

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДА БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**МАШАРИПОВА ЮЛДУЗ КАДАМБАЕВНА**

**СУРУНКАЛИ ПАНКРЕАТИТ РЕАБИЛИТАЦИЯСИНИ  
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ ВА ИММУНОКОРРЕКЦИЯГА ЁНДАШУВ**

**14.00.05–Ички касалликлар  
14.00.36-Аллергология ва иммунология**

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

**УРГАНЧ – 2021**

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

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

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

**Машарипова Юлдуз Кадамбаевна**

Сурункали панкреатит реабилитациясини оптималлаштириш  
ва иммунокоррекцияга ёндашув.....3

**Машарипова Юлдуз Кадамбаевна**

Оптимизация реабилитации больных хроническим  
панкреатитом и подходы к иммунокоррекции.....23

**Masharipova Yulduz Kadambayevna**

Optimization of rehabilitation of patients with chronic pancreatitis  
and approachesto imunocorrection.....43

**Эълон қилинганишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
Listofpublished works.....47

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ  
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ  
PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ  
АСОСИДА БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ**

**МАШАРИПОВА ЮЛДУЗ КАДАМБАЕВНА**

**СУРУНКАЛИ ПАНКРЕАТИТ РЕАБИЛИТАЦИЯСИНИ  
ОПТИМАЛЛАШТИРИШ ВА ИММУНОКОРРЕКЦИЯГА ЁНДАШУВ**

**14.00.05–Ички касалликлар  
14.00.36-Аллергология ва иммунология**

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

**УРГАНЧ – 2021**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.2.PhD/Tib711 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (Ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.urgfilitma.uz](http://www.urgfilitma.uz)) ҳамда «ZiyoNet» ахборот таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбарлар:**

**Абдуллаев Равшанбек Бабажонович,**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Шамсутдинова Максуда Илясовна,**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар**

**Камалов Зайнитдин Сайфутдинович,**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Жабборов Озимбай Отаханович,**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Етакчи ташкилот:**

**Самарканд давлат тиббиёт институти**

Диссертация химояси Тошкент тиббиёт академияси Ургенч филиали ҳузуридаги PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 рақамли Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик Илмий кенгашнинг 2021 йил «21» февраль соат 14.00 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 220100, Хоразм вилояти, Урганч ш., Ал-Хоразмий кўчаси, 28. Tel/факс +(99862) 224 84 84, E-mail: [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz))

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин ( рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 220100, Хоразм вилояти, Урганч ш., Ал-Хоразмий кўчаси, 28. Tel/факс +(99862) 224 84 84, E-mail: [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz))

Диссертация автореферати 2021 йил «10» XII кун тарқатилди.  
(2021 йил «10» XII даги 5 рақамли реестр баённомаси)



**Рузмбаев Рашид Юсупович,**  
илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори

**Джуманиязова Зулхумор Фархадовна,**  
илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди, доцент

**Куризов Бахтиер Нунизович,**  
илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, доцент

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

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** Бутун дунёда замонавий тиббиёт амалиётидаги энг муҳим муаммолардан бири ошқозон-ичак тизими касалликлари сонининг ўсиб бориш ва улар сонининг ҳар ўн йилда икки баробар ортиши кузатилмоқда. БЖССТнинг маълумотларига кўра, сурункали панкреатит (СП) ошқозон-ичак тизими касалликлари орасида энг кўп учрайдиган ва оғир кечимли патологиядир. СП билан оғриган беморларнинг ўртача ёши 50 дан 38 гача ёшарган. Панкреатитнинг сурункали шакли билан ногирон бўлиб қолган кишилар 11%ни ташкил қилади. Бутун дунёда ошқозон ости беши касалликлари сонининг оғишмай ўсиши кузатилмоқда<sup>1</sup>. Шу сабабли ҳаётнинг турли даврларида ошқозон ости безининг тузилиши ва клиник аҳамиятини баҳолаш, ривожланиш хавфини объектив баргараф қилиш йўли билан даволаш тактикасини такомиллаштириш энг муҳим муаммоли масалаларидан бири ҳисобланади. Шу билан бирга, бугунги кунда меъда ости бешида яллиғланиш ривожланишида цитокинларнинг иммуногенетик механизм-ларини ўрганиш, беморларнинг клиник, цитокин ва иммуногенетик ҳолатини баҳолашда интерлейкинларнинг турли гуруҳлари даражалари ўртасидаги батафсил ўзаро таъсирлари ҳақидаги маълумотлар етарли эмас.

Панкреатитнинг патогенезини тушунишда касалликнинг ривожланишига бевосита олиб келадиган ёки унинг ривожланиш хавфини туғдирадиган генларни аниқлаш муҳимдир. Панкреатит патогенезида меъда ости бешидаги деструктивли ва яллиғланиш ўзгаришларини таъминловчи цитокин каскади генларининг яллиғланиши, дисфункциясининг турли муҳим медиаторларини ифодалаш муҳим аҳамиятга эга. СП касаллигини даволашда ишлатиладиган дориларнинг хилма-хиллиги тиббий амалиёт учун қийин вазифа туғдиради, масалан, ҳар бир бемор учун уларнинг энг самарали комбинациясини танлаш.

Бугунги кунда аҳоли саломатлигини сақлаш, ошқозон-ичак тизими патологияси, хусусан ўткир ва сурункали панкреатитларнинг тобора ўсиб боришини олдини олиш, беморларга юқори сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш бўйича ижобий натижаларга эришилди. Амалга оширилган тадбирлар оқибатида меъда ости беши касалликлари 5%гача, ўлим ҳолати эса 1,3 мартага камайтирилди. Аҳолига юқори сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш бўйича салмоқли ютуқларга эришилди. Аҳоли саломатлигини сақлаш, ошқозон-ичак тизими патологияси, хусусан ўткир ва сурункали панкреатитларнинг тобора ўсиб боришини олдини олиш масаласида маълум бир натижаларга эришилди.

2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида «...аҳоли саломатлигини яхшилаш ва мустаҳкамлашга қаратилган комплекс чоратадбирларни татбиқ этиш, касалланиш даражасини камайтириш, овқатланиш билан боғлиқ бўлган касалликларнинг олдини олиш ва ҳаёт

<sup>1</sup>WHO estimates of the global burden of foodborne diseases: foodborne disease burden epidemiology reference group 2007-2015. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/199350/9789241565165\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/199350/9789241565165_eng.pdf)

давомийлигини ошириш...» вазифалари белгиланган. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»<sup>2</sup> ПФ-5590-сонли, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантиришнинг бешта устувор йўналишлари бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»,<sup>3</sup> ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

**Муаммони ўрганилганлик даражаси.** СПни эрта ташҳислаш, ўз вақтида амалга ошириладиган тадбирлар ёрдамида унинг ривожланиш суратларини пасайтириш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшиланишини таъминловчи панкреатологиянинг шиддат билан ривожланиши СПнинг этиологияси, патогенези механизмлари, янги ташҳислаш ва даволаш усуллари ўрганишга бағишланган кўпдан-кўп илмий нашрларнинг пайдо бўлиши билан бирга кечмоқда. Ҳозирги вақтда СП фармакотерапиясида эришилган сезиларли ютуқлар, даволашнинг янги схемаларини татбиқ қилиниши ва мавжуд дори воситаларига кўрсатмаларнинг кенгайишига қарамай, ошқозон ости беши касалликларини даволаш муаммолари панкреатологиянинг энг мураккаб бўлими бўлиб қолмоқда (Маев И. В., 2018). СП бирламчи ташҳислангандан сўнг ўлим даражаси биринчи 10 йил давомида 20% гача ва 20 йилдан сўнг 50% дан ортиб, ўртача 11,9%ни ташкил қилади. СП билан оғриган 15-20% беморлар панкреатитнинг ўткирлашуви билан боғлиқ асоратлар, қолганлари ҳазмланиш жараёнининг иккиламчи бузилиши ва инфекция асоратлар туфайли ҳаётдан кўз юмадилар. Аутопсия маълумотлари бўйича СПнинг учраш тезлиги 0,01 дан 5,4% гача бўлиб, ўртача 0,3-0,4% ни ташкил қилади (Губергриц Н. Б., 2019). Ҳозирги вақтда СПни ташҳислаш учун турли тадқиқот усулларидан фойдаланилади, бироқ уларнинг аксарияти касалликнинг эрта босқичида СП ташҳисини қўйиш имконини бермайди. СПнинг ўткирлашувини ташҳислашдаги хатоликлар шифохонага ётқизишгача бўлган босқичда - 90% гача ва стационарда - 17%гача учраши мумкин.

Охирги ўн йиллик овқат ҳазм қилиш аъзолари, хусусан ошқозон ости беши касалликларида иммун ва цитокин ҳолатнинг бузилишларини ўрганишга бағишланган тадқиқотларнинг ўсиши билан характерланади. СПни даволашда қўлланиладиган дори воситаларининг кўплиги амалиёт врачлари олдида ҳар бир аниқ бемор учун уларнинг энг самарали

---

2 Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

3 Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли Фармони

комбинациясини танлашдек мураккаб вазифани қўяди. Мазкур муаммо доирасида СПни даволаш самарадорлигини кўтариш мақсадида амалга ошириладиган комплекс иммунокоррекцияга асосланган ва ўз вақтидаги тактикадир. Юқорида қайд этилганларни ҳисобга олиб, даволаш ва башоратлаш имкониятларини кенгайтириш билан СПни эрта ташҳислаш усулларини янада чуқурроқ ўрганиш ва такомиллаштириш долзарб ва амалий жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Ташҳислаш, даволаш ва профилактиканинг замонавий усулларини ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган (Давлат қайд рақами: 01.1100158).

**Тадқиқотнинг мақсади** сурункали панкреатитнинг клиник иммунологик аспектларини ўрганиш, беморларни реабилитациясини оптималлаштиришда иммунокоррекцияга ёндашувни асослашдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

сурункали панкреатит кузатилган беморларни ремиссия даврида реабилитациясини оптималлаштириш мақсадида касалликни муаммоли ҳолатини аниқлаш;

беморларнинг энг заиф гуруҳини аниқлаш ва касалликнинг салбий оқибатлари эҳтимоллигини башоратлаш предикторларини шакллантириш учун оғир турлари билан келган беморларнинг аналитик таҳлилни ўтказиш;

стандартлаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш мақсадида беморлар ҳолатини ва клиник кўринишларини баҳолаш мезонлари ва тактикани ишлаб чиқиш, ҳамда беморларининг реабилитация давридаги яллиғланиш олди IL-2R, IL-6 цитокинлари, TGF-β1 фиброз маркерининг аҳамиятини кўрсатиш;

СП асоратланган ва асоратланмаган кечишида ўзгарувчан фиброз тўқимаси ўсиш омили-β1 (TGF-β1)нинг зардобдаги миқдорига баҳо бериш;

сурункали панкреатитда иммун тизимининг Т- ва В-лимфоцит ҳужайрали бўғинидаги номуносибликни, жумладан, Т- ва В-ҳужайрали иммунитетнинг натижаларини таққослаб ўрганиш;

реабилитация даврида беморларда мақбул иммуномодулятор терапияга ёндашув билан даволаш протоколларини ишлаб чиқиш;

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида ўткир ва сурункали панкреатит билан оғриган 25-65 ёш атрофидаги 162 нафари беморлар олинган бўлиб, шулардан 75 нафар аёл ва 87 нафар эркак кишини ташкил этади. Беморлар Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий марказида 2018-2020 йилларда ўткир панкреатит билан оғриган 113 нафар, Хоразм вилояти марказларида 2017-2019 йилларда сурункали панкреатит билан оғриган 49 нафар беморлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида клиник, биокимёвий, иммун, цитокин ҳолатининг асосий кўрсаткичларини миқдорий аниқлаш учун меъда ости беши ферментларини миқдорий аниқлаш учун сурункали панкреатит

билан оғриган беморларнинг сийдиги, веноз қон,кон зардоби ва нажаси олинган.

**Тадқиқот усуллари.** Диссертацияда умумий клиник, иммунофермент усуллардан фойдаланилган, унинг характери ва тўлиқлиги тадқиқотда қўйилган вазифаларни ҳал қилиш учун илмий-таҳлилий маълумотлардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

илк бор сурункали панкреатитнинг реабилитация даврида касалликнинг кучайиши хавф омилларини келтириб чиқарувчи иммунологик механизмлар дисфункцияси кўрсатилган;

панкреатитнинг реабилитация даврида яллиғланиш олди ва фиброз чақирувчи цитокинларнинг IL-2, IL-6, TGF-β1 зардобдаги миқдори ва ноинвазив трипсиноген-2 ва фекал эластаза-1 билан ўзаро боғлиқлиги аниқланган;

реабилитация даврида панкреатитнинг оғирлик даражасини дифференциал диагностикасида цитокин профил кўрсаткичларининг яллиғланиш олди IL-2, IL-6 цитокинлари, TGF-β1 фиброз маркери панкреатитнинг клиник кечишини башорат қилиш мезони сифатида асосий биомаркерлар эканлиги исботланган;

сурункали панкреатит беморлари иммун тизимида Т- ва В- ҳужайрали иммунитетнинг пасайиши аниқланган;

сурункали панкреатитни даволаш ва реабилитация тадбирлари мажмуасида касалликни оғир шакллари даволашни мақбул иммуномодулятор терапияга ёндашув билан даволаш протоколлари ишлаб чиқилган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

сурункали панкреатитли беморларга эрта ташхис қўйиш ва даволаш тактикасини танлаш, диагностик маркерларни аниқлаш билан чамбарчас боғлиқ, хусусан, сийдикда трипсиноген-2 ва нажасда эластаза-1 ни аниқлаш, реабилитация даврида касалликни қайтарилиши ва асоратланишини башорат қилиш таклиф этилган;

сурункали панкреатит билан оғриган беморларда иммуномодулятор терапия асосий даволаш билан биргаликда қўллаш таклиф этилган, бу иммун параметрларни яхшилашга, асоратларни камайтиришга, иммун жавобни модуляция қилишга ва иммунологик бардошликни шакллантиришга олиб келади, ҳамда ремиссия босқичида асосий даволаш самарадорлигини ошириши исботланган;

сурункали панкреатит билан оғриган беморларни реабилитация қилишни оптималлаштириш мақсадида иммуномодулятор терапия самарадорлигини аниқлаш учун иммунитет ҳолати кўрсаткичларидан фойдаланиш таклиф этилган;

панкреатит билан оғриган беморларнинг қонида IL-2, IL-6, TGF-β1 миқдорининг сезиларли ўсиши кузатилган, айниқса касалликнинг алкогольли ва билиар генези бўлган беморларда юқори кўрсаткичлари асосланган;



таклиф этилган IL-2, IL-6, TGF- $\beta$ 1 даражасини панкреатитнинг ўткир даврида ҳам, ремиссия босқичида ҳам аниқлаш меъда ости безида яллиғланиш жараёнининг ҳолатини баҳолаш имконини беради. Бу эрта ташхис қўйиш ва касалликнинг оғирлигини баҳолаш, шунингдек, реабилитация терапиясини оптималлаштириш ва панкреатитнинг кучайиши ва асоратларининг олдини олиш учун муҳим аҳамияти асосланган;

