применения иммуномодуляторов на фоне деструктивного панкреатита. Как правило, неэффективность иммунотерапии в этих случаях связывают с наличием не дренированных или неадекватно дренированных очагов инфекции (Гольцов В.Р., 2015; Вальчинская А.Б., 2017; Deng L.H., 2017). Также следует отметить, что до настоящего времени, нет единого мнения о сроках проведения иммуномодулирующей терапии у больных с острым панкреатитом. Нет обоснованных протоколов иммунотерапии, с учетом нарушений иммунитета, выявляемых на этапах развития иммунного ответа. В связи с этим целесообразным является разработка алгоритма профилактики и лечения нарушений иммунной системы, в зависимости от фазы иммунного ответа у больных с гнойно-септическими осложнениями острого панкреатита.

**Связь диссертационной работы с планами научно - исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование проводилось в рамках плана научно-исследовательских работ Бухарского Государственного медицинского института № 04.2020.PhD.053 «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 иммунного статуса больных острым панкреатитом и обоснование дифференцированной иммунотерапии в лечении гнойно – септических осложнений.

**Задачи исследования:**

изучить особенности показателей иммунитета и динамику развития синдрома несостоятельности иммунной системы у больных ОП;

изучить особенности начальной фазы "гипервоспаления" и второй фазы "иммунного дистресса", иммунного ответа у больных с гнойно-септическими осложнениями острого панкреатита и разработать критерии оценки степени тяжести синдрома несостоятельности иммунной системы;

разработать алгоритм профилактики и лечения синдрома несостоятельности иммунной системы, в зависимости от фазы "гипервоспаления" и "иммунного дистресса", иммунного ответа у больных с гнойно-септическими осложнениями острого панкреатита;

определить роль и место дифференцированной иммуноориентированной терапии в профилактике и лечении гнойно-септических осложнений и комплексном лечении острого панкреатита.

**Объектом исследования** явились 112 пациентов с острым панкреатитом находившиеся на лечении в Бухарском филиале Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

**Предмет исследования** клинические и иммунологические показатели больных с острым панкреатитом.

**Методы исследования** использовались общеклинические, биохимические, инструментальные и статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

определена взаимосвязь между изменениями параметров иммунной системы и фазовым течением иммунного ответа при остром панкреатите;

отмечено, что синдром несостоятельности иммунной системы у больных острым панкреатитом предопределяет переход стерильного панкреатита в гнойное воспаление с дальнейшим развитием гнойных;

впервые разработана программа оценка степени тяжести синдрома несостоятельности иммунной системы у больных острым панкреатитом, которая позволяет прогнозировать переход стерильного панкреатита в гнойное воспаление и развитие септических осложнений, при этом доказано необходимость проведения дифференцированной иммуноориентированной терапии;

впервые доказана эффективность проведения в ранних стадиях острого панкреатита дифференцированной иммуноориентированной терапии на основании разработанного алгоритма лечения;

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

использование в практике определения степени тяжести несостоятельности иммунной системы позволяло прогнозировать инфицирование отечной формы острого панкреатита и развитие осложнений, которое даёт возможность определения группы больных, нуждающихся в проведении иммунотерапии;

предложена балльная шкала оценки тяжести синдрома несостоятельности иммунной системы с развитием осложнений, а также критерии проведения иммунотерапии;

раскрыта эффективность применения современных иммуномодуляторов у больных с острым панкреатитом в зависимости от стадии нарушения иммунной системы;

**Достоверность результатов исследования** заключается в теоретических подходах и методах, используемых в исследовании, методической точности исследований, количестве обследованных больных, использовании современных клинико-лабораторных, инструментальных и статистических методов, а также оценке иммунологических показателей в зависимости от фазы заболевания, распределения больных по этим показателям, оценка результатов лечения, выводах и а также утверждении полученных результатов компетентными органами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость исследования заключается необходимостью применения предложенной балльной системы оценки иммунных нарушений у больных острым панкреатитом и прогнозирования развития осложнений в зависимости от стадии заболевания;

Практическая значимость результатов исследования заключается в том что, в зависимости от стадии заболевания и степени изменений в иммунной системе при остром панкреатите, проведение на основе разработанного алгоритма лечения дифференцированной иммунотерапии даёт возможность

предупреждения гнойно-септических осложнений, что способствует снижению процента летальности;

#### **Внедрение результатов исследований.**

На основании полученных результатов утверждена методическая рекомендация под названием «Иммуноориентированная терапия в комплексном лечении острого панкреатита» (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/533 от 26 ноября 2019 года). Методические рекомендации посвящены изучению эффективности применения иммуномодулятора полиоксидония при лечении острого панкреатита.

Методические рекомендации «Современные подходы к лечению острого панкреатита в свете пересмотра классификации Atlanta 2012 года» посвящены изучению стратегии лечения острого панкреатита, (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р/532 от 26 ноября 2019 года). Данные методические рекомендации предназначены для хирургов, реаниматологов, иммунологов, а также студентов медицинских ВУЗов.

Полученные результаты научного исследования по теме: «дифференцированная иммунотерапия гнойно-септических осложнений острого панкреатита» используются при лечении больных в Бухарском филиале РНЦЭМП, Ромитанской и Гиждуванской ЦРБ (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №08-04/5068 от 31 мая 2021 года). Внедрение полученных научных результатов в практику при комплексном хирургическом лечении позволило улучшить результаты лечения, уменьшению процента гнойно-септических осложнений и смертности, сокращения сроков пребывания больных в стационаре и ранней социально-трудовой реабилитации больных.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 5 научно-практических конференциях, из них 2 в международных и 3 в республиканских.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации всего было издано 13 научных работ, из них 6 в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, соответственно, 6 в республиканских и 1 в международном журнале.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация состоит из введения, 5 глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объём диссертации составляет 111 страниц, иллюстрирована 15 таблицами и 15 рисунками. Библиография включает 115 источников, в том числе 35 зарубежных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, 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 диссертации **«Роль иммунной системы в развитии острого панкреатита (обзор литературы)»** проанализированы теоретические аспекты и систематизированы исследования, посвященные проблемам острого панкреатита, иммунологические аспекты диагностики и лечения, проанализированы преимущества и недостатки существующих методов диагностики и профилактики, показано, что наличие иммунной дисфункции у больных ОП определяет возможность применения иммунокоррекции с целью попытки улучшения результатов комплексного лечения, а также определены нерешенные или требующие уточнения аспекты этой проблемы.

Во второй главе диссертации **«Методы исследования и клиническая характеристика обследованных больных»** подробно излагаются методологические подходы, обеспечивающие решение поставленной проблемы. Решению поставленных задач послужили клиничко-иммунологические показатели 112 пациентов с ОП находившихся на стационарном лечении в Бухарском филиале РНЦЭМП в период с 2016 до 2020 годы. Возраст обследованных был от 24 до 77 лет, среди них женщин было 36 (32%) и мужчин 76 (68%). Больные госпитализированы в течение первых 3-х суток от начала заболевания. Основной причиной панкреатита были: у 69 (61,6%) - различная билиарная патология, у 32 (28,6%) больных - злоупотребление алкоголем, у 11 (9,8%) больных острый панкреатит развился вследствие закрытой или открытой травмы поджелудочной железы.

Руководствуясь критериями клинической классификации острого панкреатита, принятой в 2012 году на международном симпозиуме в Атланте диагноз ОП устанавливался на основании клиничко-лабораторных данных и инструментального обследования (УЗИ, КТ, лапароскопия и т.д.). Степень тяжести острого панкреатита при поступлении и в динамике оценивали по шкале SAPS. На момент поступления легкая степень (0-5 баллов) регистрировалась у 21 пациента (18,7%), средняя (6-11 баллов) – у 82 (73,2%), а тяжелая (более 12 баллов) – у 9 (8,1%) больных.

Распространение процесса на паренхиму поджелудочной железы и перитонеальный жировой слой изучали на основании данных УЗИ.

Обследование больных, в зависимости от распространенности процесса по паренхиме поджелудочной железы показало, что преобладали пациенты с мелкоочаговым панкреонекрозом: очаги некроза до 1 см в диаметре наблюдались у 68 (60,7%) пациентов. Крупноочаговый панкреонекроз с очагами деструкции более 1 см, но не выходящих за пределы одного

анатомического отдела органа – у 32 (28,6%) пациентов. Распространенные формы, с вовлечением в некротический процесс более 1 анатомического отдела поджелудочной железы (субтотальный, тотальный панкреонекроз) выявлены у 12 (10,7%) пациентов. Распределение больных в зависимости от распространенности деструктивного процесса по забрюшинной клетчатке было следующим: у 26 (23,2%) пациентов в пределах 1-й анатомической зоны, у 32 (28,6%) ограниченное поражение с вовлечением в процесс до 3-х анатомических зон и у 54 (48,2%) – более трех анатомических зон забрюшинного пространства.

Системные осложнения, обусловленные панкреатогенной токсемией, наблюдались у 29 (25,9 %) больных, энцефалопатия различной тяжести у 32 (28,6 %) больных, острую сердечно-сосудистую недостаточность у 41 (36,6%), в том числе панкреатогенный шок развился у 12 пациентов (16,1%), острую почечную недостаточность с явлениями азотемии, олигурии у 32 (28,6%), острую дыхательную недостаточность, требовавшую респираторную поддержку и ИВЛ у 21 (18,7%), острый панкреатогенный сахарный диабет у 14 (12,5%). Характерным было наличие одновременно 2-х и более осложнений панкреатогенной токсемии у одного больного.

Деструктивные местные осложнения асептического характера наблюдались у 61 (54,5%) и включали: свободную жидкость в брюшной полости – у 7 (6,2%); ограниченные острые панкреатогенные внутрибрюшные и забрюшинные жидкостные скопления – у 11 (9,8 %); инфильтрат – у 14 (12,5%); секвестрацию – у 17 (15,2%); раннюю (незрелую) псевдокисту – у 12 (10,7%) больных. Инфекционно-воспалительные и гнойно-деструктивные осложнения наблюдались у 51 (45,5%) из 112 больных. Чаще всего у больных с острым панкреатитом развивались флегмона забрюшинного пространства, панкреатогенный абсцесс и пневмония. Гнойные осложнения стали причиной развития аррозивных кровотечений у 1 пациента (1,9 %).

Консервативное лечение проведено 61 больному (54,4%). Базовый комплекс составлял: функциональный покой ПЖ путем исключения питания через рот и аспирации желудочного содержимого через зонд; местную гипотермию; инфузионную терапию; применение анальгетиков, спазмолитиков, десенсибилизирующих и антацидных средств. Консервативное лечение тяжелого панкреатита включало инфузионную терапию в обязательном сочетании с форсированным диурезом при сохранности функции почек. Для подавления внешней секреции поджелудочной железы, использовался октрапид в дозе 300-1200 мкг/сут. С целью разрешения перфузионного блока в бассейне поджелудочной железы вводили антиферментные препараты. Профилактику гнойных осложнений осуществляли введением антибиотиков. Малоинвазивные эндоскопические и пункционно-дренирующие вмешательства под УЗ-наведением применены у 9 больных, хирургические вмешательства 29 пациентов, комбинация малоинвазивных и традиционных вмешательств в разной

последовательности проведено у 13 человек. Было 8 летальных исходов из 112 пациентов (7.1%), причиной смерти у 2 (1,8%) пациентов стали осложнения панкреатогенной токсемии, в том числе панкреатогенный шок у 1 (0,9%), полиорганная недостаточность – у 5 (4,5%).

Иммунологические методы исследования, оценку состояния иммунной системы проводили в начальной фазе «гипервоспаления» иммунного ответа (1-3 сутки заболевания) и во вторую фазу «иммунного дистресса» иммунного ответа (начиная с 6-х суток заболевания). Все иммунологические исследования проводились в Институте иммунологии и геномики человека АН РУз. Изучали содержание лимфоцитов в периферической крови с фенотипом CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>-, CD19<sup>+</sup>-, а также CD25<sup>+</sup> с помощью моноклональных антител серии LT производства ООО «Сорбент», Россия по методу Гариба Ф.Ю. с соавт. (1995). Уровень IgA, IgG и IgM и цитокины в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, согласно прилагаемой инструкции. Статистическая обработка проведена на IBM с помощью программы SPSS 11.0 (SPSS, Inc.). Рассчитывали средние величины, среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$ ). Все выборки проверялись на нормальность распределения с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Для сравнения переменных с нормальным распределением пользовались парным t-критерием Стьюдента.

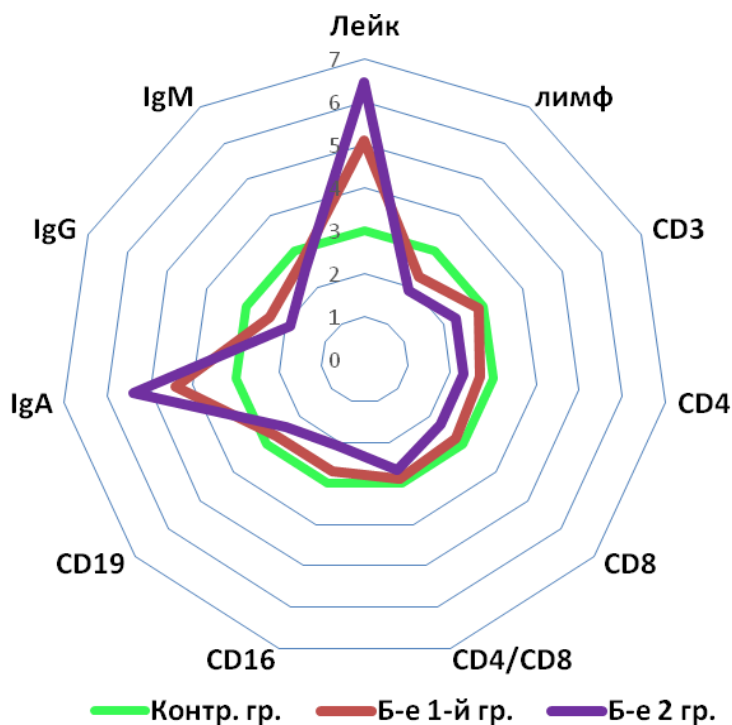
В третьей главе диссертации **«Нарушения функции иммунной системы у больных с острым панкреатитом в начальной фазе «гипервоспаления» иммунного ответа»** представлены результаты исследования в начальной фазе «гипервоспаления» иммунного ответа у больных с ОП. Иммунологические исследования проводили на 1-3 сутки от начала заболевания. Результаты исследования у 21 пациента с ОП, составивших 1 группу, показали, что в ответ на деструкцию тканей развивалась стереотипная неспецифическая воспалительная реакция, характеризующаяся умеренным лейкоцитозом, относительной лимфопенией, тенденцией к снижению концентрации IgM и IgG и уровня CD19<sup>+</sup>-клеток.

Для характеристики изменений в иммунной системе, ведущих к формированию несостоятельности её деятельности с развитием иммунной недостаточности и гнойно-септических осложнений, были проанализированы данные иммунологического исследования крови больных с тяжелым ОП (91 пациент). Выявлено, что у больных с гнойными осложнениями, направленность изменений отдельных параметров иммунного статуса в большинстве случаев аналогична больным без гнойных осложнений, однако степень выраженности этих изменений различна. Сравнительный анализ иммунологических параметров показал, что у пациентов с ОП 2-й группы наблюдалось снижение или повышение пяти и более параметров иммунного статуса относительно значений больных 1-й группы (рис.1).

Из этих соображений мы использовали принцип шкал для оценки тяжести состояния больных и пострадавших, применяемых в настоящее время, приняв его за основу. Принцип заключается в определении величины отклонения показателей иммунологических сдвигов от средней величины,



которая соответствует «относительной норме патологии». С этой целью у больных с ОП в фазу «гипервоспаления» иммунного ответа (1-3 сутки заболевания) в крови определяли общее количество лейкоцитов, относительное содержание лимфоцитов, в том числе Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, Т-киллеров и лимфоцитов ранней активации, а также уровень сывороточных иммуноглобулинов А, М и G. В последующем вычисляли отклонение каждого из исследуемых параметров иммунной системы от уровня относительной нормы патологии.



**Рис.1. Исходные иммунологические показатели у больных с ОП**  
+++

Разность в величинах на одно стандартное квадратичное отклонение ( $\sigma$ ) от “нормы патологии” в сторону снижения или в сторону увеличения принимали за 0 баллов. Изменение величины патологических сдвигов иммунной системы в сторону увеличения более чем на одну  $\sigma$ , но менее двух  $\sigma$ , считали за 1 балл; более двух  $\sigma$ , но менее трех – за 2 балла; более трех  $\sigma$  – за 4 балла. Снижение данных иммунологических показателей от параметров «нормы патологии», в пределах между одним и двумя стандартными отклонениями, нами было принято за 2 балла; более двух  $\sigma$ , но менее трех  $\sigma$  - за 4 балла; более трех стандартных отклонений - за 8 баллов. Для каждого определенного у больного иммунологического исследования по шкале отклонений определяли соответствующий балл, затем баллы суммировали.

Распределение пациентов с тяжелым ОП по степени тяжести несостоятельности иммунной системы (1-3 сутки заболевания)

- 1 группа – больные без гнойных осложнений (21 больной)
- 2 группа – больные с гнойными осложнениями (91 больной)

Выявлено, что у больных с тяжелым ОП в фазу "гипервоспаления" иммунного ответа сумма результатов баллов у больных без гнойных осложнений было от 0 до 5, в среднем  $3,6 \pm 0,3$  балла. У пациентов с гнойными осложнениями в фазу "гипервоспаления" иммунного ответа (1-3 сутки заболевания) колебание результатов баллов было от 6 до 21, в среднем  $12,5 \pm 0,5$  балла. Из них у 40 больных сумма баллов составило от 6 до 12 баллов, в среднем  $9,0 \pm 0,5$  балла, в остальных 51 случаях сумма баллов составило от 10 до 21 баллов, в среднем  $15, \pm 0,8$  балла.

Для количественной оценки несостоятельности иммунитета у пациентов с ОП в фазу "гипервоспаления" (1-3 сутки заболевания) разработан метод градации, основанный на расчете величины отклонения результатов иммунологического исследования, от показателей нормальной реакции иммунной системы на деструкцию тканей при ОП. При этом тяжесть иммунных нарушений по этой градации расценивалась, как: от 0 до 5 баллов - реальная; от 6 до 12 баллов - средняя; 12 баллов и более - тяжелая.

Таким образом, у больных с тяжелым ОП, у которых не развились гнойные осложнения, на этапах лечения иммуноориентированная терапия не проводилась, в исходе заболевания было выздоровление, отдельные параметры иммунограммы в 80-90% случаев регистрировались в пределах значений «нормы патологии».

Концентрация сывороточных иммуноглобулинов А, М и G регистрировалась в пределах «нормы патологии» у 35-40% больных, соответственно. Относительное число лимфоцитов у пациентов с гнойными осложнениями в 42% случаев определялось в границах «нормы патологии». При этом содержание CD3+ лимфоцитов в 32 % случаев, а содержание CD19+-клеток в 27% случаев соответствовало «норме патологии». У 68 пациентов с гнойными осложнениями развивался лейкоцитоз, однако лишь у 35 больных, количество лейкоцитов было в пределах «нормы патологии», при этом стандартное отклонения ( $\sigma$ ) составило 2,3 единиц.

Анализ результатов исследования по изучению уровня про-и противовоспалительных цитокинов показал, что при ОП происходит достоверное повышение уровня данных цитокинов, причем у больных 2-й группы изменения более глубокие (табл.1).

Таблица 1

**Уровень цитокинов у больных ОП, (M $\pm$ m).**

Цитокины, пг/мл	Контр. гр. n=20	Больные ОП	
		1-й гр., n=21	2-й гр., n=91
TNF $\alpha$	$23,9 \pm 1,5$	$53,7 \pm 2,3^*$	$62,2 \pm 3,5^{*\wedge}$
IL-1 $\beta$	$28,3 \pm 1,7$	$57,7 \pm 2,2^*$	$65,8 \pm 2,9^{*\wedge}$
IL-6	$21,8 \pm 1,4$	$38,5 \pm 1,7^*$	$43,6 \pm 2,0^{*\wedge}$
IL-4	$8,5 \pm 0,7$	$14,3 \pm 0,9^*$	$18,3 \pm 1,1^{*\wedge}$

Примечание: \*Значения достоверны по отношению к контрольной группе

$\wedge$ Значения достоверны по отношению к 1-й группе

Определение содержания в сыворотке периферической крови цитокинов (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-4) проводили до начала лечения, на 3 сутки, на 7 сутки, позднее 7 суток при консервативной терапии отечной формы ОП и в те же сроки после операции при ОП. Полученные результаты показали достоверное повышение изученных цитокинов у больных с ОП.

Таким образом, в начальную фазу иммунного ответа у больных с гнойными осложнениями, несмотря на то, что направленность изменений отдельных параметров иммунограммы в большинстве случаев аналогична больным без гнойных осложнений, однако степень выраженности этих изменений различна.

Четвертая глава диссертации **«Нарушения функции иммунной системы у больных с острым панкреатитом во второй фазе в периоде «иммунного дистресса»** состоит из 3 частей и посвящено изучению иммунологических показателей 91 больных.

В первой части – Вторая фаза иммунного ответа у больных с ОП – период «иммунного дистресса»- показано, что у пациентов 1 группы к 6-8 суткам заболевания отмечалось затихание системного воспаления ( $0,7 \pm 0,1$  балла ССВР). Температура тела у больных 1 группы на 6-8 сутки заболевания была в пределах субфебрильных цифр, частота сердечных сокращений снижалась с  $95,3 \pm 1,4$  в минуту при поступлении до  $84,7 \pm 1,9$  в минуту на 6-8 сутки заболевания, восстанавливалась частота дыхания. Уровень гемоглобина, общего белка и альбумина регистрировались в пределах средних физиологических значений. Оценка степени тяжести состояния по шкале SAPS снижалась до  $1,2 \pm 0,2$  балла. В тот же период у пациентов, у которых произошло инфицирование зон панкреонекроза и началось развитие гнойно-септических осложнений (2 группа), тахикардия нарастала с  $94,9 \pm 1,8$  в минуту до  $106 \pm 3,0$  в минуту, температура тела в большинстве случаев повышалась до фебрильных цифр. Уровень гемоглобина с  $139,7 \pm 2,1$  г/л при поступлении снижался до  $98,6 \pm 3,5$  г/л. Также отмечалось снижение концентрации общего белка и альбумина до  $60,4 \pm 1,2$  г/л и  $32,5 \pm 1,2$  г/л, соответственно. У всех пациентов 2 группы на 5-8 сутки отмечалось от 2 до 4 клинических признаков системного воспаления, возрастала оценка по шкале SAPS до  $6,9 \pm 0,5$  балла.

Сравнительный анализ иммунограммы показал, что у пациентов 1 группы уже на 6-8 сутки заболевания отмечалась тенденция к нормализации содержания лейкоцитов, а к 19-22 суткам количество лейкоцитов соответствовало значениям физиологической нормы. Инфицирование зон панкреатогенной деструкции у больных 2 группы сопровождалось нарастанием лейкоцитоза, содержание лейкоцитов на 6-8 сутки заболевания составило  $15,4 \pm 1,3 \cdot 10^9$ /л, что достоверно выше, чем у пациентов с благоприятным течением и исходом заболевания. К 12-14 суткам заболевания у этих пациентов содержание лейкоцитов венозной крови увеличивалось до  $18,2 \pm 2,4 \cdot 10^9$ /л, лейкоцитоз сохранялся и в более поздние сроки.

Концентрация иммуноглобулинов у пациентов без гнойных осложнений постепенно нормализовалась, достигая контрольных значений на 19-22 сутки заболевания. Концентрация иммуноглобулинов в крови больных с развившимися гнойными осложнениями острого панкреатита также увеличивалась, начиная с 12-14 суток заболевания. Но на 6-8 сутки заболевания уровни иммуноглобулинов А и G составляли  $2,1 \pm 0,2$  г/л и  $9,7 \pm 0,4$  г/л соответственно и были достоверно ниже, чем у пациентов 1 группы.

У больных с гнойными осложнениями относительное количество лимфоцитов венозной крови варьировало от  $14,4 \pm 0,9\%$  до  $22,3 \pm 1,4\%$ . Относительная лимфопения у пациентов этой группы регистрировалась на протяжении всего периода наблюдения без тенденции к восстановлению. Значимых изменений относительного количества CD3+-лимфоцитов (Т-лимфоциты) в венозной крови у пациентов с благоприятным течением и исходом заболевания на протяжении всего периода наблюдений не выявлено. Содержание Т-лимфоцитов соответствовало средним физиологическим значениям. Тогда как у большинства пациентов с гнойными осложнениями относительное количество CD3+-лимфоцитов имело тенденцию к увеличению и к 19-22 суткам заболевания было достоверно выше средних физиологических значений. При анализе субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у больных с острым панкреатитом выявлено снижение иммунорегуляторного индекса у пациентов 1 группы на 6-8 и 12-14 сутки заболевания до  $1,3 \pm 0,1$ . Содержание хелперных клеток регистрировалось у большинства пациентов 1 группы в пределах физиологической нормы. У пациентов 2 группы также отмечалось снижение доли цитотоксических лимфоцитов уже на 6-8 сутки заболевания до  $20,0 \pm 2,0\%$ . Относительное количество CD19+-лимфоцитов (В-клетки) на 6-8 сутки заболевания у пациентов 1 группы снижалось до  $19,6 \pm 0,6\%$ . Тогда как у больных с инфицированием зон панкреатогенной деструкции относительное количество В-лимфоцитов было достоверно выше, чем у больных 1 группы и составляло  $16,8 \pm 1,4\%$ , что потребовало индивидуального анализа.

Таким образом, во второй фазе «иммунного дистресса» иммунного ответа у больных 1 группы наблюдалось улучшение клинического состояния больных, купировались признаки системной воспалительной реакции, восстанавливалось нормальное содержание лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови. Отмечалось постепенное восстановление и увеличение концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов А и G к 12-14 суткам заболевания. На фоне развивающихся гнойно-септических осложнений у больных прогрессировали признаки системного воспаления, нарастал лейкоцитоз, сохранялась длительное время лимфопения, отмечалось изменение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов, что требовало индивидуального анализа полученных данных.

Для определения параметров иммунограммы, отражающих адекватный иммунный ответ у больных с ОП во второй фазе «иммунного дистресса» проанализированы данные 21 пациентов с тяжелым острым панкреатитом, у

которых не было гнойных осложнений, иммуномодулирующая терапия в не проводилась, исходом заболевания было выздоровление, в первую фазу иммунного ответа - «период гипервоспаления», сумма баллов по оценочной шкале не превышала 6 баллов. Иммунограммы у всех пациентов выполнялись на 6-8, 12-14 и 19-22 сутки от начала заболевания. К 6-8 суткам заболевания содержание лейкоцитов у пациентов с адекватным иммунным ответом регистрировалось в пределах верхних границ нормы ( $8,9 \pm 0,6 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и соответствовало средним физиологическим значениям на 19-22 сутки ( $6,7 \pm 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Концентрация IgG на 12-14 и 19-22 сутки заболевания у 50% пациентов также превышала средние физиологические значения. При анализе показателей, отражающих состояние клеточного звена иммунитета выявлено, что уже к 6-8 суткам заболевания содержание лимфоцитов в венозной крови пациентов 1 группы было достоверно выше, чем в фазу индукции иммунного ответа  $17,8 \pm 0,9$  и  $12,7 \pm 0,5$ , соответственно. На 12-14 сутки заболевания относительное количество лимфоцитов у больных восстанавливалось и соответствовало средним значениям нормы. Содержание CD3+-лимфоцитов (Т-лимфоциты) на протяжении всего периода наблюдения было несколько ниже нормальных значений, при этом отмечались следующие изменения в субпопуляционном составе. Содержание хелперных Т-лимфоцитов на протяжении всего периода наблюдения соответствовало значениям физиологической нормы. Содержание В-лимфоцитов в крови пациентов 1 А группы снижалось на 6-8 сутки заболевания до  $19,6 \pm 0,6\%$  при норме  $21,4 \pm 1,3$ . К 19-22 суткам заболевания содержание В-лимфоцитов в венозной крови восстанавливалось.

Таким образом, адаптационная стресс-реакция, вызванная развитием системного воспаления в ответ на деструкцию тканей, которая наблюдается у больных в 1-3 сутки заболевания при адекватном иммунном ответе полностью купируется к 19-22 суткам заболевания.

**Нарушения иммунной системы у больных с гнойно-септическими осложнениями острого панкреатита.** Клиническое ухудшение состояния пациентов 2 группы на 6-8 и 12-14 сутки сопровождалось изменением параметров иммунной системы. Отмечалось увеличение содержания лейкоцитов венозной крови больных до  $18,2 \pm 2,4 \cdot 10^9/\text{л}$  к концу второй недели, сохранялся и в более поздние сроки. Концентрация иммуноглобулинов классов А, М и G у больных к 6-8 суткам заболевания оставалась сниженной по сравнению с физиологической нормой. Начиная с 12-14 суток заболевания уровень иммуноглобулинов А и G постепенно увеличивался и в более поздние сутки регистрировался в пределах верхних границ нормы. При дальнейшем наблюдении у больных с гнойными осложнениями острого панкреатита наблюдали снижение концентрации сывороточных иммуноглобулинов М и G каждый раз при изменении микрофлоры гнойного очага.

Содержание CD3+-лимфоцитов на 6-8 сутки заболевания у больных изменялось, тогда как среднее значение соответствовало норме. К 19-22 суткам у большинства больных содержание Т-лимфоцитов превышало

нормальные значения. Содержание В-лимфоцитов в венозной крови больных с гнойными осложнениями на 6-8 сутки заболевания варьировало в широком диапазоне значений от 2% до 43%, что потребовало проведение популяционного анализа. При проведении анализа распределения всех обследованных пациентов с тяжелым ОП на 6-8 сутки заболевания в зависимости от содержания CD3+ и CD19+-лимфоцитов выявлено 2 популяции пациентов. У большинства пациентов (80%) содержание В-лимфоцитов регистрировалось в пределах нижних границ нормы или было сниженным, тогда как относительное количество Т-лимфоцитов, напротив, возрастало. У 15% больных содержание В-лимфоцитов превышало средние физиологические значения, тогда как относительное содержание Т-лимфоцитов было сниженным. В лимфоцитов у всех пациентов 1 группы было сниженным или регистрировалось в пределах нижних границ нормы. Содержание Т-клеток у пациентов 1 группы соответствовало норме и в 16 % случаев превышало ее.

Данные иммунологического исследования пациентов с гнойными осложнениями острого панкреатита на 6-8 сутки заболевания по содержанию В- и Т-лимфоцитов разнообразны, что позволило выделить две популяции пациентов. У 50% пациентов 2 группы в этот период развивался относительный Т-лимфоцитоз, содержание CD3+лимфоцитов составило  $62,4 \pm 1,1\%$ , при этом относительное количество CD19+-клеток снижалось до  $17,4 \pm 0,7\%$ . У остальных пациентов с острым панкреатитом, в тот же период значительно увеличивалось относительное содержание CD19+-клеток (В-лимфоцитоз) до  $22,1 \pm 1,0\%$ , тогда как число CD3+ клеток было достоверно ниже нормы и составляло  $45,0 \pm 1,9\%$ .

Таким образом, развитие гнойных осложнений у больных с острым панкреатитом на 6-8 сутки сопровождалось сохранением клинических признаков системной воспалительной реакции, увеличением оценочных баллов тяжести состояния по шкале SAPS. В иммунном статусе в этот период продолжалось снижение уровня сывороточных иммуноглобулинов, сохранялась лимфопения. В зависимости от соотношения Т- и В-лимфоцитов у пациентов с развивающимися гнойными осложнениями выделяли две популяции. Наличие В-лимфоцитоза с Т-лимфопенией у пациентов приводило к раннему развитию и крайне тяжелому течению гнойного процесса, что подтверждено статистическими методами. Концентрация сывороточных иммуноглобулинов А, М и G соответствовала значениям «относительной нормы патологии» у 85 %, 65 % и 74 % больных этой группы, соответственно.

Пятая глава диссертации **«Профилактика инфицирования острого панкреатита с использованием иммуноориентированной терапии»** тоже состоит из 3 частей. Определение пациентов, подлежащих иммуноориентированной терапии. Оценка степени тяжести несостоятельности иммунной системы (НИС) в начальной фазу иммунного ответа у больных с ОП позволяет, выделить группы пациентов, не требующих иммуномодулирующей терапии и группу пациентов, которым

необходимо применение иммуномодуляторов в комплексе лечебных мероприятий, для предотвращения гнойно-септических осложнений. В ответ на деструкцию тканей у пациентов развивается физиологическая адаптивная стресс-реакция, характеризующаяся умеренным лейкоцитозом, относительной лимфопенией, снижением содержания CD19<sup>+</sup>-клеток, тенденцией к снижению концентрации иммуноглобулинов М и G. При СНИС-I ст. от 0 до 5 баллов в начальной фазе «гипервоспаления» иммунного ответа, реакцию иммунной системы у больных считали, как адекватную, не требующую медикаментозной коррекции. При СНИС II ст. более 6 баллов. У больных с ОП изменения 6 и более параметров являлась диагностическим маркером развития недостаточности иммунной системы, что требовало включения иммуномодулирующей терапии в комплекс лечебных мероприятий.

Таким образом, с целью профилактики развития гнойных осложнения иммуномодулирующую терапию назначали больным при нарушении иммунологических параметров или СНИС более 5 баллов.

Выбор средств и сроков иммуноориентированной терапии для профилактики инфицирования. Оптимальным временем назначения иммуноориентированной терапии мы считаем 1-3 сутки от начала заболевания. Чаще всего наблюдали дефицит иммуноглобулинов, преимущественно IgG и IgM, который определялся у 52 % больных. При этом, развитие гнойных осложнений у больных с дефицитом иммуноглобулина G регистрировался в 2,3 раза чаще, чем у больных с нормальной концентрацией сывороточных иммуноглобулинов. Поэтому иммуномодулятором выбора в 1 сутки заболевания являлись препараты иммуноглобулинов (иммуноглобулин для внутривенного введения, пентаглобин). Иммуноглобулины назначали в 1-2 сутки заболевания в/в капельно медленно в дозе 0,2-0,4 г/кг в течение трех дней. Вторым по частоте и значимости в начальную фазу «гипервоспаления», иммунного ответа являлось нарушение фагоцитарного звена иммунитета. В комплекс лечебных мероприятий таких пациентов входил также препарат, действующий на фагоцитирующие клетки, как полиоксидоний – который обладает выраженной иммуномодулирующей активностью, вводили в дозе 6-18 мг внутривенно или внутримышечно каждые 72 часа 3-5 инъекций. В фазу развития «иммунного дистресса», иммунного ответа преобладал дисбаланс клеточного звена иммунитета. Поэтому с 4 суток заболевания к уже проводимой иммунотерапии дополнительно назначали тимический пептид - иммуномодулин, ежедневно в течении 7-10 дней, по одной инъекции, в суточной дозе 1,0-1,5 мкг/кг массы тела внутримышечно.

Эффективность профилактического использования иммуноориентированной терапии в комплексном лечении пациентов с ОП.

Оценку эффективности иммуноориентированной терапии, направленной на профилактику развития гнойных осложнений проводили у пациентов с ОП, формируя следующие группы:

1 группа 21 (18,8%) - больные с острым панкреатитом (СНИС I ст, 0-5

баллов, иммунокоррекция не проводилась), у которых в 1-3 сутки заболевания СНИС варьировала от 0 до 5 баллов. Таким пациентам иммуномодулирующая терапия не показана и не проводилась.

2 ИТ - ранняя группа 42 (37,5%) - больные с ОП, (СНИС Пст с более 6 баллов, ранняя иммуноориентированная терапия) у которых отмечались признаки развития иммунодефицита (СНИС Пст в 1-3 сутки заболевания составила более 6 баллов). Пациентам этой группы в 1-3 сутки заболевания назначали иммунокорректоры. С 1- суток больным вводили в/в иммуноглобулин в дозе 0,2-0,4 мг/кг в течение 3 дней, с 3-й сутки вводили полиоксидоний по 6-12 мг на 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия внутривенно капельно каждые 48 часов всего № 5 и с 4-5 суток заболевания, иммуномодулин по одной инъекции ежедневно, в суточной дозе 1,0-1,5 мг/кг массы тела внутримышечно, в течении 10 дней.

2 ИТ - поздняя группа 40 (35,7%) (СНИС Пст более 6 баллов, поздняя иммуноориентированная терапия) – больные, у которых отмечались признаки развития иммунной недостаточности (СНИС Пст в 1-3 сутки заболевания составила более 6 баллов). Пациентам этой группы назначали иммунокорректоры начиная с 4-7 суток заболевания. Больным вводили в/в иммуноглобулин в дозе 0,2-0,4 мг/кг в течение 3 дней, с 7-й сутки от начала заболевания назначали полиоксидоний по 6-12 мг на 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия внутривенно капельно каждые 48 часов всего № 5 и иммуномодулин по одной инъекции ежедневно, в суточной дозе 1,0-1,5 мг/кг массы тела внутримышечно, в течении 10 дней.

3 группа - 9 (8%) больные, у которых отмечались признаки развития иммунной недостаточности (СНИС Пст в 1-3 сутки заболевания составила более 12 баллов). Иммунокорректирующая терапия пациентам этой группы не проведена.

Назначение иммуноориентированной терапии у пациентов с ОП способствовало снижению числа гнойных осложнений у пациентов как 2-ИТ ранняя, так и 2-ИТ поздняя. При этом наиболее эффективным явилось своевременное раннее включение иммунотерапии в комплекс лечебных мероприятий в фазу «гипервоспаления» иммунного ответа (1-3 сутки заболевания) у пациентов 2 ИТ ранняя группы. Так гнойные осложнения развились только у 14 из 42 пациентов этой группы, что составило 33,3 %. Позднее назначение иммуномодуляторов в большинстве случаев уже не смогло предотвратить развитие иммунодефицита и как следствие, развитие гнойных осложнений, которые диагностированы у 29 из 40 пациентов 2-ИТ поздняя группы. Но, даже позднее назначение иммуноориентированной терапии позволяет на 23,3 % снизить количество летальных исходов вследствие гнойных осложнений тяжелого острого панкреатита, чем если иммуноориентированную терапию не проводить вовсе.

Таким образом, своевременное (1-3 сутки заболевания) включение иммуномодулирующей терапии в комплекс лечебных мероприятий больных с тяжелым острым панкреатитом позволяет предупредить формирование иммунной недостаточности, что приводит к снижению числа гнойных



осложнений.

Результаты и эффективность иммуноориентированной терапии в комплексной терапии больных ОП.

В соответствии с общепринятой классификацией больные были распределены на 3 рандомизированные группы: 1-ю группу составили 26 пациентов (17 – с отечным панкреатитом ОП и 9 – с мелкоочаговым панкреонекрозом), получавших лечение, не включавшее иммунокорректирующих препаратов (инфузионная терапия со спазмолитиками и анальгетиками; блокаторы H<sub>2</sub> - гистаминовых рецепторов – квамател; антибактериальная терапия – цефеперзон-сульбактам, амикацин); 2-ю группу – 28 пациентов (19 – с отечным панкреатитом и 9 – с мелкоочаговым панкреонекрозом), дополнительно получавших полиоксидоний (100 мг внутримышечно 10 раз, через 24 часа); в 3-ю группу вошло 28 больных (19 – с отечным панкреатитом и 9 – с мелкоочаговым панкреонекрозом), которые в составе комплексного лечения получали иммуномодулин (по 100 мкг внутримышечно, одной инъекции ежедневно, 10 инъекций, в суточной дозе 1,0-1,5 мкг/кг). Контрольная группа пациентов состояла из 20 здоровых доноров-добровольцев того же возраста.

Результаты исследования иммунного статуса больных ОП показали, что до лечения достоверно сниженным было абсолютное и относительное содержание общих Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперной (CD4+) и цитотоксической (CD8+) субпопуляций, относительного содержания NK-клеток (CD16+). На фоне традиционного лечения установлено повышение процентного и абсолютного числа общих Т-лимфоцитов даже по сравнению со здоровыми донорами, нормализация содержания CD4+ и CD8+-лимфоцитов, при этом уровень CD16+-лимфоцитов оставался таким же, как и у больных до лечения.

Применение иммуномодулина нормализовало относительный уровень CD3+-клеток, В-лимфоцитов и содержание Т-хелперов и NK-клеток. При этом, сниженным, даже по сравнению с традиционным лечением, оставалось содержание CD4+ и CD8+-лимфоцитов, процентный уровень Т-хелперов и В-лимфоцитов был таким же, как и после традиционного лечения.

После применения полиоксидония относительное содержание CD3+ CD4+, CD8+, CD19+-клеток не отличалось от показателей здоровых доноров, исключение составляли CD16+ -лимфоциты, уровень которых был ниже, чем в контрольной группе.

На момент поступления в стационар, а также после различных схем лечения, концентрация IgM достоверно не изменялась. Содержание IgG, IgA было повышенным. Традиционная терапия снижала уровень IgG, и повышала концентрацию IgA по сравнению с показателями больных до лечения, но при этом нормализации показателей не происходило. Включение иммуномодулина в комплексную консервативную терапию снижало до уровня здоровых доноров концентрацию IgG, содержание IgA изменялось так же, как и в группе больных, получавших традиционное лечение. Полиоксидоний нормализовал концентрации IgG, IgA. На момент

поступления у больных ОП обнаружено существенное повышение в плазме крови уровня основной доминирующей секреторной формы ИЛ-1, а именно, ИЛ-1 (в 2,1 раза), который является основным медиатором развития местной воспалительной реакции, острофазного ответа на уровне организма.

Традиционное лечение и с включением иммуномодулина не изменяло повышенный уровень плазменного ИЛ-1. Нормализация показателя происходила только под влиянием полиоксидония. Еще в большей степени у больных ОП повышался (в 5,6 раза) уровень ФНО $\alpha$  – первичного медиатора воспаления, играющего значительную роль в координации воспалительного ответа и цитокинового каскада, например, ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-4. Традиционное лечение почти на 50% снижало концентрацию ФНО $\alpha$ , применение иммуномодулина, аналогичным образом влияло на изученный показатель, более эффективным оказался полиоксидоний, на фоне которого концентрация ФНО $\alpha$  снижалась в большей степени, но не до уровня здоровых доноров. Выявлено повышение ИЛ-6 в плазме крови больных на момент поступления в 2,6 раза. Традиционное лечение снижало его содержание, но не до уровня контрольной группы. В группах больных, получавших в составе комплексной терапии иммуномодулин и полиоксидоний концентрация ИЛ-6 нормализовалась.

Многочисленные биологические функции ИЛ-4 включают индукцию переключения продукции иммуноглобулинов плазматическими клетками на продукцию IgE и стимуляцию субпопуляции Т-хелперов (Th2) второго типа. В наших наблюдениях уровень ИЛ-4 у больных ОП на момент поступления был выше в 4,2 раза, чем у здоровых доноров. Также как и в предыдущих случаях после традиционного лечения концентрация снижалась, но не до уровня нормы, после комплексной терапии, включавшей иммуномодулин или полиоксидоний, уровень цитокина не отличался от показателей здоровых доноров. Результаты наших исследований позволяют рекомендовать включение в базисную, комплексную консервативную терапию больных ОП, полиоксидоний и иммуномодулин с целью иммуноориентированной терапии.

Алгоритм иммуноориентированной терапии больных с острым панкреатитом. Основной целью проведения иммунотерапии у больных с ОП является профилактика развития гнойных осложнений. Таким образом, у больных с ОП уже в 1-е сутки заболевания начиналось формирование синдрома несостоятельности иммунной системы. По степени тяжести иммунных нарушений (СНИС) определялись пациенты, нуждающиеся в проведении иммунотерапии, при СНИС более 6 баллов назначение иммунотерапии осуществляли в 1-3 сутки заболевания. Своевременное целенаправленное назначение иммунокорректоров способствовало предупреждению вторичной иммунной недостаточности и позволило на 55 % снизить количество гнойных осложнений. Клиническая эффективность ранней иммунотерапии подтверждалась данными иммунологического исследования крови. Раннее назначение иммунопрепаратов сопровождалось восстановлением клеточного и гуморального иммунитета уже к 14 суткам заболевания, показаний к иммунотерапии в 1-2 сутки заболевания проводят

исследование иммунного статуса. При адекватной реакции иммунной системы на деструкцию тканей, т.е. при сумме баллов по разработанной нами шкале степени тяжести нарушений иммунного ответа от 0 до 5 иммунотерапия не показана.

При нарушении активационных процессов в иммунной системе в – начальной фазе "гипервоспаления", т.е. при сумме баллов по шкале степени тяжести нарушений иммунного ответа 6 и более, в комплекс лечебных мероприятий больных с острыми хирургическими заболеваниями обязательно включение иммунотерапии с 1-3 суток заболевания. В этот период показано применение иммуноглобулинов для внутривенного введения и препаратов нормализующих функциональную активность фагоцитов (полиоксидоний). В более поздние сроки, начиная с 4 суток заболевания, также рекомендуется введение тимических препаратов (иммуномодулин). Иммуноориентированная терапия, направленная на нормализацию активационных процессов в иммунной системе, а также на предупреждение развития вторичной недостаточности иммунной системы и гнойных осложнений ОП является профилактической иммуноориентированной терапией. Проведение профилактической иммуноориентированной терапии позволяет значительно (на 55%) снизить количество гнойных осложнений у больных с острыми хирургическими заболеваниями.

## **ВЫВОДЫ**

1. Синдром общевоспалительных реакции и деструкция тканей при острым панкреатите, проявляется нарушениями в иммунной системе, проявляющимся в 2 фазы –«гипервоспаления» (1-3 сутки) и «иммунного дистресса» (с 4 суток заболевания).
2. У больных острым панкреатитом с первых дней заболевания выявляются нарушения иммунного статуса в виде развития синдрома несостоятельности иммунной системы, который влияет на развитие патологического процесса, особенности и сроки нагноительных осложнений, а также выбор тактики комплексной терапии.
3. Определение степени синдрома несостоятельности иммунной системы у пациентов с острым панкреатитом в начальную фазу – «гипервоспаления» связана с уровнем отклонения от нормы показателей гуморального, клеточного иммунитета и фагоцитоза. До 5 баллов определена адекватная реакция иммунной системы; 6-12 баллов - средней степени, более 12 баллов – тяжелой степени иммунных нарушений.
4. Определение тяжести синдрома несостоятельности иммунной системы предопределяет тактику дифференцированной иммуноориентированной терапии, направленной на профилактику развития гнойных осложнений острым панкреатитом, включающей применение внутривенного иммуноглобулина и полиоксидония с 1-3 суток заболевания, тимических пептидов (иммуномодулина) с 4-5 суток заболевания.

5. Вторая фаза «иммунного дистресса» иммунного ответа у пациентов с хорошим результатом и исходом лечения острого панкреатита, определяется к 6-8 дню снижением проявлений общевоспалительной реакции, увеличением цитотоксических Т-лимфоцитов, умеренным снижением CD19+-лимфоцитов; дифференцированная иммунотерапия острого панкреатита дала возможность снизить риск развития гнойно септических осложнений и показателей смертности до 2.4 %.

**THE SCIENTIFIC COUNCIL DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01  
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES  
AT THE BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

---

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

**SAFAROV SUNNATULLA SATOROVICH**

**COMPARATIVE IMMUNOTHERAPY OF PURU-SEPTIC  
COMPLICATIONS OF ACUTE PANCREATITIS**

**14.00. 36 - Allergology and Immunology  
14.00.27 - Surgery**

**ABSTRACT OF DISSERTATION OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) IN  
MEDICAL SCIENCES**

**BUKHARA – 2021**

The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) in the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan V201 9 . 1 .PhD / Tib is registered with the number 801.

The dissertation was completed at the Bukhara State Medical Institute.

The abstract of the dissertation is available in three languages: Uzbek, Russian, English (resume) on the website of the Academic Council ([www.bsni.uz](http://www.bsni.uz)) and on the information and educational portal "ZiyoNet" ( [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz) ).

**Supervisor**

**Abdurahmonov Mamur Mustafoevich**  
doctor of medical sciences

**Official opponents**

**Musahodjayeva Dilorom Abdullayevna**  
doctor of biological sciences professor

**Teshayev Oktyabr Ruhillayevich**  
doctor of medical sciences, professor

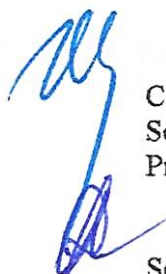
**Leading organization**

**Dagestan State Medical University**  
**of the Russian Federation.**

Defense will take place « 23 » august 2021 at 14 at the meeting of Scientific Council DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 at the Bukhara State Medical Institute: (Address: 200118, Bukhara, A. Navoi street 1. Tel/Fax: (+99865)-223-00-50; tel: (+99865) 223-17-53; e-mail: [buhmi@mail.ru](mailto:buhmi@mail.ru)).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Bukhara State Medical Institute (registered under No 038. Address: 200118, Bukhara, A. Navoi street 1. Tel./Fax: (+99865)-223-00-50.

The abstract of dissertation was distributed on « 6 » august 2021 y.  
(Registry report No. 11 on « 6 » august 2021 y.).



**A.Sh. Inoyatov**

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor



**D.N. Achilova**

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Philosophy



**N.A. Nuraliyev**

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

## **INTRODUCTION (Doctor of Philosophy (PhD) dissertation annotation)**

**The purpose of the study:** study of the immune status of patients with acute pancreatitis and substantiation of differentiated immunotherapy in the treatment of septic complications.

**The object of the study** was 112 patients with acute pancreatitis who were treated at the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Aid.

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

the relationship between changes in the parameters of the immune system and the phase course of the immune response in acute pancreatitis has been determined;

it was noted that the syndrome of failure of the immune system in patients with acute pancreatitis predetermines the transition of sterile pancreatitis into purulent inflammation with the further development of purulent ones;

for the first time, a program was developed for assessing the severity of the syndrome of failure of the immune system in patients with acute pancreatitis, which allows predicting the transition of sterile pancreatitis to purulent inflammation and the development of septic complications, while the need for differentiated immune-oriented therapy has been proven;

for the first time, the effectiveness of differentiated immuno-oriented therapy in the early stages of acute pancreatitis was proved on the basis of the developed treatment algorithm;

**Implementation of research results.** Based on the results obtained, a methodological recommendation entitled "Immuno-oriented therapy in the complex treatment of acute pancreatitis" was approved. Methodical recommendations are devoted to the study of the effectiveness of the use of the immunomodulator polyoxidonium in the treatment of acute pancreatitis.

Methodological recommendations "Modern approaches to the treatment of acute pancreatitis in the light of the revision of the Atlanta 2012 classification" are devoted to the study of the treatment strategy for acute pancreatitis (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 532 dated November 26, 2019). These guidelines are intended for surgeons, resuscitators, immunologists, as well as medical students.

The obtained results of scientific research on the topic: "differentiated immunotherapy of purulent-septic complications of acute pancreatitis" are used in the treatment of patients in the Bukhara branch of the RSCEMP, Romitan and Gijduvan CRH (conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 08-04 / 5068 dated May 31, 2021). The introduction of the obtained scientific results into practice in complex surgical treatment made it possible to improve treatment results, reduce the percentage of septic complications and mortality.

**The structure and scope of the thesis.** The thesis consists of an introduction, 5 chapters, conclusions, a list of references and applications. The volume of the thesis is 111 pages, illustrated with 15 tables and 15 figures. The bibliography includes 115 sources, including 35 foreign authors.

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

**I қисм (I часть; I part)**

1. Абдурахмонов М.М., Сафаров С.С., Абдуллаев Ф.Ф. Коррекция иммунологических нарушений у больных с деструктивным панкреатитом // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. – Тошкент, 2017. - №6. - С. 8-9. (14.00.00; №3).
2. Абдурахмонов М.М., Сафаров С.С., Уроков Ш.Т., Абдуллаев Ф.Ф. Динамика цитокинов у больных при остром панкреатите // Тиббиётда янги кун. – Бухоро, 2018. -№3 (23) - С.149-152. (14.00.00; №22).
3. Абдурахмонов М.М., Сафаров С.С. Двухэтапная иммунокоррекция острого панкреатита // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. - Тошкент, 2018. -№4. - С.107-109. (14.00.00; №3).
4. Сафаров С.С. Иммунокоррекция в лечении острого панкреатита // Тиббиётда янги кун. - Бухоро, 2020. - №1. (29) - С. 386-389. (14.00.00; №22).
5. Абдурахмонов М.М., Уроков Ш.Т., Сафаров С.С., Кулдашев Г.Н. Иммуноориентированная терапия в комплексном лечении острого панкреатита // Цитокины и воспаление. - Санкт-Петербург, 2019. -№1-4. (18) - С.103-107. (14.00.00; №164).
6. Safarov S.S. Immuno-oriented therapy in the comprehensive treatment of acute pancreatitis // The American Journal of medical Sciences and Pharmaceutical research. - Америка, 2020. - Vol. 02. P. 105-111. (Impact factor- 7.13)

**II қисм (II часть; II part)**

7. Абдурахмонов М.М., Мусоев Т.Я., Сафаров С.С. Антимикробная терапия гнойно-воспалительных процессов органов брюшной полости в многопрофильной больнице // Сборник статей VIII международной научной конференции «Современные направления в науке и технологии». – Ташкент, 2016. -№10. - С. 303-306.
8. Абдурахмонов М.М., Муродов Т.Р., Сафаров С.С. Коррекция иммунологических нарушений у больных с острым панкреатитом // Хирургия Узбекистана, - Тошкент, 2017. -№3. (75). - С. 8-9.
9. Абдурахмонов М.М., Уроков Ш.Т., Абдурахмонов Ш.М., Сафаров С.С. Потогенетическое лечение острого панкреатита // Хирургия Узбекистана. - Тошкент, - 2017. -№3. (75) - С. 9-10.
10. Абдурахмонов М.М., Уроков Ш.Т., Сафаров С.С. Абдуллаев И.Т. Влияние иммуномодулятора полиоксидония в комплексной терапии панкреонекроза // Вестник экстренной медицины. - Тошкент, - 2017. -№4. - С. 11.
11. Абдурахмонов М.М., Уроков Ш.Т., Абдурахмонов Ш.М., Сафаров С.С., Абдуллаев И.Т. Микробная транслокация из кишечника при



инфицированном панкреонекрозе // Вестник экстренной медицины. - Тошкент, 2017. -№4. -С.11-12.

12. Абдурахмонов М.М., Сафаров С.С., Современные подходы к лечению острого панкреатита в свете пересмотра классификации Atlanta 2012 года // Методические рекомендации. - Бухара, 2019. - 22 с.

13. Абдурахмонов М.М., Сафаров С.С., Иммуноориентированная терапия в комплексном лечении острого панкреатита // Методические рекомендации. - Бухара, 2019. - 18 с.

Автореферат “Дурдона” нашриётида тахрирдан ўтказилди ва ўзбек, рус  
хамда инглиз тилларидаги матнларнинг мослиги текширилди.



Босишга рухсат этилди: 10.08.2021. Бичими 60x84 1/16. Рақамли босма  
усулида босилди. Times New Roman гарнитураси. Шартли босма тобоғи: 3.0  
Адади 100 нусха. Буюртма №255.

Гувоҳнома АІ № 178. 08.12.2010.  
“Sadriiddin Salim Buxoriy” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилди.  
Бухоро шаҳри, М.Иқбол кўчаси, 11-уй. Тел.: 0(365) 221-26-45.