

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ

Қўлёзма ҳуқуқи асосида

УЎК: 616-001]-08:611-94/571.27

АБДУРАХМАНОВ МАМУР МУСТАФАЕВИЧ.
РАХМОНОВ НУТФУЛЛО ХОЛИКОВИЧ

КУКРАК КАФАСИ ШИКАСТЛАНИШЛАРДА ИММУНОКОРЕКТИВ
ТЕРАПИЯ

МОНОГРАФИЯ

БУХОРО – 2024

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ

«ТАСДИҚЛАЙМАН»
ИЛМИЙ ТЕХНИК КЕНГАШ РАИСИ
_____ **Ш.К. АТАЖАНОВ**
« ____ » _____ **2024 й.**

АБДУРАХМАНОВ МАМУР МУСТАФАЕВИЧ.
РАХМОНОВ НУТФУЛЛО ХОЛИКОВИЧ

КУКРАК КАФАСИ ШИКАСТЛАНИШЛАРДА ИММУНОКОРЕКТИВ
ТЕРАПИЯ

МОНОГРАФИЯ

Бухоро – 2024

Тузувчилар:

Бухоро давлат тиббиёт институти Оилавий тиббиётда хирургик касалликлар кафедраси профессори: Абдурахманов Мамур Мустафаевич
РШТЁИМ Бухоро филиали Юрак қон-томир ва кукрак қаси жаррохлиги булими мудири PhD., Рахмонов Нутфулло Холиқович

Такризчилар:

1. Бухоро давлат тиббиёт институти Оториноларингология кафедраси ДСс., профессор Н.У.Нарзуллаев
2. Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси Иммунология ва инсон геномикаси институти лаборатория мудири т.ф.д. профессор Исмаилова А.А.

МУНДАРИЖА

ШАРТЛИ ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ.....	4
Аннотация	5
ГЛАВА I. КЎКРАК ҚАФАСИНИНГ ЎТКИР ШИКАСТЛАНИШЛАРИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ИММУН ТИЗИМНИНГ ДИСФУНКЦИЯСИ (адабиётлар шарҳи).....	15
§1.1. Кўкрак қаси жароҳатларининг йирингли-яллиғланиш асоратлари патогенези ҳақида замонавий қарашлар	15
§1.2. Кўкрак қаси жароҳатларининг йирингли-яллиғланишли ўпка асоратлари патогенезида иммунологик механизмларнинг роли.....	17
§1.3. Кўкрак қаси шикастланишларида иммун-яллиғланиш дисфункциясининг ривожланишида апоптознинг роли.....	29
§1.4. Кўкрак қаси шикастланган беморларни комплекс даволашда, эрта иммун коррекцияловчи даволаш, йирингли-яллиғланиш асоратларини олдини олиш ва даволаш.....	33
II. БОБ КЎКРАК ҚАФАСИ ШИКАСТЛАНИШИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА	

ИММУН-ЯЛЛИҒЛАНИШ ДИСФУНКЦИЯСИ КЎРСАТКИЧЛАРИ.....	52
§2.1. Кўкрак қафаси шикастланган беморларда туғма ва адаптив иммун жавоб регуляциясининг бузилиши.....	53
§2.2. Шок билан асоратланган кўкрак қафаси шикастланишларида цитокин статусидаги силжишлар.....	55
§2.3. Кўкрак қафасининг оғир шикастланиши ва ўткир қон йўқотишдан кейинги дастлабки соатларда IL-1Ra, TNF-α ва кортизолининг қон зардобидаги даражасини аниқлаш натижалари.....	66
III. БОБ КЎКРАК ҚАФАСИ ШИКАСТЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ТУҒМА ИММУНИТЕТНИНГ ИММУНОКОМПЕТЕНТ ҲУЖАЙРАЛАРИНИНГ АПОПТОЗИ.....	71
§3.1. Кўкрак жароҳати ва йирингли-яллиғланишли ўпка асоратлари бўлган беморларда апоптотик лимфоцитлар сонини аниқлаш.....	72
§3.2. Кўкрак қафаси шикастланиши билан боғлиқ, йирингли-яллиғланиш асоратларида веноз қондаги апоптотик моноклеарлар миқдори.....	76
§3.3. Ўпканинг йирингли-яллиғланиш жараёнлари билан асоратланган кўкрак травмаси бўлган беморларнинг веноз қонида ўлик лейкоцитлар сони.....	81
IV. БОБ КЎКРАК ҚАФАСИ ШИКАСТЛАНИШЛАРИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ЙИРИНГЛИ-ЯЛЛИҒЛАНИШ АСОРАТЛАРИНИНГ ОЛДИНИ ОЛИШ ВА ДАВОЛАШДА ИММУН КОРРЕКЦИЯЛОВЧИ ДАВОНИНГ РОЛИ.....	91
§4.1. Кўкрак қафаси шикастланган беморларда ўпканинг йирингли-яллиғланиш асоратларининг олдини олиш ва даволашда иммун модуляцияловчи таъсирга эга препаратларни қўллаш.....	93
§4.2. Кўкрак қафаси шикастланиши бўлган беморларда иммун коррекцияловчи даволаш фонида прокалцитонининг ташхисот қиймати.....	101
ХОТИМА.....	104
Фойдаланилган адабиётлар.....	119

АННОТАЦИЯ

В данной монографии обобщены литературные и собственные данные о роли модулированной иммунокоррекции с целью снижения случаев инфекционных осложнений у пациентов после тяжелой травмы грудной клетки. Ранняя модулированную иммунотерапия в течение первых суток после госпитализации пациентов данной категории способствует сбалансированию физиологических и патологических иммунных реакции на тяжелую травму грудной клетки. Методические рекомендации предназначены для травматологов, иммунологов, клиницистов, а также магистрантов и студентов медицинских вузов.

ANNOTATSIYA

Ushbu monografiyada ko'krak qafasining og'ir shikastlanishidan keyin bemorlarda yuqumli asoratlarni kamaytirish uchun modulyatsiyalangan immunokorreksiyaning roli haqidagi adabiyotlar va o'z ma'lumotlarimiz jamlangan. Ushbu toifadagi bemorlarni kasalxonaga yotqizishdan keyin dastlabki 24 soat ichida erta modulyatsiyalangan immunoterapiya ko'krak qafasining og'ir shikastlanishiga fiziologik va patologik immunitet reaksiyalarini muvozanatlashga yordam beradi. Uslubiy tavsiyalar travmatologlar, immunologlar, klinisistlar, shuningdek, tibbiyot oliy o'quv yurtlari bakalavriatlari va talabalari uchun mo'ljallangan.

ABSTRACT

This monograph summarizes literature and our own data on the role of modulated immunocorrection in order to reduce the incidence of infectious complications in patients after severe chest trauma. Early modulated immunotherapy during the first day after hospitalization of patients in this category helps to balance the physiological and pathological immune responses to severe chest trauma. The guidelines are intended for traumatologists, immunologists, clinicians, as well as graduate and undergraduate students of medical universities.

ШАРТЛИ ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ

КҚТ	- Кўкрак қафаси травмаси
ТЯЖС	- Тизимли яллиғланиш жавоб синдроми
ШШБ	- Шикастланишнинг шокогенлиги баллари
ИФН	- Интерферон
TNF-α	- Ўсма некрози альфа-омили
IL	- Интерлейкин
Ig	- Иммуноглобулин
ГМДП	- Глюкозаминилмурамилдипептид
КҚЁЖ	- Кўкрак қафаси ёпиқ жароҳати
ЙЯЎА	- Йиринги – яллиғланиш ўпка асорати
ПКТ	- Прокальцитонин
ТНК	- Тетразолий нитрокўки
ГМДП	- Дифференцирлаш кластери
7AAD	- Тизимли яллиғланиш
ИКД	- Иммун коррекцияловчи даво
CARS	- Компенсатор яллиғланишга қарши жавоб синдроми
ИЛИ	- Интоксикациянинг лейкоцитар индекси
ЎСВ	- Ўпканинг сунъий вентилляцияси
ПОЕ	- Полиорганли етишмовчилик
CD	- Дифференцирлаш кластери

І.БОБ КҰКРАК ҚАФАСИНИНГ ҰТКИР ШИКАСТЛАНИШЛАРИ БҰЛГАН БЕМОРЛАРДА ИММУН ТИЗИМНИНГ ДИСФУНКЦИЯСИ (адабиётлар шархи)

§ 1.1. Кўкрак қафаси жароҳатларининг йирингли-яллиғланиш асоратлари патогенези ҳақида замонавий қарашлар

Травматизм ҳозирги кунда энг кўп учрайдиган тиббий ва ижтимоий муаммолардан бири ҳисобланади, бу унинг эпидемиологиясига боғлиқ бўлиб, асосан ёш, меҳнатга лаёқатли ёшдаги пациентлар зарарланади, ўлим ва ногиронликнинг юқори даражаси кузатилади [96]. Жароҳатларнинг умумий тузилишида КҚШ 25% ни ташкил қилади. КҚШ олдинги травмаси ва травмадан кейинги иммун дисфункцияси билан боғлиқ бўлган юқумли асоратларнинг юқори даражаси билан бирга келади, бу жараёнга ҳаётий зарур аъзоларнинг жараёнги жалб қилиниши ёки шикастланиш даражаси билан боғлиқ. ТЯЖС билан боғлиқ фаоллашув жараёнлари КҚШга иммун жавобнинг ривожланишининг биринчи босқичида содир бўлади. 1991 йилда Америка пульмонологлар коллежи ва критик тиббиёт мутахассислари жамиятининг (ACCP/SCCM) анжуманида, ТЯЖС, сепсис, оғир сепсис ва септик шок ташхисоти мезонлари ва таснифи тавсифланган [71]. ТЯЖС инфекция, травма, жарроҳлик ва бошқ. каби ташқи омиллар таъсирига организмнинг тизимли муносабати билан тавсифланади.

ТЯЖС қуйидаги 2 ёки ундан ортиқ хусусиятларнинг мавжудлиги билан намоён бўлади:

- гипертермия (тана ҳарорати $>38^{\circ}\text{C}$) ёки гипотермия (тана ҳарорати $<36^{\circ}\text{C}$);
- тахипноэ (нафас олиш тезлиги > 20 дақиқада) ёки гипокапния ($\text{PaCO}_2 < 32$ мм сим. уст);
- тахикардия (юрак қисқаришлари сони > 90 1 дақиқада);
- қонда лейкоцитоз ($> 12 \times 10^9/\text{л}$) ёки лейкопения ($< 4 \times 10^9/\text{л}$) ёки 10% дан ортиқ ёш етилмаган шаклларнинг мавжудлиги.

Массив қон йўқотиш нафақат қоннинг шаклли элементларининг бир қисмини, балки иммун жавобнинг гуморал омилларининг ҳам сезиларли йўқотилиши билан бирга кечади. Юқумли асоратларнинг ривожланишининг патогенетик механизмини ўрганиш ва КҚШдан кейин организмнинг функционал тизимларини бошқариш, гормонлар, цитокинлар, оксиллар, регулятор пептидлар, антимикроб пептидлар ва бошқалар каби гуморал омилларнинг ўзаро боғлиқлигини ўрганиш. муҳим аҳамиятга эга.

Ҳозирги вақтда КҚШ плевра бўшлиғи органларининг шикастланиши кўшилиши билан кечувчи узоқ муддатли тизимли патология сифатида тавсифланади [7; 153], бу яллиғланишни қўлловчи ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг маҳаллий ва тизимли ишлаб чиқарилиши жараёнини бошлаб беради. Ушбу жараён яллиғланишни қўлловчи ёки яллиғланишга қарши цитокинлар концентрациясининг доимий ёки вақтинчалик устунлик қилиши билан давом этади, бунга кўра касалликнинг маълум бир босқичида маълум клиник кўринишларнинг мавжудлиги ёки йўқлиги аниқланади. Шунга кўра, сўнгги ўн йилликларда олимлар оғир кечувчи ўткир КҚШ ривожланишида иммун тизимининг ҳолатини ва уларнинг юқумли асоратларини ўрганишнинг ролини [29; 70;], шунингдек цитокинларнинг ТЯЖС ва беморларнинг ушбу контингентда полиорганли етишмовчиликнинг (ПОЕ) ривожланишига таъсирини ўрганишнинг аҳамиятини жадал муҳокама қилмоқдалар [3;]. Таъкидлаш жоизки, КҚШ билан оғриган беморларда йирингли-септик жараёнларнинг ривожланиши пасайиш тенденциясини намоён қилмайди ва замонавий антибиотиклар гуруҳлари мавжудлигига қарамай, 12-32% ҳолларда учрайди [1; 2;]. Шикастланишдан кейинги яллиғланиш асоратларининг ривожланишида ва мавжуд шартли-патоген флоранинг фаоллашувининг ортишида иккиламчи иммун танқислиги ҳолатларининг ривожланиши билан иммун дисфункциялар ривожланишининг асосий роли ҳам исботланган [12; 36;].

Маълумки, организмнинг иммун ва асаб тизимлари КҚШда комплекс иммунорегуляцион таъсирда бўлиб, бу иккиламчи иммунитет танқислиги

синдроми, аутоиммун ва ассиметрик иммун жавоб каби иммунологик синдромларнинг ривожланишига кўмаклашади [28; 33; 36;].

Иккиламчи ва бирламчи иммунитет танқислиги инфекцияга қарши иммунитетнинг заифлашуви бўлиб, стандарт яллиғланишга қарши даволанишга бардошли бўлган сурункали яллиғланишли рецидив жараёнининг юзага келиши билан намоён бўлади [21;].

Шундай қилиб, иккиламчи иммун етишмовчилик ўткир КҚШ бўлган беморларда бир қатор ҳолларда учрайди, бу йирингли-септик жараёнларнинг ривожланишига асос бўлади.

1.2. Кўкрак қафаси жароҳатларининг йирингли-яллиғланишли ўпка асоратлари патогенезида иммунологик механизмларнинг роли

Цитокинлар (яллиғланишни қўлловчи ва яллиғланишга қарши) паст молекуляр оғирликдаги тўқима гормонлари бўлиб, улар хужайраларнинг регулятор ва эффектор функцияларини модуляциясини келтириб чиқаради. Яллиғланишни қўлловчи цитокинларга қуйидаги яллиғланиш медиаторлари киради: ўсма некрозининг алфа омили (TNF- α); интерлейкинлар (IL) - IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8; интерферонлар (ИФН) - ИФН- γ . Яллиғланишга қарши цитокинларга IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, IL-18 киради. Соғлом одам танасида яллиғланишни қўлловчи ва яллиғланишга қарши характердаги цитокинлар ўртасидаги мувозанат сақланади. Цитокинлар одатда улар экскрецияланадиган тўқима ёки аъзода маҳаллий даражада ҳимоя функциясини бажарадилар. Шунини таъкидлаш лозимки, одатдагидек фаолият юритувчи иммун тизими яллиғланишни қўлловчи медиаторларнинг назоратсиз секрециясини олдини олади ва инфекция киришига жавобан тананинг адекват иммун жавобига ҳисса қўшади. КҚШ биринчи навбатда организмнинг носпецифик ҳимоя тизимининг функциясини бузилишига олиб келади, бу беморнинг фагоцитар тизимининг компетентлиги ва микробли юкламанинг катталиги ўртасидаги номувофиқликка олиб келади. Цитокин ишлаб чиқарувчи хужайраларнинг кучли фаоллашуви юзага келади, бу эса

катта миқдорда яллиғланишни қўлловчи цитокинларнинг секрециясини юзага келтиради, улар иммун ҳимоя тизимининг функционал бузилишига, унинг гемостазни сақлаш қобилятининг бузилишига ва яллиғланишни қўлловчи ҳамда яллиғланишга қарши цитокинлар секрецияси балансининг бузилишига кўмаклашади. Яллиғланишни қўлловчи цитокинлар функционал жиҳатдан яллиғланишга қарши цитокинлардан устунлик қилади, улар эса деструктив таъсир кўрсатади.

Кучли ҳалокатли потенциалга эга бўлган яллиғланишни қўлловчи цитокинларнинг ҳаддан зиёд ортиқча чиқарилиши, тананинг тизимли жавобининг, ТЯЖС пайдо бўлишига ёрдам беради. Бугунги кунда яллиғланиш жараёни ва организмнинг жавоб реакцияси инфекциялар, шикастланишлар, куйишлар, ишемиядаги каби, аналогик тарзда бир хил қонуният асосида ривожланади [4;].

Посттравматик йирингли-септик жараёнларнинг юзага келишида асосий ролни бактериал келиб чиқишга эга бўлган эндотоксин таъсирида фаоллаштирилган макрофаглар ҳосил қилган, биринчи цитокин ҳисобланган $\text{TNF-}\alpha$, - цитоксини ўйнайди. $\text{TNF-}\alpha$, триггер сифатидаги функцияни бажаради ва IL-1 , IL-6 , IL-8 , каби яллиғланишни қўлловчи цитокинларни ишлаб чиқарилишини кучайтиради, бу эса ўз навбатида бошқа яллиғланишни қўлловчи медиаторларнинг чиқарилишига сабаб бўлади ва ТЯЖС ривожланишига сабаб бўладиган цитокин каскадини қўзғатади [27;]. $\text{TNF-}\alpha$ - лейкоцитлар ишлаб чиқаришни индукциялайди, уларнинг хемотаксисини фаоллаштиради ва адгезив молекулаларни экспрессиялайди, зарарловчи таъсирга эга бўлган, протеазалар ва кислороднинг фаол турларини ҳосил бўлишини кучайтиради. $\text{TNF-}\alpha$ - қон оқимида тушиб, эндотелиоцитларга таъсир кўрсатади ва гипотензиянинг муҳим иккиламчи медиатори бўлган томир торайтирувчи аминларга чидамли - нитрат оксиди секрециясини кучайтиради. Бундан ташқари, $\text{TNF-}\alpha$ - қоннинг шаклли элементларига таъсир этиб, «респиратор портлаш» ва кислороднинг фаол турлари, тромбоцитларнинг фаоллаштирувчи омилининг, протеазаларнинг ва

бошқаларнинг синтезига сабаб бўлади. Яллиғланиш жараёнининг фаоллашувида шунингдек тромбоцитлар агрегацияси омилининг миқдори ҳам ошади, бу эса эндотелий юзасида тромбоцитлар адгезиясини ва фибриннинг тушишини келтириб чиқаради. Юқоридаги омиллар КҚШ билан касалланган беморларда йирингли-септик асоратларнинг ривожланишида рол ўйнайди, бу эса ўз навбатида ТЯЖС белгиларининг манифестациясига кўмаклашади, бунда капилляр ўтказувчанлиги кучаяди, аъзоларнинг гипоперфузияси билан гипотензия (олигурия, эс-хушнинг бузилиши), тана ҳароратининг ошиши, микромирлар эндотелийсига нейтрофилларнинг адгезияси натижасида лейкоцитоз ёки лейкопения содир бўлади, юрак функциясининг ортиши, лактат ацидоз, ТТИС синдроми юзага келади. Бироқ шунини таъкидлаш керакки, ТЯЖС яллиғланиш жараёнига қарши тананинг барча аъзолари ва тизимларининг функцияларини сафарбар қилиш орқали ҳимоявий ролни бажаради. Иммун ҳимоянинг функционал етишмовчилигида, ТЯЖС бемор учун хавф туғдиради ва ноадекват консерватив даволашда сепсис, оғир сепсис, септик шок, полиорганли дисфункция (етишмовчилик) синдромига ўтиши мумкин [34; 40; 103; 104; 105; 106; 107;].

Сепсис яллиғланиш реакциясининг ривожланишининг янги босқичи ҳисобланади, унда организм патологик жараёни консерватив даволашсиз қайтар ривожланишни келтириб чиқариши мумкин. Сепсис сезиларли иммун қувватсизлик оқибатидир ва унинг прогрессияланиши даражасига кўра, ҳаддан ортиқ фаоллик даражаси-гиперяллиғланиш босқичидан, иммун танқислиги ёки иммун статусининг дистресси босқичига ўтади. $\text{TNF-}\alpha$ -нинг ТЯЖС қўзғатувчиси эканлигини инобатга олсак, патология прогрессиясининг дастлабки босқичларида унинг фаоллигини сусайтириш прогрессияни сусайтириши ёки йирингли-септик асоратларнинг клиник кўринишини анча пассаятириши мумкин [44;].

Бугунги кунда КҚШга жавобан организмнинг иммун тизими яллиғланишнинг юзага келишида фаол иштирок этиши аниқланган. КҚШ да иммун тизимининг дисфункцияси организмнинг стресс омилига қарши

генерализацияланган ҳимоя тарзида ва шикастланган ўпка тўқималарига специфик иммунитетнинг пайдо бўлиши сифатида намоён бўлади [20; 41;]. Ўпка тўқималарида ривожланадиган яллиғланиш жараёни ўпканинг иммунологик жиҳатдан имтиёзли бўлганлиги ва доимо иммун ҳужайралар ва гуморал мураккаб аминлар билан чекланган алоқа кўринишида фаоллик кўрсатиши туфайли ўзига хос хусусият билан намоён бўлади.

Туғма иммун тизими КҚШда иммун ҳимояда асосий рол ўйнайдиган медиаторларнинг мураккаб тармоғи орқали тавсифланади. Туғма иммунитетнинг индукцияси фагоцитоз, яллиғланишни қўлловчи медиаторларнинг ишлаб чиқарилиши, апоптоз даражасининг ошиши, қондан нейтрофиллар, моноцитларнинг зарарланиш соҳасига хемотаксиси, маҳаллий қон томир реакцияларининг ривожланиши билан кечади [5; 6; 66;]. Нейтрофиллар лейкоцитлар популяцияси орасида сон жиҳатидан устунлик қилади ва суяк кўмиги томонидан ишлаб чиқарилади ҳамда биринчи навбатда травматик шикастланиш ҳудудига миграцияланади [16;]. Нейтрофилларнинг эндотелий орқали яллиғланиш ўчоғига миграцияланиши қон томир эндотелийси ва нейтрофилларда экспрессияланган адгезив молекулалар (селектинлар, иммуноглобулинлар, интегринлар) иштирокида содир бўлади. Кучли адгезия содир бўлгандан кейин нейтрофиллар эндотелий орқали зарарланган ўпка тўқимасига миграцияланади, бу ерда нейтрофиллар ўзларининг бактерицид ва фагоцитловчи функцияларини фаоллаштиради [11;]. Икки асосий тип ости вакиллариининг қутбланишини инобатга олган ҳолда, макрофаглар М1 ёки М2 тарзида таснифланади [12;] М1 тип ости классик тип вакили бўлиб яллиғланишни қўлловчи цитокинлар ишлаб чиқаради ва ИФН- γ , TNF- α , IL-1, IL-12 интерлейкинлари концентрациясини оширувчи секреция ва IL-10 паст даражаларида намоён бўлувчи ҳужайравий иммунитет функциясининг ошиши билан.

Илгари ўтказилган тадқиқотларнинг натижаларига кўра, ўпка тўқималарининг травматик шикастланиши цитокинлар томонидан тартибга солинадиган иммунитет функциясининг бузилишига олиб келади. Иммун

дисфункция, ўз навбатида яллиғланиш реакциясини чақиради, бу эса яллиғланишни қўлловчи ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг гиперсекрецияси билан характерланади, қайскики уларнинг балансининг сақланиши КҚШнинг у ёки бу муайян тарздаги кечиши ва оқибатида муҳим рол ўйнайди. Адабиётларнинг маълумотларига кўра, цитокин ҳолатининг яллиғланишга қарши цитокинларнинг устунлиги фойдасига ўтиши шикастланишдан кейинги органопротекциянинг мустаҳкамланишига ёрдам беради [43;].

Бироқ, КҚШда ривожланишида цитокинларнинг роли етарлича ўрганилмаган ва мунозарали бўлиб қолмоқда ва адабиётда келтирилган маълумотлар эса кам бўлиб ҳисобланади. Маълумки, бунда ўткир КҚШ нинг оқибати шикастланишга жавобан яллиғланишнинг адекватлигига боғлиқ [22; 79;]. КҚШ билан оғриган беморларда ўпка тўқималарининг шикастланишига иммунологик жавоб моноцитлар индукцияси ва яллиғланишни қўлловчи медиаторларнинг секрецияси билан инициирланади. Яллиғланишни қўлловчи цитокинлар протектив ролни ўйнайди, чунки улар инфекция марказида нейтрофиллар, макрофагларни жалб қилишга олиб келади, уларнинг бактерицид, фагоцитловчи фаоллигини оширади ва патоген омилни элиминация қилиш учун антигенспецифик иммунитетни рағбатлантиради. Бироқ, яллиғланишни қўлловчи цитокинларнинг ҳимоявий функцияси уларнинг яллиғланиш марказида маҳаллий йўналтирилган таъсири вақтида намоён бўлади. Яллиғланишни қўлловчи цитокинларнинг қон томирларига чиқарилиши билан ортиқча ва тизимли секрецияси – ТЯЖС септик шок ва полиорганли дисфункциянинг ривожланишига ҳисса қўшиши мумкин, бу эса ўз навбатида кўпинча йирингли септик касалликлар ёки бошқа асоратлар билан касалланган беморларда ўлимга олиб келади [86; 114; 132; 143;]. ТЯЖС юзага келиши билан параллел равишда генерализацияланган яллиғланишнинг ортиқча намоён бўлишини сусайтиришш мақсадида, организмда IL-10, IL-4, IL-11, IL-13 каби яллиғланшга қарши цитокинларнинг секрецияланиши тарзидаги салбий назорат механизмлари инициацияланади, тўқиманинг ўсиш

омили ва эрувчан яллиғланишга қарши цитокинлар секрецияси, хусусан IL-1R, IL-1RA, TNF-а секрецияси билан характерланади. Бу ҳодиса компенсатор яллиғланишга қарши реакция синдроми (компенсатор яллиғланишга қарши жавоб синдроми, CARS) деб аталади [73;]. CARS генерализацияланган яллиғланиш реакциясини бостиради ва гомеостазни сақлашга ҳисса қўшади. CARS нинг узоқ давом этиши, фагоцитар фаолликнинг сусайиши, иммунитетнинг Т-хужайравий бўғиннинг ўткир сусайиши, лимфоид тўқимада оғир апоптоз жараёни орқали иммун танқислиги ривожланиши мумкин [56; 64;]. CARS нинг клиник кўринишлари яллиғланиш реакциясининг сурункали жараёнга трансформацияси ёки нозокомиал микрофлора ва ПОЕнинг бир вақтнинг ўзида ривожланиши билан инфекциянинг тарқалиши билан тавсифланади, бу умуман олганда сепсиснинг ривожланиш даражасига мос ҳолда ўлимга олиб келиши мумкин [57; 74; 85;].

Хирургик касалликлар уларнинг хирургик коррекцияси билан комбинацияланган оғир шикастланиш иккиламчи иммун етишмовчилик синдромининг пайдо бўлишига олиб келиши исботланган [91; 92; 93;]. Иммун ҳимоянинг дисфункцияси касалликнинг эрта давридаёқ (биринчи суткаларда) ривожланади ва йирингли-септик жараёнлар патогенезида алоҳида аҳамият касб этади [9;]. Келтирилган маълумотларга кўра, ўткир комбинацияланган шикастланишларда йирингли жараёнларнинг ривожланишида иммун тизими гомеостазининг бузилиши алоҳида аҳамиятга эга [9;].

Шуни таъкидлаш керакки, КҚШдан кейинги биринчи суткаларда иммунограмма кўрсаткичларидаги силжишлар касалликнинг кечиши ва оқибатини аниқлаш учун ишлатилиши мумкин. 2006 йилда Г.В.Булава кўкрак қафаси ва қорин бўшлиғи шикастланган беморларда иммунитет тизимининг ҳолатини ҳар томонлама баҳолашни тақдим этган. Ушбу баҳолаш иммун ҳимоя тизимининг дастлабки 2 сутка ичида ва жароҳатлардан кейинги 4 дан 8-чи суткагача реакция турини аниқлашга асосланган бўлиб, бу йирингли асоратларнинг ривожланишини аниқлашга ва тегишли превентив

иммункоррекцияловчи давони амалга оширишга ёрдам беради. Иммунограммани баҳолашнинг, ушбу усули иммун ҳимоя тизими реакцияларининг 11 муҳим турлари аниқланган [23;]. Тананинг иммунитетини белгиловчи асосий қиймати веноз қондаги лейкоцитлар сони бўлган. Шу билан бирга, йирингли-септик жараёнлар ривожланмаган иммун реакциянинг бир тури аниқланган, бу иммунограмманинг бу силжишини жароҳатлардан кейин яллиғланиш босқичига мос келадиган меъёрий ҳолатга келтиришга ёрдам берган.

Инфекциянинг чегараланган шакли билан қондаги Т-лимфоцитларининг ўртача камайиши ёки мутлоқ меъёрий сони, IgM даражасининг ўртача ўсиши, IgA ва IgG, нинг пасайиши, нейтрофилларнинг фагоцитар функциясининг пасайиши, Т - супрессорлар концентрациясининг ошиши ва Т-хелперлар сонининг камайиши аниқланган. Иммун жавобнинг II-чи типи диссеминацияланган йирингли инфекцияда аниқланган, лимфоцитларнинг мутлоқ миқдори эса Т- ва В-лимфоцитлар сезиларли даражада камайган, IgA ва IgG етишмовчилиги кузатилган, фагоцитознинг тугалланиш коэффиценти камайган [47; 53; 160;].

Ўткир жарроҳлик касалликлари бўлган беморларда иммун тизимининг функциясини аниқлашнинг белгиланган усуллари фойдаланиш учун жуда ноқулай, натижаларни таҳлил қилиш қийин ва фақат иммунология соҳасидаги юқори малакали шифокорларда имконли бўлиб ҳисобланиши мумкин. Бундан ташқари, бугунги кунда иммун тизимининг дисфункциясининг оғирлигини аниқлашнинг барча усулларида иммун реакциянинг патогенези босқичлари инобатга олинмаган, бу эса йирингли-септик асоратлар кузатилган КҚШ бўлган беморларда иммун тизими дисфункциясининг оғирлигини аниқлаш учун миқдорий кўрсаткичларни аниқлашни ривожлантиришнинг муҳимлигини таъкидлайди.

Сўнгги вақтларда туғма иммунитетнинг эффе́ктор молекулалари бўлган ва кўп функцияли атрибутларга эга бўлган микробларга қарши пептидларнинг янги тури жадал ўрганилмоқда [67; 162;]. Антимикробли пептидларнинг

синтези туғма иммунитетнинг энг муҳим механизмларини англатади. Катион микробга қарши пептидлар- дефензинлар, кателицидинлар, протегринлар тўғидан-тўғри патоген штаммларнинг ўлимига ҳисса қўшади, адаптив ва туғма иммунитет реакцияларида иштирок этади, яллиғланиш жараёнида, қон ивишида, тўқималарнинг тикланишида иштирок этадиган сигнал молекулаларининг ролини ўйнайди [162;]. Тўғридан-тўғри антимикробли ҳиссасидан ташқари, антимикробли пептидлар яллиғланиш медиаторлари сифатида фаолият кўрсатади, хемотаксисни ривожлантиради ва иммун стимуляцияловчи ва цитотоксик индукцияга эга [149;].

Дефензинлар ва кателицидинлар инсон организмидаги энг катта иммунопротектив функцияни ифодалайди [121;]. Нейтрофиллар, α -дефензинларнинг муҳим таркибий қисми бўлган ҳолда эндотелий орқали тўқималарга биринчи бўлиб миграция амалга оширади. α -дефензинлар концентрацияси нейтрофиллар активациясининг ишончли предикторлари бўлиб ҳисобланади. Ушбу пептидлар нейтрофилларнинг парчаланишидан сўнг турли хил оксил ва ҳужайраларда тўпланиш қобилияти туфайли узоқ вақт давомида қон зардобиди ва тўқималарда сақланади [140;]. Бундан ташқари, α -дефензинлар яллиғланиш жараёнида алоҳида вазифани ифодаловчи TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и IL-10, каби цитокинларнинг синтезланишига ёрдам беради [146; 162;]. Юқорида келтирилган сифатлар α -дефензинларни иммунитетнинг турли бўғинларининг кучли индукторлари сифатида, уларнинг қондаги концентрациясини эса-инфекцион, яллиғланиш ва аутоиммун жараёнлар каби патологик жараёнлар натижаларини кузатишда генерализацияланган индукциянинг предиктори сифатида қараб чиқишга кўмаклашади.

Шуни алоҳида таъкидлаш жоизки, КҚШда иммун жавоб ривожланишининг патогенетик жараёнида α -дефензинларнинг (HNP 1-3) функциясининг аҳамияти ҳақида адабий маълумотлар кам.

Маълумки, адаптив ва туғма иммунитет ўртасидаги муносабатлар антиген тақдим этувчи ҳужайралар томонидан ишлаб чиқарилади, улардан дендритик ҳужайралар ва макрофаглар муҳим таркибий қисмлар ҳисобланади

[149;]. Дендрит ҳужайралари Т-ҳужайра иммун жавобнинг бошланишида асосий рол ўйнайди [147; 157;]. Ҳам ҳалокатли, ҳам гомеостатик ёрдамларни ифодаловчи ҳужайравий иммунитет, авваламбор, тартибга солувчи ҳужайралар ёки фаол хотиранинг эффектор Т-лимфоцитлари томонидан тартибга солинади [47;]. Адабиётларнинг маълумотларига кўра, КҚШнинг ўткир фазасида қонда Т-лимфоцитлар даражаси пасаяди, камайишнинг даражаси эса КҚШ нинг оғирлиги билан боғлиқдир [77;]. Бундан ташқари, айрим муаллифларнинг таъкидлашича CD4 ва CD8 иммунорегуляцион ҳужайралар иммун жараёнларнинг оғирлигини назорат қилгани учун бу ҳужайралар орасидаги гомеостаз бузилишларини ўрганиш иммун дисфункцияни баҳолашда муҳим ўрин тутди деб ҳисоблайдилар [109; 156;].

Цитокинлар синтези мутаносиблигининг бузилиши КҚШ бўлган беморларда лимфоцит, моноцит ва фагоцит популяцияларининг сезиларли функционал дисфункциясига ёрдам беради, бу иммунограмма маълумотлари билан тасдиқланган [108;]. Фагоцитоз тизимининг миқдорий ва сифат жиҳатидан функционал бузилиши, бактериялар ёки антигенни бартараф этишдаги функционал заифлашиш неспецифик иммунитетни сусайишининг намоён бўлиши билан изоҳланади [80;], бу КҚШ билан боғлиқ жарроҳлик аралашувларидан сўнг беморларда юқумли асоратларнинг ривожланиши учун қулай шароитларни яратади. Нейтрофилларнинг функционал ҳолати дастлаб гомеостаз ҳолатини характерловчи инфекция тарқалиш йўлидаги биринчи тўсқинлик қилувчи омил бўлиб ҳисобланади [141; 147;]. Қонда айланиб юрувчи юқумли агентлар ва иммун комплекслар, яллиғланиш жараёнининг цитокинлари, ултратовуш, ултрабинафша ва инфрақизил таъсир каби физик омиллар нейтрофилларнинг индукторидир. Шунга мос ҳолда, нейтрофиллар юқоридаги омилларнинг ҳиссасига кўра гиперреактивлик ҳолатидан гипореактивлик ҳолатига ўтиши мумкин. Нейтрофиллар гиперреактивлик ҳолатида турли хил биологик фаол моддалар ва кислороднинг фаол метаболитларини ишлаб чиқаради, бу бактериялар мембранасини ҳам, инсон танаси тўқималарининг ҳужайраларини ҳам йўқ қилади [140;].

Нейтрофилларнинг функционал фаоллигининг заифлашишида, ҳаётий фаолият белгиларини сақлашдан ташқари, микроорганизмлар интенсив равишда ривожланиб, бутун танага тарқалиши мумкин. Шунга кўра нейтрофилларнинг фагоцитар хусусиятлари ўткир хирургик патологияда касалликнинг кечиши ёки оқибатини олдиндан айтиб беришда алоҳида рол ўйнайди [16;].

Иммун тизимининг марказий хужайралари лимфоцитларни ўрганиш, иммун дисфункцияни ўрганишда муҳим рол ўйнайди [18;496 б.]. Лимфопения ва Т-лимфоцитларнинг асосий популяцияларининг етишмовчилиги ўткир хирургик касалликлари бўлган беморлар қонини иммунологик текширишнинг асосий натижалари ҳисобланади [17; 25; 26;]. Тадқиқот натижаларининг маълумотларига кўра, йирингли сепсис [109;], қорин сепсиси [54; 58; 60; 61; 68; 75; 76; 82; 87; 99; 126; 128;], кўкрак ва қориннинг кириб боровчи жароҳатлари [72; 96;], билан асоратланган ўткир деструктив панкреатит билан касалланган беморларда кўпинча CD3+ ва CD3+CD4+ лимфоцитлар популяцияларининг умумий миқдорининг камайиши кузатилади. Кўпчилик муаллифлар CD3+CD8+ лимфоцитлар сонининг камайишини кўрсатишган [156;]. Бироқ, бир қатор муаллифлар юқоридаги тоифадаги беморларда бунинг аксига даъво қилишган. Шу билан бирга В-лимфоцитлар сони (CD19+) камаяди ёки физиологик меъёрга қолади [164;].

Қон зардобиди А ва G синфлардаги иммуноглобулинлар миқдорининг камайиши шунингдек ўткир жарроҳлик патологияси ва шикастланшилар бўлган беморларда ҳам учраб туради [97;]. Шунга қарамасдан, баъзи тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, жарроҳлик аралашувлари ва шикастланишлардан кейинги беморларда иммуноглобулинлар концентрацияси ошади [78;].

Оғир КҚШда иммунорегулятор CD4 лимфоцитларининг камайиши натижасида лимфоцитопения билан характерланадиган узоқ муддатли иммунодепрессив ҳолат, Т-хужайралари сонининг камайиши билан содир бўлади. Травматик миёна шикастланишининг ўткир босқичида Т-

хужайраларининг иммунорегулятор субпопуляциялари концентрациясининг ўзгариш динамикасини ўрганишда, CD4 лимфоцитларининг концентрацияси CD8 лимфоцитлари таркибига нисбатан пастроқ бўлганда, “критик босқич” ходисаси аниқланган, бу эса иммунорегуляцион индекснинг пастлигини кўрсатган [110;]. Иммунорегуляция бузилишлари билан кечувчи ушбу “критик босқич” жароҳатнинг оғирлиги ошгани сайин узаяди. “Критик босқич” давомийлиги билан йирингли-яллиғланиш жараёнларининг вужудга келиш частотаси ўртасида бевосита боғлиқлик борлиги аниқланган [122;].

Маълумки, Т-супрессорлар концентрациясининг ошиши ва КҚШ дан кейинги 2-3 ҳафта ичида Т-хелперлар таркибининг бир вақтнинг ўзида пасайиши иммунорегуляцион дисфункцияларнинг дастлабки механизмини белгилайди, бу иммунологик ҳимоянинг пасайишига ва яллиғланиш асоратларининг ривожланишига кўмаклашади [117;].

КҚШ даврига боғлиқ ҳолда, иммунитетнинг ҳар хил кўринишларида дифференциациялнувчи ўзгаришлар мавжуд. Масалан, Т-лимфоцитларнинг турли даражада ифоадаланган камайиши КҚШ нинг оралик даврида содир бўлади. Ушбу ходиса Т-лимфоцитларнинг иккала субпопуляциясининг, айниқса Т-хелпер хужайраларининг пасайиши билан намоён бўлган, бу эса иммунорегуляция индексининг ўртача пасайишига ёрдам берди. КҚШнинг оғир кечиши хужайравий иммунитет қийматларида сезиларли силжишлар билан бирга бўлганлиги аниқланди, бу уларнинг сабаб-оқибат муносабатларини кўрсатади. Такрорий КҚШдан кейин сенсibilизация ҳолатида хужайравий иммунитет қийматларининг ўзгариши биров бошқача бўлган. Узоқ муддатли даврда хужайравий иммунитет қийматларининг меъёрлашуви тўлиқ компенсация босқичида аниқланган, оғир кечувчи беморларда эса иммунорегулятор субпопуляцияларнинг пасайиши билан Т-лимфоцитларнинг пасайишининг турли даражалари мавжуд бўлган [156;].

Шуни таъкидлаш муҳимки, КҚШ пайтида В-хужайралар популяциясида аҳамиятли оғишлар қайд қилинмаган. КҚШнинг ўткир босқичида иммунокомпетент хужайралар ҳолатининг ўзгариши иммуноглобулинлар

ишлаб чиқаришдаги силжишларни тушунишга имкон беради. *in vitro* шароитда КҚШнинг ўткир босқичида мия моддасининг яра каналида 6-10 дақиқа ичида ортиқча миқдордаги иммуноглобулинлар тўпланиши аниқланган, бу ҳам шикастланган мия тўқималарида уларнинг ишлаб чиқарилишини асаб регуляцияси ўзгариши билан бирга кечади [39; 154;]. Ўткир босқичда механик генезли ҳар бир КҚШда иммуноглобулинлар даражаси пасаяди, бу ерда иммуноглобулинлар концентрацияси КҚШ оғирлигига, беморларнинг ёшига, кузатув даврига ва яллиғланиш характеридаги асоратларининг мавжудлигига бевосита боғлиқ [46;]. Шунинг таъкидлаш керакки, иммуноглобулинлар даражасининг пасайиши юқумли асоратларнинг сезиларли даражада юқори даражаси билан қўшилиб келиб, бу миянинг оғир шикастланиши бўлган катта ёшлиларда иммун тизимининг инволютив етишмовчилигини англатади. Ушбу тоифадаги беморларда организмнинг аутоенсибилизацияси пайдо бўлиши билан бронх-ўпка асоратлари билан кечувчи IgG, IgM концентрациясининг пасайиши кузатилган.

Шундай қилиб, организмнинг бактериал инфекциялардан ҳимоясини сусайтирадиган, сенсибилизация жараёнларини шакллантирадиган, баъзида аъзоларнинг аутоагрессив шикастланишни бошлайдиган КҚШга жавобан иммунитетнинг марказий назорати бузилади, бу эса турли хил асоратларни ривожланиши билан КҚШ нинг оғир кечишига ёрдам беради [138;]. Иммун реакцияни ривожланишининг инициирловчи механизми травматик омил бўлиб ҳисобланади, бу зарарланиш ўчоғидаги хужайраларни фаоллашувини ишга солади [50; 88;]. Кейинчалик микроциркуляциянинг ўзгариши билан томир жавоби юзага келади, томир ўтказувчанлигининг ошиши ва яллиғланиш жараёни жойидаги хужайралар дислокацияси юзага келади. Миграцияловчи нейтрофиллар ва моноцитлар фагоцитозни амалга оширади ва яллиғланишни қўлловчи цитокинларни (биологик фаол моддалар) ишлаб чиқаради, бу яллиғланиш жараёнининг кейинги кечишини белгилайди [59;].

КҚШда яллиғланишга жавоб ривожланишининг юқоридаги

механизмлари асосида, яллиғланишни қўлловчи медиаторлар ишлаб чиқариш билан яллиғланиш прогрессиясида иммун тизимининг аҳамияти, табиий иммунитет маркёрларини келажакда тадқиқ қилинишини давом эттиришни талаб қилади. Бу ташҳисотни янада ривожлантириш, клиник кечиш ва оқибатларни аниқ башорат қилиш, даволаш тадбирларни такомиллаштириш учун КҚШ ривожланишининг патогенетик механизмларини чуқур ўрганишга қаратилган илмий тадқиқотларнинг аҳамияти ва заруратини таъкидлайди.

§ 1.3. Кўкрак қафаси шикастланишларида иммун-яллиғланиш дисфункциясининг ривожланишида апоптознинг роли

Хужайраларнинг парчаланишининг икки тури фарқланади: булар апоптоз ва некроз. Апоптоз-организмдан хужайраларни бартараф этишга қаратилган фаол деструктив жараён [63; 65; 89; 95;]. Некроз остида хужайрага зарар етказувчи омилларнинг бевосита таъсири остида ёки хужайраларнинг ноқулай шароитда бўлиши туфайли хужайранинг пассив емирилиш жараёни тушунилади [101; 102;]. 1972-йилда Керр ва ҳаммуаллифлари илк маротаба соғлом катта одамлар тўқималарида гормонлар таъсирида ва хужайра ўлиmidан кейинги хужайра ичи кўринишини ўрганишда апоптоз жараёнини тавсифладилар [125;]. Деглининг маълумотларига кўра, "апоптоз" жараёни илк бор Гиппократ ва Гален томонидан ёзилган китобларда тавсифланган бўлиб, унга кўра апоптоз яллиғланиш жараёнида некроздан сўнг суяк сегментларининг элиминацияси ва яра регенерацияси пайтида аниқланган [89;].

Хужайра ўлчамларининг қисқариши, ядро ва цитоплазманинг сиқилиши, хроматиннинг ядро қобиғига туташган хроматин тўпланиши пайдо бўлиши билан заррачаларга бўлиниши апоптознинг морфологик кўрсаткичлари ҳисобланади. Бундан ташқари, мембрана билан чегараланган ядро зарраларини ўз ичига олган апоптоген корпускулалар ҳосил бўлади [133;]. Кейинчалик фагоцитлар апоптотик таначаларни йўқ қилади [134;]. Апоптознинг яна бир белгиси ДНКнинг фрагментациясидир [49;].

Авваламбор, катта бўлақлар ҳосил бўлади, кейинчалик кичикроқ зарралар ҳосил бўлади. Апоптотик ҳужайраларнинг ДНК электрофорезида мазкур жараён “зина” шаклида аниқланади. Апоптознинг уч босқичини ажратиш кўзда тутилган: бошланғич, эффектор ва деградация [110;]. Бошланғич босқичда ҳужайра апоптоз жараёнини бошлаб берувчи сигнални қабул қилади. Эффектор босқичида апоптоген жараённинг ривожланиш механизми индукция қилинади, аммо жараён ҳали ҳам қайтариладиган бўлади. Деградация босқичида ҳужайра ичидаги ўзгаришлар қайтмас бўлади ва ҳужайралар дезинтеграцияси содир бўлади. Апоптотик жараённинг давомийлиги 1/2 кундан 24 соатгача [139;] бўлади. Юқорида келтирилган морфологик ўзгаришлар ва ДНК фрагментациясини деградация фазасида охириги 2-3 соат давомида аниқлаш мумкин [144;].

Некроз жараёни унинг манифестацияси ва оқибатлари билан ҳужайра апоптози жараёнидан сезиларли даражада фарқ қилади. Некрозда ҳужайралар гуруҳи онкотик мувозанатнинг ўзгариши сабабли ҳужайра мембраналарининг парчаланиши натижасида нобуд бўлади, бу ҳужайралар таркибий қисмларини ҳужайралараро бўшлиққа чиқишига ва лейкоцитар инфильтрациянинг эрта пайдо бўлишига кўмаклашади-яллиғланиш жараёнининг пайдо бўлиши [150;].

Апоптоз жараёни тўқималарнинг шаклланиш даврида мувозанатли тикланишида, тўқималарда гомеостазни сақлашда ва тўқималар ҳажмини назорат қилишда алоҳида рол ўйнайди [151;]. Апоптоз ҳужайраларда ҳосилалар пайдо бўлишида мувозанатни сақлайди, бу асосан интенсив янгиладиган тўқималарда намоён бўлади. Апоптоз айниқса лимфоцитлар шаклланиш пайтида ифодаланган бўлади, шунинг учун тимоцитлар апоптоз жараёнини ўрганиш учун мақбул ҳужайралар ҳисобланади [35; 161;]. Бунда, етук лимфоцитлар апоптоз жараёнига жалб қилинмайди, аммо улар фаоллашув жараёнидан кейин апоптоз ривожланишига мойил бўлади. Ушбу механизмга кўра, лимфоцитларнинг асосий қисмининг ўлими иммунитет реакциясининг ривожланиш босқичида содир бўлади, шунингдек уларнинг функциялари тугагандан сўнг барча эффектор ҳужайралар ўлими кузатилади.

Таъкидлаш жоизки, ҳарорат, токсик агентлар, эркин радикаллар, гипоксия, ультрабинафша нурланиш каби ўзига хос бўлмаган омиллар апоптозга - ҳужайра ўлими жараёнининг ривожланишига олиб келади. Юқоридаги омилларнинг таъсири ҳажмининг ошиши билан ҳужайравий некроз юзага келади. Бошқа ташқи омиллар ҳам апоптоз жараёнининг пайдо бўлишига кўмаклашади, чунки апоптоз физиологик жараёндир. Шу билан бирга, апоптоз типига кўра ҳужайра ўлимига сабаб бўладиган ўсиш омилларининг етишмовчилиги, глюкокортикоидларнинг таъсири каби омиллар ҳам мавжуд [164;]. Агар сигнал индукциясининг имкони бўлмаса, ҳужайра фаоллашувининг имкони йўқ [130;]. Fas (CD95+) мембрана молекуласи алоҳида қизиқиш уйғотади, у ўсма некрози омили рецепторлари турига киради ва апоптоз жараёнининг фаоллашув сигналлари учун ўзига хос рецептордир [127;], бунда FasL-лиганд Fas-рецептори учун ўзига хос лиганд ҳисобланади. Иммун ҳимоя тизимининг ҳужайравий апоптоз жараёни устидан назорат ўрнатишда цитокинлар-интерлейкинлар ва интерферонлар алоҳида рол ўйнайди [133;]. Масалан, интерлейкин-12 табиий киллерларнинг апоптоз жараёнининг бошланишига кўмаклашади, интерлейкин-4 ва интерлейкин-10 эса периферик қондаги моноцитларининг ўлимини фаоллаштиради. 3, 6 ва 9 – интерлейкинлари ҳужайравий апоптозни сусайтириш функциясига эга.

Шундай қилиб, апоптоз жараёни иммун ҳимоя тизимида алоҳида ўрин тутати. Апоптоз ҳужайра популяциялари сонини ва ҳужайра шаклланиши пайтида селекция жараёнини тартибга солади ва аутореактив ва ёмон сифатли ҳужайралар пайдо бўлишидан ҳимоя қилади. Бундан ташқари, апоптоз иммунитет реакцияси пайдо бўлганда регулятор бўлиб хизмат қилади ва иммун реакциясининг интенсивлигини бошқаради, шунингдек ўз вазифасини бажарган эффектор ҳужайраларини баратараф этилишига олиб келади.

Таъкидлаш керакки, апоптоз жараёни тизимли яллиғланишга жавоб реакциясининг ва сепсиснинг юзага келишида фаол иштирок этади [55; 56;], бу тажриба шароитида ҳайвонларда сепсисда апоптоз жараёни пайдо бўлиши

билан тасдиқланади. Шунингдек, септик ҳолатнинг оғирлиги бевосита апоптознинг ифодаланганлигига боғлиқ эканлиги таъкидланади [98; 124;], бу тимус бези, ўпка ва ичак эпителийси тўқималарида апоптоз белгиларининг аниқланиши билан тасдиқланади. Бундан ташқари, тажрибавий шароитида барча аъзоларда лимфоцит апоптозининг ортиб бориши аниқланди, бу эса септик ҳолатда иммунодепрессиянинг патогенетик ривожланишида бошланғич механизм ҳисобланган [48;].

Адабиётларнинг маълумотларига кўра апоптоз белгилари сепсис ўтказган беморларнинг ичак эпителийсида ва талоқ тўқималарида гистоморфологик текшириш йўли билан аниқланган. Шунингдек, вафот этган беморларнинг аутопсия материални ўрганиш натижаларига кўра, апоптозга учраган лимфоцитлар сони сепсис натижасида кўпайиб, лимфоцитлар миқдорининг камайиши билан қўшилиб келиши аниқланган [56;]. Таъкидлаш жоизки, стресс глюкокортикоидлар ишлаб чиқаришни ошириш орқали, сепсис билан оғриган беморларда апоптоз индукциясини кучайтиради. Бундан ташқари, апоптозга дучор бўлган ҳужайралар қон оқимида яллиғланишга қарши медиаторларни ташланишини фаоллаштиради, бу ташқи қўзғатувчига нисбатан иммун жавобнинг заифлашишига - анергияга сабаб бўлади. Бир вақтнинг ўзида, некрозга учраган ҳужайралар иммун тизимини индукциялайди. Сепсис ва тизимли етишмовчилиги бўлган беморларда апоптоз жараёнини ўрганишга бағишланган илмий ишларнинг сони жуда кўп бўлса-да, жарроҳлик касалликлари билан боғлиқ сепсис билан оғриган беморларнинг периферик қонидаги ўлик ҳужайралар сони тўғрисида кам маълумотлар мавжуд ва шунинг учун йирингли асорати билан боғлиқ КҚШ бўлган беморларда иккиламчи иммунитет танқислигининг юзага келишида ҳужайравий иммунитетнинг апоптотик жараёнининг таъсирини ўрганиш долзарбдир.

§1.4. Кўкрак қафаси шикастланган беморларни комплекс даволашда, эрта иммун коррекцияловчи даволаш, йирингли-яллиғланиш асоратларини олдини олиш ва даволаш

КҚШ билан касалланган беморларда превентив тадбирлар ва йирингли асоратларни даволаш масаласи бугунги кунга қадар торакал жарроҳликнинг ҳал қилинмаган муаммоларидан бири ҳисобланади [65]. КҚШ билан оғриган беморларни даволашда иммунокоррекцияни амалга ошириш учун доридармонларни қўллаш бўйича тактик қарор бўйича ҳали ҳам тортишувлар мавжуд. Жарроҳлик инфекцияси бўлган беморларда иммунокоррекция қилувчи дориларни қўллаш самарадорлигини ўрганишга қаратилган кўплаб илмий ишлар натижаларига асосланиб, ўткир КҚШ билан касалланган беморларда иммунокоррекцияни протоколли даволашни тавсия характеридаги даволаш сифатида қабул қилиш мумкин [94;]. Шунга кўра, бугунги кунда иммунокоррекция алгоритмини профилактик нуқтаи назардан такомиллаштириш долзарб масалалардан бири бўлиб ҳисобланади. Бошқа дори воситалари билан бир қаторда КҚШ билан касалланган беморларда иммунотерапиядан комплекс фойдаланиш йирингли жараёнларнинг олдини олишга қаратилган [83; 84; 119; 123; 131; 148; 166;]. Ўринбосар иммун даволаш касалликнинг эрта босқичларида ушбу тоифадаги беморларни даволашда долзарб йўналиш ҳисобланади. Йирингли жараёнлар ва сепсисда иммун коррекцияловчи даволаш иммун реабилитация жараёнларига нисбатан юқори самарадорликни кўрсатди [52;].

КҚШ дан кейин яллиғланиш жараёнлари ривожланишининг дастлабки босқичларида цитокинлар ишлаб чиқарилади, бу уларнинг таъсирини камайтирувчи даволаш учун асос бўлади, иммун тизимининг функционал етишмовчилиги босқичида эса иммунитет тизимини индуцирловчи даволанишдан фойдаланиш зарур.

Шуни таъкидлаш керакки, даволашда ва превентив терапияда тизимли таъсир қилувчи дори воситаларини танлаш керак. Ликопид® (фаол моддаси глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП)) кўп йиллар давомида илмий тадқиқотларнинг объекти бўлган ва NOD2-туғма иммунитет рецепторлари орқали ГМДПнинг таъсир механизми аниқланган ва [45;].

Олинган маълумотларга кўра, ГМДП гуморал иммунитет омилларига,

шу жумладан цитокинлар ва иммуноглобулинларга ва иммуноцитлар популяциясининг гомеостазини сақлаш ва юқори нафас йўлларининг сурункали яллиғланиш касалликлари кучайган беморларда уларнинг функционал фаоллигини ошириш орқали хужайравий иммунитетга ижобий иммунокорректив таъсирга эга [167;]. Препаратнинг иммунокоррекцияга ижобий таъсири, фаолликнинг юқори даражаси ва ножўя таъсирларнинг йўқлиги ГМДПни кундалик тиббиёт амалиётида кенг қўллаш, иммунокоррекция ва иммун тизими фаолиятининг профилактикаси учун асос бўлиб ҳисобланади [158;].

Тажрибавий илмий тадқиқотлар пентоксифиллиннинг ҳайвонларда яллиғланиш ва сепсиснинг ривожланиши ва оқибатига ижобий таъсири аниқланган. Сепсис билан касалланган беморларда пентоксифиллинни қўллаш TNF- α нинг эндотоксинфаоллаштирилган ишлаб чиқарилишини сусайтирган, адгезив молекулалар даражасини ва ўпка тўқималарининг капиллярларининг зарарланишини пасайтирган, лейкоцитларнинг фаоллашишини ингибирлаган. Қайд этилишича, сепсис билан касалланган беморларнинг қон плазмасидаги TNF- α -даражаси пентоксифиллинни қўллашни бошланганидан кейинги биринчи суткада 40%га камаяди.

Пентоксифиллин янги фармакодинамик дорилар гуруҳи - гемореологик воситаларнинг авлодининг биринчи вакилига айланган. Ушбу патологияда препаратни қўллашнинг илмий асослари пентоксифиллиннинг яллиғланишнинг асосий медиаторлари, шу жумладан TNF- α -ни ингибирлаш қобилияти бўлиб ҳисобланган. Пентоксифиллиннинг фармакологик хусусиятларини кейинги ўрганиш янги ажойиб топилмаларни келтириб чиқарган. 90-йилларда тадқиқотчиларнинг эътиборини пентоксифиллиннинг лейкоцитларга таъсири жалб қилган, буни сўнгги йилларда фақатгина антимикробли резистентлик сифатида ҳисобланмаган. Пентоксифиллин полиморф ядроли лейкоцитларнинг адгезияси ва агрегациясини камайтириш, уларнинг қон томир эндотелийси хужайраларига [155;] уларнинг иккаласи, ҳам гранулоцитлар юзасида LAM-1, Mel-14 адгезив молекулаларининг

экспрессиясини ингибирлаш, ҳам ELAM-1-эндотелиоцитларнинг хужайра мембранасида зарarli таъсирини олдини олиш қобилиятига эга эканлиги аниқланган [19;]. Бундан ташқари, пентоксифиллин кислород радикаллариининг синтезини ва нейтрофиллар томонидан гидролитик лизосомал ферментлар ва эластаза ишлаб чиқарилишини сусайтиради [31;], шунингдек, уларнинг миграциясига тромбоцитларни рағбатлантирувчи омилнинг индуцирловчи таъсирини ингибирлайди [14;], шундай қилиб лизоцим функциясини тиклаш орқали, гидроксил радикаллариини бартараф этади [10;]. Аниқланишича, пентоксифиллин полиморф ядроли лейкоцитларнинг бузилган функционал фаоллигини тиклашга қодир ва уни гранулоцитлар функциясининг яққол ифодаланган ўзгаришлари билан тавсифланган касалликларни (сепсис, диабетик ангиопатия ва бошқалар) даволашда қўллаш таклиф қилинган [142;].

Сўнгги ўн йилликдаги тадқиқотлар шуни кўрсатганки, пентоксифиллин ифодаланган иммун модуляциловчи фаолликка эгалигини намоён қилган. Юқорида келтирилган биологик самаралар билан бир қаторда, бу дори воситаси яллиғланиш жараёни ва иммун жавобнинг юзага келишида асосий ролни ўйнайдиган ўсманинг некроз омили, интерлейкин -1, -2, -6 ва гамма интерферон, каби цитокинлар синтезини олдини олишда ҳисса қўшади [31;]. Энг кўп ишлар пентоксифиллиннинг молекуляр оғирлиги 17 кД бўлган нисбатан кичик полипептид бўлган TNF-а ни ишлаб чиқаришга таъсирини ўрганишга бағишланган [112;]. TNFнинг ишлаб чиқарувчилари фаоллаштирилган макрофаглар бўлиб ҳисобланади [118;]. TNF биосинтезининг кучли индуктори грам-манфий микроорганизмларнинг хужайра деворининг таркибий элементи бўлган эндотоксин (липополисахарид) ҳисобланади. TNF ифодаланган плейотроп фаолликка эга ва танадаги кўплаб физиологик ва патологик жараёнларни бошқаришда иштирок этади. TNF ревматоид артрит, септик шок, қандли диабет ва бир қатор юқумли ва юқумли бўлмаган касалликларнинг патогенезида муҳим рол ўйнаши кўрсатилган. Пентоксифиллин узок вақт давомида

микроциркуляцияни яхшилаш, гемореологияда гомеостазни тиклаш воситаси сифатида, сезиларли ўзгаришларда (бир вақтнинг ўзида эритроцитларнинг пластиклигининг заифлашиши билан агрегациясининг ошиши, тромбоцитлар адгезияси ва агрегациясининг ифодаланган индукцияси, плазмадаги дағал дисперсияли оқсиллар сонининг кўпайиши, қон ивишининг ошиши ва қон оқимининг секинлашиши) шикастланишлар ва унинг йирингли-септик жараёнларида ўзини намоён қилган [115;]. Пентоксифиллин эритроцитлар хужайра мембранасининг эластиклигини оширади, уларнинг агрегациясини секинлаштиради ва томирдан ташқари оқимга ўтишини сусайтиради, бу эса тўқималарнинг оксигенациясини кучайишига олиб келади. У қон ивишининг олдини олади, тромбоцитлар агрегациясини ингибирлайди ва ТИИ-синдромининг ривожланишини тўхтатиб туради [120;]. Лейкоцитлар иммунитет тизимининг энг муҳим таркибий қисмларидан бири ҳисобланиши кенг оммага маълум, чунки лейкоцитлар биринчилардан бўлиб иммунитет тизимининг бузилиши тўғрисидаги сигнални қабул қилади ва патоген омиллар таъсирига бактерицид, цитотоксик ва тартибга солувчи функциялар орқали таъсир кўрсатади, қайсики хемотаксис индукцияси, адгезивлик, ютиш, адмашинув жараёнларининг жараёнларнинг секретор дегрануляцияси ва интенсивлашуви орқали амалга оширилади, бу адабиётда «метаболик (респиратор) портлаш» номини олган. Ушбу ҳодиса ифодаланган ҳалокатли таъсирга эга бўлган реактив кислород турларининг шаклланиши билан бирга кечади. Пентоксифиллин лейкоцитларнинг адгезияси ва агрегациясини сусайтиради, уларнинг индукциясини ингибирлайди, реактив кислород турларини ишлаб чиқаришни, шунингдек зарарловчи фаолликка эга бўлган гидролитик лизосомал ферментларни ва эластазани синтез қилинишини секинлаштиради [155;]. Шикастланишлар ва йирингли-септик жараёнларда қон томир девори эндотелийсининг деструкцияси ПОЕ ривожланишининг муҳим механизми ҳисобланади. Эндотоксиннинг қон оқимида тушиши макрофаглар ва нейтрофилларнинг, қон ивиш тизимининг индукцияси жараёнини келтириб чиқаради, бу цитокинлар, тромбоцитлар агрегацияси

омили, колониястимуляцияловчи омил, арахидон кислотаси циклининг метаболитлари, тромбоксан A₂, лейкотриенлар, простагландинлар каби омилларнинг чиқарилиши билан боғлиқ. Ушбу биологик фаол моддаларнинг барчаси функционал бузилишларга ёки бевосита эндотелийнинг деструкциясига кўмаклашади. Шу ўринда пентоксифиллин нейтрофил лейкоцитларнинг зарарловчи таъсиридан [142;], тромбоцитлар фаоллашуви омилининг гранулоцитларга фаоллаштирувчи таъсирини тўсиш билан [118;] эндотелий ва эпителий ҳужайраларини химоя қилиш хусусиятига эга эканлигини таъкидлаш жоиз [155;]. Носпециффик фосфодиестераза ингибитори бўлган пентоксифиллин цАМФ нинг парчаланишини ингибирлайди ва аденозин, простоциклин, простогландинларнинг яллиғланишга қарши самарасини кучайтиради.

Шундай қилиб, пентоксифиллин - фармакологик фаолликнинг кенг доирасига эга бўлган дори воситаси ҳисобланади. Ушбу нашрда пентоксифиллинни қўллаш бўйича барча кўрсатмалардан узоқроқ маълумотлар келтирилган, аммо уларнинг спектрининг тез ўсиши ушбу ажойиб препаратнинг потенциали ҳанузгача тўлиқ ўрганилмаганини кўрсатади. Пентоксифиллин нафақат яллиғланиш жараёнларининг ўткир босқичида жараённи бошловчи цитокин сифатида ишлаб чиқарилган TNF- α - цитокин синтезини ингибирлашга, балки оғир травма билан оғриган беморларда травмадан кейинги даврда юзага келадиган патологик жараёнларнинг силжишини барқарорлаштиришга ёрдам беради.

Цитокин бўронини ва унга боғлиқ асоратларни бартараф этишни ўрганишга қаратилган кўплаб илмий ишлар бўлса-да, ўзбек олимларининг ТЯЖСни даволаш бўйича ишланмаларида кўкрак қафаси шикастланишларида цитокин каскади активациясининг патогенезига иммункоррекцияловчи воситаларнинг таъсири ҳозиргача мавжуд эмас.

Шундай қилиб, адабиётларнинг маълумотларига кўра, иммункоррекцияловчи даволаш жарроҳлик касалликларининг ўткир босқичларида йирингли жараёнларнинг олдини олиш ва даволашда юқори

самарадорликни намойиш этади. Бирок, бунда йирингли жараёнлар ёки сепсис фонида иммуномодуляцион дори воситаларини қўллашнинг самарасизлиги ҳам қайд этилган [158;]. Ушбу ҳодиса - йирингли жараёнлар ёки сепсис фонида иммунстимуляцияловчи терапиядан кутилган натижаларнинг йўқлиги, дренажланмаган ёки ноадекват дренажланган инфекция ўчоқлари мавжудлиги [8; 37; 38;] ва иммун ҳужайраларининг апоптотик жараёнининг фаоллашуви билан изоҳланади [6;]. Шунини ҳам таъкидлаш жоизки, бугунги кунга қадар ўткир жарроҳлик касалликлари бўлган беморларда иммуномодуляторлардан фойдаланиш вақтини белгилаш тўғрисида маълумотлар йўқ, иммунитет бузилишларининг фонида иммун жавобнинг дастлабки босқичларида иммунокоррекцияни қўллаш бўйича исботланган ва асосланган протоколлар мавжуд эмас ва шунинг учун КҚШ ва ГЛО кузатилган беморларда превентив терапия ва иммун-яллиғланиш реакциясининг бузилишларини даволаш учун алгоритм ишлаб чиқиш мақсадга мувофиқ.

II. БОБ КЎКРАК ҚАФАСИ ШИКАСТЛАНИШИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ИММУН-ЯЛЛИҒЛАНИШ ДИСФУНКЦИЯСИ КЎРСАТКИЧЛАРИ

§ 2.1. Кўкрак қафаси шикастланган беморларда туғма ва адаптив иммун жавоб регуляциясининг бузилиши

КҚШ туғма ва адаптив иммун жавобининг тартибга солинишининг бузилишига олиб келади, бу эса беморларда узоқ муддатли оқибатларга олиб келади, шу жумладан жароҳатнинг даволанишининг кечиктирилиши, кечки сепсис ва инфекция, полиорганли дисфункция синдроми, қайсики беморнинг даволанишининг оқибати учун муҳим бўлган ўткир респиратор-дистресс волаш билан боғлиқ. Зарарлангандан сўнг дарҳол шикастланган тўқималар зарар билан боғлиқ молекуляр тузилмаларни чиқаради ва бунга жавобан унда яшовчи туғма иммунитет ҳужайралари яллиғланишни қўлловчи цитокинларни чиқаради. Тизимли яллиғланишнинг таъсирини камайтириш учун адаптив иммунитет тизими, биринчи навбатда регулятор Т - ҳужайраларини (T_{reg})

бостириш орқали, яллиғланишли жавобни давом эттиришга ҳаракат қилганда яллиғланишга қарши цитокинлар ва иммунитет тизимига тўсқинлик қиладиган бошқа сигналларни чиқаради. Бу туғма иммунитет хужайраларининг апоптозида ва антиген тақдимотининг пасайишида (HLA-DR-моноцитларда), шунингдек лейкопенияни чақирувчи Т-хелпер хужайраларининг апоптозида ва анергиясида намоён бўлади. КҚШ мураккаб яллиғланиш каскадига олиб келади, унда кўплаб медиаторлар иштирок этади, бу иммунитет тизимининг фаоллашишига, шунингдек, рефрактер иммунитет ҳолатига олиб келади. Иккала компонент ҳам шикастланишдан сўнг тикланиш учун зарур бўлиб ҳисобланади. Бироқ, шикастланишдан кейин иммунитетни сусайтирувчи фаоллашиш ёки ортиқча жавоб қайтармайдиган иммун ҳолати иммунитет билан боғлиқ асоратларга олиб келиши мумкин. Кўкрак қафасидаги жиддий шикастланишлардан сўнг ТЯЖС туғма иммунитетни фаоллашиши билан бошланади. Ундан сўнг кўпинча илгари ҳисоблангани каби, тахминан жароҳатдан кейин 5-15 кун ичида юзага келадиган, адаптив иммун тизими томонидан назорат қилинадиган CARS кузатилади [73; 1125-1128 б.]. Мувозанатнинг бузилиши ҳаёт учун хавфли яллиғланиш асоратларига, шунингдек рецидивловчи инфекциялар билан узоқ муддатли иммуносупрессияга олиб келиши мумкин. Ушбу жараёнларда нейтрофиллар асосий рол ўйнаши маълум. Шикастланишдан кейин юқумли асоратларни тикланиши ва/ёки ривожланишида рол ўйнайдиган нейтрофилларнинг алоҳида субтиплари мавжуд. Ушбу натижалар жароҳатлардан кейин иммун реакцияси ҳақидаги дастлабки тушунчани ўзгартиради ва кўкрак қафаси оғир шикастланган беморларда яллиғланиш асоратларини кузатиш ва башорат қилиш учун янги биомаркерларни келтириб чиқаради. Яллиғланиш асоратлари хавфи бўлган беморларни эрта аниқлаш учун иммун тизимини назорат қилиш керак. Иммун супрессияси иммун-яллиғланиш дисрегуляцияси туфайли касалхона ичи инфекциялари эҳтимолини оширади, бунда яллиғланишни қўлловчи ва яллиғланишга қарши медиаторларнинг мувозанати бузилади [72; 235-243 б.]. Функционал ҳолатнинг дисфункция

даражасини аниқлаш ва организмнинг ҳимоя функцияларини тиклаш имкониятини ҳисобга олган ҳолда касалликни аниқлаш ва башорат қилиш усуллари ишлаб чиқиш замонавий тиббиёт ривожланишининг муҳим йўналишларидан бири ҳисобланади. Ушбу тадқиқотларнинг ҳозирги босқичдаги ўзига хос хусусияти, бир томондан, туғма ва адаптив иммунитетнинг ҳужайравий ва молекуляр механизмларини чуқур ўрганиш ва уларни тартибга солишдан иборат бўлса, бошқа томондан - иммунитетнинг функционал ҳолатини таҳлил қилишни ҳисобга олган ҳолда замонавий маълумотларни ўрганишда ҳужайралар, асосан ҳимоя функциялари имкониятларини тушунтиради. Гомеостазни сақлаш учун масъул бўлган тизимлар ўткир травматик шикастланишларнинг кечиши ва оқибатини аниқлайди. Айниқса, муҳим рол, умуман тананинг метаболизмини тартибга солувчи физиологик гомеостаз ва ҳужайралар пролиферациясини, тўқималарнинг тикланишини таъминлайдиган иммун ҳимоя тизимига тегишли [145;]. Плевра бўшлиқда жойлашган кўкрак қафасининг ва аъзоларининг механик шикастланишига яллиғланиш жавобининг етарлилиги ТЯЖСнинг кечишини аниқлайди. [136;]. Худди шу механизмлар механик шикастланиш туфайли ва оғир инфекция натижасидаги ТЯЖС натижасида ТЯЖС патогенезида иштирок этишини ҳисобга олсак [111;] у ёки бу генезли ТЯЖС нинг клиник кечиши бир хил тарзда давом этади. Бу иммун тизимининг функционал танқислиги фонида яллиғланиш жараёни ҳимоя иммун жавоб ижобий томонини ифодалайди, деб таъкидлаш ҳам муҳим аҳамиятга ега [100;]. Шунга мос ҳолда, танадаги барча турдаги шикастланишлар яллиғланиш жараёнининг пайдо бўлишига ва иммун ҳимоя тизимининг функционал силжишларига олиб келади, бу айниқса ушбу патологиянинг оқибатини башорат қилиш нуқтаи назаридан ўрганиш учун жуда муҳимдир ва бизга иммун ҳимоя реакцияларининг компетентлигини аниқлаш иммун тизимининг адекват жавобни, айниқса, критик ҳолдаги беморларда патологик жавобдан фарқлаш учун иммунологик тестларни ўтказиш вазифасини кўяди.

§2.2. Шок билан асоратланган кўкрак қафаси шикастланишларида цитокин статусидаги силжишлар

Бугунги кунда шикастловчи омилга жавобан яллиғланишнинг юзага келишида организмнинг иммун ҳимоясининг роли аниқланган [55; 81;]. Травматик шикастланишдан келиб чиқадиган яллиғланишнинг ривожланиш омилларидан бири яллиғланиш медиаторлари томонидан тартибга солинадиган иммун ҳимоя функциясининг бузилиши ҳисобланади. Мазкур яллиғланишни кўлловчи ва яллиғланишга қарши цитокинлар миянинг нейрон ва глиал ҳужайралари томонидан синтезланади. Шок билан асоратланган КҚШ организмнинг шикаст таъсирига тизимли реакциясида яллиғланиш жараёнининг асосий механизмларини генерализациялашига кўмаклашади. Ўртача ва оғир даражадаги травматик шокнинг ривожланишида беморларда 1992 йилда R.S. Bone томонидан таклиф этилган тасниф бўйича кўпинча ҳам ТЯЖС белгилари, ҳам септик ҳолат ва оғир сепсис белгилари кузатилади. ТЯЖС сепсис, пост-травматик шокнинг юзага келишида асосий бўгин ҳисобланади. Оғир КҚШ ва травмадан кейинги шок, оғир сепсис ПОЕнинг пайдо бўлиши ва яллиғланишнинг генерализацияси билан боғлиқ [88;], бу яллиғланиш жараёнининг генерализацияланишидан далолат беради. Генерализацияланган яллиғланиш жараёнининг патогенетик асоси шикастланиш жойидаги ҳужайравий тузилмалар томонидан яллиғланишни кўлловчи цитокинларнинг синтезини индукция қилиш ва уларнинг қон оқимиға тушиши, индукция қилинган ҳужайраларнинг суяк кўмигидан микроциркулятор оқимға ўтишини фаоллаштириш деб ҳисобланади, бу эса тизимли яллиғланишнинг ривожланишиға ёрдам беради. жараён [90;]. Бунда яллиғланиш жараёни, ўзининг ҳимоявий функциясини йўқотади, бу эса альтерация омилларининг локализациясини кўрсатади, патологик яллиғланиш жараёнини индукциялайди ва генерализацияланган альтерациянинг ва ПОЕ жадаллашувиға, иммун ҳимоя дисфункциясиға кўмаклашади [137;].

Тананинг яллиғланиш реакциясининг дастлабки даврида яллиғланиш реакциясининг ифодаланганлиги ва генерализацияланган яллиғланиш кўрсаткичлари тананинг иммунреактивлигини ўрганиш ва ўз вақтида коррекциялови терапияни амалга оширишда яллиғланиш жараёнини башорат қилиш учун алоҳида аҳамиятга эга. Юқоридаги масалаларни ҳал этилишига эришиш учун биз шок билан асоратланган ёки ТЯЖС ривожланган, сепсис ва оғир сепсис кузатилган КҚШ лари бўлган пациентларда қон зардобидаги цитокинларнинг қийматлари ўрганилди.

КҚШ билан касалланган 249 нафар бемор 2019 йилдан 2021 йилгача бўлган даврда РШТЁИМ Бухоро филиалининг реанимация бўлимига ётқизилган. Улардан сунъий ўпка вентилляцияси амалга оширилган 41 нафар оғир КҚШ ҳамда II ва III даражали шок билан оғриган беморлар тадқиқотга жалб қилинган бўлиб, уларнинг ўртача ёши $36,4 \pm 6,2$ ни ташкил этди. 20 нафар соғлом ўртача ёши $35,4 \pm 2,3$ га тенг бўлган кўнгиллилар таққослаш гуруҳини ташкил қилдилар, беморларнинг ёши ва жинси бўйича гуруҳларда таққосланадиган даражада бўлди.

Реанимация бўлимида ўртача қолиш $12,3 \pm 8,8$ кунни ташкил этиб ўртача медианаси 11 кунни ташкил этди. Беморларни госпитализация қилишнинг ўртача давомийлиги $20,4 \pm 15,4$ кунни ўртача медианаси эса 19 кунни ташкил этди.

Барча беморлар травманинг кечиши ва ТЯЖС ривожланишини инобатга олиб уч гуруҳга бўлинган:

- 1) ТЯЖС билан касалланган, аммо юқумли асоратларсиз беморлар гуруҳи ($n = 25$);
- 2) ТЯЖС билан касалланган ва инфекция ўчоғида бўлган беморлар гуруҳи ($n = 12$)
- 3) шикастланишдан сўнг оғир сепсис билан касалланган беморлар гуруҳи ($n = 4$) (2.1 ва 2.2-жадваллар).

Жадвал 2.1

Шикастланганлар ёши ва травманинг оғирлик даражаси

Шикастланганлар гуруҳи	Шикастланганлар сони		
	Ўртача ёши	Ўртача ШШБ	Ўртача ISS балли
1-чи гуруҳ (асоратларсиз ТЯЖС)	28,6±6,4	9,2±3,2	14,4±4,2
2-чи гуруҳ (ТЯЖС+инфекция ўчоғи)	37,2±9,6	15,2±3,7	18,8±4,5
3-чи гуруҳ (с тяжёлым сепсисом)	35,1±7,3	20,3±4,4	24,2±8,7

Жадвал 2.2

Шикастланганларни даволаш натижалари

Шикастланганлар гуруҳлари	Шикастланганлар сони		
	Жами	Тузалган	Вафот этган
1-чи гуруҳ (асоратларсиз ТЯЖС)	25 (63%)	34 (100%)	0 (0%)
2-чи гуруҳ (ТЯЖС+ўчоқли инфекциялар)	12	11 (91,7%)	1 (8,3%)
3-чи гуруҳ (оғир сепсис билан)	4	6 (75)	2 (25)

КҚШ нинг оғирлик даражаси Г. И. Назаренко ва ISS (injury severity score) шкалалари бўйича шикастланиш шокогенлик баллари (ШШБ) ёрдамида аниқланди. КҚШ билан касалланган беморларни киритиш мезони $ISS \geq 16$ бўлди. Шикастланганларнинг яқин қариндошларидан ёзма розилик хати олинди.

Касалхона шароитида беморларни кўруви, текшириш ва даволаш шокка қарши палатада амалга оширилди. Инфузион даволаш, ташқи нафас олишни қўллаб-қувватлаш ва қон кетишини тўхтатиш ва синишларни фиксациялашни ўз ичига олган жарроҳлик аралашувлари шокка қарши терапияни ташкил этди. Антибактериал терапия барча беморларда қўлланилди.

Барча касалланганлар қон зардобидоги концентрацияси IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, ИФН- γ , IL-1Ra, TNF- α ва кортизол миқдори жароҳатдан кейинги 3, 6, 24 соатларда ҳамда 3 ва 5-чи суткаларда тадқиқ қилинди.

Воне (1992) таснифига кўра тизимли яллиғланиш реакцияси синдромининг 2 ёки ундан ортиқ белгилари [71; 457-459 б.] касалхонага ётқизиш пайтида реанимация бўлимидаги барча беморларда аниқланди (2.3-жадвал).

Жадвал 2.3

II ва III даражали шок билан асоратланган, кўкрак қафаси шикастланишлари бўлган беморларда ТЯЖС мезонлари сони

Пациентлар гуруҳлари	ТЯЖС мезонлари сони		
	Биринчи сутка	Учинчи сутка	Бешинчи сутка
1-чи гуруҳ (асоратларсиз ТЯЖС)	2,21±0,76	1,32±0,45	0,75±0,25
2-чи гуруҳ (ТЯЖС+ўчоқли инфекциялар)	2,59±0,52	2,36±0,58	2,31±0,55
		*	*
3-чи гуруҳ (оғир сепсис билан)	3,04±0,48	3,11±0,55	3,02±0,40

* Асоратларсиз ТЯЖС гуруҳига нисбатан ишонарли

Шикастланишларнинг ШШБ, ISS оғирлик даражасини ва Воне таснифига кўра ТЯЖС мезонлари тўғрисидаги маълумотларни, травмадан кейинги биринчи кунда ТЯЖС ривожланишининг ёки септик ҳолатнинг пайдо бўлишини чеклаш жараёнини ўрнатишнинг имкони бўлмади. Бироқ, иккинчи ва учинчи гуруҳ беморларига нисбатан шикастланишдан кейинги бешинчи суткада (асоратларсиз ТЯЖС) биринчи гуруҳ шикастланган пациентларининг ТЯЖС мезонлари сонининг статистик жиҳатдан сезиларли пасайиши кузатилди. Таъкидлаш жоизки, иккинчи ва учинчи гуруҳдаги шикастланганлар ўртасида ТЯЖС мезонлари сони бўйича сезиларли фарқлар аниқланмади (3.4-жадвал).

Энг оғир шикастланиш даражаси (ШШБ=20,3±4,7, ISS=23,9±9,1) ва аъзолар етишмовчилиги кўрсаткичи SOFA>4 бўлган шикастланганлар гуруҳи травмадан кейинги биринчи суткада ажратилади. Кузатишнинг 5-чи суткасига келиб SOFA кўрсаткичининг 5.89-гача ошиши (3.4-жадвал) беморларнинг оғир аҳволи ва аъзолар функциясининг бузилишининг авж олиши билан

изоҳланади.

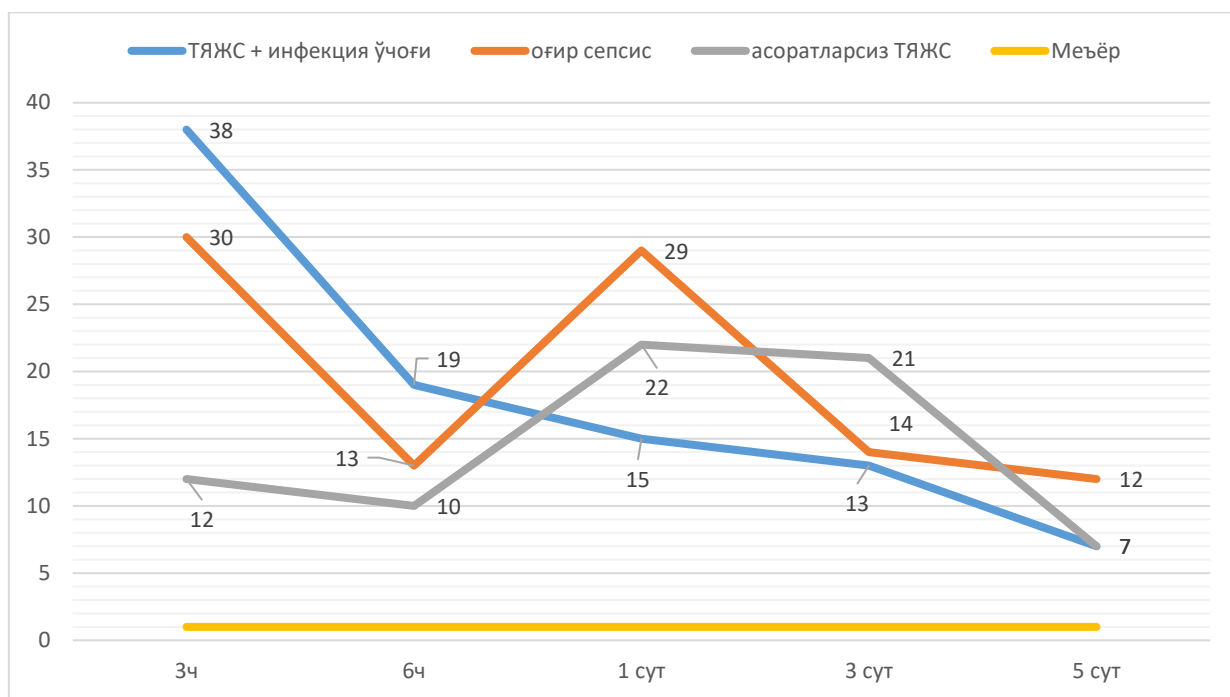
Жадвал 2.4

SOFA кўрсаткичларига асосан кўкрак қафаси шикастланишининг турли кечишлари бўлган беморларда органлар функциясининг бузилиш даражаси

Пациентлар гуруҳлари	Биринчи сутка	Учинчи сутка	Бешинчи сутка
1-чи гуруҳ (асоратларсиз ТЯЖС)	1,27±0,70	0,71±0,44	0,28±0,14
2-чи гуруҳ (ТЯЖС+ўчоқли инфекциялар)	2,81±1,05	2,36±0,98	1,91±0,91
3-чи гуруҳ (оғир сепсис билан)	5,08±1,23	4,68±0,75	5,85±1,84*

* Асоратларсиз ТЯЖС гуруҳига ва ТЯЖС+ўчоқли инфекциялар гуруҳларига нисбатан ишонарли

Қон оқимида IL-8нинг кўп миқдори хужайраларнинг қон оқимидан тўқималарга кўчишининг ўзгаришига олиб келади. Олинган маълумотларга кўра, посттравматик даврнинг 5-чи суткасигача ($p<0.05$) беморларнинг барча гуруҳларида асоратларсиз кечган ТЯЖС гуруҳига нисбатан IL-8 концентрацияси миқдори юқори бўлган (2.1 расм). Бунда, касалхонага ётқизиш пайтида ТЯЖС авж олиши билан инфекция ўчоғининг пайдо бўлиши ва оғир сепсис бўлган беморларда хемокиннинг энг юқори даражаси кузатилди. Ушбу ҳодиса IL-8 яллиғланиш жойида нейтрофиллар тўпланишига олиб келадиган асосий цитокин эканлиги билан изоҳланади. Травматик омил моноцитлар ва макрофагларни, шунингдек IL-8 хемокин ишлаб чиқарувчи эндотелиоцитларни фаоллаштиради [69; 99; 137;].

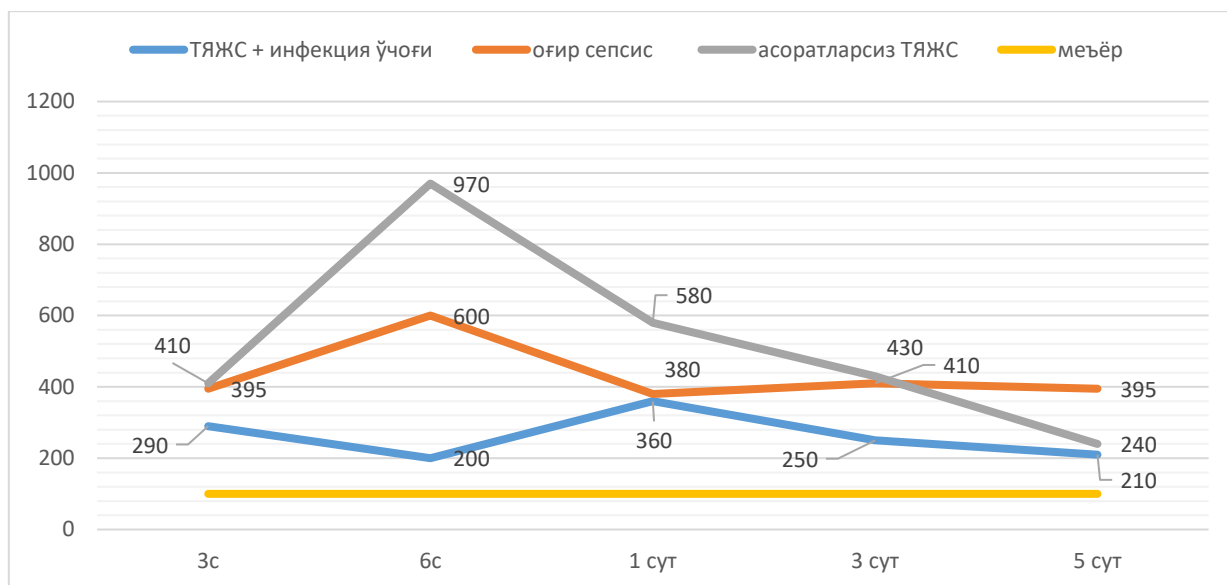


2.1-расм. Травматик шок билан асоратланган кўкрак қафаси оғир жароҳатланган беморларнинг қон плазмасида IL-8 концентрацияси (пг/мл)

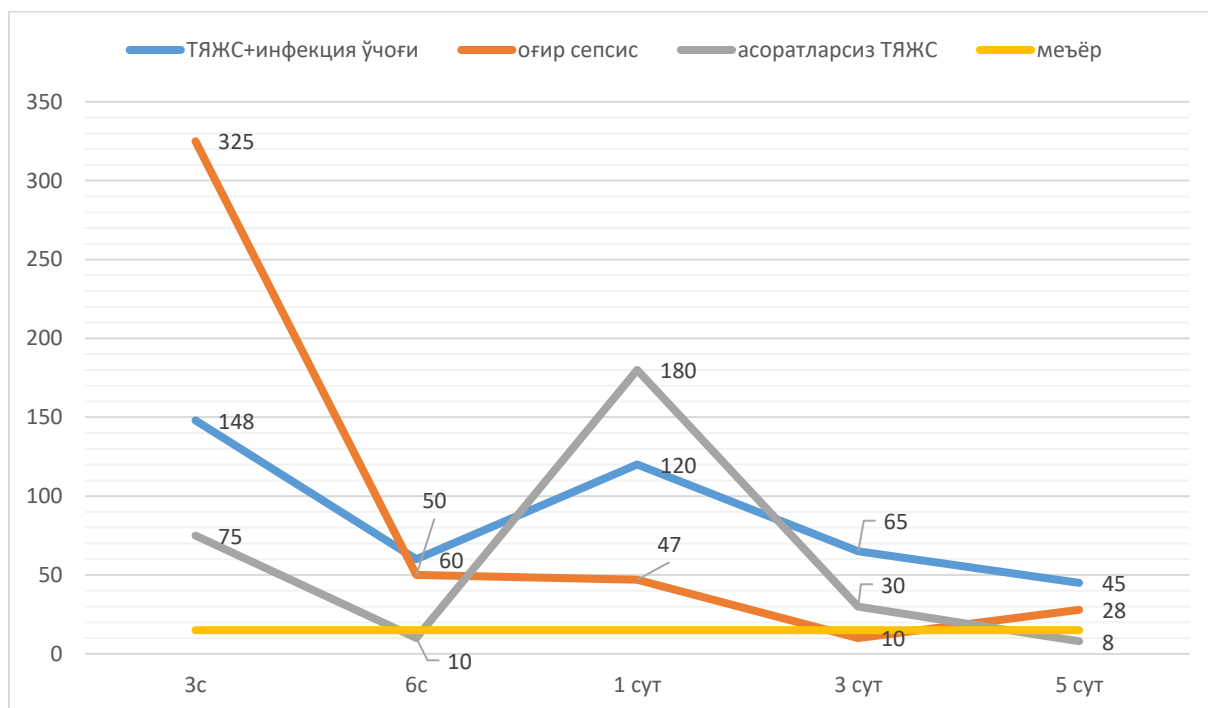
IL-18 концентрацияси ҳам барча кузатув даврларида кўкракнинг оғир шикастланиши бўлган беморларнинг барча гуруҳларида ошиш тенденциясига эга бўлган (3.2 расм). IL-18 циклооксигеназа ва NO-синтетаза ферментлари индукциясини кучайтирувчи ИФН-γ-ишлаб чиқарилишини фаоллаштирувчи, цитокин ҳисобланади, шунингдек яллиғланишни қўлловчи медиаторлар ва хемокинлар ишлаб чиқаришни ҳам индукция қилувчи цитокин ҳисобланади [159;].

Касалхонага ётқизишда кўкракнинг оғир шикастланиши ва травматик шок билан касалланган барча беморларда қон зардобиди IL-6 концентрациясининг меъёрга нисбатан ошиши аниқланди ($p < 0.05$) (расм. 2.3). Маълумки, IL-6 нейтрофилларни қўзғатувчи, Т-лимфоцитларни апоптоз жараёнига жалб қилишни кучайтирувчи, жигарда яллиғланиш жараёнининг ўткир босқичида оқсиллар ҳосил бўлишини кучайтирувчи, антитаналар ишлаб чиқаришни фаоллаштирувчи, эрта фаоллаштирувчи цитокин [69; 457-466 б.] ҳисобланади. Бундан ташқари, IL-6 яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлиб, IL-1β комплекс ва TNF-α комплекс синтезини тормозлайди, IL-1β комплекс ва

эрувчан TNF- α комплекс рецепторлар антагонистини ишлаб чиқаришни индукциялайди [17;].



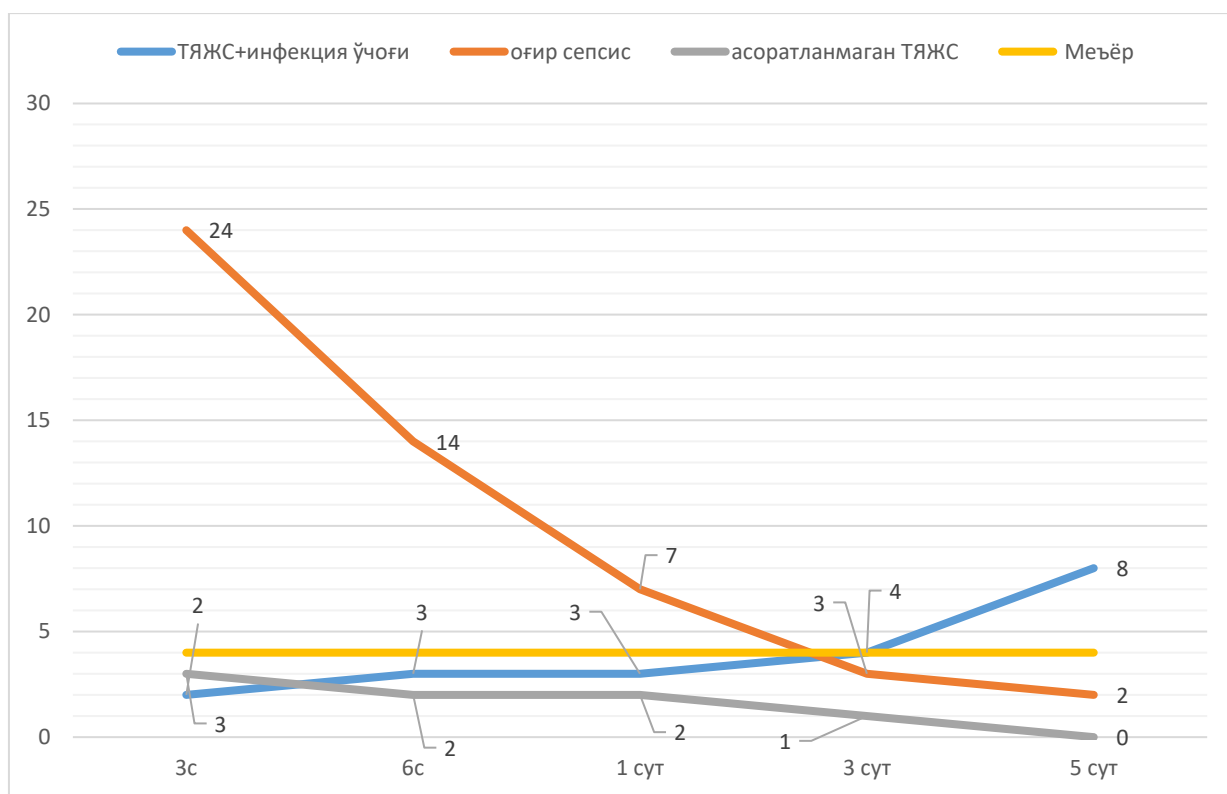
2.2-расм Шок билан асоротланган кўкрак қафаси оғир шикастланган беморларнинг қон плазмасидаги IL-18 (пг/мл) миқдори



2.3-расм Шок билан асоротланган кўкрак қафаси оғир шикастланган беморларнинг қон плазмасидаги IL-6 (пг/мл) миқдори

Таъкидлаш жоизки, IL-6 концентрацияси ШШБ кўрсаткичи ($r=0,78$) билан тўғридан-тўғри корреляцияга эга бўлди. Жабрланганларнинг қон

плазмасидаги IL-6 нинг иккинчи чўққиси асоратларсиз ва йирингли ўчоқнинг юзага келиши травмадан кейинги даврнинг 1-суткаларида қайд этилди, оғир сепсис билан касалланган беморларда эса ушбу цитокиннинг миқдори меъёрий қийматлар чегарасида эди. Сўнгги ҳолатни ПОЕ – жигар, буйрак, нафас ва қон ҳосил бўлиши етишмовчилигининг манифестацияси билан изоҳланади. Шунга мос ҳолда, госпитализация даврида қон плазмасидаги IL-6 нинг концентрацияси кўкрак жароҳатининг оғир кечишини ифодалайди ва бактериал асоратлар ва оғир сепсис ривожланиш хавфининг белгиси ҳисобланади.



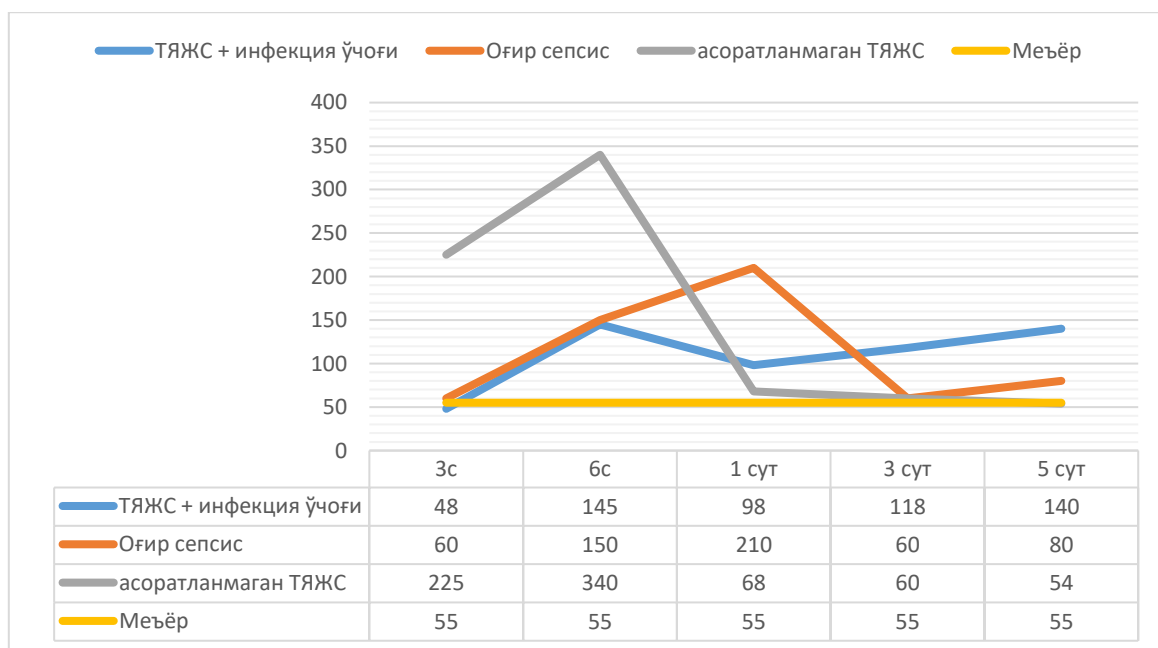
2.4-расм. Шок билан асоратланган кўкрак қафаси оғир шикастланган беморларнинг қон плазмасидаги IL-4 (пг/мл) миқдори

Қўшма кўкрак жароҳатлари бўлган беморларнинг қон плазмасида IL-4 миқдори госпитализация қилишда сезиларли даражада ошган бўлиб бошқа шикастланган беморлар гуруҳларида эса, ушбу цитокиннинг қиймати статистик жиҳатдан меъёрий қийматлардан фарқ қилмаган (расм 3.4).

Касалхонага ётқизиш вақтида ИФН-γ нинг миқдори асоратсиз жароҳатланган беморлар гуруҳида энг юқори бўлди ($p < 0.05$) ва бу тенденция

шикастланишдан сўнг 12 соат давомида сақланди. Оғир сепсис билан касалланган беморларда ИФН-ү нинг миқдори жароҳатдан 12 соат ўтгач ортади ва бу тенденция воқеадан кейинги 1-чи суткада сақланади (расм 3.5).

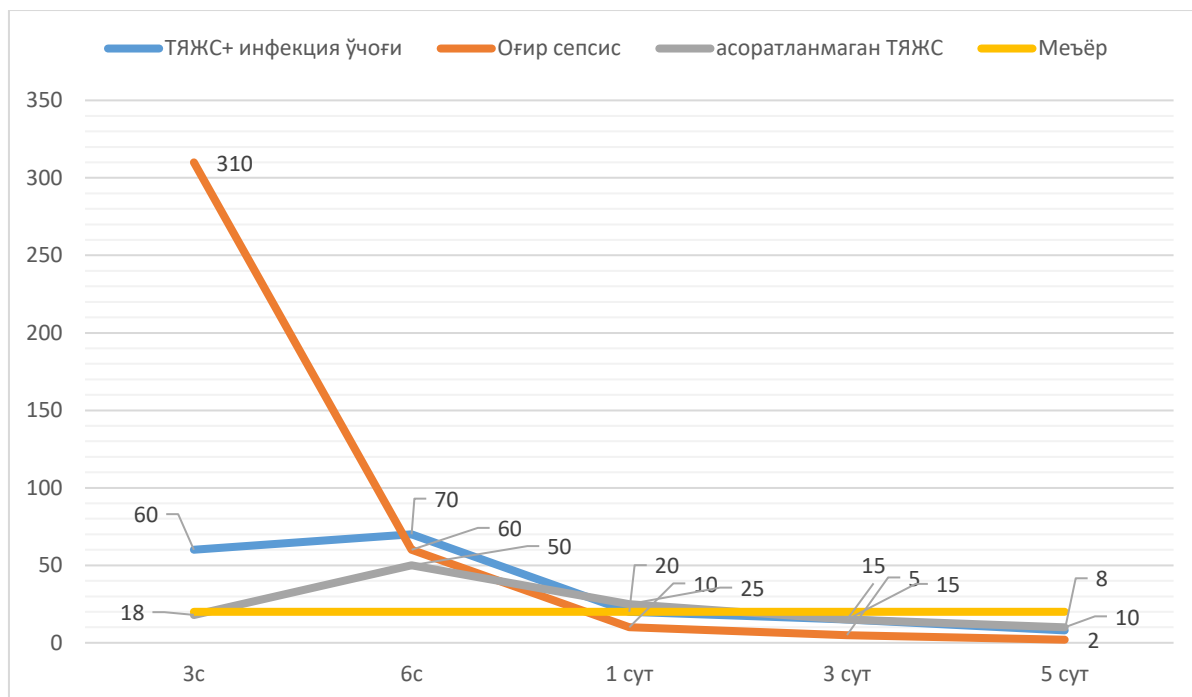
Маълумки, кўкрак қафаси шикастланишининг ўткир босқичида қонда нафақат яллиғланишни қўлловчи, балки яллиғланишга қарши цитокинлар шу жумладан IL-10 концентрациясининг ортиши кузатилади [146; 929-979 б.]. Яллиғланиш жараёнининг эрта босқичида қондаги фаоллаштирилган моноцитлар ва шиллиқ пардаларнинг семиз хужайралари IL-10 цитокинини фаол равишда ишлаб чиқаради, бу шикастланишдан сўнг тўсатдан ёки жарроҳлик аралашувидан кейинги биринчи суткада сепсис ривожланишини башорат қилади [158; 452-459 б.]. Олинган маълумотларга кўра, касалхонага ётқизиш пайтида оғир сепсис бўлган беморларда IL-10 концентрацияси асоратсиз ТЯЖС ($p < 0,05$) ва ТЯЖС ҳамда инфекция ўчоғи бўлган ($p < 0,05$) беморларга қараганда статистик жиҳатдан юқори бўлди (расм. 2.6).



2.5-расм. Шок билан асоратланган кўкрак қафаси оғир шикастланган беморларда қон плазмасидаги ИФНү (пг/мл) миқдори
* $p < 0.05$ ТЯЖС+инфекция ўчоғи ва оғир сепсисга нисбатан

Бироқ, травмадан кейинги даврнинг 1-чи суткасида ҳар уччала гуруҳ жароҳатланганларининг қонидаги IL-10 миқдори меъёрий кўрсаткичларга етди. Қонда IL-10 концентрациясининг тез ўсиши шикастланишга ва

бактериал патогенга генерализацияланган тўқима реакцияси билан изоҳланади, бу семиз хужайраларнинг периваскуляр ва шиллиқости локализацияланиши ва қонда фаоллаштирилган моноцитлар мавжудлиги билан асосланади.



2.6. Шок билан асортланган кўрак қафаси оғир шикастланган беморларнинг қон плазмасидаги IL-10 (пг/мл) миқдори

*асортларсиз ТЯЖС билан солиштирганда $p < 0.05$; ** Тяжеская инфекция ўчоғи билан солиштирганда $p < 0.05$

Шундай қилиб, КҚШ дан кейинги 1-чи суткада ШШБ ва SOFA кўрсаткичларига асосланиб, оғир сепсис пайдо бўлишини тахмин қилиш мумкин, аммо сепсисни прогностик ҳисоблаш ва бактериал инфекция ўчоқларини аниқлаш бироз қийинроқ бўлиб, шунинг учун биринчи суткалар давомида шикастланишдан кейинги даврнинг турли хил вариантларини аниқлашга кўмаклашувчи кўрсаткичларни белгилашнинг зарурати юзага келади.

Замонавий маълумотларга кўра, иммун жавобнинг табиати асосан Th1 - ва Th2-лимфоцитлар субпопуляцияларининг устунлик қилувчи ўзаро муносабатлари билан боғлиқ, улар томонидан синтезланган цитокинлар спектри билан дифференциацияланган [47; 312-320 б.]. ТМ-лимфоцитлар, бир

катор цитокинларни синтезлаш орқали, инфекцияга қарши иммунитетни тартибга солишда муҳим ўринни эгаллайдиган, ҳужайравий иммун жавобни фаоллаштиради. Антибактериал ҳимоянинг муҳим таркибий қисми бўлган гуморал иммун жавобнинг шаклланиши №2 – цитокинлар-IL-4, IL-6, IL-10. таъсирида содир бўлади. Иммуноглобулинлар (IgA ва IgG) синтезини фаоллаштириш яллиғланиш жараёнининг фаоллигини локализациялаш механизми сифатида тақдим этилади.

Бактериал инфекция ўчоғи ривожланмасдан генерализацияланган яллиғланиш реакцияси синдромининг юзага келиши 16% ҳолларда аниқланган (II-чи даражали шок, ШШБ = $9,7 \pm 3,0$ ISS=13,9 $\pm$ 3,8), бунда травмадан кейинги даврнинг биринчи соатларида шунингдек ИФН- γ миқдорининг ошиши қайд қилинган. Жароҳатланганларда юқумли ўчоқ пайдо бўлиши билан ТЯЖС да ISS >14 балл ва II-III даражали шок аниқланган.

Ўтказилган тадқиқотдан олинган маълумотларга кўра, тизимли характердаги яллиғланиш оғир сепсис ва ПОЕ ривожланиши учун мустаҳкам асос эканлиги аниқланди. Шок билан асоратланган энг оғир КҚШ бўлган беморларда (ШШБ=20,4 $\pm$ 4,1, ISS=23,8 $\pm$ 8,4) ишемик ва реперфузион жароҳатларга учраган тўқима ҳужайралари томонидан тизимли реакция содир бўлади. Реакциянинг бу тури кўкрак жароҳатидан кейинги дастлабки соатларда яллиғланишни қўловчи (IL-8, IL-18, IL-6) ва яллиғланишга қарши цитокинлар (IL-10, IL-4) нинг қон таркибида кўпайиши ҳисобланади. Шок билан асоратланган КҚШ билан касалланган беморларда қон оқимида IL-10, IL-6, IL-4 цитокинларининг пайдо бўлиши аввало тўқималарнинг шикастланиши ва органлар функциясининг бузилишининг пайдо бўлиши билан боғлиқ бўлиб, бу ўз навбатида ПОЕ ва оғир сепсиснинг ривожланишини чақиради. II ва III даражали шок билан асоратланган КҚШ билан касалланган беморларнинг қон плазмасидаги цитокинлар концентрациясини динамик ўрганиш натижаларига кўра қонда IL-8, IL-18, IL-6 каби яллиғланиш цитокинлари концентрациясининг ошиши аниқланди, ИФН- γ нинг статистик аҳамиятли кўрсаткичи бўлган, шунингдек жароҳатдан кейинги дастлабки

соатларда IL-10, IL-6, IL-4 каби яллиғланишга қарши цитокинлар жароҳатдан кейинги аъзолар дисфункцияси ва оғир сепсис юзага келиши билан боғлиқ. Ушбу иммунологик ўзгаришлар ТЯЖС ва сепсисни ўз вақтида башорат қилиш ва шикастланишдан кейинги эрта даврда (шикастланишдан кейинги биринчи суткаларда) кутилган оғир сепсиснинг профилактикаси учун давони ўтказишга имкон бериши мумкин.

§2.3. Кўкрак қафасининг оғир шикастланиши ва ўткир қон йўқотишдан кейинги дастлабки соатларда IL-1Ra, TNF-α ва кортизолининг қон зардобидagi даражасини аниқлаш натижалари

Яллиғланишни қўлловчи цитокинлар ишлаб чиқаришни фаоллаштириш ва қон зардобида уларнинг миқдорини ошишини ифодаловчи «Цитокин каскади»нинг индукцияси ТЯЖС ҳосил бўлишида марказий омил бўлиб ҳисобланади [163; 1-49 б.]. IL-1Ra, TNF-α каби яллиғланишни қўлловчи цитокинлар-ўткир қон йўқотиш билан кўкрак қафасининг оғир шикастланишида иммунитетни қўллаб-қувватлаш ва сақлашда, яллиғланиш жараёнининг пайдо бўлишида, механик шикастланишнинг ўткир босқичида патологик жараёнларнинг пайдо бўлишида алоҳида рол ўйнайди [51; 154;].

Тадқиқотга 247 бемордан кўкракнинг оғир жароҳати ва сунъий ўпка вентилизациясини талаб қиладиган ўткир қон йўқотиш бўлган 47 бемор тадқиқотга жалб қилинган. Эркаклар ва аёллар нисбати 6,8:1 ни ташкил этган. Ўртача ёш беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида таққосланадиган кўрсаткичларда бўлди ($38,4 \pm 11,3$ ёш, $39,7 \pm 10,1$ ёшга нисбатан; $p=0,57$).

Кўкрак шикастланиши бўлган барча беморларда (2000 мл дан 3500 мл гача) ўртача 2315 мл ҳажмдаги, оғир қон йўқотиш аниқланди. Сепсис билан ассоциирланган ПОЕ нинг оғирлик даражаси SOFA (1994) шкаласи асосида аниқланди.

Назорат гуруҳида олинган натижаларга кўра TNF-α учун тахминий меъёрий қиймат- $49,25 \pm 5,7$ пг/мл, IL-1Ra учун $1088,07 \pm 385,48$ пг/мл ни ташкил этди. 3.5-жадвалда назорат гуруҳи билан солиштирганда асосий гуруҳ қон

зардобиди $\text{TNF-}\alpha$ -ва IL-1Ra нинг ўртача бошланғич ва динамик кўрсаткичлари келтирилган.

Таъкидлаш жоизки, $\text{TNF-}\alpha$ – даражаси 1-чи кунда сезиларли ошган бўлиб ($p<0.001$), қайсики 3-чи соатда чўққига етган, жорий яллиғланишни қўлловчи маркёр эса кўкрак жароҳатидан сўнг 1, 3 ва 5-чи суткалар давомида камайган. Ҳолбуки, $\text{TNF-}\alpha$ нинг даражаси шикастланишдан кейинги 7-чи кунга келиб ҳали ҳам меъёрий кўрсаткичлардан юқори бўлган ($p<0.05$).

IL-1Ra 3-соатда ишонарли чўққисига етган ($p<0.001$), шундан сўнг аста-секин камайди, лекин 6 ва 24-чи соатлар давомида ҳали ҳам меъёр чегараларидан юқорилиги кузатилди (мос равишда $p<0.001$ ва $p<0.05$), лекин кўкрак шикастланишларидан кейинги кузатувнинг 5 ва 7-чи кунларининг назорат қийматларига нисбатан статистик аҳамиятли ўсишига эришилмади.

Жадвал 2.5

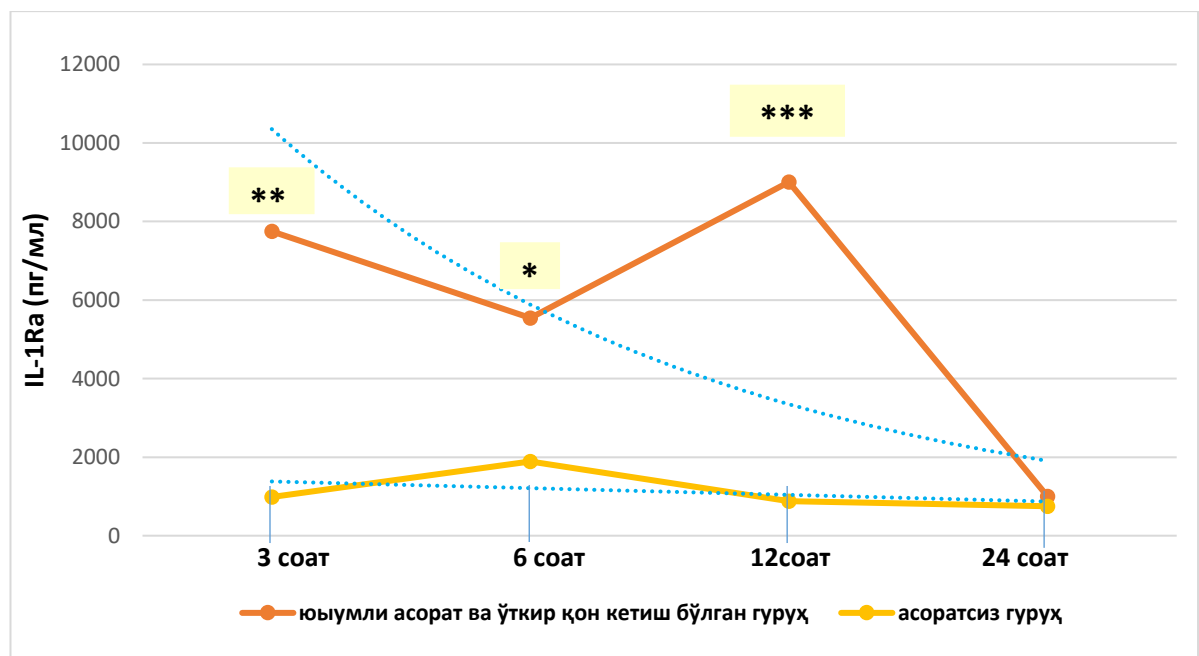
Сравнение цитокинов в образцах сыворотки контрольной группы и больных с торакальной травмой

Шикастланишдан кейинги муддат (с/сут)	Гуруҳлар	$\text{TNF-}\alpha$ (пг/мл)	IL-1Ra (пг/мл)
	Назорат (n=30)	39,25±5,73	1088,07±385,48
3 ч	Асосий (n=47)	243,65±37,57***	6247,87±834,37***
6 ч		169,71±34,49***	5829,42±385,58***
24 ч		138,54±25,28***	1229,42±257,47*
3 сут		55,58±14,18*	1095,39±207,58
5 сут		45,74±5,47	1084,28±104,37

$\text{TNF-}\alpha$ -алфа ўсма некрози омили, IL-1Ra интерлейкин-1 рецепторининг антагонисти ҳисобланади.

** - $p<0,01$ ва * - $p<0,05$ га нисбатан,*** соғлом кўнгиллиларга нисбатан статистик юқори аҳамиятликни кўрсатади $p<0,001$,

Бундан ташқари, 3 соатлик кузатувдан сўнг инфекция ва ўткир қон кетиши бўлган беморларда IL-1Ra даражаси асоратсиз гуруҳга нисбатан анча юқори бўлди (7750.74 [857;7400.37] пг/мл га нисбатан 880.2 [75.81-12900] пг/мл; $p<0.01$ (расм 3.7). Асоратлари бўлган гуруҳда энг юқори ўсиш 12 соатлик тадқиқотдан сўнг кузатилди (9005.48 [1737.25 -17559.15] пг/мл, олти соатлик кузатувдан кейинги асоратсиз гуруҳда эса ($p<0.001$), олтинчи соатда иккала гуруҳда ҳам IL-1Ra концентрацияси бир хил даражада эмас эди ва ўртача 5545.9 (735.78-15700.58) пг/мл га нисбатан 1890.45 (454.83-15900.37) пг/мл; $p<0.05$) ни ташкил қилди.



IL-1Ra -интерлейкин-1 рецепторининг антагонисти

*** * * соғлом кўнгиллиларга нисбатан $p<0.001$ да статистик жиҳатдан юқори аҳамиятли, ҳолбуки * * - $p<0.01$ да ва * - $p<0.05$ да.

Расм 2.7. Асоратланган беморлар гуруҳида IL-1Ra нинг асоратланмаган беморлар гуруҳига нисбатан концентрацияси

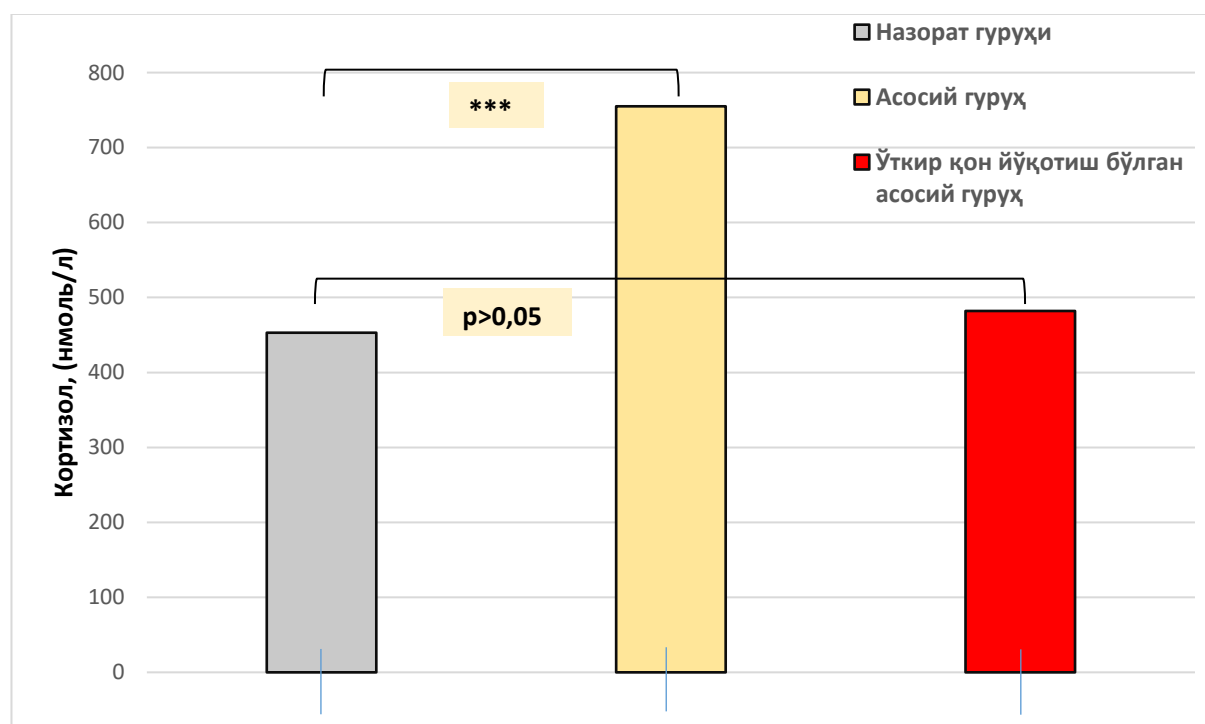
Тадқиқотда олинган натижалар кўкракнинг оғир жароҳатининг клиник кечишининг (юкумли асоратларсиз ТЯЖС, ТЯЖС ва инфекция ўчоғи ва сепсис) (расм 2.8) травмадан кейинги даврнинг муддатларига кўра, яллиғланишни қўлловчи ва яллиғланишга қарши цитокинлар концентрациясига кўра алгоритмни тузиш имконини берди.

Шунингдек, қон зардобидаги кортизол даражасини аниқлашда назорат гуруҳи қийматларига нисбатан оғир КҚШ дан кейинги 1-чи суткада беморларда унинг сезиларли ўсиши кузатилди ($755,78 \pm 103,49$ нмоль/л $453,25 \pm 105,47$ нмоль/л га қарши; $p < 0,001$). Шунга қарамасдан, ўткир қон йўқотиш билан асоратланган кўкрак жароҳати натижасида жабрланганларнинг қон плазмасидаги кортизол миқдори кузатувнинг барча давларида назорат гуруҳидаги ($482,25 \pm 93,37$ ва $453,25 \pm 105,47$ нмоль/л; $p > 0,05$) дан статистик жиҳатдан фарқ қилмади (расм 3.9).



2.8 расм. Шикастланишдан кейинги даврда, қонда яллиғланишни қўлловчи ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг концентрациясини ошириши муддатларига кўра, кўкрак қафасининг оғир шикастланишини аниқлаш алгоритми

Алоҳида қизиқиш уйғотувчи ҳолат касалхонага қабул қилинишнинг 1-чи суткасида, кечки яллиғланиш асоратлари билан асоратланган оғир КҚШ билан касалланганларнинг қон плазмасидаги кортизол миқдори асоратланмаган ва соғлом кўнгиллилар гуруҳи билан солиштирганда статистик жиҳатдан сезиларли даражада паст эди ($p < 0.05$). Шунга қарамай, кортизол концентрациясини яллиғланиш маркёрлари билан биргаликда ҳисоблаш учун ташҳисот усулидан кенг клиник фойдаланишни тасдиқлаш оғир КҚШ бўлган беморларнинг кенгрок когортаси бўйича қўшимча тадқиқотларни талаб қилади.



*** $p < 0.001$ да статистик юқори аҳамиятлиликни кўрсатади.

2.9 расм. Асосий ва асоратланган гуруҳларнинг қон зардобидagi кортизол даражасини (нмол/л) касалхонага ётқизишнинг биринчи суткасида назорат гуруҳи билан таққослаш

III. БОБ КЎКРАК ҚАФАСИ ШИКАСТЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ТУГМА ИММУНИТЕТНИНГ ИММУНОКОМПЕТЕНТ ХУЖАЙРАЛАРИНИНГ АПОПТОЗИ

Кўкрак қафасининг оғир шикастланишда яллиғланишнинг кучайиши кузатилиши мумкин, бу эса йирингли-яллиғланиш жараёнларига ва ПОЕ га олиб келади. Бу лимфоцитлар дисфункцияси ва апоптоз туфайли иммуносупрессияга, инсон моноцитар лейкоцитар антигени-HLA-нинг рецепторларини сусайтириш, моноцитларни дезактивацияланиши ҳамда цитокинлар ва яллиғланишга қарши медиаторларнинг мувозанатсиз ишлаб чиқарилиши билан боғлиқ бўлган ривожланган ва узоқ муддатли компенсацион яллиғланишга қарши жавоб билан кўшилиб келиши ёки кузатилиши мумкин. Ушбу таъсирлар КҚШ бўлган беморларни инфекцияга мойиллиги ва инфекцияларни даволашга қодир эмаслиги учун иккинчи даражали кеч асоратлар хавфига олиб келади. Тизимли яллиғланиш таъсирини камайтириш учун адаптив иммунитет тизими, биринчи навбатда тартибга солувчи Т-хужайраларни бостириш орқали, яллиғланишни қўлловчи жавобни давом эттиришга ҳаракат қилганда иммун тизимига тўсқинлик қиладиган яллиғланишга қарши цитокинлар ва бошқа сигналларни чиқаради. Бу туғма иммунитет хужайраларининг апоптозида ва антиген тақдимотининг пасайишида (моноцитларда HLA-DR), шунингдек лейкопенияни келтириб чиқарадиган Т-хелпер хужайраларининг апоптозида ва анергиясида намоён бўлади. Апоптоз ва нетоз нейтрофилларнинг дастурлаштирилган ўлимининг механизмларини намоёйиш қилади. Яллиғланиш стимуллари анти-апоптотик оқсилларни регуляциясини ошириш асосида нейтрофил айланишининг ярим парчаланиш даврини 6 соатдан бир неча кунгача узайтириши мумкин. Нейтрофиллар «хужайравий ҳимоянинг биринчи қатори» нинг бир қисмидир ва тўқималарнинг шикастланишидан кейинги тикланиш жараёнларини ҳал қилувчи равишда модуляция қилади. Нейтрофил жавоб яллиғланишни камайтиришга ёрдам беради ва тўқималарнинг адекват даражада тикланишини таъминлайди. Яллиғланишни нейтрофилга боғлиқ воситачилигида бартараф этиш механизмларига зарар билан боғлиқ молекуляр тузилмаларнинг зарарланиши билан ассоциирланган клиренсини ва яллиғланишга қарши цитокинларни ишлаб чиқарилиши, шу жумладан IL-

10 ва IL-1Ra ишлаб чиқариш киради. Нейтрофиллар бир нечта эрувчан омилларга таъсир қилганлиги ва шу билан кумулятив таъсирни акс эттирганлиги сабабли, нейтрофиллар ҳозирда КҚШда мавжуд бўлган иммун тизимининг энг аниқ кўрсаткичи бўлиши мумкин. Шикастланишдан кейинги нейтрофил дисфункциясини баҳолашга бағишланган тадқиқотларнинг аксарияти уларнинг йирингли-яллиғланиш жараёнларидан ҳимоя қилишининг бузилиши ва сепсис ривожланишидаги роли билан боғлиқ.

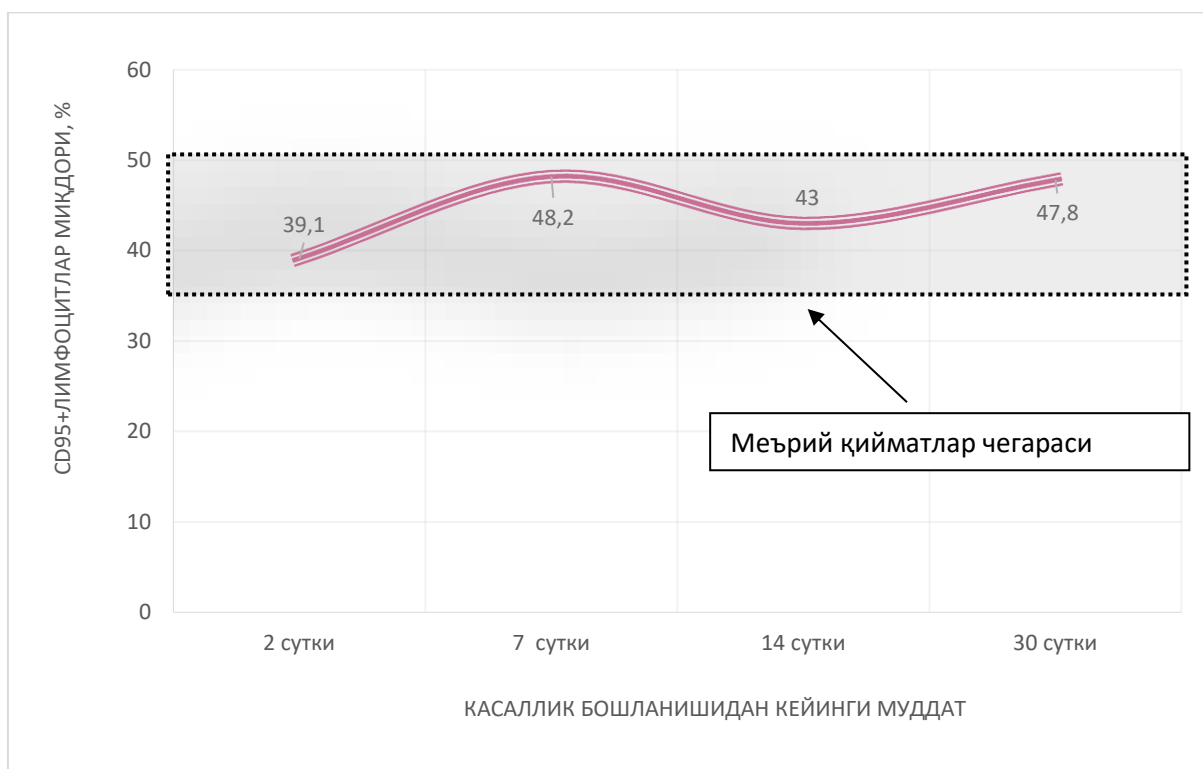
Кўкрак қафаси шикастланишидан кейин иммун жавобни адекват мониторингини амалга ошириш қисқа муддатли ва узоқ муддатли яллиғланиш асоратларини ўз вақтида аниқлаш имконини беради.

§3.1. Кўкрак жароҳати ва йирингли-яллиғланишли ўпка асоратлари бўлган беморларда апоптотик лимфоцитлар сонини аниқлаш

Апоптоз жараёнига мойил бўлган лимфоцитларнинг нисбий концентрациясини ўрганиш учун лимфоцитлар юзасида Fas - рецепторини ташиб юрувчи CD95к моноклонал антитаналар ишлатилган. CD95+ лимфоцитларининг концентрациясини ўрганиш ўткир кўкрак жароҳатининг турли даврларида бўлган 38 шикастланган беморда ўтказилди. Таққослаш учун, соғлом кўнгиллиларнинг 15 та қон донорлари иштирокидаги назорат гуруҳи тузилди.

Веноз қон таҳлилларида олинган маълумотларга кўра, донорлар қонида лимфоцитлар юзасида Fas-рецепторини ифодаловчи лимфоцитлар сони 39,1% дан 47,8% гача ораликда бўлиб, ўртача қиймати $43,0 \pm 1,7$ % ни ташкил этган.

Турли кузатув даврларида беморлар қонидаги CD95+ лимфоцитлар сонининг ўртача қийматлари 4.1-расмда кўрсатилган. Расмдаги маълумотларга кўра, кўкрак қафаси шикастланиши ва ўпка тўқималарининг яллиғланиш асоратлари бўлган беморларда Fas-рецепторини олиб юрувчи хужайраларнинг ўртача қийматлари касалликнинг турли босқичларида меъёрий ўртача қийматлар оралиғида бўлган.



3.1-расм. Кўкрак жароҳати ва яллиғланиш асоратлари бўлган беморларнинг веноз қонида CD95+лимфоцитлар сонининг динамикаси

Беморларнинг қонида CD95+ лимфоцитларининг нисбий миқдори умумий лимфоцитлар популяциясининг 11,3% дан 69,8% гача бўлганлиги аниқланди. КҚШнинг йирингли-яллиғланиш жараёнлари ривожланган беморларда Fas-рецепторини ташувчи хужайралар сонини индивидуал таҳлил қилиш натижалари 1.1-жадвалда келтирилган.

Биринчи гуруҳдаги 19 беморда CD95+ лимфоцитлар сони 32,1 дан 50,9% гача бўлган ўртача физиологик меъёр даражасида бўлган, бу иммун ҳимоя тизимининг шикастланиш ва/ёки инфекцияга адекват даражада жавоб бериши билан боғлиқ. Иккинчи гуруҳнинг 8 беморида веноз қонда CD95+ лимфоцитлар концентрациясининг 64,7% га ошиши $68,1 \pm 2,1\%$ қиймат билан кузатилиб, бу қон лимфоцитларининг индукцияси ва хужайраларнинг апоптотик жараёнга мойиллиги билан изоҳланади. Учинчи гуруҳдаги 9 беморда веноз қонда CD95+лимфоцитларнинг миқдори 46,8% га камайиб, ўртача $21,4 \pm 1,4\%$ га тушган. Fas-рецепторини олиб юрувчи лимфоцитлар сонининг камайиши хужайраларнинг бир қисмининг ўлиmidан далолат

беради. Шунингдек транзитор ўсишдан кейин CD95+ лимфоцитлар сонининг сезиларли даражада пасайиши кузатилди.

Жадвал 3.1

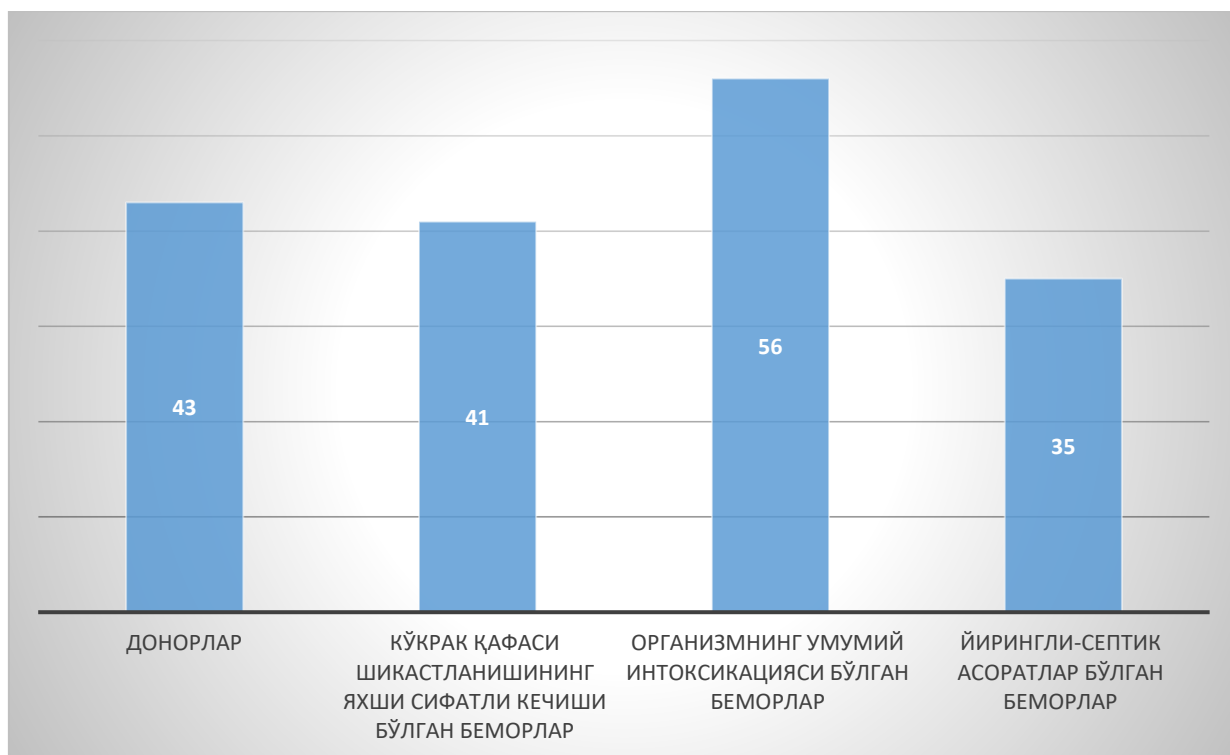
**Кўкрак қафасининг шикатланишлари ўпканинг йирингли-
яллиғланиш асоратлари бўлган беморларнинг веноз қонида CD95+
лимфоцитларнинг миқдори**

Кўрсаткичлар		Кўкрак қафаси шикатланишлари бўлган беморлар		Қон донорлари (n=15)		Δ %
		Чегарала р	M±m	Чегарал ар	M±m	
Веноз қондаги лейкоцитлар миқдори, $\times 10^9/\text{л}$	Жами беморлар (n=34)	2,4-51,8	19,3±0,9	3,9-7,7	6,2±0,3	211*
Лимфоциты, несущие Fas рецептор ташувчи лимфоцитлар (CD95+лимфоцитлар), %	Жами беморлар (n=38)	11,3-69,8	46,1±0,8	34,0-52,0	41,7±1,8	10,5
	1-Гуруҳ (n=21)	32,1-50,9	44,2±1,4			5,2
	2-гуруҳ (n=8)	55,7-90	69,2±2,1			65,7*
	3-гуруҳ (n=9)	11,3-29,8	21,2±1,4			- 46,8*

* - гуруҳлар орасидаги фарқлар ишонарли ($p < 0.05$)

Таъкидлаш жоизки, ўпканинг йирингли-яллиғланиш асоратлари ривожланган беморларда Fas-рецепторини ташувчи лимфоцитлар сонининг кескин камайиши аниқланди ва организмнинг умумий интоксикацияси белгиларининг кучайиши кузатилди. Худди шу тарзда, веноз қонда CD95+ лимфоцитлар қийматларининг меъёрлашуви биз томонимиздан клиник

кўринишларнинг яхшиланиши ва беморнинг умумий аҳволи фонида қайд этилди.



3.2. расм Кўкрак қафасининг шикастланиши ва ўпканинг йирингли-яллиғланиш асоратлари бўлган беморларнинг веноз қонида CD95+ лимфоцитларининг концентрацияси

Касалликнинг босқичидан келиб чиқиб CD95+ лимфоцитлар сони, ГЛО ва аъзолар функциясининг бузилишининг мавжудлиги 4.2-расмда келтирилган. Fas-рецепторларини экспрессияловчи лимфоцитларнинг таркиби КҚШ ва йирингли-яллиғланиш жараёнлари бўлган беморларда физиологик қийматлар даражасида, шунингдек, тизимли яллиғланиш жавоб ва аъзолар функциясининг бузилишининг клиник кўринишларисиз яхши оқибатли натижалар даражасида ўрнатилди. Умумий интоксикация мавжуд бўлганда CD95+ лимфоцитларининг миқдори 56% гача ошди (4.2 расм.). Олинган маълумотларга мос ҳолда, йирингли-яллиғланиш жараёнларининг клиник белгилари бўлган беморларда Fas-рецепторини ташувчи лимфоцитлар сони 35% гача камайди. Шу билан бирга таъкидлаш жоизки, беморнинг аҳволининг оғирлиги ва аъзолар функциясининг бузилишининг оғир даражаси

ва қондаги CD95+ лимфоцитларининг нисбий миқдори ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли боғлиқлик йўқлигини таъкидлаш керак.

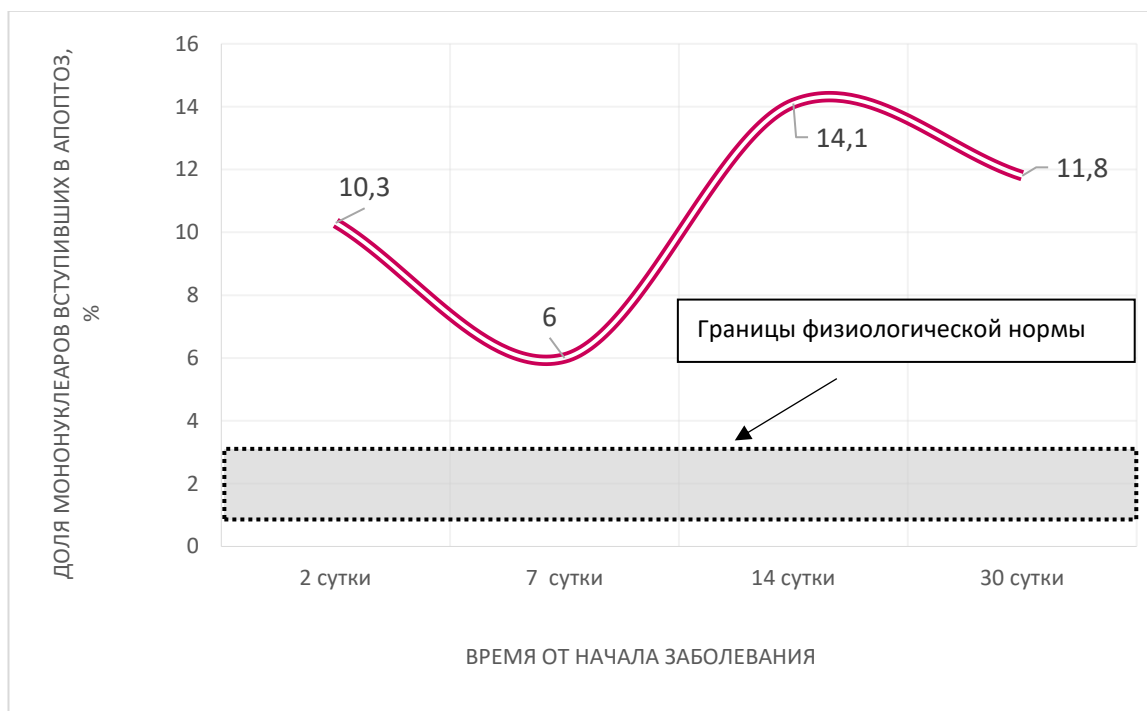
CD95+ лимфоцитлар сонининг иммунограмма кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш алоҳида қизиқиш уйғотади, чунки Fas-рецепторининг лимфоцитлар юзасида экспрессияланиши хужайраларнинг ўзларининг индукцияланиш белгиси сифатида баҳоланади. Ушбу тадқиқот Т-лимфоцитларни веноз қонга киритиш билан лимфоцитларнинг мутлақ таркибига эга бўлган КҚШ беморларининг CD95+лимфоцитларининг нисбий сони ўртасида статистик жиҳатдан ишонарли юқори даражадаги тўғридан-тўғри боғлиқликни аниқлади (мас равишда $r=0.72$; $p=0.01$ ва $r=0.71$; $p=0.01$). CD95+ лимфоцитлар сони билан ($r=-0.43$, $p=0.01$) беморларнинг вена қонидаги лейкоцитлар умумий сонидан ўртача тескари корреляцион алоқа аниқланди.

Шундай қилиб, КҚШ ва йирингли-яллиғланиш характеридаги асоратлар бўлган беморларнинг веноз қонида апоптоitik жараёнга мойил бўлган лимфоцитлар сони, травмадан кейинги даврда касалликнинг кечишидан катъий назар, кўрсаткичларнинг кенг диапазондаги ўзгаришлари бўлган. Апоптозга мойил бўлган хужайралар улушининг кўпайиши (негатив фаоллашув) ушбу тоифадаги беморларнинг веноз қонида лимфоцитларнинг мутлоқ миқдорининг ва Т-лимфоцитларнинг кўпайиши билан кузатилди. Ўзининг юзасида Fas-рецепторни экспрессияловчи лимфоцитлар сонининг камайиши юқори лейкоцитоз билан бирга кечди. 22% ҳолларда CD95+ лимфоцитлар сонининг камайиши хужайраларнинг бир қисмининг ўлими билан ассоциирланди.

§3.2. Кўкрак қафаси шикастланиши билан боғлиқ, йирингли-яллиғланиш асоратларида веноз қондаги апоптоitik моноклеарлар миқдори

Апоптозга мойил бўлган веноз қондаги моноклеарлар сонини ўрганиш КҚШ билан касалланган 38 беморда кузатувнинг турли даврларида ўтказилди. Ўртача физиологик меъёр кўрсаткичларини аниқлаш мақсадида тадқиқотга 15 нафар кўнгилли қон донорлари киритилди.

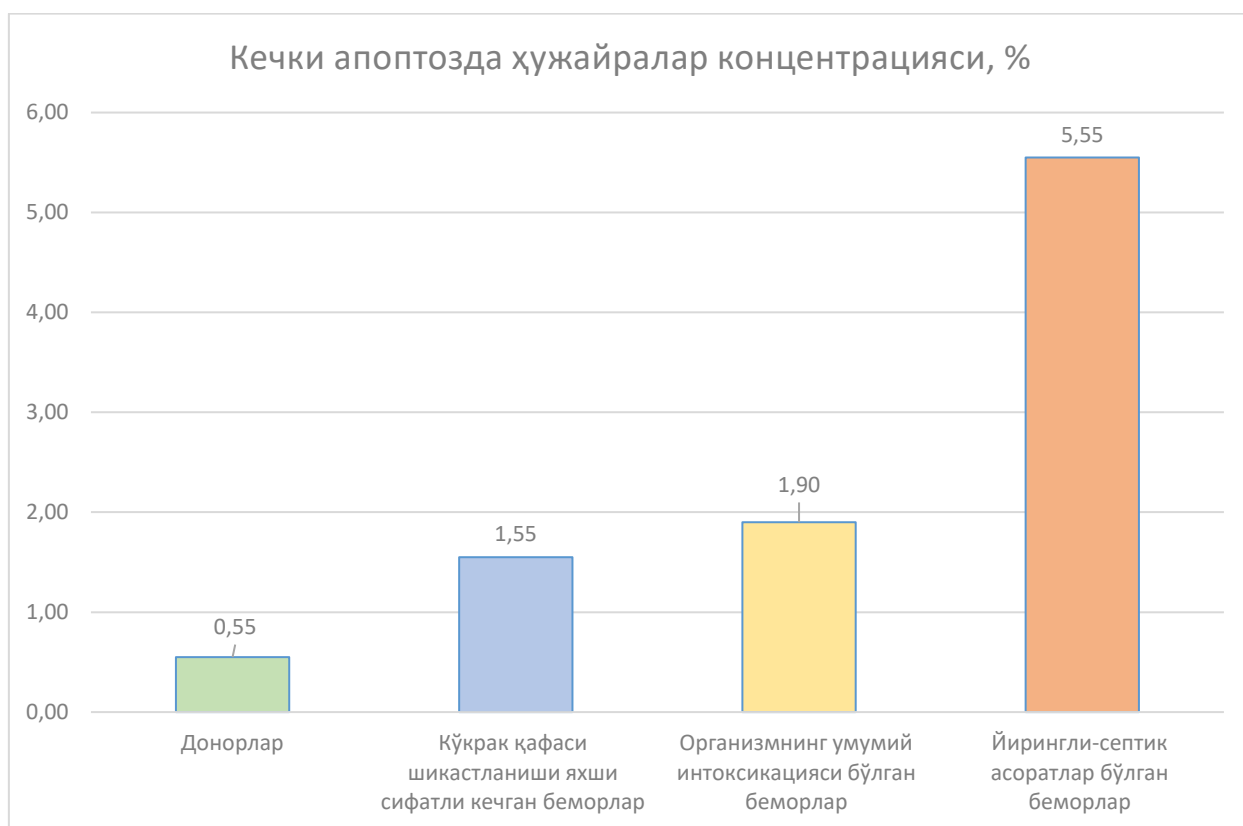
Аниқланишича, 0,69% дан 3,15% гача бўлган қон донорларида ўртача қиймат $1,89 \pm 0,15\%$ бўлган веноз қон моноклеарлари апоптотик ўлимга дучор бўлди. Йирингли-яллиғланиш жараёнлари бўлган КҚШ бўлган беморларда апоптозга мойил бўлган моноклеарларнинг миқдори физиологик меъёрга нисбатан 3-12 бараварга ошди ва ўртача қиймати $8,4 \pm 0,6\%$ ни (қиймат диапазони 6,0 дан 14,1% гача) ташкил этди.



3.3. Йирингли-яллиғланиш жараёнлари бўлган КҚШ бўлган беморларнинг веноз қонида апоптозга жалб қилинган моноклеарлар миқдорининг динамикаси

4.3-расмда КҚШ бўлган беморларда эрта апоптоз пайтида моноклеарлар сонининг ўзгариши кўрсатилган. Қонда апоптотик ўлимга учраган ҳужайралар улушининг кўпайиши жароҳатлардан кейинги биринчи ва иккинчи суткаларда кузатилди. КҚШнинг йирингли-септик жараёнлари бўлган беморларда жароҳатдан кейинги 14-суткада ўртача $14,1 \pm 2,4\%$ периферик қон моноклеарлари апоптозга учраган (4.3 расм). Таъкидлаш жоизки, беморларнинг қонидаги моноклеарлар сони апоптознинг эрта босқичида 23% гача ошди, бу аъзолар функциясининг бузилишининг оғирлигининг ёмонлашиши билан ассоциирланди. Касалликнинг кечиши,

йирингли-септик жараённинг ривожланиши ва органлар дисфункциясининг апоптозга учраган веноз қондаги ҳужайралар сони билан боғлиқлиги 4.4. расмда намоён этилган.

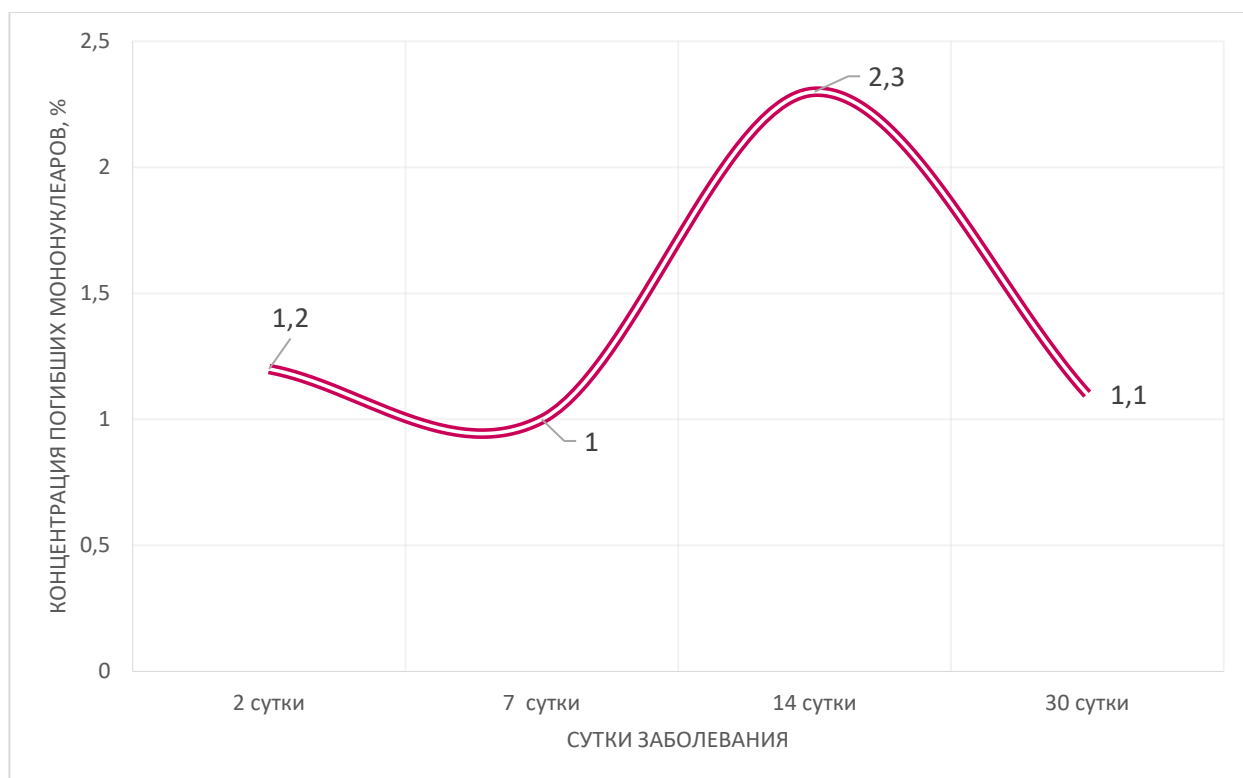


3.4. Апоптотик жараённинг кечки босқичида ўткир кўрак жароҳати олган беморларнинг веноз қонидаги моноклеарларнинг таркиби

Олинган маълумотларга кўра, ўткир КҚШ билан касалланган беморларда апоптотик ўлимга дучор бўлган ҳужайралар миқдори ошди ҳамда организмнинг умумий интоксикацияси ва аъзолар функциясининг бузилиш белгиларининг ривожланишида янада ўсиш тенденциясига эга бўлди. Ушбу ҳодиса йирингли-яллиғланиш жараёнлари бўлган беморларнинг апоптозининг эрта даврида қондаги ҳужайралар таркибининг SOFA шкаласидаги баллар сони билан бевосита корреляцион боғлиқлигини аниқлаш орқали тасдиқланди ($r=0,42$, при $p<0,05$).

Апоптознинг кечки босқичида ўткир КҚШ билан оғриган беморларнинг веноз қонидаги моноклеарлар сони физиологик меъёрга нисбатан юқори

кўрсаткичларга етди ($1,55 \pm 0,12\%$ га қарши, назорат гуруҳининг кон донорларида $0,55 \pm 0,12\%$). Апоптозга учраган веноз қондаги моноклеарлар сони йирингли-септик асоратлар юзага келган иккинчи ҳафтада энг юқори кўрсаткичларга етди (3.5 расм). Шу билан бирга, оғир сепсис ва септик шок тури бўйича йирингли-септик жараёнларнинг клиник кўриниши бўлган беморларда моноклеарлар сони апоптотик жараённинг кеч босқичида $5,54 \pm 1,12\%$ гача ортган (4.4 расм). Спирмен коэффициенти ёрдамида корреляцион таҳлилда КҚШ билан оғриган беморларда ПКТ индекси ва апоптотик жараённинг кечки босқичида веноз қондаги моноклеарлар сони ўртасида тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқлик ўрнатилди ($p < 0,05$ кўрсаткичида $r = 0,63$).



3.5. Кўкрак қафаси жароҳатларининг йирингли-яллиғланиш асоратлари бўлган беморларнинг веноз қонида кечки апоптозда моноклеарлар миқдорининг динамикаси

Иммун хужайраларининг апоптотик ўлимининг КҚШ бўлган беморларида йирингли-яллиғланиш жараёнлари билан боғлиқлигини ўрганиш учун Спирмен даражалар корреляция коэффициенти ёрдамида корреляцион

тахлил ишлатилган, унинг натижалари 4.2-жадвалда келтирилган. Апоптотик жараённинг эрта босқичларида қондаги моноклеарлар сони билан хужайравий иммунитет статусини акс эттирувчи қийматларнинг юқори корреляцияси ўрнатилди. Беморларнинг қонида апоптозга учраган хужайраларнинг тўпланиши лимфоцитлар сонининг кескин пасайишига (CD3+хужайраларнинг Т-лимфоцитлари) ва В-хужайралар концентрацияси ошишига (CD19+ - лимфоцитлар) кўмаклашади. Бундан келиб чиқадики, КҚШ билан боғлиқ йирингли-септик жараёнлари бўлган беморларда аниқланган хужайравий иммунитет дисфункциясининг номақбул кечиши иммун ҳимоя хужайраларининг апоптотик ўлимининг авж олиши билан боғлиқ бўлди.

Жадвал 3.2

Апоптознинг эрта босқичида кўкрак қафаси шикастланиши билан боғлиқ йирингли-яллиғланиш жараёнлари бўлган беморларда моноклеар хужайралар сони ва иммунокомпетент хужайралар концентрацияси ўртасидаги корреляцион

Иммунограмманинг таркибий қисмлари	Спирмен (r) даражалар корреляцияси коэффиценти	P
Лейкоцитлар (кл $\times 10^9$ /л)	-0,24	0,05
Лимфоцитлар (%)	-0,85	0,00
Лимфоцитлар (кл $\times 10^9$ /л)	-0,71	0,01
CD3+лимфоцитлар (%)	-0,54	0,05
CD19+лимфоцитлар (%)	0,62	0,04
CD95+лимфоцитлар (%)	0,26	0,05

Бинобарин, ўткир КҚШ билан касалланган беморларда касалликнинг 1-2-чи суткаларида қонда апоптотик жараённи ўтказган моноклеарлар сони ошди. Апоптотик жараённинг эрта босқичида қонда энг кўп иммун хужайралар йирингли-септик жараёнларнинг юзага келишида аниқланди. Бу ҳодиса SOFA шкаласи бўйича баҳолашда, аъзо етишмовчилигининг оғир даражаси билан корреляцион боғлиқликка эга бўлди. Апоптотик жараёнга

учраганларда қонда моноклеарлар сонининг кўпайиши иккиламчи иммун танқислиги синдромининг пайдо бўлишига ёрдам берди, бу лимфоцитларнинг миқдорий етишмовчилиги, шунингдек CD3+лимфоцитлар (Т-лимфоцитлар) ва CD19+ хужайралар (В-лимфоцитлар) улушининг кўпайишида акс этади. Беморларнинг қонида септик жараён юзага келганда, апоптотик жараёнга учраган хужайралар сони ҳам кўпайди, бу қонда ПКТ кўрсаткичи билан ўзаро корреляцион боғлиқликка эга бўлди.

§ 3.3. Ўпканинг йирингли-яллиғланиш жараёнлари билан асоратланган кўкрак травмаси бўлган беморларнинг веноз қонида ўлик лейкоцитлар сони

КҚШ билан оғриган беморларда йирингли-яллиғланиш жараёнларининг юзага келиши қонда токсик моддалар ва биологик фаол моддаларнинг тўпланиши билан қўшилиб, қон хужайраларига, шу жумладан лейкоцитларга зарарловчи таъсир кўрсатади. Шунга мос равишда, ўлик, некротик ва шикастланган лейкоцитларнинг нисбий ва мутлақ миқдорининг ошишига кўра, беморларда интоксикациянинг оғирлиги ҳақида фикрлаш мумкин.

Бугунги кунда интоксикация даражасини аниқлаш учун турли хил услублар мавжуд, хусусан, қон хужайраларининг спектрини ўрганиш асосида, шу жумладан периферик қондаги лейкоцитлар сони ва шакли (периферик қондаги лейкоцитлар сонини ўрганиш, лейкоцитлар шакллари фоизини таҳлил қилиш - лейкоцитар формула, захарли моддалар таъсирида ўзгаришга мойил бўлган лейкоцитларнинг интоксикацияси индексини (ЛИИ), қон хужайраларини ҳисоблаш) [15; 24; 30; 42;]. Юқорида келтирилган усуллар тирик ва ўлик қон хужайралари сонини ўрганишга қодир эмас. Шу муносабат билан қондаги тирик лейкоцитларини аниқлаш учун CD45+ рецепторига моноклонал антитаналар ёрдамида оқим цитофлуориметрида яшовчан бўлмаган хужайраларни таҳлил қилиш усули мавжуд.

Соғлом кўнгиллиларнинг 28 нафар қон донорлари ўрганилди. Лейкоцитларнинг ҳаётчанлигига нисбатан физиологик меъёрнинг қийматларини аниқлаш учун таҳлил натижалари асосида ўрганилди. Бунда

донорларнинг веноз қонидаги лейкоцитлар таркиби $3,9$ до $8,5 \times 10^9$ хуж/л гача ўзгарди ва ўлик хужайраларнинг нисбий таркиби $0,25$ дан $1,2\%$ гача, ўртача қиймати $0,65 \pm 0,09\%$ гача аниқланди. Соғлом одамларнинг веноз қонида яшовчан бўлмаган (ўлик) лейкоцитларнинг мутлақ сони $0,016$ дан $0,084 \times 10^9$ хужайра/л гача, ўртача қиймати эса $0,042 \times 10^9$ хуж/л ни ташкил этди.

Веноз қондаги ўлик лейкоцитлар сонини ва иммун тизимнинг дисфункцияси ўртасидаги муносабатни аниқлаш учун КҚШ билан касалланган беморларнинг икки гуруҳи шакллантирилди. Асосий гуруҳ 68 бемордан иборат бўлиб, уларда иммун дисфункция йирингли-яллиғланиш жараёнларининг асосий сабаби бўлган. Касаллик этиологиясига кўра пациентлар қуйидагича бўлинди: 26 жабрланганларда ўткир пневмония, 20 тасида йирингли асоратлар фазасидаги ўткир плеврит ва плевра эмпиемаси, 10 тасида йирингли трахеобронхит, 3 кишида перикардит, 9 кишида сепсис аниқланди. Таққослаш гуруҳи КҚШ билан касалланган 32 бемордан иборат бўлиб, уларда даволаниш пайтида иммун дисфункция белгилари бўлмаган, клиник кечиши енгил бўлган, йирингли-яллиғланиш характерининг асоратлари ва тизимли яллиғланиш жараёнининг намоён бўлиши аниқланмаган. Иккала гуруҳ ҳам жинси ва ёши бўйича бир хил бўлган. Клиник ҳолатнинг оғирлигини баҳолашда APACHE II шкаласи бўйича ўртача балл $0,7 \pm 0,3$, SAPS II шкаласи бўйича - $8,8 \pm 0,6$ баллни ташкил этди SOFA шкаласи бўйича аъзо дисфункциясининг оғирлигини баҳолашда эса ўртача балл $1,1 \pm 0,2$ ни ташкил этди. Асосий гуруҳ беморларида клиник ҳолатнинг оғирлигини баҳолашда APACHE II шкаласи бўйича ўртача балл $15,4 \pm 0,8$ га тенг бўлди, SAPS II шкаласи бўйича - $35,4 \pm 1,6$ балл, SOFA шкаласи бўйича аъзолар дисфункциясининг оғирлигини баҳолашда ўртача балл $6,6 \pm 0,2$ ни ташкил этди, ТЯЖС кўрсаткичлари баҳоланганда балларнинг ўртача қиймати $3,3 \pm 0,1$ ни ташкил этди. Жарроҳлик касалликларининг йирингли жараёнлари бўлган беморлар ва касалликнинг мақбул клиник кечиши бўлган беморларнинг веноз қонида яшовчан бўлмаган лейкоцитлар сонининг қиёсий таҳлили натижалари 3.3-жадвалда келтирилган.

Жадвал 3.3

**Касалликнинг клиник кечиши мақбул бўлган кўкракнинг ўткир
шикастланишларининг йирингли – яллиғланиш жараёнларида
пациентларнинг веноз қонидаги яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг
миқдори ($M \pm m$)**

Кўрсаткичлар	Назорат гурухи n=28	Йирингли асоратлар бўлмаган пациентлар гурухи n=32	Йирингли асоратлар бўлган пациентлар гурухи n=68
Веноз қондаги лейкоцитлар миқдори ($\times 10^9/\text{л}$)	6,4 $\pm$ 0,3	9,1 $\pm$ 0,66*	17,6 $\pm$ 1,4*, **
Яшовчан бўлмаган лейкоцитлар миқдори ($\times 10^9/\text{л}$)	0,041 $\pm$ 0,004	0,10 $\pm$ 0,02*	0,76 $\pm$ 0,09*, **
Яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг нисбий миқдори (%)	0,65 $\pm$ 0,07	1,05 $\pm$ 0,10*	4,7 $\pm$ 0,8*, **

* - меърга нисбатан фарқлар ишонарли, ($p < 0.01$)

** - йирингли асоратларсиз беморларга нисбатан фарқлар ишонарли ($p < 0.01$)

Аниқланишича, таққослаш гуруҳидаги беморларда веноз қонда лейкоцитлар сони 4,0 дан 17,0 $\times 10^9$ ҳуж/л оралиғида, ўлик лейкоцитларнинг нисбий сони эса меъёрнинг юқори чегарасида ёки 0,58 дан 1,68% гача бўлган ораликда бироз ошган. Ушбу гуруҳдаги беморларнинг веноз қонида яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг мутлақ сони физиологик меъёр қийматларидан 2,4 баравар кўп бўлди (3.3-жадвал). Асосий гуруҳдаги беморларда йирингли-септик асоратларнинг мавжудлигида физиологик меъёр кўрсаткичлари билан таққослаганда ва таққослаш гуруҳидаги беморларга нисбатан веноз қонда

яшовчан бўлмаган лейкоцитлар сонининг статистик жиҳатдан сезиларли даражада ошишига олиб келди.

Шундай қилиб, $9,6$ дан $52,0 \times 10^9$ хуж/л гача бўлган кенг диапазонда лейкоцитоз билан оғриган беморларда яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг нисбий таркиби $0,9$ дан 38% гача, яшовчан бўлмаган хужайраларнинг мутлақ таркиби $0,1$ дан $4,02 \times 10^9$ хуж/л гача диапазонда ўрнатилди. Жарроҳлик касалликларнинг йирингли жараёнлари бўлган беморларнинг веноз қонида яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг юқори миқдори SOFA шкаласи бўйича ($r=0,42$; $p=0,01$) ва ТЯЖСнинг клиник кўриниши ($p=0,01$ бўлганда $r=0,47$) бўйича аниқланадиган оғир даражали аъзолар дисфункцияси билан корреляцион боғлиқликка эга бўлди. Веноз қонда яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг нисбий ва мутлақ миқдори ўртасидаги иммун ҳолат бўйича ўзаро боғлиқликнинг таҳлили 4.4-жадвалда келтирилган.

Жадвалдан кўриниб турганидек, қондаги яшовчан бўлмаган лейкоцитлар сони ва лимфоцитларнинг нисбий ва мутлақ сони, шу жумладан Т-лимфоцитлар ($CD3+$ хужайралар) билан юқори тескари корреляция ва В-хужайралар сони ($CD19+$ лимфоцитлар) билан тўғридан-тўғри корреляция ўрнатилди. Мононуклеарлар сони апоптотик жараённинг эрта ($p=0,35$, $p<0,05$) ва кечки ($p=0,36$, $p<0,05$) босқичларида ҳам веноз қондаги яшовчан бўлмаган хужайраларнинг нисбий ва мутлақ сони билан ўзаро боғлиқлиги мавжуд бўлди.

Жадвал 3.4

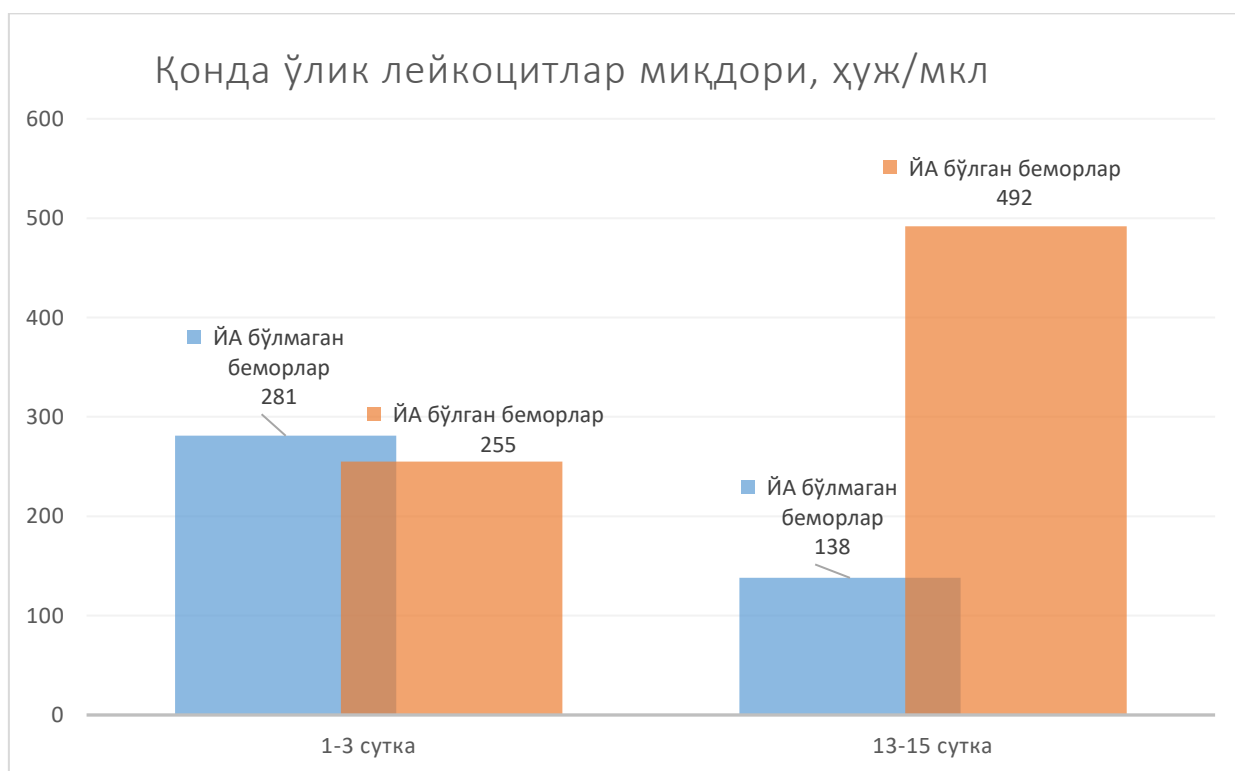
Кўкрак шикастланишлари билан боғлиқ, йирингли-яллиғланишларда веноз қондаги яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг мутлоқ ва нисбий миқдори ва иммунограмманинг таркибий қисмлари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик

Иммунограмма компонентлари	Яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг нисбий миқдори		Яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг абсолют миқдори	
	Спирмен (r) корреляциялари даражасининг коэффициенти	p	Спирмен (r) корреляциялар и даражасининг	p

			коэффициенти	
Лимфоцитлар (%)	-0,74	0,01	-0,77	0,00
Лимфоцитлар (хуж x10 ⁹ /л)	-0,65	0,01	-0,47	0,1
CD3+ Лимфоцитлар (%)	-0,61	0,03	-0,78	0,00
CD19+ лимфоцитлар (%)	0,53	0,07	0,64	0,02
CD95+- лимфоцитлар (%)	-0,16	0,83	-0,32	0,03
Апоптознинг эрта босқичидаги моноклеарлар (%)	0,34	0,02	0,47	0,02
Апоптознинг кечки босқичидаги моноклеарлар (%)	0,36	0,02	0,23	0,03

Шундай қилиб, КҚШ билан боғлиқ йирингли-яллиғланиш жараёнлари бўлган беморларда қонда яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг тўпланиши иккиламчи иммун танқислигининг билвосита мезонидир.

Касалликнинг босқичига кўра веноз қонда яшовчан бўлмаган лейкоцитлар сонини таҳлил қилиш КҚШ бўлган пациентларда амалга оширилди (4.6 расм). Аниқланишича, травматик шикастланишнинг 1-2 суткаларида йирингли-яллиғланишли интоксикация белгилари мавжуд бўлганда беморларнинг веноз қонида яшовчан бўлмаган ҳужайралар миқдори ўртача даражада ошган. Шикастланганларда мақбул клиник кечиш бўлган беморларда яшовчан бўлмаган ҳужайралар концентрацияси пасайишга мойил эди ва 50% ҳолларда жароҳатдан кейинги 14-суткада физиологик кўрсаткичларга тенг бўлди. Йирингли-яллиғланиш жараёнларининг пайдо бўлиши беморлар қонида яшовчан бўлмаган ҳужайралар сонининг кўпайиши билан бирга келди (3.6 расм).



3.6-расм. Йирингли-яллиғланиш жараёнларининг мавжудлигига кўра КҚШ билан касалланган беморларда яшовчан бўлмаган лейкоцитлар миқдорининг динамикаси

Тирик қолган КҚШ билан касалланган беморлар ва йирингли-яллиғланиш жараёнлари туфайли вафот этган беморларнинг қонида яшовчан

бўлмаган лейкоцитлар сонининг қиёсий таҳлили 4.5-жадвалда келтирилган. Тизимли яллиғланиш жавобининг оғирлиги ва вафот этган беморларда SOFA шкаласи бўйича аъзолар дисфункциясининг оғирлиги омон қолган беморларга нисбатан юқорилиги қайд этилди. Тирик қолган ва вафот этган беморларнинг периферик қонидаги лейкоцитлар сони статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада фарқ қилмади. Шу билан бирга, вафот этган беморларда яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг нисбий ва мутлақ сони омон қолганларга нисбатан 2,1 ва 2,5 баравар юқори ($p < 0,05$) бўлди. Кокс моделини қуриш билан бажарилган регрессион таҳлил шуни кўрсатдики, КҚШ билан боғлиқ йирингли-септик жараёнлар бўлган беморларнинг веноз қонида яшовчан бўлмаган лейкоцитлар сонининг кўпайиши билан ўлим хавфи сезиларли даражада ошган ($OR = 4,41 \pm 0,04$).

Жадвал 3.5

Кўкрак шикастланишлари билан боғлиқ йирингли-яллиғланиш жараёнлари бўлган омон қолган ва вафот этган пациентларда ($M \pm m$) тизимли яллиғланишга жавобнинг, аъзолар дисфункциясининг оғирлик даражаси ва ҳаётчан бўлмаган лейкоцитлар миқдори

Кўрсаткичлар	Омон қолган пациентлар (n=64)	Вафот этган пациентлар (n=4)
ТЯЖС (баллар)	2,54±0,16	3,32±0,15*
SOFA (баллар)	3,8±0,5	7,4±0,6*
Лейкоцитлар миқдори ($\times 10^9/\text{л}$)	14,9±1,8	18,2±2,1
Ҳаётчан бўлмаган лейкоцитлар (%)	2,8±0,5	6,2±1,1*
Ҳаётчан бўлмаган лейкоцитлар ($\times 10^9/\text{л}$)	0,38±0,06	0,98±0,23*

* - гуруҳлар орасидаги фарқлар ишонарли, ($p < 0.05$)

Веноз қонда яшовчан бўлмаган лейкоцитлар сони умумий ахволининг ёмонлашиши кузатилган пациентларда APACHE II, SAPS II, SOFA шкалалари бўйича балларнинг ошиши билан назорат гуруҳи кўрсаткичлари даражасигача

пасайиш тенденциясига эга бўлиб, бу тўқима перфузияси, қоннинг қайта тақсимланиши, ва капилляр қонида лейкоцитларнинг пулининг ҳосил бўлиши, жумладан ўлик лейкоцитлар билан ассоциирланган. лейкоцитлар, шу жумладан ўлик, капилляр қонда. Шу муносабат билан бир вақтнинг ўзида назорат гуруҳининг (8 та қон донорлари) ва SOFA шкаласи бўйича аниқланган аъзолар дисфункциясининг турли даражадаги оғирлиги бўлган 24 беморнинг веноз ва капилляр қони ўрганилди (4.6-жадвал).

Жадвал 3.6

Кўкрак қафаси шикастланишида йирингли яллиғланиш жараёнлари кузатилган беморларда веноз ва капилляр қондаги яшовчан бўлмаган лейкоцитлар сонининг тизимли яллиғланиш реакциясининг намоён бўлиш даражасига ва аъзолар дисфункциясининг оғирлигига боғлиқлиги.

		Яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг нисбий миқдори, %			Яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг абсолют миқдори $\times 10^9$ кл/л		
		Веноз қон	Капилляр қони	%	Веноз қон	Капилляр қони	%
Назоарт гуруҳи (n=7)		0,56 $\pm$ 0,05	1,12 $\pm$ 0,13	102	0,03 $\pm$ 0,003	0,07 $\pm$ 0,02	81
SOFA шкаласи асосида баҳоланган пациентлар	1-2 балл (n=9)	1,64 $\pm$ 0,18	4,2 $\pm$ 0,6	151	0,20 $\pm$ 0,04	0,49 $\pm$ 0,12	168
	3-5 балл (n=11)	1,72 $\pm$ 0,26	7,7 $\pm$ 1,5	344	0,27 $\pm$ 0,05	1,06 $\pm$ 0,16	268
	>5 баллов (n=5)	1,59 $\pm$ 0,22	16,2 $\pm$ 2,3	891	0,16 $\pm$ 0,02	1,58 $\pm$ 0,21	1068

Шундай қилиб, тадқиқот давомида клиник амалиёт учун услуб ишлаб чиқилди ва жорий этилди, бу травматик шикастланишнинг номақбул клиник кечишини ва травматик беморларнинг оқибатлари тоифасини аниқлаш учун

периферик қондаги яшовчан бўлмаган лейкоцитларни аниқлаш асосида йирингли-яллиғланиш жараёнларининг ривожланишини башорат қилишга имкон беради. Периферик қондаги яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг миқдори КҚШ бўлган беморларни консерватив даволаш билан биргаликда амалга ошириладиган жарроҳлик аралашувларнинг самарадорлигини ошириш учун иммунокоррекциядан фойдаланишни асослашга ёрдам беради.

Аниқланишича, назорат гуруҳи вакилларининг капилляр қонида яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг сони веноз қондаги лейкоцитлар сонига нисбатан 80% дан ошган, бунда ўртача қиймат $1,12 \pm 0,13\%$ ва $0,07 \pm 0,02 \times 10^9$ хуж/л ни ташкил этди. Пациентларда КҚШ нинг йирингли-яллиғланиш жараёнларида, физиологик қийматлардан фарқли ўлароқ, веноз ва капилляр қонда яшовчан бўлмаган лейкоцитлар сони кўпайган. Беморларнинг капилляр қонида яшовчан бўлмаган лейкоцитлар сони интенсив равишда $1,58 \pm 0,21 \times 10^9$ хуж/л корреляция коэффиценти билан $r=0,74$; $p=0,03$ ошди; тизимли яллиғланиш реакцияси ошиши билан SOFA шкаласи асосида аниқланадиган ПОЕ оғирлиги ўсиб борган. Бунда SOFA шкаласи бўйича аниқланган аъзолар дисфункцияси кўрсаткичи 5 баллдан ортиқ бўлган беморларнинг веноз қонида, яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг сони SOFA шкаласи бўйича 3 дан 5 баллгача бўлган беморларга нисбатан ишонарли даражада паст бўлди.

Шундай қилиб, ГЛО юзага келишида интоксикация даражасини аниқлаш учун оғир КҚШ бўлган беморларда қондаги яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг даражаси ўрганилди. Беморларнинг веноз қонида лейкоцитлар таркиби оқма цитометрда CD45 рецепторига моноклонал антитаналар ёрдамида аниқланди. Шунингдек, физиологик чегараларнинг қийматлари ҳам аниқланди. Ушбу тадқиқотда қайд қилинишича веноз қонда яшовчан бўлмаган лейкоцитлар сонининг ортиши КҚШ бўлган беморларнинг пост-травматик даврида биринчи суткадан бошлаб содир бўлган деб топилди, ва энг юқори қийматлар ГЛО ривожланиши бўлган беморларда топилди. Даволаш тактикаси самарасиз бўлган, ўлим содир бўлган беморларнинг веноз қонида яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг сони мақбул клиник кечиш ва

оқибатга эга беморларга нисбатан статистик жиҳатдан юқори бўлди. ТҲС билан оғриган беморларнинг қонида яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг юқори миқдори касалликнинг ноқулай клиник натижаларининг прогностик мезони билан ажралиб туриши аниқланди. Пациентларнинг қонида яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг нисбий ва мутлақ сони ва ҳужайравий иммунитет кўрсаткичлари ўртасида юқори корреляция ўрнатилди. Бундан ташқари, SOFA шкаласи ва тизимли яллиғланиш реакцияси билан аниқланадиган аъзолар дисфункциясининг оғирлик даражаси ҳамда беморларнинг веноз қонидаги яшовчан бўлмаган ҳужайралар сони ўртасида корреляция ўрнатилди. Шундан келиб чиқиб, периферик қонда яшовчан бўлмаган лейкоцитлар даражасини таҳлил қилишга асосланган услуб тизимли яллиғланиш реакциясининг оғирлигини аниқлашга ва КҚШнинг клиник кечиши ва оқибатини башорат қилишга кўмаклашади .

IV.БОБ КЎКРАК ҚАФАСИ ШИКАСТЛАНИШЛАРИ БЎЛГАН БЕМОЛЛАРДА ЙИРИНГЛИ-ЯЛЛИҒЛАНИШ АСОРАТЛАРИНИНГ ОЛДИНИ ОЛИШ ВА ДАВОЛАШДА ИММУН КОРРЕКЦИЯЛОВЧИ ДАВОНИНГ РОЛИ

Йирингли ўпка асоратлари кўкрак шикастланишининг кенг тарқалган юқумли асоратлари ҳисобланади. ISS шкаласи бўйича зарарланишнинг оғирлиги 30 баллдан ортиқ ва ўткир қон йўқотишнинг ҳажми>2л ушбу тоифадаги беморларнинг 65-90%ида юзага келадиган **ГЛО** юзага келишининг юқори хавфининг мезони ҳисобланади. Бунда, нозокомиал пневмония ва йирингли трахеобронхит реанимация бўлимида оғир КҚШ бўлган беморларда барча йирингли-яллиғланиш жараёнлари орасида етакчи ўринларни эгаллайди.

Травмага мураккаб интегрирлашган яллиғланишни қўлловчи ва яллиғланишга қарши реакцияларни тушуниш, шунингдек, турғун яллиғланиш синдроми, иммуносупрессия ва катаболизм деб аталадиган иммун дисрегуляциянинг узок муддатли шаклини тан олинишига олиб келди. КҚШ

бўлган беморларни эрта ва комплекс олиб борилишига қарамай, жароҳатлардан кейин иммун тизимидаги ўзгаришлар беморларни шикастланишнинг кечки асоратлари хавфига олиб келиши мумкин. Иммуносупрессия иммун-дисрегуляция ҳисобига касалхона ичи инфекциялари эҳтимолини оширади, унда яллиғланишни қўлловчи ва яллиғланишга қарши медиаторларининг мувозанати бузилади. КҚШ бўлган беморларни даволаш оқибати шикастланишнинг ўзи билан боғлиқлиги жуда ҳам кам, аксинча узок муддатли иммуносупрессия шароитида ёки кейинчалик PICS шароитида ривожланадиган йирингли-яллиғланиш ва септик асоратларнинг ривожланиши билан боғлиқ; шунинг учун нафақат зарарли иммунологик реакцияларнинг олдини олиш, балки туғма иммунитетни мустаҳкамлаш ҳам, иммуносупрессиянинг бу оғир даврини енгиб, натижани яхшилаши мумкин. КҚШ дан кейин ҳам тизимли яллиғланишга қарши, ҳам компенсацион яллиғланишга қарши реакцияларнинг мавжудлигига қарамай, ГЛО нинг олдини олиш ва даволаш оғир КҚШ бўлган беморларда терапия комплексида асосий вазифа бўлиб қолмоқда. Шунинг учун, бундай шароитда иммунологик мувозанатни иложи борица эрта коррекциялаш ҳаётий муҳимдир. Эрта иммун жавобни назорат қилиш ва коррекциялаш ва интенсив дастур тамойилларини ишлаб чиқиш, жарроҳлик стратегияларига ижобий таъсир кўрсатиши мумкин.

Ушбу тадқиқотда, КҚШ бўлган беморларда адаптив ва гуморал иммун жавобда силжишлар бўлиши қайд этилди, бу эса табиий киллерларнинг цитотоксик индукциясининг сусайишида, гуморал иммун жавобнинг индукциясида, яллиғланишни қўлловчи цитокинларнинг кучли синтезланиши ва макрофаглар дисфункциясида юзага келади, бу катта эҳтимол билан яллиғланиш ўчоқларининг ҳосил бўлиш механизмлари билан ассоциирланади. Шу муносабат билан, КҚШ билан оғриган беморларда ўпканинг - йирингли асоратларини ривожланишида иммун химоя тизимининг ролини ўрганиш мақсадида тадқиқот ўтказдик ва травмадан кейинги шок ва қон йўқотиш билан оғриган беморларда иммун бузилишларининг оғирлигини баҳоланди, бу бизга яллиғланиш жараёнини тартибга солиш ва ГЛО ривожланишида энг муҳим

механизмларни аниқлаш имконини берди. КҚШда иммун дисфункцияни аниқлаш ва ГЛО ривожланиши, иммун бузилишларни коррекциялашга ва оғир ГЛО ривожланишининг олдини олишга қаратилган иммуномодуляцион дориларни танлаш учун асос бўлиб хизмат қилди.

КҚШ бўлган беморларда эрта пост-травматик даврда йирингли яллиғланиш жараёнларининг ривожланишига тўсқинлик қилиш билан боғлиқ иммунокоррекцияни амалга оширишнинг муҳимлигини аниқлаш бўйича кўплаб ўрганилмаган саволлар мавжудлигини ҳисобга олган ҳолда, ушбу тадқиқот иммун тизимининг бир қатор параметрларини ўрганиш ва назорат қилиш вазифасини ўз ичига олади. КҚШ билан оғриган беморларда иммун дисфункциянинг иммун механизмларини аниқлаш ва иммунокоррекцияга ёндашувни ишлаб чиқиш билан йирингли-септик жараёнларнинг пайдо бўлиши КҚШ ва у билан боғлиқ йирингли-яллиғланиш асоратларини даволашнинг мавжуд усуллари самарадорлигини сезиларли даражада ошириши мумкин. Шу муносабат билан биз ГЛО ни профилактик даволаш ва КҚШ билан касалланган беморларнинг клиник оқибатини яхшилаш мақсадида жароҳатлардан кейинги эрта даврда иммунокоррекция самарадорлигини ўрганиш бўйича тадқиқот ўтказдик.

§ 4.1. Кўкрак қафаси шикастланган беморларда ўпканинг йирингли-яллиғланиш асоратларининг олдини олиш ва даволашда иммун модуляцияловчи таъсирга эга препаратларни қўллаш

Биз тадқиқотларимизда иммунотроп препаратларни ўз вақтида ва патогенетик жиҳатдан асосланган ишлатилиши иммун-яллиғланиш дисрегуляциясини коррекциялаш жараёнини тезлаштиради ва КҚШ беморларда оқибатни ва даволаш натижаларини сезиларли даражада яхшилайти деган қарашдан келиб чиқдик. Шунга кўра, иммун модуляцияловчи дори воситаларини қўллаш имкониятларини таҳлил қилиш КҚШ билан касалланган беморларда иммун коррекциянинг янги усуллари аниқлашнинг истиқболли йўналиши ҳисобланади, чунки иммун дисфункциянинг аниқлик киритилган механизмлари травмадан кейинги даврда ҳам, травмадан кейинги

ГЛО ривожланишида ҳам алоҳида рол ўйнайди. КҚШ беморларини ўрганишнинг биз томонимиздан олинган натижалари КҚШ билан оғриган беморларда қон фагоцитларининг функционал ҳолатидаги аниқ ифодаланган мувозанат бузилишини кўрсатади ва КҚШ билан боғлиқ йирингли-яллиғланиш жараёнлари бўлган беморларда специфик иммунологик хусусиятлар мавжудлигини кўрсатади, уларнинг мақсадли йўналтириган иммун коррекцияси орқали комплекс даволаш КҚШли беморларга ва **ГЛО** профилактикасига мақбул таъсир кўрсатади.

Ушбу тоифадаги беморларда иммун дисфункция характерини ўрганиш натижаларига асосланиб, биз иммун коррекцияловчи 2та дори воситаларини қўлладик: пентоксифиллин, иммунитетнинг гуморал бўғини ҳолатига ижобий таъсир кўрсатади ва ГМДП, фагоцитлар функциясига коррекцияловчи самарага эга. Пентоксифиллин фосфодиестераза ингибитори бўлган ҳолда, қоннинг реологик хусусиятларини яхшилайдди, шунингдек иммун модуляцияловчи таъсирга эга. Маълумки, сўнгги йилларда оғир йирингли-яллиғланиш жараёнлари бўлган беморларда яллиғланишга қарши яққол ифодаланган таъсирга эга бўлган пентоксифиллиннинг самарадорлиги ўрганилмоқда

Бироқ, КҚШ дан кейин йирингли-яллиғланиш асоратларини олдини олиш ва даволаш учун Пентоксифиллиндан фойдаланишнинг мақсадга мувофиқлиги тўғрисида ҳали ҳам ягона фикр мавжуд эмас. ГМДП - фагоцитар қатор хужайраларига таъсир қилувчи дори воситаларидан бири бўлиб, кўп йиллар давомида илмий тадқиқотлар объекти бўлиб келмоқда. ГМДП бактериал деворлар пептидогликанининг таркибий қисмидир ва фагоцитларни туғма иммунитетнинг NOD2 рецепторлари орқали фаоллаштиради. NOD2 йирингли-яллиғланиш характеридаги инфекциялардан ҳимоя қилишда энг муҳим рол ўйнайдиган TLR- ва NLR рецепторлари, цитокинлар, иммуноглобулинлар, макрофаглар, НК-хужайралари, нейтрофил гранулоцитларнинг фаоллашишини тартибга солувчи туғма иммунитет ва адаптив иммунитет тизимининг марказий рецепторлари ҳисобланади. Шу билан бирга, шуни таъкидлаш керакки, ГМДП ҳозиргача КҚШ беморларда

ўпканинг йирингли-яллиғланиш жараёнларининг профилактикаси ва даволаш мақсадида ишлатилмаган. Шунга кўра, биз томонимиздан иммун коррекцияловчи ҳамда туғма ва гуморал иммунитет реакцияларини назорат қилишда, КҚШ бўлган беморларнинг йирингли-яллиғланиш жараёнларини профилактик даволашни тартибга солишда табақалаштирилган ёндашув мақсадида юқорида айтиб ўтилган иммун модуляцияловчи воситалар (пентоксифиллин ва глюкозаминилмурамилдипептид) ишлатилди. Шунингдек, КҚШ билан оғриган беморларни шикастланишлардан кейин анъанавий даволаш усули ёрдамида ва бир гуруҳ шикастланганларни иммун коррекциялаш орқали комплекс даволаш самарадорлигининг қиёсий таҳлили ўтказилди. Шу мақсадда I-чи гуруҳ ташкил этилди, унда жарроҳлик аралашувлар ва анъанавий интенсив консерватив даволаш билан бирга пентоксифиллин ва глюкозаминилмурамилдипептид қўшимча равишда буюрилган. Пентоксифиллин биринчи 5 кун давомида кунига 400 мг дозада натрий хлориднинг физиологик эритмасида томчилатиб юборилган. Кейинчалик пентоксифиллин томир ичига томчилаб (минутига 50-60 томчи) 5 кун давомида, кунига 2 марта бемор вазнининг кг х 5 мг х сутка дозада ишлатилди.

ГМДП препарати (Ликопид) кунига 10 мг 1 маҳал 10 кун давомида қўлланилди, курс дозаси 100 мг эди. Иммун коррекцияловчи даволаш 46 беморда (I-гуруҳ) анъанавий даволанишга қўшимча тарзда, шикастланишлардан кейин ва касалхонага ётқизилгандан сўнг, биринчи суткалардан бошлаб консерватив даво комплексида, шунингдек жарроҳлик ва минимал инвазив аралашувлардан сўнг беморларда қўлланилган.

Тадқиқотда КҚШ бўлган 88 нафар бемор ($ISS > 30$ балл) жал қилинган бўлиб, улардан 61 нафари эркаклар, 27 нафари аёллар бўлиб ўртача ёши $43,7 \pm 11,8$ ёшни ташкил этди. ISS шкаласи бўйича шикастланишнинг оғирлигининг ўртача балли $41,2 \pm 8,2$ баллни ташкил этди. Қон йўқотиш ҳажми 2595 ± 1045 мл ни ташкил қилди. КҚШ билан стационарга ётқизилган барча беморлар 2 гуруҳга бўлинди: беморларнинг 1-гуруҳида ($n=46$) иммун

коррекцияни киритиш билан комплекс даво олиб борилди; 2-гуруҳ иммун коррекциясиз тўлиқ ҳажмдаги интенсив даволаш ўтказилган беморлардан ($n=42$) иборат бўлди. Демографик кўрсаткичларга кўра, КҚШ нинг оғирлик даражаси ва гуруҳнинг қон йўқотишнинг ҳажми бўйича бир хил эди (5.1-жадвал).

Жадвал 4.1

Комплекс даволашда иммун коррекцияловчи даволаш олиб борилган ва олиб борилмаган гуруҳларида кўкрак қафаси шикастланишлари бўлган беморлар тавсифи

Кўрсаткичлар	Гуруҳларда кўрсаткичлар қиймати	
	Иммун коррекцияловчи даволаш қўлланилган гуруҳ	Иммункоррекцияловчи даво қўлланилмаган гуруҳ
Гуруҳлардаги пациентлар сони, n	46	42
Эркаклар, n (%)	30 (65,2%)	31 (73,8%)
Аёллар; n (%)	16 (34,8%)	11 (26,2%)
Ўртача ёши (йил)	$34,6 \pm 13,5$	$36,2 \pm 12,4$
ISS шкаласи бўйича баллар	$41,6 \pm 8,8$	$42,1 \pm 8,4$
Қон йўқотиш (мл.да)	2350 ± 1050	2150 ± 1065

Иммунологик таҳлил шикастланишдан кейинги даврнинг 1-3 ва 6-9 суткаларида ўтказилди. Қуйидаги популяцияларнинг лимфоцитларининг нисбий ва мутлақ таркиби аниқланди: ($CD3^+$) – Т-лимфоцитлар ва ($CD19^+$) – В-лимфоцитлар, Т-хужайра субпопуляциялари: ($CD4^+$) Т-хелпер ва ($CD8^+$) Т-цитотоксик лимфоцитларда $CD4^+/CD8^+$ иммунорегуляцион индексни ҳисоблаш орқали, А, G, М. синфларининг иммуноглобулинлари сони (IgA, IgG, IgM). Нейтрофиллар фаоллигини аниқлаш мақсадида латекс синамаси ўрганилди, спонтан ва индукцияланган ТНҚ синамалари эса хужайраларнинг бактерицид фагоцитловчи потенциалини характерловчи индукция коэффицентини (индуцирланган ТНҚ/спонтан НСТ) ҳисоблаш билан бактерицид фаоллиқни ўрганиш учун ўтказилди. Қон плазмасида С-реактив оқсил ва ПКТ концентрацияси ўрганилди.

Шунингдек, беморларнинг 1-гурухида (5.2-жадвал) 3 кундан ортиқ давом этувчи ЎСВ ҳолатлари, пневмония, сепсис ва ўлим ҳолатлари кам бўлди.

Иммун ҳолатларининг 9та кўрсаткичлари КҚШдан кейинги 1-3 суткада иммун жавоб ҳолатини ўрганиш учун танлаб олинди: лейкоцитларнинг умумий сони, лимфоцитларнинг нисбий сони, латекс синамаси, спонтан НСТ ва индуцирланган НСТ тести, IgA, IgG, IgM миқдори. Бу кўрсаткичларда асептик ва бактериал яллиғланиш жараёнининг юзага келиши давомида силжишлар бор.

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, эрта иммун коррекцияловчи даволаш зарурий ва самарали терапевтик ва профилактика усули ҳисобланади. Асосий комплекс даволаш билан бирга иммун коррекциядаволашни қабул қилган беморларда ТЯЖСнинг титроқ, тана ҳароратининг ошиши, тахикардия ва ҳансираш каби клиник белгиларнинг тез пасайиши (1 ва 2-суткаларда) кузатилди. Бундан ташқари, 79% ҳолларда ҳолсизликнинг йўқолганлиги, оғриқ синдроми сусайиши, уйқучанлик ва тоmozланишнинг бўлмаслиги, иштаҳа ва уйқунинг яхшиланиши аниқланди. 1-гурухда консерватив даволашнинг самарадорлиги ва давомийлигини коррекциялаш ва ўпканинг оғир йирингли-яллиғланиш жараёнлари хавфини аниқлаш учун КҚШ беморларнинг клиник ҳолатининг оғирлигини адекват таққослашга кўмаклашувчи қийматлар (SAPS баллари) пасайиши кузатилди.

Жадвал 4.2

Йирингли-яллиғланиш асоратларининг ривожланиши ва оқибатларга эрта иммун коррекцияловчи даволашнинг таъсири

Кўрсаткичлар	Гуруҳлардаги кўрсаткичлар қиймати			
	I	II	χ^2	P
Гуруҳлардаги беморлар сони, n	46	42		
3 суткадан кўп ЎСВ, n (%)	20(43,5%)*	29 (69,1%)*	17,055	0,000
Пневмония, n (%)	27 (58,7%)*	35 (83,3%)*	15,674	0,000

Сепсис, n (%)	3(6,52%)	4 (9,52%)	2,493	0,114
Ўлим ҳолати	1(2,2%)*	3 (7,1%)*	5,928	0,015
ОРИТ бўлиши давомийлиги	11,2	18,7		<0,05

* - χ^2 мезонига кўра, гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ишонарли

SAPS тизими ёрдамида барча КҚШ бўлган беморларнинг клиник ҳолатининг оғирлигини балли ўрганиш ҳам амалга оширилди. 5.3-жадвалда кўриниб турганидек, 1-гуруҳ беморларида дастлабки ўртача баллар $10,9 \pm 2,8$ ва 2-гуруҳда $9,5 \pm 3,8$ ни ташкил этди (5.3-жадвал).

Жадвал 4.3

Кўкрак қафаси шикастланишидан кейин пациентларда 2 ҳафта давомида SAPS (баллар) қийматлари кўрсаткичлари

КҚШ бўлган беморлар	Кузатув даври				
	1 сутка	3 сутка	5 сутка	7 сутка	14 сутка
1-чи гуруҳ	$10,9 \pm 2,9$	$8,1 \pm 1,6$	$6,1 \pm 2,2$	$5,4 \pm 1,6$	$2,8 \pm 1,4$
2-чи гуруҳ	$9,5 \pm 3,8$	$9,1 \pm 2,8$	$8,5 \pm 2,6$	$7,2 \pm 2,3$	$5,2 \pm 2,1$

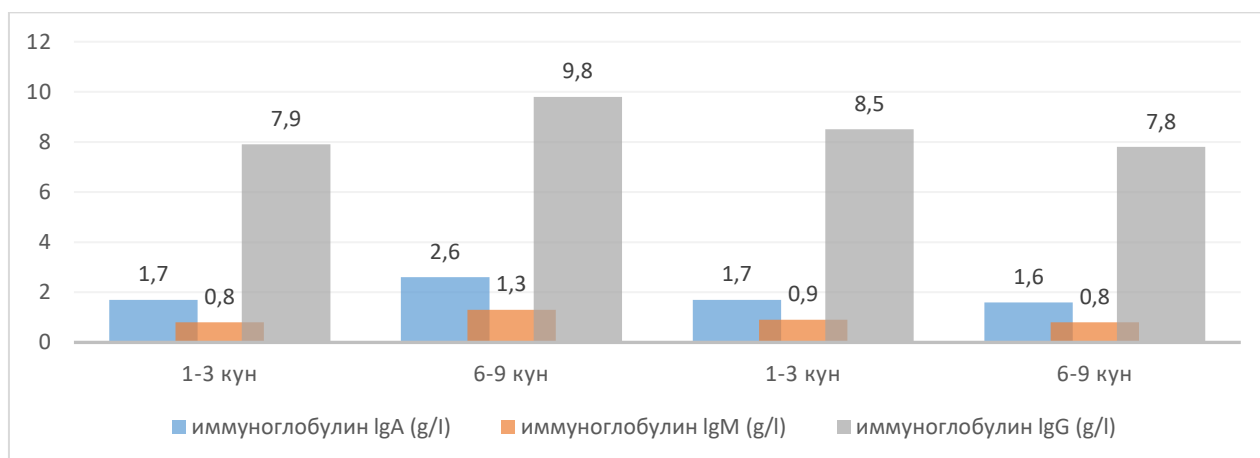
1-гуруҳ эрта ИКД қўшилган стандарт интенсив даволаш; 2-гуруҳ, эрта иммунокоррекциясиз.

Тадқиқот шуни кўрсатдики, SAPS балларининг камайиш тенденцияси касалликнинг клиник кечишининг яхшиланиши ва КҚШ билан боғлиқ ГЛЮ бўлган беморларда лаборатор қон таҳлилиларининг қийматлари билан корреляцион боғлиқликка эга бўлди. Комплекс даволашда иммун коррекцияловчи даволаш қабул қилган 1-гуруҳ беморларида клиник яхшиланиш фонида SAPS қийматининг пасайиши тенденцияси кузатилди, 2-гуруҳ беморларида SAPS қийматининг нисбатан суст пасайиши кузатилди.

Олинган маълумотлардан келиб чиқадики, беморларнинг 1-гуруҳида шикастланишдан кейинги 3-суткада лейкоцитознинг пасайиши кузатилди. Иккала гуруҳ беморларида ҳам сегмент ядроли лейкоцитларнинг етилмаган шакллариининг ўртача сони меъёрдан сезиларли даражада ошди (1-гуруҳ,

22,4±5,3% ва 2-гурӯҳ беморларида 23,4±5,9%). Интенсив давоолашнинг 6-чи стукачида иккала гуруҳдаги беморларда лейкоцитларнинг етилмаган шаклларининг сони 30% га камайди ва 2 ҳафтадан сўнг физиологик кўрсаткичларга етди. Иккала гуруҳдаги беморларда лейкоцитлар формуласидаги силжишларнинг меъёрлашуви беморларнинг клиник ҳолати яхшиланиши билан содир бўлди, иммунокоррекция олган беморларда бу тенденция тезроқ кузатилди. Беморларда интенсив терапия бошланганидан 2 ҳафта ўтгач, ЭЧТдан ташқари қон таҳлилларининг қийматлари меъёрий кўрсаткичларга эга бўлди.

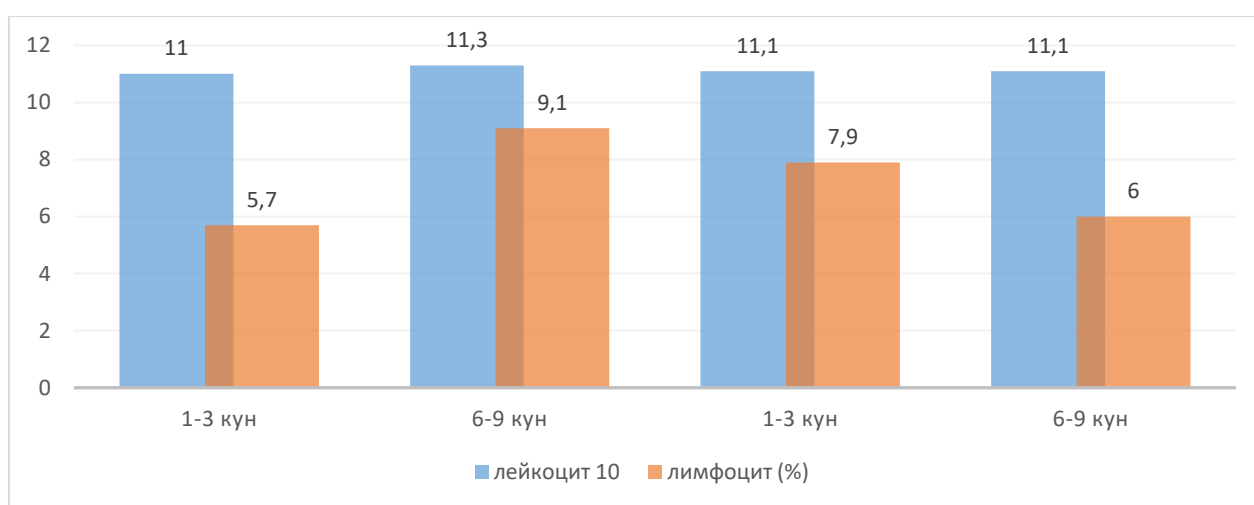
Иккала гуруҳдаги КҚШ бўлган беморларда иммун статуси кўрсаткичларининг ўзгаришларини қиёсий таҳлил қилиш, шунингдек, эрта иммун коррекцияни қўшиш асосида комплекс даволашни танлаш сезиларли фарқларни аниқлади. Таққосланадиган гуруҳлардаги IgA, IgG, IgM қийматларининг натижалари 5.1-расмда кўрсатилган.



4.1-расм. Кўкрак шикастланишидан кейин иккала гуруҳдаги иммуноглобулинларнинг (IgA, IgM, IgG) қийматлари

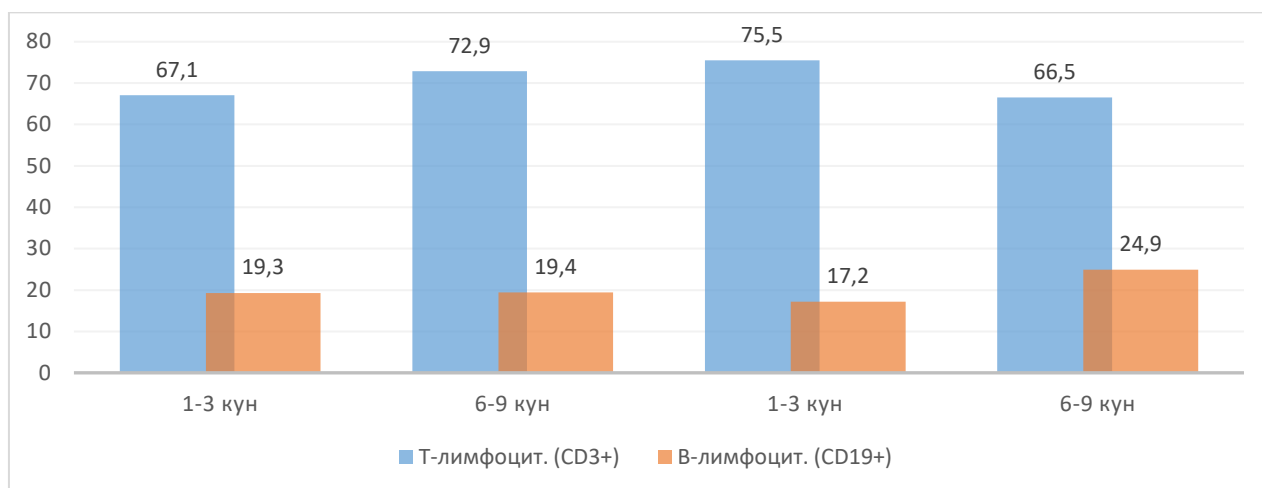
5.2 расмда келтирилган маълумотларга кўра. I ва II гуруҳлардаги беморларда иммуноглобулинлар миқдорининг ўзгариши амалга оширилган иммунотерапияга боғлиқ бўлди. I гуруҳда ($p<0.05$) 6-9 кунда барча синфларнинг иммуноглобулинлари таркибида ўсиш кузатилган бўлса, II гуруҳ беморларида IgG ва бошқа синфлардаги иммуноглобулинлар миқдори камайиши ($p<0.05$) кузатилди.

Лейкоцитларнинг умумий сони ва лимфоцитларнинг популяцион спектри ($CD3^+$ хужайралар) яллиғланиш жараёнига нисбатан хужайравий иммун жавобнинг кўрсаткичидир. 5.2-расмда лейкоцитларнинг умумий сонининг ўзгариши ва иммунокоррекция воситаларидан фойдаланиш фонида лимфоцитларнинг нисбий таркибидаги силжишлар кўрсатилган. Ушбу расмдан кўриниб турибдики, иммун коррекция қабул қилган беморларнинг 1-чи гуруҳида лейкоцитларнинг умумий сони ўзгармаганлиги, аммо лимфоцитлар концентрацияси ишонарли даражада ошганлиги аниқланди ($p<0.05$).



4.2. расм Иккала гуруҳдаги КҚШ беморларда лейкоцитлар ва лимфоцитларнинг нисбий таркибининг қийматлари

5.3-расмда лимфоцитларнинг популяцион спектридаги силжишлар кўрсатилган бўлиб, асосий регулятор популяция - $CD3^+$ (Т) лимфоцитларнинг ошиши ($p<0.05$) кўрсатилган. $CD19^+$ (В) лимфоцитларнинг нисбий таркиби ва функционал ҳолати ўзгармаган.



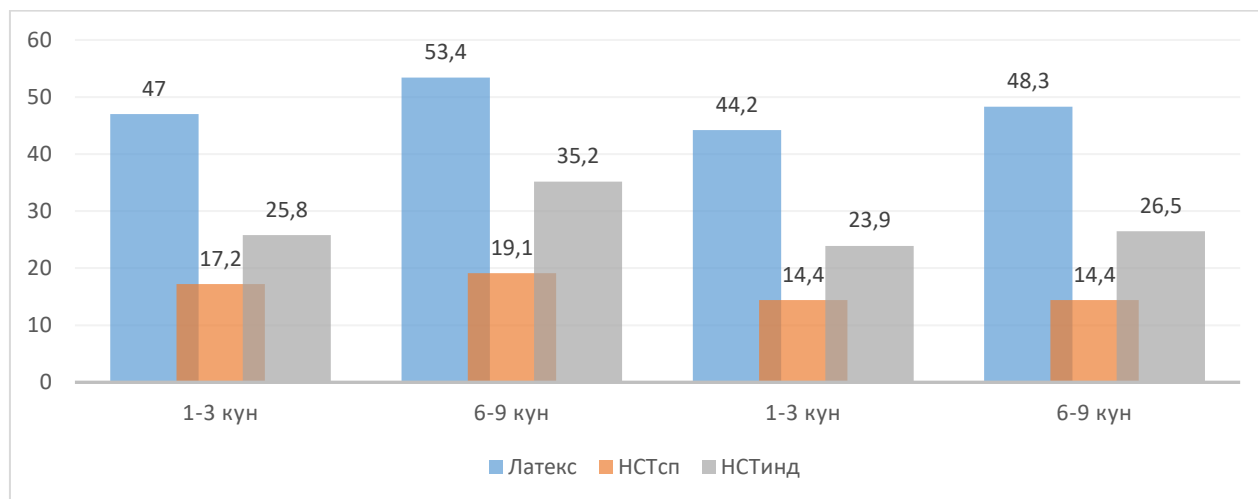
4.3-расм. Ўрганилган гуруҳларда КҚШ бўлган беморларда Т ва В лимфоцитларининг асосий популяциялари

II гуруҳ пациентларида лимфоцитларнинг нисбий миқдори, шу жумладан CD3⁺ камайиши ва CD19⁺ хужайралари сонининг кўпайиши ($p < 0.05$) аниқланди (5.3-расм). Шунингдек, II гуруҳдаги CD19⁺ (В) лимфоцитлар бир қисмида функционал жиҳатдан етишмовчилиги иммуноглобулинлар миқдорининг кўпаймаганлиги билан изоҳланади (5.3-расм).

Фагоцитларнинг фагоцитар (латекс тести) ва бактерицид фаоллиги тенденциясини ўрганиш (ТНКсп. ва ТНКинд. тестлар) солиштириладиган гуруҳлар ўртасида шунингдек фарқларни аниқлади (5.4 расм). I-гуруҳда иммун коррекцияни амалга оширишда натижалар нейтрофиллар функционал ҳолати фаоллигининг сақланишини кўрсатди. Бундан ташқари, фагоцитловчи хужайралар фагоцитар фаоллигининг меъёрлашуви бактерицид фаоллигининг захира потенциалини тавсифловчи индукция коэффициентининг ошиши билан бирга келди (индукцияланган НСТ/спонтан ТНК). Ушбу кўрсаткич I гуруҳда 0,34 (1,5 ва 1,84) га, иммунотерапия олмаган II гуруҳда эса 0,18 (16,6 ва 18,4) га (физиологик қиймат $53 \pm 1,8\%$) ошди.

Мос равишда таъкидлаш жоизки, иммунологик кўрсаткичларни ўрганиш натижалари иммун коррекциянинг асосли эканлигини кўрсатади. Шу билан бирга, ушбу даволаш усулининг самарадорлиги уч кундан ортиқ вақт давомида ЎСВга уланган беморларнинг 25,6% га пасайиши ва эрта босқичларда пневмония билан оғриган беморларнинг нисбати 24,6% га камайиши ва сепсис

билан касалланган беморларнинг сонининг 3,0% га камайиши билан тасдиқланади. 1-гурухда беморнинг ётиши кунлари 7,5 ётоқ/ўринга камайганлиги қайд этилди.

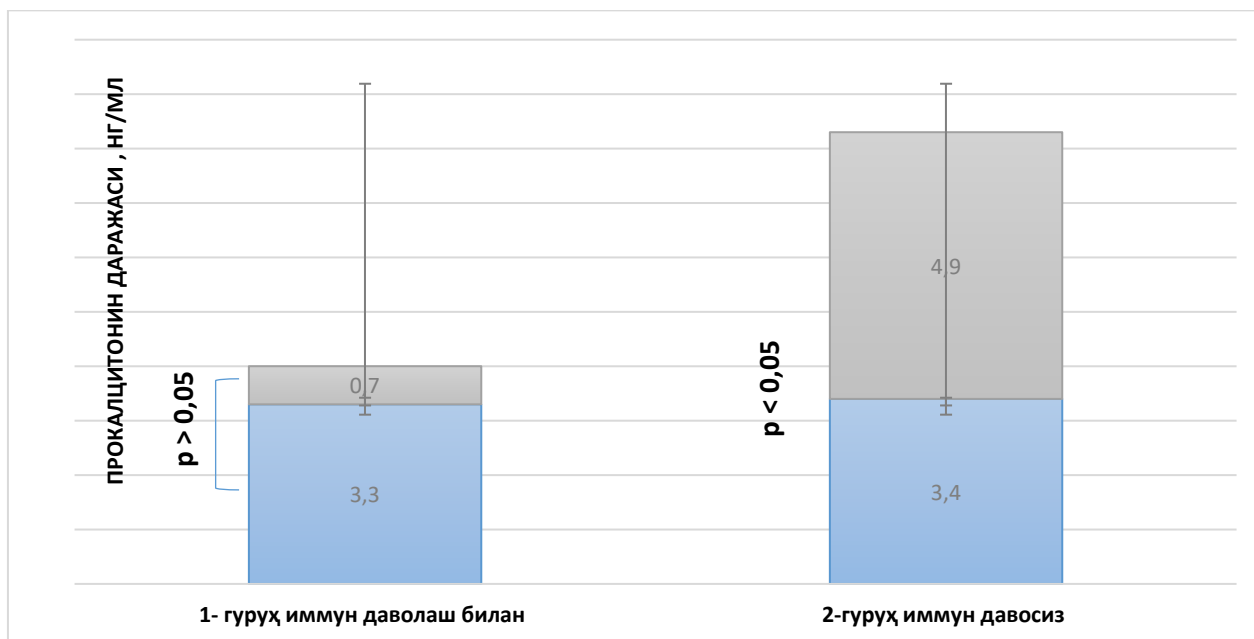


4.4 расм КҚШ бўлган иккала гуруҳ пациентларида фагоцитар ва бактерицид фаоллиги динамикаси

§4.2. Кўкрак қафаси шикатланиши бўлган беморларда иммун коррекцияловчи даволаш фонида прокалцитонининг ташхисот қиймати

Иммун коррекцияловчи даволаш фонида беморларнинг 1-гурухида организмнинг тизимли умумий яллиғланиш реакцияси фаоллигининг ижобий динамикаси ва пасайиши қонда ПКТ миқдорининг динамикаси билан ҳам тасдиқланади [8; 152; 152;] (4.5 расм).

Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, иккала гуруҳдаги КҚШ билан касалланган беморларда ПКТ нинг ўртача даражаси шикатланишлардан кейинги биринчи суткадаёқ сезиларли даражада ошади. Бироқ, иммун коррекция қилувчи воситалар билан комплекс даволаш фонида ПКТ нинг динамикадаги қийматлари сезиларли даражада ўзгарди. Эрта иммун коррекцияловчи даволаш фонида ПКТ нинг ўртача даражаси 6-9 суткада I-чи гуруҳда 3,3 дан 0,7 нг/мл гача аҳамиятли даражада пасайганлиги қайд этилди ($p < 0.05$), II-чи гуруҳда эса (иммунокоррекциясиз) ПКТ концентрацияси 6-9 суткаларда 3.4 дан 4.9 нг/мл гача ошди, бу яллиғланишнинг кейинги ривожланишидан дарак беради.



4.5-расм. Эрта иммун коррекцияловчи терапияни комплекс даволашга киритилишига кўра прокалцитонин кўрсаткичлари тўғрисидаги маълумотлар. I ва II гуруҳлар ўртасидаги фарқлар U Манн Уитни мезонига кўра ишонарли $p < 0.05$ 6-9 кунлар давомида

ПКТ концентрациясини аниқлаш бўйича ушбу тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, ПКТ микдори КҚШ дан кейинги даврда касалликнинг ижобий клиник манифестациясига мос келади. Шунингдек, I-гуруҳда узок муддатли ЎСВга уланган КҚШ билан касалланган беморлар ва ГЛЮ билан нозокомиал пневмонияга мойил бўлган беморлар кам бўлганлиги аниқланди. Ўлим даражаси пасайган, шунингдек, реанимация бўлимида ва касалхонада беморларнинг ётоқ кунлари қисқариши қайд қилинган. Шундай қилиб, тадқиқотда олинган натижалар комплекс жарроҳлик ва консерватив давонинг бир қисми сифатида иммун коррекцияловчи даволаш натижасида иммун-яллиғланиш дисфункциянинг сезиларли тартибга солиниши, КҚШ билан касалланган беморларда иммунитетнинг гуморал алоқаси реакцияларининг таранглиги ошиши мавжуд деган хулосага келишимизга имкон беради. Шикастланишдан кейинги дастлабки 12 соатдан бошлаб пентоксофиллин ва ГМДП (ликопид) ёрдамида эрта иммун коррекцияси КҚШ билан оғриган беморларда самарали патогенетик жиҳатдан асосланган терапевтик ва профилактик тактика бўлиб, иммун-яллиғланиш жараёнининг дисфункцияси

бўйича лаборатория маълумотларини яхшилашга ёрдам беради.

Пентоксифиллин касалликнинг комплекс терапиясининг бир қисми сифатида КҚШ билан касалланган беморларда самарали қўлланилади, бу нафақат ўпканинг тўқималарида микроциркуляцияга вазоактив таъсири, шишларга қарши таъсири, балки препаратнинг ривожланаётган иммун-яллиғланиш дисфункциясини тузатиш қобилияти билан ҳам боғлиқ.

Бизнинг тадқиқотларимиз Пентоксифиллин ва Ликопиднинг иммун коррекцияловчи таъсирининг комбинациясидан самарали фойдаланиш ҳолатларида, у ГЛОНинг профилактикасида ва даволашда яхши натижаларга эришиш ва кўкрак шикастланишининг оқибатларини яхшилаш мумкинлигини деб кўрсатди.

ХОТИМА

Маълумки, иммун компетент хужайраларнинг функционал фаоллиги кўкрак қафасидаги оғир жароҳатлардан сўнг дарҳол беморларни касалхонага ётқизишдан кейинги биринчи соатдан биринчи кунгача ўзгаради. Тадқиқотимизнинг натижаларига кўра, кузатувнинг дастлабки уч соатида цитокинлар миқдорини ўлчаш орқали яллиғланиш жавобини ўрганиш орқали кўкрак қафасининг оғир шикастланишидан кейин асоратлар хавфи юқори бўлган беморларни (оғир инфекция, ПОЕ синдроми, сепсис ва ўлим) аниқлаш мумкин. Шунга кўра, цитокин реакцияси ва кейинги асоратлар ўртасидаги муносабатни аниқ кузатиш учун шикастланишдан кейинги дастлабки даврда цитокинлар даражасини ва уларнинг ISS билан ўзаро боғлиқлигини комплекс баҳолаш муҳим. Касалхонага ётқизилгандан кейинги дастлабки уч соат ичида эрта иммунологик ташҳисот ("аниқ ташҳисот ойнаси") физиологик ва патологик иммун реакцияларини мувозанатлаш ва юқумли асоратларнинг ривожланишига йўл қўймаслик мақсадида ўз вақтида модуляцияловчи иммунотерапия ўтказишга ёрдам беради.

Бизнинг тадқиқотимиз 88-бемордан кўкрак шикастланишининг оғир даражаси ҳамда II ва III даражадаги шок бўлган 41 беморда ўтказилган. Барча беморлар травма кечишига ва ТЯЖС ривожланишини ҳисобга олган ҳолда уч гуруҳга бўлинган: 1) ТЯЖС билан касалланган, аммо юқумли асоратларсиз кечган пациентлар гуруҳи (n=25); 2) ТЯЖС билан касалланган ва инфекция ўчоғи бўлган пациентлар гуруҳи (n=12); 3) Травмадан сўнг оғир сепсис билан касалланган беморлар гуруҳи (n=4). Беморларнинг барча гуруҳлари ёши бўйича назорат гуруҳи билан таққосланган. Ушбу тоифадаги беморларда авваламбор, қон зардобидидаги IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18 и ИФН-γ-нинг даражалари 3, 6, 24 соатда ва жароҳатлардан кейинги 3 ва 5-суткаларда таҳлил қилинди.

Иккинчи босқичда, шикастланишдан кейин 3, 6, 24 соат ва 3 ва 5-чи суткаларда КҚШ ва ўткир қон йўқотиш билан касалланган 47 беморнинг қон

зардобидаги IL-1Ra, TNF- α -ва кортизол концентрацияси ўрганилди.

Учинчи босқичда апоптоз рецепторларининг лимфоцитларга экспрессияси, моноклеарлар миқдори, веноз қондаги ўлик лейкоцитлар, кўкрак қафасининг шикастланишига жавобан туғма ва адаптив иммун тизимларининг иммун-яллиғланиш регуляцияси ўрганилди.

Тўртинчи босқичда ушбу тоифадаги беморларда иммунотерапиянинг самарадорлиги ўрганилди.

Воне таснифига кўра ТЯЖС белгиларини аниқлаш (ШШБ, ISS), биринчи гуруҳ беморларида ТЯЖС мезонлари сони жароҳатлардан кейинги бешинчи суткада (асоратларсиз ТЯЖС иккинчи ва учинчи гуруҳ беморлари билан таққослаганда статистик жиҳатдан ишонарли даражада камайганлиги аниқланди. Таъкидлаш жоизки, иккинчи ва учинчи гуруҳ пациентлари ўртасида ТЯЖС мезонларининг сони бўйича сезиларли фарқлар бўлмаган.

Энг оғир шикастланиш даражаси (ШШБ=20,3 $\pm$ 4,7, ISS=23,9 $\pm$ 9,1) ва аъзолар етишмовчилиги SOFA кўрсаткичи >4 бўлган жабрланганлар гуруҳи жароҳатдан кейинги биринчи суткада ажратилади. Кузатишнинг 5-чи суткасига келиб SOFA кўрсаткичининг 5,89 гача ошиши (3.4-жадвал) беморларнинг оғир аҳволи ва аъзолар дисфункциясининг авж олиши билан изоҳланади.

Шундай қилиб, ШШБ ва SOFA асосида кўкрак жароҳатидан кейинги 1 суткада, оғир сепсис ривожланишини башорат қилиш мумкин, бироқ бактериал инфекция ва сепсис ўчоқларини башоратлаш ва ташхислаш мураккаб. Шу муносабат билан, дастлабки 24 соат ичида ШШБ ва SOFA бўйича баҳолаш билан биргаликда травмадан кейинги даврнинг турли хил вариантларини фарқлашга имкон берадиган мезонларни аниқлаш зарурати мавжуд.

Қонда оқимида IL-8 нинг миқдорининг кўплиги хужайраларининг қон оқимидан тўқималарга кўчишининг ўзгаришига олиб келади. Олинган маълумотларга кўра, IL-8 концентрацияси ($p<0.05$) травмадан кейинги даврда беморларнинг барча гуруҳларида асоратларсиз ТЯЖС гуруҳига нисбатан 5-чи

суткагача юқори бўлган (3.1 расм). Бунда хемокиннинг энг юқори даражалари ТЯЖСнинг прогрессияланиши билан госпитализация қилинган беморларда ҳамда инфекция ўчоғинининг пайдо бўлиши ва оғир сепсис бўлган беморларда кузатилди. Ушбу ҳодиса IL-8 яллиғланиш жойида нейтрофиллар тўпланишига олиб келадиган асосий цитокин эканлиги билан изоҳланади. Травматик омил моноцитлар ва макрофагларни, шунингдек IL-8 хемокин ишлаб чиқарадиган эндотелиоцитларни фаоллаштиради.

IL-18 концентрациялари ҳам барча кузатув даврларида (расм 3.2) оғир кўкрак шикастланиши бўлган беморларнинг барча гуруҳларида ошиш тенденциясига эга бўлди. IL-18, циклооксигеназа ва NO-синтетаза ферментлари индукциясини оширувчи ИФН- γ -citoкин ишлаб чиқаришни фаоллаштирувчи цитокин бўлиб, яллиғланишни қўлловчи медиаторлар ва хемокинлар ишлаб чиқаришни ҳам индукциялайди.

Касалхонага ётқизиш жараёнида оғир кўкрак шикастланиши ва травматик шок билан касалланган барча беморларда қон зардобиди IL-6 концентрациясининг нормага нисбатан ошиши аниқланди ($p < 0.05$) (3.3 расм). Маълумки, IL-6 нейтрофилларни индукциялайди, Т-лимфоцитларнинг апоптоз жараёнига қўшилишини секинлаштиради, жигарда яллиғланиш жараёнининг ўткир босқичида оқсилларни ҳосил бўлишига олиб келадиган, антитаналар ишлаб чиқаришни фаоллаштирадиган эрта фаоллаштирувчи цитокин ҳисобланади. Бундан ташқари, IL-6 яллиғланишга қарши таъсирга эга бўлиб, IL-1 β рецептори антагонистини ишлаб чиқарилишини ва TNF- α га нисбатан эрувчан рецепторларини индукциялаш орқали, IL-1 β комплекс ва TNF- α комплекс синтезини тормозлайди.

Таъкидлаш жоизки, IL-6 концентрацияси ШШБ индекси ($p = 0,78$) билан тўғридан-тўғри корреляцияси бор эди. Шикастланганларнинг қон плазмасидаги IL-6 нинг иккинчи чўққиси асоратларсиз ва йирингли ўчоқнинг юзага келиши бўлганларда травмадан кейинги даврнинг 1-чи суткасида қайд этилди, оғир сепсис билан оғриган беморларда бу цитокин миқдори меъёрий қийматлар доирасида эди. Иккинчи ҳолат ПОЕ – жигар, буйрак, нафас ва қон

ҳосил бўлишининг етишмовчилигининг намоён бўлиши билан изоҳланади. Шунга кўра, касалхонага ётқизиш жараёнида қон плазмасида IL-6 нинг концентрацияси кўкрак шикастланишининг оғир кечишини ифодалайди ва бактериал асоратлар ва оғир сепсис ривожланиш хавфи белгиси ҳисобланади.

Қўшма кўкрак жароҳати бўлган беморларнинг қон плазмасидаги IL-4 миқдори госпитализация қилиш жараёнида сезиларли даражада ошган кейинчалик сепсис ривожланган, бошқа гуруҳларда эса, бу цитокиннинг қиймати статистик жиҳатдан меъёрий қийматлардан фарқ қилмаган (3.4 расм).

Касалхонага ётқизиш вақтида ИФН-γ нинг миқдори асоратсиз беморлар гуруҳида энг юқори бўлди ($p < 0.05$) ва бу тенденция шикастланишдан сўнг 12 соат давомида сақланди. Оғир сепсис билан касалланган беморларда ИФН-γ нинг миқдори травмадан 12 соат ўтгач ортади ва ушбу тенденция ҳодисдан кейинги 1-чи сутка давомида сақланади (3.5 расм).

Маълумки, кўкрак қафаси шикастланишининг ўткир босқичида қонда нафақат яллиғланишни қўлловчи, балки яллиғланишга қарши цитокинлар, шу жумладан IL-10, концентрациясининг ошиши кузатилади. Яллиғланиш жараёнининг эрта босқичида қондаги фаоллаштирилган моноцитлар ва шиллиқ қаватларнинг семиз ҳужайралари цитокин IL-10 ни фаол равишда ишлаб чиқаради, бу шикастланишда тўсатдан ёки жарроҳлик аралашувдан кейинги биринчи кунда сепсис ривожланишининг башоратчиси ҳисобланади. Олинган маълумотларга кўра, касалхонага ётқизиш пайтида оғир сепсис бўлган беморларда IL-10 концентрацияси ТЯЖС асоратсиз ($p < 0,05$) ва инфекцион ўчоқли ТЯЖС ($p < 0,05$) беморларига қараганда статистик жиҳатдан юқори бўлган (расм. 3.6). Бироқ, пост-травматик даврнинг 1-суткасида, қондаги IL-10 миқдори ҳар уччала гуруҳдаги шикастланганларда меъёр қийматларига етган. Қонда IL-10 концентрациясининг тез ўсиши шикастланиш ва бактериал патогенга умумий тўқима реакцияси билан изоҳланади, бу семиз ҳужайраларнинг периваскуляр ва шиллиқ ости локализацияси ва қонда фаоллаштирилган моноцитлар мавжудлигидан келиб чиқади.

Шундай қилиб, КҚШ дан кейинги 1-чи суткада ШШБ ва SOFA кўрсаткичларига асосланиб, оғир сепсис пайдо бўлишини тахмин қилиш мумкин, аммо сепсиснинг бактериал инфекция ўчоқларини прогностик ҳисоблаш ва аниқлаш, бир қанча қийинчилик туғдиради ва шунинг учун биринчи сутка давомида шикастланишдан кейинги даврнинг турли хил вариантларини фарқлашга кўмаклашувчи кўрсаткичларни белгилашнинг зарурати мавжуд.

Бактериал инфекция ўчоғи ривожланмасдан генерализацияланган яллиғланиш реакцияси синдромининг юзага келиши 16% ҳолларда аниқланган (II-даражали шок, ШШБ=9,7±3,0, ISS=13,9±3,8), бунда шунингдек ИФН-γ миқдорининг ошиши травмадан кейинги даврнинг биринчи соатларида ҳам қайд этилган. Юқумли ўчоқ пайдо бўлиши билан кузатилган ТЯЖС ISS бўйича >14 балл ва II-III даражали шок билан касалланганларда топилган.

Ўтказилган тадқиқотда олинган маълумотларга кўра, тизимли характерга эга бўлган яллиғланиш оғир сепсис ва ПОЕ ривожланиши учун мустаҳкам асос эканлиги аниқланди. Шок билан асоратланган энг оғир КҚШ бўлган беморларда (ШШБ=20,4±4,1, ISS=23,8±8,4) ишемик ва реперфузион жароҳатларга учраган тўқима ҳужайралари томонидан тизимли реакция содир бўлади. Реакциянинг ушбу тури кўкрак шикастланишидан кейинги дастлабки соатларда яллиғланишни қўлловчи ва (IL-8, IL-18, IL-6) ва яллиғланишга қарши цитокинлар (IL-10, IL-4) нинг қонда кўпайиши ҳисобланади. КҚШ шок билан асоратланган беморларда қон оқимида IL-10, IL-6, IL-4 цитокинларининг пайдо бўлиши аввало тўқималарнинг шикастланиши ва органлар дисфункциясининг пайдо бўлиши билан боғлиқ бўлиб, бу ўз навбатида ПОЕН ва оғир сепсиснинг ривожланишига сабаб бўлади. II ва III даражали шок билан асоратланган КҚШ билан касалланган беморларнинг қон плазмасидаги цитокинлар концентрациясини динамик ўрганиш натижаларига кўра қонда IL-8, IL-18, IL-6, каби яллиғланиш цитокинлари концентрациясининг ошиши аниқланди, ИФН-γ ТЯЖС нинг статистик аҳамиятли кўрсаткичи бўлган, шунингдек жароҳатдан кейинги дастлабки соатларда IL-10, IL-6, IL-4 каби

яллиғланишга қарши цитокинлар жароҳатдан кейинги аъзолар дисфункцияси ва оғир сепсис юзага келиши билан боғлиқ. Ушбу иммунологик ўзгаришлар ТЯЖС ва сепсисни ўз вақтида башорат қилиш ва травмадан кейинги дастлабки даврда (шикастланидан кейинги биринчи суткада) кутилаётган оғир сепсиснинг профилактикаси учун даволашни ўтказишга имкон бериши мумкин.

Тадқиқотга 247 бемордан кўкракнинг оғир шикастланиши ва сунъий ўпка вентилияцияси талаб қилинадиган ўткир қон йўқотишли 47 нафар бемор жалб қилинган. Эркаклар ва аёллар нисбати 6,8:1 ни ташкил этди. Ўртача ёш беморларнинг асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида таққосланадиган миқдорда бўлди ($38,4 \pm 11,3$ ёш ва бунга қарши $39,7 \pm 10,1$ ёш; $p=0.57$).

Кўкракнинг шикастланиши билан барча беморларда ўртача 2315 мл (2000 дан 3500 мл гача) ҳажмда оғир қон йўқотиш аниқланди. Сепсис билан ассоциирланган ПОЕ нинг оғирлик даражаси SOFA (1994) шкаласи асосида аниқланди.

Назорат гуруҳида олинган натижаларга кўра TNF- α учун тахминий меъёрий қиймат ўртача - $49,25 \pm 5,7$ пг/мл ни ташкил этди, IL-1Ra учун - $1088,07 \pm 385,48$ пг/мл ни ташкил этди. 3.5-жадвалда назорат гуруҳи билан солиштирилган ҳолда асосий гуруҳ вакиллари нинг қон зардобидеги TNF- α -ва IL-1Ra нинг ўртача бошланғич ва динамик параметрлари келтирилган.

Таъкидлаш жоизки, TNF- α миқдори – 1- кун мобайнида сезиларли даражада ошиб, одатда 3 соат ичида чўққисига етган ($p<0,001$), жорий яллиғланишни қўлловчи маркёр эса кўкрак шикастланишидан кейинги 1, 3 ва 5-чи суткалар давомида ҳар куни камайди. TNF- α - нинг даражаси сезиларли даражада ошди. Шикастланишдан кейинги 7 кунда , TNF- α даражаси меъерий кўрсаткичлардан ҳали ҳам юқорилигича қолди ($p<0.05$)

IL-1Ra 3-чи соатда ишонарли равишда чўққига етди ($p<0.001$), кейинчалик аста-секин камайдиди, лекин ҳали ҳам 6 ва 24 соатларда меъёр чегараларидан юқорилиги кузатилди (мос равишда $p<0.001$ ва $p<0.05$), лекин

кўкрак шикастланишидан кейинги 5 ва 7-суткалардаги назорат қийматларига нисбатан статистик муҳим ўсишига эришилмади.

Бундан ташқари, 3 соатлик кузатувдан сўнг инфекция ва ўткир қон кетиши бўлган беморлар гуруҳида IL-1Ra даражаси асоратсиз кечган гуруҳга нисбатан анча юқори бўлди (7750.74 [857.94-17400.37] пг/мл га нисбатан 880.2 [75.81-12900] пг/мл; $p < 0.01$ (3.7 расм). Асоратлар бўлган гуруҳда энг катта ўсиш 12 соатлик тадқиқотдан сўнг (9005.48 [1737.25-17559.15] пг/мл, асоратсиз гуруҳда эса олти соатлик кузатувдан сўнг ($p < 0.001$) кузатилди. Олтинчи соатда иккала гуруҳда IL-1Ra концентрацияси бир хил даражада эмас эди ва ўртача 5545.9 (735.78-15700.58) пг/мл га нисбатан 1890.45 (454.83-15900.37) пг/мл; $p < 0.05$) ни ташкил этди.

Шунингдек, қон зардобиддаги кортизол миқдорини аниқлашда назорат гуруҳи қийматларига нисбатан оғир КҚШ дан кейинги 1-суткада беморларда унинг миқдорида сезиларли ўсиш кузатилди ($755,78 \pm 103,49$ га қарши $453,25 \pm 105,47$ нмол/л; $p < 0.001$). Шунга қарамай, ўткир қон йўқотиш билан асоратланган кўкрак шикастланиши натижасида жабрланганларнинг қон плазмасидаги кортизол миқдори кузатувнинг барча даврларида назорат гуруҳидаги ($482,25 \pm 93,37$ ва $453,25 \pm 105,47$ нмол/л; $p > 0.05$) дан статистик жиҳатдан фарқ қилмади (3.9 расм). Хусусан стационарга қабул қилишнинг 1-чи суткасида, кечки яллиғланиш асоратлари билан асоратланган оғир КҚШ бўлган беморлар қон плазмасида кортизол миқдори асоратларсиз кечган гуруҳ ва соғлом кўнгиллилар гуруҳи билан солиштирганда статистик жиҳатдан анча паст бўлди ($p < 0.05$). Шунга қарамасдан, кортизол концентрациясини яллиғланиш маркёрлари билан биргаликда ўлчаш учун диагностика усулидан кенг клиник фойдаланишни тасдиқлаш оғир КҚШ бўлган беморларнинг кенгроқ когортаси бўйича қўшимча тадқиқотларни талаб қилади. Олинган тажрибага асосланиб, кортизолнинг паст даражаси ва кечки асоратлар ўртасидаги боғлиқлик нуқтаи назаридан, келажакдаги тадқиқотлар кортизолнинг иммун тизимининг бузилиши билан боғлиқлигини таҳлил қилишга қаратилиши керак, чунки иммун коррекциянинг янги

модификациясини ишлаб чиқиш орқали кўкрак қафасининг оғир шикастланишининг патофизиологик механизмларини аниқлаш бўйича билимларимизни кенгайтириш керак.

Апоптотик жараёнга мойил бўлган лимфоцитларнинг нисбий концентрациясини ўрганиш мақсадида лимфоцитлар юзасида Fas-рецепторини ташиб юрувчи CD95к моноклонал антитаналар ишлатилган. CD95+лимфоцитларининг концентрациясини ўрганиш ўткир кўкрак шикастланиши олган 38 беморда турли даврларда ўтказилди. Таққослаш мақсадида, соғлом кўнгиллиларнинг 15 та қон донорлари иштирокида назорат гуруҳи тузилди.

Веноз қон текширувларининг олинган маълумотларига кўра, донорлар қонида лимфоцитлар юзасида Fas-рецепторини ташиб юрувчи лимфоцитлар сони 39,1% дан 47,8% гача оралиқда бўлиб, ўртача қиймати $43,0 \pm 1,7\%$ ни ташкил этган.

Турли кузатув даврларида беморлар қонидаги CD95+ лимфоцитлар сонининг ўртача қийматлари 4.1-расмда келтирилган. Расмдаги маълумотларга кўра, кўкрак қафасининг шикастланиши ва ўпка тўқималарининг яллиғланиш асоратлари бўлган беморларда Fas-рецепторини ташиб юрувчи хужайраларнинг ўртача қийматлари касалликнинг турли босқичларида меъёрий ўртача қийматлар оралиғида бўлган.

Беморларнинг қонида CD95+лимфоцитларининг нисбий миқдори умумий лимфоцитлар популяциясининг 11,3% идан 69,8% гача бўлганлиги аниқланди. КҚШ нинг йирингли-яллиғланиш жараёнлари ривожланган беморларда Fas-рецепторини ташиб юрувчи хужайралар сонини индивидуал таҳлил қилиш натижалари 4.1-жадвалда келтирилган.

Биринчи гуруҳдаги 19 беморда CD95+ лимфоцитларнинг сони 32,1 дан 50,9% гача бўлган ўртача физиологик меъёр даражасида бўлган, бу иммун ҳимоя тизимининг шикастланиш ва/ёки инфекцияга адекват даражада жавоб бериши билан боғлиқ. Иккинчи гуруҳнинг 8 беморида веноз қонда CD95+ лимфоцитлар концентрациясининг 64,7% га ошиши $68,1 \pm 2,1\%$, бу қон

лимфоцитларининг индукцияси ва хужайраларнинг апоптотик жараёнга мойиллиги билан изоҳланади. Учинчи гуруҳдаги 9 та беморда вена қонида CD95+ лимфоцитларнинг миқдори 46,8% га камайиб, ўртача $21,4 \pm 1,4\%$ га тушган кейин. Fas-рецепторини ташиб юрувчи лимфоцитлар сонининг камайиши хужайраларнинг бир қисмининг ўлиmidан далолат беради. Бундан ташқари, транзитор ўсишдан кейин CD95+ лимфоцитлар сонининг сезиларли даражада пасайиши кузатилди.

Касалликнинг босқичидан келиб чиқиб CD95+ лимфоцитлар миқдори, ГЛО ва органлар дисфункциясининг мавжудлиги 4.2-расмда намоён этилган. Fas-рецепторларини экспрессияловчи лимфоцитларнинг таркиби КҚШ ва йирингли-яллиғланиш жараёнлари бўлган беморларда физиологик меъёрлар даражасида, шунингдек, тизимли яллиғланиш реакцияси ва аъзолар функциясининг бузилишининг клиник кўринишларисиз маъбул натижалар даражасида ўрнатилди. Умумий интоксикация мавжуд бўлганда CD95+ лимфоцитларининг таркиби 56% га ошди (4.2 расм). Олинган маълумотларга кўра, йирингли-яллиғланиш жараёнларининг клиник белгилари бўлган беморларда Fas-рецепторини ташувчи лимфоцитлар сони 35% гача камайган. Шу билан бирга, беморнинг аҳволининг оғирлиги ва аъзоларнинг функцияси бузилишининг оғир даражаси ва қондаги CD95+ лимфоцитларининг нисбий таркиби ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли боғлиқлик йўқлигини таъкидлаш керак.

CD95+ лимфоцитлар миқдорининг иммунограмма параметрларига таъсирини ўрганиш алоҳида қизиқиш уйғотади, чунки Fas-рецепторининг лимфоцитлар юзасида экспрессияланиши хужайраларнинг ўзларини индукция қилиш белгиси сифатида баҳоланади. Ушбу тадқиқот веноз қондаги Т-лимфоцитларни киритган ҳолда лимфоцитларнинг мутлақ таркибига эга бўлган КҚШ бўлган беморларнинг CD95+лимфоцитларининг нисбий сони ўртасида статистик жиҳатдан юқори тўғридан-тўғри корреляцияни аниқлади (мос равишда $r=0,72$; $p=0,01$ ва $r=0,71$; $p=0,01$). CD95+лимфоцитлар сони

билан ($p=0,01$, да $r=-0,43$) беморларнинг вена қонидаги лейкоцитларнинг умумий сони билан ўртача тескари корреляцияси аниқланди.

Шундай қилиб, КҚШ ва йирингли-яллиғланиш асоратлар бўлган беморларнинг веноз қонида апоптотик жараёнга мойил бўлган лимфоцитлар сони, шикастланишдан кейинги даврда касалликнинг кечишидан қатъий назар, кўрсаткичларнинг кенг диапазонида турлича ўзгарган. Апоптозга мойил бўлган хужайралар улушининг кўпайиши (салбий фаоллашув) ушбу тоифадаги беморларнинг веноз қонидаги лимфоцитларнинг мутлақ таркиби ва Т-лимфоцитларнинг кўпайиши билан кузатилди. Ўз юзасида Fas-рецепторни экспрессияловчи лимфоцитлар сонининг камайиши юқори лейкоцитоз билан бирга кечди. 22% ҳолларда CD95+ лимфоцитлар сонининг камайиши хужайраларнинг бир қисмининг ўлими билан боғлиқ бўлди.

Апоптозга мойил бўлган веноз қондаги моноклеарлар сонини ўрганиш КҚШ билан касалланган 38 беморда турли кузатув даврларида ўтказилди. Ўртача физиологик меъёрни аниқлаш мақсадида тадқиқотга 15 нафар кўнгилли қон донорлари киритилди.

Аниқланишича, 0,69% дан 3,15% гача бўлган қон донорларида ўртача қиймати $1,89 \pm 0,15\%$ бўлган веноз қон моноклеарлари апоптотик характердаги ўлимга дучор бўлганлиги аниқланди. Йирингли-яллиғланиш жараёнлари бўлган КҚШ беморларда апоптозга мойил бўлган моноклеарларнинг таркиби физиологик меъёрга нисбатан 3-12 мартага ошди ва ўртача қиймати $8,4 \pm 0,6\%$ ни (қиймат диапазони 6,0 дан 14,1% гача) ташкил қилди.

4.3-расмда КҚШ бўлган беморларда эрта апоптоз пайтида моноклеарлар сонининг ўзгариши кўрсатилган. Қонда апоптотик ўлимга учраган хужайралар улушининг кўпайиши жароҳатлардан кейинги биринчи ва иккинчи суткаларда кузатилди. Йирингли-септик жараёнлар кузатилган КҚШ беморларда жароҳатдан кейинги 14-суткада ўртача $14,1 \pm 2,4\%$ периферик қон моноклеарлари апоптозга учради (4.3 расм). Шунини таъкидлаш керакки, беморларнинг қонидаги моноклеарлар қиймати апоптознинг эрта босқичида

23% гача ошди, бу аъзолар функцияси бузилишининг оғирлашиши билан боғлиқ бўлди. Касалликнинг кечиши, йирингли-септик жараённинг ривожланиши ва аъзолар дисфункциясининг веноз қонда апоптозга учраган ҳужайралар сони билан боғлиқлиги 4.4. расмда келтирилган.

Олинган маълумотларга кўра, ўткир КҚШ билан оғриган беморларда апоптотик ўлимга дучор бўлган ҳужайралар таркиби ошди ва организмнинг умумий интоксикацияси ва аъзолар функциясининг бузилиши белгиларининг кейинги ривожланиш тенденциясига эга бўлди. Ушбу ходиса йирингли-яллиғланиш жараёнлари бўлган беморларнинг апоптозининг эрта даврида қондаги ҳужайралар таркибининг SOFA шкаласидаги баллар сони билан бевосита боғлиқлигини аниқлаш орқали тасдиқланди ($p < 0,05$, да $r = 0,42$).

Апоптознинг кечки босқичида ўткир КҚШ билан касалланган беморларнинг веноз қонидаги моноклеарлар сони физиологик меъёрга нисбатан юқори кўрсаткичларга эришди ($1,55 \pm 0,12\%$ га қарши $0,55 \pm 0,12\%$ назорат гуруҳининг қон донорлари). Апоптозга учраган веноз қонда моноклеарлар сони йирингли-септик асоратлар юзага келишининг иккинчи ҳафтасида энг юқори кўрсаткичларга етди (4.5 расм). Бунда оғир сепсис ва септик шок тури бўйича йирингли-септик жараёнларнинг клиник кўринишлари бўлган беморларда моноклеарлар сони апоптотик жараённинг кечки босқичида (4.4 расм) $5,54 \pm 1,12\%$ га ортган. Спирмен коэффициенти ёрдамида корреляцион таҳлил қилиш КҚШ билан оғриган беморларда ПКТ кўрсаткичи ва апоптотик жараённинг кечки босқичида веноз қондаги моноклеарлар сони ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқликни ўрнатилди ($p < 0,05$, да $r = 0,63$).

Тирик қон лейкоцитларини аниқлаш мақсадида CD45+ рецепторига моноклонал антитаналар ёрдамида оқимли цитофлуориметрда яшовчан бўлмаган ҳужайраларни таҳлил қилиш усули ўтказилди. Соғлом кўнгиллиларнинг 28 нафар қон донорлари ўрганилди. Асосий гуруҳ 68 бемордан иборат бўлиб, уларда иммун дисфункция йирингли-яллиғланиш жараёнларининг асосий сабаби бўлган. Хирургик касалликларнинг йирингли

жараёнлари бўлган беморларнинг веноз қонида яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг юқори миқдори SOFA шкаласи ($r=0,42$; $p=0,01$) бўйича аниқланган аъзолар дисфункциясининг оғир даражаси ва ТЯЖСнинг клиник кўриниши ($p=0,01$ да $r=0,47$) билан корреляцион боғлиқликка эга бўлди. Мононуклеарлар сони апоптотик жараённинг эрта ($r=0,35$, $p<0,05$) ва кечки ($r=0,36$, $p<0,05$) босқичларида ҳам веноз қондаги яшовчан бўлмаган хужайраларнинг нисбий ва мутлақ сони билан ўзаро боғлиқ бўлди.

Шундай қилиб, яшовчан бўлмаган лейкоцитларнинг қонда тўпланиши КҚШ билан боғлиқ йирингли-яллиғланиш жараёнлари бўлган беморларда иккиламчи иммунитет етишмовчилигининг билвосита мезонидир.

Кокс моделини қуриш билан бажарилган регрессион таҳлил шуни кўрсатдики, КҚШ билан боғлиқ йирингли-септик жараёнлар бўлган беморларнинг веноз қонида яшовчан бўлмаган лейкоцитлар сонининг кўпайиши билан ўлим хавфи сезиларли даражада ошган ($OR=4,41\pm0,04$). Назорат гуруҳи вакиллариининг қонида капилляр қонда яшовчан бўлмаган лейкоцитлар сони веноз қондаги лейкоцитлар сонига нисбатан 80% дан кўп бўлганлиги аниқланди, бунда ўртача қиймат $1,12\pm0,13\%$ ва $0,07\pm0,02\times10^9$ хуж/л ни ташкил этди. КҚШнинг йирингли-яллиғланиш жараёнлари бўлган беморларда физиологик қийматлардан фарқли ўларок веноз ва капилляр қонда яшовчан бўлмаган лейкоцитлар сони кўпайган. Беморларнинг капилляр қонида яшовчан бўлмаган лейкоцитлар сони интенсив равишда $1,58\pm0,21\times10^9$ хуж/л корреляция коэффиценти билан $r=0,74$; $p=0,03$ тизимли яллиғланиш жавобининг кучайиши ва ПОЕ оғирлик даражасининг прогрессияланиши, SOFA шкаласи бўйича аниқланади. Бунда SOFA шкаласи бўйича аниқланган 5 баллдан ортиқ аъзолар дисфункцияси бўлган беморларнинг веноз қонида, яшовчан бўлмаган лейкоцитлар сони SOFA шкаласи бўйича 3 дан 5 баллгача бўлган беморларга нисбатан ишонарли даражада паст бўлди.

Ушбу тадқиқотда КҚШ билан касалланган беморларни жароҳатлардан кейин анъанавий даволаш усули ва шикастланганлар гуруҳида иммун коррекцияловчи

даво ёрдамида комплекс даволашнинг самарадорлигининг қийсий таҳлили ҳам ўтказилди. Текширувларга ($ISS > 30$ балл) 88 бемор жалб қилинган. КҚШ билан касалхонага ётқизилган барча беморлар 2 гуруҳга бўлинган: беморларнинг 1-гуруҳи ($n=46$) ГМДП ва пентоксифиллин билан иммун коррекцияловчи давони киритиш орқали комплекс даволанди; 2-гуруҳ иммун коррекциясиз интенсив даволанишнинг тўлиқ ҳажми ўтказилган беморлардан ($n=42$) таркиб топди. Фагоцитларнинг фагоцитар (латекс тести) ва бактерицид фаоллиги (ТНКсп. ва ТНКинд. тестлар) тенденциясини ўрганишда ҳам, шунингдек таққосланадиган гуруҳлар ўртасида фарқлар аниқланди (5.4 расм). 1-гуруҳда иммун коррекцияни амалга ошириш натижалари нейтрофилларнинг функционал фаоллик ҳолатининг сақланишини кўрсатди. Бундан ташқари, фагоцитловчи хужайраларнинг фагоцитар фаоллигининг меъёрлашуви бактерицид фаоллигининг захира потенциалини тавсифловчи индукция коэффициентиининг (индукцияланган НСТ/спонтан ТНК) ошиши билан бирга келди. Бу кўрсаткич I гуруҳда 0,34 (1,5 ва 1,84) га, иммунотерапия олмаган II гуруҳда эса 0,18 (16,6 ва 18,4) га ошди (физиологик қиймат $53 \pm 1,8\%$). Шунингдек, олинган маълумотларнинг кўрсатишича, ҳар иккала гуруҳдаги КҚШ билан оғриган беморларда ПКТ нинг ўртача даражаси шикастланишлардан кейинги биринчи суткада сезиларли даражада ошган. Шу билан бирга, иммун коррекцияловчи препаратлар билан комплекс даволаш фонида ПКТнинг динамикадаги қийматлари сезиларли даражада ўзгарди. Таъкидланишича эрта иммун коррекцияловчи даволаш ($p < 0,05$) фонида I гуруҳда 6-9 суткаларда ПКТ нинг ўртача кўрсаткичи 3,3 дан 0,7 нг/мл сезиларли даражада пасайганлиги қайд этилди, II гуруҳда эса (иммун коррекциясиз) ПКТ концентрацияси 6-9 суткаларда 3.4 дан 4.9 нг/мл гача ошди, бу яллиғланишнинг янада авж олишини кўрсатади. Шундай қилиб, шикастланишдан кейинги дастлабки 12 соатдан бошлаб пентоксифиллин ва ГМДП (ликопид) ёрдамида эрта иммун коррекцияни амалга ошириш КҚШ билан касалланган беморларда самарали патогенетик жиҳатдан асосланган терапевтик ва профилактика тактикаси бўлиб, иммун-яллиғланиш дисфункцияси жараёнининг лаборатор кўрсаткичларини яхшилашга кўмаклашади.

ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. Абакумов, М.М. Инфекции в торакальной хирургии. / М.М. Абакумов // Хирургические инфекции: Руководство / под ред. И.А. Ерюхина, Б.Р. Гельфанда. - СПб.: «Питер», 2003. - С.516-541.
2. Абакумов, М.М. Повреждения груди, живота и иммунная система. / М.М. Абакумов, Г.В. Булава. - М.: ООО «Фирма СТРОМ», 2006. - 176с.
3. Агаджанян, В.В. Септические осложнения при политравме / В.В. Агаджанян // Политравма. - 2006. - 1. - С.9-17.
4. Аллергология и иммунология / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 659 с.
5. Апоптоз и анергия периферических Т-лимфоцитов при гнойно-септической патологии / Е.Р. Черных и др. // Мед. Иммунология. – 1999 .– Т.1 .- № 5 .– с.45-51.
6. Белушкина, Н.Н. Молекулярные основы патологии апоптоза / Н.Н. Белушкина, С.Е. Северин // Архив патологии. - 2001 - №1. - С.51-60.
7. Бережная, Н.М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса / Н.М. Бережная //Иммунология. – 2006. – №1. – С.18-23.
8. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса / Б.Р. Гельфанд и др. // Инфекции в хирургии. - 2007. - № 1. - С.18-22.
9. Булава, Г.В. Иммунопрофилактика и иммунотерапия гомеостаза осложнений у пострадавших с проникающими ранениями груди и живота [Рукопись]: Дис. док. мед. наук: 14.00.27 – хирургия; 14.00.36 – аллергология-иммунология / НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.-М.: 2002. - 311с.: ил. 4 л. прил.
10. Винницкий, Л.И. Проблемы клинического применения иммунокорректоров в хирургической практике / Л.И. Винницкий // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. - №45. – С.12-16.

11. Влияние некоторых иммуномодуляторов на функциональную активность фагоцитарных клеток периферической крови доноров / С.В. Домбаева и др. // Иммунология. – 2000. – №6. – С.15-20.
12. Волжин, А.И. Дизрегуляция иммунологических механизмов и фагоцитарной активности лейкоцитов – ведущая причина острого воспаления // Пат. физиол. и Экспер. Терап. – 1997.- №2.– С.29-31.
13. Вопросы современной проточной цитометрии. Клиническое применение / под ред. С.В. Хайдукова, А.В. Зурочки. - Челябинск: ООО «Бумажный двор», 2008. - 195с.
14. Воробьев, А.А. Иммуномодуляторы: принципы классификации и стратегия применения в медицине. / А.А. Воробьев // Вестник РАМН. – 2002. - №4. – С.3-5.
15. Габриэлян, Н.И. Средние молекулы и уровень эндогенной интоксикации у реанимационных больных / Н.И. Габриэлян, А.А. Дмитриева, О.А. Севастьянова // Анестезиология и реаниматология. - 1985. - №1. - С.36–38.
16. Долгушин, И.И. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов / И.И. Долгушин, Ю.С. Андреева, А.Ю. Савочкина. – М.: Издательство РАМН, 2009. – 208 с.
17. Ефимова, Н.В. Иммунология в хирургии (обзор) / Н.В. Ефимова, М.И. Сорокина // Хирургия. – 1986.- №6.- С.124-136.
18. Заболевания иммунной системы / Н.М. Калинина и др. - М: Эксмо, 2008. - 496 с.
19. Земсков, А.М. Комбинированная иммунокоррекция / А.М. Земсков, А.В. Караулов, В.М. Земсков. – М.: Наука. – 1994. – 260 с.
20. Игнатьева, Г.А. Функции иммунной системы в отсутствие инфекций и изменения, наступающие при инфекционных процессах и травмах: контур общей теории / Г.А. Игнатьева // Патологическая физиология и экспериментальная медицина. - 2006.- №4.- С.6-10.

21. Иммуногенодиагностика и синдром постинфекционного иммунодефицита в практике лечащего врача (обзор литературы) / З.С. Шогенов и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2006 .- №11 .- С.36-43.
22. Иммунокорректоры в комплексном лечении послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у хирургических больных и мониторинг иммунологических показателей / К.А. Бунятян и др. // Анестезиология и реаниматология. - 2004 .- №5 .- С.79-83.
23. Иммунопрофилактика послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при ранениях с/и живота / Г.В. Булава и др. // Хирургия. - 2005 .- №7 .- С.4-10.
24. Каль-Калиф, Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я.Я. Каль-Калиф // Врачебное дело. - 1941. - 1 .- С.32-35.
25. Карсонова, М.И. Некоторые общие вопросы иммунитета, иммунодиагностики и иммунотерапии на модели хирургических инфекций / М.И. Карсонова, Т.П. Юдина, Б.В. Пинегин / Медицинская иммунология. – 1999 .- Т.1 .- №1 .- С.119-132.
26. Клиническая оценка параметров иммунитета у хирургических больных с синдромом системного воспалительного ответа / М.М. Абакумов, Г.В. Булава, В.Б. Хватов, Н.В. Боровкова // Хирургия. – 2007. – № 8. – С.24-28.
27. Косякова, Н.И. Дисбаланс продукции цитокинов у больных тяжелым хирургическим сепсисом / Н.И. Косякова, С.В. Прохоренко, И.Р. Прохоренко // Иммунология .- 2005 .- №5 .- С.319-321.
28. Кузин, М.И. Синдром системного ответа на воспаление / М.И. Кузин // Хирургия .- 2000 .- №2 .- С.54-59.
29. Лебедев, В.Ф. Инфекционные осложнения тяжелой травмы: достижения и проблемы / В.Ф. Лебедев, А.С. Рожков // Военно-мед. Журнал .- 2001 .- №10 .- С.40-44.

30. Лейкоцитарный индекс интоксикации и некоторые показатели крови при оценке тяжести течения и определения прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний разных локализаций / В.К. Островский и др. // Анестезиология и реаниматология. - 2005 .- №6 .- С.25-29.
31. Никулин, Б.Н. Оценка и коррекция иммунного статуса / Б.Н. Никулин / - М: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 376 с.
32. Основы клинической иммунологии / под.ред. Р.М. Хаитова. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 416 с.
33. Петров, Р.В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. - 1994.- №6 .- С.6-10.
34. Плоткин, Л.Л. Течение и исход хирургических инфекций, осложненных сепсисом / Л.Л. Плоткин // Хирургия. - 2006 .- №4 .- С.67-70.
35. Потапнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами // Иммунология. 2002. № 4. С. 237—243.
36. Проблемы диагностики и классификации вторичных иммунодефицитов / В.С. Ширинский и др. // Аллергология и иммунология. - 2000 .- Т.1 .- №1 .- С.62-70.
37. Профилактика и лечение инфекционных осложнений при сочетанной травме: материалы гор.семинара. – М., 2001. – 32 с.
38. Профилактическая иммунокоррекция у пострадавших с проникающими ранениями и массивной кровопотерей в зависимости от типа реагирования иммунной системы / Г.В. Булава и др. // Медицинская иммунология .– 2002 .– Т.4 .– №2 .– С.350-351.
39. Регуляция хламидиями апоптоза клеток хозяина / П.А. Борцов и др. // Журнал микробиология .- 2006 .- №4 .- С.53-58.
40. Сепсис. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение /под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. - М: Медицинское информационное агентство, 2010 .- 360 с.

41. Симоненков, А.П. Современная концепция стресса и адаптации с учетом новых данных о генезе тканевой гипоксии / А.П. Симоненков, В.Д. Федоров // Вестник РАМН. - 2008. - №5. - С.7-14.
42. Устьянцева, И.М. Особенности функционально-метаболического состояния лейкоцитов при травме / И.М. Устьянцева, Г.П. Машканова, О.В. Крупко // Политравма .- 2006 .- №1 .- С.56-61.
43. Фрейдлин, И.С. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков / И.С. Фрейдлин, П.Г. Назаров // Вест. РАМН .- 1999 .- 5 .- С.28-32.
44. Хирургический сепсис: клинико-паталого-анатомические аспекты / В.С. Савельев и др. // Архив патологии. - 2007 .- №4 .- С.59-63.
45. Цитокиноterapia в комплексном лечении тяжёлой хирургической и инфекционной патологии. Успехи клинической иммунологии и аллергологии / Сб. Под ред. А.В. Караулова. - М.: Изд-во регионального отделения РАЕН, 2002. - С.242-262.
46. Чередеев, А.Н. Апоптоз как важный этап оценки иммунной системы по патогенетическому принципу /А.Н. Чередеев, Л.В. Ковальчук// Клиническая лабораторная диагностика. – 1997 .– №7 .– С.31-35.
47. Ярилин, А.А. Гомеостатические прогнозы в иммунной системе. Контроль численности лимфоцитов / А.А. Ярилин // Иммунология. - 2004 .- №5 .- С.312-320.
48. Ярцев, М.Н. Иммунодефицитные состояния и иммунокомпрометированный пациент / М.Н. Ярцев, К.П. Яковлева, М.В. Плахтиенко // Российский медицинский журнал. - 2008 .- №2 .- С.44-50.
49. 7-Amino-actinomycin D as a specific fluorophore for DNA content analysis by laser flow cytometry / A.V. Zelenin et al. // Cytometry. – 1984 .– 5 .– №4 .– 348-354.

50. A biomarker panel to discriminate between systemic inflammatory response syndrome and sepsis and sepsis severity / C. Punyadeera et al. // Journal of Emergencies, Trauma, and Shock .- 2010 .- 3 .- 1.
51. Abdurakhmanov M.M., Rakhmonov N.Kh., Abdurakhmanov Z.M. Cytokines (TNF- α , IL-1Ra), cortisol response in patients with severe thoracic trauma. Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – Vol. 25(5). – P. 4995-5001.
52. Abraham, E. Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis / E. Abraham // Intensive Care Med .-1999 .- 25 .- №6 .- 556-566.
53. Accelerated Lymphocyte Death in Sepsis Occurs by both the Death Receptor and Mitochondrial Pathways / R.S. Hotchkiss et al. // The Journal of Immunology .- 2005 .- 174 .- 5110-5118.
54. Acute pancreatitis - a protocol for diagnosis and treatment/ P. Berger et al. // Ned. Tijdschr. Geneeskde .- 2001 .-145 .- 41 .- 1970-1975.
55. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units / S. Finfer, R. Bellomo, J. Lipman, et al. // Intensive Care Med .- 2004 .- V.30 .- №4 .- P.589-596.
56. Akt Decreases Lymphocyte Apoptosis and Improves Survival in Sepsis / U. Bommhardt et al. // J Immunol .- 2004 .-172 .- №12 .- 7583-7591.
57. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis //Crit. Care Med. -1992. - Vol.20. - №6. - P.864-874.
58. Amir, A.I. Selective approach in the treatment of esophageal perforations / A.I. Amir, H. van Dullemen, J.T. Plukker // Scand J Gastroenterol. - 2004 .- Vol. 39 .- № 5 .- P.418-422.
59. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study / C.L. Sprung, Y. Sakr, J.L. Vincent, et al. // Intensive Care Med. - 2006. - Vol. 32. - № 3. - P.421-427.

60. Angood, P. Pancreatitis inflammatory response syndrome (PIRS)? Can there be another inflammatory response syndrome? / P. Angood // Crit Care Med, 1999. -27. - 2832-2833.
61. Antibiotische Behandlung der sekundaeren Peritonitis in Deutschland / U. Mittelkoetter et al. // Chirurg. - 2003. - 74. - 1134-1142.
62. APACHE II: a severity of disease classification system / W.A. Knaus et al. // Crit Care Med. – 1985. - 13. - №10. - 818-829.
63. Apoptose als Pathomechanismus in der Sepsis / S.U. Weber et al. // Anaesthesist .– 2004 .– 53 .– №1 .– 59-65.
64. Apoptosis in lymphoid and parenchymal cells during sepsis: findings in normal and T- and B-cell-deficient mice / R.S. Hotchkiss et al. // Crit Care Med. - 1997. - 25. - 8. - 1298-1307.
65. Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration / C. Oberholzer // The FASEB Journal. - 2001. - 15. - 879-892.
66. Ayan E., Koksel O., Polat A., Tamer L., Ersöz G., Demir M., et al. The role of thoracic trauma in inflammatory responses, apoptosis and bacterial translocation following multiple traumas // Ulus Travma Acil Cerr Derg. – 2013. – Vol. 19(6). – P. 491-499.
67. Bedeutung der angeborenen Immunantwort in der Sepsis / C. Horner et al. // Anaesthesist .– 2004 .– 53 .– №1 .– 10-28.
68. Begert, H. The role of immunocytes in acute and chronic pancreatitis: When friends turn into enemies / H. Begert, F. Gansauge, J. Mayer // Gastroenterology, 2000 .- I 18 .- №4 .- 626-629.
69. Bellomo, R. Interleukin-6 and interleukin-8 extraction during continuous venovenous hemodiafiltration in septic acute renal failure / R. Bellomo, P. Tipping, N. Boyce // Ren Fail .- 1995 .- V. 17 .- № 4 .- P.457-466.
70. Benhamed A., Ndiaye A., Emond M., et al. Road traffic accident-related thoracic trauma: Epidemiology, injury pattern, outcome, and impact on mortality-A multicenter observational study. PLoS One. 2022; 17(5): e0268202.

71. Bone R.G. The pathogenesis of sepsis // Ann. Intern. Med. - 1991. - Vol.115, N.6. - P. 457-459.
72. Bone, R.C. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process / R.C. Bone, C.J. Grodzin, R.A. Balk // Chest – 1997.- Vol. 112.- №1.- P.235-243.
73. Bone, R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, CCBO, and CARS / R.C. Bone // Crit Care Med.–1996.– V.24.– №7.– P.1125-1128.
74. Bone, R.C. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure / R.C. Bone, W.J. Sibbald, C.L. Sprung // Chest .- 1992 .- Vol. 101 .- № 6 .- P.1481-1483.
75. Bradley, E.L.3st. A clinically based classification system for acute pancreatitis / E.L. Bradley 3st. // Summary of the international simposium on acute pancreatitis, Atlanta, G .- 1992 .-586-590.
76. Brown, A. Hemoconcentration is an early marker for organ failure and necrotizing pancreatitis / A. Brown, J. Orav, P.A. Banks // Pancreas 2000 .- 20 .- 367-372.
77. Brown, J. Cytokines, sepsis and the surgeon / J. Brown, M. Grosso, A. Harken // Surg. Gynecol. Obstet. - 1989. - 169 .- 568-572.
78. Brueckman, M. Der Einfluss von Zytokien auf die Endothelzellfunktion: Das Endothel als Motor der Sepsis? / M. Brueckman, M. Riewald, G. Huhle // Intensiv – und Notfallbehandlung. - 2003. - 28 .- 1 .- 20-25.
79. Chaudhry H., Zhou J., Zhong Y., Ali M.M., McGuire F., Nagarkatti P.S, Nagarkatti M. Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis // In Vivo. – 2013. – Vol. 27(6). – P. 669-684.
80. Choileain, N.Ni. The immunological consequences of injury / N.Ni. Choileain, H.P. Redmond // The surgeon. - 2006 .- 4 .- 1 .- 23-31.
81. Clinical infections and nonsurgical treatment of parapharyngeal space infections complicating throat infection / S. De marie, R.T. Tjon A Tham, A.G. van der Mey, et al. // Rev. Infect. Dis .- 1989.- V. 11 .- № 6 .- P.975-982.

82. Compartmentalization of the inflammatory response during acute pancreatitis: Correlation with local and systematic complications / T.L. Dugernier et al. // American journal of respiratory and critical care medicine .- 2003 .- 168 .- 148-157.
83. Continuous plasmafiltration in sepsis syndrome. Plasmafiltration in Sepsis Study Group / J.H. Reeves, W.W. Butt, F. Shann, et al. // Crit Care Med.- 1999. - V. 27. - № 10. - P.2096-2104.
84. Conventional Open Surgery Versus Percutaneous Catheter Drainage in the Treatment of Cervical Necrotizing Fasciitis and Descending Necrotizing Mediastinitis / Y. Nakamori, S. Fujimi, H. Ogura, et al. // AJR Am J Roentgenol.- 2004 .- V. 182 .- № 6 .- P.1443-1449.
85. Cytokine patterns in patients who undergo hemofiltration for treatment of multiple organ failure / T. Koperna, S.E. Vogl, G.P. Poschl, et al. // World J Surg .- 1998 .- V.22 .- № 5 .- P.443-447.
86. Cytokine profile in elderly patients with sepsis / A.T. Kumar et al. // Indian Journal of Critical Care Medicine .- 2009 .- 13 .- 2.
87. Cytokines and acute pancreatitis. Baillieres / M. Brady et al. // Best Pract Res Clin Gastroenterol .- 1999 .- 13(2) .- 265-289.
88. Datta, S.R. Cellular survival: a play in three Akts / S.R. Datta, A. Brunet, M.E. Greenberg // Genes & Development. - 1999 .- 13, .- 22, .- 2905-2927.
89. Degli, E.M. Apoptosis: who was first / E.M. Degli // Cell DeathDiff .- 1998 .- 5 .- 719.
90. Dekker A.B., Krijnen P., Schipper I.B. Predictive value of cytokines for developing complications after polytrauma // World J. Crit. Care Med. – 2016. – Vol. 5. – P. 187-200.
91. Descending necrotizing mediastinitis. Diagnosis and surgical treatment / C. Lavini, P. Natali, U. Morandi, et al. // J Cardiovasc Surg (Torino) .- 2003 .- V.44 .- № 5 .- P.655-660.

92. Descending Necrotizing Mediastinitis. Results of Medical-Surgical Treatment in 17 Cases / A. Perez, G. Cueto, G. de la Escosura, R. Cicero // *Gac Med Mex.* - 2003 .- V.139 .- №3 .- P.199-204.
93. Descending necrotizing mediastinitis: surgical management / E. Papalia, O. Rena, A. Oliaro, et al. // *Eur J Cardiothorac Surg.* - 2001 .- V. 20 .- № 4 .- P.739-742.
94. Diffusive vs. convective therapy: effects on mediators of inflammation in patient with severe systemic inflammatory response syndrome / J.A. Kellum, J.P. Johnson, D. Kramer, et al. // *Crit Care Med.* – 1998 .- Vol. 26 .- № 12 .- P.1995-2000.
95. Does programmed cell death (apoptosis) play role in the development of multiple organ dysfunction in critically ill patients? A review and a theoretical framework / D.E. Elizabeth et al. // *Critical care medicine* .- 2000 .- 28 .- 2 .- 537-549.
96. Dogrul B.N., Kiliccalan I., Asci E.S., Peker S.C. Blunt trauma related chest wall and pulmonary injuries: An overview. *Chin J Traumatol.* - 2020. - Vol. 23(3). - P.125-138.
97. Early apoptosis of blood monocytes in the septic host: is it a mechanism of protection in the event of septic shock? / E.J. Giamarellos-Bourboulis et al. // *Crit Care* .- 2006 .- 10 .- №3 .- P. 76.
98. Early apoptosis of blood monocytes is a determinant of survival in experimental sepsis by multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* / A. Antonopoulou // *Clin Exp Immunol.* .- 2007 .- 149 .-1 .- P. 103-108.
99. Early physiological response to intensive care as a clinically relevant approach to predicting the outcome in severe acute pancreatitis / R. Flint et al. // *Archives of surgery* .- 2004 .- 139 .- P. 438-443.
100. Eizirik, D.L. A choice of death the signal-transduction of immune-mediated beta-cell apoptosis / D.L. Eizirik, T.A. Mandrup-Poulsen // *Diabetologia* .- 2001 .- 44 .- №12 .- P. 2115-2133.

101. Endotoxemia and sepsis mortality reduction by non-anticoagulant activated protein C / E.J. Kerschen et al. // J Exp Med. - 2007. - 204. - 10. - P. 2439-2448.
102. Endotoxin adsorption therapy for septic shock using polymyxin B-immobilized fibers (PMX): evaluation by high-sensitivity endotoxin assay and measurement of the cytokine production capacity / M. Kojika et al. // Ther Apher Dial. - 2006. - 10. - №1. - P. 12-18.
103. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study / C. Alberti et al. // Intensive Care Med. - 2002. - 28. - №2. - P. 108-121.
104. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study / C. Engel et al. // Intensive Care Med. - 2007. - V.33. - №4. - P. 606-618.
105. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care / D.C. Angus et al. // Crit Care Med. - 2001. - 29. - №7. - P. 1303-1310.
106. Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in CCBO/Sepsis / R. Bellomo et al. // Int J Artif Organs. - 2005. - 28. - №5. - 450-458.
107. Extracorporeal plasma treatment for the removal of endotoxin in patients with sepsis: clinical results of a pilot study / S. Bengsch et al. // Shock. - 2005. - 23. - №6. - 494-500.
108. Faist, E. Immunologie bei Schwerverletzten / E. Faist, M.W. Wichmann // Chirurg. - 1997. - 68. - 11. - 1066-1070.
109. Fazal, N. Thermal injury-plus-sepsis contributes to a substantial deletion of intestinal mesenteric lymph node CD4⁺ T cell via apoptosis / N. Fazal and W.M. Al-Ghoul // Int J Biol Sci. - 2007. - 3. - 6. - 393-401.
110. Fink, S. Apoptosis, Pyroptosis, and Necrosis: Mechanistic Description of Dead and Dying Eukaryotic Cells / S. Fink, B.T. Cookson // Infection and Immunity. - 2005. - 73. - 4. - 1907-1916.

- 111.Goris, R.J.A. Pathophysiology of Shock in Trauma / R.J.A. Goris // Eur.J Surg .- 2000 .- 166 .- 2 .- 100-111.
- 112.Graf, J. Scoping-Systeme in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der Sepsis – diagnostische und therapeutische Implikationen / J. Graf, U. Janssens // Intensivmed .- 2004 .- T.41 .- 7 .- 476-487.
- 113.Hartl, W.H. Gefahren der Immunonutrition bei Sepsis / W.H. Hartl, P. Ritter, K.W. Jauch // Intensiv-und Notfallbehandlung. - 2005. - 30. - 4. - 156-164.
- 114.Hirasawa, H. Continuous hemodiafiltration with cytokine-adsorbing hemofilter in the treatment of severe sepsis and septic shock / H. Hirasawa, S. Oda, K. Matsuda // Contrib Nephrol. .- 2007 .- 156 .- 365-370.
- 115.Hoesel, L.M. New insights into cellular mechanisms during sepsis / L.M. Hoesel, H. Gao, P.A. Ward // Immunol Res. .- 2006 .- 34 .- 2 .- 133-141.
- 116.Hotchkiss, R. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis / R.S. Hotchkiss, I.E. Karl // The new England Journal of Medicine .- 2003 .- 348 .- №2 .- 138-150.
- 117.Hotchkiss, R.S. Role of apoptotic cell death in sepsis / R.S. Hotchkiss, K.W. Tinsley, I.E. Karl // Scand J Infect Dis. - 2003. - 35. - 9. - 585-592.
- 118.Hotchkiss, R.S. The pathophysiology and treatment of sepsis / R.S. Hotchkiss, I.E. Karl // The new England journal of medicine. - 2003. - 1. - 138-150.
- 119.House, A.A. Extracorporeal blood purification in sepsis and sepsis-related acute kidney injury / A.A. House, C. Ronco // Blood Purif .- 2008 .- 26 .- №1 .- 30-35.
- 120.Immunologic responses to critical injury and sepsis / J.W. Smith et al. // J Intensive Care Med .- 2006 .- 21 .- №3 .- 160-172.
- 121.In vivo regulation of neutrophil apoptosis by C5a during sepsis / R.F. Guo et al. // J Leukoc Biol. .- 2006 .- 80 .- 6.- 1575-1583.
- 122.Injury, sepsis, and the regulation of Toll-like receptor responses / T.J. Murphy, H.M. Paterson, J.A. Mannick, J.A. Lederer // J Leukoc Biol.- 2004 .- V. 75 .- № 3 .- P.400-407.

123. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock / M.M. Alejandria, M.A. Lansang, L.F. Dans, J.B. Mantaring // Cochrane Database Syst Rev., 2002 .- (1) .- CD001090.
124. Liener UC, Knöferl MW, Sträter J, Barth TF, Pauser EM, Nüssler AK, Kinzl L, Brückner UB, Gebhard F. Induction of apoptosis following blunt chest trauma. Shock. – 2003. - 20(6). - P. 511-516.
125. Kerr, J.F.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics / J.F.R. Kerr, A.H. Wyllie, A.R. Currie // Brit. J. Cancer .- 1972 .- 26 .- 239-257.
126. Kleeff, J. Immundefunktion im frühen Stadium der akuten Pankreatitis / J. Kleeff, H. Friess // Z. Gastroenterol .– 1997 .– 35 .– 6 .– 517-519.
127. Krammer, P. CD95 (APO-1/Fas) mediated apoptosis: live and let die / P. Krammer // Adv/Immunol. - 1999. – 71. - 163-210.
128. Kusske, A.M. Cytokines and acute pancreatitis / A.M. Kusske, A.J. Rongione, H.A. Reber // Gastroenterol .- 1996 .- 110 .- 639-642.
129. Le Gall J.R. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study / Le Gall J.R., S. Lemeshow, F. Saulnier // JAMA .– 1993 .- 270 .- №24 .- 2957-2963.
130. Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock / D.E. Wesche et al. // Journal of Leukocyte Biology .– 2005 .– 78 .– №4 .– 325-337.
131. Linenberger, M.L. Use of cellular and plasma apheresis in the critically ill patient / M.L. Linenberger, T.H. Price // J Intensive Care Med. - 2005. - 20. - №2. - 18-27.
132. Lush, C.W. Microvascular dysfunction in sepsis / C.W. Lush, P.R. Kvietys // Microcirculation. - 2000. - 7. - №2 .- 83-101.
133. Mahidhara, R. Apoptosis in sepsis / R. Mahidhara, T.R. Billiar // Crit Care Med .- 2000 .- 28 .- №4 .- 105-113.
134. Methods for analysis of apoptosis by flow cytometry / Z. Darzynkiewicz et al. // Manual of Clinical Laboratory Immunology, Eds. N. Roes et al. – ASM PRESS, Washington., 1997. – 334-345.

- 135.Mancini G., Carbonaro A.O., J.F. Heremans // Immunochemistry. - 1965.- 2. 235.
- 136.Moraes, T.J. Death of the septic monocyte: is better? / T.J. Moraes, G.P. Downey // Crit Care .- 2006 .- 10 .- 3 .-146.
- 137.Muller-Werdan, U. Monitoring von kritisch Kranken mit sepsis, Multiorgandysfunktions syndrome und Herz-Kreislauferkrankungen / U. Muller-Werdan, K. Werdan, H.P. Shuster // Intensiv-und Notfallbehandlung. - 1999. - 24. - 1. - 10-24.
- 138.Multiple Organ Failure in Trauma Patients / R.M. Durham et al. // J Trauma .- 2003. - 55. - 4. - 60-66.
- 139.Multiple triggers of cell death in sepsis: death receptor and mitochondrial-mediated apoptosis / K.C. Chang et al. // FASEB J. - 2007. - 21. - 3. - 708-719.
- 140.Neutrophil apoptosis: a marker of disease severity in sepsis and sepsis-induced acute respiratory distress syndrome / L. Fialkow et al. // Crit Care. - 2006. - 10. - №6. - P.155.
- 141.Novotny, A.R. Biomarkers in CCBO and sepsis: Quo vadis? / A.R. Novotny // Journal of Emergencies, Trauma, and Shock, Year 2010, Volume 3, Issue 1.
- 142.O'Callaghan, A. Treatment of sepsis: Current status of clinical immunotherapy / A. O'Callaghan, H/P. Redmond // The Surgeon. - 2006 .- 4 .- No 6 .- 355-361.
- 143.Oberholzer, A. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity / A. Oberholzer, C. Oberholzer, L.L. Moldawer // Shock .- 2001 .- V.16 .- №2 .- P.83-96.
- 144.Papathanassoglou, E.D. Does programmed cell death (apoptosis) play a role in the development of multiple organ dysfunction in critically ill patients? / E.D. Papathanassoglou, J.A. Moynihan, M. H. Ackerman // Crit. Care Med .- 2000 .- 28 .- №2 .- 537-549.
- 145.Parillo, J.E. Pathogenetic Mechanism of Septic Shock / J.E. Parillo // The New England Journal of Medicine .- 1993 .-328 .- 20 .- 1471-1478.

146. Pestka S, Krause CD, Sarkar D, Walter MR, Shi Y, Fisher PB. Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev Immunol.* - 2004. - 22. - 929-979.
147. Pinsky, M.R. Dysregulation of the immune response in severe sepsis / M.R. Pinsky // *Am J Med Sci.* - 2004. - V. 328. - № 4. - P.220-229.
148. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial / R. Busund et al. // *Intensive Care Med.* - 2002. - Vol. 28. - №10. - 1434-1439.
149. Polymicrobial sepsis enhances clearance of apoptotic immune cells by splenic macrophages / R. Swan et al. // *Surgery.* - 2007. - 142. - 2. - 253-261.
150. Power, C. Cellular apoptosis and organ injury in sepsis: a review / C. Power, N. Fanning, H.P. Redmond // *Shock.* - 2002. - 18. - №3. - 197-211.
151. Prevention of immune cell apoptosis as potential therapeutic strategy for severe infections / J. Parrino et al. // *Emerg Infect Dis.* - 2007. - 13. - 2. - 191-198.
152. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction / G.P. Castelli et al. // *Crit Care.* - 2004. - 8. - №4. - 234-242.
153. Russell, J.A. Management of Sepsis / J.A. Russell // *The new England Journal of Medicine.* - 2006. - 355. - №16. - 1699-1713.
154. Raghavendran K., Davidson B.A., Woytash J.A., Helinski J.D., Marschke C.J., Manderscheid P.A., et al. The evolution of isolated bilateral lung contusion from blunt chest trauma in rats: cellular and cytokine responses // *Shock.* - 2005. - Vol. 24(2). - P. 132-138.
155. Riedemann, N.C. Novel Strategies for the Treatment of Sepsis / N.C. Riedemann, R.F. Guo, P.A. Ward // *Nat Med.* - 2003. - 9. - №5. - 517-524.
156. Roth, E. IFN-gamma promotes Fas ligand- and perforin-mediated liver cell destruction by cytotoxic CD8 T cells / E. Roth, P. Hanspeter // *J. Immunol.* - 2004. - 172. - 1588-1594.

157. Sepsis induces apoptosis and profound depletion of splenic interdigitating and follicular dendritic cells / K.W. Tinsley, M.H. Grayson, P.E. Swanson, et al. // J Immunol. - 2003. - V.171. - №2. - P. 909-914.
158. Said E.A., Dupuy F.P., Trautmann L., et al. Programmed death-1-induced interleukin-10 production by monocytes impairs CD4⁺ T cell activation during HIV infection. Nat Med. 2010. -16(4). - P. 452-459.
159. Sugama S, Conti B. Interleukin-18 and stress. Brain Res Rev. - 2008. - 58(1). - 85-95.
160. Strategies for phenotyping apoptotic peripheral human lymphocytes comparing ISNT, annexin-V and 7-AAD cytofluorometric staining methods / H. Lecoeur et al. // Journal of. Immunological Methods .- 1997 .- 209 .- №2 .- 111-123.
161. The central executioner of apoptosis: multiple connections between protease activation and mitochondria in Fas / APO-1/CD95 – and ceramide-induced apoptosis / S.A. Susin et al. // J exp. Med .- 1997 .- 186 .- 25-37.
162. The polypeptide encoded by the cDNA for human surface antigen FAS can mediate apoptosis / N. Itoh et al. // Cell .- 1991 .- 66 .- №2 .- 233-243.
163. Thornhill R, Strong D, Vasanth S, Mackenzie I. Trauma sepsis. Trauma. – 2010. - 12(1). – P. 1- 49.
164. The Role of TCR Engagement and Activation-Induced Cell Death in Sepsis-Induced T Cell Apoptosis / J. Unsinger et al. // The Journal of Immunology .- 2006 .- 177 .- 7968-7973.
165. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J.L Vincent et al. // Intensive Care Med .- 1996 .- 22 .- №7 .- 707-710.
166. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock / K.G. Kreymann et al. // Critical Care Medicine .- 2007 .- 35 .- 12 .- 2677-2856.
167. Wenzel, R.P. Treating Sepsis / R.P. Wenzel // The New England Journal of Medicine .- 2002 .- 347 .- 13 .- 966-967.