Олинган натижалар бирламчи тиббий ёрдам кўрсатиш босқичида ва республика клиникаларида панкреатит реабилитацияси самарадорлигини мониторинг қилиш ҳамда оптималлаштириш таклиф этилган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти панкреатитнинг реабилитация хусусиятларини оптималлаштиришга сезиларли ҳисса қўшади, шунингдек касаллик оғир турлари клиник кечишининг хусусиятлари ўрганилган ва таҳлил қилинган, реабилитацион даволаш тактикасига таъсир этувчи салбий оқибатлари эҳтимоллигини прогнозлашнинг асосий предикторлари ва сабаб-оқибат боғлиқликларини аниқлаш билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундаки, мутахассисларнинг панкреатит билан беморларга тиббий хизмат кўрсатиш тизимини оптималлаштиришга янгича ёндашувлар аниқланган ва самарадорлиги баҳоланган, панкреатит беморларини эрта ташхислаш, беморлар орасида умумий касалланишни камайтириш, уларнинг яшовчанлик фаолиятини ошириши, халокатли натижалар хавфини камайтириши ва реабилитация даврида иммуномодулятор терапия ўтказиш асосланганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги** ишда қўлланилган назарий ёндашувни тўғрилиги, статистик ишлов берилгани, рационал баҳолангани ва олинган натижалар халқаро ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққослангани, беморлар сонининг етарлилиги ва ўтказилган таҳлиллар натижаларининг аниқлиги, тадқиқотда клиник, биокимёвий, иммунологик усулларни қўлланилиши, ҳамда ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Панкреатит билан касалланган беморларга ишлаб чиқиш ва илмий асослашга бағишланган тадқиқот бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Панкреатит билан касалланган беморларни олиб бориш бўйича олинган илмий натижалар асосида "Сурункали панкреатитли беморларни реабилитациясини даволаш профилактик алгоритми" номли услубий тавсияномаси тасдиқланган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021йил 5 апрелдаги 8н-р/279-сонли маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома соғлиқни сақлаш тизими фаолияти сифатини яхшилаш, панкреатитли беморларни реабилитация олиб бориш тактикасини оптималлаштириш ва махсус асоратлар сонини камайтириш имконини берган;

Панкреатит билан касалланган беморларга тиббий хизмат кўрсатиш фаолиятини оптималлаштиришни ишлаб чиқишга оид илмий тадқиқотлар натижалар бўйича олинган натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига,

жумладан, Хоразм вилоят ногиронлиги бўлган шахсларни реабилитация қилиш ва протезлаш маркази, Хоразм вилояти шаҳар тиббиёт бирлашмаси амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 29 апрелдаги 8н-д/150-сон ва 2021 йил 6 октябрдаги №0809/13569 сонли маълумотномалар). Панкреатитли беморларда касаллик турларини эрта ташхислаш ва асоратлар ривожланишининг олдини олиш, шунингдек, панкреатитни реабилитация даврида даволаш баённомасини ишлаб чиқиш, беморни касалхонада бўладиган вақтини ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманларда муҳокома қилинган, шу жумладан 2та халқаро ва 2та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокомадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 10та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши.** Диссертация таркиби кириш, 5боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 100 бетни ташкил этган.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Меъда ости беги иммунопатологияси бўйича замонавий тушунчалар**» деб номланган биринчи бобида сурункали панкреатит (СП) муаммосининг тиббий-ижтимоий аҳамияти акс эттирилган, СП ва уни эрта ташхисотини такомиллаштириш учун асосий эътиборга молик йўналишлар таҳлил қилинган, шунингдек СПда меъда ости безининг ҳолати, уни даволашда тизимли иммунотерапиянинг роли ҳақидаги адабиётлар таҳлили тақдим этилган, СПнинг эпидемиологик, клиник белгилари ва Ўзбекистон аҳолиси ўртасида СПни клиник кечишини ўзига хос хусусиятлари келтирилган.

Диссертациянинг «**Сурункали панкреатитли беморлар тавсифи ва тадқиқотда қўлланилган усуллар**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объектининг тавсифи, қўйилган вазифаларнинг ҳал этилишини

таъминловчи усуллар ва методологик ёндошувлар тақдим этилган. Илмий тадқиқот йўлари 2017-2020 йилларда ўтказилган. Клиник материални тўплаш Хоразм кўп тармоқли тиббиёт маркази базасида (2017-2019йй.). Республика шошилинич тиббий ёрдам маркази клиникаси базасининг реанимация ва терапия бўлимида (2018-2020 йй.) амалга оширилган.

Тадқиқот объекти – 162 нафар СП билан оғриган беморлар маълумотлари бўлди, шу жумладан, 49 нафар беморлар Хоразм кўп тармоқли тиббиёт марказида, 113 нафар беморлар РШТЎИМ клиникасида стационар даволанишда динамик кузатувда бўлган.

Клиник текширув усуллари анамнез, умумклиник, эрта ташхислашнинг ноинвазив тестларини қўллаш билан биокимёвий - сийдикда трипсиноген-2 (Actim Pancreatitis, «Medix Biochemica» Финляндия) ва нажасда эластаза-1 (BIOSERV Diagnostics BS-86-01 Elastase ELISA)ни аниқлашга асосланган.

Иммун тизимининг ҳолати CD-дифференциация ва активация антигенларини ифодалаш орқали баҳоланди. Имунокомпетент хужайраларининг маркерларини аниқлаш 0 (I) Ph гуруҳидаги иммунореагент – одам эритроцитларини 3% ли хлор хромамоноклонал антителолар эритмаси орқали юкланган (Сорбент МЧЖ, Москва, Россия томонидан ишлаб чиқарилган) спецификаси ёрдамида CD3 - Т-лимфосит рецепторлари учун, CD4 - Т-ёрдамчи/индукторлар учун, CD8 - Т-супрессорлар/цитотоксик лимфоцитлар учун, CD19-В-лимфоцитлар учун, CD16 - табиий киллерлар учун билвосита розеткасимон шаклда ҳосил қилиш орқали амалга оширилди. Имунологик текширув моноклонал антигенчалардан фойдаланган ҳолда иммунофенотиплаш йўли билан периферик қондаги лимфоситларнинг membrane антигенлари (CD3, CD4, CD8, CD16, CD95, CDHLA-DR) ни аниқласни ўз ичига олди. А, М, G синфига оид зардоб иммуноглобулинлари одам иммуноглобулинларига қарши моноспесифик зардоблар ёрдамида Г. Манчини (1965) бўйича radial иммунодиффузия усулида амалга оширилди (НИИВС И. И. Мечников номидаги).

Цитокинлар - IL-2R, IL-6, TGF-β1 концентрацияси иммунофермент таҳлили усулида амалга оширилди (Алоҳида Тоза Биопрепаратлар ИТИ «Цитокин» ООО реактивлари), DRG-Diagnostica (Germany).

Тадқиқотлар натижасида олинган маълумотлар статистик ишлов функциялари киритилган «Excel-2007» дастурий пакети ёрдамида Pentium-IV шахсий компьютерида статистик ишланди. Таҳлил қилинаётган кўрсаткичлар орасидаги ўзаро алоқаларни аниқлаш учун r корреляция коэффицентини қўллаш ҳамда Стьюдент t ва Пирсон χ<sup>2</sup> мезонлари ёрдамида уларнинг аҳамиятини ўрганиш билан корреляцион таҳлил ўтказилди.

Диссертациянинг « **Сурункали панкреатит кечишининг клиник ва биокимёвий хусусиятлари** » деб номланган учинчи бобда кейинги вақтда сурункали панкреатит ривожланишининг анча эрта даврларида мазкур касалликни аниқлаш имконини берувчи юқори аниқлик хусусиятларига эга бўлган ошқозон ости безини янги визуаллаш усуллари пайдо бўлиши ҳисобига ҳам касалланиш кўрсаткичлари доимо ўсиб бормоқда. Бироқ, минтақада эпидемиологик аҳволнинг ўзига хос хусусиятларини назарда

тутган ҳолда панкреатитлар келиб чиқиши аҳамиятининг ўсиб бориш хавфи сақланиб қолмоқда. Шунинг учун, биз томондан СПнинг энг аҳамиятли хавф омилларини аниқлаш ва клиник кечиши ўрганиш бўйича тадқиқот уюштирилган.

СП анамнези маълумотларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, унда СПли беморларда оғриқ синдроми асосан эпигастрий ва қориннинг чап юқори квадрантида жойлашган бўлиб, айрим диспептик симптомлар билан кечувчи эпигастрий соҳасидаги оғриқ симптомлари устунлик қилди. Оғриқ синдроми ва диспептик бузилишлар алкоғолли СП (АСП) билиар СП (БСП)ли беморлар гуруҳларида кучлироқ ривожланди, бунда яққол клиник симптоматика АСПда кузатилди. Касаллик давомийлиги анамнезда қоринда оғриқ пайдо бўлган вақтдан баҳоланди. 80% БСП ва 57% АСП билан оғриган беморларда касалликни кечиши рецидивланувчи оғриқ синдроми билан тавсифланди. Текширувлар натижасида шу нарса аниқландики, БСП билан оғриган беморларга нисбатан  $13,47 \pm 1,4$  йил, АСПда касалликнинг энг қисқа анамнези -  $6,31 \pm 0,81$  йил қайд этилди, нисбатан эрта ёшда касаллик манифестацияси  $37,2 \pm 1,80$  ёш, касалликнинг йилига  $3,5 \pm 0,24$  марта тез-тез ўткирлашуви ва кўп вазн йўқотиш ( $10,0 \pm 1,62$  кг) кузатилди, БСПда касаллик манифестацияси мос равишда  $43,20 \pm 1,80$  йилга тенг.

Текширилганларнинг 87 (51,8%) нафарида касалликнинг – II клиник босқичи, 43 (33,5%) – III клиник босқич ва 32 (14,7%) - IV клиник босқич аниқланди. Касалликнинг III ва IVклиник босқичлари 82% ҳолатда АСП билан оғриган беморларда, 60% - БСП ва 30% - касалликнинг идиопатик шаклида қайд этилди.

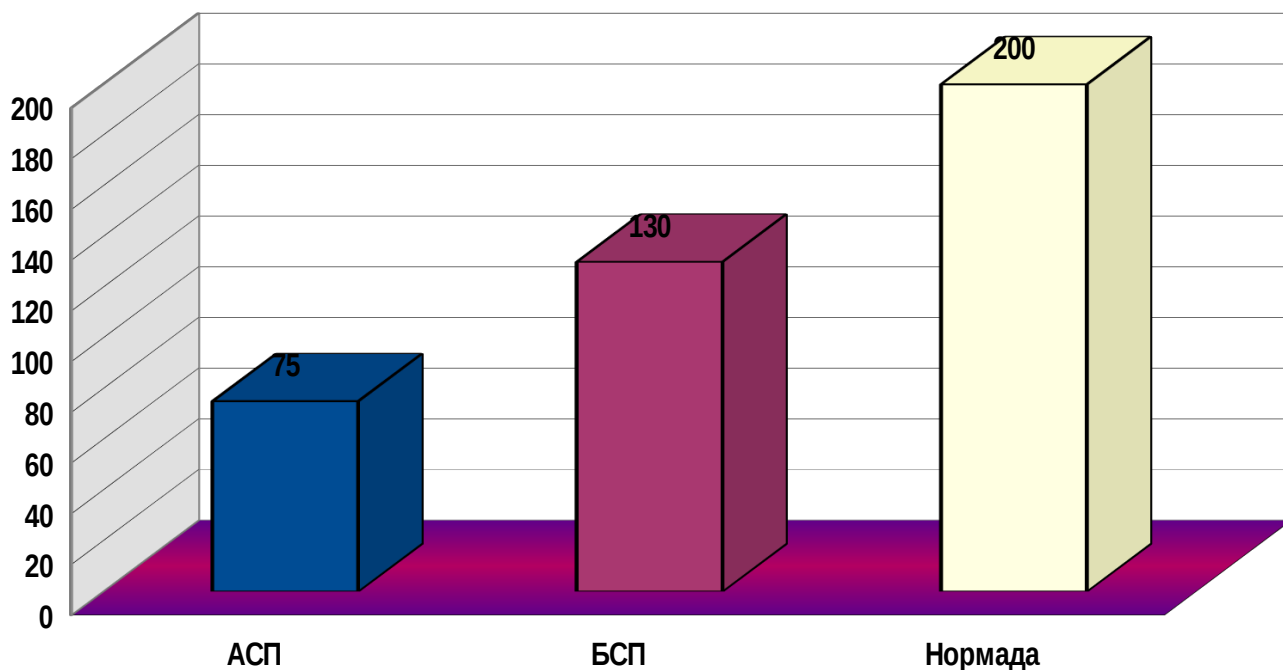
Клиник симптомлар орасида диарея, метеоризм ва кўнгил айнаши кабилар кўпчиликини ташкил қилди. Клиник симптомларни қиёсий баҳолашда АСП билан оғриган беморларда 49 (80%) ҳолатда метеоризм устунлик қилди. Диарея асосан БСП беморларни безовта қилди - 31 (64%). Тана вазнининг йўқолиши ҳар иккала гуруҳ беморларида ҳам қайд этилди - 48 (80%). Лаборатория текширувларидан олинган маълумотлар бўйича лейкоцитоз 14 (15,1%) нафар беморда, ЭЧТнинг ошиши 20 (22,0%) нафар беморда аниқланди. БСП билан оғриган беморларга нисбатан АСП билан оғриган беморларда юқори лейкоцитоз, қондаги АЛТ, АСТ, ГГТ, ИФ ва липаза ҳамда сийдикда амилаза миқдори юқори бўлиб, бу яллиғланиш жараёнининг юқори фаоллиги ва холестатик синдромнинг кучлилигидан далолат беради.

Қондаги липаза 82,2%, сийдикдаги амилаза – 42,1%, ГГТ – 57,7% ва ИФ – 27,8% ҳолатларда юқори бўлди. БСП билан оғриган беморларда амилаза ва қон зардобида умумий билирубин миқдорининг юқорилиги аниқланди. БСП ли беморларда қондаги липаза ва ишқорий фосфатаза миқдори ИСПли беморларга нисбатан ишончли юқори бўлди. АСП билан оғриган беморлар қон зардобида БСПли беморларга нисбатан альбумин кўрсаткичлари ишонарли паст бўлди.

АСПли беморларда нажасдаги эластаза-1 миқдорининг ўртача кўрсаткичлари -  $50,7 \pm 45,98$  мкгЭ/г, БСП -  $130 \pm 25,3$  мкгЭ/г, ИСП -  $166,2 \pm 18,6$  мкгЭ/г ни ташкил қилди. Фикримизча, МОБнинг ташқи секретор фаолияти

етишмовчилигининг бундай паст даражаси СПнинг клиник кечишини нохуш башорат белгиси ҳисобланади. Нажасда эластаза-1 миқдорининг 200 мкгЭ/г дан камайиши ташқи секретор етишмовчилик мезони ҳисобланади (расм 1).

Ташқи секретор фаолият етишмовчилигининг оғирлик даражаси нажасдаги эластаза миқдори билан аниқланади: оғир даражали эластаза концентрациясининг етишмовчилиги 100 мкгЭ/г паст, ўрта оғирлик даражаси - 100-200 мкгЭ/г, меъерий функцияси -200 мкгЭ/г дан юқори кўрсаткич бўлиши керак (1-расмда).



**1-расм. Сурункали панкреатитли беморлар нажасидаги эластаза кўрсаткичлари (мкгЭ/г)**

Меъда ости безининг ташқи секретор фаолиятини пасайишисиз кечадиган АСП симптоматикаси ИСПдаги мазкур ҳолат билан ўхшаш, бироқ у оғриқ синдромининг кучлироқ ривожланганлиги билан фарқ қилади. Тахмин қилиш мумкинки, АСП ва ИСП моҳияти жиҳатдан безининг ташқи секретор функциясини сақланганлиги ёки пасайиши билан битта касалликнинг турли босқичлари ҳисобланади. Шу билан бир вақтда, БСП билиар дисфункциялар билан тавсифланиб, бу унинг иккиламчи характерга эга эканлигини тасдиқлайди.

Ўзбекистонда сурункали панкреатитни ўткирлашув даврида эрта ташҳислаш долзарб муаммо бўлиб қолмоқда. Касалликнинг ривожланувчи характери ҳам поликлиника, ҳам стационар шароитида панкреатитни муваффақиятли эрта ташҳислаш учун врач томонидан скрининг тестлар ўтказиш заруратини асослайди ва бу касалликнинг оғир клиник шаклларида 45-70%га етиши мумкин бўлган ўлим даражасини пасайишини таъминлайди.

Клиник амалиётда фақатгина қондаги амилаза ва липаза фаоллигини аниқланишини ҳисобга олиб, сурункали панкреатитда биз юқори ўзига хослик ва сезгирликка эга сийдикдаги трипсиноген-2ни аниқлаш бўйича

альтернатив-скрининг тестини таклиф этдик. Трипсиноген ошқозон ости безининг ацинар ҳужайраларида синтезланади ва трипсиннинг проферменти ҳисобланади. Меъда ости безидаги яллиғланиш жараёнларининг илк босқичида трипсиноген-2 кўп миқдорда сийдикка ажаралади ва унинг миқдори 10-14 сутка давомида юқориликка қолади (жадвал 1).

1-жадвал.

**Сурункали панкреатитни ўткир босқичида беморларда трипсиноген-2 тестининг натижали қиймати**

Кўрсаткичлар	СП билан беморлар (n=42)	
	абс.	%
Панкреатитнинг клиник кўриниши	23	100
Спиртли ичимликлар истеъмол қилиш	19	82,6
Ўт-тош касалликлари	3	13
Гиперамилаземия	41	97,6
Гликирланган гемоглобин (>10 %)	0	0
Кетон таначалари (сийдикда ацетон)	2	8,7
УЗИ да ошқозон ости безининг гипоэхогенлиги	15	65,2
УЗИ да қорин бўшлиғининг салник халтачасида суюқли бўлиши	6	26,1
Сийдикда трипсиноген-2	41	97,6

СПни эрта ташҳислаш қатор қийинчиликлар билан бирга кечади. Биз СП билан оғриган беморларда Actim Pancreatitis тести ёрдамида сийдикдаги трипсиноген фаоллигини аниқловчи таҳлил ўтказдик. Клиник, лаборатор ва инструментал жиҳатдан ўткирлашув давридаги сурункали панкреатит ташҳиси тасдиқланган 42 бемордан 41 (97,6%) нафарида тест натижалари ижобий бўлди. Шундай қилиб, усулнинг сезгирлиги 97,6%ни ташкил қилди.

Ультратовуш текшируви (УТТ)да АСП ва БСП билан оғриган 65%, меъда ости беги ўлчамларининг катталашуви аниқланди. АСП билан 62% ва БСП билан 38% беморда без паренхимаси эхогенлигининг юқорилиги қайд этилди, мос равишда 60%, 25% ва 15% беморларда гиперэхоген киритмалар аниқланди.

Диссертациянинг «Сурункали панкреатитли беморларда цитокинлар профилида ўзгаришлар ҳолати» деб номланган тўртинчи бобида Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази шошилинич хирургия, реанимация ва терапия бўлимларида СП билан оғриган беморлар цитокин профилини текшириш натижалари келтирилган.

Ўзбекистондаги касалликнинг рецидивланувчи кечими билан АСПли беморларда зардоб цитокинлари миқдорининг максимал ошиши қайд этилди.

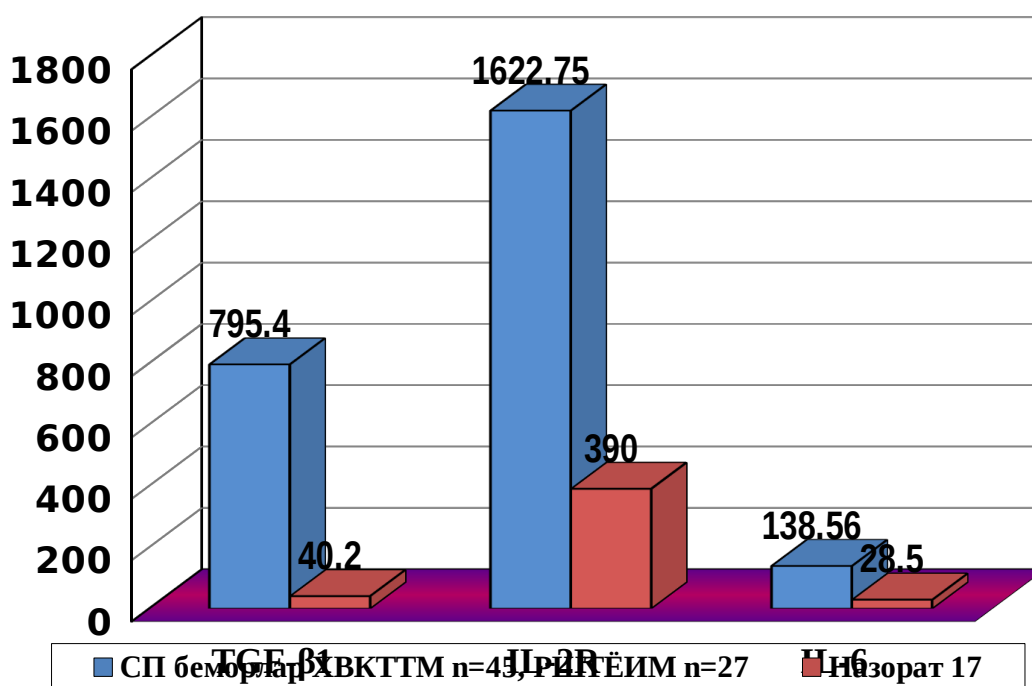
Касалликнинг эрта босқичлари ва ўткирлашув чўққисида асосий яллиғланишолди цитокинлари IL-2R, IL-6 ва TGF-β1 концентрациясининг ошиши устунлик қилди. Аниқланишича, АСПда IL-2R миқдори меъёр кўрсаткичларига нисбатан мос равишда даволашгача – 26,8 марта, даволашдан сўнг 2,6 марта ошган ( $P < 0,001$ ).

Биз IL-6 кўрсаткичларида ҳам ўзгаришлар мавжудлигини кузатдик, мазкур кўрсаткич қиймати мос равишда АСПда 7,1 ва 2,5 марта, БСП да эса 3,01 ва 1,2 марта кўтарилди. Ҳам АСП, ҳам БСПда даволашгача ва даволашдан сўнг IL-6 миқдорида сезиларли фарқ мавжуд. АСПни даволаш сўнггида ва БСП бошида IL-6 кўрсаткичлари орасида сезиларли фарқ мавжуд эмас. БСПни даволаш охирида IL-6 даражаси назорат кўрсаткичларидан сезиларли фарқ қилмади.

СПнинг рецидив даврида цитокинлардаги ўзгаришларнинг турли динамикаси кузатилди. Даволашдан олдин IL-2R миқдори бир-биридан сезиларли фарқ қилмайди. Фақатгина даволаш охирига келиб, IL-2R концентрациясининг пасайиши кузатилди. Бутун даволаш даврида мазкур цитокин миқдори назорат қийматларидан сезиларли юқори бўлди.

IL-6 ўзгаришлари динамикаси цитокинларнинг бошқа қийматларидан катта фарқ қилди. Юқорида қайд этилган цитокинларга нисбатан IL-6 миқдори даволашдан сўнггина пасайиш тенденциясига эга бўлди ( $P > 0,05$ ).

БСПда патологик жараён динамикасида зардоб цитокинлари концентрациясидаги ўзгаришлар АСП билан бир йўналишда кечди, бироқ камроқ ривожланди. Масалан, БСП ўткирлашувининг илк босқичларида IL-2R –  $1622,75 \pm 102,7$  пг/мл, IL-6 –  $138,56 \pm 22,4$  пг/мл, TGF-β1 –  $795,4 \pm 88,4$  пг/мл ни ташкил этди (расм 2).



2-расм. СП беморлар кон зардобда цитокинлар миқдори (пг/мл).

Даволаш натижасида БСП билан оғриган беморларнинг аксариятида клиник фаоллик кўрсаткичларида кучли ижобий динамика, цитокин статусининг меъёрлашувига эришилди.

Асоратсиз ва асоратли кечувчи АСП билан оғриган беморлар орасида цитокинлар миқдори бўйича сезиларли фарқлар анқланди (2-жадвал).

## 2-жадвал

### Асоратсиз ва асоратли (МОБ кисталари) кечувчи АСП билан оғриган беморларда касаллик ўткирлашуви давридаги цитокинлар миқдори (пг/мл)

Цитокинлар	Асоратли СП (МОБ кисталари), n=27	Асоратсиз СП, n=45	Назорат, n=20
IL-2R	1321,3±182,7***	641,2±86,8***^^	37,1±5,3
IL-6	179,5±28,3***	86,1±15,4***^	28,0±1,1
TGF-β1	795,4±87,6**	634,6±87,2**^	40,2±4,6

Изоҳ: \* - фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (\*\*\* - <0,001), ^ - фарқлар асоратли СП гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (^ - <0,05, ^^ - P<0,01, ^^ - P<0,001)

Текширувларимизнинг кўрсатишича, назорат гуруҳига нисбатан асоратли АСПда IL-2R миқдори 31,2 марта, асоратсиз шаклида эса - 17 марта, мос равишда IL-6 эса - 7,1 ва 3,2 марта. Олинган маълумотлардан яна шу нарса аён бўлдики, СПнинг асоратли кечишида цитокинлар миқдори асоратсиз кечишига нисбатан 1,6-2,1 марта кўтарилди.

Биз ўткир панкреатит патогенезида яллиғланишга қарши цитокинларнинг ролини баҳолаш учун битта марказли, рандомизацияланган, истиқболли тадқиқот ўтказдик. Ўткир панкреатитнинг натижасини башорат қилишда зардобдаги IL-2R ва IL-6 даражаларининг аҳамияти баҳоланди.

Биз Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий маркази (РШТЁИМ) клиникасига 2019 йил январ ойидан 2019 йил июнь ойигача клиникага ётқизилган 28 беморнинг 17 тасини асосий гуруҳ сифатида танладик. Ўткир ости панкреатитли 11 бемор назорат гуруҳи сифатида танланган. Қон зардобда IL-2R, IL-6 концентрацияси қабул қилинганидан кейин 1, 3, 5-кунларда аниқланди. Интерлейкин даражалари билан бир вақтда АРАСНЕ II диагностик шкаласи ишлатилган, унда 1, 2 ва 3 кунлар қайд этилган (жадвал 3).



**Интерлейкин даражасини АРАСНЕ II диагностика воситаси билан солиштириш n=28.**

	Сезувчанлик		Специфик лиги	Ижобий прогнозли қиймат	Салбий прогнозли қиймат	Аниқлик
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
IL-2R	1 кун	72	87	76	85	82
	3 кун	56	78	63	80	74
IL-6	1 кун	89	87	80	93	88
	3 кун	50	97	90	78	80
АРАСНЕ II	1 кун	72	72	59	82	72
	3 кун	56	91	77	78	78

Ўтказилган тадқиқот натижаларига кўра 1-3-кунларда IL-2R, IL-6 нинг концентрацияси оғир панкреатитли беморларда энгил панкреатитли беморларга қараганда анча юқори эди. Энг юқори кўрсаткич беморларда энгил даражали хуруж пайтида беморларга нисбатан 1-3-кунларда зардобдаги IL-2R концентрацияси сезиларли даражада ошган. IL-2R ва IL-6 нинг ўртача тепалик қийматига биринчи кун эришилди, 4,1 ва 4,6 марта назорат гуруҳ кўрсаткичларига мос равишда ошди.

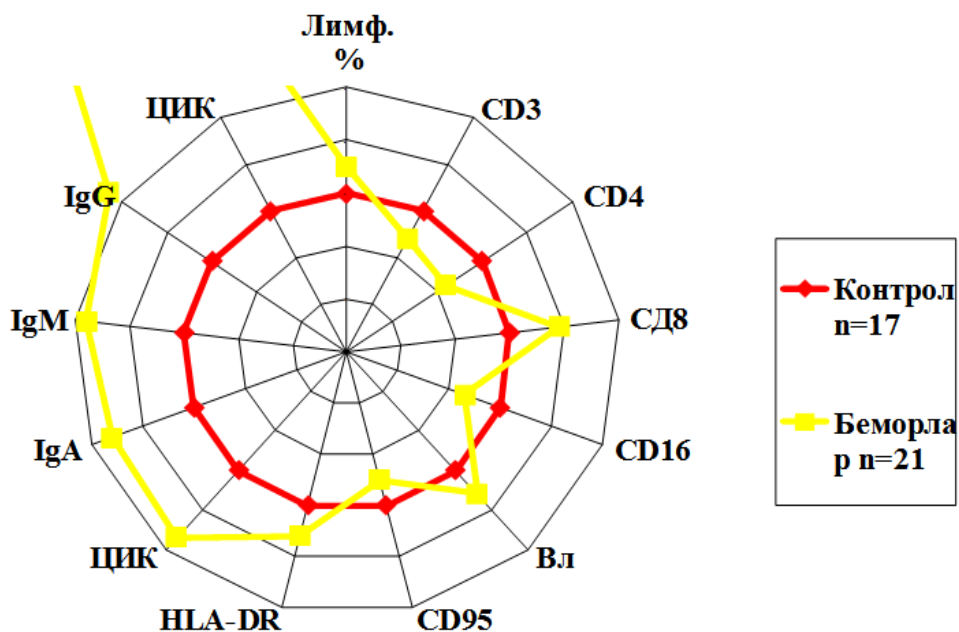
Яллиғланишолди цитокинлар орасида IL-6 ўткир панкреатитнинг эрта прогнози учун энг сезгир маркери бўлиб чиқди.

Панкреатитнинг ўткир кечишидаги сингари СПда ҳам касалликнинг оғирлик даражаси ва яллиғланишолди цитокинлари даражаси ва уларнинг рецидивларни ривожланишидаги иштироки орасида корреляция аниқланди. Ацинар ҳужайраларнинг рецидивланувчи жароҳати фаоллашган Т-лимфоцитлар, макрофаглар томонидан инфилтрацияни кучайтирувчи хусусан TGF- $\beta$ 1нинг синтезланиши билан боғлиқ.

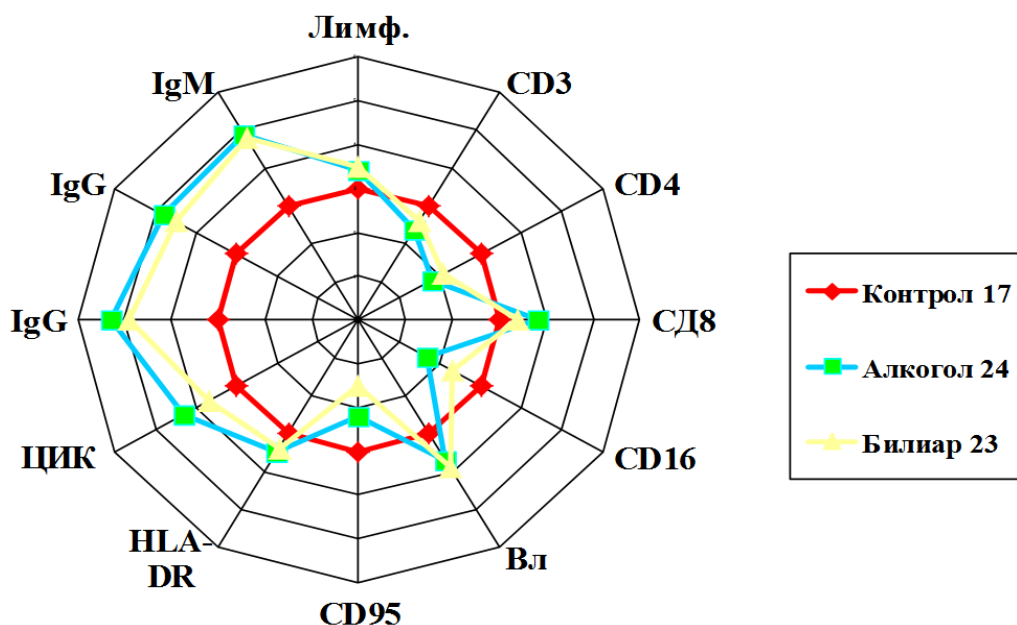
Патологияда панкреатоцитларнинг некроз ва апоптоз йўлларида амалга оширилади. Бизнинг текширувларимизда аниқланган IL-2R, IL-6 ва цитолитик ферментлар миқдори ўртасидаги боғлиқлик ошқозон ости безининг жароҳатланишида ҳар иккала механизмнинг таъсири борлигини кўрсатади. IL-2, IL-6 нинг иштирокида панкреатоцитларга тўғридан-тўғри цитотоксик таъсир кўрсатиш хусусиятига эга.

Шундай қилиб, биз СП билан оғриган беморларда цитокинлар тизими фаоллашади деб ҳисоблаймиз. Унинг дисфункцияси IL-2R, IL-6 яллиғланишолди цитокинларини ишлаб чиқарилишини ошиши билан бирга кечади ва уларнинг қон зардобдаги миқдори мазкур беморларда қайд этиладиган асосий клиник-лаборатория кўрсаткичлари билан ишончли алоқага эга бўлади. Олинган натижалар цитокин тизими СП патогенезига жалб этилганлигидан далолат беради.

Иммунитетнинг ҳужайрали бўғинидаги номутаносиблик Т-ёрдамчилари индукторлари сонининг камайиши ва Т-цитотоксик лимфоцитларнинг кўпайиши туфайли иммунитетни тартибга солувчи индексни камайишида намоён бўлди. СПда қонда иммун комплекслари ҳам кўпайган. Бинобарин, СП шаклланиши ва кечишида иммунологик омилларнинг роли беморларнинг иммунореактивлик ҳолатидаги ҳар хил ўзгаришлар билан исботланади. Шубҳасиз, СПда Т-ҳужайрали жавоб сезиларли даражада заифлашади, бу Т-лимфоцитларнинг клонал камайишини кўрсатади (расм 3а,б).



3а-расм. Сурункали панкреатитда иммун тизими курсаткичлари



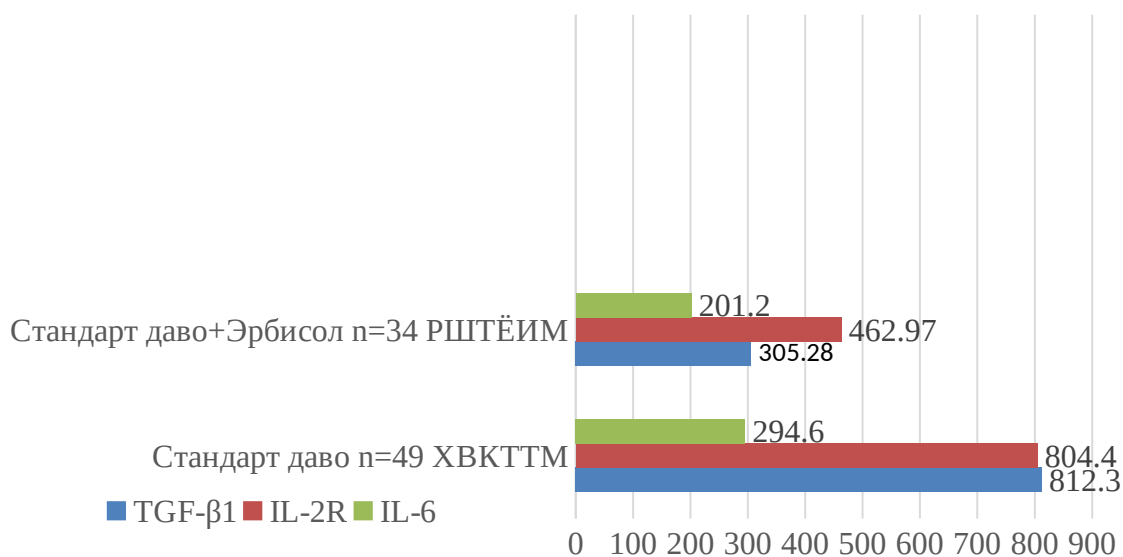
3 б. расм. Алкоголли ва билиар сурункали панкреатитда иммунологик курсаткичлари киёсий профили

Қуйидаги хусусиятлар сезиларли даражада камаяди: 1) CD3 -Т лимфоцитлари - 1,23 марта; 2) CD4 - ёрдамчилар - 1,37 марта; 3) CD 16 - табиий қотиллар - 1,28 марта; 4) CD 95 - 1,19 марта. Қуйидаги кўрсаткичларда сезиларли ўсиш қайд этилди: 1) лимфоцитларнинг умумий сони - 1,15 марта; 2) CD8-цитотоксик ҳужайралар - 1,29 марта; 3) CD 22 - В лимфоцитлари - 1,20 марта; 4) HLA-DR + - 1,18 марта.

Шундай қилиб, олинган иммунологик кўрсаткичларни таққослаганда, СП билан оғриган беморлар иммунитет тизимида ўзгаришларни қайд қилинди. Бу иммуномодуляторларни СП реабилитация қилишни оптимизациясини оптималлаштириш учун беморларни комплекс даволашга киритишни талаб қилади.

Диссертациянинг «**Сурункали панкреатитли беморларда реабилитация даврида иммуномодулятортерапия билан даволанишга ёндашувлар**» деб номланган бешинчи бобида сурункали панкреатит билан оғриган беморларда иммун тизими фаолияти ва цитокин ҳолатнинг бузилиши билан боғлиқ иммун етишмовчилиги, даволаш жараёнида иммунмодулирловчи дори воситаларини қўллаш зарурати баён этилган. Оғриқ ва диспептик синдромларнинг йўқолиши ёки камайиши, тана вазнининг ошиши, шунингдек носпецифик, гуморал ва ҳужайравий иммунитет кўрсаткичларининг меъёрлашуви ўтказилган терапия самарадорлигининг мезонларини ташкил қилди.

Анъанавий даволанган беморлар гуруҳида Т-лимфоцитлар сони ( $P < 0,01$ ), комплементар фаоллик ( $P < 0,05$ )нинг ишончли ошиши; лимфоцитлар нисбий сони ( $P < 0,001$ ), IgA ( $P < 0,05$ ), шунингдек IL-2, IL-6, яллиғланиш олди цитокинлари миқдори ( $p < 0,001$ )нинг камайиши аниқланди. (4 расм).



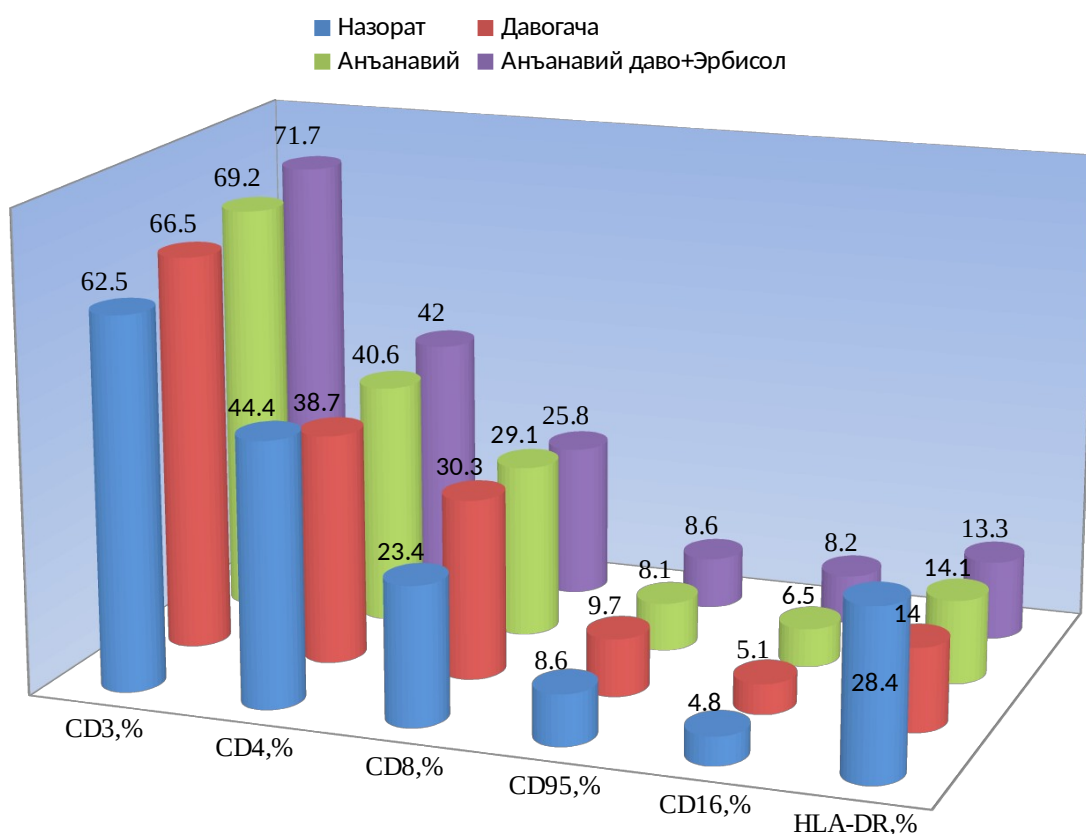
**4-расм. СП беморларда Эрбисол препарати билан иммунокоррекциядан кейинги цитокинлар профили**

Яллиғланиш олди цитокинлари миқдори сезиларли камайди ва меъёрга

яқинлашди: IL –2 ( $804,4 \pm 32,49$  дан  $462,97 \pm 33,94$  пг/мл гача,  $P < 0,001$ ); IL – 6 ( $294,6 \pm 16,84$  дан  $201,2 \pm 10,64$  пг/мл гача,  $P < 0,001$ ); TGF- $\beta$ 1 (с  $812,3 \pm 98,5$  до  $305,28 \pm 8,54$  пг/мл,  $P < 0,001$ ).

Маълумотларимиз бўйича анъанавий даволаш (биринчи гуруҳ)га нисбатан комплекс даволаш (биринчи гуруҳ)да қуйидаги кўрсаткичлар ишонарли паст бўлди: IL-2 (биринчи гуруҳга қарши  $804,4 \pm 22,77$  пг/мл иккинчи гуруҳда  $462,97 \pm 33,94$  пг/мл,  $P < 0,001$ ).

Шубҳасиз, СП беморларда Т-хужайрали жавоб сезиларли даражада заифлашади, бу Т-лимфоцитларнинг клонал камайишини кўрсатади. Қуйидаги хусусиятлар анча камаяди: 1) CD3-Т лимфоцитлар - 1.23 марта; 2) CD 4 - ёрдамчилар - 1.37 марта; 3) CD 16-табиий қотиллар - 1.28 марта; 4) CD 95 - 1.19 марта. А муҳим ўсиш қуйидаги кўрсаткичлар қайд этилди: 1) лимфоцитлар умумий сони - 1,15 марта; 2) CD 8-цитотоксик ҳужайралар - 1,29 марта; 3) CD 22-В лимфоцитлар - 1,20 марта; 4) HLADR+ - 1,18 марта;



### 5-расм. СП беморларда ЭРБИСОЛ препарати таъсирида лимфоцитлар субпопуляциясини ўзгариши

Ўтказилган тадқиқотлар Эрбисол дори воситаси кучли иммунмодулирловчи таъсирга эга ва у иммун тизимининг махсус Т-хелпер, Т-супрессор, Т-киллер ва носпецифик N-киллерлар бўғинига таъсир кўрсатади деган хулосага келиш имконини беради. Бунда унинг таъсири асосан иммун ҳолати кўрсаткичларини меъёрлаштиришга қаратилган (расм 5).

Биринчи гуруҳ (анъанавий даволаш) беморларини даволаш жараёнида қориндаги оғриқлар ва диспепсия симптомлари даволашнинг 7-кунда бартараф этилди. Иккинчи гуруҳ (комплекс даволаш) беморларида оғриқ ва диспепсия синдромлари 5-кунда йўқолди. Тана вазнининг ошиши биринчи гуруҳда - 15 (30%), иккинчи гуруҳда - 12 (34,3%) ҳолатда кузатилди. Биринчи гуруҳда аъло натижа (оғриқ ва диспептик синдромларнинг тўлиқ бартараф этилиши) - 26 (52%), яхши (оғриқни қориннинг юқори қисмида пальпация вақтида сақланиши) - 11 (22%) ва ижобий (оғриқларни вақти-вақти билан пайдо бўлиши, диспептик синдром тўлиқ бартараф этилмаганлиги) - 13 (26%) кишида қайд этилди. Иккинчи гуруҳда натижалар қуйидагича тақсимланди: аъло - 21 (60%), яхши - 11 (31,4%) ва ижобий - 3 (8,6%).

Қайд этиш лозимки, СП билан оғриган беморларни узоқ муддатли даволашда Эрбисол дори воситасини қўллаш ҳужайравий иммунитетнинг аксарият холларда интерферонотерапияда кузатиладиган заифлашувига олиб келмади. Шундай қилиб, СП билан оғриган беморларда реабилитация босқичида цитокин профили субпопуляцион таркибини таҳлил қилиш узоқ муддатли даволаш динамикасида Эрбисол дори воситасининг ижобий таъсирини белгилаш имконини берди.

## ХУЛОСА

1. Сийдикда трипсиноген-2 аниқлаш муҳим аҳамиятга эга бўлиб, бу касалликнинг илк босқичларида СПни хуружини эрта башоратлаш имконини беради. Таклиф этилаётган сийдикда трипсиноген-2ни аниқлаш имконини берувчи экспресс тести қисқа муддатда аниқ натижа беради, ноинвазив ва қўшимча лаборатор жиҳозларни талаб қилмайди.

2. Беморлар нажасида эластаза-1миқдори аниқлаш ошқозон ости безининг ташқи секретор фаолияти ҳақида тўлиқ маълумот бериб, СПни реабилитация даврида прогностик маркери сифатида даволаш тактикасини тўғри белгилашга имкон беради.

3. СП билан оғриган беморларда яллиғланиш олди IL-2R, IL-6 цитокинлар ишлаб чиқарилиши сезиларли ошганлиги меъда ости безида яллиғланиш давомийлигини узайтириши кузатилди, бу жараён касалликни реабилитацион даврда беморларни тўлиқ тикланишига тўсқинлик қилишини динамикада назоратга олиш зарур.

4. TGF- $\beta$ 1 фиброз ривожлантирувчи цитокинларнинг зардобдаги кўрсаткичлари меъда ости беги ацинусларининг СПнинг асоратсиз кечишига нисбатан асоратли кечишида сезиларли ошди.

5. СП беморларни иммун тизимида Т- ва В- бўғимида номутаносиблик кузатилди, айниқса Т-ҳужайравий бўғимининг заиф бўлиши аниқланди. Панкреатитнинг авж олиши ҳужайравий иммунтанқисликнинг чуқурлашуви билан кузатилди ва CD3- лимфоцитлар, CD4 - хелперларни камайиши, шунингдек, CD8 - цитотоксик лимфоцитларни, CD16 - табиий киллерларни фаоллашуви ноҳуш белги хисобланади.

6. СПда юзага келадиган иммун ўзгаришларни меъёрлаштириш орқали меъда ости безидаги яллиғланиш жараёнининг фаоллигини пасайишини таъминловчи иммунмодуляцияловчи таъсирга эга – Эрбисол дори воситаларини қўллашнинг мақсадга мувофиқлиги асосланди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ ПО  
PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ  
СТЕПЕНЕЙ ПРИ УРГЕНЧСКОМ ФИЛИАЛЕ  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**МАШАРИПОВА ЮЛДУЗ КАДАМБАЕВНА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ  
ПАНКРЕАТИТОМ И ПОДХОДЫ К ИММУНОКОРРЕКЦИИ**

**14.00.05- Внутренние болезни  
14.00.36 - Аллергология и иммунология**

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

**УРГЕНЧ – 2021**





Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистана В2021.2.PhD/Tib711.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии  
Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.urgfilitma.uz](http://www.urgfilitma.uz)) и Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Научные руководители:** Абдуллаев Равшанбек Бабажонович,  
доктор медицинских наук, профессор  
Шамсутдинова Максуда Илясовна,  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:** Камалов Зайнитдин Сайфутдинович,  
доктор медицинских наук, профессор  
Жабборов Озим Отаханович,  
доктор медицинских наук, доцент

**Ведущая организация:** Самаркандский государственный  
медицинский институт

Защита диссертации состоится «27 сентябрь» 2021 года в 14.00 часов на заседании Разовый научный совет при научном совете по PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 по присуждению ученых степеней при Ургенческом филиале Ташкентской медицинской академии (Адрес: 220100, Хорезмская область, г. Ургенч, улица Аль-Хоразмий, дом 28, Тел/факс +(99862) 224 84 84, E-mail: [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz))

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ургенческого филиала Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № 5) (Адрес: 220100, Хорезмская область, г. Ургенч, улица Аль-Хоразмий, дом 28, Тел/факс +(99862) 224 84 84, E-mail: [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz))

Автореферат диссертации разослан «16 XII» 2021 года.  
(реестр протокола рассылки № 5 от «16 XII» 2021 года.)



**Рузибаев Рашид Юсупович,**  
Председатель Разового научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

**Джуманиязова Зулхумор Фархадовна,**  
Ученый секретарь Разового научного совета по присуждению учёных степеней, кандидат медицинских наук, доцент

**Курызов Бахтиер Нуниязович,**  
Председатель Разового научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

**ВВЕДЕНИЕ (аннотация к докторской (Phd) диссертации по философии)**

**Актуальность и востребованность диссертации.** В мире растет количество заболеваний желудочно-кишечного тракта, причем каждые десять лет их число удваивается. По данным ВОЗ, хронический панкреатит (ХП) - самая частая и тяжелая патология среди заболеваний желудочно-кишечного тракта. Средний возраст пациентов с ХП снизился с 50 до 38 лет. 11% людей с инвалидностью с хронической формой панкреатита. Во всем мире наблюдается неуклонный рост числа заболеваний поджелудочной железы.<sup>4</sup>Смертность после первоначального диагноза ХП увеличилась до 20% в первые 10 лет и более 50% через 20 лет, составляя в среднем 11,9%. Осложнения, связанные с обострением панкреатита, встречаются у 15-20% пациентов с ХП, летальный исход связан с вторичными нарушениями процесса пищеварения и инфекционными осложнениями. Последнее десятилетие ознаменовалось увеличением исследований, посвященных изучению нарушений иммунного и цитокинового статуса при заболеваниях органов пищеварения, особенно поджелудочной железы. Однако на сегодняшний день исследований иммуногенетических механизмов цитокиновых взаимодействий при развитии воспалительных изменений, детальных взаимодействий между уровнями разных групп интерлейкинов при оценке клинического, цитокинового и иммуногенетического статуса пациентов недостаточно.

В современном понимании патогенеза панкреатита важно открытие генов, которые непосредственно приводят к развитию заболевания или представляют риск его развития. Экспрессия различных важных медиаторов воспаления и дисфункции генов цитокинового каскада, обеспечивающих деструктивно-воспалительные изменения поджелудочной железы, играет важную роль в патогенезе панкреатита. Многообразие препаратов, используемых при лечении ХП, ставит перед практикующими врачами сложную задачу, например, подобрать наиболее эффективную их комбинацию для каждого конкретного пациента.

На сегодняшний день достигнуты определенные результаты в области здравоохранения, профилактики патологии желудочно-кишечного тракта, в частности, роста заболеваемости острым и хроническим панкреатитом. В результате принятых мер частота заболеваний поджелудочной железы снизилась на 5%, а смертность - в 1,3 раза. Значительный прогресс достигнут в оказании населению качественной медицинской помощи. Определенные результаты достигнуты в области здравоохранения, профилактики патологий желудочно-кишечного тракта, особенно острого и хронического панкреатита.

Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017-2021 годы включает следующие задачи «...реализацию комплексных мер по улучшению и укреплению здоровья населения, снижению заболеваемости, профилактике заболеваний, связанных с питанием и улучшением качества жизни». Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует реализации задач,

---

<sup>4</sup> WHO estimates of the global burden of foodborne diseases: foodborne disease burden epidemiology reference group 2007-2015. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/199350/9789241565165\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/199350/9789241565165_eng.pdf)

поставленных в Указе Президента Республики Узбекистан УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»<sup>5</sup>, а также в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года «Стратегия мероприятия по пяти приоритетным направлениям дальнейшего развития Республики Узбекистан»<sup>6</sup> и других нормативных актах в этой области.

**Соответствие исследования приоритетам развития науки и технологий республики.** Это исследование является частью VI. Выполняется в соответствии с приоритетами «Медицина и фармакология».

**Уровень изученности проблемы.** Быстрое развитие панкреатологии, которая обеспечивает раннюю диагностику СП, замедление закономерностей его развития за счет своевременных мер и улучшения качества жизни пациентов, сопровождается появлением многочисленных научных публикаций по этиологии СП, механизмам патогенеза, новым диагностическим методам. и методы лечения. Несмотря на значительные успехи в фармакотерапии СП, внедрение новых схем лечения и расширение показаний к применению существующих препаратов, лечение заболеваний поджелудочной железы остается наиболее сложной отраслью панкреатологии (Маев И.В., 2018). Смертность после первоначального диагноза СП колебалась от 20% в первые 10 лет до более 50% через 20 лет, составляя в среднем 11,9%. 15-20% больных СП умирают от осложнений, связанных с обострением панкреатита, остальные - от вторичных нарушений процесса пищеварения и инфекционных осложнений. По данным вскрытия, частота встречаемости СП колебалась от 0,01 до 5,4%, в среднем 0,3–0,4% (Губергриц Н. Б., 2019). В настоящее время для диагностики СП используются различные методы исследования, но большинство из них не позволяют диагностировать СП на ранних стадиях заболевания. Ошибки в диагностике обострения СП могут возникать на догоспитальном этапе - до 90% и на стационарном - до 17%.

Последнее десятилетие ознаменовалось увеличением исследований, посвященных изучению нарушений иммунного и цитокинового статуса при заболеваниях органов пищеварения, особенно поджелудочной железы. Многообразие препаратов, используемых при лечении СП, ставит перед практикующими врачами сложную задачу, например, подобрать наиболее эффективную их комбинацию для каждого конкретного пациента. В контексте этой проблемы комплексная иммунокоррекция - своевременная тактика повышения эффективности лечения СП. В связи с вышеизложенным актуальным и практичным является более глубокое изучение и совершенствование методов ранней диагностики СП с расширением лечебных и прогнозных возможностей.

---

<sup>5</sup>Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 г. № 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения».

<sup>6</sup>Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № 4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательской работы вуза, в котором выполнялась диссертация.** Диссертационная работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательской работы Ташкентской медицинской академии по теме «Разработка современных методов диагностики, лечения и профилактики» (Государственный регистрационный номер: 01.1100158).

**Цель исследования** - изучить клинико-иммунологические аспекты хронического панкреатита и обосновать подход к иммунокоррекции для оптимизации реабилитации пациентов.

**Задачи исследования:**

определение проблемного статуса заболевания для оптимизации реабилитации пациентов с хроническим панкреатитом в стадии ремиссии;

проведение аналитического анализа пациентов с тяжелыми и очень тяжелыми формами для выявления наиболее уязвимой группы пациентов и формирования предикторов вероятности неблагоприятных последствий заболевания;

разработка критериев и тактики оценки состояния клинических проявлений пациентов с целью оказания унифицированной помощи, а также оценки значимости маркеров фиброза предвоспалительных цитокинов IL-2R, IL-6, TGF- $\beta$ 1 в реабилитационном периоде;

оценка количества фактора стимулирующего рост фиброза (TGF- $\beta$ 1) при осложненного и неосложненного клинических вариантов течения ХП;

изучение дисбаланса в звеньях Т- и В-лимфоцитов иммунной системы при хроническом панкреатите, в том числе состояния Т- и В-клеточного иммунитета;

разработка и оценка эффективности протоколов лечения с подходом к оптимальной иммуномодулирующей терапии у пациентов в период реабилитации.

**Объектом исследования** были 75 женщин и 87 мужчин из 162 больных острым и хроническим панкреатитом, из них 49 больных с ХП в возрасте 25-65 лет, находившиеся на стационарном лечении в Хорезмской многопрофильном центре в 2017-2019 гг., 113 больных с обострением ХП в возрасте 25-65 лет, находившихся на стационарном лечении в РНЦЭМП в 2018-2020 гг.

**Предмет исследования** количественная оценка основных показателей клинического, биохимического, иммунного, цитокинового статуса, ферментов поджелудочной железы в моче, венозной крови и сыворотке крови, в кале больных хроническим панкреатитом.

**Методы исследования.** В диссертации используются общеклинические, клинические, иммуноферментные методы, характер и полнота которых регулируются необходимостью получения научной и аналитической информации для решения поставленных в исследовании задач.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

впервые при реабилитации хронического панкреатита определены факторы риска развития тяжёлого течения и дисфункция иммунологических механизмов;

определены уровни сывороточных провоспалительных цитокинов IL-2R, IL-6, маркера фиброза TGF-b1 и корреляция их между рядом клинических и лабораторных параметров, неинвазивным трипсиногеном-2 и фекальной эластазой-1 при панкреатите в стадии реабилитации;

дана оценка важности показателей провоспалительного цитокинового профиля IL-2R, IL-6, маркера фиброза TGF-b1 в дифференциальной диагностике тяжести панкреатита в период реабилитации, показано что они являются основными биомаркерами как критерием прогнозирования осложненного течения панкреатита;

обнаружен дисбаланс в звеньях Т- и В-лимфоцитов иммунной системы у пациентов с хроническим панкреатитом, включая снижение Т- и В-клеточного иммунитета;

разработаны протоколы лечения с оптимальным подходом иммуномодулирующей терапии, оценена их эффективность и рекомендованы в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий хронического панкреатита.

**Практические результаты исследования заключается в следующем:**

ранняя диагностика и выбор тактики лечения больных с ХП тесно связан с определением маркеров, в частности определение трипсиногена-2 в моче и фекальной эластазы-1 в кале, позволяющие заблаговременно вносить коррекцию ведения больных, а также прогнозирование осложненного течения ХП;

у пациентов с хроническим панкреатитом предложено использование иммуномодулирующей терапии в сочетании с основным лечением, что приводит к улучшению иммунных параметров, уменьшению осложнений, модуляции иммунного ответа и формированию иммунной толерантности, а также повышению эффективности базового лечения в период ремиссии;

наблюдалось достоверно высокие показатели IL-2, IL-6, TGF-b1 в при панкреатите, особенно у пациентов с алкогольным и билиарным генезом заболевания;

предложенное исследование уровня IL-2, IL-6, TGF-b1 как в период обострения, так и в фазу ремиссии, даёт возможность судить о состоянии воспалительного процесса в поджелудочной железе. Это имеет принципиальное значение для ранней диагностики и оценки тяжести течения заболевания, а также для оптимизации реабилитационной терапии больных и профилактики последующего обострения и осложнений панкреатита;

предложено использование показателей иммунного статуса для определения эффективности иммунокорректирующей терапии для оптимизации реабилитации больных хроническим панкреатитом;

предложено проводить мониторинг эффективности оптимизацию реабилитации больных с панкреатитом в межрецидивный период в клиниках республики и на этапе первичного звена здравоохранения.

#### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Теоретическая значимость работы заключается в том, что объяснена взаимосвязь показателей иммунного статуса пациента и лабораторных показателей с эффективностью иммуномодулирующей терапии в реабилитационном периоде ХП.

Цитокиновый профиль больных, а именно изучение показателей ИЛ-2R, ИЛ-6, TGF- $\beta$ 1, позволяет проводить раннюю диагностику и комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, а также прогнозировать клиническое течение ХП.

Практическая значимость исследования заключается в том, что оправдана иммуномодулирующая терапия в период реабилитации ХП. Для ранней диагностики обострений в реабилитационном периоде ХП, доказана необходимость определения цитокинового статуса пациентов.

Внедрение результатов исследований в клиническую практику лечебно-профилактических учреждений республики значительно оптимизирует процесс снижения общей заболеваемости среди пациентов, увеличивает их выживаемость, снижает риск летальных последствий.

**Достоверность результатов исследования** - это точность теоретического подхода, использованного в исследовании, статистической обработки, рациональной оценки и сравнения результатов с международными и местными исследованиями, адекватность количества пациентов и точность анализа. Исследование основано на использовании клинических, биохимических, иммунологических методов, а также на их одобрении компетентными органами.

**Внедрение результатов исследований.** По результатам научного исследования по разработке и научному обоснованию организации работы по оказанию медицинской помощи пациентам с хроническим панкреатитом:

Разработаны методические рекомендации «Алгоритм реабилитации при хроническом панкреатите» (Справка Минздрава Республики Узбекистан от 05.04.2021г., 8н-р/279). Разработанные методические рекомендации позволили снизить заболеваемость ХП и общей заболеваемостью, снизить риск летальных последствий, а также сократить время нахождения в стационаре, снизить стоимость лечения с экономической выгодой государственных средств.

Научные исследования по оптимизации медицинских услуг пациентам с панкреатитом, а также полученные результаты внедрены в Хорезмский многопрофильный медицинский центр, Хорезмский областной центр реабилитации инвалидов (справка Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/150 от 29 апреля 2021 года). Ранняя диагностика видов заболеваний у больных панкреатитом и предотвращение осложнений, а также разработка протокола лечения панкреатита в период

реабилитации позволили снизить длительность госпитализации и летальность пациентов.

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

**Публикация результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из которых 6 статей опубликованы в научных журналах, в том числе 2 зарубежных, 4 республиканские в которых рекомендованы к публикации основные научные результаты диссертаций ВАК Республики Узбекистан.

**Структура и объем диссертации.** Содержание диссертации состоит из введения, главы 5, заключения, практические рекомендации, списка использованной литературы. Объем диссертации 100 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в производство, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе **«Современные представления иммунопатологии поджелудочной железы»** диссертации изложен обзор литературы, в котором отражены медико-социальная значимость проблемы ХП. Проанализированы источники об основных точках приложения для ХП и совершенствования ее ранней диагностики, а также представлен анализ литературы о состоянии поджелудочной железы, роли системной иммунотерапии при лечении ХП. Приводятся данные об эпидемиологических, клинических проявлениях ХП и особенностях клинического течения ХП у жителей Узбекистана.

Во второй главе **«Характеристика больных с хроническим панкреатитом и использованные методы исследования»** диссертации представлена характеристика объекта исследования, методы и методологические подходы, обеспечивающие решение поставленных задач.

Исследование проводилось в 2017-2020 гг. Сбор клинического материала проводился на 2018-2020 гг., в Республиканском центре экстренной медицинской помощи реанимационных и терапевтических отделениях.

Клинические методы исследования основывались на изучение анамнеза, обще клинических, биохимических исследований в постановке не инвазивных тестов ранней диагностики - определение трипсиногена-2 в моче (Actim Pancreatitis, «Medix Biochemica» Финляндия) основанный на использовании двух групп моноклональных антител к человеческому

трипсиногену-2. Исследование проводили в течении 24 часов с момента поступления больного. Обнаруживается в моче до 30 суток. Не зависит от формы ХП и обеспечивает быстрое получение результата. Пороговый уровень 50 мкг/л. Производитель: Medix Biochemica (Финляндия), а также фекальной эластазы-1 (BIOSERV Diagnostics BS-86-01 Elastase ELISA).

Определение Концентрацию цитокинов IL-2, IL-6, TGF- $\beta$ 1определяли методом иммуноферментного анализа (реактивы ООО «Цитокин» Санкт-Петербургского НИИ Особо Чистых Биопрепаратов), DRG-Diagnostica (Germany).

Оценку состояния иммунной системы проводили по экспрессии антигенов CD-дифференцировочных и активационных. Определение маркеров иммунокомпетентных клеток проводили методом непрямого розеткообразования с использованием иммунореагента – эритроциты человека 0 (I) группы Rh, нагруженных через 3% раствор хлорного хромоноклональными антителами (производство ООО «Сорбент», Москва, РФ) специфичности CD3 - для рецепторов Т-лимфоцитов, CD4 - для Т-хелперов/индукторов, CD8 - для Т-супрессоров/цитотоксических лимфоцитов, CD 19-для В-лимфоцитов, CD16 - для естественных киллеров. Иммунологическое обследование включало определение мембранных антигенов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD95, CDHLA-DR) лимфоцитов в периферической крови путем иммунофенотипирования случая с использованием моноклональных антигенов. Иммуноглобулины класса А, М, G обволакивают с помощью моноспецифических мембран против иммуноглобулинов человека. Его проводили методом радиальной иммунодиффузии по Г. Манчини (1965) (НИИВС им. И.И. Мечникова).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с применением пакета стандартных статистических программ – «Excel-2007». Для выявления взаимосвязей между анализируемыми показателями проводили корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции r и проверкой его значимости с помощью критериев t Стьюдента и  $\chi^2$  Пирсона.

В третьей главе **«Клинико-биохимические особенности течения хронического панкреатита»**, у больных с ХП значимо преобладали такие клинические симптомы как боль в эпигастральной области с преимущественной локализацией в эпигастрии и левом верхнем квадранте живота, сопровождавшиеся теми или иными диспепсическими симптомами, при объективном исследовании определялась болезненность при пальпации в проекции поджелудочной железы.

Нашими исследованиями выявлено, что у больных алкогольный хронический панкреатит (АХП) отмечался самый короткий анамнез заболевания  $6,31 \pm 0,81$  лет по сравнению с билиарным хроническим панкреатитом (БХП)  $13,47 \pm 1,4$  лет, манифестация заболевания в сравнительно раннем возрасте  $37,2 \pm 1,80$  лет, с частые обострениями заболевания  $3,5 \pm 0,24$  в год и выраженное похудание (на  $10,0 \pm 1,62$  кг), при БХП манифестация заболевания соответственно  $43,20 \pm 1,80$  года.



Среди обследованных 162 больных у 117 (61,8%) пациентов была установлена II стадия, у 29 (33,5%) - III стадия и у 16 (14,7%) больных - IV стадия заболевания.

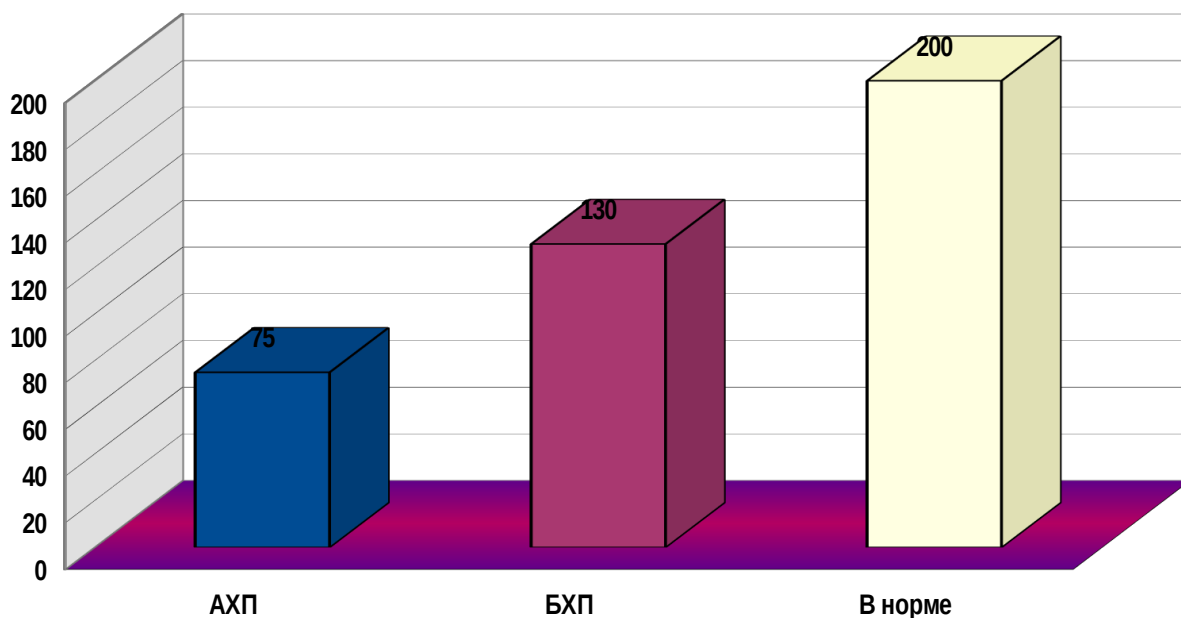
Среди клинических признаков преобладали диарея, метеоризм и тошнота. При сравнительной оценке клинических симптомов у больных АХП достоверно преобладала выраженность метеоризма, у 49 (80%) больных. Диарея в большей степени беспокоила пациентов с БХП 31 (64%). Потеря веса наблюдалась у обеих групп больных 48 (80%).

Болевой синдром и диспепсические расстройства были более выражены в группах больных алкогольным ХП (АХП) и билиарным ХП (БХП) по сравнению с (идиопатический ХП) ИХП, при этом более яркая клиническая симптоматика сопровождала алкогольным ХП. В оценке длительности заболевания мы ориентировались на анамнестические указания начала болей в животе. Течение болезни у 70% больных БХП и 57% больных АХП характеризовалась рецидивирующим болевым синдромом.

По данным лабораторного исследования, лейкоцитоз наблюдался у 14 (15,1%) больных, у 20 (22,0%) пациентов отмечалось повышение СОЭ. Высокий лейкоцитоз отмечался у больных алкогольным ХП, наряду с АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ и липазы крови и амилаза мочи, чем у больных БХП, что свидетельствовало о более высокой активности воспалительного процесса и выраженности холестатического синдрома.

Липаза крови была повышена у 82,2%, амилаза мочи – у 42,1%, у 57,8% пациентов отмечалось повышение ГГТ, и у 27,8% пациентов отмечалось повышение ЩФ. У пациентов с билиарным ХП отмечались высокие уровни амилазы и общего билирубина в сыворотке крови. Уровень липазы крови и щелочной фосфатазы у больных БХП был достоверно выше, чем у больных ИХП. Показатели альбумина в сыворотке у больных АХП были достоверно ниже по сравнению с больными БХП.

Средние показатели уровня эластазы-1 в кале у больных АХП составили  $67,8 \pm 39,4$  мкг/г, БХП-  $128 \pm 19,9$  мкг/г. Важно отметить что, при осложненном течении ХП имеется прямая корреляционная связь ( $r=0,7$ ) с низким уровнем эластазы и внешнесекреторной недостаточностью ПЖ и является неблагоприятным прогностическим признаком в клиническом течении ХП. Критерием внешнесекреторной недостаточности является снижение уровня эластазы-1 в кале ниже 200 мкг/г. (1 рисунок.)



**Рис. 1. Показатели фекальной эластазы у больных ХП (мкгЭ/г)**

Степень тяжести внешнесекреторной недостаточности зависит от концентрации эластазы в фекалиях: тяжелая степень недостаточности функции ПЖ наблюдается при концентрации эластазы менее 100 мкг Э/г фекалий, средняя степень - 100-200 мкг Э/г фекалий, а нормальная функция ПЖ соответствует - свыше 200 мкг Э/г фекалий.

Симптоматика АХП, протекающая без снижения внешнесекреторной функции поджелудочной железы отличается большей выраженностью болевого синдрома. Можно предполагать, что АХП, по сути, являются стадиями одного заболевания, с сохраненной или сниженной внешнесекреторной функцией железы. В то же время, БХП характеризуется билиарными дисфункциями, что подтверждает вторичный его характер.

В Узбекистане ранняя диагностика хронического панкреатита в стадии обострения остаётся актуальной проблемой. Прогрессирующий характер заболевания обосновывают необходимость применения врачу скрининговые тесты, как в поликлинике, так и в стационаре для успешной ранней диагностики панкреатита, что способствует снижению летальности, которая при тяжёлых клинических формах панкреатита может достигать 45-70%.

Учитывая что, в клинической практике применяется только определение активности амилазы и липазы крови, нами был предложен альтернативный скрининговый тест определение трипсиногена-2 в моче при обострении хроническом панкреатита, обладающий высокой специфичностью и чувствительностью. Трипсиноген синтезируется в ацинарных клетках поджелудочной железы и является проферментом трипсина. При воспалительном процессе в поджелудочной железе на ранней стадии трипсиноген-2 выделяется в мочу в значительных количествах и его содержание остается высоким на протяжении 10-14 суток.(1-таблица).

1-таблица.

**Эффективность теста трипсиноген-2 у пациентов с острой стадией  
хронического панкреатита**

Показатели	Больные с ХП (n=42)	
	абс.	%
Клинические проявления панкреатита	23	100
Употребление алкоголя	19	82,6
Желчнокаменные болезни	3	13
Гиперамилаземия	41	97,6
Гемоглобин гликированный(>10 %)	0	0
Кетоновые тела (ацетон в моче)	2	8,7
Гипоэзогенность поджелудочной железы на УЗИ	15	65,2
Наличие жидкости в герметичном мешочке брюшной полости на УЗИ	6	26,1
трипсиноген-2 в моче	41	97,6

Ранняя диагностика ХП сопровождается некоторыми сложностями. Нами был проведен анализ определения активности трипсиногена в моче с помощью теста Actim Pancreatitis у больных ХП. Положительный тест был выявлен у 39 (97,6%) больного из 38 больных с подтвержденным клинически, лабораторно и инструментально диагнозом хронического панкреатита в стадии обострения. Таким образом, чувствительность метода составила 98,1%.

При УЗИ поджелудочной железы выявлено увеличение ее размеров у 60% больных алкогольном ХП и билиарном ХП. У 53% АХП и 30% билиарном ХП отмечена повышенная эхогенность паренхимы железы, у 50% больных и 28% соответственно, обнаружены гиперэхогенные включения.

В четвертой главе «Состояние изменений цитокинового профиля у больных хроническим панкреатитом» диссертации приводятся данные исследования цитокинового профиля у больных ХП в стадии обострения в отделении экстренной хирургии РНЦЭМП.

У больных ХП с рецидивирующим течением заболевания нами выявлено максимальное повышение содержания сывороточных цитокинов. На ранних стадиях и пике обострения преобладало повышение концентрации основных провоспалительных цитокинов IL-2, IL-6. Установлено, что уровень IL-2 при ХП до лечения повышен в 29,3 раз, после лечения - в 3,5 раза по сравнению с контролем, соответственно. (P<0,001).

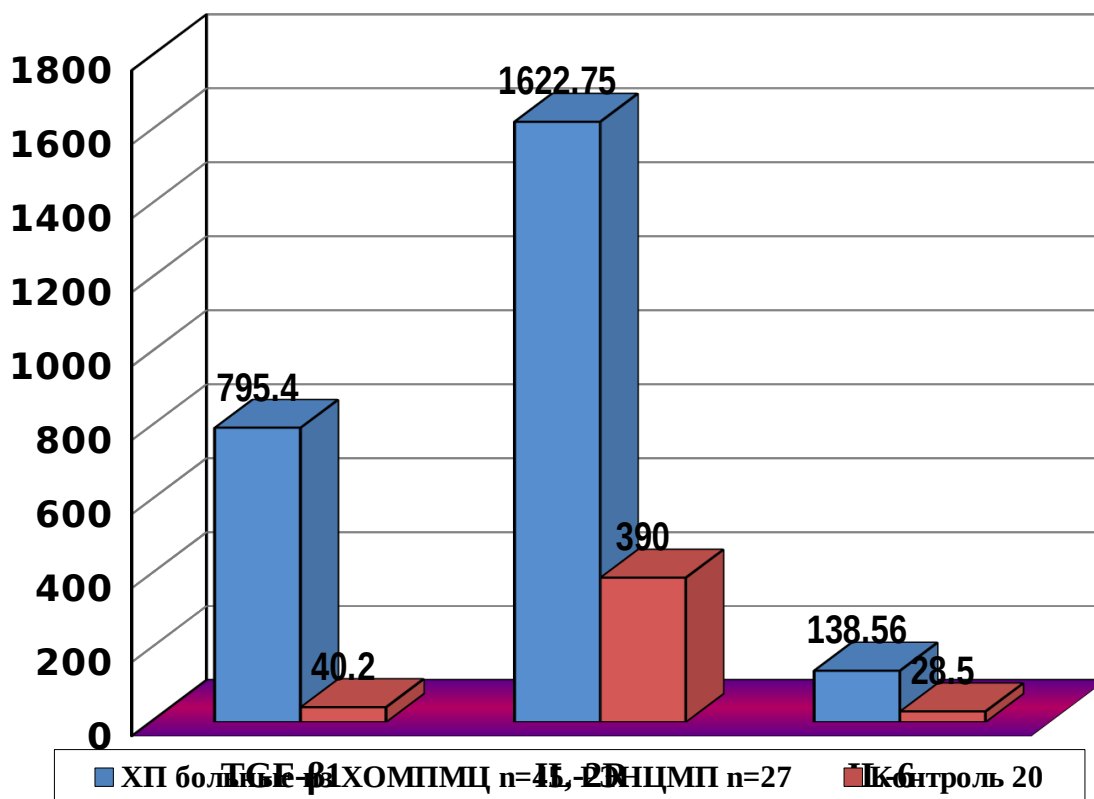
Нами наблюдаются изменения и с IL-6, который при ХП повышается в 8,2 раза, а при алкогольном ХП - в 4,1 раза, соответственно. Имеется значимая разница уровня IL-6 в начале и после терапии, как при акогольном

ХП, так и при билиарном ХП. В конце лечения ХБП уровень IL-6 значительно не отличается от контроля.

Стадия рецидива ХП наблюдается различная динамика изменения цитокинов. Уровень IL-2 в начале терапии значительно не отличаются друг от друга, т.е. находятся на одном плато. Лишь к концу лечения наблюдается значимое (по сравнению с началом) уменьшение концентрации IL-2 вплоть до конца лечения. На всем протяжении лечения уровень данного цитокина достоверно выше контрольных значений ( $P < 0,001$ ).

Динамика изменений IL-6 существенно отличается от других значений цитокинов. Уровень IL-6 лишь после лечения имеет только тенденцию к снижению по сравнению с вышеописанными цитокинами ( $P > 0,05$ ).

При билиарном ХП изменения концентрации сывороточных цитокинов в динамике патологического процесса носили однонаправленный с алкогольным ХП характер, однако были менее выражены. Так, на ранних стадиях обострения билиарного ХП повышение концентрации IL-2 составило  $527,2 \pm 62,7$  пг/мл, IL-6 -  $80,9 \pm 11,4$  пг/мл. (Рис.2).



**Рис. 2. Количество цитокинов в сыворотке крови больных СП (пг/мл).**

В результате терапии у большинства больных ХБП достигнуты выраженная позитивная динамика показателей клинической активности, нормализация цитокинового статуса.

Обнаруживаются значимые различия по содержанию цитокинов между больными ХАП без осложнений и с осложненным течением заболевания (табл. 1).

Таблица 1.

**Уровень цитокинов в период обострения у больных ХП с осложнениями (кисты ПЖ) и без осложнений (пг/мл)**

Цитокины	ХП с осложнениями (кисты ПЖ), n=27	ХП без осложнений, n=45	Контроль, n=20, пг/мл
IL-2	1321,3±182,7***	641,2±86,8***^^	37,1±5,3
IL-6	179,5±28,3***	86,1±15,4***^	28,0±1,1
TGF-β1	795,4±87,6**	634,6±87,2**^	40,2±4,6
Примечание:	* - различия относительно данных контрольной группы значимые (*** - P<0,001), ^ - различия относительно данных группы ХП с осложнениями значимы (^ - P<0,05, ^^ - <0,01, ^^ - P<0,001)		

Нами исследовано, что уровень IL-2 при ХАП с осложнениями повышается в 31,2 раза, а без осложнений – в 17 раз, уровень IL-6 повышаются в 7,1, соответственно, по сравнению с показателями здоровых лиц. Из полученных данных также видно, что при осложненном течении ХП уровень цитокинов повышается по сравнению с неосложненным течением в 1,6 раза.

Содержание TGF-β1, стимулирующего формирование фиброза, у больных алкогольным ХП составило 634,6±87,2 пг/мл, у больных алкогольным ХП с осложненным течением – 795,4±87,6, в контроле – 40,2±4,6 пг/мл (P<0,05). Полученные нами значения свидетельствуют, что имеется многократное повышение уровня цитокинов при осложненном течении ХП, чем при отсутствии осложнений.

При ХП, как и при остром течении, отмечены корреляция между тяжестью заболевания и уровнем провоспалительных цитокинов и их участие в развитии рецидивов. Рецидивирующее повреждение ацинарных клеток обусловлено синтезом активированными Т-лимфоцитами, макрофагами, в частности TGF-β1, которое усиливает инфильтрацию.

Выявленные изменения в иммунной системе свидетельствует о развитии при ХП вторичной иммунной недостаточности с понижением возможности адекватному ответу, которые приводят к нарушению в апоптотической реакции и вероятно, поддерживают хроническое течение патологического процесса с нарастанием экзокринной недостаточности в периоде реабилитации, что свидетельствует о необходимости коррекции этих нарушений.

Мы провели одноцентровое, открытое, рандомизированное, проспективное исследование для оценки роли провоспалительных цитокинов в патогенезе острого панкреатита. Оценивались значение сывороточных уровней фактора IL-2R и IL-6 в прогнозировании исхода острого панкреатита.

Методы. Мы рандомно выбрали 17 среди 28 пациентов госпитализированных в клинику Республиканского научного центра

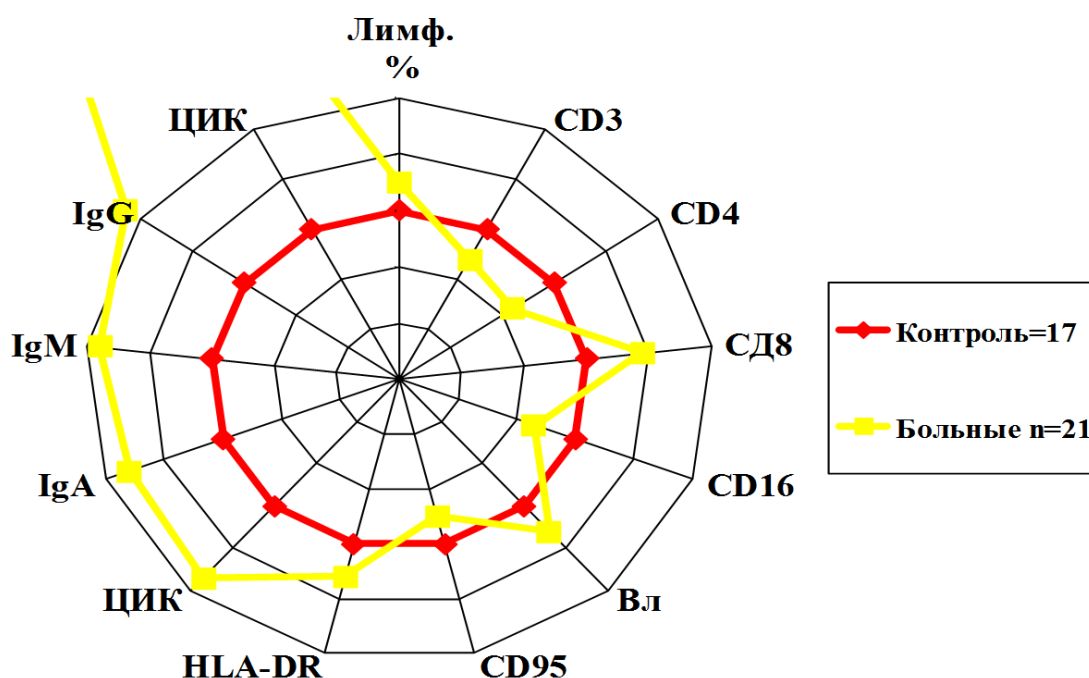
экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП) с 01.2019 по 06.2019 пациентов с острым панкреатитом как основную группу. В качестве контрольной группы были выбраны 11 пациентов с подострым течением панкреатита. Были определены сывороточные концентрации IL-2R, IL-6 на 1-й, 3-й, 5-й дни после поступления. Одновременно с уровнями интерлейкинов была использована диагностическая шкала APACHE II, в которой регистрировались 1, 2 и 3 дни. (Таблица 2).

**Таблица 2.**

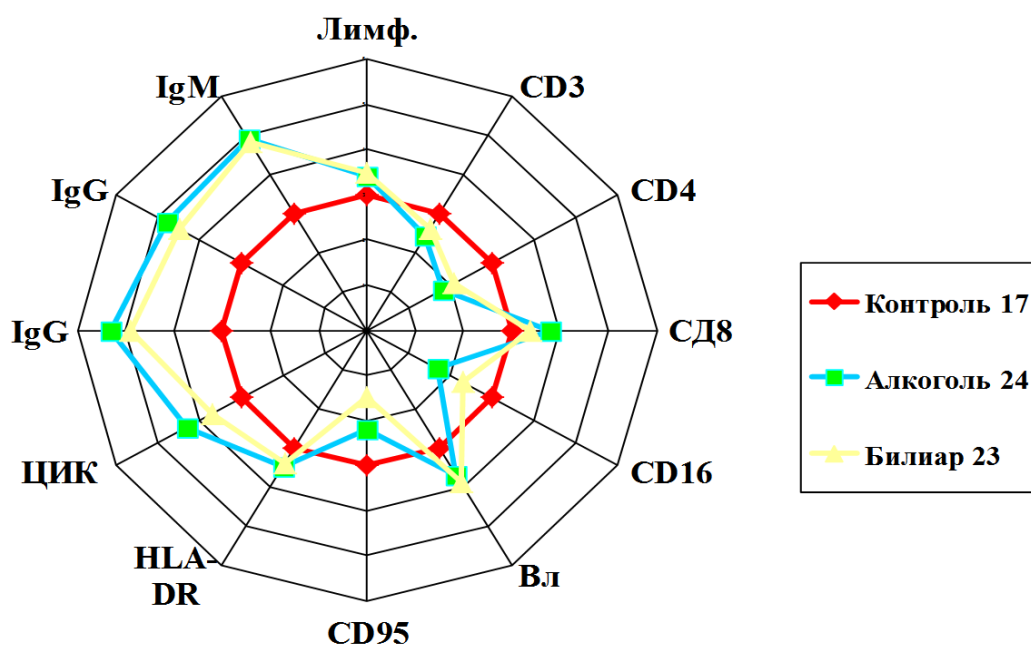
**Сравнение уровня интерлейкина с помощью диагностического прибора APACHE II n = 28.**

	Чувствительность		Специфичность	Положительная прогностическая ценность	Отрицательная прогностическая ценность	Ясность
	(%)	(%)				
IL-2R	1 день	72	87	76	85	82
	3 день	56	78	63	80	74
IL-6	1 день	89	87	80	93	88
	3 день	50	97	90	78	80
APACHE II	1 день	72	72	59	82	72
	3 день	56	91	77	78	78

Результаты исследования показали, сывороточные концентрации IL-2R, IL-6 в дни 1–3 были значительно выше у пациентов с тяжелым панкреатитом, чем у пациентов с легким течением панкреатита. Пациенты с тяжелыми приступами имели значительно повышенные концентрации IL-2R в сыворотке крови на 1-3 дни по сравнению с пациентами с легкими приступами. Среднее пиковое значение IL-2R, IL-6 достигнуто на 1-й день, 4,1 и 4,6 раза соответственно по отношению в показателям контрольной группе (рис. 3 а, б).



**Рис 3а. Сравнительный профиль иммунологических показателей при хроническом алкогольном и билиарном панкреатите**



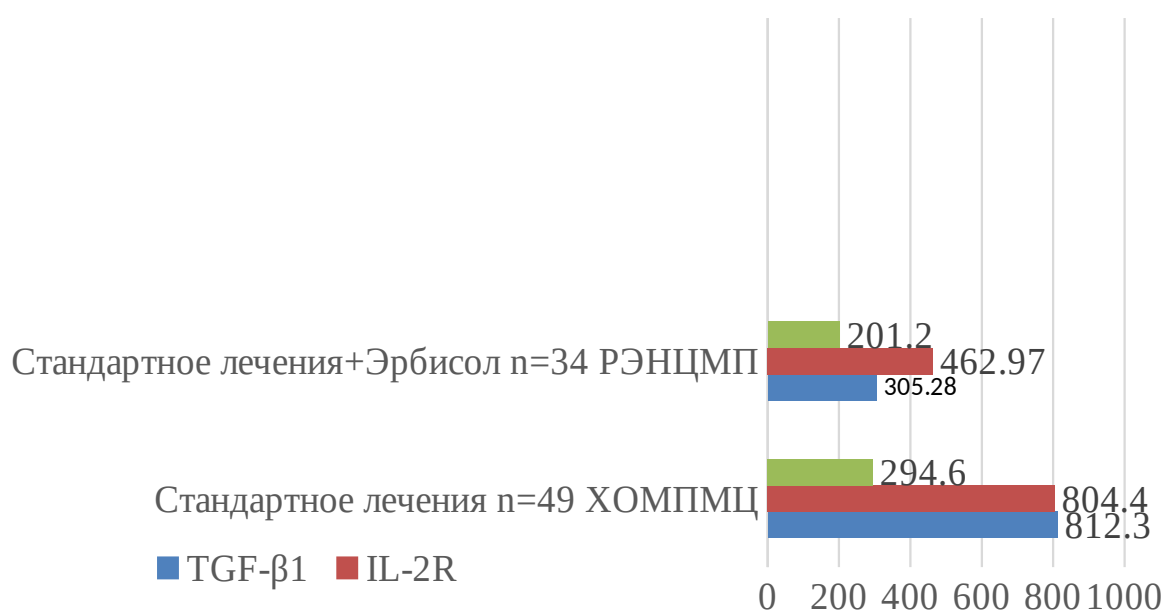
**Рис 3 б. Сравнительный профиль иммунологических показателей при хроническом алкогольном и билиарном панкреатите**

**Заключение.** Среди провоспалительных цитокинов ИЛ-6 оказался наиболее чувствительным параметром для раннего прогнозирования острого панкреатита.

В пятой главе «Подходы к иммуномодулирующей терапии у в реабилитационном периоде у больных хроническим панкреатитом». Диссертации исследования показали, что в целом у больных с хроническим панкреатитом наблюдается вторичная иммунная недостаточность,

обусловленная нарушением в работе системы иммунитета и цитокинового статуса, необходимость использования в процессе лечения иммуномодулирующих препаратов. Критериями эффективности проводимой терапии, являлись прекращение или уменьшение болевого и диспептического синдромов, увеличение массы тела, а также нормализация показателей цитокинового профиля и маркеров.

Проведение реабилитационной терапии с включением препарата Эрбисол у больных ХП приводило к постепенному снижению исследуемых провоспалительных цитокинов и фактора фиброобразования. В группе больных, получивших традиционную терапию, отмечалось достоверное увеличение уровня провоспалительных цитокинов: IL-2, IL-6 и фактора роста фиброза TGF- $\beta$ 1 ( $P < 0,001$ ) (рис. 4).



**Рис 4. Профиль цитокинов при иммунокоррекции Эрбисолом у пациентов с СП**

Значимо снизился и приблизился к норме уровень провоспалительных цитокинов: IL-2 ( $644,4 \pm 32,49$  до  $462,97 \pm 33,94$  пг/мл,  $P < 0,001$ ); IL-6 (с  $264,5 \pm 15,9$  до  $221,2 \pm 11,32$  пг/мл,  $P < 0,001$ ); TGF- $\beta$ 1 (с  $781,4 \pm 87,5$  до  $398,3 \pm 9,5$  пг/мл,  $P < 0,001$ ).

По нашим данным, при комплексном лечении (вторая группа) по сравнению с традиционной терапией (первая группа) достоверно ниже оказались: уровни IL-2 ( $394,8 \pm 28,8$  пг/мл во второй группе против  $587,43 \pm 30,8$  пг/мл первой группы,  $P < 0,001$ );

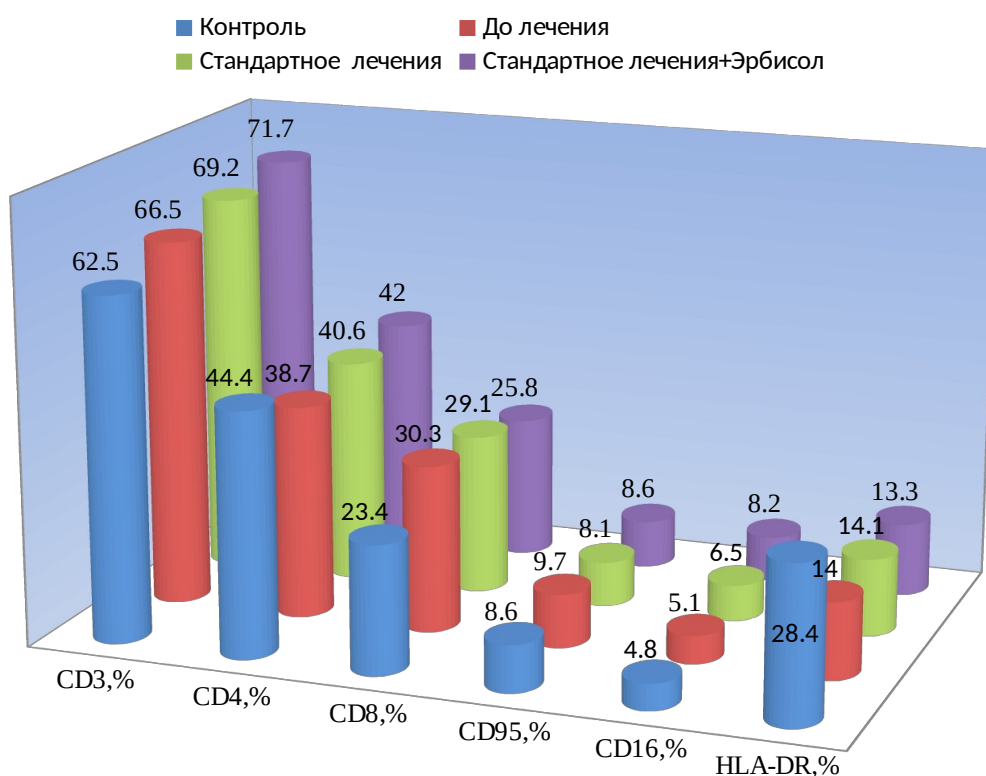
Дисбаланс в клеточном звене иммунитета выразился в подавлении иммунорегуляторного индекса за счет снижения числа Т-хелперов/индукторов и повышения Т-цитотоксических лимфоцитов. Циркулирующие иммунные комплексы были тоже повышены при ХП. Следовательно, о роли иммунологических факторов в формировании и



течении ХП свидетельствуют различные своего рода изменения в состоянии иммунореактивности пациентов.

Очевидно, при ХП Т - клеточный ответ существенно более слабый, что позволяет предполагать клональное истощение Т-лимфоцитов. Значимо снижаются следующие характеристики: 1) CD3-Т лимфоциты - в 1,23 раза; 2) CD4 - хелперы - в 1,37 раза; 3) CD 16 -естественные киллеры - в 1,28 раза; 4) CD95 - в 1,19 раза. Значимое повышение зарегистрировано у следующих показателей: 1) общее число лимфоцитов - в 1,15 раза; 2) CD8-цитотоксические клетки - в 1,29 раза; 3) CD 22-В лимфоциты - в 1,20 раза; 4) HLA DR+ - в 1,18 раза;

Таким образом, при сравнении показателей иммунологического статуса у больных ХП были получены данные, свидетельствующие о нарушениях в системе иммунитета. Это диктует включение иммуномодуляторов в комплексное лечение больных для оптимизации реабилитации ХП (рис. 5).



**Рис 5. Изменение субпопуляции лимфоцитов под влиянием препарата ЭРБИСОЛ у пациентов с СП**

Проведенные исследования позволяют заключить, что препарат Эрбисол обладает выраженным иммуномодулирующим действием и воздействует на специфические Т-хелперы, Т-супрессоры, Т-киллеры и неспецифические N-киллеры звенья иммунной системы. При этом его действие в большей степени направлено на нормализацию и выравнивание параметров иммунного статуса.

В динамике лечения у больных первой группы (традиционное лечение) боли в животе и симптомы диспепсии купировались на 10-й день лечения. Во второй группе больных (комплексное лечение - традиционное лечение и Эрбисол) болевой и диспептический синдром исчезали к 6-му дню. Увеличение массы тела в первой группе наблюдалось у 19 (40%), во второй - у 16 (38,3%) человек. В первой группе больных отличный эффект (полное купирование болевого и диспептического синдромов) получен у 36 (62%), хороший (сохранение болезненности в верхней половине живота при пальпации) - у 21 (29%) и положительный (периодическое возникновение болей, диспептический синдром купировался не полностью) - у 17 (26%) человек. Во второй группе от личный эффект наблюдался у 27 (65%), хороший - у 19 (35,4%) и положительный у 7 (10,6%) больных хроническим панкреатитом.

Применение препарата Эрбисол при длительной терапии больных ХП не вызывало угнетения клеточного иммунитета, что часто наблюдается при применении других препаратов, таких как препараты интерферонового ряда. Таким образом, анализ цитокинового профиля у больных ХП позволил установить положительное влияние препарата Эрбисол в динамике длительного лечения в реабилитационном периоде больных для достижения глубокой ремиссии.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

1. Для оптимизации реабилитации больных ХП важным является определение трипсиногена-2 в моче позволяют прогнозировать обострение ХП на ранних стадиях болезни, а также оценить эффективность проводимой реабилитационной терапии. Предложенный экспресс тест - определение трипсиногена-2 в моче, даёт точный результат за короткое время, не инвазивен и не требует дополнительного лабораторного оборудования.

2. Определение количества фекальной эластазы-1 даёт возможность судить о внешнесекреторной недостаточности ПЖ, что является важным прогностическим маркером для дальнейшей тактики ведения больных ХП в реабилитационном периоде заболевания.

3. Наблюдающееся выраженное повышение продукции провоспалительных цитокинов IL-2, IL-6, являясь биомаркером прогнозирования клинического течения, поддерживающих иммунное воспаление в поджелудочной железе, препятствует восстановлению процесса в реабилитационном периоде, что необходимо учитывать в динамике заболевания.

4. Характерен дисбаланс в Т- и В-лимфоцитарном клеточном звене иммунной системы, в частности с истощением Т- клеточного иммунитета. По мере прогрессии ХП клеточный иммунодефицит усугубляется со снижением CD3 - лимфоцитов, CD4 - хелперов, а также с активацией CD8-цитотоксических, естественных киллеров CD16, что является неблагоприятным признаком.

5. Сывороточные значения трансформирующего фактора роста- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), стимулирующего рост фиброза ткани поджелудочной железы при ХП значительно повышены при осложнённом течении, чем при ХП, протекающий без осложнений, что является предиктором усиления внешнесекреторной недостаточности ацинарных клеток железы.

6. Обоснована целесообразность применения Эрбисола - препарата с иммуномодулирующим действием, которые способствуют снижению активности иммунного и воспалительного процесса в поджелудочной железе, путём иммуномодуляции звеньев при ХП в реабилитационном периоде заболевания.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL AT THE SCIENTIFIC COUNCIL  
PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 AWARDING WSCIENTIFIC DEGREES**

**AT THE URGANCH BRANCH OF TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**MASHARIPOVA YULDUZ KADAMBAYEVNA**

**OPTIMIZATION OF REHABILITATION OF PATIENTS WITH  
CHRONIC PANCREATITIS AND APPROACHES TO  
IMMUNOCORRECTION**

**14.00.05- Internal diseases  
14.00.36 - Allergology and Immunology**

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

**URGANCH – 2021**

The subject dissertation is registered in the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for №B2021.2.PhD/Tib711.

The dissertation was completed at the Tashkent Medical Academy  
Abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) posted on the website of the Scientific Council ([www.urgfiltma.uz](http://www.urgfiltma.uz)) and the Information and educational portal "ZiyoNET" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific advisers:** **Abdullayev Ravshanbek Babajonovich,**  
doctor of medical science, professor  
**Shamsutdinova Maksuda Ilyasovna,**  
doctor of medical science, professor

**Official opponents:** **Kamalov Zaynitdin Sayfutdinovich,**  
doctor of medical science, professor  
**Jabbarov Ozim Otaxanovich,**  
doctor of medical science, dosent

**Lead organization:** Samarkand state medical institute

Protection will be held "21" ~~December~~ 2021 at 14:00 o'clock at the One-time Scientific Council at the Scientific Council PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 at the Urganch branch of the Tashkent medical academy. (Address: 28 Al-Khorazmi str, Ugench, Khorezm region, 220100, Phone/Fax+ (99862) 224 84 84. E-mail: [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz))

With doctoral dissertation is available at the Urganch branch of the Tashkent Medical Academy. (registered for the number) №5 (Address: 28 Al-Khorazmi str Ugench, Khorezm region, 220100, Phone/Fax + (99862) 224 84 84. E-mail [ttaurgfil@umail.uz](mailto:ttaurgfil@umail.uz))

Abstract of the thesis sent out on "10" XII 2021 y.  
(Mailing report number 5 on "10" XII 2021 y).



**Ruzibayev Rashid Yusupovich,**  
Chairman of the One-time Scientific Council  
awarding scientific degrees, doctor of medical  
sciences

**Djumaniyazova Zulkhumor Farkhadovna,**  
Scientific secretary of the One-time Scientific  
Council awarding scientific degrees,  
candidate of medical sciences, dosent

**Kuryazov Bahtiyor Nuniyazovich,**  
Chairman of the One-time Scientific seminar  
under the One-time Scientific Council  
awarding scientific degrees, doctor of medical  
sciences, dosent

## INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

**The aim of the study:** to study the clinical and immunological aspects of chronic pancreatitis, to substantiate an approach to immunocorrection when optimizing the rehabilitation of patients.

**The object of the study:** There were 75 women and 87 men from 162 patients with acute and chronic pancreatitis, 49 of them patients with CP aged 25-65 years, including 49 patients with CP (chronic pancreatitis) who were on inpatient treatment at the Khorezm Multidisciplinary Center in 2017-2019, 113 patients with acute and chronic pancreatitis who were on inpatient treatment at the Republican Scientific Emergency Medical Center in 2018-2020.

### **Scientific novelty of the research:**

For the first time in the rehabilitation of chronic pancreatitis, risk factors for the development of severe course and dysfunction of immunological mechanisms were determined;

The levels of serum proinflammatory cytokines IL-2R, IL-6, fibrosis marker TGF- $\beta$ 1 and their correlation between a number of clinical and laboratory parameters, noninvasive trypsinogen-2 and fecal elastase-1 in pancreatitis in the rehabilitation stage were determined;

The importance of indicators of the proinflammatory cytokine profile IL-2R, IL-6, fibrosis marker TGF- $\beta$ 1 in the differential diagnosis of pancreatitis severity during rehabilitation is assessed, it is shown that they are the main biomarkers as a criterion for predicting the complicated course of pancreatitis;

An imbalance was found in the links of T- and B-lymphocytes of the immune system in patients with chronic pancreatitis, including a decrease in T- and B-cell immunity;

Treatment protocols with an optimal approach of immunomodulatory therapy have been developed; their effectiveness has been evaluated and recommended in the complex of treatment and rehabilitation measures for chronic pancreatitis.

### **Implementation of the results of the study:**

Early diagnosis and the choice of treatment tactics for patients with CP is closely related to the determination of markers, in particular, the determination of trypsinogen-2 in urine and fecal elastase-1 in feces, which allows to correct the management of patients in advance, as well as to predict the complicated course of CP;

In patients with chronic pancreatitis, the use of immunomodulatory therapy in combination with basic treatment was proposed, which leads to an improvement in immune parameters, a decrease in complications, modulation of the immune response and the formation of immune tolerance, as well as an increase in the effectiveness of basic treatment during remission;

there were significantly high levels of IL-2, IL-6, TGF- $\beta$ 1 in pancreatitis, especially in patients with alcoholic and biliary genesis of the disease;

The proposed study of the level of IL-2, IL-6, TGF- $\beta$ 1 both in the period of exacerbation and in the phase of remission, makes it possible to judge the state of

the inflammatory process in the pancreas. This is of fundamental importance for early diagnosis and assessment of the severity of the course of the disease, as well as for optimization of rehabilitation therapy of patients and prevention of subsequent exacerbation and complications of pancreatitis;

The use of indicators of the immune status to determine the effectiveness of immunocorrective therapy to optimize the rehabilitation of patients with chronic pancreatitis is proposed;

It is proposed to monitor the effectiveness and optimization of the rehabilitation of patients with pancreatitis in the inter-relapse period in the clinics of the republic and at the stage of primary health care.

**The structure and volume of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the dissertation is 100 pages.

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

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Shamsutdinova M., Abdullayev R., Parpiev B., Shamsutdinov M., Abdullaev I., Masharipova Y., Mirsidikov M. The State of the Cytokine Profile and Immune Disorders in Patients with Chronic Pancreatitis//Has been accepted for publication in the Indian Journal of Natural Sciences (IJONS) VOL-10/ ISSUE 62/ OCTOBER 2020. (6 International Impact Factor.)

2. Машарипова Ю.К., Шамсутдинова М.И. Хронический панкреатит: цитокины и клиническое течение. // Вестник науки и образования. Москва, 2019. № 19.С.49-52. (Импакт фактор 3.58.)

3. Masharipova Yu.K., Abdullayev R.B., Shamsutdinova M.I. Interleukin IL-6 prognostic marker of early diagnosis of exserving chronic pancreatitis. Тиббиётда янги кун // 2(34) 2021. Bukhoro. Pages 63-67 (14.00.00, № 22).

4. Шамсутдинова М.И., Машарипова Ю.К. Сурункали панкреатитлар реабилитациясини оптимизациялаш ва иммунокоррекция йўллари. // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. Ташкент, 2020. -№ 2. -С. 75-79 (14.00.00, №13).

5. Шамсутдинова М.И., Машарипова Ю.К. Сурункали панкреатитларни клиник кечишининг цитокин профилига боғлиқлиги. // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. Ташкент, 2020. № 2.С.72-75(14.00.00; №13).

6. Машарипова Ю.К., Шамсутдинова М.И., Абдуллаев Р.Б. Сурункали панкреатитга COVID-19 инфекциясининг таъсири. // Научно-практический журнал. “Инфекция, иммунитет и фармакология”. Ташкент, 4/2021.С.142 (14.00.00; №15).

**II бўлим (II часть; II part)**

7. Машарипова Ю.К. Оптимизация реабилитации больных хроническим панкреатитом и подходы к иммунокоррекции.«Актуальные проблемы медицины, а также принципы и перспективы полноценного питания детей». //Республиканская научно-практическая конференция с участием международных учёных. Ургенч 1-2 июнь 2018 г. С.159-160.

8. Машарипова Ю.К., Абдуллаев Р.Б., Шамсутдинова М.И. COVID-19 инфекциясининг сурункали панкреатитда патогенези, морфогенези ва патологик анатомияси. // «МОРФОЛОГИЯНИНГ COVID-19 ПАНДЕМИЯСИ БИЛАН БОҒЛИҚ ДОЛЗАРБ МУАММОЛАРИ» Халқаро илмий-амалий анжумани 10-12 май 2021 йил. Урганч. С. 95.

9. Шамсутдинова М.И., Машарипова Ю.К. Polymorphism of cytokine genes in pancreatitis. // Ministry of health of Azarbaijan Republic, Euroasian gastroenterological association, Azerbaijan association of surgeons and gastroenterologist. Azerbaijan medical university. “Absracns of the XVIII international euroasian congress of surgery and hepatogastroenterology“ 11–14



september 2019, Baku, Azerbaijan. Devoted to the memory of academician B.A. Agayev page 56.

10. Шамсутдинова М.И., Атаджанов Ш.К., Машарипова Ю.К. Criteria for the early diagnosis of exacerbations of chronic pancreatitis. // Ministry of health of Azerbaijan Republic, Euroasian gastroenterological association, Azerbaijan association of surgeons and gastroenterologist. Azerbaijan medical university. "Abstracts of the XVIII international euroasian congress of surgery and hepatogastroenterology" 11-14 september 2019 , Baku, Azerbaijan. Devoted to the memory of academician B.A. Agayev page 55.

Автореферат Урганч давлат университети нощирлик бўлимида тахрирдан ўтказилди (6.12.2021 йил)



УрДУ матбаа бўлими матбаа фаолиятини бошлагани  
ҳақида ваколатли давлат органини хабардор қилиш тўғрисидаги  
Тасдиқнома (№3802-835f-ad22-c709-fbd1-1129-1986) асосида фаолият  
юритади.

Босишга рухсат этилди: 7.12.2021  
Офсет қоғози. Қоғоз бичими 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
«Times New Roman» гарнитурда рақамли  
босма усулида босилди. Адади 60. Буюртма №.41  
Шартли босма табағи 3,3.  
УрДУ босмахонасида чоп қилинди.

Манзил: 220110. Урганч шаҳри,  
Ҳ. Олимжон кўчаси, 14-уй.  
Телефон: (0-362)-224-66-01.



