

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ



Ганиев Андиёр Адизович, Хамдамов Бахтиёр Зарифович  
Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

### ЎТКИР ПАНКРЕАТИТНИНГ КЛИНИК-ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ХИРУРГИК ДАВОЛАШ НАТИЖАЛАРИНИ БАШОРАТЛАШ УСУЛЛАРИНИ ТАКОММИЛЛАШТИРИШ

Ганиев Андиёр Адизович, Хамдамов Бахтиёр Зарифович  
Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

### CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF ACUTE PANCREATITIS AND IMPROVEMENT OF METHODS FOR PREDICTING OUTCOMES OF SURGICAL TREATMENT

Ganiev Andiyor Adizovich, Khamdamov Bakhtiyor Zarifovich  
Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: [sanjar.s1983@mail.ru](mailto:sanjar.s1983@mail.ru)

---

**Резюме.** Ўткир панкреатит контекстида ИЛ-6 генининг полиморфизм варианты rs1800795 (-174G>C) каби генетик маркерларни ўрганиш касалликнинг ривожланиши ва кечишига таъсир қилиши мумкин бўлган генетик омилларни баҳолашга имкон беради. Бундай тадқиқотларнинг ўзаро боғлиқлиги ўткир панкреатит кечиши, ҳавфи ва касалликни башоратлашни баъзи беморлар гуруҳида ўтқазилиши мумкинлигини кўрсатади.

**Калим сўзлар:** Ўткир панкреатит, башоратлаш, иммунитет.

**Abstract.** Studies of genetic markers, such as the polymorphic variant of the IL-6 gene rs1800795 (-174G>C), in the context of acute pancreatitis allow us to assess possible genetic factors influencing the development and course of the disease. The relationship and predictive performance of such studies may provide information about the risk, severity, and prognosis of AP in specific patient populations.

**Key words:** Acute pancreatitis, prognosis, immunity.

---

**Актуальность.** Острый панкреатит (ОП) — заболевание, возникающее в результате аутолиза тканей поджелудочной железы липолитическими и активированными протеолитическими ферментами, проявляющееся широким спектром изменений — от отека до очагового или обширного геморрагического или жирового некроза [13, 15, 17, 19]. При этом чаще (около 90%) наблюдается незначительный аутолиз тканей, в тяжелых случаях - жировой или геморрагический некроз с тяжелыми метаболическими нарушениями, гипотензией, секвестрацией жидкости, полиорганной недостаточностью и летальным исходом [1, 3, 5, 21].

Развитие заболевания характеризуется варибельным клиническим течением - от легкого дискомфорта до апокалиптической протрации. Воспалительный процесс может быть ограничен исключительно поджелудочной железой (ПЖ) или распространяться на окружающие ткани и

даже вовлекать отдаленные системы органов [2, 4, 6, 8, 23, 24, 25]. Такая варибельность местных проявлений и клинического течения является крайне неблагоприятным обстоятельством как для изучения, так и для лечения острого панкреатита, начиная с первых клинических описаний этого заболевания [7, 9, 11, 19, 20, 22].

ОП считается одним из тяжелейших и широко распространенных, а также сложно диагностируемых заболеваний органов брюшной полости, которому сопутствует целый ряд осложнений, а клиническое течение заболевания и его исход часто трудно предсказуемы. Появляются новые варианты течения этого заболевания [10, 12, 14, 16, 18]. Тяжелые осложнения острого панкреатита сопровождаются высокой летальностью до 50%. Поэтому инфицированный панкреонекроз и его гнойно-септические осложнения остаются актуальной проблемой абдоминальной хирургии.

**Цель исследования** изучение клинико-иммунологических особенностей острого панкреатита и совершенствование методов прогнозирования исходов хирургического лечения.

**Материал и методы исследования.** Проведено перспективное контролируемое исследование 120 больных острым панкреатитом в возрасте от 25 до 65 лет. Для получения данных, которые приняты за условную норму, проведены лабораторные исследования 27 практически здоровых лиц возрастом от 25 до 65 лет.

Медиана возраста обследованных пациентов составила 51 год, интерквартильный размах (Q1 - Q3) 25-75% 44 – 57 лет (мужчины – 52 года, ИКР – 48 -59 лет, женщины – 49 год, ИКР – 39-56 лет).

Диагноз устанавливался по клинико-функциональным данным в соответствии с международным консенсусом по диагностики и терапии острого панкреатита.

Врожденный иммунитет — это первичная система защиты организма от инфекций и внешних угроз. Он представляет собой врожденный, неспецифический механизм защиты, который действует независимо от предварительной иммунной опытности. Врожденный иммунный ответ играет важную роль при ОП, который характеризуется интенсивным воспалением ПЖ.

Неспецифические факторы гуморальной защиты, к числу которых относятся естественные антитела, комплемент, лизоцим, бета-лизины, лейкоцины, интерферон, ингибиторы вирусов и другие вещества, являются первой линией обороны организма против инфекций и внешних угроз. Они обеспечивают быструю реакцию организма на патогены, даже без предварительного опыта иммунитета. Они могут быть активированы в ответ на воспалительные и инфекционные процессы, характерные для ОП, и способствовать борьбе организма с этим состоянием.

Система комплемента является основным столпом гуморальной врожденной иммунной системы. Являясь первой линией защиты от патогенов, он опосредует раннюю воспалительную реакцию и связывает различные ветви гуморального и клеточного иммунитета. Как часть врожденной иммунной системы, системная активация комплемента играет важную роль в хемотаксисе и активации лейкоцитов, что представляет собой очень ранний феномен ОП.

C3 - белковая молекула комплемента, расположенная на перекрестке всех путей активации комплемента, является четвертым присоединяемым компонентом в последовательности реакций каскада комплемента. Компонент комплемента 3 (C3) играет центральную роль во всех трех путях активации системы комплемента. C3 расщепляет-

ся ферментом C3-конвертазой на два активированных фрагмента: C3a и C3b.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ полученных результатов установил, концентрация C3 в 1-ой группе пациентов с ОП неалкогольного происхождения с abortивным течением была понижена на 15,7% ( $P < 0,01$ ), во 2-ой группе больных с ОП алкогольного происхождения с abortивным течением на 14,5% ( $P < 0,05$ ), в 3-ей группе пациентов с ОП неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением на 28,9% ( $P < 0,001$ ), а в 4-ой группе пациентов с ОП алкогольного происхождения с прогрессирующим течением 36,2% ( $P < 0,001$ ), против нормативных значений.

Компонент комплемента 5 человека (C5) является пятым компонентом системы комплемента. При активации комплемент C5 расщепляется C5-конвертазой на маленький C5a и более крупный C5b полипептиды. Сильный провоспалительный анафилатоксин C5a связывается с рецепторами C5aR и C5L2, вызывая острую воспалительную реакцию.

Изучение сывороточного содержания C5 компонента комплемента, определило, что синтез C5 в 1-ой группе пациентов с ОП неалкогольного происхождения с abortивным течением был понижен, на 14,5% ( $P < 0,01$ ), во 2-ой группе больных с ОП алкогольного происхождения с abortивным течением на 21,3% ( $P < 0,01$ ), в 3-ей группе пациентов с ОП неалкогольного происхождения с прогрессирующим течением на 39,4% ( $P < 0,001$ ), а в 4-ой группе пациентов с ОП алкогольного происхождения с прогрессирующим течением на 43,1% ( $P < 0,001$ ), по сравнению с группой контроля.

Полученные результаты содержания C3 и C5 компонентов системы комплемента позволяют нам предположить, что для пациентов 1-ой и 2-ой групп пациентов с ОП снижение синтеза изученных белков может быть частью нормальной иммунной реакции, вслед за которой будет наблюдаться активация комплементарной системы или возможным компенсаторным механизмом на ОП и связано с защитой организма от воспаления и инфекции. Однако, для пациентов 3-ей и 4-ой групп снижение уровней C3 и C5 также может быть связано с осложнениями и может потребовать скорейшего хирургического вмешательства и контроля, так как снижение может быть связано с потерей белков через поврежденные сосуды, это может привести к временному снижению их концентрации в крови, а также разрушением эритроцитов, потому что в некоторых случаях, ОП может вызвать гемолиз, что также может привести к снижению уровня различных белков, включая компоненты комплемента.

C-реактивный белок (СРБ/CRP)– это гликопротеин, вырабатываемый печенью и относящийся к белкам острой фазы воспаления. Под дейст-

вием провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF $\alpha$  и в особенности IL-6) его синтез увеличивается уже через 6 часов, а концентрация в крови возрастает в 10-100 раз в течение 24-48 часов после начала воспаления. CRP является важным биомаркером, который помогает исследовать и мониторить воспалительные состояния и инфекции в организме пациента.

Анализ полученных результатов, установил максимальное содержание этого белка острой фазы было установлено в 3-ей группе больных с ОП, которое превышало нормативные значения в 10,3 раза ( $P < 0,001$ ), а также в 4-ой группе пациентов с ОП - в 8,6 раза ( $P < 0,001$ ), тогда как в 1-ой группе больных это параметр был повышен в 5,3 раза, ( $P < 0,001$ ), во 2-ой группе в 4,7 раза ( $P < 0,001$ ) против контрольных значений.

Согласно физиологическим механизмам, уровень CRP поднимается в ответ на воспаление, и чем более интенсивен воспалительный процесс, тем выше уровень CRP. Полученные результаты, свидетельствуют о том, что повышенный уровень CRP в крови при ОП, различного генеза, особенно с прогрессирующим течением, свидетельствует о наличии воспалительного процесса и может указывать на более тяжелое состояние пациента, связанным с такими факторами, как гиперлипидемия (гепатозы органов), а также билиарными процессами (застой желчи, загиб или закупорка желчных протоков и др.).

Лактоферрин (lactoferrin) (Lac) — это белок, который играет важную роль в иммунной системе и имеет высокое иммунологическое значение. Главные биологические функции Lac — это связывание и транспорт ионов железа, но, кроме этого, обладает антибактериальной, антивирусной, антипаразитарной, различными каталитическими активностями, а также противораковым, антиаллергическим, иммуномодулирующим действиями и радиопротективными свойствами.

Оценка полученных данных, выявила, что максимальное содержание изученного белка было установлено в 3-ей группе больных с ОП в 2,8 раза ( $P < 0,001$ ), также как и в 4-ой группе пациентов с ОП в 2,6 раза ( $P < 0,001$ ). В 1-ой группе больных это параметр был повышен в 1,7 раза ( $P < 0,05$ ), во 2-ой группе в 1,9 раза ( $P < 0,05$ ) против контрольных значений.

ПЖ и окружающие ткани при ОП высвобождают различные цитокины и воспалительные медиаторы в ответ на повреждение и воспаление. В развитии ОП цитокины также играют важную роль, особенно в контексте воспалительной реакции, которая характеризуется этим состоянием.

Система цитокинов – это универсальная, полиморфная регуляторная сеть медиаторов, обеспечивающих контроль за процессами пролиферации, созревания и функционирования клеток

в различных системах организма []). Именно поэтому цитокиновая регуляция имеет огромное значение как в норме, так при различных патологических процессах и состояниях.

Интерлейкин-1 (ИЛ-1/IL-1) хорошо известен как неотъемлемый ранний компонент острого воспалительного процесса []. IL-1 $\beta$  — это секреторный цитокин, действующий и на местном, и на системном уровнях. IL-1 вырабатывается многими клетками организма. Главными его источниками в организме являются моноциты и макрофаги, а также клетки Лангерганса, купферовские клетки в печени, эндотелиальные клетки, фибробласты, кератиноциты, клетки микроглии, натуральные киллеры, нейтрофилы, Т-лимфоциты, кроме Т-хелперов, дендритные клетки и др.

Анализ концентрации IL-1 $\beta$  в сыворотке периферической крови установил, что максимальные значения были выявлены в 3-ей и 4-ой группах, которые возростали в среднем более чем в 5 раз, со средними показателями  $94,56 \pm 3,57$  пг/мл ( $P < 0,001$ ) и  $85,86 \pm 2,73$  пг/мл ( $P < 0,001$ ), тогда как в 1-ой и во 2-ой группах уровень IL-1 $\beta$  был повышен в 3,6 раза, со средним значением  $61,99 \pm 1,87$  пг/мл ( $P < 0,001$ ) и  $66,17 \pm 2,44$  пг/мл ( $P < 0,001$ ) соответственно, против контрольных значений  $17,10 \pm 0,91$  пг/мл.

Интерлейкин-2 (ИЛ2/IL-2) — один из семейства полипептидов, которые опосредуют взаимодействие между лейкоцитами. Первоначально он назывался фактором роста Т-клеток. Он стимулирует пролиферацию и усиливает функцию других Т-клеток, естественных клеток-киллеров (NK) и В-клеток. IL-2-активированные В-клетки генерируют секреторный, а не мембраносвязанный IgM, а макрофаги достигают зрелости и вырабатывают трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) при стимуляции IL-2.

Анализ сывороточного содержания IL-2 у пациентов с ОП различным течением установил достоверно значимые показатели. Так, синтез IL-2 в 1-ой группе был снижен на 12,46% ( $P < 0,01$ ), во 2-ой группе на 25,34% ( $P < 0,001$ ), в 3-ей группе на 54% ( $P < 0,001$ ) и 4-ой группе пациентов с ОП на 58,1% ( $P < 0,001$ ) по сравнению с контрольными значениями.

Согласно механизму действия, IL-2 является цитокином, который играет важную роль в регуляции иммунной системы. Однако, при ОП различного генеза, включая алкогольный и неалкогольный панкреатит, наблюдается сложная иммунная реакция, которая может влиять на уровень IL-2.

Интерлейкин-6 (ИЛ6/IL6) – плейотропный медиатор иммунного ответа, синтезируется мононуклеарными фагоцитами, фибробластами, лимфоцитами, гепатоцитами, эндотелиальными, мезангиальными и другими клетками. IL-6 является

сильным провоспалительным цитокином, как и IL-1 и ФНО, но продуцируется позже последних, ингибирует их образование, относится к цитокинам, завершающим развитие воспалительной реакции.

Анализ результатов проведенных исследований показал, что уровень IL-6 в группах пациентов с ОП достоверно во много раз превысил значения контрольной группы. Так содержание IL-6 в 1-ой группе больных с ОП было повышено в 5,2 раза ( $P < 0,001$ ), а во 2-ой группе в 4,9 раза ( $P < 0,001$ ), в 3-ей группе пациентов ОП в 8 раз ( $P < 0,001$ ), а также в 4-ой группе больных с ОП в 8,1 раза ( $P < 0,001$ ) против контрольных значений.

Полученные результаты позволяют нам предположить, что у пациентов всех групп повышенный уровень сывороточного IL-6 свидетельствует о наличии сильнейшего воспалительного ответа, реакции на повреждение тканей поджелудочной железы и близлежащих органов, индукцию цитокинов в ответ на токсины и некроз тканей, системные эффекты и осложнения, сопутствующие состояния и индивидуальные факторы. Увеличение синтеза IL-6 при ОП может иметь клиническое значение, так как IL-6 является важным медиатором воспаления и может способствовать развитию системных осложнений.

Трансформирующий фактор роста-бета (ТФР-β/TGF-β) представляет собой тип цитокина, который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции в большинстве клеток.

TGF-β обладает разнообразными функциями в организме. При воздействии на иммунную систему преобладают ингибирующие эффекты. В целом, TGF-β играет важную роль в регуляции различных процессов в организме, включая иммунную реакцию, ремоделирование тканей, заживление ран и анаболические процессы.

Согласно проведенным иммунологическим исследованиям, все полученные показатели обследованных больных с ОП во всех группах достоверно значимо отличались сывороточным уровнем TGF-β, который во много раз превышал контрольные значения. Так экспрессия TGF-β в 1-ой группе больных с ОП было повышено в 3,2 раза ( $P < 0,001$ ), а во 2-ой группе в 3,7 раза ( $P < 0,001$ ), в 3-ей группе пациентов ОП в 4,2 раз ( $P < 0,001$ ), также как и в 4-ой группе больных с ОП в 4,3 раза ( $P < 0,001$ ), против показателей контрольной группы.

Полученные результаты свидетельствуют о вероятной сложной и многогранной взаимосвязи между повышенным сывороточным уровнем TGF-β и ОП неалкогольного происхождения с абортивным и с прогрессирующим течением. Повреждение тканей при ОП может привести к образованию фиброзных тканей. TGF-β участвует в

регуляции процессов фиброза, которые могут возникнуть в ходе заживления тканей. Прогрессирующий ОП сопровождается более выраженным образованием фиброзных тканей, что может привести к увеличению уровня TGF-β. Также, TGF-β может влиять на иммунные ответы в организме, иммунные изменения могут быть связаны с течением ОП, даже если он абортивный.

Таким образом, проведенные иммунологические исследования при ОП могут иметь важное значение для понимания патогенеза этого заболевания и его различных клинических проявлений. В зависимости от этиологии и течения ОП, изучение параметров иммунной системы могут помочь в таких аспектах, как оценка степени воспаления, степени и скорости иммунного ответа, определение риска осложнений, индивидуальный подход к лечению, мониторинг течения и прогноз болезни. Иммунологические исследования при ОП могут быть частью комплексного подхода к диагностике и управлению этим заболеванием. Они могут предоставить дополнительную информацию о состоянии пациента и помочь в принятии медицинских решений.

Генетические факторы, особенно связанные с цитокинами, играют важную роль в восприимчивости к повреждению поджелудочной железы, а также тяжести и развитию воспалительного процесса. Генетическое тестирование, вероятно, сыграет решающую роль в ранней диагностике, прогнозе клинического течения ОП и будет способствовать своевременной адекватной интенсивной терапии, многочисленные данные о влиянии IL-6 на развитие и течение ОП привлекают интерес ученых к изучению гена, кодирующего его структуру. тем самым ген IL-6, содержащий множество ДНК-полиморфизмов, стал предметом интенсивных генетических исследований по поиску его ассоциаций с риском развития ОП.

В подглаве диссертационной работы охарактеризовано распределение частот аллелей и генотипов по полиморфному локусу *rs1800795 (-174G>C)* гена *IL6* в общей группе пациентов с ОП и контрольной выборке в узбекской популяции.

Интерлейкин 6 (ИЛ-6) – провоспалительный цитокин, уровень которого коррелирует с тяжестью течения заболеваний, в частности повышается с увеличением тяжести панкреатита и может выступать в качестве ориентира степени тяжести [5, 9, 20]. Полиморфизм гена *IL6 rs1800795 (-174G>C)* ассоциирован с повышенным уровнем продукции ИЛ-6, что может проявляться склонностью к развитию как ювенильного ревматоидного артрита, так и острого панкреатита [23, 25].

Ген *IL-6* расположен в хромосомном сегменте 7p21, состоит из пяти экзонов. Наиболее изученный генетический вариант IL-6 представ-

ляет собой замену гуанина *G* на цитозин *C* в промоторе гена (-174 *G/C*, *rs1800795*). Данный вариант влияет на скорость транскрипции гена и на сувороточный уровень IL-6 в плазме крови.

Согласно полученным данным, изученный полиморфизм в нашей выборке пациентов с ОП представлен обоими аллельными вариантами, причем наблюдаемое распределение вариантных генотипов в изучаемых группах соответствовало ожидаемому, то есть они находились в РХВ относительном равновесии. Так, частота генотипов *G/G* в основной группе и группе контроля соответствовала РХВ, тогда как частота встречаемости генотипов *G/C* и *C/C* в основной группе не соответствовала наблюдаемой и ожидаемой РХВ, а в группе контроля не наблюдались отклонения РХВ. Следует отметить, что частота диких аллелей *G* и минорных аллелей *C* составила 0,72 и 0,28 в группе пациентов с ОП против 0,59 и 0,41 в контрольной группе соответственно, что является отклонением РХВ.

Анализ частоты распределения аллелей и генотипов полиморфизма *rs1800795* в гене *IL6* в группах пациентов с ОП и контроля выявил, что в общей группе пациентов с ОП основной процент приходился на дикую аллель *G* и генотип *G/G*. Также было установлено, что частота мутантного аллеля *C* и генотипа *C/C* превалировала в группе контроля.

Изучение распределения генотипов и аллелей полиморфизма -174*G/C* гена *IL6*, среди лиц контрольной группы установил, что частота встречаемости аллеля *C* составила 41,2%, тогда как частота данной аллели в группе пациентов с ОП составила 28,3%, в то время как аллели *G* у лиц контрольной группы составила – 58,8%, а в основной группе – 71,7% ( $\chi^2=7,2$ ;  $p=0,01$ ).

Оценка распределение генотипов изученного полиморфизма установила, что частота встречаемости гомозиготного мутантного генотипа *C/C* (контроль – 16,2%/13, с ОП – 10,8%/13) достоверно значимых различий между пациентами и здоровым контролем отмечено не было ( $\chi^2=1,2$ ;  $p=0,30$ ). По результатам расчета OR выявлено, что носительство аллеля *C* (OR=0,6) и генотипа *C/C* (OR=0,6) обуславливает протективный эффект в отношении болезни.

Также было установлено, что частота гетерозиготного генотипа *G/C* преобладала в группе контроля, и что в общем количестве составила 48,8% (39), тогда как в группе пациентов с ОП составила 35% (42) ( $\chi^2=3,8$ ;  $p=0,10$ ). В свою очередь для генотипа *G/C* выявлена значимая отрицательная ассоциация с показателями относительного риска 0,6 и с высоким уровнем достоверности по Пирсону ( $\chi^2=3,8$ ), что говорит о его протекторном вкладе в данной выборке.

Важно отметить, что наибольший процент пациентов с гомозиготным генотипом *G/G*, был зафиксирован в основной группе – 54,2% (65), а в контрольной группе – 35% (28) случаев соответственно ( $\chi^2=7,1$ ;  $p=0,01$ ). Также по результатам расчета OR выявлено, что носительство аллеля *G* (OR=1,8) и генотипа *G/G* (OR=2,2) предрасполагает к развитию ОП.

Полученные нами результаты анализа полиморфизма полиморфизма *rs1800795* в гене *IL6* (-174*G/C*) в группе пациентов с ОП позволяют предположить о генетических основах формирования ОП. При наличии дикого генотипа *G/G* риск развития ОП возрастает, т.е. данный полиморфизм является генетическим маркером риска, тогда как генотип *G/C* и *C/C* проявляет протективную функцию.

Таким образом, мы можем сделать вывод о несомненном вкладе исследуемых полиморфизмов в развитии исследуемой патологии. В настоящем исследовании оценена функциональная значимость полиморфизма *rs1800795* в гене *IL6* (-174*G/C*) при ОП у лиц узбекской популяции. При анализе частоты полиморфизма *rs1800795* (-174*G/C*) в промотирующей зоне гена *IL6* установлено, что носители генотипа *G/G* определенно доминировали у пациентов с высокой активностью воспалительного процесса: это свидетельствует о влиянии носительства аллеля *G* на обострение активности воспалительного процесса в ПЖ у больных с ОП. В отличие от носительства генотипов *G/C* и *C/C* полиморфизма *rs1800795* (-174*G/C*) гена *IL6* чаще встречались у больных с минимальной и умеренной степенью воспалительного процесса.

Несмотря на значительные успехи в области современной хирургии, проблемы, связанные с лечением ОП, продолжают вызывать активные обсуждения в отечественной и зарубежной литературе. Особенно оживленные дискуссии возникают вокруг вопросов оперативного вмешательства при ОП, включая оптимальные сроки и показания для проведения хирургических процедур. Если речь идет о остром неструктивном панкреатите, большинство авторов склонны к мнению о предпочтительности консервативного лечения. Однако, вопросы, связанные с оперативным лечением, остаются открытыми, особенно в контексте ранних хирургических вмешательств.

В свете неудовлетворительных результатов лечения ОП, выражающихся высоким уровнем осложнений и смертности, последнее время наблюдается тенденция к пересмотру стратегий в хирургическом подходе к этому заболеванию. Особенно актуальным становится внедрение мининвазивных диагностических процедур, особенно при ОП билиарной этиологии. В отношении ОП, вызванного другими факторами, также

ведутся активные обсуждения. Некоторые исследователи предлагают максимально консервативное лечение в течение 3-4 недель с момента начала заболевания, резервируя хирургические вмешательства только для случаев развившихся гнойных осложнений. Другие предлагают раннее использование лапароскопии, хотя этот метод чаще всего применяется с диагностической целью. В первом случае летальность достигает 20-25%, во втором - 35-50%.

При наличии жидкостных скоплений в брюшной полости, таких как ферментативный перитонит, предлагаются различные методы лечения: лапароскопическая санация и дренирование, дренирование под контролем компьютерной томографии, перитониальный лаваж, пункционное опорожнение жидкостных скоплений. Однако нет единства в методиках вмешательств, их времени проведения и критериях для принятия решения о проведении операции.

Лечение ОП может варьироваться в зависимости от этиологии заболевания, а также от того, является ли течение абортным или прогрессирующим. В настоящее время применяются общие принципы лечения, учитывая различные сценарии заболевания. Согласно протоколу ведения больных с ОП, госпитализация больных с абортным течением при легкой степени ОП производилась в хирургическом отделении. Лечение основывалось на проведение базисного лечебного комплекса.

При хирургических вмешательствах происходят изменения во всех компонентах иммунной системы: клеточном, гуморальном звеньях иммунитета и фагоцитарном процессе, что способствует развитию послеоперационных осложнений. В связи с этим проблема иммунокоррекции является актуальной в хирургической практике и может применяться как для профилактики, так и для лечения послеоперационных осложнений.

В ходе изучения иммунного статуса во всех группах пациентов с различным генезом ОП, был выявлен дефицит синтеза IL-2, который является одним из ключевых регуляторных цитокинов иммунного ответа, и было принято обоснованное решение применения Ронколейкин® (Roncoleukin).

Для оценки эффективности примененной терапии, проводили определение иммунологических параметров через 7 суток у пациентов всех групп ОП, где входе анализа анамнестических данных были установлены больные с легкой, среднетяжелой и тяжелой степенями тяжести ОП. Всем больным со среднетяжелой степенью тяжести ОП с различным течением ОП проводились малоинвазивные оперативные мероприятия.

Полученные результаты применения иммунокоррекции с использованием Ронколейкина свидетельствуют об явном иммуномодулирую-

щем ответе при выявленном дисбалансе не только в цитокиновом звене, но и в неспецифических факторах защиты организма, тогда как применение базовой консервативной терапии без иммуномодуляции приводило к затяжным заживлениям у обследованных больных. Было установлено, что применение рекомбинантного IL-2 направленно влияет на активацию и развитие Т- и В-лимфоцитов, активирует моноциты и макрофаги, способствует развитию цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров. Эти эффекты и механизмы воздействия IL-2 делают его важным компонентом иммунного ответа. В контексте ОП различного генеза, использование его может быть рассмотрено как попытка модулирования иммунного ответа для борьбы с инфекцией и поддержания иммунной защиты.

Исследования генетических маркеров, таких как полиморфный вариант гена *IL-6 rs1800795 (-174G>C)*, в контексте ОП позволяют оценить возможные генетические факторы, влияющие на развитие и течение заболевания. Взаимосвязь и прогностическая эффективность таких исследований могут предоставить информацию о риске, тяжести и прогнозе ОП у определенных групп пациентов.

Для определения взаимосвязи изученного генетического маркера, получены расчеты относительного риска и отношения шансов на развитие ОП при изученном полиморфном варианте гена *IL-6 rs1800795*.

Как известно, относительный риск (relative risk), или отношение рисков (risk ratio) – отношение частоты исходов среди лиц, подвергшихся и не подвергшихся воздействию изучаемого фактора. Относительный риск не несет информации о величине абсолютного риска (заболеваемости). Эта статистическая мера позволяет оценить силу связи и определить, насколько значимым является воздействие изучаемого фактора на вероятность развития исхода, а также позволяет принять соответствующие меры для предотвращения или управления риском.

Прогностическая эффективность изученных генетических маркеров может варьировать в зависимости от конкретных условий исследования, характеристик пациентов и использованных методов. Генетические факторы обычно взаимодействуют с окружающей средой, включая факторы образа жизни и другие генетические варианты. На основании вышесказанного была изучена прогностическая эффективность (AUC) и взаимосвязь изученного полиморфного варианта *174G/C* в гене *IL-6*.

Полученные результаты расчетов AUC и RR (OR), позволяют нам предположить, что установленный относительный риск больше 1 и прогностическая эффективность при носительстве

генотипа *G/G* полиморфизма *-174G/C* в гене *IL-6*, указывает на увеличение вероятности развития ОП в группе с воздействием изучаемого полиморфного варианта по сравнению с группой контроля. Также установлено, что относительный риск меньше 1 и прогностическая эффективность в случае гетерозиготного *G/C* и гомозиготного мутантного *C/C* носительства указывает на уменьшение вероятности развития ОП в группе с воздействием изучаемого полиморфизма по сравнению с контрольной группой.

#### Выводы:

1. Из 120 обследованных больных с ОП 61,7% были с abortивным течением (34% - неалкогольного происхождения и 27% - алкогольного происхождения); 38,3% были с прогрессирующим течением (21% - неалкогольного происхождения и 18% - алкогольного происхождения).

2. Для больных ОП с abortивным течением, как неалкогольного, так и алкогольного происхождения характерно повышение уровня *IL-1β* (в 3,6 и 3,9 раза,  $P < 0,001$ ), уровня *IL-6* (в 5,1 и 4,9 раза,  $P < 0,001$ ) и *TGFβ1* (в 3,2 и 3,7 раза,  $P < 0,001$ ) в сравнении с контрольной группой.

3. Установлено, что для ОП с прогрессирующим течением как неалкогольного, так и алкогольного происхождения, характерно резкое повышение уровня *IL-1β* (в 5,5 и 5,0 раза,  $P < 0,001$ ), уровня *IL-6* (в 8,0 и 8,1 раза,  $P < 0,001$ ) и *TGFβ1* (в 4,2 и 4,3 раза,  $P < 0,001$ ) в сравнении с контрольной группой и достоверно выше, чем при abortивном течении.

4. Для острого панкреатита характерен сниженный синтез *IL-2* с более глубоким дефицитом у больных с прогрессирующим течением относительно значений больных с abortивным течением ( $P < 0,001$ ).

5. Показано достоверно сниженное значение гуморальных факторов врожденного иммунитета (уровень *C3* и *C5* компонентов комплемента), причем у больных с прогрессирующим течением вне зависимости от происхождения, более выраженный дефицит этих показателей, а уровень лактоферрина резко повышен.

6. При молекулярно-генетическом исследовании выявлено, что частота встречаемости *IL6 rs1800795* аллеля *G* (71,7%) и генотипа *G/G* (54,2%) у пациентов с ОП выше, чем в контрольной группе. Установлена средняя прогностическая эффективность *AUC IL6 rs1800795* по генотипу *G/G* ( $AUC=0,6$ ;  $SE=0,54$ ;  $SP=0,65$ ;  $OR = 2,19$ ; 95%ДИ: 1,23-3,9;  $p < 0,05$ ), предполагающая вероятную взаимосвязь и прогностическую роль генотипа *G/G* при развитии ОП.

7. Применение ронколейкина у больных острым панкреатитом позволяет сравнительно быстро и целенаправленно воздействовать на пато-

генетически значимые компоненты гомеостаза, что улучшает течение заболевания. На фоне применения препарата количество осложнений уменьшается на 27,7%, потребность в хирургическом лечении – на 9,6 %, пребывание больных в стационаре сокращается на 6,7 койко-дней.

#### Литература:

1. Белик, Б.М. Внутривнутрибрюшная гипертензия и синдром кишечной недостаточности как предикторы развития ранних органных дисфункций и инфекционных осложнений при панкреонекрозе / Б.М. Белик, Г.М. Чиркинян, Р.Ш. Тенчурин, Д.В. Мареев, М.А. Осканян, И.В. Дударев, А.Р. Дадаян, А.И. Маслов / Инфекции в хирургии. - 2018. - Т. 16, № 1-2. - С. 46-47.
2. Богданов, С.Н. Вопросы классификации острого панкреатита: точка зрения практического хирурга / С.Н. Богданов, А.С. Мухин, В.Н. Волошин, Л.А. Отдельнов // Пермский медицинский журнал. - 2020. - Т. 37, № 1. - С. 102-110.
3. Ризаев, К.С. Оптимизация диагностики и лечения острого панкреатита / К.С. Ризаев, Б.К. Алтиев, Ш.Э. Баймурадов // Материалы XXIV международного конгресса ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ "Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии". – Санкт-Петербург : Б.и., 2017. – С. 73-74.
4. Мусоев Т.Я., Хамдамов Б.З., Хакимбоева К.А., Усмонова Н.У. Непосредственные результаты комплексного традиционного лечения больных панкреонекрозом, осложнённого сепсисом. Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2023, №3(144).-С.150-160.
5. Мусоев Тохир, Хамдамов Бахтиёр, Хамдамов Алишержон. Анализ результатов комплексного лечения больных панкреонекрозом, осложнённого сепсисом. Журнал Медицина и инновации 2 (10) июнь, 2023. –С.217-235.
6. Мусоев Т.Я., Хамдамов Б.З., Ганиев А.А., Хакимбоева К.А. Роль и место лабораторных показателей в диагностике острого панкреатита. Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2022, №3(136).-С.59-63.
7. Мусоев Т.Я., Хайдаров Ф.Н., Хамдамов Б.З., Хамдамов А.Б. Экспериментальное моделирование панкреонекроза, осложнённого сепсисом. Тиббиётда янги кун. - Бухара, 2023. - № 5 (55). - С. 433-438.
8. Хамдамов Б.З., Мусоев Т.Я., Хайдаров Ф.Н., Хамдамов И.Б., Сравнительная клинико-лабораторная характеристика экспериментальной модели панкреонекроза, осложнённого сепсисом // International Conference MODERN MEDICINE: INNOVATIONS AND CURRENT APPROACHES. 2022 Baku, Azerbaijan.- P. 174-175.
9. Хамдамов Б.З., Мусоев Т.Я., Хайдаров Ф.Н., Хамдамов И.Б., Разработка экспериментальной

модели панкреонекроза, осложнённого сепсисом // International Conference MODERN MEDICINE: INNOVATIONS AND CURRENT APPROACHES. 2022 Baku, Azerbaijan. - P. 184-186.

10. Мусоев Т.Я. Эффективность результатов комплексного лечения больных панкреонекрозом, осложнённого сепсисом // “Илм - фан ва инновацион ютуқларни ривожлантиришининг долзарб муаммолари” мавзусидаги республика 11-сон илмий амалий конференцияси материаллари тўплами, 20 август 2023 йил, С. - 76-80.

11. Мусоев Т.Я. Новая экспериментальная модель панкреонекроза, осложнённого сепсисом // International scientific and practical conference on “Problems of Modern Surgery” Materials, October 6, 2023, Andijan. - P. 224-225.

12. Мусоев Т.Я., Хайдаров Ф.Н., Хамдамов Б.З. Характеристика течения экспериментальной модели панкреонекроза, осложнённого сепсисом // International scientific and practical conference on “Problems of Modern Surgery” Materials, October 6, 2023, Andijan. - P. 228-229.

13. Мусоев Т.Я., Аюбов Б.М. Комплексное лечение острого деструктивного панкреатита с применением малоинвазивных технологий // Материалы XVIII Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи при политравмах и острой сердечно-сосудистой патологии», 12 октября 2023 года, Бухара. – С. 135-136.

14. Мусоев Т.Я., Аюбов Б.М. Современные подходы к хирургическому лечению панкреонекроза // Материалы XVIII Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи при политравмах и острой сердечно-сосудистой патологии», 12 октября 2023 года, Бухара. – С. 136-137.

15. A Study on the Etiology, Severity, and Mortality of 3260 Patients With Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification in Jiangxi, China Over an 8-Year Period / Y. Zhu, X. Pan, H. Zeng, W. He, L. Xia, P. Liu, Y. Zhu, Y. Chen, N. Lv // Pancreas. – 2017. – Vol. 46, № 4. – P. 504-509.

16. Prediction Models of Mortality in Acute Pancreatitis in Adults: A Systematic Review / M.Y. Di, H. Liu et al // Ann Intern Med. – 2016. – Vol. 165, № 7. – P. 482-490.

17. Khamdamov B.Z. et al New Experimental Model of Pancreonecrosis Complicated with Sepsis // Journal of Education & Scientific Medicine. – Tashkent, 2023. - № 1 (1). – P. 22-27.

18. Musoyev T.Ya. Comparative Clinical and Laboratory Characteristics of the Course of the Ex-

perimental Model of Pancreonecrosis Complicated with Sepsis // Journal of Education & Scientific Medicine. – Tashkent, 2023. - № 1 (2). – P. 7-14.

19. Khamdamov B.Z. et al Morphological and Morphometric Characteristics of the Pancreas in the Dynamics of the Development of the Experimental Model of Pancreatic Necrosis Complicated by Sepsis // Journal of Education & Scientific Medicine. – Tashkent, 2023. - № 2 (1). – P. 10-19.

20. Khamdamov B.Z. et al Immediate and Long-Term Results of Complex Traditional Treatment of Patients with Pancreatic Necrosis Complicated by Sepsis // Journal of Education & Scientific Medicine. – Tashkent, 2023. - № 2 (2). – P. 51-64.

21. Khamdamov B.Z. et al About the Complexity and Mortality Among Patients with Pancreatic Necrosis // Journal of Education & Scientific Medicine. – Tashkent, 2023. - № 3 (1). – P. 20-31.

22. Khamdamov B.Z. et al Development of a new Experimental Model of Pancreatic Necrosis Complicated by Sepsis // Eur.Chem.Bull. 2023, 12(Special Issue 4), - P 7688-7695.

23. Musoyev T.Ya. Analysis of the results of comprehensive treatment of patients with pancreonecrosis complicated with sepsis // American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences. – USA, Volume 01, Issue 07, 2023, ISSN (E): 2993-2149. – P. 36-47.

24. T. Musoev Analysis of the Results of Complex Treatment of Patients with Pancreonecrosis Complicated with Sepsis // American Journal of Medicine and Medical Sciences, Vol. 13 No. 10, 2023, pp. 1409-1416.

25. Musoyev T.Ya. et al Modeling of Pancreonecrosis Complicated with Sepsis // International Conference on Advance Research in Humanities Sciences and Education Turkey, Conference June 15<sup>th</sup> 2023.

### **КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

*Ганиев А.А., Хамдамов Б.З.*

**Резюме.** Исследования генетических маркеров, таких как полиморфный вариант гена IL-6 rs1800795 (-174G>C), в контексте острого панкреатита позволяют оценить возможные генетические факторы, влияющие на развитие и течение заболевания. Взаимосвязь и прогностическая эффективность таких исследований могут предоставить информацию о риске, тяжести и прогнозе ОП у определенных групп пациентов.

**Ключевые слова:** Острый панкреатит, прогнозирование, иммунитет.