

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.06/2025.27.12.Tib.01.07 РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

КЕНЖАЕВ ЛАЗИЗЖОН ТОХИРОВИЧ

ИЗОЛЯЦИЯЛАНГАН ЁПИҚ БОШ МИЯ ЖАРОҲАТИ БИЛАН
ОҒРИГАН БЕМОРЛАРНИ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШДА ТЎҚИМА
КАЛЛИКРЕИНИНИНГ РОЛИ

14.00.37 – Анестезиология ва реаниматология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2026

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Кенжаев Лазизжон Тохирович

Изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳати
билан оғриган беморларни комплекс
даволашда тўқима калликреинининг роли..... 3

Кенжаев Лазизжон Тохирович

Роль тканевого калликреина в комплексном
лечении больных с изолированной
закрытой черепно-мозговой травмой..... 29

Kenjaev Lazizjon Tokhirovich

The role of tissue kallikrein in the complex
treatment of patients with isolated closed brain injury..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 61

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.06/2025.27.12.Tib.01.07 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

КЕНЖАЕВ ЛАЗИЗЖОН ТОХИРОВИЧ

ИЗОЛЯЦИЯЛАНГАН ЁПИҚ БОШ МИЯ ЖАРОҲАТИ БИЛАН
ОҒРИГАН БЕМОРЛАРНИ КОМПЛЕКС ДАВОЛАШДА ТЎҚИМА
КАЛЛИКРЕИНИНИНГ РОЛИ

14.00.37 – Анестезиология ва реаниматология

ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

ТОШКЕНТ – 2026

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №B2024.2.PhD/Tib4756 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент Давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tashmeduni.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Ибрагимов Нematжон Комилжонович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Шарипова Висолат Хамзаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ҳайдаров Қамбарали Имомалиевич
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети ҳузуридаги DSc.06/2025.27.12.Tib.01.07 рақамли Илмий кенгашининг 2026 йил «___» _____ соат _____даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй; Тел: (+99878) 150–78–25; факс: (+99878) 150–78–28; e-mail: info@tashmeduni.uz, Тошкент давлат тиббиёт университети).

Диссертация билан Тошкент давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел: (+99878)150–78–25).

Диссертация автореферати 2026 йил «___» _____ да тарқатилди.

(2026 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

Ў.С. Исмаилов

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

А.А. Ирназаров

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

Қ.Ж. Матмуротов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раис ўринбосари,
тиббиёт фанлари доктори, доцент

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда ёпиқ бош мия жароҳатланиши (ЁБМЖ) мия тузилмаси ва фаолиятларни кескин ўзгариши билан миянинг бош суяги ичидаги ҳолатини тез ўзгартиришга олиб келадиган ташқи механик куч таъсирида юзага келадиган мия дисфункцияси билан тавсифланган клиник ҳолатдир. Бир қатор муаллифларнинг фикрича, «...бош мия шикастланиши айниқса, меҳнатга лаёқатли ва ёшларда юқори ўлим ва ногиронлик билан тавсифланиши соғлиқни сақлаш тизимидаги энг ўткир муаммолардан биридир...»¹. Ёпиқ бош мия жароҳатланишининг оғир турида ўлим ҳолати юқори бўлиб, танланмаган популяциялар бўйича тадқиқотларда 30-60%га етади. Урбанизация ва йўл-транспорт ҳодисаларининг кўпайиши туфайли ёпиқ бош мия жароҳатланиши ҳолатлари ҳар йили тез суръатлар билан ўсиб бормоқда. Бугунги кунда мия шикастланиши хавфини башорати, ташхисоти ва даволаш мавжуд лекин, оптимал терапияни тўлиқ ечимини топилмаган. Юқоридагиларни инобатга олган тартибда ёпиқ бош мия жароҳатини турли даражасига комплекс даволашдаги стандарт терапия ва тўқима калликреинини қўллаш орқали беморларнинг ҳаёт сифати, даволаш тактикасини яхшилаш замонавий реанимациянинг энг муҳим вазифаларидан биридир.

Жаҳонда ёпиқ бош мия жароҳатини турли даражасига комплекс даволашдаги стандарт терапия ва тўқима калликреинини қўллаш орқали беморлар умумий аҳволи оғирлик улуши ва ўлимни башоратлаш шкалалар кесимида динамикада солиштириш, бош мия шикастланишининг ўткир даврида жабрланганларнинг қон зардобидаги яллиғланишга аганист ва антоганист интерлейкинларга таъсир самарасини, гемостаз ва гомеостаз тизими параметрларига таъсирини, мия ички ва перфузион босим кўрсаткичларининг динамикаси ҳамда мия шикастланиши ўткир даврида беморларнинг неврологик ҳолатига таъсирини Glasgow шкаласи асосида баҳолаш ва реанимацияда даволаш кунини оптималлаштиришга қаратилган тадқиқотлар алоҳида аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантириш, тиббиёт соҳасини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, жумладан, турли соматик касалликларни эрта ташхислаш, даволаш ва олдини олишга қаратилган муайян чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада 2022-2026-йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегиясининг етти устувор йўналишига мувофиқ аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтаришда «...бирламчи тиббий-санитария хизматида аҳолига малакали хизмат кўрсатиш сифатини яхшилаш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан

¹ Никифоров М.В., Королев А.А. Клинико-эпидемиологический анализ черепно-мозговой травмы и роль нутритивной поддержки у больных с длительно сохраняющимися нарушениями сознания // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020. № 2 DOI 10.25016/2541-7487-2020-0-2-32-43.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

ҳолда изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳати билан хасталанган беморларни комплекс даволашда тўқима калликреинининг ўрнини такомиллаштириш борасида тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи соғлиқни сақлаш муассасалари фаолиятига принципиал янги механизмларни жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика бўйича ишлар самарадорлигини янада ошириш орқали аҳоли саломатлигини таъминлашга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2021-йил 25-майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлашнинг комплекс ривожлантириш бўйича кўшимча чора-тадбирлари тўғрисида», 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммони ўрганганлик даражаси. Ўзбекистонда ушбу муаммони ҳал қилиш бўйича қатор илмий тадқиқотлар: мия ҳимоясини кучайтирилган оптималлаштириш ишлари (А.С.Акмалов, 2006), ЁБМЖ билан оғриган беморларда краниоцеребрал гипотермия+назофаренгеал совутишни мия қон оқимиға, БМИБ ва мия перфузион босимиға таъсири (В.Э.Аваков, 2015), Мия ишемиясида терапевтик гипотермия ва бошқариладиган нормотермия (И.А. Шайхова, 2015), оғир изоляцияланган БМЖ бўлган беморларда интенсив терапияда нафас олишни қўллаб-қувватлашни оптималлаштириш (А.Л. Россталная, 2021), БМЖларининг эпидемиологик жиҳатлари (Д.М.Собиров, 2019), оғир БМЖни жарроҳлик йўли билан даволаниши (К.Э.Махкамов, 2018), мия асос тузилмаларининг шикастланиши билан кечадиган оғир БМЖ билан оғриган беморларда нейромедиаторли терапияси (Д.М.Сабилов, 2016) ва БМЖларидаги интракраниал гипертензияга гиперосмоляр эритмалар самарадорлигини қиёсий баҳолаш (Т. Н.Муротов, 2021) амалга оширилди. Шунингдек бош миянинг турли жароҳатларида мия фаолятини баҳолашга қаратилган қатор тадқиқотлар амалга оширилмоқда (В.Е.Аваков, 2023; Ж.М.Сабилов, 2025; В.Х. Шарипова, 2025; Ш.Э. Атахонов, 2019, 2025; Содикова, 2024; Н.К.Ибрагимов, 2022; 2025), бироқ, изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳати билан хасталанган беморларни комплекс даволашда тўқима калликреинининг ўрни такомиллаштирилмаган.

МДХ миқйёсида БМЖ иккинчи даражали омилларининг қон томир тромбоцитлар гемостазини фаоллаштиришдаги роли (Г.А.Бояринов, 2016),

БМЖ катехоламинлар ўрни (Э.А.Лебедева, 2018), БМЖнинг клиник ва эпидемиологик таҳлили (М.В.Никифоров, 2020), БМЖдан кейинги орттирилган бош суяги нуқсонларининг эпидемиологик маълумотлари (В.В.Ступак, 2019) борасида изланишлар олиб боришди.

Дунёда БМЖнинг клиник, патогенетик ривожланиши ва даволаш курси бўйича мия шиши ва интракраниал гипертензияда ККС регулятори ва калликреин ишлаб чиқарувчиси каллидиногеназа яллиғланишга қарши, антиапоптотик, ангиогенез ва нейрогенез таъсирини кўрсатади (Zhang J, Juexian C, 2018) ва Хитойда инсултни даволаш учун (Han L., Li J., 2015) тасдиқланган. In vivo ва in vitro изланишларда каллидиногеназа неврологик функцияни сезиларли даражада яхшилайти (Ci-Qia Chen, Mao D-Y. 2020), инфаркт ҳажмини камайтиради ва нисбатан яллиғланиш воситачиларини бостиради (Wei Z., Lyu Y., 2018). Фармакологик маълумотлар каллидиногеназанинг коллатерал қон айланишини, мия қон оқимини ва перфузиясини яхшилашини исботлади (Han L, Li J, 2015). Каллидиногеназа яллиғланишга қарши цитокинлар (ИЛ-6, ИЛ-1 ва ТНФа), хемокин, адезгезион молекулалари, комплемент оқсиллари ифодасини камайтиради ва ИЛ-10нинг параллел ўсиши нейропротектив таъсирга эга (Wan F, J. Yang., 2017). Кинин ва В₂ қон томир эндотелиясининг энг кучли фаоллаштирувчиси бўлиб, эндотелиал ҳужайраларга таъсир қилиб, силлиқ мушак ичига кўплаб сигнализация молекулаларини чиқаришни индукциялайди, тромбоцитлар агрегациясини ингибициялайди ва фибринолизни (Alhenc G.F., Bouby 2011) рағбатлантириши аниқланди.

Ёпиқ бош мия жароҳатлари ривожланишининг патогенетик омилларини, клиник ва неврологик хусусиятларини, касалликнинг клиник шакллари, оғирлик даражасини ва даволашни ўрганиш жаҳонда долзарб бўлиб қолмоқда. Юқоридагилар билан боғлиқ ҳолда, мия перфузияси ва БМИБни ЁБМЖ билан оғриган беморларда стандарт терапия вариантлари қўллаш орқали мия шиши комплекс терапиясининг самарадорлигини солиштириш, леталлик даражасини камайтириш, неврологик ҳолатини яхшилаш ва оптимал даволаш чораларини ишлаб чиқиш муаммонинг долзарблигини тақоза қилади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент давлат тиббиёт университетининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01990007377 «Анестезия, интенсив терапия ва реанимацияда гомеостаз ва эндотоксемия ташхисотида замонавий технологияларнинг самарадорлиги» (2018-2022) доирасида амалга оширилган.

Тадқиқотнинг мақсади ёпиқ бош мия жароҳати билан хасталанган беморларни комплекс даволашда тўқима калликреинини қўллаш орқали даволаш натижаларини оптималлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ёпиқ бош мия жароҳатини турли даражасига комплекс даволашдаги тўқима калликреинини қўллаш орқали беморлар умумий аҳволи оғирлик улуши ва ўлим прогнозини шкалалар (APACHE ва SAPS II) кесимида динамикада солиштириш;

бош мия шикастланишининг ўткир даврида жабрланганларнинг қон зардобидаги яллиғланишга аганист ва антоганист интерлейкинларга (ИЛ-1 β, ИЛ-6, С-реактив оқсил ва ИЛ-10) стандарт терапия ва тўқима калликреинининг таъсир самарасини баҳолаш;

изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳати билан оғриган беморларда комплекс даво фонидида тўқима калликреиннинг гемостаз ва гомеостаз тизими параметрларига таъсирини таҳлил қилиш;

каллидиногеназани қўллаган ҳолда ёпиқ бош мия жароҳати билан оғриган беморларни комплекс даволашда мия ички ва перфузион босим кўрсаткичларининг динамикасини кузатиш;

мия шикастланиши ўткир даврида стандарт терапия заминидида тўқима калликреинининг беморлар неврологик ҳолатига таъсирини Glasgow шкаласи асосида баҳолаш ва реанимацияда даволаш кунини оптималлаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2021-2024 йиллар давомида Тошкент давлат тиббиёт университети кўп тарқмоқли шифохонасининг нейрохирургия ҳамда 1 ва 2-сонли жарроҳлик жонлантириш бўлимларида изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳатлари билан хасталанган 18 ёшдан 82 ёшгача 80 нафар беморлар олинган бўлиб, назорат гуруҳига стандарт даволаш амалга оширилган 40 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳати билан хасталанган беморларнинг очик клиник синови қабул қилинганидан кейин стандарт терапия ва каллидиногеназанинг эс-ҳуш бузилиши (Глазго шкаласи бўйича 4-12 балл), бош миянинг МСКТ текшируви, коагулограмма, миянинг гемодинамик ва яллиғланиш индикаторлар таъсир натижаларини баҳолаш материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари: изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳати билан оғриган беморларни комплекс даволашда тўқима калликреинининг ўрнини баҳолашда клиник, биокимёвий, инструментал ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгиллиги қуйидагилардан иборат:

изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳатининг турли даражалари ўткир даврида тизимли яллиғланиш жавоб синдромидаги прояллиғланиш (ИЛ-1 β, ИЛ-6 ва СРО) цитокинларини камайтириш ва яллиғланишга антоганист (ИЛ-10) медиаторини ошириши каллидиногеназанинг яллиғланишга қарши, нейрокимёвий ва иммуностимулятор хусусиятини ошириш самараси исботланган;

изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳати беморларида стандарт терапия таркибидаги антикоагулянтлар ва тўқима калликреини ҳаётий кўрсаткичлар барқарорлашгандан 3-4 кундан кейин қўллаш тромбоцитлар агрегацияни ҳамда гиперкоагуляцияни (фибриноген ва Д-димер регрессияси) бартараф этиш орқали тромбоэмболик асоратларни юзага келишини камайтиришдаги ўрни исботланган;

изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳати билан хасталанган беморларнинг миядаги гемодинамик кўрсаткичлари Калген стандарт терапия таркибидаги гиперосмоляр эритмалар билан бош мия ички босимини яққол

тушириши ва церебрал перфузион босимни мос равишда яхшилаши мия ишемик соҳасидаги микроциркуляциянинг жадаллашуви заминида иккиламчи мия шикастланишидаги юзага келадиган эксайтотоксиклик, апоптоз, оксидловчи стресс жараёнларини камайтиришга қаратилган даволаш тартиби ишлаб чиқилган;

изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳати беморларини даволашда каллидиногеназани қўллаш орқали оғирлик ва ўлим даражаси АРАСНЕ ва SAPS II шкалалари, жонлантириш бўлимида қолиш муддати кўрсаткичларининг пасайиш даражаси ҳамда Глазго шкаласи бўйича хушнинг тикланиши ўртасида тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқлигини баҳолашда бош мия жароҳатини патогенетик жиҳатлари исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳати билан хасталанган беморлар мия ички босимини ноинвазив аниқлаш методикаси ишлаб чиқилган;

турли хилдаги изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳати билан оғриган касалларда неврологик ҳолат, оғирлик ва ўлим кўрсаткичини баҳолаш шкаласи ишлаб чиқилган;

изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳати билан хасталанган беморлар стандарт терапия дастури ишлаб чиқилган;

изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳати билан хасталанган беморларни даволаш стандарт терапиясининг дастури беморларнинг ўлим ҳолатини камайтиришга қаратилган даволаш тактикаси танланган;

изоляцияланган оғир ёпиқ бош мия жароҳатларида тўқима калликреинининг юборилиш йўли, вақти, оптимал миқдорларини қўллаш кетма-кетлиги баҳолаш тартиби танланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, биокимёвий, инструментал ва статистик тадқиқот усуллари асосида изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳати билан оғриган беморларни комплекс даволашда тўқима калликреини ролинининг ўзига хослиги халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқотнинг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотнинг илмий аҳамияти изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳатлари билан хасталанган беморларда оптимал терапиянинг энг самарали усулларини ишлаб чиқиш, паталогик жараёнларни блоклаш, мия шишини пасайтриш орқали перфузияни яхшилаш, неврологик ҳолатини ижобийлаштириш ва умумий аҳволини яхшилашда каллидиногеназани стандарт терапияга жорий қилиш билан назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти мия шикастланиши билан хасталанган беморларда стандарт терапиянинг дифференциал вариантларини қўллаган ҳолда даволаш натижаларини оптималлаштириш, интракраниал босимнинг меъёрий, ўрта ва оғир турларини мия учинчи қоринчасининг М-

эхопульсацияси билан аниқлаш орқали интракраниал босимни ноинвазив баҳолаш, шунингдек, мия перфузияси, гемостаз, мия босими ва неврологик ҳолатни қайта яхшиланиши стандарт терапия+калген билан оптимал даволашда такомиллаштириш имконини яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Изоляцияланган ёпик бош мия жароҳати билан оғриган беморларни комплекс даволашда тўқима калликреиннинг ролини такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар:

биринчи илмий янглилик: изоляцияланган ёпик бош мия жароҳатининг турли даражалари ўткир даврида тизимли яллиғланиш жавоб синдромидаги прояллиғланиш (ИЛ-1 β, ИЛ-6 ва СРО) цитокинларини камайтириши ва яллиғланишга антоганист (ИЛ-10) медиаторини ошириши каллидиногеназанинг яллиғланишга қарши, нейрокимёвий ва иммуностимулятор самараси исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат тиббиёт университетининг мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 21 сентябрдаги 09-23/123-т-сон билан тасдиқланган «Ёпик бош мия жароҳатланишининг интенсив терапиясида тўқима калликреинининг самарадорлиги» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий маркази Бухоро филиали томонидан 2024 йил 05 апрелдаги 41/1-сон, Сирдарё вилояти Гулистон тумани тиббиёт бирлашмасининг 2024 йил 05 апрелдаги 4049-9-124-ТБ/2024-сон ҳамда Тошкент давлат тиббиёт университети кўп тармоқли шифохонасининг 2024 йил 29 апрелдаги 77-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 декабрдаги 31/12-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* изоляцияланган ёпик бош мия жароҳатининг турли даражалари ўткир даврида тизимли яллиғланиш жавоб синдромидаги прояллиғланиш (ИЛ-1 β, ИЛ-6 ва СРО) цитокинлар микдорини камайтириш ва яллиғланишга антоганист (ИЛ-10) медиаторини ошириш натижасида каллидиногеназанинг яллиғланишга қарши, нейрокимёвий ва иммуностимулятор қўллаш самарадорлиги натижасида даволаш тактикасини танлаш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* изоляцияланган ёпик бош мия жароҳатининг турли даражаларида ўткир даврида тизимли яллиғланиш ҳолатини даволаш учун беморларнинг шифохонада ётиш муддати 13 кундан 9 кунгача қисқартириб, бир кунлик даволаниш қиймати каллидиногеназани стандарт терапия билан қўллаш нейрояллиғланиш негизидаги цитокинлар ҳужумини яъни гиперпродукцияси блоклаш тасири беморларни интенсив реанимацияда қолишини (4 кун) қисқартириш, бир кунлик реанимацияда стационар даволаниш нархи 912000 сўмга, 1-гуруҳдаги умумий харажатлар, 12220800 ± 364800 сўм, 2-гуруҳдаги умумий харажатлар 8755200 ± 273600 сўм, ўртача тежалган маблағ, 3465200 сўм, бюджет маблағларини 138608000 сўм иқтисод қилиш имконини берган;

иккинчи илмий янглилик: изоляцияланган ёпик бош мия жароҳати беморларида стандарт терапия таркибидаги антикоагулянтлар ва тўқима калликреини ҳаётий кўрсаткичлар барқарорлашгандан 3-4 кундан кейин

қўллаш тромбоцитлар агрегацияни ҳамда гиперкоагуляцияни (фибриноген ва Д-димер регрессияси) бартараф этиш орқали тромбоэмболик асоратлар хавфини камайтириши тартиби асосланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат тиббиёт университетининг мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 21 сентябрдаги 09-23/123-т-сон билан тасдиқланган «Ёпиқ бош мия жароҳатланишининг интенсив терапиясида тўқима калликреинининг самарадорлиги» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази Бухоро филиали томонидан 2024 йил 05 апрелдаги 41/1-сон, Сирдарё вилояти Гулистон тумани тиббиёт бирлашмасининг 2024 йил 05 апрелдаги 4049-9-124-ТБ/2024-сон ҳамда Тошкент давлат тиббиёт университети кўп тармоқли шифохонасининг 2024 йил 29 апрелдаги 77-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 декабрдаги 31/12-сонли ҳулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳати беморларида стандарт терапия таркибидаги антикоагулянтлар ва тўқима калликреини ҳаётий кўрсаткичлар барқарорлашгандан даволашнинг 3-4 кундан кейин қўллаш тромбоцитлар агрегацияни ҳамда гиперкоагуляцияни (фибриноген ва Д-димер регрессияси) бартараф этиш орқали тромбоэмболик асоратлар хавфини камайтириш, мия жароҳатларидан кейинги беморларда асосан қон гемореологияси давомли бузилиши (ДИКС синдроми 1-фазаси - қон қуюқлашишини ва тромбоцитлар агрегациясини камайтириш) ортидаги салбий оқибатлар (мезентериал тромбоз, ТЕЛА, миокард инфаркти, ишемик инсулт, артери-веноз тромбоз) қолиши, антикоагулянт терапия ва тўқима калликреини тромбоэмболик асоратлар хавфини камайтириш, ногиронликни олдини олиш орқали ижтимоий ҳаёт сифатини позитивлаштириш натижасида беморларнинг ҳаёт сифати яхшилаш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* Калгенни қўллаш мия шикастланишларидаги гиперкоагуляцион ҳолатларни ингибициялаш мезанизми билан беморларни жарроҳлик жонлантириш бўлимида терапия олиш кунини қисқартириш, 1-гуруҳнинг жонлантириш бўлимида қолиши ўртача $13,4 \pm 0,44$ ва 2-гуруҳда $9,6 \pm 0,32$ кунни, калген тасирида беморлар реанимацияда 4 кунга кам даволанганлиги, бир кунлик озик-овқат ва дори-дармонлар учун ўртача 1000000 сўм сарф-харажат, стандарт терапия гуруҳидаги умумий харажатлар, 13400000 ± 400000 сўм, каллидиногеназа гуруҳидаги умумий харажатлар $9\,600\,000 \pm 300\,000$ сўмни, ўртача тежалган маблағ эса 3800000 ± 100000 сўм иқтисод қилиш имконини берган;

учинчи илмий янглилик: изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳати билан хасталанган беморларни миёдаги гемодинамик кўрсаткичлари Калген стандарт терапия таркибидаги гиперосмоляр эритмалар билан бош мия ички босимини яққол тушириши ва церебрал перфузион босимни мос равишда яхшилаши мия ишемик соҳасидаги микросиркуляциянинг жадаллашуви заминида иккиламчи мия шикастланиш (апоптоз, оксидловчи стресс, эксайтотоксиклик) жараёнларини ижобий даволаш тартиби асосланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат тиббиёт университетининг

мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 21 сентябрдаги 09-23/123-т-сон билан тасдиқланган «Ёпиқ бош мия жароҳатланишининг интенсив терапиясида тўқима калликреинининг самарадорлиги» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий маркази Бухоро филиали томонидан 2024 йил 05 апрелдаги 41/1-сон, Сирдарё вилояти Гулистон тумани тиббиёт бирлашмасининг 2024 йил 05 апрелдаги 4049-9-124-ТБ/2024-сон ҳамда Тошкент давлат тиббиёт университети кўп тармоқли шифохонасининг 2024 йил 29 апрелдаги 77-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 декабрдаги 31/12-сонли ҳулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* ёпиқ бош мия жароҳатларидан кейинги дастлабки кунларда мия шиши хавфи ортиб бориш ва дислокацион синдромдаги ёмон ҳолатлар (узунчоқ миани тикилиб қолиши, нафас ва юрак-қон-томир фаолиятини издан чиқиши, тутканок хуружи) кузатилиши, стандарт терапия таркибидаги гиперосмоляр ва гипертоник эритмалар билан каллидиногеназа шунга ўхшаш асоратларни олдини олиш, ижтимоий ҳимояга мухтож ҳолатларни камайтириш орқали ҳаёт сифатини ижобийлаштиришга ёрдам бериши, беморларнинг ҳолатини яхшилашга қаратилган даволаш тактикасини танлаш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* Каллидиногенасани стандарт терапия заминида қўллаш нейрожароҳатлар асосидаги интракраниал гипертензияни пасайтириб перфузияни ошириши беморларни жонлантириш бўлимида терапия кунини қисқартириш орқали 1-гурӯҳнинг жонлантириш бўлимида қолиш кунини ўртача $13,4 \pm 0,44$ кунни ва 2-гурӯҳда $9,6 \pm 0,32$ кунни ташкил қилиши, калген тасирида мия жароҳатларини интенсив терапияда даволаниш кунини 23%га қисқартириш орқали бир кунлик реанимацияда стационар даволаниш нархи 912000 сўмга, 1-гурӯҳдаги умумий харажатлар, 12220800 ± 364800 сўм, 2-гурӯҳдаги умумий харажатлар 8755200 ± 273600 сўм, ўртача тежалган маблағ, 3465200 сўм, бюджет маблағларини 138608000 сўм иқтисод қилиш имконини берган.

тўртинчи илмий янглилик: изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳати беморлари оғирлик ва ўлим даражаси APACHE ва SAPS II шкаллари, жонлантириш бўлимида қолиш муддати кўрсаткичларининг пасайиш даражаси ҳамда Глазго шкаласи бўйича ҳушнинг тикланиши ўртасида тўғридан-тўғри корреляцион боғлиқлиги, бу эса бош мия жароҳатини даволашда каллидиногенасани қўллаш патогенетик жиҳатдан асосланганлигини ўрни исботланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат тиббиёт университетининг мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 21 сентябрдаги 09-23/123-т-сон билан тасдиқланган «Ёпиқ бош мия жароҳатланишининг интенсив терапиясида тўқима калликреинининг самарадорлиги» номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий маркази Бухоро филиали томонидан 2024 йил 05 апрелдаги 41/1-сон, Сирдарё вилояти Гулистон тумани тиббиёт бирлашмасининг 2024 йил 05 апрелдаги 4049-9-124-ТБ/2024-сон ҳамда Тошкент давлат тиббиёт университети кўп тармоқли шифохонасининг

2024 йил 29 апрелдаги 77-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2025 йил 17 декабрдаги 31/12-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги*: бош мия жароҳатлари ташхисланган беморлардаги неврологик етишмовчиликлар ортидаги салбий оқибатлар ҳуш бузилиши, парез, плегия, сенсомотор афазия, дизартрия, психомотор қўзғалиш кузатилиши, стандарт терапия таркибидаги тўқима калликреини юқоридагиларни камайтириши, ногиронлик ҳолатини олдини олиш ва қариндошлар қарамлигидан асрашга имкон берган. *Иқтисодий самарадорлиги*. Каллидиногеназани стандарт даволашда фойдаланиш мия жароҳатларидаги неврологик ҳолатларни нейрогенез жараёнини яхшилаш билан беморларни нейрожаррохлик бўлимида даволаниш кунини қисқартиш орқали 1-гуруҳининг нейрожаррохлик бўлимида ўртача $19,4 \pm 0,6$ ва калген гуруҳида $14,4 \pm 0,4$ кунни ташкил этиши, бир кунлик нейрожаррохлик бўлимида даволаниш 350000 сўмни, стандарт терапия гуруҳидаги умумий харажатлар, 6790000 ± 210000 сўмни, 2-гуруҳдаги умумий харажатлар 5040000 ± 140000 сўмни, ўртача тежалган маблағ 1400000 сўмни иқтисод қилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманда муҳокома қилинган, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 28 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 7 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 118 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиши, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳатланишининг даволаш самарадорлигининг замонавий талқини**» деб номланган биринчи бобида муаммонинг ечимини топишда маҳаллий ва хорижий адабиётларни таҳлил қилиш турли хил танқидий шароитларда

стандарт терапиянинг ижобий тасирига ишонтирадиган кўплаб экспериментал ва клиник малумотларни намоёни қилган ҳолда жуда тўлиқ ёзилган. Бош миё жароҳатлари патофизиологияси ва нейротекстияда роли ҳақида ёритилган. Диссертациянинг ушбу қисмини тавсифлашда БМЖ патогенези ва қўлланилган дорини батафсил баён қилган. Биз ушбу тоифадаги беморларда калгени қарши кўрсатмаси ва салбий таъсири тўғрисида маълумот топмадик.

Диссертациянинг «**Изоляцияланган ёпиқ бош миё жароҳати билан хасталанган беморларни комплекс даволашда тўқима калликрениннинг ўрнини баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида кузатув материал усуллари беморларнинг хусусиятлари, жинси, статистик қайта ишлаш, ёндош паталогия, шикастланиш мезанизми, сабаблари ва ёши бўйича тақсимланишини келтирилган ҳамда жадваллар ва диаграммалар билан батафсил баён қилинган. Тадқиқот проспектив, ягона марказли, рандомизацияланган, 2021-йил декабрдан 2024-йил декабр даврида ТТАКТКсининг нейрожарроҳлик, 1- ва 2-жарроҳлик жонлантириш бўлимларида (80 нафар бемор) изоляцияланган ЁБМЖ билан оғриган беморларнинг очик клиник синови қабул қилинганидан кейин эс-хуш бузилиши (Глазго шкаласи бўйича 4-12 балл), ва бош миёнинг МСКТ бўйича маълумотларга асосланган.

1-жадвал

Беморларнинг гуруҳлар ва кўрсаткичлар бўйича тақсимланиш хусусиятлари (n=80)

Кўрсаткичлар	Гуруҳлар			
	I		II	
	абс.	%	абс.	%
Беморлар сони	40		40	
Ёши, йиллари	38,4±1,3		40,6±1,4	
Эркалар, n%	34 (85%)		32 (80%)	
Аёллар, n%	6 (15%)		8(20%)	
Инотропик ёрдам, n%	16	40,0	16	40,0
Гипотензия, n%	18	45,0	20	50,0
МСКТда паталогия, n%	40	100,0	40	100,0
Краниотомия, n%	4	10,0	0	0,0
БМИБ ўлчаш куни	9,2±0,32		8,1±0,28	
Реанимацияда қолиш куни	13,4±0,44		9,6±0,32	
Клиникада қолиш кунлари	19,4±0,67		14,4±0,49	
Гуруҳ бўйича ўлим, n%	3	7,5	0	0,0
Апалик синдром	2	5,0	1	2,5
Трахея интубацияси, механик вентилляция, n%	38	95,0	37	92,5
БМИБ ошиш эпизодлари сони	40		40	

Тадқиқотдага ёш >18 , изоляцияланган ЁБМЖ, онг даражаси ГШ бўйича ≤ 12 , БМИБ >20 мм.сим.уст. барқарор ўсиши каби мезонлар асосида беморлар киритилган. *Чекланиш мезонлари*: шошилиш краниал ёки экстракраниал жарроҳлик зарурияти, анамнезидаги декомпрессияли краниотомия, политравма, олигоурия, буйрак етишмовчилиги, $Hb < 80$ г/л, Калгендан анамнезида фойдаланиш, ҳомиладорлик, госпитализациядан кейинги 72 соат ичида вафот этган бемор ва коагулопатияларни ташкил қилган.

Олинган маълумотларга статистик ишлов бериш шахсий компьютерда СтатСофт@ Инс. АҚШнинг СТАТИСТИСА дастурий пакети (версия 13.1) ёрдамида амалга оширилди. Материални статистик қайта ишлаш комбинацияланган жадваллар, графиклар ва аналитик кўрсаткичларни олишни ўз ичига олади: тузилма (P), ўртача қийматлар (M) ва уларнинг стандарт хатолари ($\pm m$), Талаба (t) ва Фишер (F) тестлари хатолик эҳтимоли (p). Ўртача қийматлар орасидаги фарқ $p < 0,05$ даражасида статистик, аҳамиятга эга. БМИБ ва М-эхопульсограмма натижалари ПEARсон ва СпЕарман корреляция коэффициентлари ҳамда t-Студент тест билан ишончлилиги тасдиқланган.

Диссертациянинг «**Изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳати билан хасталанган беморларни комплекс даволашда тўқима калликреиннинг ўрнини баҳолаш материал ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида клиник протоколига мувофиқ стандарт терапия: Na^+ канал блокадори: лидокаин (кунига 10 мг/кг), Ca^{2+} канал (НМДА рецепторлари) ингибиция қилиш учун нимотоп (нимодипин), енгил терапевтик краниоцеребрал гипотермия (мия тузилмаси билан 4-5° га совутиш), антиоксидант терапия (глутатион, эдедрон, микседол, аскорбин кислотаси, витамин E), реактив кислородларини блокировка қилишда: пропофол, барбитурат - трансаминаза фаоллигини тинчлантиришда, дастлабки 3 кун давомида гемостатик терапия (транексан, этамзилат), қон кетиш хавфи бўлмаса, антикоагулянт терапия (паст молекулали) 0.1/кг/сутка қилинди. Инфекция ва ошқозон-ичак яраси профилактикаси ва гемореология яхшиланди. Инфузион терапия (1-куни 30-40 мл/кг/сутка, 2-куни 20-30 мл/кг/сутка ва қолган кунларда 15-20 мл/кг/сутка) коллоид ва кристаллоид эритмалар шаклида ўтказилди. Ноотроп терапия (пирацетам, цитиколин) мия қон айланишини яхшилашда ишлатилди. Барча беморлар реанимация бўлимида бўлган 1-кундан бошлаб AVENTA, Mindray ва Drager қурилмалари ёрдамида ўпканинг сунъий вентилизацияси қилинди. Нафас ҳажми 7-9 мл/кг, PEEP 2-8 mbar va FiO₂ 30-40% эди. Беморлар реанимацияда бўлган кундан бошлаб суткалик тана вазнига 20-25 ккал/кг назогастрал зонд билан озиқлантириш бошланди. Беморларга энтерал овқатлантириш мумкин бўлмаганда 20-25 ккал/кг парентерал озиқлантирилди. 1-гуруҳдаги 40та бемор фақат стандарт терапия, қолган 40 беморга стандарт терапия ҳамда 0,15 Калген препарати 3-4-куни ҳаётий кўрсаткичлар барқарорлашгандан кейин 100 мл физиологик эритма билан 1,6 мл/соат тезликда томир ичига юборилди.

Гемодинамик ва респиратор кўрсаткичлар динамикаси (n=40)

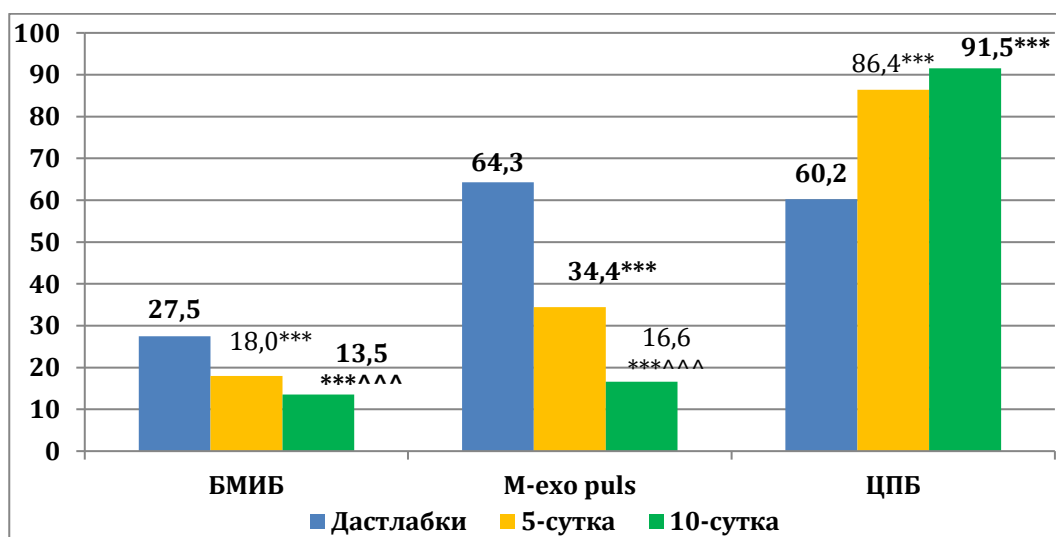
Кўрсаткичлар	Тадқиқот босқичлари		
	Дастлабки	5-кун	10-кун
ЮҚС, дақиқада	99,1±3,2	88,5±2,9*	73,6±2,4***^
АД сис. мм.сим.уст	109,7±3,6	118,6±3,9	128,2±4,2**
АД диас. мм.сим.уст	61,1±2,0	82,3±2,7***	89,5±2,9*^
МВБ мм.сим.уст	4,1±0,14	7,7±0,25***	9,0±0,30**
SpO ₂ , %	93,4±1,2	97,4±0,58**	98,4±0,39**

Изоҳ: *- дастлабки кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (* – p<0,05, ** – p<0,01; ***-p<0,001).^ - 5-кун кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^ – p<0,01).

Гемодинамик ва респиратор параметрларда 1-кунда яккол гипоперфузия (109,7±3,8/61,1±3,6), тахиаритмия (99,1±2,8) ва гипоксемия (SpO₂-93,4±3,8) қайд этилган. Интенсив стандарт терапия натижасида ушбу кўрсаткичлар якунида тўқималарда перфузияни жадаллашувиға замин яратилди.

Илк маҳалда М-эхопульсограмма (Р %) ва БМИБ (мм.сим.уст.) 64,3±2,4 ва 27,5±2,5 (ўта оғир) ни, динамикада стандарт терапия фонида 5-кунида 53,5% ва 25,8%ни ташкил этди. ва 10-куни М-эхопульсограмма 65,5%га ва БМИБ 46,5%га биринма-кетин оғирдан енгилликка қараб, қийматларини пасайиш кузатилди (p<0,05).

ЦПБ 5- ва 10-кунлардаги дастлабки натижага нисбатан 39,8 ва 44,7% га ошди. ЦПБнинг максимал ўсиши 44,7%га қайд этилди. Булар церебрал циркуляциянинг яхшиланишини кўрсатди. Бунга гемодилюциянинг Нв каби кўрсаткичлари ҳам ёрдам берди, бу белгиланган вақт ичида 33-35%га етди. ЁБМЖ стандарт терапия негизида мия тўқималарида қон оқимини ошириш ва интрацеребрал босимни пасайтириш орқали ишемик зонада микроциркуляцияни яхшилашда муҳим рол ўйнайди. Беморларнинг ушбу гуруҳида олинган ўртача максимал ва минимал БМИБ қийматлари 27,5±2,5 ва 13,5±0,5 мм.рт.стни ташкил этди.



1-расм. Миянинг гемодинамик кўрсаткичларининг ўзгариши

Гурухдаги 4та (10%) беморларда гематомалар ва лат ейишдаги имбибиция натижасида шиш терапияга қарамасдан жадал ошди. Гематома эвакуацияси ва дислокацион синдромни бартараф қилишда декомпрессион краниотомия қилинди. Гипертоник (NaCl 3%, 7% ва 10%) ва гиперосмоляр (маннитол 15%) эритмаларини қўллашга кўрсатма 20 мм.сим.устдан юқори интракраниал босим ва албатта На назорати асосида фойдаланиш мақсадга мувофиқдир. Якунда нейропротектив таъсирга эга бўлган БМИБнинг пасайишига ва ЦПБнинг ошишига олиб келади.

Глазго шкаласи дастлаб $7,33 \pm 0,24$ ни (оғир онгни йўқотиш) даражасига тўғри келди. Барча беморларда ГШ натижалари 10-кунида ўртача $12,87 \pm 0,28$ баллни ташкил этди. Беморлар оддий буйруқни бажаришди, лекин сезиларли летаргия (ступор) ва неврологик нуқсонлар туфайли ёрдамга мухтож. Гурухдаги беморлар шифохонада илк оғирлик даражаси SAPS va APACHE II бўйича 21 ва 27 баллни ва ўлим хавфи 61 ва 55 %га баҳоланди. 5-куни оғирлиги 17 ва 16 баллга, ўлим фоизи 27 ва 25% гача қискарди, охириги кунда эса мос равишда оғирлиги 9 ва 10 балл, ўлим даражаси 10,3 ва 10,6%ни ташкил этди. Беморларнинг жонлантиришдан нейрохирургия ўтказилганда APACHE II қийматлари $9,3 \pm 0,8$ баллни ва SAPS II $10,4 \pm 0,7$ баллни ташкил этди, бу беморларни терапия самарасида ўртача оғирликига қадар яхшиланишини англатади.

Тадқиқот бошида ҚФТВ $30,8 \pm 1,3$ ни ташкил этди ва стандарт терапия фонида 5- ва 10-кунларда ўзгариши 9,53% ва 17,1%га тенг. Терапия охирида беморларда илк қийматлар билан солиштирганда ХНБ 11,2% га ошди. Параллел ривожланиш билан ПТИ 5-кунида 26,3% ва 10-кунида 33,5 % гача камайди. ПТИ таҳлили ДИКС синдромининг 1-босқичини кўрсатди, у тадқиқот якунида нормал ҳолатга қайтди. Беморлардаги фибриноген ва Д-димер дастлаб $525,7 \pm 12,2$ ва $530,7 \pm 22,8$ эди. Терапиянинг 5-кунида 23,87% ва 10-кунида 25,43% яхшиланишни гемостатик тизим параметрларининг патологик ҳолатдан норманинг юқори чегарасига ўзгариши кўрсатилган ва гиперкоагуляцион ҳолатнинг регрессияси қайд этилган. Терапия динамикасида клиник ва лаборатор маълумотларининг яхшиланиши инфузион терапия қоннинг реологик хусусиятларида аниқ кўринган. Илк куни гиповолемия белгилари (Ht 38-40%) ташкил этди ва якунда барча беморларда 31-35% чегарасида гемодилюция кузатилди. ҚИВ дастлаб қон қуюқлигини ва динамикад нормал ҳолатга қайтиши регистрация қилинди. Терапия мобайнида биокимёвий таҳлил параметрлари қондаги қанд ва мочевина миқдори ўртача 4,5-5,5 ва 5-7 ммол/л оралиғида бўлди. Лейкоцит ва ЭЧТ 5-кун дастлабки қийматларга нисбатан 14,7% ва 28%га жараённинг 10-кунида 38,2% ва 52,6%га қисқаришини кўрсатди. Лимфоцитлар сони $10,4 \pm 3,1$ бўлиб, 5- ва 10-кунларда 1-суткага нисбатан 1,3 ва 1,8 мартага ошган. Лейкоформулада яллиғланиш асосларининг камайиши кузатилган. Қўшимчасига 11 беморда (27,5%) плазмадаги На концентрацияси 145 ммолдан ошиб, ўртача $147,9 \pm 4,3$ ммол/л бўлди. Қолган 29 беморда (72,5%) На ўртача фоизи $142 \pm 1,8$ ммол/лни бўлди. Деярли гипонатремия

кузатилмаслиги плазма осмоляллигини тадқиқот босқичларида ўзгартирмади ва ўртача 282-284 ммол/лни ташкил қилди.

Ушбу қисмдаги беморларда интерлейкин-1 б ва 6 қиймати терапия олди ўта юқорилиги ($13,4 \pm 1,5$ ва $15,2 \pm 1,8$) яллиғланиш генезли мия шиши хавфини оширади. 5- ва 10-кунларда ИЛ-1б динамикаси 21% ва 51% га, ИЛ-6 24,2% ва 45,9%га камайди. Якуний этапларда СРО 51,2%гача камайди, ИЛ-10 эса 51,7%га ошди. Яллиғланиш медиаторлари стандарт терапия препаратлари самарасида нейрояллиғланишни сўндириш ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг рағбатлантириши мия фаолиятига ҳимоявий симболи борлигини кўрсатди. Беморларнинг госпитализация кунида ва терапия охирида МСКТ диагностикасида жароҳатлардан кейин содир бўладиган барча жараёнларнинг ижобий динамикаси (гематомаларнинг реарбсорбцияси ва уларнинг ҳажми ва зичлигининг пасайиши, мия шишини камайиши, ишемик зонанинг кичрайиши) кузатилди.

Иккиламчи мия шикастланиши терапиясининг давомийлиги 11-15 кунга тенг. Ушбу гуруҳдаги беморларнинг хириргик реанимацияда қолиши ўртача $14,4 \pm 0,4$ кун, клиникада қолиш - $19,4 \pm 0,6$ кунни ташкил этди. Касалхонада ўлим даражаси 7,5 % ни ташкил этди (3 бемор). Ижтимоий ўлим ДАШ оғир даражаси туфайли (аппалик синдром) 2та (5%) беморда қайд этилган. Беморларда гемостаз анализлари назорати остида Калген самарасида қон қуйилиш зоналари кўпайиш эҳтимоли сабабли бошланиш вақти аниқланди.

Геморагия ва гипокоагуляцияли беморларда Калген кейинроқ яъни коагулограмма таҳлили яхшиланганидан кейин бошланди. Беморларнинг 40 тасидан 32 таси 4-кун, 8 таси эса 5-кунда бошланган. Натижаларда 4-кундан қўлланилган беморларда калген ижобий самаралар кўрсатди. Анализлар травматик генезли коагуляцион тизимининг фаоллашишини: протромбин вақтининг 8,5% га камайиши, фибриноген даражасининг пасайиши ва сефалин-каолин вақтининг 7,4%га камайиши кўрсатди. Тадқиқот бошида ҚФТВ $28,8 \pm 1,3$ ни ташкил этди. 5- ва 10-кунларда 17,1% ва 35,3%га мусбат ўзгаришлар аниқланди. Терапиянинг ниҳоясида бошланғич қийматларда ХНБ 20,5% га ошди. Параллел йунлишда ПТИ 5-кунида 22,3%га ва 10-кунида 30,2%га камайди. Илк куни фибриноген ва Д-димер $500,7 \pm 10,1$ ва $525,7 \pm 21,1$ бўлиб, 5-кунида улар 23 ва 27%га, 10-кунида эса 38% ва 61%га камайди. Фибриноген ва Д-димернинг кўтарилган қийматлари (физиологик қийматларнинг юқори чегараларига нисбатан мос равишда 25% ва 84%га) ва ПТИ ДИКСнинг 1-босқичи-гиперкоагуляцияни кўрсатади, якунда кадамма-кадам нормаллашди. Фибрин парчаланиш маҳсулотларини чекланиши тромбоэмболик обтурациялар хавфини камайтиришга олиб келди. Терапиянинг барча йўналишларида пульс ва сатурацияни яхшиланиши, юрак ритмини нормаллашиши ва ишемик ҳудудларда гипоксиянинг йўқ қилинишини кўрсатади. Маълумотлар динамикада клиник ва лаборатория референсларининг яхшиланганлигини, инфузион терапия МВБни волемик барқарорлаштириб қоннинг реологик хусусиятларини яхшилади. SpO_2 дастлаб $82,6 \pm 3,7$ ни ва терапия охирида $98,0 \pm 1,4$ кузатилади. ЮҚС даставвал тахисистолик ($114,3 \pm 7,2$) бўлиб, терапиядан сўнг нормокардияга эришилди.

Якунда гемодинамик кўрсаткичлар сезиларли яхшиланиб, ишемик зоналарида циркуляцион жадаллашувда НУК роли муҳимлигини кўрсатди. 10-суткада БМИБ $14,0 \pm 1,5$ мм.рт.ст эканлиги илк суткадан ўртача $11,5 \pm 0,9$ мм.сим устга пасайиб нормал қийматларга етишини англатади ($p < 0,05$). БМИБ 5-10-кунларда $14,0 \pm 1,5$ ва $10,5 \pm 0,9$ мм.сим. устга (оғирдан ўртача ва нормал) пасайиш кузатилди. Тадқиқотнинг даврларида БМИБ ва ЦПБнинг яхшиланишига нисбатан ГШ бўйича онгнинг клиник кўринишларида бироз кечикишини кўрсатади. Беморларда ЦПБ БМИБга тескари пропорционал 5-ва 10-кунлардаги бошланғич даражага нисбатан мос 42,5 ва 49,3 %га ошди. Онгни тиклашда ЦПБ қийматининг ошиши ва гипертензиянинг пасайишида асосдир.

3-жадвал

ЁБМЖни комплекс даволашда БМИБ ва ЦПБ динамикаси (n=40)

Кўрсаткич\кун	Дастлабки	5-кун	10-кун
Р %, М эхо пульс-ма	$63,5 \pm 2,1$	$30,4 \pm 1,0^{***}$	$12,7 \pm 0,42^{***\wedge\wedge}$
БМИБ, мм.сим.уст	$26,4 \pm 0,88$	$14,0 \pm 0,46^{***}$	$10,5 \pm 0,35^{***\wedge\wedge}$
ЦПБ, мм.сим.уст	$61,2 \pm 2,0$	$84,3 \pm 2,8^{***}$	$93,5 \pm 3,0^{***\wedge}$
ЎАБ, мм.сим.уст	$75,6 \pm 2,5$	$98,6 \pm 3,2^{***}$	$110,3 \pm 3,6^{***\wedge}$

Изох: *-дастлабки кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$); ^ - 5-кун кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^- $p < 0,05$; ^^ $p < 0,01$; ^^ $p < 0,001$).

М-эхопульсограмма (Р. %) илк ва 5-10-кунларда $63,5 \pm 2,6$, $30,4 \pm 2,3$, $12,7 \pm 1,5$ ни ташкил этди. 10 кунлик даволанишдан БМИБ ва М-эхопульсограмма мос равишда 72,4 % ва 78,6%га пасайиш ошкор қилинди.

SAPS ва APACHE II бўйича вазиятнинг оғирлиги госпитализация куни бўйича 22 ва 28 баллни, леталлик эса 63 ва 56%га тахмин қилинди. Калген комплекс терапиясида, вақт ўтиши билан аҳволнинг клиник ва шкалаларда 5-куни 30%га (7-8 балл) яхшиланиши кузатилди. 10-кун охирига келиб, мос равишда 7,8 ва 8,2 га, (леталлик эҳтимоли 8%га) камайди ва терапиямизнинг самарадорлигини кўрсатди.

4-жадвал

Бемор умумий аҳволини оғирлик даражасини баҳолашда прогностик шкалалар (APACHE II va SAPS) (n=40)

Шкала	Кун	Стандарт+калген	
		Баллар	Ўлим %
SAPS II	1-кун	$22,8 \pm 0,90$	63,0
	5-кун	$16,5 \pm 0,66^{***}$	25,0
	10-кун	$8,3 \pm 0,33^{***\wedge\wedge\wedge}$	8,3
APACHE II	1-кун	$28,6 \pm 0,97$	56,0
	5-кун	$15,4 \pm 0,58^{***}$	25,0
	10-кун	$7,2 \pm 0,25^{***\wedge\wedge\wedge}$	8,0

Изох: *-дастлабки кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (***- $p < 0,001$).

^ - 5-кун кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^^^ $p < 0,001$).

Калген таъсирида барча босқичларида SAPS ва APACHE II шкалаларида ўлим улуши динамик пасайиши ва ГШ ижобий йўналиши қайд этди.

5-жадвал

Яллиғланиш кўрсаткичларининг динамик ўзгаришлари (n=40)

Кўрсаткич\кун	Дастлаб	5-кун	10-кун
Интерлейкин-1 б пг/мл	15,7±0,50	9,6±0,30***	4,5±0,13***^^^
Интерлейкин - 6 пг/мл	14,6±0,47	8,3±0,26***	5,6±0,17***^^^
Интерлейкин - 10 пг/мл	22,8±0,73	31,5±1,0***	35,4±1,1***^
СРО мг/л	19,6±0,63	11,6±0,36***	5,3±0,17***^^^

Изоҳ: *-дастлабки кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (***-p<0,001).

^ - 5-кун кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^^^— p<0,001).

Даставал Интерлейкин-1 б ва 6 (15,7±1,1 ва 14,6±1,8) даражалари нормадан 2-3 барабар юқори эди. 5-куни динамика 38% ва 39%га 10-кунда эса, ИЛ-1б 72% га ва ИЛ-6 62%га камайди ва нормал ҳолатга қайтди. Яллиғланишни агаинст цитокинлари калген тасирида ингибицияланиши нейроинфламацияни чеклашга олиб келди. Диспропорционал равишда С-реактив оксил камйиши (71,3%) ва ИЛ-10 динамикасининг ўсиши (51,7%) яллиғланишга антаганист цитокинларнинг кўпайиши Калгенни нейропротектив салоҳиятини намоён қилади.

Барча беморлар қабул қилинганида ва терапиядан сўнг диагностик МСКТ текширувидан ўтказилди ва геморрагик ўчоқлар зичлиги ва ҳажмининг камайиши, Калген таъсирида патологик зоналар тезроқ эрийди. Терапия охирида интрасеребрал гипертензия ва шиш динамик камайиши МСКТ текширувида кузатилиши мумкин.

Бизнинг тадқиқотимизда стандарт терапияга қўшимча, калген таъсирида пенумбрик соҳа ишемиясида иккиламчи мия шикастланишини терапияси давомийлиги 8-13 кун давом этган. Беморларнинг реанимация бўлимида ўртача вақти 9,6±1,1 кунни ташкил этди. Клиникада қолиши 14,4±1,1 кун. Касалхонада ўлганлар йўқ. 1 (2,5%) беморда ижтимоий ўлим (аппалик синдром) кузатилди.

Диссертациянинг «Изоляцияланган ЁБМЖ билан оғриган беморларни комплекс даволашда стандарт терапия (1-гуруҳ) ва стандарт терапия + тўқима калликреини (2-гуруҳ) таъсир самараси ва натижаларни қиёсий таҳлил» деб номланган тўртинчи бобида иккала гуруҳларни таққослаш асосида батфсил баён қилинган. ГШ бўйича гуруҳлардаги беморларни илк неврологик ҳолатни баҳолаш 7,33±0,24 ва 6,62±0,23 ни ташкил этди ва онгни йўқотиш команинг II-даражасига тўғри келади. Беморларнинг 1-гуруҳида максимал ва минимал ГШ баллари 5-12 балл, иккинчи гуруҳда эса 4-11 баллни ташкил этди. Стандарт терапия охирида 1-гуруҳ беморлар аста-секин яхшиланиб қарахтлик ҳолатига, Калген беморлари онгини ҳам клиник, ҳам ГШ жиҳатидан. 10-куннинг охирига келиб, онг даражаси 14,5 баллга етди (P<0,001), бу ҳушини деярли тўлиқ тикланишини кўрсатади.

6-жадвал

Гуруҳлар орасидаги динамикада оғирлик ва ўлим даражаси (n=80)

Шкала	Кун	Стандарт терапия		Стандарт+калген	
		Баллар ўлим	%	Баллар ўлим	%
SAPS II	Дастлабки	21,2±0,67	61,0	22,8±0,90	63,0
	5-кун	17,4±0,60***	27,0	16,5±0,66***	25,0
	10-кун	9,3±0,37***^^	10,3	8,3±0,33***^^&	8,3
APACHE II	Дастлабки	27,6±0,89	55,0	28,6±0,97	56,0
	5-кун	16,5±0,58***	25,0	15,4±0,58***	25,0
	10-кун	10,4±0,35***^^	10,6	7,2±0,25***^^&&	8,0

Изоҳ: *-дастлабки кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (***-p<0,001).^ - 5-кун кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^- p<0,01; ^^ p<0,001). & - 1-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (&- p<0,05; &&- p<0,001).

Натижаларда Каллидиногенза гуруҳдаги беморларда SAPS ва APACHE II илк кўрсаткичлари мос равишда 22,2±1,2 ва 28,6±1,1 балларни леталлик 63% ва 56%ни ташкил этди. Стандарт терапия тасирида 21,2±1,2 ва 27,6±1,0 балл кузатилиб, ўлим даражаси 61% ва 55%ни ташкил этди. Беморларнинг ўлим даражаси терапиянинг бошида иккала гуруҳда ҳам 61-63% (максимал) дан охирида 8-10% (минимал)га камайди, бу стандарт терапия ва Калген препарати беморлар ҳаётини сақлашда қанчалик самаралигини кўрсатди. 5-кунида Калген комплекс терапия асносида вақт аҳволнинг клиник ва кўрсатилган шкалаларда деярли 30% га (8 балл) яхшиланиши кузатилди. SAPS ва APACHE 1-гуруҳда қабул қилиш вақтига нисбатан 13 баллдан 2-гуруҳдаги беморларда 13 ва 20 баллгача камайди.

7-жадвал

ЁБМЖ комплекс терапия фонида гуруҳлараро интракраниал босим, ЦБП, М-эхопульсограмма ва ЎАБ динамикаси (n=80)

Кўрсаткичлар	Тадқиқот босқичлари					
	1-гуруҳ (стандарт тер-я) n=40			2-гуруҳ (калген) n=40		
	Дастлаб	5-кун	10-кун	Дастлаб	5-кун	10-кун
Р%, М-эхопульсо-ма	64,3±2,1	34,4±1,1***	16,6±0,55***^^	63,5±2,1	30,4±1,0***&	12,7±0,42***^^&&
БМИБ, мм.сим.уст	27,5±0,90	18,0±0,60***	13,5±0,45***^^	26,4±0,88	14,0±0,46***&&	10,5±0,35***^^&&
ЦБП, мм.сим.уст	60,2±2,0	82,4±2,7***	91,5±3,0***^	61,2±2,0	84,3±2,8***	93,5±3,0***^
ЎАБ, мм.сим.уст	77,3±2,6	99,3±3,2***	107,3±3,5***	75,6±2,5	98,6±3,2***	110,3±3,6***^

Изоҳ: *-дастлабки кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (***-p<0,001).

^ - 5-кун кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^- p<0,01; ^^ p<0,001).

& - 1-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (&- p<0,05; &&- p<0,001).

Беморларнинг 1-гуруҳида М-эхопульсограмма (Р.%) ва БМИБ (мм.сим.уст)нинг максимал қийматлари мос равишда $64,3 \pm 2,4$ ва $27,5 \pm 2,5$ ни ташкил этди. 2-гуруҳида эса $63,5 \pm 2,6$ ва $26,5 \pm 2,6$ га баробар бўлди. 5-10-кунларда юқоридаги кўрсаткичлар босқичма-босқич яъни оғир, ўртача ва нормал БМИБ қийматларигача пасайиши кузатилди. Муҳими 10 кунлик даволанишдан сўнг иккала гуруҳида БМИБ ва М-эхопульсограмма кўрсаткичлари дастлабки даражага нисбатан (мос равишда 55,6 ва 73,7% га) ва (59,8 ва 78,6% га) камайди.

8-жадвал

Клинико-лаборатор кўрсаткичларининг гуруҳлараро динамикаси (n=80)

Кўрсаткичлар	Тадқиқот босқичлари					
	1-гуруҳ (стандарт тер - я) n=40			2-гуруҳ (калген) n=40		
	Дастлабки	5-кун	10-кун	Дастлабки	5-кун	10-кун
Нб, г/л	$113,3 \pm 3,7$	$105,5 \pm 3,2$	$100,2 \pm 3,4^*$	$115,5 \pm 3,8$	$94,7 \pm 3,1^{***\&}$	$104,3 \pm 3,3^{*\wedge}$
Нт, %	$41,4 \pm 1,4$	$38,4 \pm 1,2$	$34,5 \pm 1,1^{**\wedge}$	$39,7 \pm 1,3$	$34,5 \pm 1,1^{**\&}$	$31,6 \pm 1,0^{***\wedge}$
ҚИВ, мин	3:20-3:50	4:05-4:50***	4:28-5:05***	3:16-3:54	4:15-4:55***	4:35-5:25***
Эрит-т 10*12 /л	$3,9 \pm 0,12$	$3,6 \pm 0,11^*$	$3,4 \pm 0,12^*$	$3,5 \pm 0,13^{\&}$	$3,2 \pm 0,11^{*\&}$	$3,3 \pm 0,12$
Лей-т 10*6 /л	$14,4 \pm 0,46$	$12,3 \pm 0,41^{**}$	$9,6 \pm 0,30^{***\wedge\wedge}$	$15,7 \pm 0,53$	$10,3 \pm 0,34^{***\&\&}$	$7,4 \pm 0,24^{***\wedge\wedge\&\&}$
Лим-т %	$10,4 \pm 0,34$	$15,3 \pm 0,50^{***}$	$20,5 \pm 0,67^{***\wedge\wedge}$	$9,5 \pm 0,31^{\&}$	$17,7 \pm 0,59^{***\&\&}$	$26,5 \pm 0,93^{***\wedge\wedge\&\&}$
Ней-фил%	$74,3 \pm 2,4$	$68,7 \pm 2,3$	$66,5 \pm 2,2^*$	$63,4 \pm 2,1^{\&\&}$	$66,6 \pm 2,3$	$70,5 \pm 2,4^*$
ЭЧТ мм/соат	$19,4 \pm 0,64$	$16,5 \pm 0,53^{**}$	$14,3 \pm 0,47^{***\wedge}$	$20,2 \pm 0,67$	$15,4 \pm 0,50^{***}$	$8,3 \pm 0,28^{***\wedge\wedge\&\&}$

Изоҳ: *-дастлабки кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (***-p<0,001).

$\wedge$ - 5-кун кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли ($\wedge$ - p<0,01; $\wedge\wedge$ - p<0,001).

$\&$ - 1-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли ($\&$ - p<0,05; $\&\&$ - p<0,001).

Беморларнинг 1-гуруҳида ЦПБ 5- ва 10-кунлардаги дастлабки натижага нисбатан 39,8 ва 44,7% га 2-гуруҳида мос равишда 42,4 ва 45,9% ҳайратланарли ўсди. Параллел 1- ва 2- гуруҳлардаги ЦБП босқичларда бошланғич даражага нисбатан мос равишда (23,4 ва 29,6%) ва (25,3 ва 33,8%)гача яхшиланди. ЦБП кўрсаткичларининг максимал ўсиши терапия охирида 1 ва 2-гуруҳларда $91,5 \pm 0,7$ ва $93,5 \pm 0,5$ га тенг. Калген қабул қилувчиларда серебрал гемодинамикада дадиллик кузатилди, бу эса қон айланишининг ишемик фокус ва пенумбра зоналарида кучайишига олиб келди.

Барча беморларда терапиядан аввал гемоконцентрация - Нт 39-41% терапиядан кейин эса 31-35% - гемодилюцияга эришилди. ҚИВ таҳлилида дастлаб қон қовушқоқлиги юқорилиги кузатилиб ва динамикада нормал ҳолатга қайтди. Стандарт терапия гуруҳидагиларда лейкоцитлар ва ЭЧТ асосий қийматларга нисбатан 38,2% га ва 10-куни 52,6%га Калген таъсирида 54% ва 70,6% га пасайиш кўрсатди. Лимфоцитлар биринчи кунга нисбатан 5-

ва 10-кунларда 1,3 ва 1,8 марта, Калген гуруҳида эса 1,7 ва 2,5 марта кўпайган. Калген препаратининг таъсири остида яллиғланиш жараёнининг пасайиши ва параллел равишда иммунитет тизимининг ҳолатини яхшилаш 1-гуруҳга нисбатан устунлик кузатилган.

9-жадвал

Коагулограмма параметрларининг динамикаси (n=80)

Кўрсаткичлар	Тадқиқот босқичлари					
	1-гуруҳ (стандарт тер-я) n=40			2-гуруҳ (калген) n=40		
	Дастлаб	5-кун	10-кун	Дастлаб	5-кун	10-кун
ҚФТВ	30,8±1,0	33,3±1,1	36,0±1,2**	28,8±0,94	36,3±1,2***&	39,0±1,3***
ХНБ	0,88±0,02	0,94±0,03	0,98±0,04*	0,90±0,04	0,98±0,04	1,09±0,03**^&
Фибриногэн мг%	525,7±17,2	472,3±15,4*	400,9±13,4***^^	500,7±16,7	372,3±12,1***&&&	305,9±10,4***^^&&&
Д-димер нг/мл	530,7±17,4	465,8±15,6*	398,5±13,2***^^	525,7±17,3	325,8±11,0***&&&	205,5±6,8***^^&&&
Тром-ит 10*9/л	220,9±7,2	199,6±6,5*	191,5±6,3**	210,9±7,0	196,6±6,6	192,5±6,1*
ПТИ, %	123,0±4,0	97,3±3,2***	90,5±3,0***	122,0±4,1	95,3±3,1***	85,5±2,8***^

Изоҳ: *-дастлабки кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (*-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001). ^ - 5-кун кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^- p<0,05; ^^ - p<0,01; ^^ - p<0,001).& - 1-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (&- p<0,05; &&- p<0,01; &&&- p<0,001).

АЧТВ 1- ва 2-гуруҳларда 30,8±1,3 ва 28,8±1,3 ни ташкил этди. 1 ва 2-гуруҳларда терапия пайтида вақт ўтиши билан 5- ва 10-кунларда 9,53 ва 17,1% ва 27,1 ва 35,3% ўзгаришлар аниқланди. Дастлабки қийматлар билан таққослаганда, терапия охирида ХНБ 1-гуруҳда 11,2% ва 2-гуруҳда 20,5% га ошди. Параллел ривожланиш билан ПТИ ҳар икки гуруҳда 5-кунида 21,3 ва 22,3%га, 10-кунида эса 26,7 ва 30,2%га камайди. ПТИ рақамларида I-босқич тромбоз хавфини кўрсатди ва ниҳоясида тадқиқот нормаллашади.

Беморларнинг биринчи гуруҳида фибриноген ва Д-димер дастлабки таҳлилда 525,7±10,1 ва 530,7±21,1, 5-куни дастлабки қийматлардан 10,34 ва 13,04%га, 10-кунида 23,87 ва 25,43%гача яхшиланишини кўрсатди. Калген олган беморларда дастлаб 500,7±10,1 ва 525,7±21,1ни ташкил этди ва 5-кунида улар 23 ва 27%га, 10-куни эса 38 ва 61% га камайди. Бу ҳаётий муҳим органлар томирларида тикинли-обтурацион блокли асоратлар рискини камайтиради. Такидлаш жоизки иккала гуруҳда ҳам кекса ёшларда (ёш 50>) фибриноген ва д-димер мос равишда 570,9±33,6 ва 550,3±18,2ни ёшларда (18-40) эса 520,4±25,4 ва 510,9±14,8ни қайд этди, бу эса тромбоэмболиялар хафини қариларда ёшларга нисбатан анча юқори ва критик бўлишини англатади. Калген бундай хавфни янада камайтиришга замин бўлди.

Биокимёвий лаборатор параметрлари: натрий ва плазма осмолйарллиги, барча босқичларда изосмоляр бўлиб, иккала гуруҳда ҳам физиологик чегаралардан ўзгармади ҳамда эндоген интоксикация аломатлари қайд этилмади.

Натижалар иккала гуруҳда динамикада клиник ва лаборатория маълумотларининг яхшиланганлигини кўрсатади. Илк 24 соатлик инфузион терапия (30-40 мл/кг/кун) ёрдамида МВБ кўрсаткичлари нормаллаштирилди ва МВБ 80-100 мм.сுவ.уст атрофида ушланди. Кристаллоидлар ва коллоидлар инфузион терапияда ишлатилган ва қоннинг реологик хусусиятларини яхшилаган ва гиповолемия бартараф бўлган.

10-жадвал

Биокимёвий таҳлиллар, На динамикаси ва плазма осмолйарлиги (n=80)

Кўрсаткичлар	Тадқиқот босқичлари					
	1-гуруҳ (стандарт тер-я) n=40			2-гуруҳ (калген) n=40		
	Дастлаб	5-кун	10-кун	Дастлаб	5-кун	10-кун
Умумий протеин, г/л	66,3±2,1	62,3±2,0	59,9±2,0*	62,3±2,2	59,3±2,0	62,8±2,1
Глюкоза, ммол/л	4,7±0,22	5,6±0,18**	5,5±0,17**	6,9±0,23	5,6±0,19***	5,5±0,20***
Креатинин ммол/л	90,6±3,0	84,7±2,9	79,5±2,7*	88,6±2,9	85,7±2,8	78,8±2,6*
Мочевина ммол/л	5,06±0,21	6,9±0,23***	7,05±0,24***	5,8±0,20&	6,8±0,22**	7,1±0,23***
АЛТ, эд	1,06±0,04	0,71±0,02***	0,65±0,02***	1,02±0,03	0,78±0,03***	0,55±0,02***^&&
АСТ, эд	0,87±0,05	0,66±0,01***	0,44±0,01***	0,80±0,03	0,48±0,02***	0,30±0,01***^&&&
На, ммол/л	139,8±4,7	142,6±4,7	145,8±5,0	140,8±4,6	144,4±4,6	146,5±4,7
Плазма осм, мОсм/л	279,9±9,3	282,6±9,1	287,9±9,4	281,9±9,5	284,9±9,3	285,9±9,2

Изоҳ: *-дастлабки кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (*-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001). ^ - 5-кун кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^- p<0,05; ^^p<0,01; ^^p<0,001).& - 1-гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (&- p<0,05; &&- p<0,01; &&&- p<0,001).

SpO₂ 1-2 гуруҳда дастлаб 93,4±3,8 ва 82,6±3,7 гипоксияни кўрсатди ва охирида қоннинг O₂ билан тўйинганлиги ва транспорти яхшиланиб ва 98,0±1,4 гача кўтарилди, гипоксик ҳолатдан нормал ҳолатга қайтди. 1-2-гуруҳларда ЮҚС дастлаб тахикардия 99,1±2,8 ва 114,3±7,2 бўлган, терапиядан кейин эса нормокардия кузатилган. Инфузион ва вазопрессор даво фонида артериал қоннинг систолик ва диастолик кўрсаткичлари яхшиланиб нормотензияга эришилди. Изланишда Калген самрасида серебрял перфузия параметрлари сезиларли даражада яхшиланди ва ишемия зоналарида серебряоциркуляция нормаллаштиришга олиб келди.

11-жадвал

Терапия босқичларида гемодинамик кўрсаткичларни таҳлили (n=80)

Кўрсаткичлар	Тадқиқот босқичлари					
	1-гурух (стандарт тер-я) n=40			2-гурух (калген) n=40		
	Дастлаб	5-кун	10-кун	Дастлаб	5-кун	10-кун
ЮҚС	99,1±3,3	88,5±2,9*	73,6±2,4***^	114,3±3,8&	80,4±2,6***&	75,6±2,5***
АБ сист мм.сим.уст	109,7±3,6	118,6±3,9	128,2±3,7	107,7±3,6	119,6±3,6*	130,1±4,2***^&
АБ. диаст мм.сим.уст	61,1±2,1	82,3±2,5***	89,5±2,7***^	60,1±2,0	85,3±2,8***	92,4±2,9***
МВБ, мм. сим.ус	4,1±0,14	7,7±0,25***	9,0±0,30***^	20,1±0,67&&&	93,4±3,0***&&&	97,0±3,2***&&&
SpO2%	93,4±1,2	97,4±0,58**	98,4±0,39***	82,6±2,1&&&	98,6±0,39***	98,0±0,50***

Изоҳ: *-дастлабки кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (*-p<0,05; **-p<0,01; ***-p<0,001). ^ - 5-кун кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^- p<0,05; ^^ p<0,01). & - 1-гурух кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (&- p<0,05; &&- p<0,001).

12-жадвал

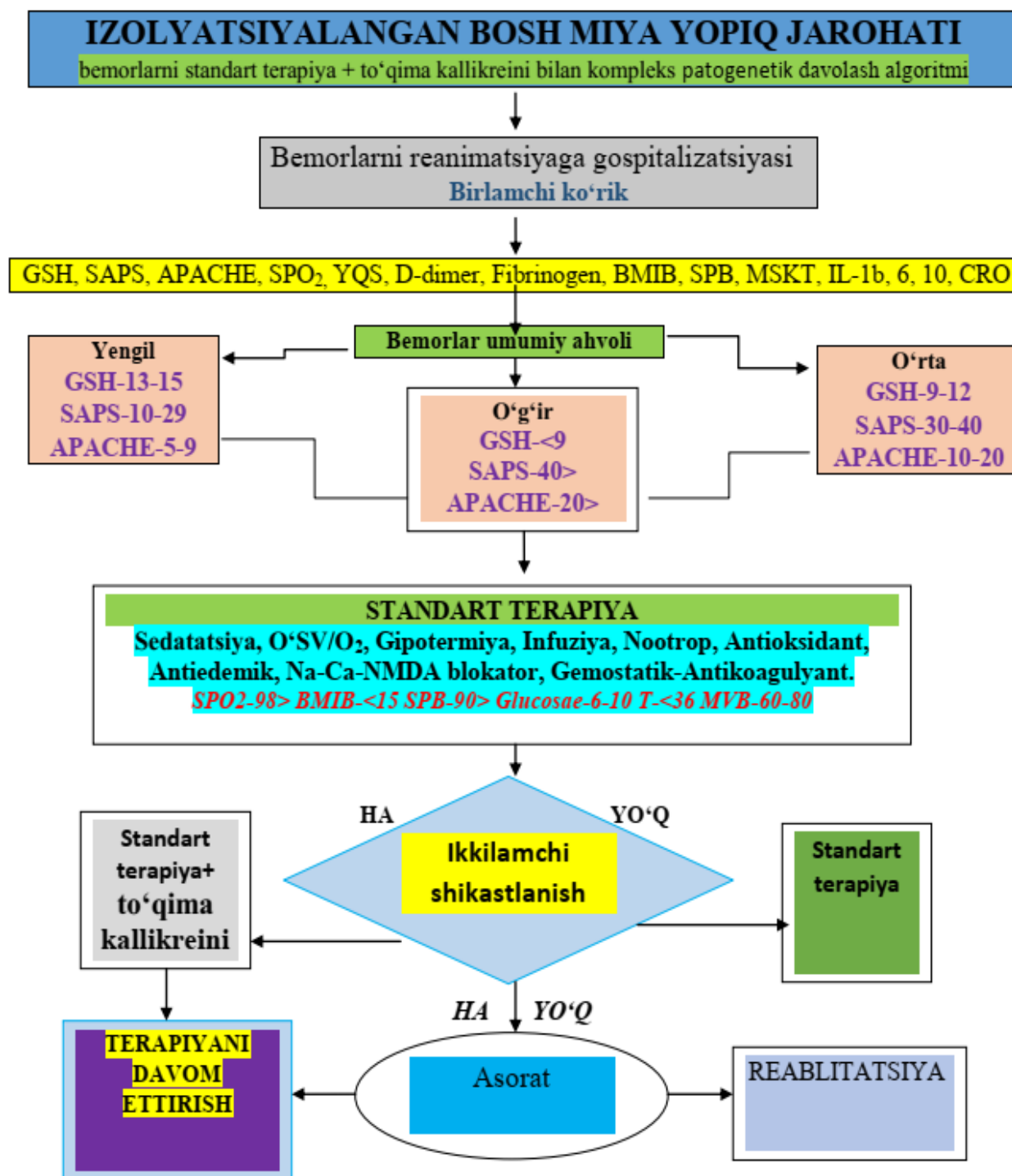
Гуруҳлараро яллиғланиш индикаторлари қиёсий таҳлили (n=80)

Кўрсаткичлар	Тадқиқот босқичлари					
	1-гурух (стандарт тер-я) n=40			2-гурух (калген) n=40		
	Дастлаб	5-кун	10-кун	Дастлаб	5-кун	10-кун
ИЛ-1 б пг/мл	13,4±0,43	10,2±0,36***	6,4±0,20***^	15,7±0,51&&	9,6±0,30***	4,5±0,14***^&&&
ИЛ –6 пг/мл	15,2±0,50	11,4±0,38***	8,6±0,26***^	14,6±0,48	8,3±0,26***&&&	5,6±0,17***^&&&
ИЛ -10 пг/мл	21,5±0,70	25,6±0,82**	31,7±1,1***^	22,8±0,74	31,5±1,0***&&&	35,4±1,2***^&
СРО мг/л	17,2±0,56	13,7±0,43***	8,4±0,27***^	19,6±0,56&&	11,6±0,38***&&&	5,3±0,16***^&&&

Изоҳ: * - дастлабки кўрсаткичларга нисбатан фарқланиш ишончли (***-p<0,001). ^ - 5-кун кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (^- p<0,05; ^^ p<0,001). & - 1-гурух кўрсаткичларига нисбатан фарқланиш ишончли (&- p<0,05; &&- p<0,01; &&&- p<0,001).

Стандарт терапия гуруҳдаги беморларда интерлейкин-1 б ва 6 даражаси дастлаб 13,4±1,5 ва 15,2±1,8 бўлиб патологик ҳолат кўрсаткичларига тўғри келади. 5- ва 10-кунларда ИЛ-1б динамикаси 21% ва 51% га, ИЛ-6 24,2% ва 45,9% га камайди. Калген терапиясидан олдин интерлейкин-1б ва 6 даражалари нормадан 2-3 барабар юқори. 5-куни динамика 38% ва 39% гача камайди. 10-кунга келиб, ИЛ-1б даражаси 72% га ва ИЛ-6 62% гача камайиб нормал ҳолатга қайтди. Шу билан бирга, терапия охирида С-реактив оксил 1- ва 2-гурухларда 51,2% ва 71,8% гача камайди, ИЛ-10 эса 42,5% ва 51,7% га ошди. Цитокинлар стандарт терапия ва калген эффекида нейрояллиғланишни блоировка қилиши ва яллиғланишга қарши

цитокинларнинг кўпайиши мия хужайраларига протектив роли борлигини кўрсатади.



2-расм. Даволаш алгоритми

Ўрганилаётган беморларнинг интенсив терапия бўлимида бўлиш ўртача статистик вақти биринчи гуруҳда $13,4 \pm 0,4$ кун, иккинчи гуруҳда $9,6 \pm 0,3$ кунни ташкил этиб деярли 4 суткага қисқарганини кўриш мумкин.

ХУЛОСАЛАР

«Изоляцияланган ёпиқ бош мия жароҳати билан оғриган беморларни комплекс даволашда тўқима калликреиннинг роли» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун бажарилган диссертация иши натижалари бўйича қуйидаги хулосалар тақдим қилинди.

1. SAPS ва APACHE II шкалаларига кўра, беморларда ўлими қабул қилиш вақтида тахминан 63 ва 56 фоизлигини кузатиш мумкин. 10-куннинг охирига келиб, калген таъсири остида беморларда ўлим эҳтимоли 8%гача камайди, стандарт терапия + каллидиногенеза беморларнинг омон қолишига аниқ таъсир кўрсатди ва ЁБМЖни даволаш самарадорлигини оширади.

2. ЁБМЖнинг 10-кунга келиб, ИЛ-16 72%га, ИЛ-6 62%га ва СРО 71,3%га камайганлиги ва нормал ҳолатга қайтиши аниқланди, прояллиғланиш цитокинларнинг калген туфайли камайиши нейрояллиғланишни ингибиция қилишга олиб келди. Шу билан бирга, терапия охирида ва ИЛ-10 динамикасининг 51,7%га ўсиши аниқланди. Яллиғланишга агаинст медиаторларни сўндириши ва антоганист цитокинларнинг кўпайиши Калгеннинг антифламатор, нейропротектив ҳамда иммуносупрессор хусусиятларга эга эканлигини кўрсатади.

3. Стандарт терапия + тўқима калликреини 3-4 кун ўтгач буюрилиши қон суялтирилади (фибриноген ва Д-димер дастлабки кунга нисбатан 10-куни эса 38 ва 61%га регрессияланди) ва миёда қон айланиши яхшилаш орқали беморларнинг гемостаз ва гемостаз тизимига ижобий таъсир кўрсатади ва изоляцияланган ЁБМЖ билан даволаш самарадорлигини оширади. Калген ЁБМЖ бўлган беморларда қўлланилганда тромбоземболик асоратлар хавфини камайтиради.

4. Изоляцияланган ЁБМЖда Калген стандарт терапия таркибидаги гиперосмаляр эритмалар билан биргаликда БМИБга аниқроқ ва узок муддатли ижобий таъсир кўрсатади ва стандарт терапия заминида бошқа даволаш усулларига қараганда самаралироқдир. 5- ва 10-кунларда илк натижага нисбатан ЦБП мос равишда 25,3 ва 33,8%га яхшиланиши мия ишемик соҳасидаги микроциркуляциянинг жадаллашуви ва иккиламчи мия шикастланишининг пасайишига олиб келди. Шу билан бирга, бу апоптоз, оксидловчи стресс, экситотоксикликни ингибициялашга ва регенератив жараёнларнинг яхшиланишига олиб келди.

5. Glasgow шкаласи бўйича 1- ва 2-гуруҳлардаги беморларнинг ўртача кўрсаткичлари II-даражали комага тенг бўлди. Стандарт терапия гуруҳида терапиянинг 10-кунида эс-хуш даражаси ўртача қарахт ҳолатига қайтади. Калгенни комплекс терапияда қўллашдан кейин 10-куннинг охирига келиб, онг даражаси 14,5 баллга етди, бу эс-хушнинг деярли тўлиқ тикланишини кўрсатади. Тўқималарнинг калликреинлари беморларда эс-хушни тез тиклашга ва неврологик асоратларни камайтиришга ҳамда дефицитларни тиклашга олиб келди. Ўрганилаётган беморларнинг интенсив терапия бўлимида бўлиш ўртача статистик вақти биринчи гуруҳда $13,4 \pm 0,44$ кун,

иккинчи гуруҳда $9,6 \pm 0,32$ кунни ташкил этди. Тўқималарнинг калликреин (калген) изоляцияланган ЁБМЖ билан оғриган беморлар учун терапия самарадорлигини оширади, стандарт терапияга нисбатан интенсив терапия бўлимида қолиш муддатини 23,0%га қисқартиради ва давлат бюджетини асрашга олиб келади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.06/2025.27.12.Tib.01.07 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

КЕНЖАЕВ ЛАЗИЗЖОН ТОХИРОВИЧ

**РОЛЬ ТКАНЕВОГО КАЛЛИКРЕИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ПОСТРАДАВШИХ С ИЗОЛИРОВАННОЙ ЗАКРЫТАЯ ЧЕРЕПНО-
МОЗГОВАЯ ТРАВМА**

14.00.37 – Анестезиология и реаниматология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2026

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за №B2024.2.PhD/Tib4756.

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tashmeduni.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Ибрагимов Нematжон Комилжонович
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Шарипова Висолат Хамзаевна
доктор медицинских наук, профессор

Хайдаров Қамбарали Имомалиевич
доктор медицинских наук

Ведущая организация:

Самаркандский государственный медицинский университет

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2026 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.06/2025.27.12.Tib.01.07 при Ташкентском государственном медицинском университете (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фараби, дом 2 Тел: (+99878) 150–78–25; факс: (+99878) 150–78–28; e-mail: info@tashmeduni.uz, Ташкентском государственном медицинском университете).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентском государственном медицинском университете (зарегистрирована, № _____). (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фараби, дом 2 Тел: (+99878) 150–78–25)

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2026 год.

(Протокол рассылки № ____ от «_____» _____ 2026 года)

У.С. Исмаилов

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.А. Ирназаров

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

К.Ж. Матмуротов

Заместитель председателя научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире закрытая черепно-мозговая травма (ЗЧМТ) — это клиническое состояние, характеризующееся дисфункцией головного мозга, вызванной внешним механическим воздействием, которое быстро изменяет положение мозга внутри черепа, вызывая резкое изменение его структуры и функций. По мнению ряда авторов, «...черепно-мозговая травма, характеризующаяся высокой смертностью и инвалидностью, особенно среди трудоспособного и молодого населения, является одной из наиболее острых проблем в системе здравоохранения...»¹. Смертность при тяжелом церебральном инфаркте высока и достигает 30-60% в исследованиях на невыбранных группах населения. В связи с урбанизацией и увеличением числа дорожно-транспортных происшествий заболеваемость церебральным инфарктом быстро растет с каждым годом. Сегодня существуют методы прогнозирования, диагностики и лечения риска повреждения головного мозга, но поиск комплексного решения для оптимальной терапии является одной из важнейших задач современной интенсивной терапии.

Особое значение в мире имеют исследования, направленные на сравнение динамики общего состояния пациентов по шкалам прогнозирования тяжести и смертности при использовании стандартной терапии и тканевого калликреина в комплексном лечении закрытых черепно-мозговых травм различной степени тяжести, влияние агонистов и антагонистов интерлейкинов на воспаление в сыворотке крови пострадавших в остром периоде черепно-мозговой травмы, влияние на параметры системы гемостаза и гомеостаза, динамику показателей внутримозгового и перфузионного давления, а также влияние на неврологический статус пациентов в остром периоде черепно-мозговой травмы по шкале Глазго, и оптимизацию дня лечения в отделении интенсивной терапии.

В нашей стране предпринимаются определенные меры по развитию системы здравоохранения, адаптации медицинского сектора к мировым стандартам, включая раннюю диагностику, лечение и профилактику различных соматических заболеваний. В этой связи, в соответствии с семьей приоритетными направлениями Новой стратегии развития Узбекистана на 2022-2026 годы, поставлены задачи, такие как «...повышение качества квалифицированных услуг населению в первичном звене здравоохранения...»², направленные на повышение уровня медицинских услуг до нового уровня. На основе этих задач целесообразно проводить исследования по повышению роли тканевого калликреина в комплексном лечении пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой.

¹ Никифоров М.В., Королев А.А. Клинико-эпидемиологический анализ черепно-мозговой травмы и роль нутритивной поддержки у больных с длительно сохраняющимися нарушениями сознания // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020. № 2 DOI 10.25016/2541-7487-2020-0-2-32-43.

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

Указы Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 г. «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № УП-6110 от 12 ноября 2020 г. «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему совершенствованию системы здравоохранения», № ПП-4891 от 12 ноября 2020 г. «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности работы по медицинской профилактике», № ПП-5124 от 25 мая 2021 г. «О дополнительных мерах по комплексному развитию здравоохранения», № ПП-5199 от 28 июля 2021 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы специализированной медицинской помощи в секторе здравоохранения» и другие нормативно-правовые акты, относящиеся к данной деятельности. Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует достижению этих целей.

Соответствие исследования приоритетным направлениям научно-технического развития республики. Данное исследование проводилось в соответствии с VI приоритетным направлением научно-технического развития республики: «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В Узбекистане был проведен ряд научных исследований, посвященных этой проблеме: работа по усиленной оптимизации защиты головного мозга (А.С. Акмалов, 2006), влияние краниocereбральной гипотермии + назофарингеального охлаждения на мозговой кровоток, ВЧД и церебральное перфузионное давление у пациентов с ЧМТ (В.Е. Аваков, 2015), терапевтическая гипотермия и контролируемая нормотермия при церебральной ишемии (И.А. Шайхова, 2015), оптимизация респираторной поддержки в интенсивной терапии у пациентов с тяжелым изолированным ЧМТ (А.Л. Россталная, 2021), эпидемиологические аспекты ЧМТ (Д.М. Собиров, 2019), хирургическое лечение тяжелого ЧМТ (К.Е. Махкамов, 2018), тяжелый ЧМТ с повреждением нижележащих структур головного мозга: сравнительная оценка эффективности нейромедиаторной терапии (Д.М. Сабилов, 2016) и гиперосмолярной терапии были разработаны решения для лечения внутричерепной гипертензии в ЧМТ (Т. Н. Муротов, 2021). Также проводится ряд исследований по оценке активности головного мозга при различных черепно-мозговых травмах (В.Е. Аваков, 2023; Ж.М. Сабилов, 2025; В.Х. Шарипова, 2025; Ш.Е. Атахонов, 2019, 2025; Содикова, 2024; Н.К. Ибрагимов, 2022; 2025), однако роль тканевого калликрейна в комплексном лечении пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой до конца не установлена.

В СНГ проводились исследования роли вторичных факторов ЧМТ в активации сосудистого тромбоцитарного гемостаза (Г.А. Бояринов, 2016), роли катехоламинов при ЧМТ (Е.А. Лебедева, 2018), клинко-эпидемиологического анализа ЧМТ (М.В. Никифоров, 2020), а также эпидемиологических данных о приобретенных дефектах черепа после ЧМТ (В.В. Ступак, 2019). Согласно клиническому, патогенетическому развитию и течению ЧМТ, регулятор ККС и продуцент калликрейна каллидиногена

обладает противовоспалительным, антиапоптотическим, ангиогенным и нейрогенным действием при отеке головного мозга и внутричерепной гипертензии во всем мире (Zhang J, Juexian C, 2018) и одобрена в Китае для лечения инсульта (Han L., Li J., 2015). Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что каллидиногеназа значительно улучшает неврологическую функцию (Ci-Qia Chen, Mao D-Y. 2020), уменьшает объем инфаркта и подавляет воспалительные медиаторы (Wei Z., Lyu Y., 2018). Фармакологические данные показали, что каллидиногеназа улучшает коллатеральное кровообращение, мозговой кровоток и мозговую перфузию (Han L, Li J, 2015). Каллидиногеназа снижает экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β и TNF α), хемокинов, молекул адгезии, белков комплемента, а параллельное увеличение ИЛ-10 оказывает нейропротекторное действие (Wan F, J. Yang. 2017). Было установлено, что кинин и витамин B2 являются наиболее мощными активаторами сосудистого эндотелия, воздействуя на эндотелиальные клетки, вызывая высвобождение множества сигнальных молекул в гладкую мускулатуру, ингибируя агрегацию тромбоцитов и стимулируя фибринолиз (Alhenc G.F., Bouby 2011).

Изучение патогенетических факторов, клинических и неврологических особенностей развития закрытых черепно-мозговых травм, клинических форм заболевания, тяжести и лечения остается актуальным во всем мире. В связи с этим актуальна проблема сравнения эффективности комплексной терапии отёк головного мозга с использованием стандартных методов церебральной перфузии и ВЧД у пациентов с ЗЧМТ, снижения смертности, улучшения неврологического статуса и разработки оптимальных методов лечения.

Соотношение результатов диссертационного исследования с исследовательскими планами высшего учебного заведения, где была выполнена диссертация. Диссертационное исследование проводилось в соответствии с научно-исследовательским планом Ташкентского государственного медицинского университета № 01990007377 «Эффективность современных технологий в диагностике гомеостаза и эндотоксинемии в анестезиологии, интенсивной терапии и реанимации» (2018-2022).

Целью исследования является оптимизация результатов лечения с использованием тканевого калликреина при комплексном лечении пациентов с закрытой черепно-мозговой травмой.

Задачи исследования:

динамическое сравнение общего состояния пациентов, тяжести заболевания и прогноза летального исхода по шкалам (APACHE и SAPS II) с использованием тканевого калликреина при комплексном лечении различных степеней закрытой черепно-мозговой травмы;

оценка влияния стандартной терапии и тканевого калликреина на агонисты и антагонисты интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, С-реактивный белок и ИЛ-10) на воспаление в сыворотке крови пострадавших в остром периоде черепно-мозговой травмы;

проанализировать влияние тканевого калликреина на параметры системы гемостаза и гомеостаза на фоне комплексного лечения пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой;

мониторинг динамики внутримозгового давления и параметров перфузии при комплексном лечении пациентов с закрытой черепно-мозговой травмой с использованием каллидиногеназы;

оценить влияние тканевого калликреина на неврологический статус пациентов в остром периоде черепно-мозговой травмы на основе стандартной терапии по Глазгоской шкале и оптимизировать дневной стационар в отделении интенсивной терапии.

Объект исследования в период 2021-2024 годов из нейрохирургического и реанимационного отделений № 1 и 2 Многопрофильной больницы Ташкентского государственного медицинского университета были отобраны 80 пациентов в возрасте от 18 до 82 лет с изолированными закрытыми черепно-мозговыми травмами, а контрольную группу составили 40 пациентов, получавших стандартное лечение.

Предмет исследования основывалось на результатах открытого клинического испытания пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой после стандартной терапии и на влиянии каллидиногеназы на уровень сознания (4-12 баллов по шкале Глазго), МРТ головного мозга, коагулограмму, церебральную гемодинамику и показатели воспаления.

Методы исследования: для оценки роли тканевого калликреина в комплексном лечении пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой были использованы клинические, биохимические, инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна заключается в следующем:

противовоспалительные, нейрорхимические и иммуностимулирующие эффекты каллидиногеназы были доказаны путем снижения уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и СРБ) и повышения уровня медиатора воспаления (IL-10) при синдроме системного воспалительного ответа в остром периоде изолированной закрытой черепно-мозговой травмы различной степени тяжести;

практически обосновано, что применение антикоагулянтов и тканевого калликреина в стандартной терапии у пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой через 3-4 дня после стабилизации жизненных показателей снижает риск тромбоэмболических осложнений за счет устранения агрегации тромбоцитов и гиперкоагуляции (регрессия фибриногена и D-димера);

гемодинамические параметры головного мозга у пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой. Гиперосмолярные растворы, входящие в стандартную терапию Кальгеном, значительно снижают внутричерепное давление и, соответственно, улучшают перфузионное давление головного мозга. Положительное лечение вторичных процессов повреждения головного мозга (эксайтотоксичность, апоптоз,

окислительный стресс) улучшается на фоне ускоренной микроциркуляции в ишемизированной области головного мозга;

существует прямая корреляция между тяжестью и смертностью пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой по шкалам APACHE и SAPS II, степенью сокращения продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии и восстановлением сознания по шкале Глазго, что доказывает патогенетически обоснованное применение Каллидиногеназы при лечении черепно-мозговой травмы.

Практические результаты исследования следующие:

разработан метод неинвазивного определения внутричерепного давления у пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой;

введены в практику шкалы для оценки неврологического статуса, тяжести и смертности у пациентов с различными типами изолированной закрытой черепно-мозговой травмы;

разработана стандартная программа лечения пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой;

стандартная программа лечения пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой показала эффективность в снижении смертности пациентов;

установлены путь, время и последовательность введения тканевого калликреина при тяжелой изолированной закрытой черепно-мозговой травме.

Достоверность результатов исследования основана на теоретическом подходе и методах, использованных в работе, методологической корректности проведенного исследования, достаточном отборе материала, современности применяемых методов, сопоставлении специфической роли тканевого калликреина в комплексном лечении пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой с международным и местным опытом, и, наконец, подтверждении полученных результатов уполномоченными органами.

Научно-практическое значение исследования. Научная значимость исследования обусловлена созданием теоретических основ для разработки наиболее эффективных методов оптимальной терапии у пациентов с изолированными закрытыми черепно-мозговыми травмами, внедрением каллидиногена в стандартную терапию для улучшения перфузии путем блокирования патологических процессов, уменьшения отека мозга, улучшения неврологического статуса и общего состояния.

Практическая значимость результатов исследования обусловлена созданием возможности оптимизации результатов лечения у пациентов с черепно-мозговыми травмами с использованием дифференцированных вариантов стандартной терапии, неинвазивной оценкой внутричерепного давления путем определения нормального, умеренного и тяжелого типов внутричерепного давления с помощью М-эхопульсации третьего желудочка головного мозга, а также улучшением мозговой перфузии, гемостаза, внутричерепного давления и неврологического статуса при оптимальном лечении стандартной терапией + Кальген.

Внедрение результатов исследований. Научные результаты, полученные по улучшению роли тканевого калликреина в комплексном лечении пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой:

первая научная новизна: предложения о доказанном противовоспалительном, нейрохимическом и иммуностимулирующем эффекте каллидиногеназы, снижающей уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и СРБ) при синдроме системного воспалительного ответа и повышающей уровень медиатора воспаления (ИЛ-10) в остром периоде различных степеней изолированной закрытой черепно-мозговой травмы, были включены в содержание методической рекомендации «Эффективность тканевого калликреина в интенсивной терапии закрытой черепно-мозговой травмы», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентского государственного медицинского университета 21 сентября 2023 г. под номером 09-23/123-т. Данное предложение было реализовано на практике Бухарским филиалом Республиканского научного центра неотложной медицинской помощи (№ 41/1 от 5 апреля 2024 г.), Гулистанским районным медицинским объединением Сырдарьинской области (№ 4049-9-124-ТБ/2024 от 5 апреля 2024 г.) и Многопрофильной больницей Ташкентского государственного медицинского университета (№ 77 от 29 апреля 2024 г.) (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 31/12 от 17 декабря 2025 г.). *Социальная эффективность:* эффективность противовоспалительного, нейрохимического и иммуностимулирующего применения каллидиногеназы в острой фазе изолированной закрытой черепно-мозговой травмы различной степени тяжести, в результате снижения количества провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и СРБ) в синдроме системного воспалительного ответа и повышения медиатора воспаления (ИЛ-10), позволяет выбирать тактику лечения. *Экономическая эффективность:* при лечении системного воспаления в острой фазе изолированной закрытой черепно-мозговой травмы различной степени тяжести применение стандартной терапии каллидиногеназой сократило продолжительность госпитализации пациентов с 13 до 9 дней, стоимость однодневного лечения, эффект блокирования атаки нейровоспалительных цитокинов, т.е. их гиперпродукции, сократил продолжительность пребывания пациентов в реанимации (4 дня), стоимость стационарного лечения в течение одного дня в реанимации составила 912 000 сумов, общие затраты в группе 1 — 12 220 800 $\pm$ 364 800 сумов, общие затраты в группе 2 — 8 755 200 $\pm$ 273 600 сумов, средняя экономия составила 3 465 200 сумов, а бюджетная экономия — 138 608 000 сумов;

второе научное новизна: предложения по обоснованию порядка применения антикоагулянтов и тканевого калликреина в составе стандартной терапии у пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой через 3-4 дня после стабилизации жизненных показателей, снижающие риск тромбоэмболических осложнений за счет устранения агрегации тромбоцитов и гиперкоагуляции (регрессия фибриногена и D-димера), были включены в содержание методической рекомендации «Эффективность тканевого

калликреина в интенсивной терапии закрытой черепно-мозговой травмы», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентского государственного медицинского университета 21 сентября 2023 г. под номером 09-23/123-т. Данное предложение было реализовано Бухарским филиалом Республиканского научного центра неотложной медицинской помощи (№ 41/1 от 5 апреля 2024 г.), Гулистанским районным медицинским объединением Сырдарьинской области (№ 4049-9-124-ТБ/2024 от 5 апреля 2024 г.) и Многопрофильной больницей Ташкентского государственного медицинского университета № 77 (согласно заключению Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 31/12 от 17 декабря 2025 г.). *Социальная эффективность:* применение антикоагулянтов и тканевого калликреина в составе стандартной терапии у пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой после 3-4 дней лечения и стабилизации жизненных показателей снижает риск тромбоэмболических осложнений за счет устранения агрегации тромбоцитов и гиперкоагуляции (регрессия фибриногена и D-димера), у пациентов после черепно-мозговых травм, главным образом вследствие стойких нарушений гемореологии крови (фаза 1 синдрома ДВС – снижение свертываемости крови и агрегации тромбоцитов), негативных последствий (мезентериальный тромбоз, ТЭЛА, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, артериовенозный тромбоз), антикоагулянтная терапия и тканевой калликреин снижают риск тромбоэмболических осложнений и улучшают качество жизни пациентов за счет предотвращения инвалидности и улучшения социального качества жизни. *Экономическая эффективность:* Применение Калгена, благодаря механизму ингибирования гиперкоагуляционных состояний при травмах головного мозга, позволило сократить количество дней терапии в хирургическом отделении интенсивной терапии для пациентов. Средняя продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии в группе 1 составила $13,4 \pm 0,44$ дня, а в группе 2 — $9,6 \pm 0,32$ дня. Пациенты, получавшие Калген, находились в отделении интенсивной терапии на 4 дня меньше. Средняя стоимость питания и медикаментов в день составила 1 000 000 сумов, общая стоимость в группе стандартной терапии — $13\,400\,000 \pm 400\,000$ сумов, общая стоимость в группе каллидиногеназы — $9\,600\,000 \pm 300\,000$ сумов, а средняя экономия составила $3\,800\,000 \pm 100\,000$ сумов.

третье научное новизна: гемодинамические параметры головного мозга у пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой. Предложения, основанные на том факте, что гиперосмолярные растворы, входящие в стандартную терапию Калгеном, значительно снижают внутричерепное давление и, соответственно, улучшают церебральное перфузионное давление, а также ускоряют микроциркуляцию в ишемизированной области головного мозга, являются основой для эффективного лечения вторичных процессов повреждения головного мозга (апоптоз, окислительный стресс, эксайтотоксичность) и включены в содержание методической рекомендации «Эффективность тканевого калликреина в интенсивной терапии закрытой черепно-мозговой травмы»,

утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентского государственного медицинского университета 21 сентября 2023 г. под номером 09-23/123-т. Данное предложение было реализовано на практике Бухарским филиалом Республиканского научного центра неотложной медицинской помощи (№ 41/1 от 5 апреля 2024 г.), Гулистанским районным медицинским объединением Сырдарьинской области (№ 4049-9-124-ТБ/2024 от 5 апреля 2024 г.) и Многопрофильной больницей Ташкентского государственного медицинского университета (№ 77 от 29 апреля 2024 г.) (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 31/12 от 17 декабря 2025 г.). *Социальная эффективность:* в первые дни после закрытых черепно-мозговых травм повышается риск отека головного мозга и наблюдаются неблагоприятные состояния при дислокационном синдроме (застой в продолговатом мозге, дыхательная и сердечно-сосудистая дисфункция, судороги). Гиперосмолярные и гипертонические растворы, а также каллидиногеназа в составе стандартной терапии предотвращают подобные осложнения, способствуют улучшению качества жизни за счет снижения потребности в социальной защите и позволяют выбирать тактику лечения, направленную на улучшение состояния пациентов. *Экономическая эффективность:* применение каллидиногеназы на основе стандартной терапии повышает перфузию за счет снижения внутричерепного давления при нейротравме, а также за счет сокращения продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии. Средняя продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии в группе 1 составляет $13,4 \pm 0,44$ дня, а в группе 2 — $9,6 \pm 0,32$ дня. Продолжительность пребывания пациентов с черепно-мозговыми травмами в отделении интенсивной терапии снижается на 23%. Стоимость стационарного лечения в отделении интенсивной терапии за один день составляет 912 000 сумов, общие затраты в группе 1 — $12\,220\,800 \pm 364\,800$ сумов, общие затраты в группе 2 — $8\,755\,200 \pm 273\,600$ сумов. Средняя экономия составляет 3 465 200 сумов, из бюджетных средств выделено 1 3860 8000 сумов;

четвертое научное новизна: прямая корреляция между тяжестью и смертностью пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой по шкалам APACHE и SAPS II, степенью сокращения продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии и восстановлением сознания по шкале Глазго, доказывающая патогенетическое обоснование применения каллидиногеназы при лечении черепно-мозговой травмы, была включена в содержание методической рекомендации «Эффективность тканевого калликрейна в интенсивной терапии закрытой черепно-мозговой травмы», утвержденной Координационным экспертным советом Ташкентского государственного медицинского университета 21 сентября 2023 г. под номером 09-23/123-т. Данное предложение было реализовано Бухарским филиалом Республиканского научного центра неотложной медицинской помощи (№ 41/1 от 5 апреля 2024 г.), Гулистанским районным медицинским объединением Сырдарьинской области (№ 4049-9-124-ТБ/2024 от 5 апреля 2024 г.) и Многопрофильной больницей Ташкентского государственного

медицинского университета № 77 (№ 29 апреля 2024 г.) (Заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения № 31/12 от 17 декабря 2025 г.). *Социальная эффективность:* негативные последствия неврологических нарушений у пациентов с черепно-мозговыми травмами включают нарушение сознания, парез, плегию, сенсомоторную афазию, дизартрию и психомоторное возбуждение. Тканевой калликреин, входящий в стандартную терапию, снижает вышеперечисленные нарушения, предотвращая инвалидность и защищая родственников от зависимости. *Экономическая эффективность.* Применение каллидиногеназы в стандартном лечении неврологических состояний при травмах головного мозга за счет улучшения процесса нейрогенеза позволило сократить количество дней лечения пациентов в нейрохирургическом отделении, которое в среднем составило $19,4 \pm 0,6$ дня в нейрохирургическом отделении группы 1 и $14,4 \pm 0,4$ дня в группе, получавшей каллидиногеназу. Лечение в нейрохирургическом отделении за один день позволило сэкономить 350 000 сумов, общие затраты в группе стандартной терапии составили $6\,790\,000 \pm 210\,000$ сумов, общие затраты в группе 2 — $5\,040\,000 \pm 140\,000$ сумов, средняя экономия составила 1 400 000 сумов.

Проверка результатов исследования. Результаты данного исследования обсуждались на 4 научных конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследований. Всего по теме диссертации опубликовано 28 научных работ, из которых 11 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, в том числе 4 в республиканских и 7 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения и списка литературы. Объем диссертации составляет 118 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Введение обосновывает актуальность и необходимость темы диссертации, описывает цели и задачи, объект и субъекты исследования, указывает на ее соответствие приоритетным направлениям развития науки и техники республики, описывает научную новизну и практические результаты исследования, обосновывает достоверность полученных результатов, раскрывает их теоретическую и практическую значимость, предоставляет информацию о применении результатов исследования на практике, опубликованных работах и структуре диссертации.

Первая глава диссертации, озаглавленная **«Современная интерпретация эффективности лечения изолированной закрытой черепно-мозговой травмы»**, подробно описывает анализ отечественной и зарубежной литературы по решению проблемы, демонстрируя большое количество экспериментальных и клинических данных, подтверждающих

положительный эффект стандартной терапии при различных критических состояниях. Обсуждается патофизиология черепно-мозговой травмы и ее роль в нейропротекции. В описании этой части диссертации подробно рассматривается патогенез черепно-мозговой травмы и используемые препараты. Информации о противопоказаниях и побочных эффектах Кальгена у данной категории пациентов обнаружено не было.

Вторая глава диссертации, озаглавленная «**Материалы и методы оценки роли тканевого калликреина в комплексном лечении пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой**», представляет методы сбора наблюдательного материала, распределение пациентов по характеристикам, полу, статистической обработке, сопутствующей патологии, механизму травмы, причинам и возрасту, а также подробно описана с помощью таблиц и диаграмм. Исследование представляло собой проспективное, одноцентровое, рандомизированное, открытое клиническое исследование пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой в нейрохирургическом, 1-м и 2-м хирургических реанимационных отделениях ТТАМПК (80 пациентов) с декабря 2021 по декабрь 2024 года, основанное на данных о нарушении сознания (4-12 баллов по шкале Глазго) и МСКТ головного мозга.

Таблица 1

Характеристики распределения пациентов по группам и показателям (n=80)

Индикаторы	Группы			
	I		II	
	abs.	%	abs.	%
Количество пациентов	40		40	
Возраст, лет	38,4±1,3		40,6±1,4	
Мужчины, n%	34 (85%)		32 (80%)	
Женщины, n%	6 (15%)		8(20%)	
Инотропная поддержка, n%	16	40,0	16	40,0
Гипотензия, n%	18	45,0	20	50,0
Патология на КТ, n%	40	100,0	40	100,0
Краниотомия, n%	4	10,0	0	0,0
День измерения ВЧГ	9,2±0,32		8,1±0,28	
Дни пребывания в отделении ИТ	13,4±0,44		9,6±0,32	
Дни пребывания в клинике	19,4±0,67		14,4±0,49	
Смерть по группам, p%	3	7,5	0	0,0
Апалический синдром	2	5,0	1	2,5
Искусственная вентиляция легких, p%	38	95,0	37	92,5
Количество эпизодов повышения ВЧГ	40		40	

В исследование были включены пациенты, отвечающие следующим критериям: возраст >18 лет, изолированная ЗЧМТ, уровень сознания ≤12 по

шкале ГШ, стойкое повышение ВЧД >20 мм.рт.ст. *Критерии исключения:* необходимость срочной черепно-мозговой или внемозговой операции, наличие в анамнезе декомпрессивной краниотомии, политравма, олигурия, почечная недостаточность, уровень гемоглобина <80 г/л, применение Кальгена в анамнезе, беременность, смерть пациента в течение 72 часов после госпитализации и коагулопатия.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием программного пакета StatSoft@Ins. USA STATISTICA (версия 13.1). Статистическая обработка материала включала составление сводных таблиц, графиков и аналитических показателей: структуры (Р), средних значений (М) и их стандартных ошибок ($\pm m$), критериев Стьюдента (t) и Фишера (F), вероятности ошибки (p). Разница между средними значениями считалась статистически значимой при уровне значимости $p < 0,05$. Достоверность результатов ВЧД и М-эхопульсограммы подтверждалась коэффициентами корреляции Пирсона и Спирмена, а также t-критерием Стьюдента.

Во второй главе диссертации, озаглавленной **«Материалы и методы оценки роли тканевого калликрейна в комплексном лечении пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой»**, проводилась стандартная терапия по клиническому протоколу: блокатор Na^+ каналов: лидокаин (10 мг/кг в сутки), нимотоп (нимодипин) для ингибирования Ca^{2+} каналов (NMDA-рецепторов), умеренная терапевтическая краниocereбральная гипотермия (охлаждение структуры головного мозга до $4-5^\circ$), антиоксидантная терапия (глутатион, эдевазон, мидсол, аскорбиновая кислота, витамин Е), блокаторы активных форм кислорода: пропофол, барбитураты – для снижения активности трансаминаз, гемостатическая терапия (транексан, этамзилат) в течение первых 3 дней и антикоагулянтная терапия (низкомолекулярные) 0,1/кг/сут при отсутствии риска кровотечения. Улучшалась профилактика инфекций и язв желудочно-кишечного тракта, а также гемореология. Инфузионная терапия (30-40 мл/кг/сутки в 1-й день, 20-30 мл/кг/сутки во 2-й день и 15-20 мл/кг/сутки в остальные дни) проводилась в виде коллоидных и кристаллоидных растворов. Для улучшения мозгового кровотока применялась ноотропная терапия (пирацетам, цитиколин). Все пациенты находились на искусственной вентиляции легких с помощью аппаратов AVENTA, Mindray и Drager с 1-го дня пребывания в отделении интенсивной терапии. Дыхательный объем составлял 7-9 мл/кг, ПЭЭП 2-8 мбар, FiO_2 30-40%. Со дня поступления пациентов в отделение интенсивной терапии начиналось зондовое питание со скоростью 20-25 ккал/кг в сутки от массы тела. При невозможности энтерального питания пациентам проводилось парентеральное питание со скоростью 20-25 ккал/кг. 40 пациентов в группе 1 получали только стандартную терапию, а оставшиеся 40 пациентов получали стандартную терапию и внутривенное введение 0,15 Кальгена со скоростью 1,6 мл/час с 100 мл физиологического раствора на 3-4 день после стабилизации жизненных показателей.

Таблица 2

Динамика показателей гемодинамики и дыхания (n=40)

Показатели	Этапы исследования		
	Первые	5 дней	10 дней
ЧСС, в минуту	99,1±3,2	88,5±2,9*	73,6±2,4***^
АД сис. мм.рт.ст	109,7±3,6	118,6±3,9	128,2±4,2**
АД диас. мм.рт.ст	61,1±2,0	82,3±2,7***	89,5±2,9*^^
ЦВД мм.вод.ст	4,1±0,14	7,7±0,25***	9,0±0,30**
SpO2, %	93,4±1,2	97,4±0,58**	98,4±0,39**

Примечание: * — значимая разница по сравнению с исходным уровнем (* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$; *** - $P < 0,001$).^ — значимая разница по сравнению с 5-м днем (^ — $p < 0,01$).

Со стороны гемодинамических и респираторных показателей в 1-е сутки отмечались выраженная гипоперфузия ($109,7 \pm 3,8 / 61,1 \pm 3,6$), тахикардия ($99,1 \pm 2,8$) и гипоксемия ($SpO_2 - 93,4 \pm 3,8$). На фоне интенсивной стандартной терапии эти показатели сопровождалось ускорением перфузии тканей.

Стандартная терапия способствовала улучшению гемодинамических показателей головного мозга. Исходно М-эхопульсограммы (Р %) и ВЧГ (мм.рт.ст) в динамике на фоне стандартной терапии составили $64,3 \pm 2,4$ и $27,5 \pm 2,5$ (крайне выраженная), на 5-е сутки – 53,5 и 25,8%, и на 10-й день наблюдалось снижение показателей ВЧГ от выраженного до легкого, при этом М-эхопульсограмма снизилась на 65,5%, а ВЧГ – на 46,5% ($p < 0,05$).

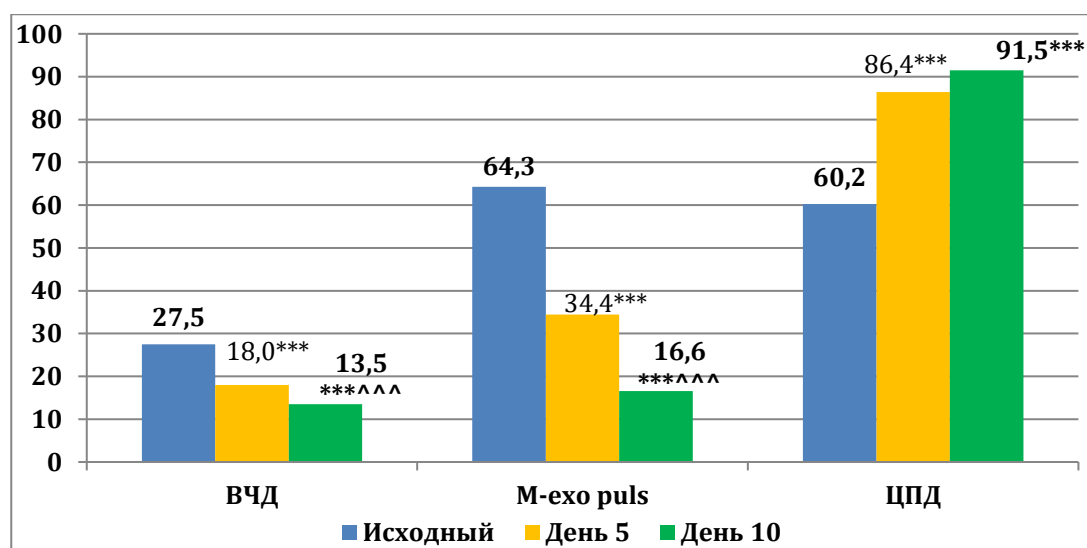


Рис. 1. Изменения гемодинамических показателей головного мозга

ЦВД увеличился на 39,8 и 44,7% по сравнению с исходным результатом на 5-е и 10-е сутки. Максимальный прирост ЦВД был зарегистрирован на 44,7%. Это свидетельствовало об улучшении мозгового кровообращения. Этому способствовали и такие показатели гемодилуции, как Ht, достигавшие в указанные сроки 33-35%. ЗЧМТ играет важную роль в улучшении микроциркуляции в зоне ишемии за счёт усиления кровотока в тканях мозга и снижения внутримозгового давления на фоне стандартной терапии. Средние максимальные и минимальные значения ВЧД, полученные в этой группе

пациентов, составили $27,5 \pm 2,5$ и $13,5 \pm 0,5$ мм.рт.ст. У 4 (10%) пациентов группы отёк быстро нарастал, несмотря на терапию, в результате гематом и имбибиции в лат. Для эвакуации гематомы и устранения дислокационного синдрома была выполнена декомпрессионная краниотомия.

Применение гипертонических (NaCl 3%, 7% и 10%) и гиперосмолярных (маннитол 15%) растворов целесообразно при внутричерепном давлении выше 20 мм рт. ст. и, конечно, под контролем Na. Это, в свою очередь, приводит к снижению ВЧГ и повышению ЦПД, что оказывает нейропротекторное действие. Исходно оценка по шкале комы Глазго соответствовала уровню $7,33 \pm 0,24$ (тяжелая потеря сознания). Средний балл по шкале комы Глазго у всех пациентов на 10-е сутки составил $12,87 \pm 0,28$ балла. Пациенты выполняли простые команды, но нуждались в посторонней помощи из-за выраженной летаргии (ступора) и неврологического дефицита. Исходный балл по шкале SAPS и APACHE II у пациентов основной группы составил 21 и 27 баллов, риск летальности – 61 и 55%. На 5-е сутки тяжесть состояния снизилась на 17 и 16 баллов, летальность составила 27 и 25%, а на последние сутки – на 9 и 10 баллов соответственно, летальность – 10,3 и 10,6%. При нейрохирургическом вмешательстве после реанимации балл по шкале APACHE II составил $9,3 \pm 0,8$ балла, а по шкале SAPS II – $10,4 \pm 0,7$ балла, что свидетельствует об улучшении состояния пациентов до средней степени тяжести под влиянием терапии.

В первом исследовании АЧТВ составил $30,8 \pm 1,3$, а стандартная терапия и изменение на 5-й и 10-й дни составили 9,53% и 17,1%. К завершению терапии у пастинитов отмечено повышение МНО на 11,2% по сравнению с исходными значениями. Параллельно с развитием боли ПТИ снижался на 26,3% на 5-е сутки и на 33,5% на 10-е сутки. Анализ ПТИ выявил I стадию синдрома ДВС, которая нормализовалась к концу исследования. Фибриноген и D-димер у больных составляют $525,7 \pm 12,2$ и $530,7 \pm 22,8$ соответственно. На 5-е сутки терапии отмечено достоверное увеличение показателя на 23,87%, а на 10-е сутки – на 25,43%, что свидетельствует об изменении системного гемостаза патологического состояния верхней границы и выраженном регрессе гиперкоагуляционного состояния. Улучшение клинко-лабораторных показателей в динамике терапии было отчетливо видно по реологическим свойствам крови вовремя инфузионной терапии. В первые сутки отмечались признаки гиповолемии (Ht 38–40%), а к концу лечения у всех пациентов наблюдалась гемодилюция в пределах 31–35%. Регистрировались исходная плотность крови и ее динамика. В процессе терапии показатели биохимического анализа практически не менялись. Средние значения сахара и мочевины в крови находились в диапазоне 4,5–5,5 и 5–7 ммоль/л соответственно. Лейкоцитарная формула и СОЭ снизились по сравнению с исходными значениями на 14,7% и 28% на 5-й день процедуры и на 38,2% и 52,6% на 10-й день процедуры. Количество лимфоцитов составило $10,4 \pm 3,1$, а на 5-е и 10-е сутки увеличилось в 1,3 и 1,8 раза по сравнению с 1-ми сутками. В лейкоформуле наблюдалось снижение воспалительной составляющей. Кроме того, у 11 пациентов (27,5%)

концентрация Na в плазме превышала 145 ммоль, составляя в среднем $147,9 \pm 4,3$ ммоль/л. У остальных 29 пациентов (72,5%) средний процент Na составил $142 \pm 1,8$ ммоль/л. Практически полное отсутствие гипонатриемии не повлияло на осмоляльность плазмы в периоды исследования, составляя в среднем 282–284 ммоль/л.

У данной группы пациентов экстремально высокие значения интерлейкинов-1 β и 6 до начала терапии ($13,4 \pm 1,5$ и $15,2 \pm 1,8$) увеличивают риск развития отека головного мозга воспалительного генеза. На 5-е и 10-е сутки динамика ИЛ-1 β снизилась на 21% и 51%, ИЛ-6 – на 24,2% и 45,9%. В конечных стадиях СРБ снизилась на 51,2%, а ИЛ-10 увеличилась на 51,7%. Было показано, что воспалительные медиаторы оказывают защитное действие на функцию головного мозга, подавляя нейровоспаление и стимулируя выработку противовоспалительных цитокинов в условиях действия препаратов стандартной терапии. В день госпитализации пациентов и по окончании терапии в диагностике МСКТ наблюдалась положительная динамика всех процессов, происходящих после травм (рассасывание гематом и уменьшение их размера и плотности, уменьшение отека головного мозга, сужение ишемической зоны).

Продолжительность терапии вторичного повреждения головного мозга составляет 11-15 дней. Средняя продолжительность пребывания пациентов этой группы в хирургическом отделении интенсивной терапии составила $14,4 \pm 0,4$ дня, в поликлинике — $19,4 \pm 0,6$ дня. Внутрибольничная смертность составила 7,5% (3 пациента). Социальная смертность вследствие тяжелого ДАП (аппалического синдрома) была отмечена у 2 (5%) пациентов.

Под контролем показателей гемостаза у пациентов определялось время наступления эффекта Калгена в связи с возможностью увеличения зон кровотечения. У пациентов с кровотечением и гипокоагуляцией применение Калгена начинали позже, то есть после улучшения анализа коагулограммы. 32 из 40 пациентов начали лечение на 4-й день, а 8 — на 5-й. По результатам, Калген показал положительный эффект у пациентов, принимавших его с 4-го дня. Анализы показали активацию системы свертывания крови при травматическом генезе: снижение протромбинового времени на 8,5%, снижение уровня фибриногена и снижение цефалин-каолинового времени на 7,4%. В начале исследования АЧТВ составлял $28,8 \pm 1,3$. Положительные изменения на 5-й и 10-й дни составили 17,1% и 35,3% соответственно. В конце терапии МНО увеличилось на 20,5% по сравнению с исходными значениями. Параллельно ПТИ снизилось на 22,3% на 5-й день и на 30,2% на 10-й день. В первый день уровни фибриногена и Д-димера составляли $500,7 \pm 10,1$ и $525,7 \pm 21,1$ соответственно, на 5-й день они снизились на 23 и 27%, а на 10-й день — на 38 и 61%. Повышенные значения фибриногена и Д-димера (на 25% и 84% соответственно относительно верхних пределов физиологических значений) и ПТИ указывают на гиперкоагуляцию 1-й стадии ДВС, которая в конечном итоге постепенно нормализовалась. Ограничение продуктов распада фибрина привело к снижению риска тромбоэмболических окклюзий. На всех вариантах терапии наблюдалось

улучшение пульса и сатурации крови кислородом, нормализация сердечного ритма и устранение гипоксии в ишемизированных зонах. Данные демонстрируют улучшение клинико-лабораторных показателей в динамике. Инфузионная терапия способствовала улучшению реологических свойств крови, стабилизируя ЦВД волемически. SpO₂ исходно составляло 82,6±3,7, к концу терапии – 98,0±1,4. Исходное ЧСС было тахисистолическим (114,3±7,2), после терапии была достигнута нормокардия. Результатом стало значительное улучшение гемодинамических показателей, что продемонстрировало важную роль НУК в ускорении кровообращения в ишемизированных зонах. На 10-е сутки ВЧД составил 14,0±1,5 мм симметрии, что означает снижение в среднем на 11,5±0,9 мм симметрии с первых суток и достижение нормальных значений (p<0,05). На 5-10-е сутки ВЧД снизился на 14,0±1,5 и 10,5±0,9 мм симметрии (от выраженной до умеренной и нормальной). По сравнению с улучшением показателей ВЧГ и ЦПД в течение периода исследования, наблюдается небольшая задержка клинических проявлений восстановления сознания на фоне ШГ. У пациентов показатель ЦПД увеличился обратно пропорционально ВЧГ на 42,5 и 49,3% от исходного уровня на 5-й и 10-й дни соответственно. Повышение показателей САД и снижение гипертензии являются основой восстановления сознания.

Таблица 3

Динамика ВЧД и ЦПД при комплексном лечении ЗЧМТ (n=40)

Индикаторы\день	День 1	День 5	День 10
Р%, М эхо пулс-ма	63,5±2,1	30,4±1,0***	12,7±0,42***^^
ВЧД, мм.рт.ст	26,4±0,88	14,0±0,46***	10,5±0,35***^^
ЦПД, мм.рт.ст	61,2±2,0	84,3±2,8***	93,5±3,0***^
САД, мм.рт.ст	75,6±2,5	98,6±3,2***	110,3±3,6***^

Примечание: * - значимая разница по сравнению с исходным уровнем (* - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001). ^ - значимая разница по сравнению с 5-м днём (^ - p < 0,05; ^^ - p < 0,01; ^^ - p < 0,001).

М-эхопульсограмма (Р. %) составила 63,5±2,6, 30,4±2,3 и 12,7±1,5 в первый и 5-10 дни. После 10 дней лечения было выявлено снижение ВЧД и М-эхопульсограммы на 72,4% и 78,6% соответственно.

Тяжесть состояния по шкалам SAPS и APACHE II на день госпитализации оценивалась в 22 и 28 баллов, а летальность – в 63 и 56%. На фоне комплексной терапии препаратом Калген с течением времени клинические показатели улучшились на 30% (до 7–8 баллов) к 5-му дню. К концу 10-го дня они снизились до 7,8 и 8,2 баллов соответственно (вероятность летальности составила 8%), что свидетельствует об эффективности проводимой терапии. Под влиянием препарата Калген отмечено динамическое снижение показателей летальности по шкалам SAPS и APACHE II на всех этапах и, наоборот, положительная динамика ШГ.

Таблица 4

**Прогностические шкалы оценки тяжести общего состояния
пациента (APACHE II и SAPS) (n=40)**

Шкала	День	стандарт+калген	
		Балл	смертность %
SAPS	День 1	22,8±0,90	63,0
	День 5	16,5±0,66***	25,0
	День 10	8,3±0,33***^^	8,3
APACHE II	День 1	28,6±0,97	56,0
	День 5	15,4±0,58***	25,0
	День 10	7,2±0,25***^^	8,0

Примечание: * - значимая разница по сравнению с исходным уровнем (*** - $p < 0,001$). ^ - значимая разница по сравнению с 5-м днем (^^ - $p < 0,001$).

Исходно уровни интерлейкинов-1 β и 6 составляли 15,7±1,1 и 14,6±1,8, что в 2–3 раза выше нормы. На 5-е сутки динамика увеличилась на 38% и 39%, а на 10-е сутки ИЛ-1 β снизился на 72%, а ИЛ-6 – на 62% и нормализовался. Ингибирование противовоспалительных цитокинов под действием Калгена привело к ограничению нейровоспаления. Непропорциональное снижение уровня С-реактивного белка (71,3%) и увеличение динамики ИЛ-10 (51,7%) на фоне повышения уровня противовоспалительных цитокинов свидетельствуют о нейропротекторном потенциале Калгена.

Таблица 5

Динамика показателей воспаления (n=40)

Индикаторы\день	День 1	День 5	День 10
Интерлейкин-1 β пг / мл	15,7±0,50	9,6±0,30***	4,5±0,13***^^
Интерлейкин - 6 пг /мл	14,6±0,47	8,3±0,26***	5,6±0,17***^^
Интерлейкин - 10 пг/ мл	22,8±0,73	31,5±1,0***	35,4±1,1***^
СРБ мг/л	19,6±0,63	11,6±0,36***	5,3±0,17***^^

Примечание: * - значимая разница по сравнению с исходным уровнем (*** - $p < 0,001$).

^ - значимая разница по сравнению с 5-м днем (^ - $p < 0,05$; ^^ - $p < 0,001$).

Всем пациентам при поступлении и после терапии проводилась диагностическая МСКТ. Под влиянием препарата Кальген уменьшались плотность и размеры геморрагических очагов, патологические зоны быстрее рассасывались. По окончании терапии на МСКТ отмечалось динамическое снижение внутримозговой гипертензии и отека.

В нашем исследовании, помимо стандартной терапии, длительность терапии вторичного поражения головного мозга при полуумбральной ишемии под влиянием препарата Кальген составляла 8–13 дней. Среднее время пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии составило 9,6±0,3 дня. Длительность пребывания в клинике – 14,4±0,4 дня. Летальных исходов в стационаре не было. Социальная смерть (Аппалачский синдром) наблюдалась у 1 (2,5%) пациента.

Четвертая глава диссертации, озаглавленная «Сравнительный анализ эффектов и результатов стандартной терапии (группа 1) и стандартной терапии + тканевой калликреин (группа 2) в комплексном лечении пациентов с изолированной ЗЧМТ», подробно описывает результаты сравнения обеих групп. Первоначальная неврологическая оценка пациентов в группах по шкале ШГ составила $7,33 \pm 0,24$ и $6,62 \pm 0,23$, а потеря сознания соответствовала II степени комы. Максимальные и минимальные баллы по шкале ШГ в группе 1 пациентов составляли 5-12 баллов, а в группе 2 — 4-11 баллов. К концу стандартной терапии пациенты группы 1 постепенно улучшились до состояния ступора, в то время как у пациентов, получавших калликреин, наблюдалось лучшее состояние сознания как клинически, так и по шкале ШГ. К концу 10-го дня уровень сознания достиг 14,5 баллов ($P < 0,001$), что свидетельствует о почти полном восстановлении сознания.

Результаты показали, что исходные баллы по шкале SAPS и APACHE II в группе Каллидиногензы составили $22,2 \pm 1,2$ и $28,6 \pm 1,1$ балла соответственно, летальность — 63% и 56%. Эффект стандартной терапии составил $21,2 \pm 1,2$ и $27,6 \pm 1,0$ балла, летальность — 61% и 55%. Летальность пациентов снизилась с 61–63% (максимум) в начале терапии в обеих группах до 8–10% (минимум) в конце, что свидетельствует об эффективности стандартной терапии и Калгена в спасении жизни пациентов. На 5-й день комплексной терапии Калгеном наблюдалось улучшение клинической и индикативной шкал почти на 30% (8 баллов). Индексы SAPS и APACHE II снизились с 13 баллов в группе 1 до 13 и 20 баллов у пациентов группы 2 по сравнению с моментом поступления.

Таблица 6

Показатели тяжести и смертности между группами (n=80)

Шкала	День	Группа 1 (стандарт тер-я)		Группа 2 (калген)	
		Баллы смерть	%	Баллы смерть	%
SAPS	Исходный	$21,2 \pm 0,67$	61,0	$22,8 \pm 0,90$	63,0
	День 5	$17,4 \pm 0,60^{***}$	27,0	$16,5 \pm 0,66^{***}$	25,0
	День 5	$9,3 \pm 0,37^{***\wedge\wedge}$	10,3	$8,3 \pm 0,33^{***\wedge\wedge\&}$	8,3
APACHE II	Исходный	$27,6 \pm 0,89$	55,0	$28,6 \pm 0,97$	56,0
	День 5	$16,5 \pm 0,58^{***}$	25,0	$15,4 \pm 0,58^{***}$	25,0
	День 5	$10,4 \pm 0,35^{***\wedge\wedge}$	10,6	$7,2 \pm 0,25^{***\wedge\wedge\&\&\&}$	8,0

Примечание: * - значимая разница по сравнению с исходным уровнем (** - $p < 0,001$).

^ - значимая разница по сравнению с 5-м днем ($\wedge\wedge$ - $p < 0,001$).

& - значимая разница по сравнению с группой 1 (& - $p < 0,05$; &&& - $p < 0,001$).

В группе пациентов 1 максимальные значения М-эхопультсограммы (Р.%) и ВЧД (мм.рт.ст) составили $64,3 \pm 2,4$ и $27,5 \pm 2,5$ соответственно. Во 2 группе — $63,5 \pm 2,6$ и $26,5 \pm 2,6$. На 5–10-е сутки наблюдалось постепенное снижение вышеуказанных показателей до выраженных, умеренных и нормальных значений ВЧД. Важно отметить, что через 10 дней лечения показатели ВЧД и М-эхопультсограммы в обеих группах снизились по

сравнению с исходным уровнем (на 55,6 и 73,7% соответственно) и (на 59,8 и 78,6%).

Таблица 7

Межгрупповое исследование ЗЧМТ внутричерепного давления на фоне комплексной терапии, ЦПД, М-эхопульсограмма и динамика САД (n=80)

Инди- каторы	Этапы исследования					
	Группа 1 (стандарт тер-я)			Группа 2 (калген)		
	День 1	День 5	День 10	День 1	День 5	День 10
Р%, М-эхо пульсо-ма	64,3±2,1	34,4±1,1***	16,6±0,55***^	63,5±2,1	30,4±1,0***&	12,7±0,42***^&&&
ВЧД, мм.рт.ст	27,5±0,90	18,0±0,60***	13,5±0,45***^	26,4±0,88	14,0±0,46***&&&	10,5±0,35***^&&&
ЦПД, мм.рт.ст	60,2±2,0	82,4±2,7***	91,5±3,0***^	61,2±2,0	84,3±2,8***	93,5±3,0***^
САД, мм.вод.ст	77,3±2,6	99,3±3,2***	107,3±3,5***	75,6±2,5	98,6±3,2***	110,3±3,6***^

Примечание: * - значимая разница по сравнению с исходным уровнем (***) - $p < 0,001$.

^ - значимая разница по сравнению с 5-м днем (^ - $p < 0,05$; ^^ - $p < 0,01$; ^^ - $p < 0,001$).

& - значимая разница по сравнению с группой 1 (& - $p < 0,05$; &&& - $p < 0,001$).

В группе пациентов 1-й группы ЦПД увеличилось на 39,8 и 44,7% по сравнению с исходным результатом на 5-е и 10-е сутки, а во 2-й группе – на 42,4 и 45,9% соответственно. Параллельно с этим улучшилось САД в группах 1 и 2 по сравнению с исходным уровнем на 23,4 и 29,6% и 25,3 и 33,8% соответственно. Максимальный прирост показателей ЦПД к концу терапии составил $91,5 \pm 0,7$ и $93,5 \pm 0,5$ в группах 1 и 2. У пациентов, получавших Калген, наблюдалась стабилизация церебральной гемодинамики, что привело к увеличению кровообращения в очаге ишемии и зоне пенумбры.

У всех пациентов гемоконцентрация до терапии – Ht 39–41%, после терапии – 31–35%, достигнута гемодилюция. При анализе ВСК исходно отмечалась повышенная вязкость крови, которая в динамике нормализовалась. В группе стандартной терапии лейкоциты и ЭЧТ снизились на 38,2% и 52,6% на 10-е сутки по сравнению с исходными значениями, под влиянием препарата Калген – на 54% и 70,6%. Лимфоциты увеличились в 1,3 и 1,8 раза на 5-е и 10-е сутки по сравнению с первыми сутками, а в группе Калген – в 1,7 и 2,5 раза. Под влиянием препарата Калген наблюдалось уменьшение воспалительного процесса и параллельное улучшение состояния иммунной системы, что превосходило показатели группы 1.

АЧТВ составил $30,8 \pm 1,3$ и $28,8 \pm 1,3$ в группах 1 и 2. Динамика изменений в ходе терапии в группах 1 и 2 составила 9,53 и 17,1% на 5-й и 10-й дни, и 27,1 и 35,3% на 5-й и 10-й дни соответственно. По сравнению с исходными значениями, к концу терапии МНО увеличился на 11,2% в группе 1 и на 20,5% в группе 2. Параллельно с этим снизился ПТИ на 21,3 и

22,3% на 5-й день и на 26,7 и 30,2% на 10-й день в обеих группах. Показатели ПТИ свидетельствовали о наличии I стадии риска тромбоза и нормализовались к концу исследования.

Таблица 8

Динамика изучаемых клинико-лабораторных показателей (n=80)

Инди- каторы	Этапы исследования					
	Группа 1 (стандарт тер-я) n=40			Группа 2 (калген) n=40		
	День 1	День 5	День 10	День 1	День 5	День 10
Нб, g/l	113,3±3,7	105,5±3,2	100,2±3,4*	115,5±3,8	94,7±3,1***&	104,3±3,3*^
Нт, %	41,4±1,4	38,4±1,2	34,5±1,1**^	39,7±1,3	34,5±1,1**&	31,6±1,0***^
ВСК, min	3:20-3:50	4:05-4:50***	4:28-5:05***	3:16-3:54	4:15-4:55***	4:35-5:25***
Эрит-т 10*12 /л	3,9±0,12	3,6±0,11*	3,4±0,12*	3,5±0,13&	3,2±0,11*&	3,3±0,12
Лей-т 10*6 /л	14,4±0,46	12,3±0,41**	9,6±0,30***^^	15,7±0,53	10,3±0,34***&&	7,4±0,24***^^&&&
Лим-т %	10,4±0,34	15,3±0,50***	20,5±0,67***^^	9,5±0,31&	17,7±0,59***&&	26,5±0,93***^^&&&
Ней-л%	74,3±2,4	68,7±2,3	66,5±2,2*	63,4±2,1&&	66,6±2,3	70,5±2,4*
ЭЧТ mm /час	19,4±0,64	16,5±0,53**	14,3±0,47***^^	20,2±0,67	15,4±0,50***	8,3±0,28***^^&&&

Примечание: * - значимая разница по сравнению с исходным уровнем (* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001).

^ - значимая разница по сравнению с 5-м днем (^ - p<0,05; ^^ - p<0,01; ^^ - p<0,001).

& - значимая разница по сравнению с группой 1 (& - p<0,05; && - p<0,01; &&& - p<0,001).

Таблица 9

Динамика показателей коагулограммы (n=80)

Инди- каторы	Этапы исследования					
	Группа 1 (стандарт тер-я) n=40			Группа 2 (калген) n=40		
	День 1	День 5	День 10	День 1	День 5	День 10
АЧТВ	30,8±1,0	33,3±1,1	36,0±1,2**	28,8±0,94	36,3±1,2***&	39,0±1,3***
МНО	0,88±0,02	0,94±0,03	0,98±0,04*	0,90±0,04	0,98±0,04	1,09±0,03**^&
Фибриноген mg%	525,7±17,2	472,3±15,4*	400,9±13,4***^^	500,7±16,7	372,3±12,1***&&&	305,9±10,4***^^&&&
Д-димер ng/ml	530,7±17,4	465,8±15,6*	398,5±13,2***^^	525,7±17,3	325,8±11,0***&&&	205,5±6,8***^^&&&
Тром-цит 10*9/л	220,9±7,2	199,6±6,5*	191,5±6,3**	210,9±7,0	196,6±6,6	192,5±6,1*
ПТИ, %	123,0±4,0	97,3±3,2***	90,5±3,0***	122,0±4,1	95,3±3,1***	85,5±2,8***^

Примечание: * - значимая разница по сравнению с исходным уровнем (* - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001).^ - значимая разница по сравнению с 5-м днем (^ - p<0,05; ^^ - p<0,01; ^^ - p<0,001).

& - значимая разница по сравнению с группой 1 (& - p<0,05; && - p<0,01; &&& - p<0,001).

У пациентов первой группы показатели фибриногена и Д-димера при первичном анализе составили 525,7±10,1 и 530,7±21,1 соответственно, и на 5-е сутки улучшились по сравнению с исходными значениями на 10,34 и 13,04%, а на 10-е сутки – на 23,87 и 25,43%. У пациентов, получавших Калген, исходно они составляли 500,7±10,1 и 525,7±21,1, а на 5-е сутки

снизились на 23 и 27%, а на 10-е сутки – на 38 и 61%. Это снижает риск развития осложнений в виде окклюзионно-обтурационных блокад сосудов жизненно важных органов. Следует отметить, что в обеих группах фибриноген и Д-димер у пожилых людей (старше 50 лет) составили $570,9 \pm 33,6$ и $550,3 \pm 18,2$ соответственно, а у молодых (18–40 лет) – $520,4 \pm 25,4$ и $510,9 \pm 14,8$, что означает, что риск тромбоэмболии у пожилых людей значительно выше и критичнее, чем у молодых. Кальген способствовал дальнейшему снижению этого риска.

Биохимические лабораторные показатели: осмолярность натрия и плазмы крови были изомолярными на всех этапах, не выходили за пределы физиологических норм в обеих группах, признаков эндогенной интоксикации не отмечено.

Результаты показывают улучшение клинико-лабораторных данных в динамике в обеих группах. С помощью инфузионной терапии (30–40 мл/кг/сут) в течение первых 24 часов показатели ЦВД нормализовались и поддерживались на уровне 80–100 мм рт. ст. В составе инфузионной терапии использовались кристаллоиды и коллоиды, что улучшило реологические свойства крови и устранило гиповолемию.

Таблица 10

Биохимический анализ, динамика натрия и осмолярность плазмы n=80

Инди- каторы	Этапы исследования					
	Группа 1 (стандарт тер-я) n=40			Группа 2 (калген)n=40		
	День 1	День 5	День 10	День 1	День 5	День 10
Общий белок, г/л	$66,3 \pm 2,1$	$62,3 \pm 2,0$	$59,9 \pm 2,0^*$	$62,3 \pm 2,2$	$59,3 \pm 2,0$	$62,8 \pm 2,1$
Глюкоза, ммоль/л	$4,7 \pm 0,22$	$5,6 \pm 0,18^{**}$	$5,5 \pm 0,17^{**}$	$6,9 \pm 0,23$	$5,6 \pm 0,19^{***}$	$5,5 \pm 0,20^{***}$
Креатинин, ммоль/л	$90,6 \pm 3,0$	$84,7 \pm 2,9$	$79,5 \pm 2,7^*$	$88,6 \pm 2,9$	$85,7 \pm 2,8$	$78,8 \pm 2,6^*$
Мочевина, ммоль/л	$5,06 \pm 0,21$	$6,9 \pm 0,23^{***}$	$7,05 \pm 0,24^{***}$	$5,8 \pm 0,20^{\&}$	$6,8 \pm 0,22^{**}$	$7,1 \pm 0,23^{***}$
АЛТ, ед.	$1,06 \pm 0,04$	$0,71 \pm 0,02^{***}$	$0,65 \pm 0,02^{***}$	$1,02 \pm 0,03$	$0,78 \pm 0,03^{***}$	$0,55 \pm 0,02^{***\wedge\wedge\&\&}$
АСТ, ед.	$0,87 \pm 0,05$	$0,66 \pm 0,01^{***}$	$0,44 \pm 0,01^{***}$	$0,80 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,02^{***}$	$0,30 \pm 0,01^{***\wedge\wedge\&\&}$
Na, ммоль/л	$139,8 \pm 4,7$	$142,6 \pm 4,7$	$145,8 \pm 5,0$	$140,8 \pm 4,6$	$144,4 \pm 4,6$	$146,5 \pm 4,7$
Осмол-сть плазмы, мОсм/л	$279,9 \pm 9,3$	$282,6 \pm 9,1$	$287,9 \pm 9,4$	$281,9 \pm 9,5$	$284,9 \pm 9,3$	$285,9 \pm 9,2$

Примечание: * - значимая разница по сравнению с исходным уровнем (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$). ^ - значимая разница по сравнению с 5-м днем (^ - $p < 0,05$; ^^ - $p < 0,01$; ^^^ - $p < 0,001$). & - значимая разница по сравнению с группой 1 (& - $p < 0,05$; && - $p < 0,01$; &&& - $p < 0,001$).

SpO₂ в группах 1–2 исходно отмечалась гипоксия на уровне $93,4 \pm 3,8$ и $82,6 \pm 3,7$, а в конце лечения сатурация крови и транспорт кислорода улучшились и увеличились до $98,0 \pm 1,4$, что позволило вернуться из гипоксического состояния в норму. В группах 1–2 исходное ЧСС составляло

тахикардию $99,1 \pm 2,8$ и $114,3 \pm 7,2$ мм рт. ст., после терапии наблюдалась нормокардия. На фоне инфузионной и вазопрессорной терапии наблюдалось улучшение систолического и диастолического артериального давления и достижение нормотензии. В ходе исследования влияние препарата Калген достоверно улучшило показатели церебральной перфузии и нормализовало церебральную циркуляцию в зонах ишемии.

Таблица 11

Анализ гемодинамических показателей на этапах терапии (n=80)

Инди- каторы	Этапы исследования					
	Группа 1 (стандарт тер-я) n=40			Группа 2 (калген) n=40		
	Исходный	День 5	День 10	Исходный	День 5	День 10
ЧСС	99,1±3,3	88,5±2,9*	73,6±2,4***^	114,3±3,8&	80,4±2,6***&	75,6±2,5***
АД сис мм.рт.ст	109,7±3,6	118,6±3,9	128,2±3,7	107,7±3,6	119,6±3,6*	130,1±4,2 ***^&
АД. диас мм.рт.ст	61,1±2,1	82,3±2,5***	89,5±2,7***^	60,1±2,0	85,3±2,8***	92,4±2,9***
ЦВД, мм.вод.ст	4,1±0,14	7,7±0,25***	9,0±0,30***^	20,1±0,67 &&&	93,4±3,0 ***&&&	97,0±3,2 ***&&&
SpO₂, %	93,4±1,2	97,4±0,58**	98,4±0,39***	82,6±2,1 &&&	98,6±0,39***	98,0±0,50***

Примечание: * - значимая разница по сравнению с исходным уровнем (* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$). ^ - значимая разница по сравнению с 5-м днем (^ - $p < 0,05$; ^^ - $p < 0,01$). & - значимая разница по сравнению с группой 1 (& - $p < 0,05$; &&& - $p < 0,001$).

Таблица 12

Сравнительный анализ показателей воспаления между группами (n=80)

Инди- каторы	Этапы исследования					
	Группа 1 (стандарт тер-я) n=40			Группа 2 (калген)n=40		
	День 1	День 5	День 10	День 1	День 5	День 10
ИЛ-1 β пг/мл	13,4±0,43	10,2±0,36***	6,4±0,20 ***^	15,7±0,51&	9,6±0,30***	4,5±0,14 ***^&&&
ИЛ –6 пг/мл	15,2±0,50	11,4±0,38***	8,6±0,26 ***^	14,6±0,48	8,3±0,26 ***&&&	5,6±0,17 ***^&&&
ИЛ -10 пг/мл	21,5±0,70	25,6±0,82**	31,7±1,1 ***^	22,8±0,74	31,5±1,0 ***&&&	35,4±1,2 ***^&
СРБ мг/л	17,2±0,56	13,7±0,43***	8,4±0,27 ***^	19,6±0,56&	11,6±0,38 ***&	5,3±0,16 ***^&&&

Примечание: * - разница по сравнению с исходными показателями является значимой (***- $p < 0.001$). ^ - разница по сравнению с показателями на 5-й день является значимой (^- $p < 0.05$; ^^ - $p < 0.001$). & - разница по сравнению с показателями группы 1 является значимой (&- $p < 0.05$; &&- $p < 0.01$; &&&- $p < 0.001$).

У пациентов группы стандартной терапии исходно уровень интерлейкинов-1β и 6 составлял $13,4 \pm 1,5$ и $15,2 \pm 1,8$, что соответствовало патологическому состоянию. На 5-е и 10-е сутки динамика ИЛ-1β снизилась на 21% и 51%, а ИЛ-6 – на 24,2% и 45,9%. До начала терапии препаратом

Калген уровень интерлейкинов-1 β и 6 был в 2–3 раза выше нормы. На 5-е сутки динамика снизилась до 38% и 39%. К 10-м суткам уровень ИЛ-1 β снизился на 72%, а ИЛ-6 – на 62%, вернувшись к норме. При этом к концу терапии уровень С-реактивного белка снизился на 51,2% и 71,8% в группах 1 и 2 соответственно, а уровень ИЛ-10 увеличился на 42,5% и 51,7%. Цитокины блокируют нейровоспаление на фоне стандартной терапии и действие коллагена, а повышение уровня противовоспалительных цитокинов имеет протективное значение для клеток головного мозга.

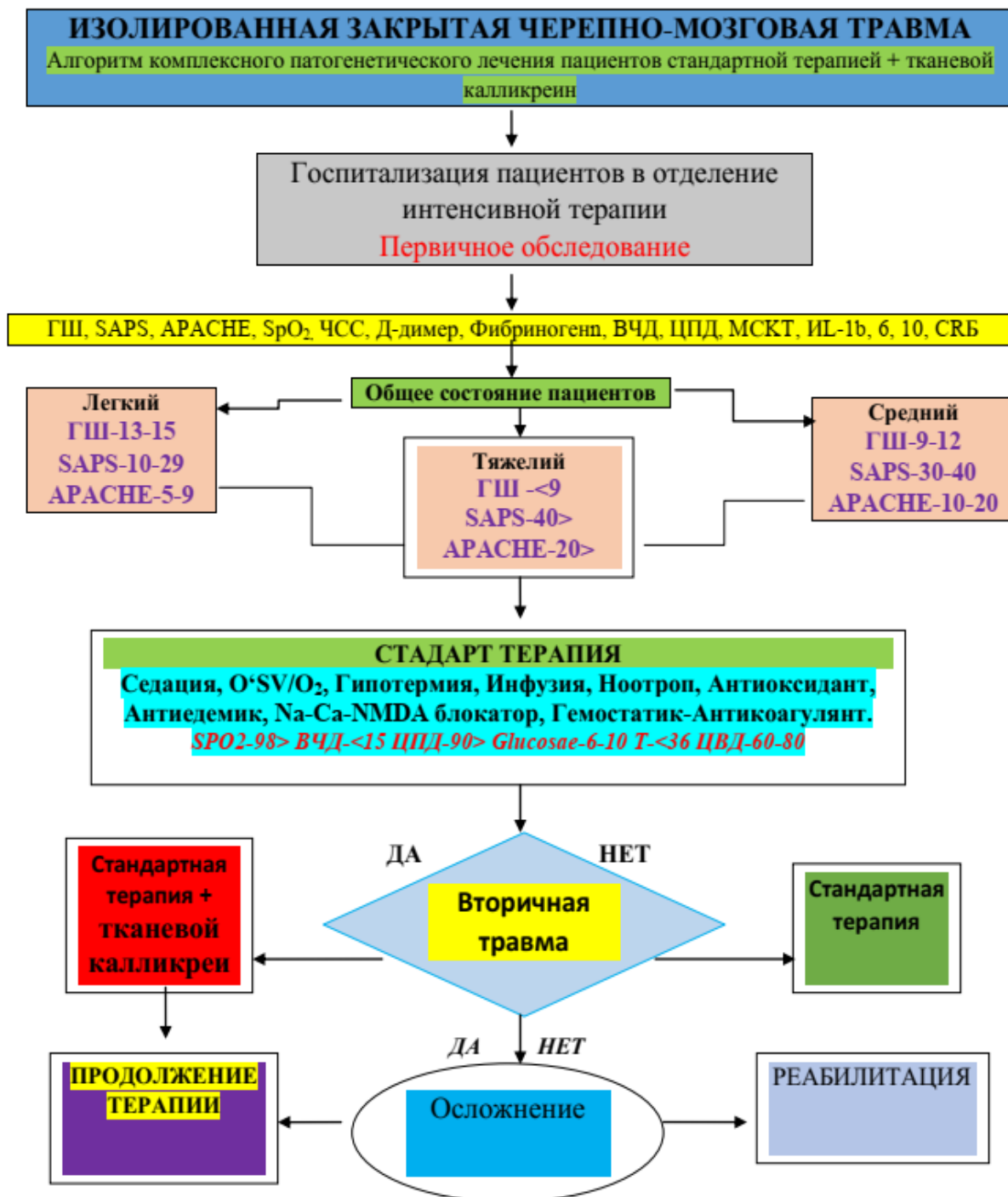


Рис. 2. Алгоритм лечения

Видно, что среднестатистическое время пребывания в отделении интенсивной терапии исследуемых пациентов составило $13,4 \pm 0,4$ дня в первой группе и $9,6 \pm 0,3$ дня во второй группе, что почти на 4 дня меньше.

ВЫВОДЫ

На основании результатов диссертационной работы на соискание степени доктора философии (PhD) в области медицинских наук по теме **«Роль тканевого калликреина в комплексном лечении пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой»** были представлены следующие выводы.

1. Согласно шкалам SAPS и APACHE II, уровень смертности среди пациентов на момент поступления составлял приблизительно 63 и 56 % соответственно. К концу 10-го дня вероятность смерти у пациентов, находящихся под воздействием Кальгена, снизилась до 8 %, стандартная терапия + Каллидиногенез оказали явное влияние на выживаемость пациентов и повысили эффективность лечения ЗЧМТ.

2. К 10-му дню воспалительного заболевания кишечника уровень ИЛ-1 β снизился на 72%, ИЛ-6 — на 62%, а С-реактивного белка — на 71,3%, после чего вернулся к норме. Снижение уровня провоспалительных цитокинов под действием Кальгена привело к подавлению нейровоспаления. В то же время, к концу терапии наблюдалось увеличение динамики ИЛ-10 на 51,7%. Подавление противовоспалительных медиаторов и увеличение уровня антагонистических цитокинов свидетельствуют о том, что Кальген обладает противовоспалительными, нейропротекторными и иммуносупрессивными свойствами.

3. Стандартная терапия + введение тканевого калликреина через 3-4 дня приводит к гемодилюции (снижение уровня фибриногена и Д-димера на 38 и 61% к 10-му дню по сравнению с исходным днем) и улучшению мозгового кровотока, что положительно влияет на гемостаз и гемостатическую систему пациентов и повышает эффективность лечения при изолированной ЗЧМТ. Калликреин снижает риск тромбоэмболических осложнений при применении у пациентов с ЗЧМТ.

4. При изолированном повреждении головного мозга применение Кальгена в сочетании с гиперосмолярными растворами, входящими в стандартную терапию, оказывает более выраженное и длительное положительное воздействие на индекс массы тела и более эффективно, чем другие методы лечения на основе стандартной терапии. Улучшение показателей церебральной перфузии на 25,3 и 33,8% соответственно по сравнению с исходным результатом на 5 и 10 дни привело к ускорению микроциркуляции в ишемизированной области головного мозга и уменьшению вторичного повреждения головного мозга. Одновременно это привело к подавлению апоптоза, окислительного стресса, эксайтотоксичности и улучшению регенеративных процессов.

5. Средний балл по шкале комы Глазго у пациентов групп 1 и 2 соответствовал коме II степени. В группе стандартной терапии на 10-й день лечения уровень сознания вернулся к состоянию умеренного ступора. К концу 10-го дня после применения Кальгена в комплексной терапии уровень сознания достиг 14,5 баллов, что свидетельствует о почти полном восстановлении сознания. Тканевые калликреины привели к быстрому восстановлению сознания у пациентов, уменьшению неврологических осложнений и восстановлению дефицитов. Среднее статистическое время пребывания в отделении интенсивной терапии у исследуемых пациентов составило $13,4 \pm 0,44$ дня в первой группе и $9,6 \pm 0,32$ дня во второй группе. Тканевой калликреин (Кальген) повышает эффективность терапии у пациентов с изолированной ЗЧМТ, сокращает продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии на 23,0% по сравнению со стандартной терапией и экономит государственный бюджет.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc.06/2025.27.12.Tib.01.07.
AT THE TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY**

TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY

KENJAYEV LAZIZJON TOKHIROVICH

**STUDY OF THE RHESUS SYSTEM GENOTYPE AND
IMMUNOGLOBULIN COMPOSITION IN RH-NEGATIVE
PREGNANT WOMEN**

14.00.37 – Anesthesiology and reanimatology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2026

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered in the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for №B2024.2.PhD/Tib4756.

The dissertation was prepared at the Tashkent State Medical University.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tashmeduni.uz) and on the website of “ZiyoNet” information- educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser: **Ibragimov Nematjon Komiljonovich**
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Official opponents: **Sharipova Visolat Khamzaevna**
Doctor of Medical Sciences, Professor
Khaidarov Kambarali Imomalievich
Doctor of Medical Sciences

Leading organization: **Samarkand state medical university**

The defense of the dissertation will take place on «____» _____ 2026 y., at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.06/2025.27.12.Tib.01.07. at the Tashkent state medical university (Address: 100109, Tashkent city, Almazar district, Farabi Street, house 2 Tel: (+99878) 150–78–25; Fax: (+99878) 150–78–28; email: info@tashmeduni.uz, Tashkent state medical university)

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent state medical university, (registered No.____), (Address: 100109, Tashkent city, Almazar district, Farabi Street, house 2 Tel: (+99878) 150–78–25).

Abstract of the dissertation sent out on «____» _____ 2026 year.

(mailing report №.____ on «____» _____ 2026 year).

U.S. Ismailov

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

A.A. Irnazarov

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

K.J. Matmurotov

Deputy Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

INTRODUCTION (abstract of the dissertation of the PhD)

The aim of the study is to optimize treatment outcomes by using tissue kallikrein in the complex treatment of patients with closed head injury.

The study subjects were 80 patients aged 18 to 82 years with isolated closed head injuries in the neurosurgery and surgical resuscitation departments No. 1 and 2 of the Tashkent State Medical University Multidisciplinary Hospital during 2021-2024, and the control group included 40 patients who received standard treatment.

The scientific novelty consists of the following:

the anti-inflammatory, neurochemical and immunostimulatory effect of kallidinogenase has been proven by reducing proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6 and CRP) and increasing the mediator of inflammation antagonist (IL-10) in the acute phase of isolated closed head injury of various degrees;

the use of anticoagulants and tissue kallikrein as part of standard therapy in patients with isolated closed head injury after 3-4 days of stabilization of vital signs is justified in order to reduce the risk of thromboembolic complications by eliminating platelet aggregation and hypercoagulation (fibrinogen and d-dimer regression);

hemodynamic parameters of the brain in patients with isolated closed head injury. The hyperosmolar solutions included in the standard therapy of Kalgen significantly reduce intracranial pressure and correspondingly improve cerebral perfusion pressure, which is based on the acceleration of microcirculation in the ischemic area of the brain, which is a positive treatment regimen for secondary brain injury processes (apoptosis, oxidative stress, excitotoxicity);

there is a direct correlation between the severity and mortality of patients with isolated closed head injury according to the APACHE and SAPS II scales, the degree of decrease in the duration of stay in the intensive care unit, and the recovery of consciousness according to the Glasgow scale, which proves the pathogenetically justified use of Kallidinogenase in the treatment of brain injury.

Implementation of research results. Scientific results obtained on improving the role of tissue kallikrein in the complex treatment of patients with isolated closed head injury:

the first scientific novelty: the proposals on the proven anti-inflammatory, neurochemical and immunostimulatory effect of kallidinogenase, which reduces proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6 and CRP) in the systemic inflammatory response syndrome and increases the mediator of inflammation (IL-10) in the acute period of various degrees of isolated closed brain injury, were incorporated into the content of the methodological recommendation «Effectiveness of tissue kallikrein in intensive therapy of closed brain injury», approved by the Coordinating Expert Council of Tashkent State Medical University on September 21, 2023 under No. 09-23/123-t. This proposal was put into practice by the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care No. 41/1 dated April 5, 2024, the Gulistan District Medical Association of Syrdarya Region No. 4049-9-124-TB/2024 dated April 5, 2024, and the Multidisciplinary Hospital of Tashkent

State Medical University No. 77 dated April 29, 2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 31/12 dated December 17, 2025). *Social effectiveness*: the effectiveness of the anti-inflammatory, neurochemical and immunostimulatory use of kallidinogenase in the acute phase of various degrees of isolated closed head injury, as a result of reducing the amount of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6 and CRP) in the systemic inflammatory response syndrome and increasing the mediator of inflammation (IL-10), allows us to choose treatment tactics. *Economic efficiency*: for the treatment of systemic inflammation in the acute phase of isolated closed head injury of various degrees, the use of standard therapy with kallidinogenase reduced the duration of hospitalization of patients from 13 to 9 days, the cost of one-day treatment, the effect of blocking the neuroinflammatory cytokine attack, i.e., its hyperproduction, reduced the length of stay of patients in intensive care (4 days), the cost of inpatient treatment in one-day intensive care was 912,000 UZS, total costs in group 1 were 12,220,800 $\pm$ 364,800 UZS, total costs in group 2 were 8,755,200 $\pm$ 273,600 UZS, average savings were 3,465,200 UZS, and budget savings were 138,608,000 UZS;

the second scientific novelty: the proposals on the justification of the procedure for the use of anticoagulants and tissue kallikrein as part of standard therapy in patients with isolated closed brain injury 3-4 days after stabilization of vital signs, reducing the risk of thromboembolic complications by eliminating platelet aggregation and hypercoagulation (fibrinogen and D-dimer regression), were incorporated into the content of the methodological recommendation «Effectiveness of tissue kallikrein in intensive therapy of closed brain injury», approved by the Coordinating Expert Council of Tashkent State Medical University on September 21, 2023 under No. 09-23/123-t. This proposal was put into practice by the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care No. 41/1 dated April 5, 2024, the Gulistan District Medical Association of Syrdarya Region No. 4049-9-124-TB/2024 dated April 5, 2024, and the Multidisciplinary Hospital of Tashkent State Medical University No. 77 dated April 29, 2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 31/12 dated December 17, 2025). *Social effectiveness*: the use of anticoagulants and tissue kallikrein as part of standard therapy in patients with isolated closed head injury after 3-4 days of treatment after stabilization of vital signs reduces the risk of thromboembolic complications by eliminating platelet aggregation and hypercoagulation (fibrinogen and D-dimer regression), in patients after brain injuries, mainly due to persistent disorders of blood hemorheology (phase 1 of DIKS syndrome - decreased blood clotting and platelet aggregation), negative consequences (mesenteric thrombosis, TELA, myocardial infarction, ischemic stroke, arteriovenous thrombosis), anticoagulant therapy and tissue kallikrein reduce the risk of thromboembolic complications, and improve the quality of life of patients by preventing disability and improving social quality of life. *Economic efficiency*: The use of Kalgen, due to the mechanism of inhibition of hypercoagulable states in brain injuries, allowed to reduce the number of days of therapy in the surgical intensive care unit for patients, the average stay

in the intensive care unit in group 1 was 13.4 ± 0.44 days and in group 2 9.6 ± 0.32 days, patients under the influence of Kalgen were treated in intensive care for 4 days less, the average cost of food and medicines per day was 1,000,000 UZS, the total cost in the standard therapy group was $13,400,000 \pm 400,000$ UZS, the total cost in the kallidinogenase group was $9,600,000 \pm 300,000$ UZS, and the average savings were $3,800,000 \pm 100,000$ UZS;

third scientific novelty: hemodynamic parameters of the brain in patients with isolated closed head injury. The proposals on the basis of the fact that hyperosmolar solutions included in the standard therapy of Kalgen significantly reduce intracranial pressure and correspondingly improve cerebral perfusion pressure, and the acceleration of microcirculation in the ischemic area of the brain, are the basis for the positive treatment of secondary brain injury processes (apoptosis, oxidative stress, excitotoxicity) are incorporated into the content of the methodological recommendation «Effectiveness of tissue kallikrein in intensive therapy of closed head injury», approved by the Coordinating Expert Council of Tashkent State Medical University on September 21, 2023 under No. 09-23/123-t. This proposal was put into practice by the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care No. 41/1 dated April 5, 2024, the Gulistan District Medical Association of Syrdarya Region No. 4049-9-124-TB/2024 dated April 5, 2024, and the Multidisciplinary Hospital of Tashkent State Medical University No. 77 dated April 29, 2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 31/12 dated December 17, 2025). *Social effectiveness:* in the first days after closed head injuries, the risk of brain edema increases and adverse conditions in dislocation syndrome (congestion of the medulla oblongata, respiratory and cardiovascular dysfunction, seizures) are observed. Hyperosmolar and hypertonic solutions and kallidinogenase as part of standard therapy prevent such complications, help improve the quality of life by reducing the need for social protection, and allow choosing treatment tactics aimed at improving the condition of patients. *Economic effectiveness:* the use of kallidinogenase on the basis of standard therapy increases perfusion by reducing intracranial hypertension based on neuroinjury, by reducing the day of therapy in the intensive care unit, the average length of stay in the intensive care unit of group 1 is 13.4 ± 0.44 days and 9.6 ± 0.32 days in group 2, the day of treatment of brain injuries in intensive care under Calgen effect by reducing by 23%, the cost of inpatient treatment in intensive care for one day is 912,000 UZS, the total costs in group 1 are $1,2220,800 \pm 364,800$ UZS, the total costs in group 2 are $8,755,200 \pm 273,600$ UZS, the average amount saved is 3,465,200 UZS, budget funds saving 138608000 UZS allowed.

fourth scientific novelty: the direct correlation between the severity and mortality of patients with isolated closed head injury according to the APACHE and SAPS II scales, the degree of decrease in the length of stay in the intensive care unit, and the recovery of consciousness according to the Glasgow scale, which proves the pathogenetic justification of the use of kallidinogenase in the treatment of head injury, was incorporated into the content of the methodological recommendation «Effectiveness of tissue kallikrein in intensive care of closed head

injury», approved by the Coordinating Expert Council of Tashkent State Medical University on September 21, 2023 under No. 09-23/123-t. This proposal was put into practice by the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care No. 41/1 dated April 5, 2024, the Gulistan District Medical Association of Syrdarya Region No. 4049-9-124-TB/2024 dated April 5, 2024, and the Multidisciplinary Hospital of Tashkent State Medical University No. 77 dated April 29, 2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 31/12 dated December 17, 2025). *Social effectiveness*: the negative consequences of neurological deficits in patients diagnosed with brain injuries include impaired consciousness, paresis, plegia, sensorimotor aphasia, dysarthria, and psychomotor agitation. Tissue kallikrein, which is part of standard therapy, reduces the above, preventing disability and protecting relatives from dependence. *Economic effectiveness*. The use of Kallidinogenase in standard treatment of neurological conditions in brain injuries by improving the neurogenesis process reduced the number of days of treatment of patients in the neurosurgical department, which was an average of 19.4 ± 0.6 days in the neurosurgical department of group 1 and 14.4 ± 0.4 days in the Kalgen group. Treatment in a single-day neurosurgical department saved 350,000 UZS, total costs in the standard therapy group were $6,790,000 \pm 210,000$ UZS, total costs in-group 2 were $5,040,000 \pm 140,000$ UZS, average savings were 1,400,000 UZS.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, a conclusion, and a list of references. The volume of the dissertation is 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Avakov V.E., Ibragimov N.K., Murotov TM.N., Kenjaev L.T., Djumabaev R. Pathophysiology and differentiated hyperosmolarity therapy in cerebral edema in patients with craniocerebral injury // International Journal of Pharmaceutical Research. – 2020. – Vol. 12, Issue 2. – P. 170–194. – DOI: <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.02.0026>. (14.00.00; (3) Scopus).

<https://elibrary.ru/item.asp?id=43243281&ysclid=mqs5kk80gg26790609>

2. Avakov V.E., Ibragimov N.K., Murotov TM.N., Kenjaev L.T., Naubetova S.D., Juraqulov A.Q., Durdiev H.U. Kallidinogenase (Tissue Kallikrein) in complex therapy in patients with isolated closed traumatic brain injury // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2022. – Vol. 12, No. 4. – P. 418–423. – DOI: 10.5923/j.ajmms.20221204.10. (14.00.00; №2).

<http://article.sapub.org/10.5923.j.ajmms.20221204.10.html>

3. Аваков В.Е., Кенжаев Л.Т., Наубетова С.Д. Влияние мочевой каллидиногеназы (калген) в терапии у пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2022. – С. 200–201. (14.00.00; №13).

<https://ttaa.tma.uz/vestnik-pdf/2022/ttaa-2022-special-issue-termez.pdf>

4. Кенжаев Л.Т. Влияние тканевого калликреина на церебральную защиту и нейровоспаление у пациентов отделения интенсивной терапии с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2025. – № 7. – С. 115–120. (14.00.00; №13).

<https://journals.tnmu.uz/index.php/ota/issue/view/193/290>

5. Kenjaev L.T. Study of the effectiveness of tissue kallikrein on the blood coagulation system, neurological status and cardiovascular system functions in patients with isolated closed head injury // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2025. – № 8. – P. 150–153. (14.00.00; №13).

<https://journals.tnmu.uz/index.php/ota/issue/view/194/291>

6. Аваков В.Е., Ибрагимов Н.К., Кенжаев Л.Т., Журакулов А.К., Наубетова С.Д. Влияние препарата каллидиногеназы на гемостаз, когнитивные функции и показатели гемодинамики при изолированной закрытой черепно-мозговой травме // Медицинский журнал молодых ученых. – 2023. – № 2 (07). – С. 87–94. (14.00.00; ОАК, 03.06.2023, №338/5).

<https://repository.tma.uz/jspui/bitstream/1/3993/1/11.pdf>

7. Kenjaev L.T. Evaluation of the effectiveness of urinary kallidinogenase (tissue kallikrein) in the complex therapy of patients with isolated closed traumatic brain injury // World Bulletin of Public Health. – 2022. – Vol. 14. – P. 69–74. – URL: <https://www.scholarexpress.net>. (14.00.00; (14) ResearchBib IF: 10.99/2025).

<https://media.neliti.com/media/publications/678676-evaluation-of-the-effectiveness-of-urina-35a91673.pdf>

8. Аваков В.Е., Ибрагимов Н.К., Кенжаев Л.Т., Журакулов А.К., Наубетова С.Д., Шарапав М.М., Дурдиев Х.У. Роль тканевого калликреина в системе свертывания крови у пострадавших с закрытой черепно-мозговой травмой // Research Focus. – 2022. – С. 201–207. – DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7183917>. (14.00.00; ОАК, 13.06.2025, №371/5).

<https://cyberleninka.ru/article/n/rol-tkanevogo-kallikreina-v-sisteme-svertyvaniya-krovi-u-postradavshih-s-zakrytoy-cherepno-mozgovoy-travmoy/viewer>

9. Kenjaev L.T., Ibragimov N.K., Muhammadova M.B. Analysis of the effect of kallidinogenase on the severity of isolated closed head injury, prognosis of death, consciousness, and brain edema // International Journal of European Research Output. – 2025. – Vol. 4, No. 10. – P. 342–351. (14.00.00; (14) ResearchBib IF: 12.34/2024).

<http://ijero.co.uk/index.php/ijero/article/view/1212>

10. Ibragimov N.K., Kenjaev L.T. Yopiq bosh miya jarohatlar bilan kasallangan bemorlarda ikkilamchi neyroproteksiyaning patogenetik tamoyillari // Research Focus. – 2025. – Vol. 4, Issue 2. – B. 123–136. – DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.15011072>. (14.00.00; ОАК, 13.06.2025, №371/5).

<https://cyberleninka.ru/article/n/yopiq-bosh-miya-jarohatlar-bilan-kasallangan-bemorlarda-ikkilamchi-neyroproteksiyaning-patogenetik-tamoyillari-sharh-maqolasi>

11. Кенжаев Л.Т., Мухаммадова М.Б. Роль тканевого калликреина в нейропротекции и нейровоспалении у больных с изолированной черепно-мозговой травмой // Open Herald: Periodical of Methodical Research. – 2024. – Vol. 2, Issue 11. – С. 3–11. (14.00.00; ResearchBib; DOAJ; Asian Education Index).

<https://academiaone.org/index.php/6/article/download/1003/837/1809>

II бўлим (II часть; II part)

12. Murotov TM.N, Kenjaev L.T. The effect of the drug kallidinogenase on hemodynamic parameters and severity in patients with isolated closed traumatic brain injury. // Innovative Developments in Sciences, Education and Humanities Hosted New York, USA <https://econferencezone.org> April 28 2022. – P.144-150.

<https://econferencezone.org/index.php/ecz/article/view/549/485>

13. Кенжаев Л.Т. Эффективность тканевого калликреина в процессе нейровоспаления у больных с закрытой черепно-мозговой травмой. УДК-61. // Актуальные вопросы современной науки. Сборник статей VI Международной научно-практической конференции. 20.04.2023. – С.61-62.

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50749585>

14. Avakov V.E., Ibragimov N.K., Kenjaev L.T. “Yopiq bosh miya jarohatlanishining intensiv terapiyasida to‘qima kallikreinining samaradorligi” // Uslubiy tavsiyanoma «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi» Toshkent - 2023 y.

15. Кенжаев Л.Т, Ибрагимов Н. К, Журакулов А. К. Каллидиногеназа (тканевой калликреин) в комплексной терапии у пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой. // Хирургия Узбекистана. – 2022. – №2-94. – С.221.

<https://drive.google.com/file/d/12hPBTfXhIGDC6Cxc3QdUGF8j3xs4bae/view>

16. Аваков В.Е., Кенжаев Л.Т. Изучить влияние препарата каллидиногеназы на гемостаз, когнитивные функции и показатели гемодинамики при изолированной закрытой черепно-мозговой травмой. // Profilaktik tibbiyotda yuqori innovatsion texnologiyalarni qo'llash. – Андижон 2022. – С.183.

<https://adti.uz/uploads/faoliyat/ADTI%202022%20yilgi%20Profilaktik%20tibbiyot%20to'plami.pdf>

17. Ibragimov N.K, Kenjaev L.T, Murotov TM.N. The role of human urine kallidinogenase in optimal therapy of patients with isolated closed traumatic brain injury. // Tibbiyotning dolzarb mavzulariga ilmiy yondashuv. – Andijon-2022. – P.13.

<https://adti.uz/index.php?do=download&id=1>

18. Кенжаев Л.Т, Ибрагимов Н. К, Журакулов А. К, Наубетова С.Д. Каллидиногеназа (тканевой калликреин) в комплексной терапии у пациентов с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой. // Вестник Национального детского медицинского центра. – Тошкент, 2022. – С.57.

<https://www.tadqiqot.uz/index.php/medical-center/issue/view/409/60>

19. Кенжаев Л.Т., Ёпкочев Д.Ш. Ёпик бош мия жароҳатлари билан ассоцирланган пневмония интенсив терапиясида ўпка сунъий вентиляцияси. // Вестник Национального детского медицинского центра. – Тошкент, 2022. – С.58.

<https://www.tadqiqot.uz/index.php/medical-center/issue/view/409/60>

20. Аваков В.Е., Кенжаев Л.Т., Ибрагимов Н.К., Наубетова С.Д. Роль мочевой каллидиногеназы в системе гемостаза и внутричерепном давлении у больных с закрытой черепно-мозговой травмой. // Сборник материалов научно практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной 100-летию ташкентской медицинской академии, «инновационные подходы в медицине». – Тошкент, 2022. – С.22.

https://drive.google.com/file/d/1k0k1DKY46jO6mbUtj024lmx_F60SVPTa/view?usp=share_link

21. Кенжаев Л.Т. Бош мия ёпик жароҳати билан оғриган беморлар интенсив терапиясида нейровегетатив блокада. // Сборник материалов научно практической конференции молодых ученых с международным участием, посвященной 100-летию ташкентской медицинской академии, «инновационные подходы в медицине». – Тошкент, 2022. – Б.31-32.

https://drive.google.com/file/d/1k0k1DKY46jO6mbUtj024lmx_F60SVPTa/view?usp=share_link

22. Аваков В.Е., Кенжаев Л.Т, Ибрагимов Н.К. Тўқима калликреинининг (каллидиногеназа) изоляцияланган бош мия ёпик жароҳатларидан кейинги

неврологик дефицитлардаги аҳамияти. // Шошилиш тиббий ёрдамни ташкил қилишнинг долзарб муаммолари: «Шошилиш тиббиётда инновациялар» XVII Республика илмий-амалий анжумани материаллари. – Наманган, 14 октябрь 2022 й. – Б.204.

https://dSPACE.kpfu.ru/xmlui/bitstream/handle/net/173209/F_IMG_3265_2.pdf?sequence=-1

23. Кенжаев Л.Т. Эффективность каллидиногеназы в реанимационной терапии у больных с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой. // Нейротравматология и нейроанестезиология Ўзбекистон нейрохирурглари 3-анжумани. – Самарқанд, Май-2022й. – С.387.

<https://repository.tma.uz/jspui/handle/1/2893>

24. Аваков В.Е., Кенжаев Л.Т, Ибрагимов Н.К. Значение тканевого калликреина в оптимизации показателей гемодинамики у больных с изолированной закрытой травмой головного мозга. // International scientific and practical conference on modern method of diagnosis and treatment of gynecological diseases. – Andijon, 2022. – С.15

<https://obgyn.med.tma.uz/topic/conferences>

25. Аваков В.Е., Ибрагимов Н.К., Кенжаев Л.Т. Роль тканевого калликреина в нейропротекции и нейровоспалении у больных с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой. // Klinik farmakologiya: zamonaviy farmakoterapiya muammolari. – Toshkent, 2023. – С.19.

<https://repository.tma.uz/jspui/bitstream/1/8013/1/9.pdf>

26. Kenjaev L.T. Neuroprotective effect of calgen drug during neuroinflammation in patients with closed craniocerebral injury. // Tibbiyotning dolzarb mavzulariga innovatsion yondashuv. – Andijon, 2023. – P.252.

<https://adti.uz/index.php?do=download&id=1>

27. Kenjaev L.T. Yopiq bosh miya jarohati bilan og'riqgan bemorlarni davolashda kallidinogenazaning neyroteksiya va neyroyalig'lanishdagi samarali effekti. // Tibbiyotda innovatsiyaning o'rni. – Urganch, 2023. – B.41.

https://drive.google.com/file/d/10BuRGA-y9xOVBtgzhXZBmvPyF07S55Pd/view?usp=share_link

28. Кенжаев Л.Т. Влияние препарата каллидиногеназы на гемодинамические показатели и тяжесть у больных с изолированной закрытой черепно-мозговой травмой. // Международной научно-практической конференции «современные научные исследования в медицине: актуальные вопросы, достижения и инновации». – Термез, 13 май 2022. – С.336-337.

https://drive.google.com/file/d/18Bt4JlQJEhyUeUrM-KR8DQJ4SCk8fETI/view?usp=share_link

Автореферат «Ўзбекистон тиббиёт ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



Босмахона лицензияси:

7716



Разрешено к печати: 17 июля 2026 года
Объем – 3,7 уч. изд. л. Тираж – 60. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «TimesNewRoman»
Заказ № 0471 - 2026. Отпечатано ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi»
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru