ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АЗИЗОВ ЁРҚИН ХУСАНОВИЧ

ХИРУРГИК СЕПСИСДА ЎПКАНИНГ НОРЕСПИРАТОР ФАОЛИЯТИ

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2019

УДК: 616-089+617.5+616.9+61:001.4+61(03)
+61(075)+612.2+612.82.83

Докторлик (DSc)диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Азизов Ёркин Хусанович
Хирургик сепсисда ўпканинг
нореспиратор фаолияти 3

Азизов Ёркин Хусанович
Нереспираторная функция легких
при хирургическом сепсисе …….. 29

Azizov Yorkin Khusanovich
Non-respiratory function of
lungsin surgerycal sepsis ……. 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works …….. 59

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.Tib.30.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АЗИЗОВ ЁРҚИН ХУСАНОВИЧ

ХИРУРГИК СЕПСИСДА ЎПКАНИНГ НОРЕСПИРАТОР ФАОЛИЯТИ

14.00.16 – Нормал ва патологик физиология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2019

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.2.PhD/Tib169 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (www.tma.uz) ҳамда «Ziyonet» ахборот-таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:	**Охунов Алишер Орипович** тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	**Зокиров Ёркин Узуевич** тиббиёт фанлари доктори, профессор
	Утямишев Равшан Гулямович тиббиёт фанлари доктори
	Худойбердиев Шухрат Нурматович тиббиёт фанлари доктори
Етакчи ташкилот:	**Қозоқ-турк ҳалқаро Университети**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.03 рақамли илмий кенгашнинг 2019 йил «____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2019 йил «____»_____куни тарқатилди.

(2019 йил «____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

Г.И.Шайхова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Н.Ж.Эрматов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

Б.У.Ирискулов
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда сепсис ва септик шок интенсив терапия палатасида беморлар ўлимига олиб келувчи энг кўп учрайдиган сабаблардан бири ҳисобланади. Замонавий адабиёт манбааларида сепсиснинг умумқабул қилинган таърифи мавжуд эмас ва бу ушбу оғир патологик ҳолатни баҳолашда маълум қийинчиликларни келтириб чиқаради. Касалликларни назорат қилиш бўйича Америка маркази томонидан нашр этилган тадқиқотларда «...бугуни кунга келиб септицемия 100000 бемор ҳисобига 73,6 дан 175,9 гача ошганлиги» кўрсатилган. Америка ва Европа шарҳларида келтирилган маълумотларга кўра интенсив терапия палатасидаги ёки касалхонага ётқизилган барча беморларда сепсиснинг ривожланиши даражаси 2-11%гача ўзгариб туради...»[1]. Комплемент тизими, моноцитлар, макрофаглар, нейтрофиллар ва табиий киллер патоген микроорганизмларга нисбатан иммун ҳимоянинг биринчи тўсиғи ҳисобланади, «... агар мазкур ҳимоя ўз ўрнида ишламаса, яллиғланиш жараёни назоратдан чиқиб кетади ва бу микробларни тўхтатиб бўлмайдиган даражада кўпайиб кетиши ёки организм тўқималарини зарарланиши, томирлар коллапси ва мультиорган етишмовчилигига олиб келиши мумкин...»[2]. Бир қатор муаллифларнинг фикрича «...йирингли септик касалликларда ўлим ҳолатини юзага келиши нафақат полиорган етишмовчилик жараёнда иштирок этаётган органлар, балки жараённинг давомийлигига ҳам боғлиқдир, бир органда юзага келадиган етишмовчиликни кун давомида ушлаб турилиши ўлим ҳолатини 35-60% гача ошиши мумкин...»[3]. Хирургик сепсисда ўпканинг нореспиратор фаолияти патофизиологик мезонларини ишлаб чиқиш соҳа мутахассислари ҳал қилиши зарур бўлган муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳонда сепсисни эрта ташҳислаш, даволаш ва башоратлаш бўйича юқори самарага эришишга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда, жарроҳлик сепсисининг оптимал тажриба моделини ишлаб чиқиш ва мазкур патологик жараённи ривожланиш динамикасида ўпканинг морфологик тавсифини асослаш; хирургик сепсисда ўпканинг тўсиқ-фильтрацион фаолиятини тавсифловчи кўрсаткичлар динамикасини ўрганиш шулар жумласидандир. Аралаш веноз ва артериал қон синамаларида оқсил, липид ва карбонсувлар алмашинувини тавсифловчи кўрсаткичлар бўйича ўпканинг метаболик фаоллиги интенсивлигини баҳолаш, хирургик сепсиснинг тажрибавий моделини ривожланиши динамикасида ўпканинг сурфактант ҳосил қилувчи вазифасини фаоллиги in vivo баҳолаш, хирургик сепсисни ривожланиши динамикасида ўпканинг тўсиқ-фильтрацион, метаболик ва сурфактант ҳосил қилувчи фаолиятини тавсифловчи кўрсаткичларнинг

---

[1] Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L. The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination // Amer. J. Respirat. Crit. Care Med. - 1994. - Vol.149, N3. - P.818-824

[2] Mokart D. Procalcitonin, interleukin 6 and: systemic inflammatory response; syndromierly markers of postoperative sepsis after major surgery // Br. J. Anaesth; 2009. - Vol. 94, № 6. - P. 767-773.

[3] Сепсис в начале 21 века Практическое руководство. / Под ред. В.С. Савельева. // М.: изд. НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. 2008. -130 – С.

патофизиологик ўзаро алоқасини аниқлаш ҳамда хирургик сепсис ривожланишини башоратлашда ўпканинг нореспиратор функцияси ҳолатини аниқлашнинг ташҳисий аҳамиятини асослаш; тадқиқот натижаларини клиник шароитга экстраполяциялаш йўли билан ўпканинг нореспиратор фаолиятини ҳисобга олган холда хирургик инфекциянинг турли шаклларида сепсис ривожланишини башоратлаш усулларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда аҳолининг саломатлигини мустаҳкамлаш, тиббий хизмат сифатини яхшилаш, аҳолининг ҳаёт сифатини ошириш борасида кенг кўламли ишлар олиб борилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида аҳолини ижтимоий ҳимоялаш ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш бўйича вазифалар «....аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини ошириш, соғлом турмуш тарзини шакллантириш, тиббиёт муассасаларининг моддий-техник базасини мустахкамлашга йўналтирилган ҳолда соғлиқни сақлаш соҳаси, энг аввало, унинг бирламчи бўғини, тез ва шошилинч тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш устувор аҳамиятга эга»[4]белгиланган. Стратегияда қайд этилган вазифалар касалликларни ташҳислаш, жумладан, хирургик сепсисни эрта ташҳислаш ва башоратлаш усулларини яхшилаш имконини беради, янги технологияларни қўллаш билан аҳолига сифатли тиббий ёрдам кўрсаишни юқори даражага кўтариш, аҳоли саломатлигини яхшилаш ва ҳаёт давомийлигини узайтиришни таъминлайди.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича Ҳаракатлар стретегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон, 2018 йил 25 январдаги «Тез тиббий ёрдам тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ–3494-сон, 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-5590-сон Фармонлари, 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сон Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши-нинг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

[4] Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича Ҳаракатлар стретегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи[5]. Хирургик сепсисни эрта ташҳислаш, ривожланишини башоратлаш ва даволаш усулларини такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқот ишлари дунёнинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, University of Ottawa, University of Calgary (Канада), University of Nantes, University Сент-Луис (Франция); University of South Santa Catarina, (Бразилия); University of Queensland, University of Melbourne (Австралия); Medical University (Хитой), Central South University (Хитой), Cairo University (Миср), , Universidad Andrés Bello (Чили), Institute of Child Health (Покистон), Emory University (АҚШ), University Charite (Германия), University Heidelberg (Германия), оғир сепсисни даволаш маркази (Санкт-Петербург), Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

Хирургик сепсисни эрта ташхислаш, башорат қилиш ва даволаш бўйича ўтказилган илмий тадқиқотлар асосида қатор натижалар олинган, жумладан: ўсма касалликларининг местазларида хирургик амалиётдан олдинги муолажаларда сепсиснинг ривожланиш механизми асосланган (University of Ottawa, Канада); ДНК асосида ишланган микрочиплар ёрдамида қондаги батерияларни тезкор аниқлаш механизми ишлаб чиқилган (Helsinki University, Финляндия); индуцирланган сепсисда дендритик хужайралар реакциясининг иккиламчи пневмония ривожланишидаги ўрни очиб берилган (University of Nantes, Франция); антиоксидант хусусиятлари туфайли тажриба ҳайвонларида диметилфумарат дори воситасининг сепсис профилактикасидаги аҳамияти исботланган (University of South Santa Catarina, Бразилия); иммунометоболит-ларнинг кенг қўлланилиши орқали сепсис ривожланишининг олдини олиш исботланган (University of Queensland, Австралия); бош мия пўстлоғининг шикастланиши натижасида сепсис билан зарарланишга мойиллик юзага келиши асосланган (University of Calgary, Канада); мультипараметрик логистик регрессия ёрдамида сепсиснинг клиник мезонлари ишлаб чиқилган (University of Toronto, Италия); септик шокда артериал гипотония бартараф этилгандан сўнг антибактериал терапияни қўлланилиши каксаллик туфайли зудлик билан юзага келадиган ўлим ҳолатига таъсир механизми асосланган (University of Manitoba (Канада); сепсисни ривожланишида CD3+лимфоцитларнинг субпопуляцияси ва NK табиий киллерларнинг роли асосланган (Cairo University, Миср); хирургик сепсисида ўпканинг нореспиратор фаолиятини яхшилаш ва касаллик асоратларнинг олдини олиш ва замонавий ташхислаш тизими яратилган (Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон).

Дунёда хирургик сепсисни ривожланишида ўпканинг нореспиратор фаолияти аҳамиятини илмий асослаш бўйича қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан, жарроҳлик сепсисининг клиникага яқинлаштирилган оптимал тажриба моделини ишлаб чиқиш; хирургик

[5]Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.uottawa.ca; www.ucalgary.ca; www.univ-nantes.fr; www.ufsc.br; www.uq.edu.au; www.fimmu.com; www.en.csu.edu.cn; www.cu.edu.eg; www.ucalgary.ca; www.unab.cl; www.ukbb.ch; www.unimelb.edu.au; www.nich.edu.pk; www.med.emory.edu; www.uni-tuebingen.de; www.alexu.edu.eg; www.ru.uj.edu.pl; www.kagawa-u.ac.jp; www.chuvsu.ru; www.sechenov.ru; www.liu.se; www.w3.sdu.edu.tr; www.umich.edu; www.unibo.it ва бошқа сайтлар асосида ишлаб чиқилган.

сепсисни ривожланиши динамикасида ўпканинг тўсиқ-фильтрацион, метаболик ва сурфактант ҳосил қилувчи вазифаларини тавсифловчи кўрсаткичларнинг патофизиологик ўзаро алоқасини аниқлаш ҳамда хирургик сепсис ривожланишини башоратлашда ўпканинг нореспиратор функцияси ҳолатини аниқлашнинг ташҳисий аҳамиятини асослаш; тажриба тадқиқотлари натижаларини клиник шароитга экстраполяциялаш йўли билан ўпканинг нореспиратор функцияси ҳолатини ҳисобга олган холда хирургик инфекциянинг турли шаклларида сепсис ривожланишини башоратлаш усулларини ишлаб чиқиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ўпка цитокин-каскадларнинг патологик занжиридаги энг биринчи нишон-аъзо ҳисобланади. Сепсисда клиник амалиётда илгаридан маълум бўлган «катталарнинг респиратор дистресс-синдроми»ни ривожланишидан аввал юзага келувчи «ўпканинг ўткир зарарланиши синдроми»нинг юқори даражада учраши айнан шу билан боғлиқдир. В.Ф.Саенконинг таърифига кўра «ўпканинг ўткир зарарланиши синдроми–ўткир респиратор дистресс-синдромнинг мотори бўлиб, мос равишда сепсисда кўпорган етишмовчилигини таъминлайди». «Биринчи фильтр назарияси»га кўра сепсисда «нейтрофил респиратор портлаш»ни ривожланиши билан қон ҳужайраларининг функционал фаоллигини ошириб, ўпкалар кўпроқ жабрланади. Медиаторлар, токсинлар ва тўқима детрити мазкур жараён маҳсулотлари билан бирга ўпка капиллярлари тизимига ўтади ва ўпкада қон айланишини жиддий бузилишига олиб келиб, мазкур синдромнинг ривожланишини таъминлайди (В.С. Савельева, 2008, Petty T.L., 2016). Ушбу ҳолатнинг ривожланиш механизмлари орасида ўпка нореспиратор фаолияти (ЎНФ)нинг ўрни ва аҳамияти тушунарсиз бўлиб қолмоқда, кўплаб тадқиқотчиларнинг фикрига кўра эса мазкур ҳолат жараённинг тарқалиши патогенезидаги асосий бўғинлардан бири ҳисобланади [Мустафин Д.Г., Охунов А.О., 2003; Холмурзаев Н.Ш., 2000; Kooy N.W., Royall J.A., 2007].

Бу турдаги маълумотларни мавжуд эмаслигининг асосий сабаби клиникага яқинлаштирилган шароитда ўпканинг нореспиратор функциясини умумқабул қилинган усуллар билан текширишни мураккаблиги ва етарли эмаслиги ҳисобланади. Шунинг учун, сепсисни комплекс даволаш чора-тадбирларида ўпкани нореспиратор фаолиятининг бузилишини бартараф этиш имконияти тўғрисидаги маълумотларни мавжуд эмаслиги табиий холдир.

Юзага келган муаммони ҳал этиш истиқболлари фундаментал тажриба тадқиқотларини кенгайтиришдан иборат бўлиб, олинган натижалар мазкур касалликнинг табиатини, жумладан микро- ва макроорганизмларнинг ўзаро муносабатларини охиригача тушуниш имконини беради.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий ишлари режасига мувофиқ (давлат қайд рақами 01.070069) ва «Пульмонал ва экстрапульмонал патологик жараёнлар мисолида ўткир респиратор дистресс-синдромни шаклланиши патогенезида ўпканинг нореспиратор фаолияти компенсатор-мослашувчанлик

реакцияси қонуниятларини ўрганиш» мавзусидаги Ф5-СС-005 фундаментал грант лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади жарроҳлик сепсиси ривожланиш патогенезида ўпканинг нореспиратор фаолиятининг ўрни ва аҳамиятини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

жарроҳлик сепсисининг оптимал тажриба моделини ишлаб чиқиш ва мазкур патологик жараённи ривожланиши динамикасида ўпканинг морфологик тавсифлаш;

тажриба ҳайвонларида хирургик сепсиснинг ривожланишида аралаш веноз қон (АВҚ) ва артериал қон (АҚ) синамаларида ўпканинг тўсиқ-фильтрацион вазифасини тавсифловчи кўрсаткичлар динамикасини баҳолаш;

аралаш веноз ва артериал қон синамаларида оқсил, липид ва карбонсувлар алмашинувини тавсифловчи кўрсаткичлар бўйича ўпканинг метаболик фаоллиги интенсивлигини баҳолаш;

хирургик сепсиснинг тажрибавий моделини ривожланиши динамикасида ўпканинг сурфактант ҳосил қилувчи вазифасини фаоллигини in vivo баҳолаш;

хирургик сепсисни ривожланиши динамикасида ўпканинг тўсиқ-фильтрацион, метаболик ва сурфактант ҳосил қилувчи функцияларини тавсифловчи кўрсаткичларнинг патофизиологик ўзаро алоқасини аниқлаш ҳамда хирургик сепсис ривожланишини башоратлашда ўпканинг нореспиратор функцияси ҳолатини аниқлашнинг ташҳисий аҳамиятини асослаш;

тажриба тадқиқотлари натижаларини клиник шароитга экстраполяциялаш йўли билан ўпканинг нореспиратор функцияси ҳолатини ҳисобга олган холда хирургик инфекциянинг турли шаклларида сепсис ривожланишини башоратлаш усулларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объектини оғирлиги 1500-2500 г. 47 та ҳар икки жинсга мансуб зотсиз қуёнлар ва 2008-2011 йилларда Республика қандли диабетнинг хирургик асоратлари ва йирингли жарроҳлик марказида текширувда бўлган ва даволанган юмшоқ тўқималарнинг йирингли-ялиғланиш касалликларини оғир шакллари билан оғриган 74 нафар бемор ташкил қилган.

Тадқиқот предмети сифатида ўпкага кириш ва чиқишдаги веноз ва артериал қон синамалари, бронхоальвеоляр чайиш материаллари, клиник-лаборатор қон кўрсаткичлари, ўпка тўқимаси бўлакчалари, йирингли яра ажралмаларининг материаллари олинган.

Тадқиқот усуллари: Қўйилган вазифаларни хал этишда умумклиник, клиник-лаборатор, биокимёвий, функционал, микробиологик, морфологик, рентгенологик ва статистик текширув усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор замонавий патофизиологик нуқтаи-назардан жарроҳлик сепсиси ривожланишида ўпка нореспиратор фаолияти бузилишининг фундаментал-амалий аҳамияти, ўпканинг сурфактант ҳосил қилиш, тўсиқ-фильтрацион, метаболик бузилишининг босқичли касалликнинг оғир шаклларида бирга келган ҳолатлари очиб берилган;

жарроҳлик сепсисида ўпканинг нореспиратор фаолиятининг етишмовчилиги мазкур органнинг морфологик структурасини босқичли қайта қурилиш фонида ўтувчи, чегараланган ва қайтмас жараёнлар кўринишида кечиши асосланган;

жарроҳлик сепсис ривожланишининг патофизиологик мезонларини башорат қилиш ва эрта ташхислаш мезонлари ишлаб чиқилган;

нитрооксигидрик тизим яллиғланиш олди цитокинлари ва генераллашган яллиғланиш предикторлари белгиларининг корреляцион боғланиши ёрдамида ўпканинг нореспиратор фаолиятининг бузилиш даражасини интеграл баҳолаш асосланган;

жарроҳлик сепсиси эксперименталь модели ишлаб чиқилиб, уни юмшоқ тўқималарни йирингли яллиғланиш касалликларининг оғир шаклларини такомиллаштириш моделлари билан бирга келиши ва ўпканинг нореспиратор фаолиятидаги ўзгаришларни комплекс ташхислаш усуллари тизимлаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

хирургик сепсисни ривожланишини ташҳислаш ва башоратлаш учун мўлжалланган ва индивидуал равишда ҳар бир беморни юритиш тактикаси алгоритмини ажратиб олиш имконини берувчи «Sepsis» дастурий модул тизими ишлаб чиқилган ва клиник амалиётда апробациядан ўтказилган;

тажриба ҳайвонларида сепсисни моделлаштиришнинг оригинал усули ва ЎНФни текшириш усуллари ишлаб чиқилган бўлиб, улар патологик жараённинг ҳар бир босқичида ўпкада кечадиган регионар функционал ва метаболик бузилишларни динамикада ўрганиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда замонавий, бир-бирини тўлдирувчи клиник-лаборатор ва биокимёвий, функционал, микробиологик, морфологик, рентгенологик ва статистик усуллар, шунингдек, етарли миқдордаги тажриба материали ва беморлар, юмшоқ тўқималарнинг йирингли-яллиғланиш касалликларини оғир шаклларида инфекциянинг тарқалишини ташҳисий ва башорат мезонларини такомиллаштириш, статистик таҳлил усулларининг асосланган жамланмаси, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларини илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларнинг назарий аҳамияти шу билан белгиланадики, тажрибада олинган маълумотлар хирургик сепсиснинг ривожланишида ЎНФ бузилишларини юзага келишини таъминловчи механизмларни тушуниш учун фундаментал асос бўлиб хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларнинг амалий аҳамияти клиник-лаборатор коэффициентларни интеграл ҳисоблаш билан азот оксиди ингредиентлари, яллиғланишолди цитокинлари ва эндотоксемия предикторларини аниқлаш каби юмшоқ тўқималарнинг йирингли-яллиғланиш касалликларининг оғир шакллари мавжуд беморларда хирургик сепсисни башоратлашнинг асосий усуллари кўрсатилганлигидан иборат.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Хирургик сепсисда ўпканинг нореспиратор фаолиятини баҳолаш бўйича олинган натижалар асосида:

«Сепсис. Муаммонинг замонавий қарашлари» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 ноябрдаги 8н-д/243 сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма сепсис кечишининг оғирлик даражасини аниқлаш ва касаллик кечишини башорат қилиш имконини берган;

«Сепсисни даволашнинг клиник иқтисодий аспектларнинг далилларига исботланган тиббий асослари» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 ноябрдаги 8н-д/243 сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма сепсисини даволаш натижаларини сезиларли ошириш ҳамда касалликни даволашга сарфланадиган харажатларни ишончли далиллар асосида баҳолаш имконини берган;

«Турли ҳажмларда ва уни кесганда ўпканинг нораспиратор фаолияти» услубий қўлланмаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 15 ноябрдаги 8н-д/243 сон маълумотномаси). Мазкур услубий қўлланма ўпканинг нореспиратор фаолиятининг хирургик амалиётини ўтказгандан кейин ҳажмларини аниқлаш ва патогенетик даволаш тизимини ташкиллаштириш имконини берган;

хирургик сепсисида ўпканинг нореспиратор фаолиятини ташхислаш ва даволашни такомиллаштиришга қаратилган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика йирингли жарроҳлик ва қандли диабетнинг жарроҳлик асоратлари маркази, Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги олий ўқув юртлариаро марказий илмий-тадқиқот лабораториясининг амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2018 йил 23 ноябрдаги 8н-з/207 сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши сепсисда турли биокимёвий метаболитларда веноз-артериал фарқни ҳисоблаш йўли билан асосланган ўпканинг нореспиратор фаолиятини баҳолашнинг аҳамияти, лаборатория шароитида олиб борилаётган илмий тадқиқот ишларининг метадологик ёндашувига татбиқ этиш, пульмонал ҳамда экстрапульмонал генезли патологик жараёнларни ташхислаш ва башоратлаш, келгусидаги инновацион ишланмалар учун таянч нуқтаси сифатида хизмат қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 8 илмий-амалий анжуманларда, жумладан 5 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 34 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 23 та мақола, жумладан, 10 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган. 1 та ихтирога патент олинган,

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 188 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, мақсад ва вазифалар шакллантирилган, тадқиқот объекти ва предмети белгилаб берилган, тадқиқотнинг республика фан ва технология-лари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, натижаларнинг илмий янгилиги ва амалий аҳамияти баён этилган, тадқиқотда олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқ этиш маълумотлари келтирилган, илмий иш натижалари асосида чоп этилган материаллар, диссертация тузилмаси ҳақидаги маълумотлар акс эттирилган.

Диссертациянинг **«Хирургик сепсисда ўпканинг нореспиратор фаолиятининг замонавий ҳолати»** деб номланган биринчи бобида сепсис муаммосининг замонавий ҳолати бўйича дунё адабиётлари маълумотларининг батафсил таҳлили, ЎНФни физиологик ва патофизи-ологик жиҳатлари, пульмонал ва экстрапульмонал яллиғланиш жараёнида ўпканинг жароҳатланиши бўйича охирги маълумотлар тақдим этилган. Шунингдек, йирингли-яллиғланиш касалликлари тарқалган шаклларининг турли тажриба моделларини яратишни ишончлилигига нисбатан ҳал этилмаган ва зиддиятли масалаларнинг асосий жиҳатлари келтирилган.

Диссертациянинг **«Хирургик сепсисда ўпканинг нореспиратор фаолиятини баҳолашнинг тадқиқот материаллари ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тажриба ва клиник материалнинг умумий тавсифи берилган, тадқиқот усуллари баён этилган.

Тажриба санитария-эпидемиология хизмати талабларига жавоб берадиган Тошкент тиббиёт академияси виварийсида одатдаги лаборатория рационида сақланган, оғирлиги 1500-2500 грамм бўлган 47 нафар ҳар икки жинсга тегишли зотсиз қуёнларда амалга оширилган. Барча ҳайвонлар икки гуруҳга бўлинган: назорат–12 та интакт қуёнлар (патологик жараён моделлаштирилмаган); асосий–хирургик сепсисни тажрба модели–ХСТМ чақирилган 35 та қуён.

Хирургик сепсиснинг тажриба модели илгаридан режалаштирилган организмнинг иммунсупрессияси фонида юмшоқ тўқималарнинг кенг йирингли-некротик ўчоғини биз ишлаб чиққан оригинал усулда моделлаштириш йўли билан ҳосил қилинди.

Моделлаштириш қуйидаги кўринишда амалга оширилди: жинсий етилган қуёнларга наҳорга эфир наркози остида 2 кун давомида қорин ичига антилимфолин-Кр 100 грамм тана вазнига 0,03 мг дозада юборилди. 3-суткага келиб ҳайвоннингорқасидаги 5 та нуқтада териорасига 10%ли хлорли кальций эритмасида суюлтирилган 30%ли 3-4 мл ҳайвоннинг аутонажас суспензияси юборилди. Маълумки, антилимфолин-Кр иммундеприссив дори воситаси ҳисобланади. Бунда ҳайвоннинг аутонажаси патоген флоранинг полиморф манбаси ҳисобланади, у моделлаштирилган жараённи клиник шароитга максимал яқинлаштиради. Тери остига юборилган хлорли кальций эритмасиюмшоқ тўқималарда некрозни чақиради, бу эса ўз навбатида

микрофлоранинг ўсиши учун қулай шароит яратади. Некротик фасциитнинг асосий белгилари бўлиб юмшоқ тўқималарнинг фасциал ва чуқур структураларининг зарарланиши билан кечувчи йирингли-некротик яраларнинг мавжудлиги ҳисобланади (1-расм).

Сепсис тизимли яллиғланиш жараёни синдромининг камида 2 та белгиси мавжудлиги бўйича баҳоланди ($SIRS_{2\leq}$). Бунинг учун инъецирлашдан кейинги 1,3,7 ва 14 кунларда тажриба ҳайвонларидаги нафас ҳаракатлари ва юрак қисқаришларининг тез-тезлиги, тананинг ректал ҳароратиўлчанди, лейкоцитар формулани аниқлаш билан бирга қондаги лейкоцитлар сони ҳисобланди. Шунингдек, SAPSни баҳолаш усулидан фойдаланилди.

Тадқиқот учун қон намуналари юракнинг ўнг қоринчаси соҳасида ташқи бўйинтириқ венасига ўрнатилган эндоваскуляр катетер орқали – ўпкага кириш қисмида аралаш веноз қон (АВҚ) ва чап уйқу артериясига ўрнатилган катетер орқали – ўпкадан чиқиш соҳасидаартериал қон (АҚ) олинди.

Олинган натижаларни барча текширилган ҳайвонларнинг ҳар бир қон намунасида кўрсаткичларнинг ўртача қиймати ва ўртача хатони аниқлашни ўз ичига олувчи статистик таҳлил қилишнинг анъанавий усуллари (М±м), билан бир қаторда ҳар бир тажриба учун ўпкага кириб келувчи ва ўпкадан чиқувчи қондаги субстратлар орасидаги веноз-артериал фарқ (ВАФ) қиймати ҳисобланди.

Веноз-артериал фарқ белгилари қуйидагича бўлиши мумкин: ўпкага «ташланувчи» (синтез) субстратдан гувоҳлик берувчи ижобий катталик (+); ўрганилаётган субстратларни ўпкада»ушлаб қолиниши»(ўзлаштирилиши ёки инактивация)га гувоҳлик берувчи манфий катталик (-); мазкур субстратга нисбатан ўпканинг нейтрал муносабатини кўрсатувчи «ноль» катталик (0).

Бронх-альвеоляр лаваж суюқлиги (БАЛС) олдиндан ўрнатилган эндобронхиал катетер орқали бронхларни натрий хлориднинг илиқ физиологик эритмаси билан ювиш йўли билан олинди. Тадқиқотнинг ўхшаш усули ҳайвонларда патологик жараён ривожланишининг 1,3,7 ва 14-кунларида амалга оширилди.

Олинган натижаларнинг экстраполяцияси 2008-2011 йиллар мобайнида қандли диабетнинг жарроҳлик асоратлари ва йирингли жарроҳлик Республика марказида текшириш ва даволанишда бўлган юмшоқ тўқималарнинг йирингли-яллиғланиш касалликларини оғир шакллари билан оғриган 74 нафар беморда ўтказилди. Беморларнинг ўртача ёши 52,7±3,4га тенг бўлди. Асосий қисмни миозит, биринчи ва иккинчи типдаги некротик фасциит билан синергик некротик целлюлитга чалинган беморлар ташкил этди. Қайд этилган барча беморлар D.H. Ahrenhols [2007] таснифи бўйича III даража тоифасига киритилди, йирингли-некротик миозит қўшилган холда юмшоқ тўқималарнинг IV даражали зарарланиши қайд этилди (1, 2-расм).

38,5% холатда юмшоқ тўқималарнинг йирингли яллиғланиш касалликларини оғир шакли юмшоқ тўқималар шикастидан сўнг ривожланди, 28,2% ҳолатда -жарроҳлик аралашувидан сўнг, 19,8% ҳолатда - инвазив муолажадардан сўнг ва 13,5% ҳолатда – параректал соҳанинг йирингли-яллиғланиш касаллик-ларидан сўнг ривожланди.



1-расм. Фурнье гангренаси



2-расм. Синергик некротик целлюлит

Тадқиқот усуллари. Тажриба тадқиқотлари босқичли бўлиб, Тошкент тиббиёт академиясининг марказий илмий-тадқиқот лабораториясида бажарилди. Ҳайвонларни умумий текширувлари қуйидагиларни ўз ичига олди: ҳайвонларнинг умумий кўриги, фаоллик даражаси, ҳатти-ҳаракатини баҳолаш, овқатга бўлган муносабати, жунининг ҳолати, нафас ҳаракатлари частотаси, пульсация (юрак зарби орқали аниқланади)ни ҳисоблаш, ректал ҳароратни ўлчаш. Умумий усуллар билан бир қаторда лаборатор тадқиқотлар комплекси ҳам олиб борилди.

Ўпкадаги эндотелиал функция ҳолати А.П.Солодко ва ҳаммуал (2007) томонидан модификация қилинган Грисс усулида NO_2, NO_3, шунингдек қондаги NO-синтазаларнинг ферментатив фаоллиги кўрсаткичлари бўйича ўрганилди.

NO концентрацияси депротеинизацияда суюлтиришни ҳисобга олган ҳолда калибрлаш жадвалини тенглаштириш йўли билан ҳисобланди. Оптик зичлик 520 нм тўлқин узунлигида ишловчи СФ-46 спектрофотометрида анқланди.

Виллебранд омили (VWF) - мкмоль/л, Human фирмасининг реагентлар тўплами ёрдамида Германиянинг Humaclot DUO ёпиқ турдаги автоматик анализаторида тадқиқ қилинди.

Оқсилларнинг (альбумин ва глобулин) фракциялари унифицирланган агароз қопламаларида электрофоретик ажратиш усулида аниқланди.

Углевод алмашинув кўрсаткичларидан қондаги глюкоза, сут кислотаси (СК) ва пироузум кислотаси (ПУК) миқдори Vitros DT 60 II (АҚШ) автоматик биокимёвий анализаторида стандарт зардоб усули билан аниқланди. Ҳам қон зардобидаги, ҳам бронхоальвеоляр суюқлик таркибидаги фосфолипидлар фракциялари силикагелдаги юпқа қатламли хромотография усули билан ажратилди. Фосфолипидларнинг йиғинди миқдори Чехиянинг «БиоЛаТест» фирмаси тўплами ёрдамида аниқланди.

Қоннинг фермент спектори қуйидаги ҳажмда аниқланди: ФЛП-A_2 (МЕ/л.с), ИФ (МЕ/л.с), ХЭСТР (МЕ/л.с), Альдолазалар (МЕ/л.с), Гл-6-ФДГ (МЕ/л.с), ЛДГ (МЕ/л.с), γ-ГТ (МЕ/л.с) ва КФК (МЕ/л.с) FP-901 (Финляндия) биокимёвий анализаторида унифицирланган ферментатив-кинетик усул билан аниқланди. Лактатдегидрогеназа изоферментлари Vitros DT 60 II (АҚШ)

анализаторида унифицирланган агароз қопламаларида электрофоретик ажратиш усулида аниқланди.

Қон зардобидаги цитокинлар (IL-1b, IL-6, TNF-α) концентрацияси Россиянинг «Цитокинлар» ОАЖ томонидан ишлаб чиқилган тест тизим реактивлар тўпламидан фойдаланган ҳолда қаттиқ фазали иммунолюминометрик иммунфермент усулда аниқланди.

Лактоферрин (LTF) - нг/мл ва прокальцитонин (PCT) концентрацияси – AT 858 аппаратида Россиянинг «Вектор-Бест» ЗАЖ томонидан ишлаб чиқилган стандарт реагентлар тўпламидан фойдаланган ҳолда қаттиқ фазали иммунолюминометрик иммунфермент усулда аниқланди.

Рентгенологик текширувлар кўрсатма бўйича ўтказилди. Ўпканинг обзорли рентгеноскопияси Silhouette VR (АҚШ) фирмаси аппаратида ўтказилди.

Микробиологик текширувлар Тошкент тиббиёт академияси қошидаги «Intellect Med» илмий-тадқиқот лабораториясида амалга оширилди. Бактериемияни аниқлаш учун аэроб ва анаэроб микроорганизмларни ўрганиш бўйича озуқа муҳитини тутувчи иккита флаконга қон намуналари экилди. Аэроб ва анаэроб шароитда ўсган колониялар уларнинг морфологияси ва микроскопия натижалари бўйича таққосланди. 1 мл патологик материалдаги (экссудат) микроорганизмлар миқдори абсолют сонларнинг ўнглик логарифмларида акс эттирилди.

Гистологик тадқиқотлар учун тўқима бўлаклари нейтрал формалинда, Карнау суюқлигида фиксация қилинди ва парафинга қуйилди. Кесмалар Ван-Гизон бўйича гематоксилин ва эозин билан бўялди. Ёруғлик микроскопияси ва морфометрия Хитой Халқ Республикасида ишлаб чиқарилган XSZ-20 тринокуляр микроскопида амалга оширилди.

Олинган натижалар уларнинг тушиши мобайнида Microsoft Excel дастурида унификацияланган умумий жадвалда тизимлаштирилди, Statistica for Windows (версия 10) дастури ёрдамида қайта ишланди. Ишлаб чиқилган ташҳисот дастурининг башорат аҳамияти Р.Флетчер [2008] томонидан баён этилган усулда аниқланди.

Диссертациянинг **«Хирургик сепсиснинг янги тажриба моделини ишлаб чиқиш ва патологик жараённинг ривожланиш динамикасида ўпка тўқимасининг морфоструктур тавсифи»** деб номланган учинчи бобида янги ХСТМни ишлаб чиқиш, унинг клиник-микробиологик ва морфологик тавсифи, шунингдек, патологик жараённинг ривожланиш динамикасида ўпканинг морфофункционал тавсифига оид маълумотлар келтирилган.

Тажриба тадқиқотларида олинган натижалар юмшоқ тўқималарнинг йирингли-яллиғланиш касалликлари юмшоқ тўқималарнинг деструкцияси ва организмнинг иммунсупрессив ҳолати фонида кечиши кераклигини тасдиқлаб, унга ХСТМ ривожланишидан олдинги фаза сифтида қараш хукуқини беради.

Шу сабабли, жараённи касалликнинг клиник кечишига яқинлаштириш ҳисобига моделни юзага келиш ҳолатини яхшилаш мақсадида олдиндан 2 кун давомида антилимфолин-Кр 100 грамм тана вазни ҳисобига 0,03 мг дозада қуёнларнинг қорин бўшлиғига юборилди, сўнгра қўшимча равишда ҳайвоннинг орқасига 5 та нуқтада тери орасига 10%ли хлорли кальций эритмасида

суюлтирилган 30%ли 3-4 мл аутонажас суспензияси юборилди (некротик жараённи юзага келтириш мақсадида).

Юмшоқ тўқималарнинг йирингли-яллиғланиш касалликларини оғир шакллари фонида яратилган хирургик сепсиснинг тажриба модели унинг патогенетик асосланганлиги туфайли моделни юзага чиқарилишини 31,5% дан 87,7% гача ошириш ва тажрибанинг 1-кунидаёқ ҳайвонлар ўлимини 68,5% дан 12,3% гача камайтириш имконини берди, бу мазкур моделни экспериментал тиббиётда қўллашга тавсия бериш имконини беради.

Микробиологик текширувлар некротик фасциит фонида ХСТМ ривожланишида ассоциирланган микроблар экилишининг устунлик қилишини кўрсатди, тажрибани ўтказиш даврида ўрганилган гемокультурада 25 қўзғатувчи ажратиб олинди: 15 (60%) - факультатив бактериялар, 6 (24%) - облигат анаэроблар ва 4 (16%) - жиддий аэроблар.

Некротик фасциит фонида чақирилган хирургик сепсис ўпка тўқимасидаги маълум бир даврийлик тавсифига эга структур ўзгаришлар билан кечди.

I давр – ХСТМнинг эрта муддатлари (1-3 кун) аксарият ҳолларда функционал ва компенсатор характерга эга ўпка тўқимасидаги томирлар реакцияси билан тавсифланди.

II давр (7-кун) - ўпка тўқимасидаги ўзгаришлар диссеминирланган характерли нообтурацион микроателектазлар сонининг ошиши билан тавсифланди.

III давр (14-кун) - ўткир респиратор дисстресс синдромнинг морфологик белгилари билан тавсифланди. У альвеола бўшлиқларида оқсил ва фибрин ипларига бой бўлган суюқликнинг пайдо бўлиши, шунингдек алвеолоцитларнинг парчаланиши билан тавсифланди.

Диссертациянинг **«Хирургик сепсисни тажриба моделида ўпканинг нореспиратор фаолиятини тавсифи»** деб номланган тўртинчи бобида патологик жараённи ривожланиш динамикасида ўпканинг тўсиқ-фильтрацион, метаболик ва сурфактант ҳосил қилувчи вазифаларининг ҳолати алоҳида акс эттирилган.

Ўпкалар патологик жараённинг 7- ва 14-кунларида АҚ таркибида LTF миқдорини оширди. 75% ҳолатда мазкур кўрсаткичларнинг ошиши назорат ва тадқиқотнинг аввалги муддати кўрсаткичларидан ишончли фарқ қилди ($p<0,05$) (1-жадвал). ХСТМ ривожланишининг эрта муддатларида РСТ бўйича ВАФ «манфий» қийматдан «мусбат»га ўзгарди, яъни патологик жараённи 1-3-кунларида мазкур субстратни ўпкада утилизация қилиниши камайди ($p<0,05$).

1-жадвал

Турли қон намуналарида меъёр ва хирургик сепсиснинг тажрибавий моделини ривожланиши динамикасида ўпканинг тўсиқ-фильтрацион функциясини тавсифловчи кўрсаткичлар

Қон намуналари кўрсаткичлари	Тажриба сериялари					
	Назорат		1 сутка		3 сутка	
	СВК	АК	СВК	АК	СВК	АК
LTF (нг/мл)	105,3±1,83	90,2±1,25	1314±16,1**	366,5±33,4***	1544±24,2***	1415±22,2***
PCT (нг/мл)	0,41±0,04	0,39±0,05	0,65±0,05**	0,32±0,02	1,17±0,19**	0,61±0,11
IL-1b (пкг/мл)	30,3±0,57	12,8±0,5	26,1±1,24**	13,2±0,9	48,2±1,39***	34,6±0,94***
IL-6 (пкг/мл)	5,2±0,22	4,2±0,27	29,6±0,88***	4,5±0,23	32,8±0,73***	8,3±0,13***
TNF-a (пкг/мл)	23,3±0,52	14,1±0,33	24,7±0,75	15,5±0,51*	25,5±0,46**	16,1±0,44**
NO (мкмоль/л)	16,41±0,45	25,51±0,72	18,25±0,61*	22,4±0,88*	22,94±0,92***	24,14±0,5
eNOS (мкмоль/мин/л)	2,82±0,14	5,63±0,17	3,15±0,14	6,11±0,32	2,23±0,19*	4,21±0,24***
iNOS (мкмоль/мин/л)	0,23±0,04	0,1±0,03	0,26±0,02	0,09±0,01	0,27±0,02	0,09±0,02
ONOO- (мкмоль/л)	1,51±0,04	0,60±0,04	1,82±0,07**	0,72±0,05	1,95±0,08**	0,55±0,1
VWF (мкмоль/л)	0,65±0,06	0,10±0,01	3,1±0,14***	2,1±0,16***	5,70±0,19***	4,8±0,08***
	Назорат		7 сутка		14 сутка	
LTF (нг/мл)	105,3±1,83	90,2±1,25	1852±31,5***	2907±44,1***	1922±42,8***	3865±41,5***
PCT (нг/мл)	0,41±0,04	0,39±0,05	41,5±1,01***	55,5±1,05***	59,4±3,1***	77,7±1,3***
IL-1b (пкг/мл)	30,3±0,57	12,8±0,5	65,6±0,88***	64,8±1,2***	68,7±0,78***	68,2±1,13***
IL-6 (пкг/мл)	5,2±0,22	4,2±0,27	95,6±0,85***	105,4±1,08***	105,9±1,26***	142,5±0,92***
TNF-a (пкг/мл)	23,3±0,52	14,1±0,33	40,9±0,76***	49,5±0,8***	60,7±1,07***	82,5±1,68***
NO (мкмоль/л)	16,41±0,45	25,51±0,72	29,53±0,93***	17,61±0,67***	37,71±0,63***	14,52±0,33***
eNOS (мкмоль/мин/л)	2,82±0,14	5,63±0,17	2,02±0,10***	3,91±0,09***	1,72±0,12***	3,42±0,17***
iNOS (мкмоль/мин/л)	0,23±0,04	0,1±0,03	0,39±0,03**	0,16±0,01	0,48±0,03***	0,2±0,02**
ONOO- (мкмоль/л)	1,51±0,04	0,60±0,04	2,71±0,08***	2,99±0,13***	3,43±0,18***	5,26±0,19***
VWF (мкмоль/л)	0,65±0,06	0,10±0,01	18,4±0,56***	25,6±0,37***	27,1±0,74***	36,2±0,64***

Изоҳ:*– кўрсаткичлар назорат гуруҳи қийматларига нисбатан ишончли, (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Лейкоцитларнинг яллиғланиш ўчоғига кейинги миграцияси махсус предиктор–LTF томонидан назорат қилинади. LTFнинг асосий вазифаси яллиғланиш ўчоғида нейтрофилларни тўплаш ва уларнинг функционал фаоллигини индуцирлашдан иборат. ХСТМни шаклланишида цитокинларни ажралиши маҳаллий ишлаб чиқаришдан тизимли қон оқимига «кам ажралиш» гача бўлган чегара доирасидан четга чиқди. Бундай ҳужумга дуч келган биринчи «нишон» аъзо – ўпкада томирлар эндотелийсининг жароҳатланиши юзага келди, бу ўпка тўқимасининг морфологик текширувлари билан исботланган. Бу вақтда альвеоляр макрофаглар фаоллашади ва фазали ўзаро таъсирларга жалб этилади. Натижада, бир томондан улар сафарбар этилади ва ўпканинг «тўсиқ-фильтрацион» функцияси имкониятлари ошади, иккинчи томондан эса ҳужайраларнинг ўзини ва атрофдаги тўқималарнинг жароҳатланиши кучаяди. Яллиғланиш ўчоғида кислороднинг қисман тикланиш маҳсулотлари тўпланиб, улар NOнинг вазоактив таъсирини пасайтиради. NO ва қисман тикланган кислород эндотелиал тизим ҳужайралари, биринчи навбатда ўпка ҳужайраларини жароҳатловчи ONOO- ни ҳосил қилиш билан ўзаро тез таъсирлашади. Мазкур реакция томирлар девори, шунингдек альвеолоцитлар юзасидан NO чиқариб юборилишини таъминлайди. Ўз навбатида, ONOO– кучли таъсирга эга оксидант бўлиб, у ўпканинг альвеоляр эпителийси ва сурфактант тизимини жароҳатлаш хусусиятига эга. У мембрана оқсиллари ва липидларини бузилишини чақиради, эндотлеийни жароҳатлайди, тромбоцитларнинг агрегациясини оширади, эндотоксемия жараёнларида қатнашади.

Биз аниқлаган ўпка тўқималарида кўп миқдорда NOни тўпланиши жароҳатловчи таъсирга ҳам эга. NO ҳосил бўлишининг мазкур доираси иммун жавобнинг охирги босқичларида организмни ҳимоялашни кўзда тутувчи нитрооксидергик тизимнинг компенсатор реакцияси билан боғлиқ. ХСТМни ривожланиш динамикасини таҳлил қилиб, қоннинг турли намуналарида оқсил фракциялари миқдорининг бир хил ўзгармаслигини қайд этиб ўтиш лозим. Хусусан, АВҚ назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан альбуминлар миқдорининг тажрибани 1-3 кунларида 1,2 марта ва 7-14 кунларида 1,3-1,5 марта прогрессирланувчи камайиши билан тавсифланди. Мос равишда АВҚда альбуминлар миқдорининг энг паст даражаси ХСТМ ривожланишини 14-кунларига тўғри келди ва 38,1±1,13%ни ташкил этди. Альбуминларга қарши глобулинларнинг йиғинди миқдори патологик жараён ривожланишининг 1-3 кунларида 1,2, 14-кунда–1,5 марта ошди. ХСТМ ривожланиши динамикасида АҚ ва АВҚдаги ўхшаш ўзгаришлар, АҚдаги альбуминлар миқдори назорат гуруҳидаги худди шу ўзгаришлар билан тавсифланади , яъни кузатувда АҚдаги альбуминлар миқдори назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан 1-3 кунларда – 1,2 марта, 7-кунда–1,5 ва 14-кунда-1,6 марта камайди (2-жадвал).

Шундай қилиб, АВҚда глобулинлар фракциясини ўрганиш ХСТМни ривожланиши диспротеинемиянинг шаклланишида бир хил тавсифга эга эмаслигини кўрсатди. γ-глобулинларнинг нисбий турғунлиги ва β-глобулинларнинг бир хил бўлмаган динамикасида α_1 - ва α_2 - глобулинларда фаол ўзгаришлар қайд этилди.

2-жадвал

Хирургик сепсиснинг тажриба моделини ривожланиш динамикасида қоннинг турли намуналарида альбуминлар ва глобулинлар (%) миқдорининг ўзгариши тавсифи

қон намуна-лари	Тажриба сериялари				
	назорат	Тажриба модели динамикаси			
		1 кун	3 кун	7 кун	14 кун
Альбуминлар (%)					
АВҚ	56,8±1,42	49,1±1,54**	48,2±1,39***	43,3±1,21***	38,1±1,13***
АҚ	52,4±1,23	44,9±1,12***	43,4±1,11***	37,4±1,11***	32,0±1,1***
Глобулинларнинг умумий даражаси (%)					
АВҚ	40,4±1,23	50,7±1,48***	51,7±1,98***	56,3±1,12***	61,1±1,13***
АҚ	42,4±0,98	54,4±1,23***	54,5±0,87***	56,8±1,11***	56,5±0,93***

Изоҳ:*– кўрсаткичлар назорат гуруҳи қийматларига нисбатан ишончли, (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

Шу билан бирга, глобулинлар фракцияси алоҳида ўрганилганда АВҚ таркибида улар концентрациясининг ўзгаришини 2 тури яққол кўринди. Концентрация ўзгаришининг 1-тури патологик жараён ривожланишининг 1-3 суткаларида нисбий турғунликда бўлган субстрат миқдорининг секин-аста ошиши билан тавсифланди. Мазкур тур α_2–ва γ-глобулинлар учун хосдир. Иккинчи тури – прогрессирланувчи, йирингли интоксикациянинг оғирлик даражасини ошиб бориши мобайнида кўрсаткичнинг қадамма-қадам ошиши билан тавсифланди. Ушбу тур α_1-глобулинлар учун хос бўлди. АВҚда β-глобулинлар концентрациясининг ўзгаришини тўлқинсимон эгрилигига нисбатан уларнинг бошқа фракцияларини ўзгариш даражасига боғлиқлигини қайд этиб ўтиш лозим, яъни α_1-, α_2- ва γ-глобулинлар концентрацияси ошганда β-глобулинлар миқдори ҳам кўтарилди. Юқорида қайд этилган глобулинлар миқдорини нисбий турғунлашувида β-глобулинлар даражаси пасайди. Бундай ўзига хослик тадқиқотнинг кейинги муддатларида ҳам қайд этилди.

Олинган маълумотларни таҳлили асосида ХСТМда ўпканинг альбумин ва глобулинлар миқдорига муносабати бир хил эмаслигини қайд этиб ўтиш жоиз. Маълумки, яллиғланишда протеолиз жараёнлари кучаяди, бу қонда α_1-глобулинларнинг маҳсулоти бўлмиш биокимёвий фаол моддалар (кининлар)ни ҳосил бўлиши билан боғлиқ. Бизнинг тадқиқотларимизда мазкур фракциянинг АҚда 47% ошиши аниқланди.

Шу билан бирга АҚда кининларнинг табиий ингибиторлари бўлмиш альбумин миқдорини 13%га камайиши қайд этилди. Патологик жараённинг прогрессирланишида (ХСТМнинг 14-куни), умуман олганда, ўпкадан ўтиш мобайнида қон таркибидаги (оқсил фракциялари кўрсаткичлари бўйича) ўзгаришлар 7-кундаги кўрсаткичлар билан ўхшаш. Бироқ, АВҚга нисбатан АҚ таркибида глобулинлар миқдорининг ошиш тенденцияси патологик жараённинг 14-кунига келиб анча кучайди. Мазкур жараёнлар айниқса, ХСЭМда ўпкадаги альбумин/глобулин коэффициентининг ўзгаришлари динамикасида ўз аксини топди.

Бунда иккита тенденция кузатилди: биринчи – ХСЭМнинг ривожланиши давомида альбумин/глобулин коэффициентини 1,4 дан 0,6 бирл.гача прогрессив

пасайиши. Иккинчи: оқсилларнинг кичик (альбуминлар) ва йирикдисперсли (глобулинлар) фракциялари орасидаги нисбатни меъёрлаштиришга қаратилган периферик метаболизмнинг синтетик фаолиятини секин-аста пасайиши (мазкур нисбатнинг бузилишида ўпка катта ўрин ўйнайди). Ривожланаётган септик жараён ва гиперметаболизм оқибатларини организмда оқсилларнинг йўқотилиши ва диспротеинемияни келтириб чиқарувчи сабаблар сифатида кўрсатиш мумкин. Мазкур ўзгаришларни баҳолашда ВАФнинг ўртача катталигини аниқлаш билан АВҚ ва АҚ концентрациялари орасидаги фарқни алоҳида ҳисоблаш юқори ахборийликка эга бўлди.

Касалликнинг 14-кунида ҳам АВҚ, ҳам АҚда аниқланган УФнинг юқори миқдори, организмда унинг катаболизми пасайганидан ишончли дарак беради, бунда ўпка етакчи ўрни ўйнайди (3-жадвал).

3-жадвал

Меъёрда ва ХСТМни ривожланиши динамикасида қоннинг турли намуналаридаги фосфолипидлар миқдори

Қон намунаси кўрсаткичлари	Тажриба сериялари				
	Назорат	Тажриба модели динамикаси			
		1 кун	3 кун	7 кун	14 кун
АВҚ					
СФ (мкг.Ph)	1,85±0,04	1,98±0,1	1,71±0,09	1,65±0,2	1,57±0,1
ФХ (мкг.Ph)	1,15±0,016	0,87±0,06	0,74±0,04	0,69±0,07	0,68±0,11
ЛФХ (мкг.Ph)	0,179±0,07	0,15±0,07	0,25±0,06	0,27±0,09	0,29±0,07
ФЭА (мкг.Ph)	0,137±0,06	0,56±0,01	0,39±0,06	0,38±0,07	0,30±0,09
СФМ (мкг.Ph)	0,387±0,05	0,40±0,12	0,32±0,09	0,31±0,05	0,29±0,07
АҚ					
СФ (мкг.Ph)	1,93±0,02	1,72±0,06*	1,64±0,06	1,47±0,08	1,35±0,07
ФХ (мкг.Ph)	1,03±0,01***	0,73±0,01*	0,77±0,01	0,73±0,01	0,73±0,01
ЛФХ (мкг.Ph)	0,21±0,04	0,16±0,03	0,23±0,05	0,18±0,01	0,17±0,01
ФЭА (мкг.Ph)	0,26±0,01	0,40±0,07	0,36±0,04	0,30±0,01	0,22±0,01
СФМ (мкг.Ph)	0,427±0,07	0,43±0,11	0,28±0,11	0,26±0,02	0,23±0,01

Изоҳ:*– кўрсаткичлар АВҚ гуруҳи қийматларига нисбатан ишончли, (* - P<0,05, *** - P<0,001)

Ҳайвонларнинг назорат сериясида аниқланган ўпканинг липопексик муносабати қатор маълумотларни тасдиқлайди. Бироқ, организмда йирингли-септик жараённи чақирилиши мазкур субстратга нисбатан ўпканинг корригирловчи функциясини мавжудлигини аниқлади. Айнан: касалликнинг 1-3 кунида АВҚда ФХ миқдорининг камайиши, эҳтимол, унинг гиперметаболизм билан боғлиқ жараённинг прогрессирланиши туфайли периферик депо (ёғ тўқимаси, жигар, ичак)дан тушишини камайиши билан боғлиқ. Бунда ўпка, липопексияни физиологик камайтириб, АҚда фосфолипидлар миқдорини назорат қийматлари чегарасида ушланиб туришини таъминлайди. Фикримизча, мазкур ҳолатга шу муддатда ўпканинг метаболик фаоллигини компенсатор реакцияси сифатида қараш мумкин.

Патологик жараённинг 7-14 кунларида қондаги УФлар миқдори даражасини кўрсатишича, мазкур муддатда ВАФнинг камайиши ўпка паренхимасидаги структур ўзгаришлар билан боғлиқ бўлди. Мазкур ҳолат,

шубҳасиз тадқиқотнинг ушбу ва кейинги муддатларида веноз ва артериал гипофосфолипидемияни ривожланишига олиб келди.

Қоннинг фосфолипид спектридаги ўзгаришлар натижаларини таҳлил қилиш, ўтказилган тажриба тадқиқотлари асосида шуни қайд этиб ўтиш лозимки, АВҚда лизофосфатидилхолин (ЛФХ), сфингомиелин (СФМ) ва фосфатидилэтаноламин (ФЭА) фракциялари миқдорининг ошиш тенден-цияси ХСТМни чақиришнинг 1-кунида ҳимоя (компенсатор) тавсифга эга. Бунда ФХ концентрациясининг сезиларли пасайишига қарамай АВҚ таркибида УФ миқдори ошди. Афтидан, қуёнларда организмнинг гипореактивлиги жараёнлари яхши ривожланган. Қуёнларда энг паст функционал имкониятлар касалликнинг 7-куни (декомпенсация)да кузатилди, уларда АВҚ таркибида ФХ, СФМ миқдорининг сезиларли пасайиши фонида патологик жараённинг 7- ва 14-кунларида ўпка тўқимасида ЛФХнинг ўзлаштирилишини мос равишда 33% ва 41% ошиши билан АҚда ЛФХ миқдорининг пасайиш тенденцияси кузатилди. Шунингдек, ФЭА фракцияси концентрациясининг ВАФни камайиши ҳисобига ҳам АВҚ, ҳам АҚда ошиши тенденцияси билан ҳаттоки, патологик жараённинг 14-кунида ҳам меъёрлашмайдиган УФ миқдорининг ишончли пасайиши қайд этилди. Қуёнларда фосфолипидлар фракциялари алмашинувининг бундай нисбати, эҳтимол йирингли-септик жараённи тарқалиши ва ўпка тўқимасини жароҳатланишини таъминлайди.

Ўрганилган ҳайвонлар гуруҳларида ўпканинг метаболик фаоллиги билан боғлиқ бўлган жараёнларнинг турли даражада ривожланганлигига қарамай, эҳтимол, ФЛП-$А_2$ ферменти таъсирида жигарда ФХнинг парчаланиши ҳисобига ёғ кислоталари энергик сарфланади, бу ФХни ЛФХга айлантириб тўйинмаган ёғ кислоталарини ажралиб чиқишини катализлайди ва шундай қилиб, АВҚда унинг концентрациясини оширади. Бироқ, прогрессирланувчи хирургик сепсис чақирил-ган қуёнлар АҚида ФХнинг ошиши билан, аксинча, гиперметаболизм натижасида ЛФХнинг ўпка тўқимасида ютилишини кучайиши туфайли АҚда ЛФХ миқдорининг пасайиш тенденцияси аниқланди. эҳтимол, бу мазкур фракциянинг ўпкани метаболик жараёнларидаги иштироки билан тушунтирилади, айнан ЛФХ ўпкадаги тўйинган ФХнинг муҳим бошланғич маҳсулоти ҳисобланади.

Шунингдек, мазкур қуёнлар АВҚида ФХ миқдорининг пасайишини лецитинхолестеринацил-трансферазанинг фаоллашуви билан тушунтириш эҳтимолдан ҳоли эмас, у ёғ кислоталари ФХдан холестерингa ўтказиш реакциясини катализлайди, ФХ танқислигида ЛФХ мазкур ферментнинг субстрати бўлиб қолади. Мазкур ҳолат хирургик сепсис чақирилган ҳайвонлар АҚида ЛФХ миқдорининг пасайиш тенденциясини тушунтиради.

АВҚ зардобида ФХ концентрациясининг пасайиши жигарда мазкур кўрсаткич синтезининг бузилиши билан боғлиқ, ХСТМда у йирингли-септик жараён ва инфекцион-токсик омилларнинг тарқалиши туфайли гиперметa-болизм билан боғлиқ жараёнларнинг заифлашиши ҳисобига зарарланади.

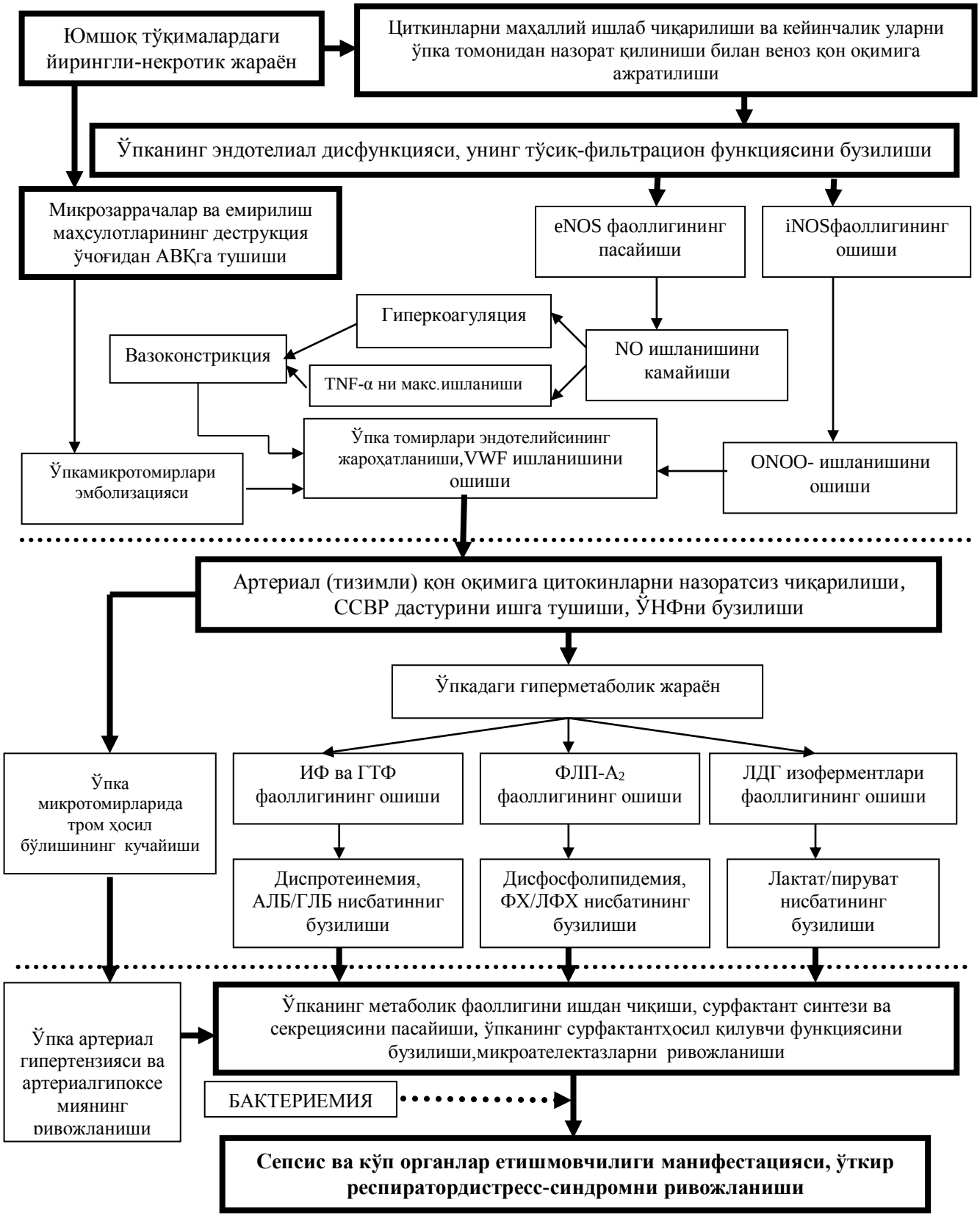
Қуёнларда ФЭА миқдорининг ҳам АВҚ, ҳам АҚда ошиши тенденцияси эҳтимол, мазкур фракциянинг коагуляция жараёнларидаги иштироки билан боғлиқ. Хирургик сепсис чақирилган қуёнларда гиперметаболизм жараёнлари ва уларнинг компенсатор имкониятларини заифлашуви қонда СФМ

миқдорининг ўзгаришига олиб келади. Бироқ, СФМ таркибида тўйинган ёғ кислоталарининг мавжудлигини ҳисобга олганда, ҳатто гиперметаболик ўзгаришларни ривожланишида ҳам фосфолипидларнинг мазкур фракцияси модда алмашинуви реакцияларида кам фаоллашади.

Умуман, мазкур тадқиқотларга якун ясаб, шуни қайд этиш лозимки, олинган натижалар шубҳасиз, ХСТМда ўпканинг метаболик фаолияти, метаболик жараёнларда унинг фаоллигини бузилишидан далолат беради. Бунда ўпкаларнинг ўзини аҳамияти гиперметаболик жараёнлар фонида уларнинг жароҳатланиши даражаси ва периферик метаболизм ҳолати билан белгиланади.

Назорат ва ХСТМда ўпкада МК ва ПВК алмашинувларини қиёсий таҳлилини ўтказиб, қатор қизиқарли ҳолатларни қайд этиш мумкин: меъёрда ўпкада гликолиз жараёнининг аэроб йўли кузатилади, бу глюкоза миқдори ва ПВК орасидаги тескари корреляцион алоқа(r=-0,784), шунингдек ўпканинг уларга муносабати билан тасдиқланади (ВАФ).

Хирургик сепсис ривожланишининг 1-кунида олинган углевод алмашинуви маълумотлари гликолизнинг оралиқ маҳсулотлари – ПВК ва МКнинг ошишидан далолат беради, бу эса нафақат ўпка, балки бутун бир организмда гликолитик жараёнларнинг кучайишидан дарак беради. Патологик жараён ривожланишининг 3-кунида мазкур метболитлар миқдорининг ошиши тўхтаб, тенглашиш тенденциясининг ривожланиши кўринишида озгина пасайиш қайд этилди. Бироқ, назорат гуруҳига нисбатан тўлиқ қайтиш кузатилмади ва тажрибанинг кейинги муддатларида яна МК ва ПВК миқдорларининг ошиши аниқланди. Метаболитларнинг статистик аҳамиятли ошиши қонуниятини ($p<0,05$) қайта ўрнатилиши глюкозага нисбатан ВАФнинг барқарор пасайиши билан қўшилди. Мазкур маълумотлар ўпкада углеводларнинг кучли парчаланиш натижаси сифатида талқин этилиши мумкин. МК миқдорининг ўсишини устунлик қилиши парчаланишнинг гликолитик йўлига ўтилганидан далолат беради. Ўрганилган кўрсаткичлар бўйича ВАФни баҳолаш алоҳида аҳамиятга эга. ХСТМ ривожланишининг 1-кунида АВҚда МК ва глюкозанинг энг юқори қийматлари кузатилди. Мазкур ҳолат организм учун энг муҳим саналмиш мия ва юрак гипоксиясининг ривожланиши билан боғлиқ. Кейинчалик, касалликнинг 3-кунига келиб, глюкозанинг умумий миқдори тушишда давом этган бир вақтда ўпкадан глюкозанинг ажралиши кучайиб (ВАФ «мусбат» қийматга эга бўлди, МК энди ўпкада ушланиб қолмайди. Септик жараённи ривожланиши, шубҳасиз, тўқималарда МКни кўп миқдорда йиғилишига олиб келади, натижада АҚга тўлиқ оксидланмаган маҳсулот тушади.



Расм 3. Хирургик сепсисни ривожланишида ЎНФнинг бузилиши патогенези

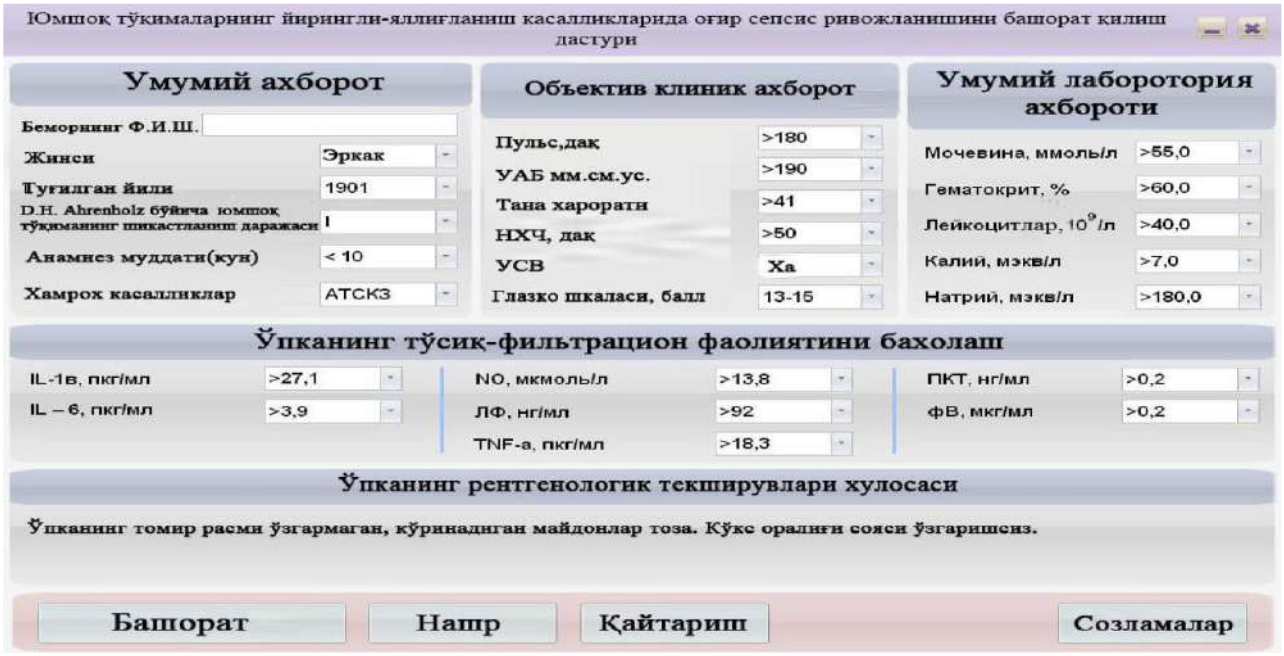
Патологик жараён ривожланишининг 1-3-кунларида назорат гуруҳига нисбатан сурфактантнинг фосфолипид спектридаги фарқлар ишончли бўлмади. ХСТМ билан ҳайвонларда патологик жараён ривожланишининг 7-14 кунларида УФ, ФХ ва ЛФХ миқдорида ишончли фарқлар кузатилди: тадқиқотнинг олдинги муддатларига нисбатан УФ, айниқса ФХ даражаси пасайди, ЛФХ

миқдори эса анча ошди. Бу ўпка тўсиғининг бузилиши билан йирингли-яллиғланиш жараёнини тарқалиши генезида нафақат реструктив жараёнлар, балки метаболик бузилишлар ҳам аҳамиятга эга эканлиги билан тушунтирилади. Бунда ЎНФ бузилишлари ва сурфактант тизими ҳолати орасидаги сабаб-оқибат муносабатлари биринчи ўринга чиқади. Ўтказилган тадқиқотларимиз асосида хирургик сепсис чақирилган ҳайвонларда сурфактант танқислиги ҳолати ЎНФ бузилишининг бевосита натижасидир деган тўлақонли хулосага келишимиз мумкин.

Шу билан бирга, юқорида қайд этилганидек, ЎНФни бузилиши ўпканинг сурфактант тизими патологияси билан бирга нафас аъзолари касалликлари патогенезида асосий бўғинлардан бири ҳисобланади. Шу жиҳатдан ўпканинг сурфактант ҳосил қилиш функцияси ўпканинг ўткир зарарланиши синдромини ривожланишида нафас аъзоларининг компенсатор-мослашув жараёнларини сақлашда алоҳида аҳамиятга эга. Салбий омиллар – микроблар токсинлари, яллиғланиш медиаторлари ва сурфактант синтезидаги патофизиологик силжишлар таъсирида нафас аъзоларининг компенсатор-мослашув жараёнларини бузилиши эса патологик жараённинг тарқалиши, кўп органлар етишмовчилигининг юзага келиши ва юқори ўлим даражасини белгилайди (3-расм).

Диссертациянинг **«Хирургик сепсиснинг ривожланишида ўпканинг нореспиратор фаолиятидаги ўзгаришлар муносабатларининг патофизиологик жиҳатлари»** деб номланган бешинчи бобида хирургик сепсисни ривожланиш динамикасида ўпканинг нореспиратор функциялари бузилишларини ўзаро боғлиқлигини таҳлил қилиш ва тажрибада асослаш, хирургик сепсиснинг патогенезида ўпканинг нореспиратор вазифасини ўрни, тажриба натижалари экстраполяциясининг клиник аҳамияти акс эттирилган.

Энг яхши ва салбий клиник кўриниш билан хирургик сепсис моделининг яратилиши мазкур патологиянинг ривожланишини башорат қилиш бўйича қўйилган вазифаларни ҳал этиш натижаси бўлиб, у ушбу касалликда ЎНФнинг ўзгариши қонуниятларини баён этади. Клиник натижани башоратлаш учун моделнинг ЎНФ ҳолатини тавсифловчи энг ахборий кўрсаткичлари орасидан жараённинг кечиши динамикасидаги салбий натижа (сепсисни ривожланиши ва ўлим) кўрсаткичларидан статистик аҳамиятли фарқ қилганлари ажратиб олинди. Бу «Sepsis» ХСда ЎНФни баҳолаш ва унинг ривожланишини башорат қилиш шкаласи – дастурий модулини яратиш учун асос бўлди. Мазкур инновацион ишланма хирургик сепсиснинг ривожланишини башоратлаш, шунингдек мазкур патологик жараённи ривожланиш динамикасида ўпканинг айнан тўсиқ-фильтрацион функциясини бузилиш даражасини аниқлаш имконини беради(4-расм). Биз, клиник-рентгенологик ва лаборатор тестлар натижаларига мос равишда аниқ градацияланган рақамли қиймат билан ифодаланувчи ЎНФ бузилишининг 3 та фазада амалга ошишини аниқладик.



4-расм. Сепсисни башоратлаш дастурининг умумий кўриниши

ЎНФ етишмовчилиги белгиларисиз меъёрий ҳолати –12,5 бирл.гача, ЎНФ етишмовчилигининг компенсацияланган даражаси билан енгил кечиши – 12,6-26,0 бирл.,ЎНФ етишмовчилигининг субкомпенсацияланган даражаси билан касалликнинг ўртача оғирликда кечиши–26,1-48,9 бирл. ва ЎНФ етишмовчилигининг декомпенсацияланган даражаси билан оғир кечиши – 49 бирл.дан юқори.

ЎНФнинг фаоллиги кўрсаткичларига боғлиқликнинг корреляцион таҳлили ва ЎНФ етишмовчилиги даражасини аниқлаш билан биз ишлаб чиққан башорат дастурини қўллаш асосида олинган натижаларнинг экстраполяцияси йирингли-яллиғланиш жараёнининг тарқалиши 48,9 бирл.га етганда амалга ошиши мумкинлигини белгилаш имконини берди. Бошқача қилиб айтганда, ЎНФнинг компенсатор имкониятларини бузилиши ва унинг декомпенсация ҳолатига ўтиши оғир сепсис ривожланишининг бошланиши ҳисобланади.

Клиникада диагностик тестларни баҳолашда ЎНФ бузилишларининг турли даражаси аниқланди: 30(40,5%)–декомпенсацияланган; 23(31,1%)–субкомпенсацияланган; 16 (21,6%) беморда – компенсацияланган бузилишлар. Улар орасида ҳар иккала турдаги некротик фасциит устунлик қилди.

Клиникага тушган кун сепсиснинг турли клиник белгилари билан беморларни тақсимлаш таҳлили ЎНФнинг кучли бузилишларини устунлик қилишини кўрсатди. Барча текширилган беморларнинг катта қисмида (71,6%) мазкур бузилишларнинг суб- ва декомпенсирланган кўринишлари қайд этилди.

Иккинчидан, хирургик инфекция тарқалишининг аниқ клиник белгилари мавжуд бўлмаганда, биз илк бор ЎНФнинг етишмовчилигини аниқладик, бу бизнинг тажриба тадқиқотларимиз билан тасдиқланади.

Беморларда сепсиснинг клиник белгиларини ва ЎНФ бузилишлари даражасини баҳолаш уларнинг ташҳисий аҳамиятини белгилайди. Юмшоқ тўқималарнинг йирингли-яллиғланиш касалликларини оғир даражаси 47

(63,5%) беморда ташҳисий тестнинг ижобий натижаси, миозит билан синергик целлюлит(14 нафар) ва Фурнье гангренаси (7 нафар бемор) мавжуд барча беморларда худди шундай натижа олинди. Гарчанд, I тур некротик фасциитга чалинган беморлар сонининг энг кўплигига қарамай (18 бемор–38,3%), гуруҳча ичида мазкур нозологик шакл аниқ бўлмади. Ташҳисий тестнинг худди шундай кўриниши II тип некротик фасциитли беморларда ҳам кузатилди. У нозологик гуруҳ ичида текширилган беморларнинг ярмидан камида қайд этилди.

Беморларнинг учдан бирида синовнинг ёлғон ижобий натижалари кузатилди. Бундай натижа I ва II тур некротик фасциит мавжуд беморларда тенг тақсимланди (ҳар бирида 11 ҳолатдан). Ҳақиқий салбий натижалар I ва II тур некротик фасциитли 5 (6.8%) беморда қайд этилди. Тадқиқотларимизда ёлғон салбий натижалар аниқланмади. Шундай қилиб, ўпканинг нореспиратор фаолиятини бузилишлари даражаси ва сепсиснинг клиник белгилари кўрсаткичларининг ишончлилигини баҳолаш ҳақиқий ижобий натижаларнинг устунлик қилишини аниқлади, бу жараённинг тарқалиши ва ўпканинг функционал имкониятлари орасидаги патогенетик ўзаро боғлиқликни тасдиқлайди.

ХУЛОСА

«Хирургик сепсисда ўпканинг нореспиратор фаолияти»мавзусидаги фан доктори диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Тажриба ҳайвонлари реактивлигини пасайтириш фонида юмшоқ тўқималарнинг йирингли-яллиғланиш касалликларини оғир шаклини яратиш билан чақирилган хирургик сепсис модели энг мақбул ҳисобланади. Мазкур усул моделнинг чақирилишини 31,5% дан 87,7% гача ошириш ва тажрибанинг эрта муддатларида ҳайвонлар ўлимини 68,5% дан 12,3% гача камайтириш имконини берди.

2. Сепсисни ривожланиш динамикасида ўпка тўқимасининг морфологик структураси босқичли ўзгаришлар билан тавсифланиб, уларнинг чуқурлашиши патологик жараённинг ривожланиш муддатлари билан тўғри корреляцион алоқага эга: 1-3 кун - ўпка микротомирлари эмболизацияси натижасида унинг микроциркулятор тизимида димланишларни пайдо бўлиши; 7-10 кун - ўпка микротомирларида тромбларни пайдо бўлиши, уларда лейкоцитларни тўпланиши, интерстициал тўқимада шишларни пайдо бўлиши; 14-кун - диссеминирланган микроателектазларни пайдо бўлиши, капиллярларда эндотелийлараро тирқишнинг кенгайиши.

3. Ўпканинг тўсиқ-фильтрацион функциясини патогенетик аҳамияти хирургик сепсис ривожланишининг эрта муддатларида аседизацион хусусияти туфайли ўпка бассейнининг эндотелиал тизимида яллиғланиш олди медиаторларининг цитокин каскадини бошқариш қобилияти билан боғлиқ. Ўпканинг тўсиқ-фильтрацион фаолиятини функционал имкониятлари уларнинг цитокин реакциялари босқичларига таъсири: цитокинларнинг маҳаллий ишлаб чиқарилиши ҳамда уларни веноз қон оқимига «кам» ажралиши

(1-3 кун) ва тизимли яллиғланиш реакцияси синдроми дастурининг ишга тушиши билан артериал қон оқимига назоратсиз ажралиши (7-14 кун) билан белгиланади.

4. Тажриба тадқиқотлари натижасида аралаш веноз қонга яллиғланиш олди цитокинлари қанчалик фаол ажралса, ундаги ва артериал қондаги NO тизимини тавсифловчи кўрсаткичларнинг бузилишлари яққолроқ намоён бўлиши аниқланди. Аралаш веноз ва артериал қон намуналари таркибидаги NO тизими бузилишларининг илк ўзгаришлари сепсис моделини чақиришнинг эрта муддатлари (1-3 кунда)да кузатилди. Йирингли-септик жараённинг авж олиши артериал ва аралаш веноз қонда NO-тизимининг қайтмас ўзгаришларига олиб келди. Артериал қонда NO тизимининг депрессияси eNOS нинг пасайиши ва iNOSнинг фаоллашуви фонида ONOO-концентрациясининг ошиши билан кечди.

5. Хирургик сепсис учун ўпкада кечувчи гиперметаболик жараёнлар хос бўлиб, улар ўпкада A_2 фосфолипаза фаоллигининг ошиши ҳисобига артериал қондаги (веноз-артериал қондаги юқори фарқ) умумий фосфолипидлар фракциялари нисбатини бузилишига олиб келади. Лизофосфотидилхолиннинг патологик жараён ривожланишининг 7-кунида 34% ва 14-кунида 40% ўпка томонидан ютилишини ортиши унинг касалликни ривожланиши мобайнида ушбу аъзода тўпланишидан далолат беради. Мазкур фонда артериал қон таркибида α_1- ва γ-глобулин, лактатлар миқдорининг ошиши билан компенсацияланувчи ва жараённинг терминал фазасида альбумин/γ-глобулин коэффициентини 3,5 дан 1,3 гача пасайиши ҳамда лактат/пируват нисбатини 1 дан 2,2 гача ошишига олиб келувчи альбумин ва пируватлар миқорининг камайиши қайд этилди.

6. Хирургик сепсис тажриба моделининг 7-14 кунида ўпканинг сурфактант тизими биокимёвий кўрсаткичларининг бузилиши қайд этилди. Бунда бронхоальвеоляр лаваж суюқлигида умумий фосфолипидлар (1,8 марта) ва фосфотидилхолин (2,8 марта) улушини камайиши фонида лизофосфотидилхолин миқдорининг (5,5 марта) ошиши алоҳида ўрин эгаллайди, унинг тўпланиши эса атрофдаги мембранали тузилмаларга емирувчи таъсир кўрсатиш хусусиятига эга. Мазкур ўзгаришлар аралаш веноз қон ($r=0,893$) ва артериал қон намуналарида ($r=-0,993$)ги ушбу кўрсаткичлар билан яқин корреляцион алоқага эга.

7. Хирургик сепсисда ўпканинг нореспиратор фаолиятини етишмовчилиги сифатида баҳолаш лозим бўлган, ўткир респиратор дистресс синдром, септик жараённинг тарқалиши, оғир сепсис, кўп органлар етишмовчилигиниг ривожланиши ва оқибатда беморнинг ўлимига олиб келувчи ўпканинг босқичли (компенсацияланган, суб- ва декомпенсацияланган) ва бирга қўшилган тўсиқ-фильтрацион, метаболик, сурфактант ҳосил қилиш функцияларининг бузилиши қайд этилади. Бунда ўпканинг эндотелиал дисфункция кўринишидаги тўсиқ-фильтрацион функциясини бузилиши мазкур аъзонинг нореспиратор фаолияти етишмовчилигини ишга туширувчи дастлабки босқич ҳисобланади.

8. Ўпканинг нореспиратор фаолияти етишмовчилиги даражасининг интеграллашган коэффициенти хирургик сепсис ривожланишини башорат қилишнинг оптимал кўрсаткичи ҳисобланади, коэффициент қийматига мос равишда шикастланишнинг 3 та**:** 12,6-26,0 бирл. – ўпканинг эндотелиал дисфункцияси, унинг тўсиқ-фильтрацион фаолиятини бузилишларига мос келувчи компенсацияланган; 26,1-48,9 бирл. – тизимли яллиғланиш реакцияси синдроми дастурининг ишга тушиши ва ўпкадаги гиперметаболик жараёнлар билан тизимли (артериал) қон оқимига цитокинларнинг назоратсиз ажралишига мос келувчи субкомпенсацияланган; 49 бирл. ва ундан юқори – ўпканинг метаболик фаоллигини заифлашиши, сурфактантни синтез ва секреция қилиш жараёнларининг бузилиши, оғир сепсис ва кўп органлар етишмовчилигининг ривожланишига мос келувчи декомпенсацияланган даражалари фарқ қилинади.

НАУЧНЫЙ СОВЕТ 27.06.2016.Tib.30.03 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АЗИЗОВ ЁРКИН ХУСАНОВИЧ

НЕРЕСПИРАТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕГКИХ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ СЕПСИСЕ

14.00.16 – Нормальная и патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ

ТАШКЕНТ – 2019

Тема докторской диссертации (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № B2017.1.DSc/Tib6.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат докторской диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziyonet.uz.

Научный консультант:	**Охунов Алишер Орипович** доктор медецинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	**Зокиров Ёркин Узуевич** доктор медецинских наук, профессор
	Утямишев Равшан Гулямович доктор медецинских наук
	Худойбердиев Шухрат Нурматович доктор медецинских наук
Ведущая организация:	**Международный казахско-турецкий университет**

Защита докторской диссертации состоится «____» _____ 2019 года в ___ часов на заседании Научного совета 14.07.2016.Tib.17.03 при Ташкентской медицинской академии в зале 1-го учебного корпуса. (Адрес: 100109, г.Ташкент, ул.Фаробий, 2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарестрирована за №__). Адрес: 100109, г.Ташкент, ул.Фаробий, 2. Тел.: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «____» _____ 2019 г.

(реестр протокола рассылки №____от «____» _____ 2019 г.)

Б.У.Ирискулов
председатель Научного совета по присуждению учёной степени доктора медицинских наук, д.т.н., профессор

Н.Ж.Эрматов
ученый секретарь Научного совета по присуждению учёной степени доктора медицинских наук, доцент

Б.У.Ирискулов
председатель научного семинара при Научном совете по присуждению учёной степени доктора медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Одной из наиболее частых причин летального исхода у пациентов в палатах интенсивной терапии являются сепсис и септический шок. В современных литературных источниках отсутствует общепринятое определение сепсиса, что вызывает определенные трудности в оценке этого тяжелого патологического состояния. В исследовании, опубликованном американским Центром по контролю болезней на сегодняшний день «... частота септицемии возросла с 73,6 до 175,9% на 100 000 больных …». По американским и европейским данным «... частота сепсиса колеблется от 2 до 11% от всех госпитализированных больных или больных, находившихся в палатах интенсивной терапии»[1]. Первым барьером иммунной защиты от патогенных микроорганизмов являются система комплемента, белки острой фазы, цитокины и моноциты, макрофаги, нейтрофилы и естественные клетки-киллеры; «... если эта защита оказывается несостоятельной, воспалительная реакция выходит из-под контроля и может привести либо к неудержимому микробному размножению, либо к повреждению тканей организма, сосудистому коллапсу и мультиорганной недостаточности …»[2]. В работах некоторых ученых отмечено, что «... летальность при гнойно-септических заболеваниях зависит не только от количества органов, вовлеченных в процесс полиорганной недостаточности, но и от ее продолжительности, что сохранение недостаточности одного органа в течение суток приводит к увеличению летальности до 35–60% …»[3]. Разработка патофизиологических критериев нереспираторной функции легких при хирургическом сепсисе является одной из проблем, которые должны решаться не только специалистами отрасли.

В мировом масштабе проводится ряд научных исследований, направленных на достижение высокой эффективности ранней диагностики, лечения и прогнозирования хирургического сепсиса, в том числе, в разработке оптимальной экспериментальной модели сепсиса, приближенной к клиническим условиям; обоснованию морфологической характеристики легких в динамике развития данного патологического процесса; изучению динамики показателей, характеризующих барьерно-фильтрационную функцию легких при хирургическом сепсисе. Важное значение имеет оценка интенсивности метаболической активности легких по показателям, характеризующим белковый, липидный и углеводный обмен в смешанной венозной и артериальной пробах крови, определение in vivo активности сурфактантобразующей функции легких в динамике развития

---

[1] Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L. The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination // Amer. J. Respirat. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 149, N 3. – P. 818–824.

[2] Mokart D. Procalcitonin, interleukin 6 and: systemic inflammatory response; syndromierly markers of postoperative sepsis after major surgery // Br. J. Anaesth; 2009. – Vol. 94, № 6. – P. 767–773.

[3] Сепсис в начале XXI века Практическое руководство / Под ред. В.С.Савельева. М.: изд. НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2008. – 130 С.

экспериментальной модели хирургического сепсиса, выявление патофизиологической взаимосвязи показателей, характеризующих барьерно-фильтрационную, метаболическую и сурфактантобразующую функции легких в динамике развития хирургического сепсиса и обоснование диагностической значимости определения состояния нереспираторной функции легких при прогнозировании развития хирургического сепсиса; разработка методов прогнозирования развития хирургического сепсиса при различных формах хирургической инфекции с учетом состояния нереспираторной функции легких путем экстраполирования результатов экспериментальных исследований в клинические условия.

В нашей стране за годы независимости проведены широкомасштабные работы по укреплению здоровья, по повышению качества медицинского обслуживания, продолжительности и качества жизни населения. В соответствии со Стратегией действий по пяти приоритетным направлениям дальнейшего развития Республики Узбекистан на 2017–2021 годы определены задачи по социальной защите населения и совершенствованию системы здравоохранения, приоритетное значение среди которых отводится «... реализации комплексных мер, направленных на укрепление здоровья населения, обеспечение снижения показателей заболеваемости и повышение продолжительности жизни, путём формирования здорового образа жизни, профилактики заболеваний, а также обеспечение материально-технической базой медицинские учреждений ...»[4]. Указанные в Стратегии действия и задачи позволяют улучшить диагностику, в том числе раннюю диагностику и прогнозирование развития хирургического сепсиса, поднять на новый уровень оказание современной качественной медицинской помощи с применением новых технологий, улучшить состояние здоровья и повысить продолжительность жизни населения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам обозначенным в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года, № УП-3494 «О мерах по ускоренному совершенствованию системы экстренной медицинской помощи» от 25 января 2018 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в

[4] Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года.

соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации[5]. Научные исследования, направленные на совершенствование методов ранней диагностики, прогнозирования развития и лечения хирургического сепсиса проводятся в ведущих мировых научных центрах и в высших учебных заведениях, в частности: University of Ottawa, University of Calgary (Канада), University of Nantes, University Сент-Луис (Франция); University of South Santa Catarina (Бразилия); University of Queensland, University of Melbourne (Австралия); Medical University (КНР), Central South University (КНР), Cairo University (Египет), Universidad Andrés Bello (Чили), Institute of Child Health (Пакистан), Emory University (США), University Charite, University Heidelberg (Германия), Центр по лечению тяжелого сепсиса (Санкт-Петербург, РФ), Ташкентская медицинская академия (Узбекистан).

На основе проведенных исследований по ранней диагностике, прогнозированию и лечению хирургического сепсиса получен ряд научных результатов, в частности: обоснован механизм развития сепсиса при метастазах опухолевых заболеваний перед хирургическим вмешательством University of Ottawa (Канада); с помощью микрочипов на основе ДНК разработан экспресс метод определения бактерий в крови (Helsinki University, Финляндия); раскрыта роль реакции дендритических клеток в развитии вторичной пневмонии при индуцированном сепсисе (University of Nantes, Франция); у экспериментальных животных обоснована профилактика развития сепсиса за счет антиоксидантных свойств – препарата диметилфумарат University of South Santa Catarina (Бразилия); доказана профилактика сепсиса за счет широкого применения иммунометаболитов University of Queensland (Австралия); обоснована предрасположенность развития сепсиса при повреждениях коры головного мозга (University of Calgary, Канада); с помощью мультипараметрической логистической регресии разработаны клинические критерии сепсиса (University of Toronto, Италия); обоснован механизм влияния антибактериальной терапии после устранения артериальной гипотонии на внезапное развитие смертности при септическом шоке (University of Manitoba, Канада); обоснована роль субпопуляции CD3+ лимфоцитов и естественных киллеров при развитии сепсиса (Cairo University, Египет); создана система профилактики осложнений и современой диагностики хирургического сепсиса (Ташкентская медицинская академия, Узбекистан).

В мире, для научного обоснования роли нереспираторной функции легких в развитие сепсиса, ведутся исследования по следующим приоритетным направлениям: разработка оптимальной экспериментальной модели хрирургического сепсиса, приближенного к клиническим условиям; выявление

[5] Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации www.uottawa.ca; www.ucalgary.ca; www.univ-nantes.fr; www.ufsc.br; www.uq.edu.au; www.fimmu.com; www.en.csu.edu.cn; www.cu.edu.eg; www.ucalgary.ca; www.unab.cl; www.ukbb.ch; www.unimelb.edu.au; www.nich.edu.pk; www.med.emory.edu; www.uni-tuebingen.de; www.alexu.edu.eg; www.ru.uj.edu.pl; www.kagawa-u.ac.jp; www.chuvsu.ru; www.sechenov.ru; www.liu.se; www.w3.sdu.edu.tr; www.umich.edu; www.unibo.it и других источников.

патофизиологической взаимосвязи показателей характеризующих барьерно-фильтрационную, метаболическую и сурфактант образующую функции легких в динамике развития экспериментальной модели хирургического сепсиса, диагностической значимости определения состояния нереспираторной функции легких при прогнозировании развития хирургического сепсиса; разработка методов прогнозирования развития хирургического сепсиса при различных формах хирургической инфекции с учетом состояния нереспираторной функции легких путем экстраполирования результатов экспериментальных исследований в клинические условия.

Степень изученности проблемы. Самым первым органом–мишенью в патологической цепи цитокиновых каскадов являются легкие. Именно с ними связана высокая частота развития при сепсисе «синдрома острого повреждения легких», являющегося предшественником развития давно известного в клинической практике «респираторного дистресс-синдрома взрослых» (острый респираторный дистресс-синдром или «шоковое легкое» с прогрессирующим нарушением дыхательной функции и развитием тяжелейшей респираторной гипоксии). По образному выражению В.Ф.Саенко, «… синдром острого повреждения легких – мотор острого респираторного дистресс-синдрома и соответственно полиорганной недостаточности при сепсисе …». Согласно «теории первого фильтра» при сепсисе легкие страдают наиболее часто, активируя функциональную активность клеток крови с развитием «нейтрофильного респираторного взрыва». Вместе с продуктами этого процесса медиаторы, токсины и тканевой детрит попадают в систему легочных капилляров, серьезно нарушая кровообращение в легких и способствуя развитию данного синдрома (Савельева В.С., 2008; Petty T.L., 2016).

Среди механизмов развития этого состояния не совсем четко представляются роль и место нереспираторной функции легких (НФЛ) являющиеся, по мнению многих исследователей, одним из ключевых звеньев патогенеза генерализации процесса (Мустафин Д.Г., Охунов А.О., 2003; Холмурзаев Н.Ш., 2000; Kooy N.W., Royall J.A., 2007).

Причиной отсутствия сведений такого рода являются сложность и недостаточность общепринятых методов исследования НФЛ в условиях приближенных клиническим. Поэтому вполне естественно и отсутствие данных о возможности устранения нарушений НФЛ в комплексе лечебных мероприятий при сепсисе. Перспективы решения назревшей проблемы лежат в расширении фундаментальных экспериментальных исследований, результаты которых позволят до конца понять природу данного заболевания, в частности в исследовании взаимоотношений микро- и макроорганизмов.

Связь диссертационного исследовния с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР Ташкентской медицинской академии (номер государственной регистрации 01.070069) и в рамках фундаментального грантового проекта Ф5-СС-005 «Изучение закономерностей взаимосвязи механизмов компенсаторно-приспособительной реакции НФЛ в патогенезе развития острого

респираторного дистресс-синдрома на примере пульмонального и экстрапульмонального патологических процессов».

Цель исследования – определить роль и место НФЛ в патогенезе развития хирургического сепсиса.

Задачи исследования:

разработать оптимальную экспериментальную модель хирургического сепсиса (ЭМХС) и дать морфологическую характеристику легким в динамике развития данного патологического процесса;

оценить у экспериментальных животных в смешанной венозной (СВК) и артериальной пробах крови (АК) при развитии хирургического сепсиса динамику показателей, характеризующих барьерно-фильтрационную функцию легких;

оценить интенсивность метаболической активности легких по показателям, характеризующим белковый, липидный и углеводный обмен в СВК и АК, в динамике развития ЭМХС;

исследовать в опытах in vivo активность сурфактант образующей функции легких в динамике развития ЭМХС;

выявить патофизиологическую взаимосвязь показателей, характеризующих барьерно-фильтрационную, метаболическую и сурфактант образующую функции легких в динамике развития ЭМХС и обосновать диагностическую значимость определения состояния НФЛ при прогнозировании развития хирургического сепсиса;

разработать методы прогнозирования развития хирургического сепсиса при различных формах хирургической инфекции с учетом состояния НФЛ путем экстраполирования результатов экспериментальных исследований в клинические условия.

Объектом исследования явились 47 беспородных кролика обоего пола массой 1500–2500 гр и 74 больных с тяжелыми формами гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, находившихся на обследовании и лечении в Республиканском центре гнойной хирургии и хирургических осложнений сахарного диабета МЗ РУз в период 2008–2011 гг.

Предмет исследования явились пробы венозной и артериальной крови на входе и выходе из легких, бронхоальвеолярные смывы (БАС), клинико-лабораторные показатели крови, кусочки легочной ткани, отделяемое из гнойных ран.

Методы исследования. Для решения поставленных задач использованы общеклинические, клинико-лабораторные, биохимические, функциональные, морфологические, микробиологические, рентгенологические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

на основании комплексных целенаправленных исследований впервые с новых патофизиологических позиций раскрыта фундаментально-прикладная значимость нарушений НФЛ при развитии хирургического сепсиса вследствие этапного, а при тяжелых формах заболевания, сочетанного нарушения

барьерно-фильтрационной, метаболической и сурфуктант образующей функций легких;

выявлено, что недостаточность НФЛ при хирургическом сепсисе протекает на фоне стадийной перестройки морфологической структуры данного органа в виде преходящих, пограничных и необратимых его изменений;

разработаны и обоснованы критерии ранней диагностики и прогнозирования развития хирургического сепсиса, основанные на интегральном определении степени нарушения НФЛ с помощью корреляционно зависимых значений нитрооксидергической системы, провоспалительных цитокинов и предикторов генерализованного воспаления;

разработан новый способ воспроизведения ЭМХС, показаны возможности его сочетания с усовершенствованными моделями тяжелых форм гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей и методами комплексного исследования состояния НФЛ.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработана и апробирована в клинической практике программная модулирующая система «Sepsis», предназначенная для диагностики и прогнозирования развития хирургического сепсиса, позволяющая подобрать алгоритм тактики ведения индивидуально для каждого больного;

разработаны оригинальные способы моделирования сепсиса и методы исследования НФЛ у лабораторных животных, позволяющие в динамике изучать регионарные функциональные и метаболические расстройства на всех этапах патологического процесса.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях современных взаимодополняющих клинико-лабораторных и биохимических, функциональных, микробиологических, морфологических, рентгенологических и статистических методов, а также достаточным числом экспериментального материала и обследованных больных, усовершенствованием диагностических и прогностических критериев генерализации инфекции при тяжелых формах гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, обоснованным набором методов статистического анализа, а также их корректным использованием. Заключение и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость результатов исследования определяется тем, что полученные экспериментальные данные служат фундаментальной основой объяснения механизмов, приводящих к развитию нарушений НФЛ при развитии хирургического сепсиса.

Практическая значимость исследования определяется тем, что показаны основные методы прогнозирования хирургического сепсиса у больных с тяжелыми формами гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, такие как определение ингредиентов оксида азота, провоспалительных цитокинов и предикторов эндотоксемии с интегральным вычислением клинико-лабораторных коэффициентов.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по оценке нереспираторной функции легких при развитии хирургического сепсиса:

внедрена методическая рекомендация: «Сепсис. Современный взгляд на нестареющую проблему» (справка № 8н-д/243 Министерства здравоохранения от 15 ноября 2018 года). Данная методическая рекомендация позволяет определить степень тяжести течения сепсиса и прогнозировать заболевание;

утверждена методическая рекомендация: «Основы доказательной медицины клинико-экспериментальных аспектов лечения сепсиса» (справка № 8н-д/243 Министерства здравоохранения от 15 ноября 2018 года). Данная методическая рекомендация способствует значительному улучшению качества лечения больных хирургическим сепсисом не превышая затрат за счет целенаправленного расходования материальных средств;

утверждена методическая рекомендация: «Нереспираторная функция легких при различных объёмах их резекции» (справка № 8н-д/243 Министерства здравоохранения от 15 ноября 2018 года). Данная методическая рекомендация способствует определению степени нарушения метаболической функции легких при различных объемах их резекции, и совершенствовать патогенетическое лечение хирургического сепсиса.

Результаты научных исследований по выявлению роли и места нереспираторной функции легких при развитии хирургического сепсиса, совершенствованию ранней диагностики, прогнозирования и патогенетического лечения внедрены в работу учреждений здравоохранения Республики, в частности Республиканский центр гнойной хирургии и хирургических осложнений сахарного диабета, в деятельность Межвузовской научно-исследовательской лаборатории при Ташкентской медицинской академии (справка № 8н-з/207 Министерства здравоохранения от 23 ноября 2018 года). Внедрение полученных результатов позволили расширить представления о патогенезе развития хирургического сепсиса, определить диагностические и прогностические маркеры данного заболевания, разработать варианты патогенетически обоснованной терапии, направленной на уменьшение летальности, индивидуально для каждого больного выбрать правильную лечебную тактику, улучшить результаты лечения данной категории больных.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 научно-практических конференциях, в том числе, на 4 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 31 научных работ, из них 14 статей в научных изданиях рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, в том числе 12 – в республиканских и 2 – в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 188 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность проведенных исследований, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие данных исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложена научная новизна и научно-практическая значимость результатов, даны материалы по внедрению в практику результатов исследований, даны сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современный взгляд на патогенез нереспираторная функция легких хирургического сепсиса»** представлен детальный анализ мировой литературы, посвященной современному состоянию проблемы сепсиса, представлены последние данные о физиологических и патофизиологических аспектах НФЛ, о поражении легких при пульмональном и экстрапульмональном воспалительном процессе. Освещены основные аспекты нерешенных и спорных вопросов, касающихся достоверности воспроизведения различных экспериментальных моделей генерализованных форм гнойно-воспалительных заболеваний.

Во второй главе диссертации **«Материалы и методы исследования нереспираторная функция легких при хирургическом сепсисе»** дана общая характеристика экспериментального и клинического материала, описаны методы исследования.

В эксперименте было использовано 47 беспородных кроликов обоего пола массой 1500–2500 гр, находившихся на обычном лабораторном рационе вивария, отвечающего требованиям санитарной эпидемиологической службы. Все животные были разделены на 2 группы: контрольная–12 интактных кроликов (без моделирования патологического процесса); основная–35 кроликов с ЭМХС, которую воспроизводили по специально разработанной оригинальной методике путем моделирования обширного гнойно-некротического очага мягких тканей на фоне предварительной, запланированной иммуносупрессии. Половозрелым кроликам натощак под эфирным наркозом в течение 2-х дней внутрибрюшинно вводили антилимфолин-Кр в дозе 0,03 мг на 100 гр массы. На 3-и сутки подкожно в 5 точек спины животного инъецировали по 3-4 мл 30% взвеси аутокала, разбавленного 10% раствором хлористого кальция. Как известно, антилимфолин-Кр является иммунодепрессивным препаратом. Аутокал животного служит источником полиморфной патогенной флоры, что максимально приближает моделируемый процесс к клиническим условиям. Раствор хлористого кальция, вводимый подкожно вызывает некроз мягких тканей, что в свою очередь создает благоприятные условия для роста микрофлоры. Основными признаками некротическогофасциита были наличие гнойно-некротической раны с поражением фасциальных и глубоких структур мягких тканей (рис. 1).

Сепсис оценивали по наличию не менее 2-х признаков синдрома системной воспалительной реакции ($SIRS_{2\leq}$). Для этого на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки после инъецирования измеряли частоту дыхательных движений и

сердечных сокращений, ректальную температуру, подсчитывали количество лейкоцитов в крови с определением лейкоформулы. Использовали также методы оценки SAPS.

Пробы крови для исследования забирали из эндоваскулярных катетеров, установленных через поверхностную яремную вену к устью правого предсердия – смешанная венозная кровь на входе в легкое и левой сонной артерии – артериальная кровь на выходе из легких.

Наряду с традиционными методами статистического анализа полученных результатов, включающими определение среднего содержания показателей и средней ошибки, в каждой пробе крови животного (M±м) для каждого опыта рассчитывали величину венозно-артериальной разницы (ВАР) между содержанием субстратов в притекающей к легким и оттекающей от них крови.

Возможные значения ВАР: положительная величина (+), свидетельствующая о «выбросе» (синтез) субстрата в легких; отрицательная величина (-), указывающая на «задержку» (потребления или инактивации) исследуемых субстратов в легких; «нулевая» величина (0), которая указывала на нейтральное отношение легких к данному субстрату.

Жидкость бронхоальвеолярных смывов получали при промывании бронхов теплым физиологическим раствором хлорида натрия через предварительно установленный эндобронхиальный катетер. Подобная методика выполнялась у животных в 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки развития патологического процесса.

Экстраполирование полученных результатов проводили на 74 больных с тяжелыми формами гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, находившихся на обследовании и лечении в Республиканском центре гнойной хирургии и хирургических осложнений сахарного диабета МЗ РУз в период 2008–2011 гг. Средний возраст пациентов – 52,7±3,4 года. Основную часть пациентов составили больные синергическим некротическим целлюлитом с миозитом, с некротическим фасциитом 1-го и 2-го типов. Все перечисленные пациенты согласно классификации D.H.Ahrenholz (2007) были отнесены к III уровню, а при присоединении гнойно-некротического миозита – к IV уровню поражения мягких тканей (рис. 1, 2). У 38,5% пациентов тяжелые формы гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей развились после травмы мягких тканей, у 28,2% – после оперативных вмешательств, у 19,8% – после инвазивных манипуляций, у 13,5%–после гнойно-воспалительных заболеваний параректального пространства.

Методы исследования. Экспериментальные исследования были этапными и выполнялись в Центральной научно-исследовательской лаборатории Ташкентской медицинской академии. Проводили общий осмотр животных, оценивали их активность, поведение, отношение к корму, состояние шерсти, подсчитывали частоту дыхательных движений, пульсацию (определяется через сердечные толчки), измеряли ректальную температуру. Наряду с общими методами проводился комплекс лабораторных исследований.

Состояние эндотелиальной функции в легких оценивали по показателям NO_2, NO_3, а также ферментной активности NO-синтаз в крови, которые определяли по методу Грисса в модификации А.П.Солодко (2007).



Рис. 1. Гангрена Фурнье.



Рис. 2. Синергический некротический целлюлит.

Концентрацию NO рассчитывали по уравнению калибровочного графика с учетом разведения при депротеинизации. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 520 нм.

Фактор Виллебранда (VWF) определяли на автоматическом анализаторе закрытого типа HumaclotDUO (Германия) с помощью набора реагентов фирмы Human (Германия). Полученный результат выражали в мкмоль/л.

Фракции белка (альбумин и глобулины) определяли унифицированным методом электрофоретического разделения на агарозных пленках.

Из показателей углеводного обмена определяли уровень глюкозы крови, молочной кислоты (МК) и пировиноградной кислоты (ПВК) методом стандартных сывороток на автоматическом биохимическом анализаторе Vitros DT 60 II (США).

Фракции фосфолипидов как сыворотки крови, так и БАС разделяли методом тонкослойной хроматографии на силикагеле. Суммарное количество фосфолипидов определяли с помощью наборов фирмы «БиоЛаТест» (Чехия).

Для оценки ферментного спектра крови определяли ФЛП-A_2 (МЕ/л.ч), ЩФ (МЕ/л.ч), ХЭСТР (МЕ/л.ч), альдолаза (МЕ/л.ч), Гл-6-ФДГ (МЕ/л.ч), ЛДГ (МЕ/л.ч), γ-ГТ (МЕ/л.ч) и КФК (МЕ/л.ч). Использовали унифицированный ферментативно-кинетический способ на биохимическом анализаторе FP-901 (Финляндия). Изоферменты лактатдегидрогеназы определяли электрофоретическим разделением на агарозных пленках на анализаторе Vitros DT 60 II (США).

Концентрацию цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, TNF-α) в сыворотке крови определяли твердофазным иммуноферментным методом с применением набора реактивов тест-системы производства ООО «Цитокины» (РФ).

Для определения концентрации лактоферина (LTF) и прокальцитонина (PCT) использовали метод иммунолюминометрического твердофазного иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов реагентов

производства ЗАО «Вектор-Бест» (РФ) на аппарате АТ 858 (КНР). Полученные результаты выражали в нг/мл.

Рентгенологические исследования проводили по показаниям. Обзорную рентгеноскопию легких выполняли по показаниям на аппарате Silhouette VR **(**США).

Микробиологические исследования осуществляли в научно-исследовательской лаборатории «IntellectMed» при Ташкентской медицинской академии. Для выявления бактериемии кровь высевали в двух флаконах со средами для исследования аэробных и анаэробных микроорганизмов. Выросшие в аэробных и анаэробных условиях колонии сравнивали по их морфологии и результатам микроскопии. Содержание микроорганизмов в 1 мл патологического материала (экссудата) выражали в десятичных логарифмах абсолютных чисел.

Для гистологического исследования кусочки тканей фиксировали в нейтральном формалине, жидкости Карнуа и заливали парафином. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином по Ван-Гизону. Световую микроскопию и морфометрию проводили на тринокулярном микроскопе образца XSZ-20 (КНР) с оптическим разрешением от 4-х до 400-х с прямой электронной насадкой цифрового формата.

Полученные результаты по мере их поступления систематизировали в сводной унифицированной таблице в программе MicrosoftExcel, обрабатывали с применением программы StatisticaforWindows (версия 10). Прогностическую ценность разработанной диагностической программы определяли по методу, описанному Р.Флетчером (2008).

В третьей главе диссертации **«Разработка новой ЭМХС и морфоструктурная характеристика легочной ткани в динамике развития патологического процесса**» приводятся данные о новой ЭМХС, ее клинико-микробиологическая и морфологическая характеристики, а также морфофункциональная характеристика легких в динамике развития патологического процесса.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют, что гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей должны протекать на фоне их деструкции и иммуносупрессивного состояния организма, которые с полным правом можно рассматривать как предфазу ЭМХС. В связи с этим, предварительно в течение 2-х дней животным внутрибрюшинно вводили антилимфолин-Кр в дозе 0,03 мг на 100 г массы (с целью повышения воспроизводимости модели за счет приближения процесса к клиническому течению), после чего дополнительно подкожно путем инъекции в 5 точках области спины вводили по 0,3-0,4 мл 30% взвеси аутокала животных, разбавленного в 10% растворе хлористого кальция (с целью провоцирования некротического процесса).

Разработанный способ ЭМХС на фоне тяжелых форм гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей позволил за счет его патогенетичности повысить воспроизводимость модели с 31,5 до 87,7% и уменьшить летальность животных в 1-е сутки опытов с 68,5 до 12,3%, что

позволяет рекомендовать его использование в экспериментальной медицине. При этом микробиологические исследования показали преобладание ассоциированной микробной обсемененности в возникновении разработанной ЭМХС на фоне некротического фасциита, а при исследовании гемокультуры за весь период опытов было идентифицировано 25 возбудителей: 15 (60%) – факультативные бактерии, 6 (24%) – облигатные анаэробы, 4 (16%) – строгие аэробы.

Моделирование хирургического сепсиса на фоне некротического фасциита сопровождалось структурными изменениями морфологической картины легочной ткани, которые носили определенный стадийный характер:

I период (1–3-и сутки) – ранние сроки развития ЭМХС – характеризовался сосудистой реакцией легочной ткани, в большинстве случаев носящей функциональный и компенсаторный характер;

II период (7-е сутки) – изменения в структуре легочной ткани характеризовались нарастанием количества необтурирационных микроателектазов, которые приобретали диссеминированный характер;

III период (14-е сутки) – характеризовался морфологическими признаками острого респираторного дистресс-синдрома, который сопровождался появлением богатой белком и нитями фибрина жидкости в просвете альвеол, а также слущиванием альвеолоцитов.

В четвёртой главе **«Характеристика нереспираторной функции легких при экспериментальной модели хирургического сепсиса»** раздельно отражено состояние барьерно-фильтрационной, метаболической и сурфактант образующей функций легких в динамике развития патологического процесса.

В легких увеличивалось содержание LTF в АК на 7-е и 14-е сутки патологического процесса. В 75% случаев это увеличение было выраженным ($p<0,05$), т.е. достоверно отличалось от контроля и этого показателя в предыдущие сроки исследования (таблица 1). ВАР по РСТ в ранние сроки развития ЭМХС менялась с «минусового» значения на «плюсовое», т.е. утилизация данного субстрата легкими в 1–3-и сутки патологического процесса уменьшалась ($p<0,05$).

Дальнейшая миграция лейкоцитов в очаг воспаления контролируется специальным предиктором – LTF. Основная функция LTF – концентрировать нейтрофилы в очаге воспаления и индуцировать их функциональную активность.

При формировании ЭМХС цитокиновый выброс переходил границу от локальной продукции до «малого выброса» в системный кровоток.

Таблица 1

Показатели в различных пробах крови, характеризующие барьерно-фильтрационную функцию легких в норме и в динамике развития экспериментальной модели хирургического сепсиса

Показатели проб крови	Серия опытов					
	Контрольная		1-е сутки		3-е сутки	
	СВК	АК	СВК	АК	СВК	АК
LTF (нг/мл)	105,3±1,83	90,2±1,25	1314±16,1**	366,5±33,4***	1544±24,2***	1415±22,2***
PCT (нг/мл)	0,41±0,04	0,39±0,05	0,65±0,05**	0,32±0,02	1,17±0,19**	0,61±0,11
IL-1b (пкг/мл)	30,3±0,57	12,8±0,5	26,1±1,24**	13,2±0,9	48,2±1,39***	34,6±0,94***
IL-6 (пкг/мл)	5,2±0,22	4,2±0,27	29,6±0,88***	4,5±0,23	32,8±0,73***	8,3±0,13***
TNF-a (пкг/мл)	23,3±0,52	14,1±0,33	24,7±0,75	15,5±0,51*	25,5±0,46**	16,1±0,44**
NO (мкмоль/л)	16,41±0,45	25,51±0,72	18,25±0,61*	22,4±0,88*	22,94±0,92***	24,14±0,5
eNOS (мкмоль/мин/л)	2,82±0,14	5,63±0,17	3,15±0,14	6,11±0,32	2,23±0,19*	4,21±0,24***
iNOS (мкмоль/мин/л)	0,23±0,04	0,1±0,03	0,26±0,02	0,09±0,01	0,27±0,02	0,09±0,02
ONOO- (мкмоль/л)	1,51±0,04	0,60±0,04	1,82±0,07**	0,72±0,05	1,95±0,08**	0,55±0,1
VWF (мкмоль/л)	0,65±0,06	0,10±0,01	3,1±0,14***	2,1±0,16***	5,70±0,19***	4,8±0,08***
	Контрольная		7-е сутки		14-е сутки	
LTF (нг/мл)	105,3±1,83	90,2±1,25	1852±31,5***	2907±44,1***	1922±42,8***	3865±41,5***
PCT (нг/мл)	0,41±0,04	0,39±0,05	41,5±1,01***	55,5±1,05***	59,4±3,1***	77,7±1,3***
IL-1b (пкг/мл)	30,3±0,57	12,8±0,5	65,6±0,88***	64,8±1,2***	68,7±0,78***	68,2±1,13***
IL-6 (пкг/мл)	5,2±0,22	4,2±0,27	95,6±0,85***	105,4±1,08***	105,9±1,26***	142,5±0,92***
TNF-a (пкг/мл)	23,3±0,52	14,1±0,33	40,9±0,76***	49,5±0,8***	60,7±1,07***	82,5±1,68***
NO (мкмоль/л)	16,41±0,45	25,51±0,72	29,53±0,93***	17,61±0,67***	37,71±0,63***	14,52±0,33***
eNOS (мкмоль/мин/л)	2,82±0,14	5,63±0,17	2,02±0,10***	3,91±0,09***	1,72±0,12***	3,42±0,17***
iNOS (мкмоль/мин/л)	0,23±0,04	0,1±0,03	0,39±0,03**	0,16±0,01	0,48±0,03***	0,2±0,02**
ONOO- (мкмоль/л)	1,51±0,04	0,60±0,04	2,71±0,08***	2,99±0,13***	3,43±0,18***	5,26±0,19***
VWF (мкмоль/л)	0,65±0,06	0,10±0,01	18,4±0,56***	25,6±0,37***	27,1±0,74***	36,2±0,64***

Примечание: *– различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001)

В первом органе-«мишени», подвергающемся такой атаке (легкие), происходит повреждение эндотелиоцитов сосудов, которое подтверждается результатами морфологических исследований легочной ткани. Альвеолярные макрофаги при этом активируются и вовлекаются в фазовые взаимодействия. В результате, с одной стороны, происходит их мобилизация и усиление функциональной возможности барьерно-фильтрационной функции легких, а с другой, повреждение самих клеток и окружающих тканей.

В очаге воспаления накапливается продукт частичного восстановления кислорода, который инактивирует вазоактивное действие NO.

NO и частично восстановленный кислород подвергаются быстрому взаимодействию с образованием $ONOO^-$, повреждающего клетки эндотелиальной системы, в первую очередь самих легких. Эта реакция способствует удалению NO из сосудистой стенки, а также с поверхности альвеолоцитов. В свою очередь, $ONOO^-$ – это сильнодействующий оксидант, способный повреждать альвеолярный эпителий и сурфактантную систему легких.

$ONOO^-$ вызывает разрушение белков и липидов мембран, повреждает эндотелий, увеличивает агрегацию тромбоцитов, участвует в процессах эндотоксемии. Продуцируемый в результате активации iNOS NO предназначен для неспецифической защиты организма от широкого спектра патогенных агентов, он тормозит агрегацию тромбоцитов и улучшает местное кровообращение. Однако эти изменения не происходят.

Основную роль при этом отводится $ONOO^-$, который в силу своего патогенетичности, ухудшает процесс, связанный с эндотелиальной дисфункцией. Ключевую роль в этих изменениях отводится высокой активности iNOS, стимуляторами которой выступают провоспалительные цитокины. Иными словами, чем больше выброс провоспалительных цитокинов в СВК, тем выраженнее и интенсивнее изменения в легких.

В процессе развития хирургического сепсиса и дезактивации барьерно-фильтрационной функции легких TNF-α увеличивает адгезию нейтрофилов к сосудистой стенке, усиливает их миграцию в ткани, способствует структурным и метаболическим изменениям эндотелиоцитов, нарушает проницаемость клеточных мембран, активирует образование других цитокинов и вызывает некроз эпителиальных клеток легких. Все эти данные свидетельствуют, что уровень продукции провоспалительных цитокинов эндотелием сосудов легких, определяемый в АК, влияет на генерализацию гнойно-септического процесса, контроль за которым может быть применен в клинической практике для ранней диагностики и прогнозирования развития хирургического сепсиса.

Выявленное нами накопление в тканях легких в большом количестве NO оказывает и повреждающий эффект. Этот порочный круг образования NO обусловлен компенсаторной реакцией нитрооксидергической системы с целью защиты организма на последних этапах иммунного ответа.

Анализируя динамику развития ЭМХС, необходимо выделить неоднозначность изменений уровня содержания белковых фракций в различных пробах крови. В частности, СВК характеризовалась

прогрессирующим уменьшением уровня альбуминов по сравнению с контрольной серией опытов в 1,2 раза на 1–3-и сутки и в 1,3-1,5 раза на 7-е и 14-е сутки развития патологического процесса. Соответственно минимальное содержание альбуминов в СВК (38,1±1,13%) приходилось на 14-е сутки развития ЭМХС. В противовес альбуминам суммарный уровень глобулинов увеличивался в 1,2 раза на 1–3-и сутки и в 1,5 раза на 14-е сутки развития патологического процесса. АК в динамике развития ЭМХС характеризовалась изменениями, идентичными таковым в СВК, т.е. уровень альбуминов в АК уменьшался по сравнению с контрольной серией опытов в 1,2 раза на 1–3-и сутки, в 1,5 раза на 7-е и в 1,6 раза на 14-е сутки наблюдений (таблица 2).

Таблица 2

Содержание альбуминов и глобулинов (%)
в различных пробах крови в динамике развития ЭМХС

Пробы крови	Серия опытов				
	контроль	1-е сут	3-и сут	7-е сут	14-е сут
Альбумины, %					
СВК	56,8±1,42	49,1±1,54**	48,2±1,39***	43,3±1,21***	38,1±1,13***
АК	52,4±1,23	44,9±1,12***	43,4±1,11***	37,4±1,11***	32,0±1,1***
Суммарный уровень глобулинов, %					
СВК	40,4±1,23	50,7±1,48***	51,7±1,98***	56,3±1,12***	61,1±1,13***
АК	42,4±0,98	54,4±1,23***	54,5±0,87***	56,8±1,11***	56,5±0,93***

Примечание: *– различия относительно данных контрольной серией опытов значимы (** – P<0,01, *** – P<0,001).

Таким образом, определение фракций глобулинов в СВК показало, что развитие ЭМХС оказывало на формирование диспротеинемии неоднозначное влияние. Активные перемены отмечались в отношении α_1- и α_2-глобулинов при относительной стабильности γ-глобулинов и неоднозначной динамике β-глобулинов. В тоже время уже при раздельном исследовании фракций глобулинов выявлялось два типа изменения их концентраций в СВК. Первый тип отличался постепенным повышением уровня субстрата при относительной стабильности на 1–3-и сутки развития патологического процесса. Такой тип характерен для α_2- и γ-глобулинов. Второй тип – прогрессирующий, отличался пошаговым увеличением по мере нарастания тяжести гнойной интоксикации. Такой тип был характерным для α_1-глобулинов. Относительно волнообразной кривой изменения концентрации β-глобулинов в СВК можно отметить их зависимость от уровня изменения других фракций, т.е. при повышении уровня концентрации α_1-, α_2- и γ-глобулинов уровень β-глобулинов также повышался. При относительной стабилизации уровня перечисленных выше глобулинов уровень β-глобулинов снижался. Такая же закономерность наблюдалась и в последующие сроки исследований.

Анализ полученных данных показал, что отношение легких к содержанию альбуминов и глобулинов при ЭМХС неоднозначное. Известно, при воспалении усиливаются процессы протеолиза, что связано с образованием в крови биохимически активных веществ (кининов), продуцентами которых

являются α_1-глобулины. В наших экспериментальных исследованиях было выявлено увеличение этой фракции в АК на 47%.

Одновременно имело место снижение уровня альбуминов в АК на 13%, которые являются естественными ингибиторами кининов. При прогрессировании патологического процесса (14-е сут ЭМХС) характер изменений в составе крови (по показателям фракций белка) по мере прохождения через легкие в целом был аналогичен таковому на 7-е сутки. Однако тенденция к более высокому содержанию глобулинов в АК по сравнению со СВК на 14-е сутки патологического процесса становилось более выраженной. Особенно наглядно эти процессы отражала динамика изменений альбумин/глобулинового коэффициента в легких при ЭМХС.

При этом прослеживаются две тенденции: первая – прогрессивное снижение альбумин/глобулинового коэффициента по мере развития ЭМХС с 1,4 до 0,6 ед. Вторая – постепенное угнетение синтетической деятельности периферического метаболизма, направленное на нормализацию соотношения между мелко- (альбумины) и грубодисперными (глобулины) фракциями белка, в нарушении которого немаловажную роль играют легкие. В качестве возможных причин белковых потерь и диспротеинемий в организме в целом можно указать на последствия развивающегося септического процесса и гиперметаболизма. При оценке этих колебаний высокоинформативным оказался раздельный расчет разности концентрации между СВК и АК с определением средней величины ВАР.

Выявленное высокое содержание СФ как в СВК, так и в АК на 14-е сутки заболевания достоверно свидетельствовало об истощении его катаболизма в организме, ведущую роль в котором играли легкие (таблица 3).

Таблица 3

Содержание фосфолипидов в различных пробах крови в норме и в динамике развития ЭМХС

Показатели проб крови	Серия опытов				
	контроль	1 сут	3 сут	7 сут	14 сут
СВК					
СФ, мкг. Ph	1,85±0,04	1,98±0,1	1,71±0,09	1,65±0,2	1,57±0,1
ФХ, мкг. Ph	1,147±0,016	0,872 ±0,06	0,742±0,04	0,692±0,07	0,684±0,11
ЛФХ, мкг.Ph	0,179±0,07	0,150±0,07	0,252±0,06	0,269±0,09	0,290±0,07
ФЭА, мкг.Ph	0,137±0,06	0,556±0,01	0,395±0,06	0,378±0,07	0,303±0,09
СФМ,мкг.Ph	0,387±0,05	0,402±0,12	0,321±0,09	0,311±0,05	0,293±0,07
АК					
СФ, мкг. Ph	1,93±0,02	1,72±0,06*	1,64±0,06	1,47±0,08	1,35±0,07*
ФХ, мкг. Ph	1,03±0,01***	0,732±0,01*	0,768±0,01	0,727±0,01	0,731±0,01*
ЛФХ, мкг.Ph	0,213±0,04	0,162±0,03	0,231±0,05	0,179±0,01	0,170±0,01*
ФЭА, мкг.Ph	0,256±0,01	0,400±0,07	0,362±0,04	0,304±0,01	0,221±0,01*
СФМ,мкг.Ph	0,427±0,07	0,426±0,11	0,279±0,11	0,260±0,02	0,228±0,01*

Примечание: *– различия относительно данных группы СВК значимы (* – $P<0,05$, *** – $P<0,001$)

Выявленное липопексическое отношение легких у животных контрольной серии подтверждают известные данные. Однако при воспроизведении гнойно-септического процесса в организме обнаружен факт корригирующей функции легких по отношению к данному субстрату, а именно уменьшение содержания ФХ в СВК на 1–3-и сутки заболевания, вероятно, что было связано с уменьшением его поступления из периферического депо (жировая ткань, печень, кишечник) вследствии прогрессирования процессов, связанных с гиперметаболизмом. При этом легкие, физиологически уменьшая липопексию, поддерживают уровень фосфолипидов в АК в пределах контрольных величин. Данное явление, по нашему мнению, можно рассматривать как компенсаторную реакцию метаболической активности легких в этот срок.

Определение уровня СФ в крови на 7–14-е сутки патологического процесса показало, что в этот срок уменьшение ВАР связано со структурными изменениями легочной паренхимы, характеризующимися захватом все новых и новых участков данного органа. Это обстоятельство неумолимо приводило к развитию венозной и артериальной гипофосфолипидемии в этот и последующие сроки исследования.

При анализе динамики показателей фосфолипидного спектра крови можно отметить, что тенденция к увеличению уровня фракций лизофосфатидилхолина (ЛФХ), сфингомиелина (СФМ) и фосфатидилэтаноламина (ФЭА) в СВК на 1-е сутки воспроизведения ЭМХС носит защитный (компенсаторный) характер. При этом содержание СФ увеличивается в СВК, несмотря на значительное снижение концентрации ФХ. По-видимому, процессы гипореактивности организма у кроликов на 1-е сутки заболевания были хорошо выражены. Самые низкие функциональные возможности наблюдались у кроликов на 7-е сутки заболевания (декомпенсация). В этот срок, а также на 14-е сутки патологического процесса на фоне значительного уменьшения содержания ФХ, СФМ в СВК отмечалась тенденция к снижению уровня ЛФХ в АК с увеличением его потребления легочной тканью соответственно на 33 и 41%. Кроме того, в эти сроки имело место также увеличение концентрации фракции ФЭА как в СВК, так и в АК за счет уменьшения его ВАР, достоверное снижение количества СФ, не нормализующееся даже на 14-е сутки патологического процесса. Такое соотношение обмена фракций фосфолипидов у кроликов, по-видимому, способствует генерализации гнойно-септического процесса и повреждению легочной ткани.

Несмотря на различную выраженность процессов, связанных с метаболической активностью легких в группах животных, по-видимому, происходит энергичное расходование жирных кислот за счет распада ФХ в печени под влиянием фермента ФЛП-$А_2$, который катализирует отщепление ненасыщенных жирных кислот, превращая ФХ в ЛФХ, тем самым, увеличивая концентрацию его в СВК. Однако у кроликов с прогрессирующей ЭМХС при увеличении уровня ФХ в АК, напротив, отмечалась тенденция к уменьшению содержания ЛФХ в АК вследствие увеличения его поглощения легочной тканью при гиперметаболизме, что, по-видимому, объясняется участием этой

фракции в метаболических процессах легких, а именно ЛФХ является важным предшественником насыщенного ФХ в легких.

Не исключено также, что снижение уровня ФХ в СВК у этих животных объясняется, по-видимому, активацией лецитинхолестеринацил-трансферазы, которая катализирует реакцию переноса жирных кислот с ФХ на холестерин, при дефиците ФХ субстратом данного фермента становится ЛФХ. Это обстоятельство и объясняет тенденцию к снижению содержания ЛФХ в АК у животных с ЭМХС. Снижение концентрации ФХ в сыворотке СВК связано с нарушением синтеза его в печени, которая страдает при ЭМХС вследствии истощения процессов, связанных с гиперметаболизмом от генерализации гнойно-септического процесса и инфекционно-токсических факторов. Тенденция к повышению уровня ФЭА как в СВК, так и в АК у кроликов объясняется, по-видимому, участием этой фракции в процессах коагуляции. Процессы гиперметаболизма и истощение их компенсаторных возможностей у кроликов с ЭМХС приводят к изменениям содержания СФМ в крови. Однако с учетом того обстоятельства, что в составе СФМ имеются насыщенные жирные кислоты, даже при развитии гиперметаболических преобразований теоретически данная фракция фосфолипидов становится менее активной в обменных реакциях.

Подводя итоги этим исследованиям, можно отметить, что полученные результаты однозначно свидетельствуют о нарушениях метаболической функции легких, ее активности в метаболических процессах при ЭМХС. При этом роль самих легких определяется степенью их поражения и состоянием периферического метаболизма в свете происходящих гиперметаболических процессов. Проводя параллели между органным обменом МК и ПВК в легких в контроле и при ЭМХС, можно отметить ряд интересных моментов: легкие в норме имеют аэробный путь гликолиза, что подтверждается обратной корреляцией между уровнем содержания глюкозы и ПВК ($r=-0,784$), а также характером отношения к ним легких (ВАР). Данные углеводного обмена в 1-е сутки развития ЭМХС свидетельствуют об увеличении промежуточных продуктов гликолиза – ПВК и МК, что может указывать на усиление гликолитических процессов как в легком, так и в организме в целом. На 3-и сутки развития патологического процесса нарастание уровня этих метаболитов прекращалось, и отмечалось некоторое их снижение в виде тенденции к выравниванию. Однако по сравнению с контрольной серией опытов полного возврата не наступало, и в последующем вновь отмечался прирост содержания МК и ПВК. Повторно установленная закономерность статистически значимого ($p<0,05$) возрастания уровня метаболитов сочеталась с неуклонным снижением ВАР глюкозы. Эти данные могут быть истолкованы как результат выраженного распада углеводов в легких. Преобладающее значение прироста МК свидетельствует о переходе на гликолитический путь распада. Особое значение имеет оценка ВАР по изученным показателям. В 1-е сутки развития ЭМХС наблюдались более высокие цифры МК и глюкозы в СВК.

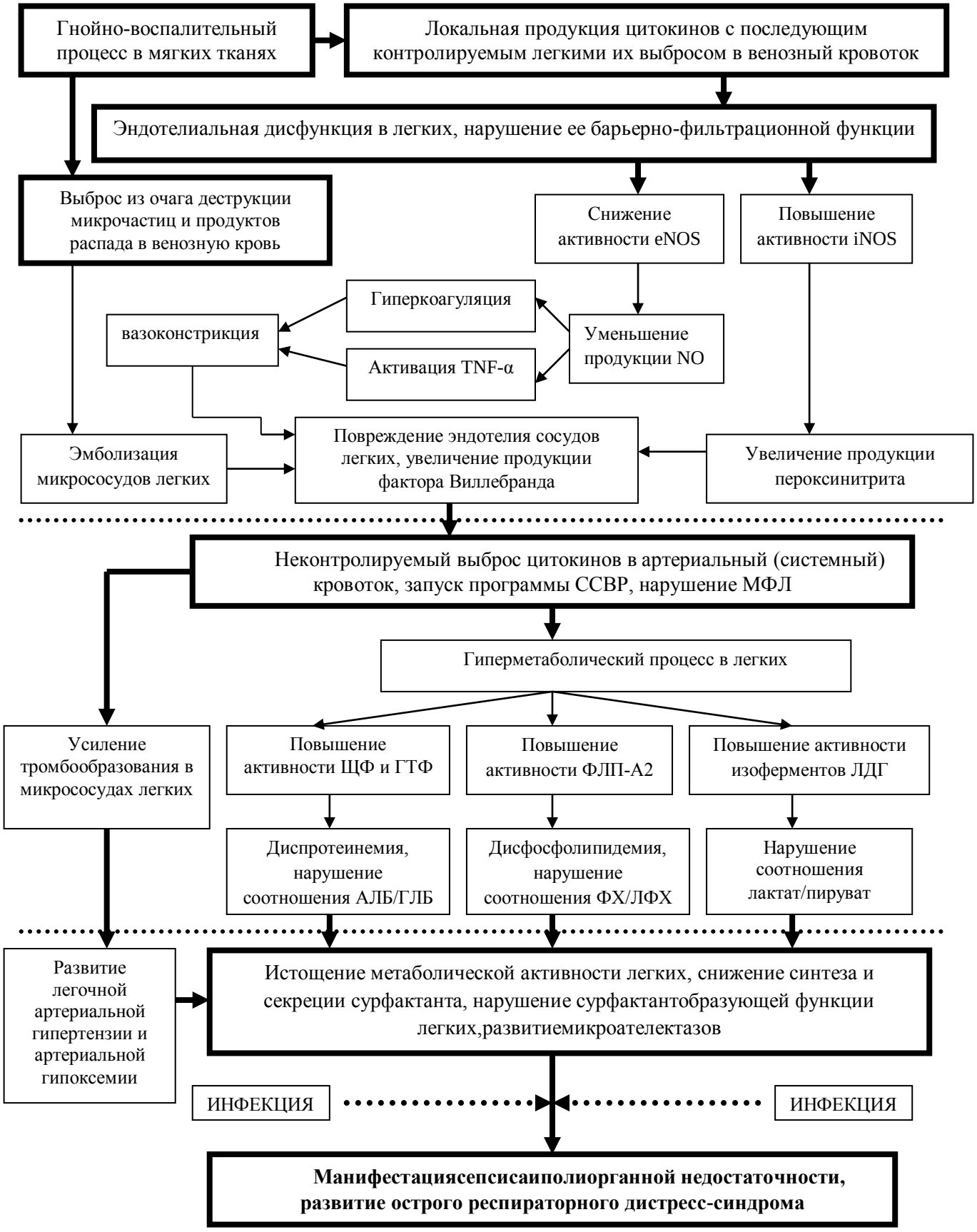


Рис. 3. Патогенез нарушения нереспираторной функции легких при развитии хирургического сепсиса

Это обстоятельство было связано с развитием гипоксии мозга и сердца, являющихся наиболее существенными для организма и при сохранении их метаболической функции по типу фильтра. В дальнейшем на 3-и сутки заболевания, когда общий уровень глюкозы продолжает уменьшаться (по-видимому, имеет место значительное снижение запасов лабильной энергии), повышается выброс глюкозы из легкого (ВАР приобретает «плюсовое» значение), да и МК уже не захватывается легкими.

На 1–3-и сутки развития патологического процесса различия в фосфолипидном спектре сурфактанта по сравнению с контролем были недостоверными. У животных с ЭМХС на 7–14-е сутки патологического процесса отмечались достоверные различия в содержании СФ, ФХ и ЛФХ: снижен уровень СФ, особенно ФХ, более высокое, чем в предыдущие сроки исследований содержание ЛФХ. Это объясняется тем, что в генезе генерализации гнойно-воспалительного процесса с разрушением легочного барьера имеют значения не только рестриктивные процессы, но и метаболические нарушения. При этом на первый план выступают причинно-следственные отношения между нарушениями НФЛ и состоянием сурфактантной системы легких. Хотя данные литературы не дают на сегодняшний день определенного ответа на вопрос, что является первичным: дефицит сурфактанта или нарушение НФЛ, несомненно одно: эти два процесса тесно взаимосвязаны. В результате проведенных нами экспериментальных исследований мы получили неопровержимые доказательства того, что сурфактант-дефицитное состояние у животных с ЭМХС является прямым следствием нарушения НФЛ. Между тем, как было отмечено выше, нарушение НФЛ является одним из главных звеньев в патогенезе заболеваний органов дыхания, включая патологию сурфактантной системы легких. В данном аспекте сурфактант образующая функция легких приобретает особое значение в поддержании компенсаторно-приспособительных процессов органов дыхания при прогрессировании синдрома острого повреждения легких, нарушение которых под влиянием отрицательных факторов – микробных токсинов, медиаторов воспаления и патофизиологических сдвигов в синтезе сурфактанта обусловливает генерализацию процесса, развитие полиорганной недостаточности и высокую смертность (рис. 3).

В пятой главе диссертации **«Патофизиологические аспекты взаимосвязи изменений нереспираторных функций легких при развитии хирургического сепсиса»** проведен анализ и дано экспериментальное обоснование взаимосвязи нарушений нереспираторных функций легких в динамике развития ЭМХС, роли и места НФЛ в патогенезе хирургического сепсиса, а также клиническое значение экстраполирования результатов экспериментальных исследований.

Итогом решения поставленных задач по прогнозированию развития хирургического сепсиса явилось построение модели данного заболевания с наиболее благоприятным и неблагоприятным клиническим течением, которая описывает закономерности изменения НФЛ при данной патологии. Среди наиболее информативных показателей модели, характеризующих состояние

НФЛ, для прогноза клинического исхода были отобраны те, которые в динамике течения процесса статистически значимо отличались от показателей неблагоприятного исхода (развитие сепсиса и летальный исход). Это явилось основой для разработки программного модуля – шкалы оценки состояния НФЛ и прогнозирования его развития «Sepsis». Данная инновационная разработка позволяет прогнозировать развитие хирургического сепсиса, а также определять степень нарушения именно барьерно-фильтрационной функции легких в динамике развития данного патологического процесса (рис. 4).

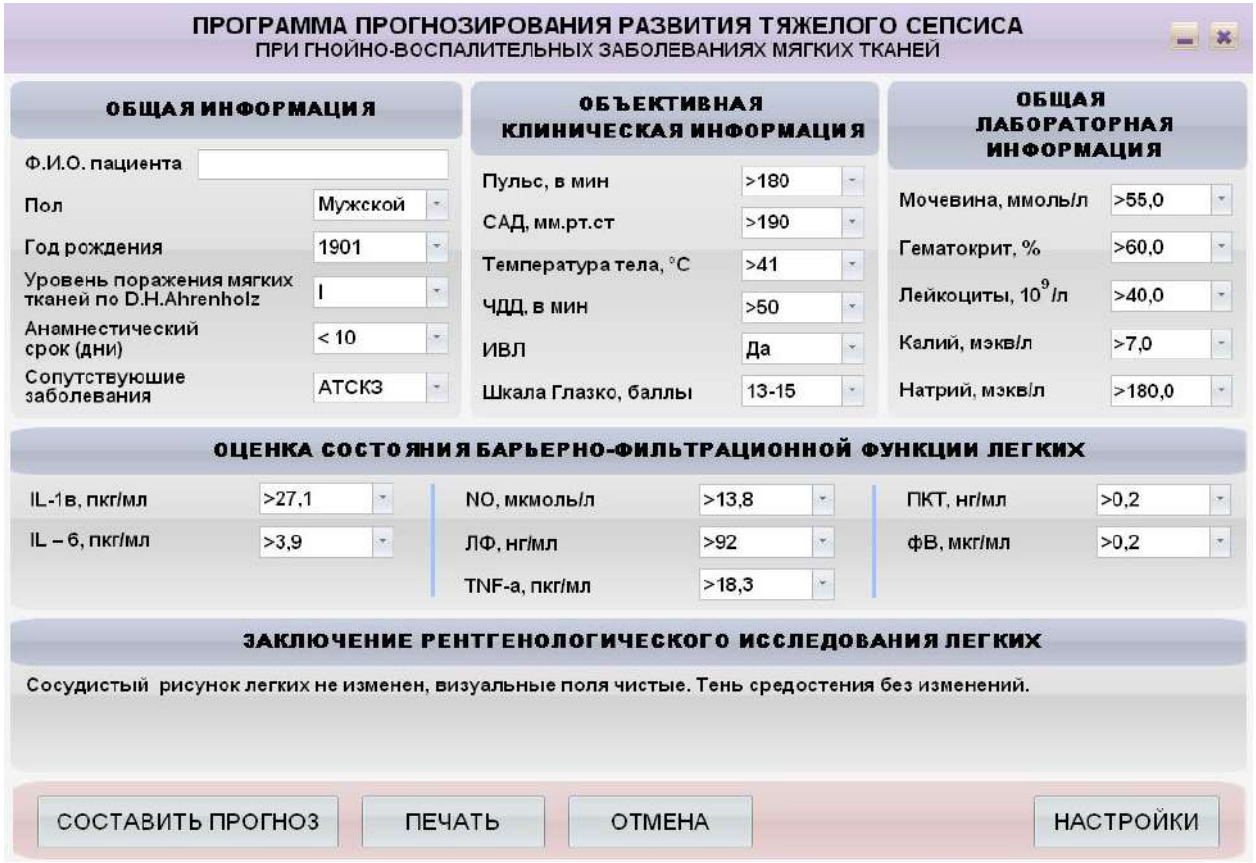


Рис. 4. Общий вид программы прогнозирования сепсиса.

Мы установили, что нарушение НФЛ проходит три фазы, что в зависимости от результатов клинико-рентгенологических и лабораторных тестов имело конкретное градационное цифровое значение.

Нормальное состояние без признаков недостаточности НФЛ – до 12,5 ед., легкое течение с компенсированной степенью недостаточности НФЛ – 12,6–26,0 ед., течение средней тяжести с субкомпенсированной степенью недостаточности НФЛ – 26,1–48,9 ед., тяжелое течение с декомпенсированной степенью недостаточности НФЛ – более 49 ед. Корреляционный анализ зависимости показателей активности НФЛ и экстраполирование результатов, полученных на основании использования разработанной прогностической программы с определением степени недостаточности НФЛ, позволили установить, что генерализация гнойно-воспалительного процесса возможна при достижении уровня индекса 48,9 ед. Иными словами, срыв компенсаторных возможностей НФЛ, переходящий в декомпенсацию ее возможностей, является

стартовым для развития тяжелого сепсиса. Мы также установили, что нарушение НФЛ проходит три фазы, что в зависимости от результатов клинико-рентгенологических и лабораторных тестов имело конкретное градационное цифровое значение. Нормальное состояние без признаков недостаточности НФЛ – до 12,5 ед., легкое течение с компенсированной степенью недостаточности НФЛ – 12,6–26,0 ед., течение средней тяжести с субкомпенсированной степенью недостаточности НФЛ – 26,1–48,9 ед., тяжелое течение с декомпенсированной степенью недостаточности НФЛ – более 49 ед.

Корреляционный анализ зависимости показателей активности НФЛ и экстраполирование результатов, полученных на основании использования разработанной прогностической программы с определением степени недостаточности НФЛ, позволили установить, что генерализация гнойно-воспалительного процесса возможна при достижении уровня индекса 48,9 ед. Иными словами, срыв компенсаторных возможностей НФЛ, переходящий в декомпенсацию ее возможностей, является стартовым для развития тяжелого сепсиса. Различная степень нарушения НФЛ была выявлена при оценке диагностического теста у больных в момент поступления в клинику: у 30 (40,5%) больных отмечались декомпенсаторные нарушения; субкомпенсированная недостаточность НФЛ – у 23 (31,1%); компенсированная – у 16 (21,6%). Среди них преобладал некротический фасциит обоих типов.

При анализе распределения больных с различными формами клинического проявления сепсиса в день поступления в клинику выявлено преобладание выраженных нарушений НФЛ. Суб- и декомпенсированные проявления этих нарушений отмечались более чем у половины (71,6%) всех обследованных. С другой стороны, при отсутствии четких клинических признаков проявления генерализации хирургической инфекции мы впервые выявили недостаточность НФЛ, что подтверждало результаты наших экспериментальных исследований.

Оценка у больных клинических проявлений сепсиса и степени нарушения НФЛ определила их диагностическую ценность. У 47 (63,5%) больных с тяжелыми формами гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей был выявлен истинно положительный результат диагностического теста. Такой же результат получен у всех 14 больных синергическим целлюлитом с миозитом и у 7 пациентов с гангреной Фурнье. Хотя доля пациентов с некротическим фасциитом 1-го типа была самой большой (18 больных – 38,3%), тем не менее, внутри подгруппы данная нозологическая форма не была однозначной. Такое же проявление диагностического теста отмечалось у больных некротическим фасциитом 2-го типа, при этом внутри нозологической группы она была у меньшей половины обследованных. Результат тестирования у трети больных был ложноположительным, полученный у одинакового числа пациентов с некротическим фасциитом 1-го и 2-го типов (по 11 пациентов). Истинно отрицательные результаты наблюдались у 5 (6,8%) больных некротическим фасциитом 1-го и 2-го типов. Ложноотрицательных результатов в наших исследованиях не было.

Таким образом, оценка достоверности показателей степени нарушения нереспираторной функции легких и клинических проявлений сепсиса выявила

преобладание истинно положительных результатов, что подтверждает патогенетическую взаимосвязь между генерализацией процесса и функциональными возможностями легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам докторской диссертационной работы «Нереспираторная функция легких при хирургическом сепсисе» на соискание учёной степени доктора медицинских наук (DSc) можно сделать следующие выводы.

1. Оптимальной моделью хирургического сепсиса является воспроизведение его на фоне сниженной реактивности подопытных животных с созданием тяжелой формы гнойно-воспалительного заболевания мягких тканей. Это позволило повысить воспроизводимость модели с 31,5 до 87,7% и уменьшить летальность животных в ранние сроки опытов с 68,5 до 12,3%.

2. Морфологическая структура легочной ткани в динамике развития сепсиса характеризуется стадийными изменениями, усугубление которых имеет прямую корреляционную связь со сроками развития патологического процесса: на 1–3-и сутки – застойные явления в микроциркуляторной системе легких вследствии эмболизации микрососудов легких; на 7–10-е сутки – появление тромбов в микрососудах легких, скопление в них лейкоцитов, появление отека интерстициальной ткани; на 14-е сутки – появление диссеминированных микроателектазов, расширение межэндотелиальных капиллярных промежутков.

3. Патогенетическая роль барьерно-фильтрационной функции легких обусловлена способностью в ранние сроки развития хирургического сепсиса регулировать цитокиновый каскад провоспалительных медиаторов в эндотелиальной системе легочного бассейна за счет своей аседизационной способности. Функциональные возможности барьерно-фильтрационной функции легких определяются их влиянием на стадии цитокиновой реакции: локальная продукция цитокинов, переходящая в «малый» выброс цитокинов в венозный кровоток (1–3-и сутки) и неконтролируемого выброса цитокинов в системный артериальный кровоток (7–14-е сутки) с запуском программы синдрома системной воспалительной реакции.

4. В экспериментальных исследованиях выявлено, чем активнее происходит выброс провоспалительных цитокинов в смешанную венозную кровь, тем выраженнее проявляются нарушения показателей, характеризующих в смешанной венозной и артериальной крови NO-систему. Первые изменения нарушений NO-системы в смешанной венозной и артериальной пробах крови наблюдаются уже в ранние сроки (на 1–3-и сутки) моделирования сепсиса. Прогрессирование гнойно-септического процесса приводит к необратимым изменениям NO-системы в артериальной и смешанной венозной крови. В артериальной крови депрессия NO происходит на фоне угнетения eNOS и повышения активности iNOS, увеличения концентрации $ONOO^-$.

5. Для хирургического сепсиса характерны гиперметаболические процессы в легких, приводящие к нарушению соотношения фракций суммарных

фосфолипидов в артериальной крови, обусловленному повышением активности фосфолипазы A_2 в легких (высокая разница ВАР). Выявляемое при этом увеличение поглощения легкими лизофосфатидилхолина на 34% на 7-е сутки и на 40% на 14-е сутки развития патологического процесса свидетельствуют о его накоплении в данном органе по мере прогрессирования заболевания. На этом фоне отмечается снижение содержания альбуминов и пирувата в артериальной крови, компенсируемое увеличением содержания α_1- и γ-глобулинов, лактата, что приводит к снижению альбумин/γ-глобулинового коэффициента с 3,5 до 1,3 и увеличению соотношения лактат/пируват с 1 до 2,2 в терминальной фазе процесса.

6. На 7–14-е сутки экспериментальной модели хирургического сепсиса имеет место нарушение биохимических параметров сурфактантной системы легких. При этом на фоне уменьшения доли суммарных фосфолипидов (в 1,8 раза) и фосфатидилхолина (в 2,8 раза) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа имеет место увеличение доли лизофосфатидилхолина (в 5,5 раза), накопление которого способно оказывать разрушающее влияние на окружающие мембранные структуры. Эти изменения тесно коррелируют с одноименными показателями в смешанной венозной ($r=0,893$) и артериальной пробах крови ($r=-0,993$).

7. При хирургическом сепсисе отмечаются этапные (компенсированная, суб- и декомпенсированная) и сочетанные нарушения барьерно-фильтрационной, метаболической, сурфактант образующей функций легких, которые следует расценивать как недостаточность нереспираторной функции легких, способствующие развитию острого респираторного дистресс-синдрома, генерализации септического процесса, развитию тяжелого сепсиса, полиорганной недостаточности и гибели больного. Пусковым этапом в развитии нарушений нереспираторной функции легких необходимо считать нарушение ее барьерно-фильтрационной функции в виде эндотелиальной дисфункции.

8. Оптимальным показателем прогнозирования развития хирургического сепсиса является интегрированный коэффициент степени недостаточности нереспираторной функции легких, который в зависимости от величины коэффициента имеет три степени поражения: 12,6–26,0 ед. – компенсированная, соответствующая эндотелиальной дисфункции в легких, нарушениям ее барьерно-фильтрационной функции, 26,1–48,9 ед. – субкомпенсированная, соответствующая неконтролируемому выбросу цитокинов в системный (артериальный) кровоток, запуску программы синдрома системной воспалительной реакции и гиперметаболическим процессам в легких, 49 ед. и более – декомпенсированная, соответствующая истощению метаболической активности легких, нарушению синтеза и секреции сурфактанта, развитию тяжелого сепсиса и полиорганной недостаточности.

SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE SCIENTIFIC DEGREES DSc.27.06.2017.Tib.30.03 AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

AZIZOV YORKIN KHUSANOVICH

NON-RESPIRATORY FUNCTION OF LUNGSIN SURGERYCAL SEPSIS

14.00.16 –Normal and pathological physiology

DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF (DSc) MEDICAL SCIENCES

TASHKENT – 2019

The theme of doctoral dissertation is registered at Higher Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.2.PhD/Tib169.

The doctoral dissertation is carried out atTashkent medical academy.

The abstract of the dissertation is posted in two (uzbek, russian and english(resume)) languages on the website of the Scientific Council (www.tma.uz) and on the website of «Ziyonet» information and education portal at (www.ziyonet.uz).

Scientific consultant:	**Okhunov Alisher Oripovich** Doctor of Medicine, professor
Official opponents:	**Zokirov Yorkin Uzuyevich** Doctor of Medicine, professor
	Utamyshev Ravshan Gulyamovich Doctor of Medicine
	Khudoiberdiev Shukhrat Nurmatovich Doctor of Medicine
The leading organization:	**International Kazakh-Turkish University**

The defence will take on «_____» _____ 2019 at _____ at the meeting of Scientific Council No DSc.27.06.2017.Tib.30.03 at the Tashkent medical academy (Address: 100109, Tashkent city, Farobi str., 2. Phone/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru)

The dissertation can be reviewed at the Information Resourse Center of the Tashkent medical academy (is registered under No._____). (Address: 100109, Tashkent city, Farobi str., 2. Phone/fax: (+99871) 150-78-14)

Abstract of dissertation sent out on «_____» _____ 2019 y.

(mailing report №: ____ on «_____» _____2019 y.)

G.I.Shaykhova
Chairman of the Scientific council awarding of scientific degrees, Doctor of sciences, professor

N.J.Ermatov
Secretary Scientific councilawarding scientific degrees, Doctor of sciences

B.U. Iriskulov
Chairman Scientific seminar under the Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of DSc thesis)

The aim of the researchwork: to determine the role and place of non-respiratory lung function in the pathogenesis of the development of surgical sepsis.

The object of the research work was experimental data from 47 outbred rabbits of both sexes weighing 1500–2500 g. and 74 patients with severe forms of purulent-inflammatory diseases of soft tissues that were examined and treated at the Republican Center of Purulent surgery and surgical complications of diabetes mellitus of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan in 2008-2011

The scientific novelty of the research work is as follows:

on the basis of comprehensive targeted research, for the first time from a new pathophysiological position, the fundamental and applied significance of NFL impairments in the development of surgical sepsis due to staged, and in severe forms of the disease, a combined impairment of barrier-filtration, metabolic and surfactant generating lung functions;

it was revealed that the failure of the NFL in surgical sepsis occurs against the background of a phased reorganization of the morphological structure of this organ in the form of transient, borderline and irreversible changes;

criteria for early diagnosis and prediction of the development of surgical sepsis were developed and substantiated, based on the integral determination of the degree of NFL impairment using correlation-dependent values of the nitrooxidergic system, pro-inflammatory cytokines and predictors of generalized inflammation;

A new method of reproducing EMHS has been developed, the possibilities of its combination with improved models of severe forms of purulent-inflammatory diseases of soft tissues and methods of complex research of the NFL state are shown.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the assessment of non-respiratory lung function in the development of surgical sepsis:

methodical recommendation was introduced: “Sepsis. A modern view on a timeless problem” (reference number 8n-d / 243 of the Ministry of Health dated November 15, 2018). This methodical recommendation allows you to determine the severity of sepsis and predict the disease;

approved methodical recommendation: "The basis of evidence-based medicine clinical and experimental aspects of the treatment of sepsis" (reference number 8n-d / 243 of the Ministry of Health on November 15, 2018). This methodical recommendation contributes to a significant improvement in the quality of treatment of patients with surgical sepsis without exceeding the costs due to the targeted expenditure of material resources;

The methodical recommendation was approved: “Non-respiratory function of the lungs with different volumes of their resection” (reference No. 8n-d / 243 of the Ministry of Health dated November 15, 2018). This methodical recommendation helps to determine the degree of impaired metabolic function of the lungs with various volumes of their resection, and to improve the pathogenetic treatment of surgical sepsis.

The results of scientific research to identify the role and place of non-respiratory lung function in the development of surgical sepsis, improve early diagnosis, prediction and pathogenetic treatment are introduced into the work of health facilities of the Republic, in particular the Republican Center for Purulent Surgery and Surgical Complications of Diabetes Mellitus, in the activities of the Interuniversity Research Laboratory at the Tashkent Medical Academy (reference number 8n-z / 207 of the Ministry of Health dated November 23, 2018). Implementation of the results allowed to expand the understanding of the pathogenesis of surgical sepsis, determine the diagnostic and prognostic markers of this disease, develop options for pathogenetically substantiated therapy aimed at reducing mortality, individually for each patient choose the right treatment strategy, improve the results of treatment of this category of patients.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, conclusion, conclusions and references. The volume of the thesis is 188 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫ ХРАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I қисм (I часть, part I)

1. Охунов А.О., Азизов Е.Х., Бабаярова Ш.У., Саттаров И.С., Ачилова О.У. Хирургик сепсис этиотроп терапиясининг айрим мезонлари // Патология. Тошкент, 2010, № 2. – 94–96 б.

2. Бабаярова Ш.У., Охунов А.О., Сатторов И.С., Сайфуллаева С.А., Азизов Ё.Х. Активность системы оксида азота в артериальной и венозной крови легких после различных объемов их резекции // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 2010, № 1. – С. 89–92. (14.00.00; 8).

3. Охунов А.О., Азизов Е.Х., Бабаярова Ш.У., Саттаров И.С., Хасанова Н.К. Хирургик сепсис ривожланишида цитокинларнинг ўпкани респиратор бўлмаган фаолиятига таъсири // Ўзбекистон тиббиёти журнали. Тошкент, 2010, № 3. – 96–99 б. (14.00.00; 8)

4. Охунов А.О., Саттаров И.С., Саттаров О.Т., Азизов Е.Х. Экспериментал сепсис ривожланишида ўпкани респиратор бўлмаган фаолиятининг холати // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. Тошкент, 2011, № 1 – 41–44 бетлар. (14.00.00; 13).

5. Бабаджанов Б.Д., Охунов А.О., Саттаров И.С., Саттаров О.Т., Азизов Е.Х. Юмшоқ тўқима йирингли-яллиғланиш касалликлари оғир шаклларини ташхислаш ва даволаш усулларининг баъзи хусусиятлари // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. Тошкент, 2011, № 1. – 63–68 бетлар (14.00.00; 13)

6. Атаков С.С., Саттаров О.Т., Охунов А.О., Азизов Ё.Х., Бозарипов С.Ж., Сахобов Б.О. Хирургик сепсис билан хасталанган беморларни даволашда патогенетик ёндашув // Ўзбекистон тиббиёт журнали. Тошкент, 2011, № 1. – 26–31 бетлар. (14.00.00; 7).

7. Саттаров О.Т., Азизов Ё.Х., Охунов А.О., Бозарипов С.Ж., Сахобов Б.О., Атаков С.С.Ўткир респиратор дистресс-синдроми ривожланишида лактоферриннинг ўрни ва ахамияти // Ўзбекистон тиббиёт журнали. Тошкент, 2011, № 1. – 105–108 бетлар. (14.00.00; 7).

8. Охунов А.О., Саттаров О.Т., Атаков С.С., Азизов Е.Х., Бозарипов С.Ж. Активность специфических ферментов крови при хирургическом сепсисе // Журнал бюллетень ассоции врачей Узбекистана. Ташкент, 2011, №1.–С. 31–34. (14.00.00; 17).

9. Азизов Ё.Х., Охунов А.О., Саттаров О.Т., Сайфуллаева С.А., Бозарипов С.Ж., Саттаров И.С., Атаков С.С., Сахобов Б.О. Компенсаторно-приспособительные реакции нереспираторной функции легких при пневмоциррозе // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. Ташкент, 2011, № 2. – С. 21–24 (14.00.00; 13).

10. Охунов А.О., Саттаров О.Т., Атаков С.С., Азизов Е.Х., Бозарипов С.Ж. Обмен белковых фракций в легких при хирургическом сепсисе // Журнал бюллетень ассоции врачей Узбекистана. Ташкент, 2011, № 2. – С. 32–35. (14.00.00; 17).

11. Азизов Ё.Х., Саттаров О.Т., Охунов А.О., Бозарипов С.Ж., Сахобов Б.О., Атаков С.С. Ўпка нореспиратор фаолиятининг турли хил функционал имкониятларида конда прокалцитонин кўрсаткчиларининг хусусиятлари // Ўзбекистон тиббиёт журнали. Тошкент, 2011, № 2. – 82–84 б.. (14.00.00; 8).

12. Охунов А.О., Саттаров О.Т., Бозарипов С.Ж., Азизов Ё.Х., Атаков С.С., Сахобов Б.О. Нереспираторная функция легких при бронхолегочных заболеваниях // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. Ташкент, 2011, № 3. – С. 12–16. (14.00.00; 13).

13. Охунов А.О., Комарин А.С., Азизов Ё.Х., Бозорипов С.Ж., Зиякулов И.А. Роль и место эндотелиальной дисфункции в развитии патологии легких // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. Ташкент, 2011, № 4. – С. 15–24. (14.00.00; 13)

14. Азизов Ё.Х., Охунов А.А. Морфофункциональные особенности легких в динамике развития хирургического сепсиса в эксперименте // Медицинские новости. Минск, 2018, № 11 (290). – С. 74–76.

15. Azizov Y.H., Ohunov A.O., Azizova P.H. Metabolic activity of lungs in the development of an experimental model of surgical sepsis // European science review. – Vienna, 2018. - № 11-12. – P. 108-111.

II қисм (II часть, Part II)

16. Yorkin Azizov, Alisher Ohunov, Oybek Sattarov, Bahrom Sahobov, Soyibjon Bozaripov. Pulmonary barrier function in surgical sepsis // Medical and Health Science Journal, MHSJ academic publishing platforms.com issn: 1804–1884 (print) 1805–5014 (online). – 2011. – Vol. 7. – P. 81–84.

17. Охунов А.О., Саттаров О.Т., Азизов Е.Х., Зиякулов И.А., Сахобов Б.О. Специфические изменения содержания лактоферрина в различных пробах крови при экспериментальной модели острого респираторного дистресс-синдрома экстрапульмонального генеза // Врач аспирант. Воронеж, 2011, № 3.3 (46). – С. 445–449.

18. Саттаров О.Т., Азизов Ё.Х. Нереспираторная функция легких при их гнойно-воспалительных заболеваниях // Журнал Врач аспирант. Воронеж, 2011, № 1.1 (44). – С. 205–210.

19. Охунов А.О., Азизов Е.Х., Саттаров И.С., Бабаярова Ш.У. Роль и место нереспираторной функции легких в развитии цитокиновой реакции при экспериментальном сепсисе // Врач аспирант. Воронеж, 2010, № 2.2 (39). – С. 262–268.

20. Yorkin Azizov, Alisher Oxunov. Morphological characteristics of lungs in the dynamics of development of a new experimental model of surgical sepsis // Europen Medical Health and Pharmaceutical Journal.ISSN:1804-5804. – 2012. – Vol. 3. – P. 34–39.

21. Саттаров О.Т., Сахобов Б.О., Азизов Ё.Х. Особенности клинического течения тяжелых форм гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей // Тезисы научно-практической конференции «Дни молодых ученых» посвященной 20 годовщине независимости Республики Узбекистан. Ташкент, 2011. – С. 124–125.

22. Саттаров О.Т., Азизов Ё.Х., Бозарипов С.Ж. Барьерная функция легких при экспериментальном сепсисе // Тезисы научно-практической конференции «Дни молодых ученых» посвященной 20 годовщине независимости Республики Узбекистан. Ташкент, 2011. – С. 22–25.

23. Азизов Ё.Х., Саттаров О.Т., Охунов А.О. Патогенетические подходы в лечении больных с хирургическим сепсисом // Тезисы научно-практической конференции «Дни молодых ученых» посвященной 20 годовщине независимости Республики Узбекистан. Ташкент, 2011. – С. 86-87.

24. Бозарипов С.Ж., Саттаров О.Т., Азизов Ё.Х. Метаболическая активность легких прихирургическом сепсисе // Тезисы научно-практической конференции «Дни молодых ученых» посвященной 20-й годовщине независимости Республики Узбекистан. Ташкент, 2011. – С. 13-14.

25. Бозарипов С.Ж., Саттаров О.Т., Азизов Е.Х. Эндотелиальная дисфункция в легких при хирургическом сепсисе // Тезисы научно-практической конференции «Дни молодых ученых» посвященной 20 годовщине независимости Республики Узбекистан. Ташкент, 2011. – С. 14-15.

26. Сахобов Б.О., Саттаров О.Т., Азизов Е.Х. Способ моделирования синдрома системной воспалительной реакции // Тезисы научно-практической конференции «Дни молодых ученых» посвященной 20-й годовщине независимости Республики Узбекистан. Ташкент, 2011. – С. 23-24.

27. Сахобов Б.О., Саттаров О.Т., Азизов Ё.Х. Особенности этиотропной терапии тяжелых форм гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей // Тезисы научно-практической конференции «Дни молодых ученых» посвященной 20-й годовщине независимости Республики Узбекистан. Ташкент, 2011. – С. 125-126.

28. Azizov Y.H., Ermatov N.J. Non-respiratory function of lungsin supgerycal sepsis. // XLVIII Международная научно-проктическая конференция // Европейские научные исследования: инновации в науке, образовании и технологиях. London. Great Britain. 2019. –P. 38-39.

29. Azizov Y.H., Ermatov N.J. Pathophysiological aspects of the relationship changes nonrespiratory functions of the lungs with the development of surgical sepsis // LIV international Scientific and Practical Conference «International Scientific Review of the Problems and Prospects of Modern Science and Education» - Boston, USA, 2019. –P. 45-46.

30. Бабаджанов Б.Д., Охунов А.О., Азизов Ё.Х., Саттаров О.Т. «Программа – Шкала оценки состояние барьерной функции легких и прогнозирования развития сепсиса «Sepsis». // Свидетельство № DGU 02204 Патентного ведомства РУз на полезную модель программы для ЭВМ базы данных от 23.05.2011 года.

31. Охунов А.О., Азизов Ё.Х., Саттаров И.С., Саттаров О.Т. «Способ моделирования внелегочного острого респираторного дистресс-синдрома». // Положительное решение на изобретение № IAP 2010 0499 от 13.10.2010 г. Патентного ведомства РУз.

32. Азизов Ё.Х. «Способ профилактики развития легочной формы острого респираторного дистресс-синдрома». // Свидетельство на рационализаторское предложение № 586 от 10.08.2010 г.

33. Азизов Ё.Х. «Устройство для расширения торакотомной раны у мелких лабораторных животных». // Свидетельство на рационализаторское предложение № 590 от 10.11.2010 г.

34. Азизов Ё.Х. «Инкубационная игла для подачи ингаляционного наркоза мелким лабораторным животным» // Свидетельство на рационализаторское предложение № 591 от 10.11.2010 г.

35. Азизов Ё.Х. «Специальный пластмассовый пинцет для выполнения пульмонэктомии у мелких лабораторных животных». Свидетельство на рационализаторское предложение № 592 от 01.12.2010 г.

36. Азизов Ё.Х. «Усовершенствованный способ моделирования экспериментальной модели некротического фасциита». Свидетельство на рационализаторское предложение № 588 от 20.12.2010 г.

37. Азизов Ё.Х. «Устройство для подачи ингаляционного наркоза мелким лабораторным животным». Свидетельство на рационализаторское предложение № 589 от 20.12.2010 г.

38. Азизов Ё.Х. «Способ коррекции нереспираторной функции легких при тяжелом сепсисе». Свидетельство на рационализаторское предложение № 601 от 04.04.2011 г.

39. Азизов Ё.Х. «Усовершенствованный способ моделирования синдрома системной воспалительной реакции». Свидетельство на рационализаторское предложение № 602 от 04.04.2011 г.

40. Бабаджанов Б.Д., Охунов А.О., Саттаров О.Т., Бозарипов С.Ж., Азизов Ё.Х. Сепсис. Тушунчадан давосигача // Методические рекомендации. Ташкент, 2011. – 17 с.

41. Охунов А.О., Азизов Ё.Х., Саттаров И.С., Бабаярова Ш.У. Основы доказательной медицины клинико-экономических аспектов лечения сепсиса // Методические рекомендации. Тошкент, 2006. – 24 с.

42. Охунов А.О., Азизов Ё.Х., Саттаров И.С., Бабаярова Ш.У. Сепсис. Современный взгляд на нестареющую проблему // Методические рекомендации. Тошкент, 2006. – 28 с.

43. Охунов А.О., Азизов Ё.Х., Саттаров И.С., Фузаилова Ш.Ш., Бабаярова Ш.У. Нереспираторная функция легких при различных объемах их резекции // Методические рекомендации. Тошкент, 2010. – 22 С.

44. Охунов А.О., Азизов Ё.Х., Саттаров И.С., Бабаярова Ш.У., Фузаилова Ш.Ш., Сайфуллаева С.С. Метаболическая функция легких в норме и при пищевой нагрузке полиеном // Методические рекомендации. Тошкент, 2010. – 21 С.

45. Охунов А.О., Азизов Ё.Х., Саттаров О.Т. Механизмы компенсации нарушений метаболической функции легких при острых и хронических неспецифических заболеваниях органов дыхания // Монография. Тошкент, 2007. – 111 С.

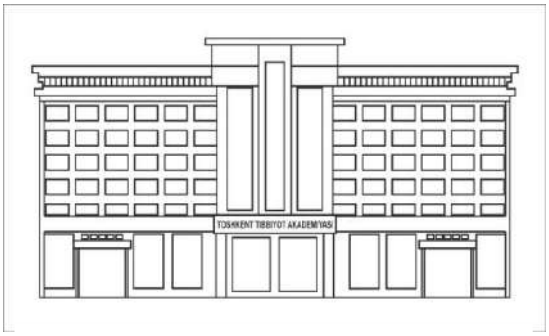
46. Охунов А.О., Азизов Ё.Х. Бариерная функция легких при хирургическом сепсисе // Монография. Тошкент, 2009. – 144 С.

47. Охунов А.О., Азизов Ё.Х., Саттаров О.Т. Нереспираторная функция легких при их гнойно-септических заболеваниях // Монография. Тошкент, 2010. – 168 С.

48. Охунов А.О., Азизов Ё.Х., Саттаров О.Т. Патогенетические звенья воздействия цитокиновой реакции организма на нереспираторную функцию легких // Монография. Тошкент, 2010. – 127 С.

49. Охунов А.О., Азизов Ё.Х., Бабаярова Ш.У. Метаболическая функция легких в торакальной хирургии // Монография. Тошкент, 2011. – 131 С.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
Журнали таҳририятида тахрирдан ўтказилди
(04 сентябр 2018 йил)



M U H A R R I R I Y A T V A N A S H R I Y O T B O ’ L I M I

Разрешено к печати:18 января 2019 года
Объем – 3.2 уч. изд. л. Тираж –001. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № сигнальный -2019. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru