

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc. 27.06.2017.Tib. 30.02
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

ЮЛДАШЕВА ГУЛЧЕХРА РУСТАМОВНА

**ИНСУЛИНГА РЕЗИСТЕНТЛИК РИВОЖЛАНИШИДА
СУРУНКАЛИ ПАНКРЕАТИТНИНГ РОЛИ ВА МЕТАБОЛИК
БУЗИЛИШЛАРНИ КОРРЕКЦИЯСИ ЙЎЛЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской диссертации (DSc)

Content of the abstract of doctoral dissertation (DSc)

Юлдашева Гульчехра Рустамовна

Инсулинга резистентлик ривожланишида сурункали панкреатитнинг
роли ва метаболик бузилишларни коррекцияси йўллари 3

Юлдашева Гульчехра Рустамовна

Роль хронического панкреатита в развитии инсулинорезистентности и
пути коррекции метаболических нарушений 27

Yuldasheva Gulchekhra Rustamovna

Role of chronic pancreatitis in the development of insulinoreistance and
ways of correction of metabolic disorders 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 55

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc. 27.06.2017.Tib. 30.02
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ВРАЧЛАР МАЛАКАСИНИ ОШИРИШ ИНСТИТУТИ

ЮЛДАШЕВА ГУЛЧЕХРА РУСТАМОВНА

**ИНСУЛИНГА РЕЗИСТЕНТЛИК РИВОЖЛАНИШИДА
СУРУНКАЛИ ПАНКРЕАТИТНИНГ РОЛИ ВА МЕТАБОЛИК
БУЗИЛИШЛАРНИ КОРРЕКЦИЯСИ ЙЎЛЛАРИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2018

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.1DSc/Tib46 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент врачлар малакасини ошириш институтида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус) веб-саҳифанинг tma.uz манзилига ҳамда «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида www.ziynet.uz манзилига жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи: **Хамрабаева Феруза Ибрагимовна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Хамраев Аброр Асрорович**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Захидова Машкура Зияматовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Алиахунова Мавжуда Юсупахуновна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Харьков миллий тиббиёт университети (Украина)**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017. Tib. 30.02 рақамли Илмий кенгашнинг «___»_____2018 й. соат ___даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./факс: (99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Докторлик диссертацияси Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида _____ рақами билан рўйхатга олинган, диссертация билан АРМда танишиш мумкин. (Манзил: 100109, Тошкент, Фароби кўчаси 2 уй. Тел./факс: (99871) 150-78-25).

Диссертация автореферати 2018 йил «__»_____да тарқатилди.
(2018 йил _____даги ___ рақамли реестр баённомаси).

А.Г.Гадаев

Илмий даража берувчи илмий кенгаш раиси
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Б.Х.Шагазатова

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

А.Л.Аляви

Илмий даража берувчи илмий кенгаш
қошидагидаги илмий семинар раиси, тиббиёт
фанлари доктори, академик

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Сурункали панкреатит билан касалланиш даражаси йилига ҳар 100 минг аҳолига 4-8 та, Европада тарқалаши эса—ҳар 100 минг аҳолига 25 тадан иборат. Германияда сурункали панкреатит билан 20 мингдан кўп, Россияда – 60 мингдан кўп аҳоли касалланган. Дунёда ўткир ва сурункали панкреатит билан оғриган беморлар сони сўнгги 30 йилда икки баробар ошиб, бу беморларнинг бирламчи ногиронлигининг 15 фоизини ташкил қилади. «Сурункали панкреатит билан касалланган беморларда 30 фоиз ҳолатда эрта асоратлар кузатилади, ушбу патологиядан ўлим ҳолатлари эса 5,1 фоизга тенгдир»¹. Йигирма йиллик анамнез меъда ости беши саратонини ривожланиш хавфини 5 мартага оширади. Натижада 10 йилда беморларнинг 30%, 20 йилда эса – 50% вафот этади. Сурункали панкреатитда меъда ости безининг ташқи секретор фаолиятини бузилиши оқибатида патологик жараёнга ички секретор бузилишлар ҳам қўшилади, инсулинга резистентлик ва қандли диабет ривожланади, улар метаболик синдромнинг 20-40% ни ташкил этади. Дунёнинг барча мамлакатларида метаболик синдром ва унинг компонентлари инсулинга резистентлик, қандли диабет, артериал гипертония, абдоминал семизликнинг тобора ортиб бораётгани, касалликнинг қайтариб бўлмас оғир асоратлари беморлар ҳаётига жиддий хавф туғдираётгани, бунинг натижасида ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларининг ошиши тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда метаболик синдромнинг патогенетик жиҳатлари ва метаболик бузилишларни самарали коррекциялашга эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада метаболик синдром патогенезида муҳим ўрин тутувчи абдоминал семизлик, инсулинга резистентлик, углевод ва ёғлар алмашинуви, адипоцитлар дисбаланси хусусиятлари йўналишида тадқиқотларни амалга ошириш алоҳида аҳамият касб этади.

Бугунги кунда мамлакатимизда аҳоли орасида турли касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли дастурий тадбирлар амалга оширилмоқда. 2017–2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясида, жумладан «соғлиқни сақлаш соҳасини, энг аввало, унинг аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга қаратилган дастлабки бўғинини, тез ва шошилишчи тиббий ёрдам тизимини янада ислоҳ қилиш, аҳоли ўртасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш, тиббиёт муассаларининг моддий-техника базасини мустаҳкамлаш»² белгилаб берилган. Бундан келиб чиққан ҳолда, жумладан

¹ Zhang X. ва муаллифлар, 2010.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони

инсулинга резистентлик ривожланишида сурункали панкреатитнинг ўрни ва метаболик бузилишларни коррекцияси йўллари инновацион технологияларни қўллаш асосида замонавий даволаш усулларини такомиллаштириш зарур.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони, 2017 йил 20 июндаги «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3071-сонли Қарори бўйича ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши устувор йўналишларига мослиги. Диссертация тадқиқоти республика фан ва технологиялари ривожланишининг V. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³. Инсулинга резистентлик ривожланишида сурункали панкреатитнинг ўрни ва метаболик бузилишларни коррекциялаш ҳолатини аниқлашга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Cardiovascular Research Center, National Heart, Lung and Blood Institute, International Atherosclerosis Society, American Heart Association, Yale University School of Medicine (АҚШ); World Heart Federation (Швейцария), International Association for the Study of Obesity, University of Rome (Италия); International Diabetic Federation (Бельгия), UK Prospective Diabetes Study Group (Буюк Британия), University of Manitoba, University of Waterloo, (Канада); State University of Piauí, (Бразилия); Россия кардиология илмий-ишлаб чиқариш комплекси, Федерал эндокринологик илмий марказ (Россия Федерацияси), Республика ихтисослаштирилган кардиология маркази, Тошкент врачлар малакасини ошириш институти, Тошкент тиббиёт академиясида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Жаҳонда инсулинга резистентлик ривожланишида сурункали панкреатитнинг ўрни ва метаболик бузилишларни коррекциялашни оптималлаштиришни илмий асослашга йўналтирилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: метаболик синдром патогенезининг бирламчи бўғини абдоминал семизлик, инсулинга резистентлик кўрсаткичларининг ўзгариши ва липид алмашинувининг бузилиши ҳолатлари исботланган National Heart, Lung and Blood Institute, International Atherosclerosis Society (АҚШ); тана вазни индексини ошиб бориши қандли диабет касаллигини жадал ривожланиши ва ўлим кўрсаткичларини ошишига олиб келиши исботланган University of Manitoba,

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи. www.umanitoba.ca, www.medicine.yale.edu, www.who.int; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, www.highwire.org, <http://www.cochraneflibrary.com>; <http://www.rsl.ru>; www.biomedcentral.com. ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

(Канада); ўсмирларда ортиқча тана вазни ва семизлик ҳолати ёғларнинг тарқалишининг бузилиши ва ёғ тўқималарнинг хажмининг ошишига олиб келиши исботланган Yale University School of Medicine (АҚШ); метаболик синдром ривожланишининг генетик омиллари асосланган (American College of Endocrinology (АҚШ); моддалар алмашинуви касалликлари, гиперинсулинемия, семириш, проостата безининг ўсма касалликларга олиб келиши исботланган (University of Waterloo, Канада); Клайнфелтера синдромининг юрак қон томир тизими касалликлари ва метаболик синдромнинг ривожланиши ва инсулинга сезрлигига таъсирининг пасайиши ва хавфли асоратларга олиб келиши исботланган Sapienza University of Rome (Италия); метаболик синдромнинг ривожланиши ва жадалланишида эндотелий дисфункцияси маркерларининг таъсири аниқланган (American College of Cardiology (АҚШ); рух микроэлементининг етишмовчилиги инсулинга сезгирлигининг пасайиши ва инсулин ажарлишига таъсири исботланган State University of Piauí, (Бразилия); инсулинга резистентлик ривожланишида сурункали панкреатитнинг ўрни ва метаболик бузилишларни коррекциялаш тизими ишлаб чиқилган (Тошкент врачлар малакасини ошириш институти (Ўзбекистон).

Жаҳонда инсулинга резистентлик ривожланишида сурункали панкреатитнинг ўрни ва метаболик бузилишларни коррекцияси йўллари самарадорлигига эришиш мақсадида қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: сурункали панкреатит билан касалланган беморларда метаболик синдром учраш даражасини ретроспектив таҳлилини ўтказиш ва сурункали панкреатитли беморларда абдоминал семириш ривожланишида метаболик синдром аҳамиятли омилларини асослаш; инсулинга резистентлик билан бирга кечувчи сурункали панкреатит мавжуд беморларда углевод алмашинувининг хусусиятларини ҳамда инсулинга резистентлик билан бирга кечувчи сурункали панкреатит мавжуд беморларда липид алмашинувининг хусусиятларини очиб бериш; инсулинга резистентлик билан бирга кечувчи сурункали панкреатит билан касалланган беморларда адипоцитокинлар: адипонектин, лептин, резистин миқдорини аниқлаш; инсулинга резистентлик ривожланиш предикторларини аниқлаш; касалликнинг асоратларини камайтириш ва бартараф этишнинг замонавий усулларини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сурункали панкреатит замонавий гастроэнтерологиянинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Қатор тадқиқотчиларнинг маълумотларига кўра, сурункали панкреатит вақтинча меҳнат қобилятини йўқотишнинг, аҳолини ногиронлигининг асосий сабабларидан бири саналади, кўп ҳолларда эса беморларни ўлимгача олиб келади (Grundy S.M., 2007; De Pergola G., Pannaciulli N., 2002). Бундай салбий тенденция эса сурункали панкреатит муаммоси амалий тиббиётда тобора қизиқишни ортиб боришига сабаб бўлмоқда. Метаболик синдромда сурункали панкреатит жуда кам учраши

тўғрисида фикрлар мавжуд, чунки метаболик синдромда меъда ости беши шикастланиши унинг стеатози билан боғлиқ. Меъда ости беши стеатозини мавжудлиги эса сурункали панкреатитни инкор этмайди.

Ҳозирги вақтда адабиётларда юрак-қон томир тизими касалликлари нуқтаи-назаридан метаболик синдромга бағишланган тадқиқотлар кўп учрайди. Метаболик синдром ҳамда унинг асоратларини ривожланишида меъда-ичак тракти аъзоларининг ҳолати ва роли кам ўрганилган. Бироқ, ҳозирги кунда мавжуд тахминларга кўра, метаболик синдромда овқат ҳазм қилиш аъзолари патологиялари – 68,5 фоиз, юрак-қон томир тизими – 45,4 фоиз, қўшма патологиялар – 77,8 фоиз ҳолатда учрайди. Бунда энг кўп ҳолларда сурункали панкреатитда абдоминал семизлик, инсулинга резистентлик, атероген дислипидемия учрайди. (Smith U., 2002; Weyer C. et al., 2001). Метаболик синдром Халқаро институти экспертлари фикрича, инсулинга резистентлик аниқ клиник мезони – атеросклероз ҳисобланади, шундай экан қорин олдинги пардасида тўпланувчи липидлар тез алмашинувчи ёғлар сирасига киради ва уларни ортикча миқдорда ушбу соҳада тўпланиши гиперинсулинемия юқори хавфидан далолат беради. Ушбу муаммога бағишланган тадқиқотлар эса, метаболик синдром нафақат овқат ҳазм қилиш аъзоларида иккиламчи ўзгаришлардан, балки ушбу синдромни авж олиб бориши ва овқат ҳазм қилиш аъзолари патологияларида турли асоратлар келиб чиқишига ҳам сабаб бўлади.

Ҳозирги кунда сурункали панкреатит ва метаболик синдром, инсулинга резистентликни чегараланган патогенезини ўрганиш борасида эришилган ютуқларга қарамасдан, ушбу патологияларни бирга кузатилишида қатор ноаниқликлар мавжуд, улар орасида эса адипоцитокинлар (лептин, адипонектин, резистин), углевод ва липид алмашинувининг аҳамияти бекиёсдир. Бундан ташқари, метаболик синдром билан бирга кечувчи сурункали панкреатит кечиши етарли равишда ўрганилмаган, бу эса ўз вақтида аниқ ташҳис қўйиш ва патогенетик жиҳатдан асосланган даволашни ўтказишда муҳим ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент врачлар малакасини ошириш институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Инсулинга резистентлик ривожланишида сурункали панкреатитнинг ўрни в метоболик бузилишларни кореекция қилиш йўллари» (2014-2018 йй.) илмий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади инсулинга резистентлик ривожланишида сурункали панкреатитнинг роли ва метаболик бузилишларни коррекцияси йўлларины такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

сурункали панкреатит билан касалланган беморларда метаболик синдром учраш даражасини ретроспектив таҳлилини ўтказиш ва сурункали

панкреатитли беморларда абдоминал семириш ривожланишида метаболик синдромнинг ахамиятли омилларини аниқлаш;

инсулинга резистентлик билан бирга кузатилувчи сурункали панкреатит мавжуд беморларда углевод алмашинувининг хусусиятларини тадқиқ қилиш;

инсулинга резистентлик билан бирга кузатилувчи сурункали панкреатит мавжуд беморларда липид алмашинувининг хусусиятларини тадқиқ қилиш;

инсулинга резистентлик билан бирга кечувчи сурункали панкреатит билан касалланган беморларда адипоцитокинлар: адипонектин, лептин, резистин миқдорини аниқлаш;

комплекс текширувлар ва проспектив таҳлил асосида инсулинга резистентлик ривожланиш предикторларини аниқлаш ва инсулинга резистентлик билан бирга кечувчи сурункали панкреатитли беморларни даволаш самарадорлигини таққосий таҳлил қилиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2014-2015 йилларда 1-сонли Республика клиник шифохонаси 1-терапия бўлимида 30 -75 ёшли 120 нафар бемор олинган. (60 нафари сурункали панкреатит билан, 60 нафари сурункали панкреатит ва метаболик синдром-инсулинга резистентлик билан) 120 нафар бемор, назорат гуруҳи 20 нафар шу ёшдаги соғлом кўнгиллилар олинган.

Тадқиқотнинг предмети: қон зардоби, сийдик, нажас, меъда ости безини ультратовуш ва компьютер томографик текшируви материаллари.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини амалга оширишда клиник, инструментал, биокимёвий, иммунофермент, копрологик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

сурункали панкреатит ва метаболик синдром мавжуд беморларда гиперинсулинемия ривожланиши билан бир қаторда дислипидемиянинг кузатилиши, инсулинга резистентлик индексини ошишига олиб келиши исботланган.

абдоминал семизлик билан сурункали панкреатит мавжуд бўлган беморларда касалликнинг патогенезининг ўзига хос қонда гиперинсулинемия ва эркин ёғ кислоталари миқдорининг ортиши, глюконеогенез ҳолатининг фаоллашуви хусусиятлари аниқланган ҳамда айни ушбу беморлар тоифасида лептин, резистин миқдорининг ортиши ва адипонектин миқдорининг камайиши билан тавсифланувчи адипоцитокинлар дисбаланси исботланган;

метаболик синдром билан кечувчи сурункали панкреатитда лептин экспрессияси ва қон томир деворларидаги функционал ўзгаришлар ўртасидаги узвий боғлиқлик қонда липидлар алмашинувининг бузилишига ва атерогенез ривожланиш хавфига олиб келиши исботланган;

сурункали панкреатитли беморларни метаболик синдром билан ва метаболик синдромсиз кечувчи турларида, эластаза тести натижалари қиёсий таҳлил қилинган ва меъда ости бези экзокрин етишмовчилиги

метаболик синдром билан кечувчи сурункали панкреатитли беморларда кўпроқ учраши исботланган;

микрокапсулали панкреатин, статинлар ва инсулин сенсетайзерларини перорал қўллаш давонинг самарадорлигига таъсири ҳамда турли хил гормонал ва метаболик бузилишларни бартараф қилиши, касаллик ривожланишининг пасайиши ва ремиссия даврини узайишига олиб келиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

текширилган беморларнинг ушбу тоифасида метаболик синдром билан кечувчи сурункали панкреатитнинг патогенетик жиҳатлари ва касалликни ўзига хос клиник кечиш хусусиятлари изоҳланган;

микрокапсулали панкреатин (Тризим Микрокапс), статинлар (Аторвастатин) ва инсулин сенситайзерларини (Диоформин) қўллаш метаболик синдром билан кечувчи сурункали панкреатитда кузатилувчи метаболик бузилишларни эрта ташҳислаш ва самарали коррекциялаш бўйича илмий-амалий тавсиялар таклиф қилинган;

жигар, меъда ости беши функционал ҳолати, ҳамда метаболик бузилишларни эътиборга олган ҳолда метаболик синдром билан кечувчи сурункали панкреатитни самарали даволашга дифференциал ёндашиш, текширилган беморларда клиник манзарани, углевод, липид алмашинуви ва адипоцитлар дисбалансини (лептин, адипонектин, резистин) яхшилагани асосланган;

олиб борилган илмий тадқиқот натижалари асосида такомиллаштирилган янги ёндашувларни амалий тиббиётга тадбиқ қилиниши касалликнинг асоратларини олдини олиш, касалхонада даволаниш муддатини камайтириш, вақтинча меҳнатга лаёқатсизликни тиклаш, ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини пасайишига олиб келиши асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тажрибаларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги объектив, клиник, иммунофермент, биокимёвий, инструментал ва статистик усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, инсулинга резистентлик ривожланишида сурункали панкреатитнинг роли ва метаболик бузилишларни коррекцияси йўллари самарадорлигини баҳолашда халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Метаболик синдром полиморбидлик шароитларида бошқа касалликлар билан кўпроқ бирга келади. Бундай ассоциация, одатда, панкреатит клиник кечишини торпидлигига сабаб бўлади, баъзида асоратлар сонини кўпайишига ҳам олиб келиши мумкин. Бизнинг ўтказган тадқиқот натижаларимизга кўра, сурункали панкреатитнинг алоҳида кечишига нисбатан, инсулинга резистентлик ҳолати билан бирга кечганда абдоминал оғриқ ва диспепсик синдромлар кўпроқ намоён бўлиши, касалликнинг авж олиши, узокроқ давом

этиши ва базис терапия самараси камлиги билан фарқланиши аниқланди. Метаболик синдром билан кечувчи сурункали панкреатитни эрта ташхислаш усуллари ишлаб чиқилган бўлиб, улар асосида амалиётдаги шифокор ушбу патологияга тахминий ташхис қўйиши мумкин. Асосий ташхис сифатида сурункали панкреатит ва метаболик синдромнинг аниқланиши ортади, одатда аксарият ҳолларда уларни эрта босқичларда аниқлашнинг имкони бўлмайди, бу ўз навбатида қандли диабет, атеросклероз, юрак-қон томир касалликлари каби метаболик синдромнинг оғир асоратларини профилактикаси олиб борилмаслигига сабаб бўлади.

Тадқиқот натижаларнинг амалий аҳамияти сурункали панкреатит билан касалланган беморларда метаболик синдром ривожланишини олдини олиш ва патогенетик асосланган даволаш усуллари таклиф қилинган ва ушбу усулни қўллаш беморларда даво самарасини ва ҳаёт тарзи сифати кўрсаткичларини яхшилагани асосланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Инсулинга резистентлик ривожланишида сурункали панкреатитнинг роли ва метаболик бузилишларни коррекцияси йўллари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Метаболик синдром билан кечувчи сурункали панкреатитни ташхислаш ва даволаш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 30 июндаги 8н-п/108-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома: метаболик синдром билан кечувчи сурункали панкреатит билан касалланган беморларни эрта ташхислаш орқали, турли хил гормонал ва метаболик бузилишларни бартараф қилиш, шу билан бирга қандли диабет билан касалланиш хавфини камайтириш имконини берган;

инсулинга резистентлик билан кечувчи сурункали панкреатитни самарали даволаш бўйича ишлаб чиқилган натижалар «Метаболик синдром билан кечувчи сурункали панкреатитни ташхислаш ва даволаш» услубий тавсиялар таркибида соғлиқни сақлаш амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2017 йил 8 февралдаги 8н-д/2-сон маълумотномаси). Меъда ости безининг экзокрин ва эндокрин функционал бузилишларини инobatга олган ҳолда комплекс давони қўллаш давонинг самарадорлигини ошишига, касаллик ривожланишининг пасайишига ва ремиссия даврини узайишига олиб келган;

инсулинга резистентлик ривожланишида сурункали панкреатитнинг роли ва метаболик бузилишларни коррекцияси йўллари самарали тизимини ишлаб чиқиш ва такомиллаштириш бўйича олинган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослашган илмий-амалий эндокринология тиббий маркази ва 1-сонли Республика клиник шифохона амалиётига жорий қилинган ва ушбу натижалар беморларда меҳнатга лаёқатлилиқни тиклаб, касалхонада даволаниш муддатини камайтириш ва касаллик ривожланишини олдини олиш, ногиронлик кўрсаткичларини пасайтириш имконини яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жумладан 7 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 35 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, шундан, 11 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 193 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган; тадқиқотларнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предмети 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 «**Метаболик бузилишлар ривожланишида сурункали панкреатитнинг ўрни**» деб номланган биринчи боби ўрганилаётган мавзунинг замонавий ҳолатини қамраб олган адабиётларни қўллаш билан ёзилган. Турли муаллифларнинг маълумотлари таҳлил қилинган, метаболик синдром билан кечувчи сурункали панкреатит мавжуд беморларни ташхислаш, таққосий ташхис ва даволаш бўйича маълумотлар келтирилган. Ушбу бўлимда ечими топилган ва топилмаган муаммонинг жиҳатлари келтирилган. Мавзуга оид замонавий хорижий ва маҳаллий адабиёт материалларини таҳлили келтирилган. Касалликни профилактика усулларининг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинган, шунингдек, мазкур муаммонинг ўз ечимини топган ҳамда ечими топилиши лозим бўлган аспекти белгиланган.

Диссертациянинг «**Илмий тадқиқот материаллари ва усулларини анъанавий услубларга қиёсий таҳлили**» боби текширилган контингент тўғрисида маълумотларни, ҳамда текширув усуллари ва олинган натижаларнинг баҳолаш мезонларини ўз ичига олади. Ретроспектив таҳлилда сурункали панкреатит ва метаболик синдром билан касалланган 782 та бемор касаллик тарихи текширилган. 2009-2013йй. оралиғида метаболик синдром билан кечувчи сурункали панкреатитни ўсиш сони ва учраш кўрсаткичлари таҳлил қилинган.

Проспектив текширувлар метаболик синдром (МС) билан бирга кечувчи ва МС бўлмаган сурункали панкреатит (СП) билан оғриган 30 дан 75 ёшгача бўлган 120 та беморда олиб борилган. Беморларнинг ўртача ёши $52,2 \pm 2,6$ йилга тўғри келди. Барча беморларда комплекс текширувлар ўтказилди: кўрик, сўраб-суриштириш, ички аъзолар ҳолати бўйича маълумотлар, антропометрия, артериал босимни ўлчаш, тана вазни индексини ўлчаш, лаборатор текширувлар (қон ва сийдик амилазаси, липаза, ахлатда эластаза-1, холестерин, триглицерид, липопротеид, эркин ёғ кислоталари, қонда қанд миқдори, оғиз глюкозо-толерант тести (ОГТТ), инсулин, С-пептид, адипонектин, лептин, резистин, ГГТП, ИФ, АЛТ, АСТ, билирубин, умумий оксил), копрограмма (нажас умумий таҳлили) инструментал текширув усуллари (ЭГДФС, қорин бўшлиғи УТТ, меъда ости беги КТ). Текширилган беморлар 2 гуруҳга ажратилиб (МС билан СП), ўтказилган даво чораларига кўра 2 кичик гуруҳга бўлинди: 1 кичик гуруҳ - 30 бемордан иборат бўлиб, уларга панкреатин 6 табл./кун.+ сульфанилмочевина (глимепирид 2 мг/кун.)+статин (симвастатин 20мг/кун.); 2 кичик гуруҳ - 30 беморга - микрокапсулалар панкреатин (Тризим Микрокапс 60000 Ед/кун), статин (Аторвастатин 20 мг/кун) ва инсулин сенситайзерлари (Диаформин 500-1000 мг/кун) буюрилди.

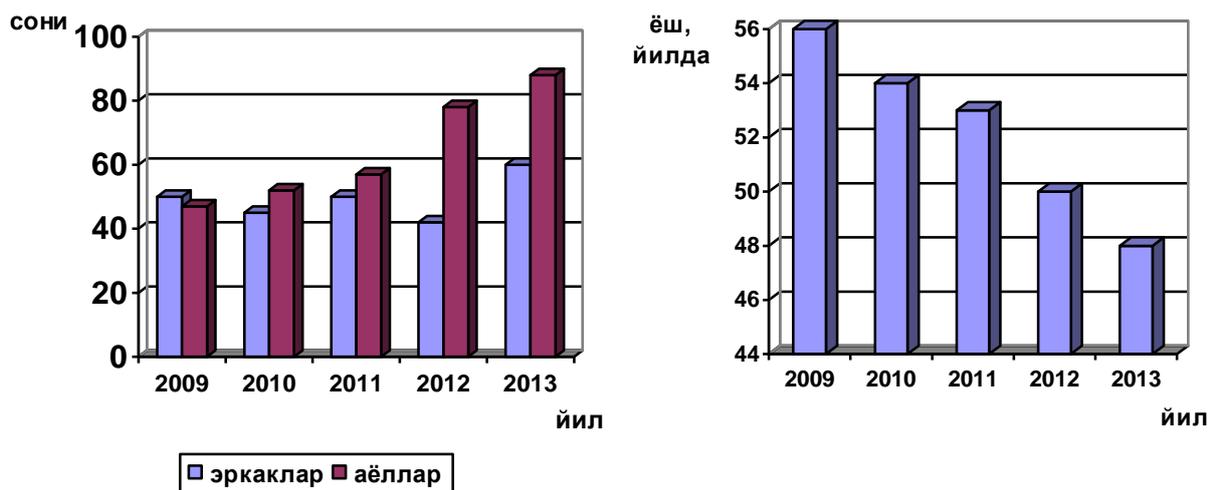
Диссертациянинг «**Метаболик синдром билан кечувчи сурункали панкреатитли беморларни текширувдаги клиник тавсифи**» деб номланган учинчи бобида СП ни МС билан бирга кечувчи ва МСсиз шакллари мавжуд беморларни клиник текширув натижалари келтирилган. РКШ №1 ва РИИАЭТМ да стационар даволанишда бўлган 2035 та гастроэнтерологик беморлар ўртасида МС билан кечувчи СП ни тарқалиш сабабларини ретроспектив таҳлили тақдим қилинган. Сўнгги 5 йилда (2009-2013 йй.) МС билан кечувчи СП сони ва учраш даражаси таҳлил этилган.

Текширилган беморлар шартли равишда МС етакчи компоненти бўйича тақсимланди. Инсулинга резистентлик (ИР) ва гиперлипидемия (ГЛ) (I группа: ИР+ГЛ) ва артериал гипертония (АГ) ва ГЛ билан бирга келган (II группа: АГ+ГЛ) СП ли беморларга ажратилди.

Ретроспектив тадқиқот натижалари бўйича аниқланишича, СП негизида ривожланган ИР ва ГЛ аёлларда эркакларга нисбатан кўпроқ учрайди. Бу эса, аёлларда ИР ва ГЛ ривожланиш хавфи юқорилиги (66,2%) ни кўрсатади. Бошқа гуруҳда эса АГ+ГЛ эркакларда кўпроқ аниқланди (59,6%).

Жинсий-ёшга боғлиқ тавсифи бўйича ҳам аёлларда кўпроқ кузатилади, яъни беморлар орасида 5 йил ичида ўртача 13,5% га аёллар улуши ошганлигини кўриш мумкин. Яна шуни таъкидлаш керакки, беш йил ичида айнан аёлларда касаллик ёшарганлиги кузатилган. (1-расм).

МС билан кечувчи беморларни жинси бўйича қуйидагича тақсимланди: 30-75 ёшдаги 471 (60,2%) - аёллар, 311 (39,8%) эркаклар. МС билан кечувчи СП ли беморлар ўртача ёши $58,9 \pm 3,52$ тенг бўлди. СП анамнези давомийлиги $8,1 \pm 1,7$ йилдан иборат бўлди.



1-расм. Текширилган беморларнинг жинси ва ёши бўйича тавсифи

Текширилган беморлар касалликнинг етакчи этиологик омили бўйича шартли равишда ажратилди. СП беморлар гуруҳи ажратилди: билиар трактга боғлиқ этиологияли (62,5%), кислотага боғлиқ (32,6%) ва аралаш этиологияли (4,9%). МС кўпинча идиопатик панкреатитда кўп учрашига қарамасдан, ўтказилган тадқиқотларнинг кўрсатишича, МС ли СП кўпроқ билиар патологияли беморларда кўпроқ кузатилди.

Бундан ташқари, билиар тизимга боғлиқ панкреатит кўпроқ аёлларда аниқланади. Бу ҳолат ўт-тош касаллиги, сурункали холецистит ва ўт йўллари дискинезияси каби патологияларни аёлларда кўпроқ учраши билан боғлиқ бўлиб, эртами-кеч билиар трактга боғлиқ панкреатит ривожланишига олиб келади (25-40%).

Касаллик тарихи маълумотларига кўра, СП мавжуд беморларда тез-тез қайталанишлар, умумий ҳолатининг ёмонлашуви, турли асоратлар, даволанишнинг самарасизлиги кузатилиб, улар клиник-биокимёвий ва инструментал текширув натижалари билан тасдиқланди.

Касаллик тарихи маълумотларига қараганда беморларни касаллик тез-тез қайталаниши туфайли клиникага мурожаат қилишига сабаблар қуйидагилар бўлди: қориндаги оғриқ, метеоризм, меъда соҳасида оғирлик ва димкомфорт, ични бузилиши (қабзият билан алмашинуви), тана вазнини ошиши, ҳолсизлик. МС негизидаги СП танлаб олинган беморлар барчасида у ёки бу кўринишдаги абдоминал оғриқлар мавжудлиги ўзига хосдир. Оғриқ қоринни юқори қисмида жойлашган: эпигастрал соҳаданинг ўзидаги оғриқ 345 та беморда кузатилди, бошқа ҳолларда чап томонда, кам ҳолларда ўнг қовурға остида жойлашган.

Беморларнинг 120 тасида (15,4%) қабзият. 226 (28,8%) беморларда ич келишининг бузилиши аниқланди. Кўп ҳолларда метеоризм, «қориннинг дам бўлиши»га кўп шикоят қилдилар. Аини шундай шикоятлар 437 та (55,8%) беморда аниқланди. Аксарият ҳолларда бу шикоятлар диарея ёки қабзият билан бирга келиши кузатилди.

Касаллик тарихида келтирилган маълумотларда кўрсатилишича, касаллик бошланишида 534 та бемор (68,3%) аниқ тана вазнини кўрсатганлар. Улардан 411 (77,1%) тасида касаллик пайтида секин-аста тана вазнини ошишини қайд қилдилар (2 дан 15 кг гача).

Фармакологик ёндошувларнинг таҳлиliga кўра, комплекс даволаш таркибида фермент препаратлар ва статинлар етарлича қўлланилмаган. Деярли 32% (245) беморларда клиник симптоматика намоён бўлгандан кейингина даво чораларига фермент препаратлар ва статинлар қўшилган ва бу ҳолат кеч ташҳис ва асосланмаган патогенетик терапиядан далолат беради. Бошқа ҳолларда эса ферментлар умуман буюрилмаган.

Ретроспектив таҳлил натижаларига кўра, кўпгина беморларда СП ташҳиси гипергликемия ривожлангандан сўнггина аниқланган, бироқ уларнинг бир қисмида панкреатитнинг оғриқсиз шакли кузатилиб, қандли диабетнинг 2 тури касаллик манифестациясини дастлабки ва ягона кўриниши ҳисобланган. Таҳлил қилинган касаллик тарихлари бўйича шу нарса аниқландики, СП оқибатида МС (гиперинсулинемия, гипергликемия, гиперлипидемия) авж олиши кузатилган ва натижада беморларнинг 67% (449) касалхонада 16 кун, 7%(47) – 13 кун, 6%(40) – 20-22 кун ётиб даволанганлар.

СП консерватив даволашнинг муҳим вазифаси касаллик хуружини бартараф этиш эмас, балки уни олдини олишдир. Бу эса ўз навбатида ИР ва қандли диабет 2 турини ривожланиш хавфини ҳам камайтиради. Бунинг учун беморни госпитализация қилган ҳолда, ўткир белгилар пайдо бўлгунга қадар рецидивга қарши консерватив давони доимий қайтариш зарур. Бу ҳолларда беморларни стационарда бўлиш вақти камаяди. Шу билан бирга касалликни ремиссия даврида даволаш амбулатор шароитда ўтказилади.

ИР ни олдини олиш учун СП патогенетик асосланган даволаш ва эрта ташҳислаш зарур. Бундан ташқари, СП қандай касаллик негизида ривожланганлигига қараб, уни даволашда махсус ёндошув талаб қилинади. Бу йўналишда жараённи, яъни МС ривожланишини олдини олиш мақсадида даволашни коррекциялаш зарур. Билиар тракт касаликларини (ўт-тош касаллиги, сурункали холецистит, сурункали гепатит, гастродуоденит, 12-бармоқ ичак яра касаллиги, сурункали гастрит ва х.к.) патогенетик жихатдан тўлақонли асосланган даволаш, СП эрта ташҳислаш ва унинг асоратларини олдини олиш МС ўсиши ва тарқалишини камайишига олиб келади.

Ретроспектив таҳлил натижаларидан келиб чиққан равишда проспектив текширувлар олиб борилди. Ўтказилган тадқиқотлар учун танлаб олинган барча беморлар 2 гуруҳга ажратилди. I гуруҳ таққослов гуруҳ бўлиб, уни МС белгиларисиз СП билан касалланган 60 та бемор ташкил этди, II гуруҳни эса МС билан кечувчи СП мавжуд бўлган 60 та бемор ташкил қилди. Назорат гуруҳи 20 та соғлом кишидан иборат бўлди.

Ўрганилаётган даволаш схемасига беморларнинг розилиги асосида гуруҳлар ташкил қилинди. Таққослаш гуруҳи беморлари СП бўйича

анъанавий усулда (меъда кислотасини пасайтирувчи, анальгетиклар, спазмолитиклар, панкреатин таблеткаси) даволандилар. Тадқиқот жараёнида кузатув гуруҳи (МС билан СП) қўлланган давога кўра, 2 та кичик гуруҳга ажратилди.

Беморларни жинси бўйича тавсифи қуйидагичадир: I гуруҳда 21 (34,7%) эркак ва 39 (65,3%) аёл. СП билан МС гуруҳида (II гуруҳ) – 8 (30,2%) эркак ва 42 (69,8%) аёл, яъни СП билан оғриган беморларда СП билан МС гуруҳида (гиперлипидемия, гиперинсулинемия, гипергликемия) аёллар кўпроқни ташкил қилсада, натижалар статистик жиҳатдан ишонарли эмас ($p > 0,05$). Текширилган беморлар 30 дан 75 ёшгача бўлди. Таққослов гуруҳидаги беморларнинг ўртача ёши $52,7 \pm 9,7$ ёшга, кузатув гуруҳида эса $53,3 \pm 4,3$ ёшга тўғри келди. Анамнез давомийлиги 1 дан 10 йилгача бўлди. I гуруҳ беморларда анамнезнинг ўртача давомийлиги $6,96 \pm 1,34$ ва II гуруҳда $7,21 \pm 1,83$ йилни ташкил қилди.

Беморларда антропометрик текширувларда бел ҳажми (БХ) аёлларда $99,6 \pm 11,5$ см ($104,0 \pm 11,1$ см 1-кичик гуруҳда ва $95,7 \pm 11,1$ см 2-кичик гуруҳда), эркакларда - $110,2 \pm 12,7$ см ($111,8 \pm 13,7$ см 1-кичик гуруҳда ва $108,3 \pm 11,1$ см 2-кичик гуруҳда) тенг бўлди. Ортиқча тана вазни СП билан МС гуруҳида 47 (78,8%) беморда аниқланди, бунда тана вазни индекси (ТВИ) $30,5$ кг/м² дан кўп бўлди. Гуруҳ бўйича ТВИ ўртача $34,9 \pm 0,4$ кг/м² ни ташкил қилди ва бу СП беморларига нисбатан статистик жиҳатдан ишонарли натижа қайд қилинди ($22,8 \pm 0,4$ кг/м²). Шундай экан, кузатув гуруҳининг барча беморларида семизликнинг висцерал тури – абдоминал семизлик (АС) мавжуд бўлиб, бу бел айланаси ҳажми билан тасдиқланди.

Олинган натижалар таҳлили бўйича қуйидагича хулоса қилиш мумкинки, меъда-ичак тракти патологиялари йўлдош касалликларидан жигар ва билиар йўллар касалликлари устунлик қилади. Биз олган натижаларда жигар ва меъда ости безининг ноалкогол ёғли касаллиги МС билан кечувчи СП мавжуд беморларнинг 71,7% да кузатилади (1-жадвал).

1-жадвал

СП турли шаклларида йўлдош касалликларнинг учраши

Йўлдош касалликлар	Беморлар гуруҳи			
	Таққослов гуруҳи СП (n=60)		Кузатув гуруҳи СП ва МС (n=60)	
	абс.	%	абс.	%
Сурункали холецистит	45	75,2	43	71,6
Одди сфинктерининг функционал бузилишлари	21	35,0	27	45,0
Сурункали гастрит	46	76,7	35	58,3
Эрозив гастрит	9	15,0	17	28,3
Сурункали дуоденит	20	33,3	17	28,3

Эрозив дуоденит	7	11,7	5	8,3
Ремиссия давридаги 12-бармоқ ичак яра касаллиги	4	6,7	16	26,7
Гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги, жумладан нэрозив рефлюкс касаллиги	24 4	40,0 6,7	41 18	68,3 30,0
Жигар ва МБ ноалкоголь ёғли касаллиги	3	5,0	43	71,7
Юрак ишемик касаллиги	4	6,7	7	11,7

Изоҳ: *- таққослов ва кузатув гуруҳлари натижаларига нисбатан ишонарли фарқлар ($p < 0,05$).

Хар икки гуруҳ беморлари кўпинча қориндаги оғриққа шикоят қилдилар. Текширувлар учун танлаб олинган СП билан МС ва МС учрамаган СП беморлар барчасида абдоминал оғриқни борлиги ўзига хосдир. Оғриқлар намоён бўлиш даражаси қуйидагича баҳоланди: кучсиз оғриқ – 1 балл; ўртача оғриқ – 2 балл; кучли оғриқ – 3 балл. Шуни таъкидлаш жоизки, МС сиз кечувчи СП билан оғриганларда оғриқ интенсивлиги кучлироқ бўлди. ($p < 0,05$).

Диспептик шикоятлар таҳлилини кўрсатишича, ҳар икки гуруҳда ҳам кекириш, метеоризм, ич бузилиши, қўшма патологияларда эса жиғилдон қайнаши кўпроқ намоён бўлди (2-жадвал).

2-жадвал

Диспептик шикоятлар учраш даражаси

Диспептик симптомлар	Беморлар гуруҳи			
	Таққослов гуруҳи СП (n=60)		Кузатув гуруҳи СП ва МС (n=60)	
	абс.	%	абс.	%
Кекириш	32	53,4	37	61,7
Жиғилдон қайнаши	12	20	35	58,3*
Кўнгил айнаши	17	28,3	27	45,0
Қусиш	4	6,7	4	6,7
Оғизда аччиқ таъм сезиш	22	36,7	24	40,0
Иштаҳанинг йўқлиги	3	5,2	1	1,6
Метеоризм, қорин дам бўлиши	45	75,0	49	81,7
Қоринда дискомфорт ва оғирлик	8	11,7	14	23,3
Бўтқасимон ич кетиши	20	33,4	31	51,6
Шакланган ёғли нажас	26	43,3	16	26,7
Қабзият	10	16,7	4	6,7
Қабзиятни бўтқасимон нажас билан алмашириб туриши	1	1,6	5	8,3
Ич кетиши	3	5,0	4	6,7

Изоҳ: *- таққослов ва кузатув гуруҳлари натижаларига нисбатан ишонарли фарқлар ($p < 0,05$).

Нейтрал ёғлар, ёғ кислоталар, совунлар, мушак толаларини аниқлаш учун копрограмма натижаларини баҳолашда, гурухлар ўртасида қандайдир фарқлар кузатилмади ($p > 0,05$). Бироқ, II гуруҳ беморларида (СП билан МС) стеаторея миқдори нисбатан юқори кўрсаткичларда намоён бўлди.

Маълумки, ҳозирги кунда меъда ости беши(МБ) экзокрин панкреатик етишмовчилигини (ЭПЕ) аниқлашда фекал эластаза (ФЭ) энг информатив ва ноинвазив усул ҳисобланади. ФЭ миқдори 200 мкг/г ва ундан юқори бўлиши меъёр; 150-200 мкг/г – МБ ЭПЕ энгил даражаси ва 100-150– МБ ЭПЕ ўрта даражаси; 100 мкг/г дан кам – МБ ЭПЕ оғир даражаси деб баҳоланади. МС билан ва усиз кечувчи СП мавжуд беморларда ушбу кўрсаткич таққосий ўрганилди. Эластаза синамаси натижаларига кўра, МБ ЭПЕ СП+МС (48 тадан 42 тасида – 87,55%), ХП билан оғриган беморларга нисбатан (30 бемордан 22 тасида – 73,3%) кўпроқ ташхисланди.

Натижалар таҳлилини кўрсатишича, МБ стеатози мавжуд беморларда жигар стеатози учраши юқори бўлди ($p < 0,05$); айнан шу гуруҳда гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги ҳам нисбатан кўпроқ кузатилди ($p < 0,05$). МС сиз кечувчи СП да эса юрак ишемик касаллиги (ЮИК) юқори даражада аниқланди. ($p < 0,05$).

Натижалар таҳлилини кўрсатишича, МБ стеатози мавжуд беморларда жигар стеатози учраши юқори бўлди ($p < 0,05$); айнан шу гуруҳда гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги ҳам нисбатан кўпроқ кузатилди ($p < 0,05$). МС сиз кечувчи СП да эса юрак ишемик касаллиги (ЮИК) юқори даражада аниқланди. ($p < 0,05$).

МБ ферментатив етишмовчилигини аниқлаш учун беморларда қонда амилаза ва липаза ферментлари фаоллиги аниқланди. Бунга кўра, кузатув гуруҳидаги беморларда амилаза миқдори ($43,93 \pm 2,64$) назорат гуруҳига нисбатан ($34,10 \pm 2,66$) юқорирок, липаза миқдори эса назорат гуруҳига ($55,25 \pm 0,56$) ва таққослов гуруҳига нисбатан ($49,40 \pm 3,18$) ишонарли тарзда паст бўлди.

Трансабдоминал ультрасонография маълумотлари бўйича ҳар иккала гуруҳ беморларида СП учун хос белгилар мавжуд. Бироқ, МБ стеатози (МБС) билан кечувчи МС да (87,9%) нотекис паренхима МС сиз СП га нисбатан кўпроқ намоён бўлди, майда кисталар (40,7%) ва кальцификатлар (18,6%) эса изоляцияланган СП га хос бўлди. Олинган натижаларни қуйидагича тушунтириш мумкин, яъни семизликда соғлом кишиларга нисбатан кўпроқ МБС кўп учрайди. О.С.Шифрин (2012) маълумотига кўра, МБС мавжуд беморларнинг 52,9 фоизида МС аниқланади. МБС бу МБ паренхимасининг ёғли фиброзли дистрофияси ҳисобланади. МБ ферментларини қон ва сийдикдаги миқдорий ўзгаришларига олиб келувчи фибротик ўзгаришлар аъзонинг ёғли дистрофияси билан боғлиқлиги тўғрисида маълумотлар бор.

Амалиётни кўрсатишича, МБС аниқлаш учун компьютер томография (КТ)-текшируви энг кўп ахборот берувчи усул саналади. КТ-текширувида

денситометрик кўрсаткичларнинг (<30 ед. Н) пасайиши, ёғли қатламли безнинг бўлмали тузилиши МБС яққол белгиларидир (2-расм).



2-расм. Бемор А. 52 ёш. Қорин бўшлиғи КТ: МБ паренхимасини ёғли дистрофияси, паренхима денситометрик кўрсаткичларининг пасайиши (-10+5 ед. П)

Текширувдан ўтаётганларнинг 13(59,0%) тасини аёл ва 9(41,0%) тасини эркак беморлар ташкил қилди. МБС мавжуд беморларнинг ярмидан кўпи (12; 54,5%) доимий равишда ёғли овқатлар истеъмол қилганлар ва қориндаги оғриқнинг сабабини ушбу овқат билан боғлиқ деб ҳисоблайдилар. Айнан шундай шикоятлар билан асосан аёллар (8 бемор) мурожаат қилганлар.

Клиникага мурожаат қилган беморларнинг кўпчилиги (12 тадан 8 таси) яна оғриқ пайдо бўлишидан қўрқиб, ёғли овқатлардан воз кечишган (7 та беморнинг қариндошидан ушбу маълумотлар тасдиқланган.)

Шундай қилиб, МБС кўпинча СП ва МС билан бирга кечади ва МС ривожланишида муҳим ўрин тутди.

Диссертациянинг «**Инсулинга резистентлик негизида сурункали панкреатитли беморларнинг метаболик бузилишлар тавсифи**» деб номланган тўртинчи бобида ИР негизида кечувчи СПдаги метаболик ўзгаришларнинг тавсифи берилган.

Ўтказилган тадқиқот натижаларининг кўрсатишича, наҳорги гликемия даражаси кузатув гуруҳида ($6,44 \pm 0,28$) таққослов гуруҳига ($5,98 \pm 0,39$) ва назорат гуруҳига ($5,41 \pm 0,18$) нисбатан бирмунча юқорилиги аниқланди. 2 соатдан сўнг стандарт глюкозага толерантлик синамаси II гуруҳ беморларида постпрандиал гликемиянинг юқори кўрсаткичларини яққол намоён қилди. ($6,22 \pm 0,31$). Таққослов гуруҳи беморларида наҳорги инсулин миқдори ($15,86 \pm 0,68$) назорат ва кузатув гуруҳлари кўрсаткичларига нисбатан юқорилиги аниқланди. Глюкозага толерантлик синамасидан сўнг

инсулин миқдори ўзига хос тарзда ўзгарди, яъни кузатув гуруҳида унинг миқдорини ошишга мойиллик кузатилди ($56,09 \pm 4,47$). НОМА-IR индекси I ва II гуруҳ беморларида назорат тури кўрсаткичларига нисбатан статистик ишонарли равишда фарқ қилди.

IR билан бирга кечувчи СП мавжуд беморларга базал гиперинсулинемия хос бўлди, яъни кузатув гуруҳида периферик тўқималарни инсулинга сезгирлигини пасайиши аниқланди.

Шундай қилиб, IR билан бирга кечувчи СП беморларида, айниқса II гуруҳда гормонал-метаболик бузилишлар аниқланди: базал ва стимулланган гиперинсулинемия ва наҳорги гликемиянинг бузилиши, глюкозага толерантликни бузилиши.

Маълумки, СП да овқат ҳазм қилишнинг сифати ва интенсивлиги ёмонлашади: оксил, ёғ ва углеводларнинг ҳазмланиши тўлиқ бўлмайди. МБ оролча аппарати бета-ҳужайраларининг миқдори, фаоллиги ва инсулинга таалукли рецепторлар миқдори камаяди, бу эса IR ривожланишига олиб келиб, ёғ алмашинувининг бузилиши билан давом этади. Ҳозирда инсулин сигналининг ўтказилишининг пострецептор бузилишларининг асосий сабаби сифатида этерификацияланмаган ёғ кислоталар миқдорининг ортиши деб қаралмоқда. GLUT-4 транслокацияси пасайишидан инсулинга резистентлик келиб чиқади ва у хужайралар томонидан глюкозани ушлаб қолиниши ва ишлатилишини бузилиши билан намоён бўлади.

Аксарият ҳолларда семизлик IR билан бирга кечади. Абдоминал ёғ тўқимаси хужайраларидан портал қон оқимида ёғ кислоталари кўп ажралиб чиқиши IR ривожланишига ва жигарда триглицеридлар продукциясига сабаб бўлади. IR билан бирга кузатиловчи липид спектрининг ўзига хослиги триглицеридлар миқдорини ортиши, дислипопротеинемия ва липопротеинлар метаболизми учун муҳим фермент липопротеидлипаза фаоллигини камлиги билан намоён бўлади.

Ҳозирги кунда СП кечишига IR қай тарзда таъсир этиши тўғрисида аниқ фикрлар мавжуд эмас. Эркин ёғ кислоталари ва глицеринни тўпланиши дислипопротеинемия ва оксил ҳамда углевод алмашинувининг бузилиш сабаби ҳисобланади. Шундай экан, IR да эркин ёғ кислоталари (ЭЁК) миқдорининг ортиши дислипидемия ҳолатига қулай шароит яратади. Ушбу ҳолатда текширилган беморларда ЭЁК ўзига хос динамик ўзгариши кўпроқ қизиқиш уйғотади. Юқорида таъкидланганидек, IR билан бирга кечувчи СП билан оғриган беморларда гипергликемия ва гиперинсулинемия кузатилган. Шундай экан, ушбу гуруҳ беморларида ЭЁК миқдорини таҳлилига кўра, бу кўрсаткич ($1,26 \pm 0,09$) юқори натижаларни кўрсатди, бу эса, эҳтимол, инсулин рецепторларининг фаолиятини ва хужайра томонидан глюкозани ўзлаштирилишини бузилишига олиб келиб, натижада углеводлар метаболизми бузилади ва гликолиз жараёнини глюконеогенезга алмашиниши, яъни ёғ кислота ва аминокислоталарнинг жадал суръатда ўзлаштирилиши бошланади.

Шундай қилиб, ИР билан бирга кечувчи СП ли беморларда липидлар алмашинуви бузилишининг асосий бўғини компенсатор гиперинсулинемия саналади, бу эса глюкозани инсулинга боғлиқ бўлган утилизациясини бузилишига олиб келиб, ЭЁК тўпланишига сабаб бўлади ва бу кўпинча II гуруҳ беморларида намоён бўлди. Шундай экан, СП беморларда ИР ёғ тўқималарига таъсир қилиб, инсулинни липолитик таъсирини кучайтиради – натижада ЭЁК ва глицерин тўпланишига олиб келади. Бу эса ЭЁК жигарга тушиб, у жойда атероген липопротеинлар – зичлиги жуда паст липопротеинлар (ЗЖПЛП) ва триглицеридлар (ТГ) шаклланишининг асосий манбаи ҳисобланади. В.Н.Титов (2000) фикрича, ёш ўтиши билан инсонларда зичлиги жуда паст липопротеинлар (ЗПЛП) рецепторлари сони камаяди. Ўз навбатида, адабиёт маълумотларига ва ўз натижаларимизга кўра, меҳнатга лаёқатли ёшда инсулин миқдори ортиб боради. ИР билан СП беморларда инсулин ва умумий холестерин миқдорини юқори бўлиши бир тарафдан ЗПЛП ва ЗЖПЛП синтезини кучайиши, бошқа томондан эса – қон томир деворларида атеросклеротик ўзгаришларни стимуляциясига қаратилган. Антиатероген хусусиятга эга ЗЮЛП ХС миқдорини камайиши атерогенез ривожланишидан далолат беради ва уни хавфли омил сифатида баҳоланади. Шундай экан, ИР ва СП бирга келиши ва глюкозага толерантликни бузилиши дислипидемия сабабларидан бири ҳисобланади ва атерома хавфини кучайтиради.

Кўп сонли тадқиқотлардаги тахминларга кўра, семизликнинг марказий тури бирламчи ИР ва гиперинсулинемиянинг дастлабки сабаби бўлиши мумкин. Висцерал ёғ тўқимаси адипоцитлари ЭЁК секрециялайди, уларнинг юқори миқдори жигарда инсулин таъсирини блоклайди ва бу инсулинемияга ва ИР га олиб келади. Лептин миқдори эса семизлик ошиши билан ортиб боради, бизнинг беморлар мисолида кўриб чиқадиган бўлсак, уларда тана вазнининг 10%га ошиши лептин миқдорининг 30% га ошишига олиб келади, бу эса лептинга резистентликни билдиради. Бунда лептин орқа мия суюқлигига кира олмайди ва гипоталамусда иштаҳани бошқарувчи соҳалар билан боғланолмайди. Демак, семизликнинг асосий сабаби лептин етишмаслигида эмас, балки унга сезувчанликнинг бузилишидадир.

Адипоцитлар томонидан адипонектинни секрецияси инсулин билан стимулланади ва у энергетик гомеостазни бошқаради ва антиатероген ва яллиғланишга қарши самара кўрсатади. Олинган натижаларнинг таҳлилин кўрсатишича, СП билан касалланган беморлар қон зардобиди адионектин миқдорини ишонарли тарзда пасайиши билан бир қаторда, худди шундай ўзгаришлар ИР ҳолатида ҳам рўй бериб, унинг миқдори назорат гуруҳига нисбатан пасайиб боради ва бу айниқса изоляциланган СП да кўпроқ намоён бўлади. Адипонектин экспрессиясини камайиши ИР билан боғлиқлиги аниқланди. Адипонектин гипергликемияга, ИР ва атеросклерозга қарши химоя функциясини бажаради, инсулинга сезгирликни ва глюкоза гомеостазини модуляциялайди.

Резистинга келсак, у адипоцитларни инсулинга сезгирлигини ва глюкозани ўзлаштирилишини оширади. Шундай экан, резистин миқдорини аниқлаш ИР ҳолатига мойилликни аниқлаш учун хизмат қилиши мумкин, яъни ушбу пептид ИР шаклланишига жавобгардир. Қўшма патологияли беморларда резистин миқдори назорат ва I гуруҳ текширилувчиларига нисбатан юқори кўрсаткичларда намоён бўлган.

Лептин/инсулин коэффициенти нафақат модда алмашинувини акс эттиради, балки углеводларни ёғ метаболизмига адаптив мослашишига ҳам олиб келади.

Санаб ўтилган ИР маркерларини, касалликнинг қўшма шаклларини даволашга истиқболли ёндошув сифатида қўллаш мумкин.

Диссертациянинг **«Патогенетик асосланган терапия негизида метаболик синдром билан кечувчи сурункали панкреатитли беморларда функционал ва клиник-лаборатор кўрсаткичлар хусусиятлари»** деб номланган бешинчи бобида МС билан кечувчи СП ни патогенетик асосланган терапияси хусусиятлари баҳоланган. Ушбу бобда МС билан кечувчи СП да микрокапсулаларни панкреатин, инсулин сенситайзерлари ва статинларни қўллаш билан комплекс даволашнинг клиник самарадорлиги баён қилинган. Тадқиқотлар давомида кузатув гуруҳи беморлари (СП билан ИР) қўлланган давога кўра 2 та кичик гуруҳга ажратилган. 1-кичик гуруҳ беморлари анъанавий даво усулида таблетка шаклидаги панкреатин +сульфанилмочевина+статинлар қабул қилганлар. Иккинчи кичик гуруҳ беморларига эса 30 кун давомида Тризим Микрокапс 60000Ед/кун., Диаформин 1000 мг/кун. ва Аторвастатин 20 мг/кун. миқдорда буюрилган.

Даволашнинг клиник самараси МС билан СП беморлари учун етакчи бўлган оғриқ ва диспепсик синдромлар динамикаси таҳлиliga кўра, даволашдан олдин 1 гуруҳда 21 бемор (70%), иккинчи кичик гуруҳда 25 бемор (83,3%) ўртача ва кам интенсивликдаги оғриққа шикоят қилдилар, қориндаги ноқулайлик ҳиссига 1- кичик гуруҳда 5 (16,7%) ва 2-кичик гуруҳда 9 киши (30%) шикоят қилди. Даво муолажаларидан сўнг қоринда оғриқ ва ноқулайлик ҳиссини тўлиқ бартараф этилиши 1- кичик гуруҳда 17 (56,7%) беморда кузатилган бўлса, 2-гуруҳда 25 та беморда (83,3%) аниқланди. Даволашгача оғриққа шикоят қилган 2-гуруҳнинг қолган беморларида эса даволашдан сўнг қоринда ноқулайлик ҳисси аниқланган.

Ферментатив, гипополипидемик ва гипогликемик терапияни биргаликда қўлланилиши қатор диспепсик шикоятларни (кўнгил айнаш, қусиш, оғиздан аччиқ таъм келиши, оғизни қуриши) деярли тўлиқ бартараф этилишига олиб келди ва ич келишини меъёрлаштирди. Биринчи кичик гуруҳда ўтказилган анъанавий даво диспепсик шикоятларни камайтирди, бироқ уларни тўлиқ йўқолиши ва ич келишини меъёрлашуви кузатилмади. Эришилган ютуқ эса стандарт схемаларда қўлланилувчи бошқа таблетка шаклидаги панкреатинларга нисбатан МК панкреатиннинг таркибида қўшимча

семитикон борлиги ва у қорин дам бўлишини самарали бартараф этиши орқали оғриксизлантирувчи таъсир кўрсатган.

Олинган натижаларни кўрсатишича, МБ ферментларининг ўзгариши иккинчи кичик гуруҳда (липаза - $43,85 \pm 1,44$; амилаза - $35,08 \pm 1,95$), биринчи гуруҳга нисбатан (липаза- $50,09 \pm 2,17$; амилаза- $39,25 \pm 3,36$) яққолроқ намоён бўлди. Бу эса иккинчи гуруҳ янада самаралироқ даволанганидан далолат беради.

Стеатореяга нисбатан ҳам Тризим Микрокапс препаратини комплекс даво таркибида қўллаш кўпроқ ижобий таъсир кўрсатган. Даволашнинг юқори самарасини биринчи навбатда, қобикқа ўралган МК панкреатинни қулай шаклини биомойиллиги билан тушунтириш мумкин, яъни у 12-бармоқ ичкада ҳазм жараёнини янада тўлароқ таъминланиши билан боғлиқ.

Бундан ташқари, ҳар икки гуруҳ беморларида нажасдаги эластаза миқдорининг ортиши аниқланган. 1-текширув кичик гуруҳида бу кўрсаткич $207,8 \pm 18,3$ мкг/г, 2-кичик гуруҳда эса - $220,4 \pm 30,1$ мкг/г ни ташкил қилди. Панкреатик липаза бўйича эса статистик ишонарли фарқ аниқланмади ($p > 0,05$). Даволашдан аввал ФЭ миқдори биринчи кичик гуруҳда ФЭ $> 200, 26$ (92,8%) беморда, 2-гуруҳда ФЭ $> 200, 25$ (89,2%) беморда кузатилган бўлса, комплекс даволашдан сўнг эса 1-кичик гуруҳда ФЭ < 200 19(67,8%) беморда, 2-кичик гуруҳда эса ФЭ < 200 24 беморда (85,7%) аниқланган. ФЭ миқдори бўйича олинган натижаларга кўра шуни хулоса қилиш мумкинки, 2-кичик гуруҳ беморлари самарали даво олган.

Даволаш курсидан сўнг углевод спектри бўйича ҳам ижобий натижалар айнан 2-гуруҳ беморларида кўпроқ кузатилган. ИР билан СП беморларни анъанавий усулда даволанганда глюкоза миқдори (6%) сезиларсиз тарзда камайган бўлса, комплекс даво олганларда бу натижа 20% ни ташкил қилган. Айнан шундай динамика глюкоза-толерантлик синамаси натижаларида ҳам кузатилган. Бунда умум қабул қилинган даволаш негизида қондаги глюкоза миқдори $6,22 \pm 0,31$ ммоль/л. га қарши $6,13 \pm 0,43$ ммоль/л тенг бўлди. Комплекс терапия глюкоза миқдорини дастлабки натижаларга нисбатан 17% пасайишига сабаб бўлди. ($p < 0,05$).

Даволаш негизида қондаги инсулин миқдорини ўзгариши бўйича ҳам ўзига хос динамика аниқланди, унда ҳеч қандай даволаш олмаган таққослов гуруҳи беморларига нисбатан ИР билан СП ни анъанавий даволашда қондаги инсулин миқдорини ўртача 2% га камайиши кузатилган бўлса, комплекс даволашда бу кўрсаткич 12% ни ташкил қилди. Динамикада худди шундай ўхшашлик, инсулин концентрациясига глюкоза нисбати, яъни НОМА-IR ни қайта ҳисоблашдаги натижаларни статистик баҳолаганда ҳам аниқланган. Бу кўрсаткич анъанавий даволашда $3,76 \pm 0,21$ (назорат $4,00 \pm 0,28$), комплекс даводан кейин $2,82 \pm 0,13$, яъни дастлабки натижалардан 30% паст бўлган ($p < 0,05$).

Бизнинг тадқиқот натижаларимизга кўра, анъанавий даво олган гуруҳдаги беморларда С-пептид даражаси назорат гуруҳи кўрсаткичларига

нисбатан ишонарли тарзда паст бўлиб, ўртача $4,46 \pm 0,21$ нг/мл тенг бўлди ва дастлабки натижалардан 25% паст бўлган. ИР билан бирга кечувчи СП ли беморларни комплекс даволаш С-пептид миқдорини дастлабки натижаларга нисбатан ўртача 2,6 марта камайишига олиб келган ($p < 0,05$). Олинган натижалар ИР билан СП беморларида қондаги инсулин миқдори ва С-пептид ўртасида бевосита боғлиқликни кўрсатади.

ИР билан бирга кечувчи СП билан оғриган беморларда ўтказилган даволаш муолажалари натижасида қоннинг липид спектрида турли ўзгаришлар аниқланди, жумладан комплекс даволаш негизида умумий ХС, ТГ ва ЗПЛП ХС нинг пасайиши, ЗЮЛП ХС миқдорини ишонарли ошиши кузатилди. Бундан ташқари, комплекс даволаш қондаги ЭЁК миқдорини 2,3 мартага камайишига олиб келган.

Ёғ тўқимаси гормонлари иштирок этувчи аксарият илмий ишларда асосан юрак-қон томир тизимига эътибор қаратилган, ушбу пептиднинг бошқа патологияларда аҳамияти эса деярли муҳокама этилмаган. СП муаммоси муҳокама қилинган тадқиқотларда адипостаз ва резистин аҳамияти тўғрисидаги масалалар биз ўрганган адабиётларда баён қилинмаган. Хамда ИР ва СП бирга келишида ёғ тўқимаси гормонларини ўзгариши натижалари ҳам тақдим этилмаган. Шунинг учун турли даволаш усулларида ИР ва СП да ёғ тўқимаси гормонларининг баҳолаш долзарб саналади.

Олинган натижаларнинг далолат беришича, СП стандарт даволаш усули ИР негизидаги СП билан оғриган беморлар қон зардобида лептин миқдори унчалик пасаймади (22%). Берилган маълумотларга кўра, комплекс даволашдан сўнг лептин миқдори 1- кичик гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан 45% паст натижалар олинган. (3-жадвал).

3-жадвал

Комплекс даволашдан олдин ва ундан сўнг ИР билан ассоцирланган СП билан оғриган беморларда адипокин кўрсаткичлари

Кўрсаткич	ИР билан бирга кечувчи СП билан оғриган беморлар (даволашгача) n=40	ИР билан бирга кечувчи СП билан оғриган беморлар (даволашдан сўнг)	
		1-кичик гуруҳ n=13	2-кичик гуруҳ n=27
Лептин, (нг/мл)	$33,68 \pm 1,74$	$26,33 \pm 1,21$	$18,56 \pm 0,91^*$
Адипонектин, (мкг/мл)	$4,18 \pm 0,44$	$5,96 \pm 0,52$	$8,89 \pm 0,44^*$
Резистин, (нг/мл)	$14,96 \pm 0,31$	$13,43 \pm 0,41$	$11,24 \pm 0,38^*$
Лептин/инсулин	$2,19 \pm 0,21$	$1,90 \pm 0,09$	$1,50 \pm 0,11^*$

Изоҳ: *- даволашгача бўлган натижаларга нисбатан ишонарли фарқлар ($p < 0,05$).

ИР негизидаги СП билан оғриган беморларда анъанавий даволашдан сўнг адипонектин концентрацияси 9% ошган. Комплекс даволашдан кейин эса 2-кичик гуруҳ беморларида қондаги адипонектин 1-кичик гуруҳ беморларига нисбатан 30% га ошган. Бундан ташқари, комплекс терапиядан

кейин резистиннинг энг кам миқдори аниқланди, бу эса дастлабки натижалардан 29% кам демакдир ($p < 0,05$). Лептинни инсулинга нисбати комплекс терапия негизда 32% камайган, бу эса углевод ва ёғ алмашинувининг дисбалансини яхшиланганини кўрсатади.

Демак, олинган натижаларнинг кўрсатишича, анъанавий даво усулига нисбатан қўлланилган усул патогенетик жиҳатдан асослангандир. МС билан кечувчи СП да микрокапсулалари панкреатин, инсулин сенситайзерлари ва статинларни комплекс даво усулида қўлланилиши МБ функционал ҳолатини яхшилаган ҳолда, ҳазм қилиш жараёнини яхшилайди, липид алмашинувиға ижобий таъсир этиб, атероген дислипидемияға қаршилик кўрсатади ва организмда тўқималарнинг инсулинга сезгирлигини тиклаб, углевод алмашинувини меъёрлаштиради.

ХУЛОСА

1. Метаболик синдром билан кечувчи сурункали панкреатитли беморлар метаболик синдромнинг алоҳида компонентлари бўйича тақсимланган. Инсулинга резистентлик ва гиперлипидемия эркакларға нисбатан кўпроқ аёлларда учрайди ва тана вазни индексининг ошиши билан кузатилади.

2. Метаболик синдром билан кечувчи сурункали панкреатит мавжуд беморларда, гормонал-метаболик бузилишлар базал ва стимуляцияланган гиперинсулинемия, гипергликемия, глюкозаға толерантликнинг бузилиши, НОМА-IR миқдорининг ошиши билан кечади.

3. Метаболик синдром билан кечувчи сурункали панкреатит мавжуд беморларда фақат сурункали панкреатит билан оғриганларға нисбатан триглицерид, умумий холестерин ва эркин ёғ кислоталари миқдорининг юқорилиги, гиперинсулинемиянинг ишонарли тарзда ўсиши ва ЗПЛП миқдорини ўртача 1,7 мартаға ошиши кузатилади.

4. Олинган натижалар шуни кўрсатадики, сурункали панкреатитли беморларға нисбатан, метаболик синдром билан кечувчи сурункали панкреатитли беморларда адипоцитокинлар дисбаланси: айнан лептин миқдорининг ошиши, гиперлептинемия ва инсулинга резистентлик билан узвий боғлиқлиги аниқланди. Бунда адипонектин миқдорининг пасайиши ва дислипидемия билан боғлиқ резистин экспрессияси инсулинга резистентликни келтириб чиқарувчи сабаблардан бири ҳисобланади.

5. Ультратовуш текширувларда хар икки гуруҳ беморларида сурункали панкреатитға хос белгилар мавжуд. Бунда меъда ости беши стеатози мавжуд метаболик синдромда паренхиманинг кўпроқ нотекислиги аниқланади, майда киста ва кальцификатлар эса фақат сурункали панкреатит учун хосдир. Беморларни компьютер томограмма текширувида меъда ости беши стеатози белгилари бўлиб денситометрик кўрсаткичларнинг (< 30 ед. Н) камайиши, ёғли тузилмалар билан без парехимасини бўлакчали тузилиши ҳисобланади.

6. Сурункали панкреатитли беморларни метаболик синдром билан ва метаболик синдромсиз кечувчи кўринишларида, эластаза тести натижаларига кўра, меъда ости беши дисфункцияси қиёсий таҳлил қилинганда, меъда ости беши экзокрин етишмовчилиги метаболик синдром билан кечувчи сурункали панкреатитли беморларда кўпроқ учрайди.

7. Қўлланган комплекс терапия, инсулинга резистентлик ҳолатини бартараф қилишга, шу билан бирга қонда лептин, умумий холестерин, триглицерид, ва зичлиги паст липопротеидлар миқдорини пасайишига ҳамда зичлиги юқори липопротеидлар миқдорини ошишига имкон яратади.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc. 27.06.2017. Tib. 30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ

ЮЛДАШЕВА ГУЛЬЧЕХРА РУСТАМОВНА

**РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА В РАЗВИТИИ
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ПУТИ КОРРЕКЦИИ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ**

14.00.05 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ (DSc)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2018

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2017.1.DSc/Tib46.

Диссертация выполнена в Ташкентском институте усовершенствования врачей.

Автореферат диссертации на двух языках (узбекский, русский) размещен на веб-странице по адресу [www. tma.uz](http://www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу [www. ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

Научный консультант: **Хамрабаева Феруза Ибрагимовна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Хамраев Аброр Асрорович**
доктор медицинских наук, профессор

Захидова Машкура Зияматовна
доктор медицинских наук, профессор

Алиахунова Мавжуда Юсупахуновна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Харьковский национальный медицинский университет (Украина)**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.27.06.2017. Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии по адресу: 100109, Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №.____ Адрес: 100109, Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел.: (+99871) 150-78-25).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2018 года.
(реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2018 г.).

Гадаев А.Г.

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

Шагазатова Б.Х.

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

Аляви А.Л.

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Заболеваемость хроническим панкреатитом (ХП) составляет 4-8 случаев на 100 тысяч населения в год, а распространённость заболевания в Европе - 25 случаев на 100 тысяч населения. В Германии ХП страдают более 20 тысяч, а в России - более 60 тысяч больных. За последние 30 лет в мире отмечен двукратный рост числа больных острым и хроническим панкреатитом, а первичная инвалидизация таких пациентов достигает 15%. У больных хроническим панкреатитом в 30% случаев развиваются ранние осложнения, летальность при заболевании составляет 5,1%⁴. Двадцатилетний анамнез повышает риск развития рака поджелудочной железы в 5 раз. В результате в течение 10 лет умирают 30%, в течение 20 лет - более 50% больных хроническим панкреатитом. При хроническом панкреатите в результате нарушений внешнесекреторной функции поджелудочной железы в патологический процесс включаются и внутрисекреторные нарушения, развивается инсулинорезистентность и сахарный диабет, они составляют 20-40% от метаболического синдрома. Повышение количества заболеваний метаболического синдрома и его компонентов, инсулинорезистентность, сахарный диабет, артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение и серьёзный риск необратимых тяжелых осложнений с последствиями заболевания, в результате которых повышаются показатели инвалидизации и смертности, остаются актуальными проблемами современной медицины во всех странах мира.

В целях достижения эффективной коррекции метаболических нарушений и патогенетических аспектов метаболического синдрома в мировой практике проводятся научные исследования. В этой связи имеют особое значение исследования по изучению особенностей абдоминального ожирения, инсулинорезистентности, обмена углеводов и жиров, дисбаланса адипоцитов.

В настоящее время в нашей республике проводятся широкомасштабные мероприятия по ранней диагностике различных заболеваний и уменьшению их осложнений среди населения. На основании Стратегии действий Республики Узбекистан на 2017-2021 годы по пяти приоритетным направлениям развития, в частности, и в сфере здравоохранения, в первую очередь, было предусмотрено на первоначальном этапе: повышение качества и удобства оказания скорой медицинской и медико-социальной помощи населению; дальнейшее реформирование скорой медицинской помощи, формирование среди населения здорового образа жизни, укрепление материально-технической базы медицинских учреждений⁵.

Исходя из этого, в частности, в развитии инсулинорезистентности необходимо разработать современные способы лечения на основании

⁴ X.Zhang, и соав. США, 2010.

⁵ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №ПУ-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

использования инновационных технологий при коррекции метаболических нарушений и роли хронического панкреатита. В настоящее время выполняются отмеченные задачи По Указу Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года №ПУ-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», по Постановлению от 20 июня 2017 года №ПП-3071 «О мероприятиях по дальнейшему развитию оказания специализированной скорой медицинской помощи населению Республики Узбекистан», а также по другим нормативно-правовым документам касательно этой деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан, в частности, по приоритетному направлению V. «Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации⁶.

Научные исследования, направленные на определение роли хронического панкреатита в развитии инсулинорезистентности и коррекции метаболических нарушений, были проведены в ведущих научных центрах и высших учебных заведениях, в частности, в таких как: Cardiovascular Research Center, National Heart, Lung and Blood Institute, International Atherosclerosis Society, American Heart Association, Yale University School of Medicine (США); World Heart Federation (Швейцария), International Association for the Study of Obesity, University of Rome (Италия); International Diabetic Federation (Бельгия), UK Prospective Diabetes Study Group (Великобритания), University of Manitoba, University of Waterloo, (Канада); State University of Piauí, (Бразилия); Научно-производительный комплекс кардиологии России, Федеральный эндокринологический научный центр (Российская Федерация), Республиканский специализированный кардиологический центр, Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкентская медицинская академия.

В результате проводимых в мировой науке исследований, направленных на научное обоснование оптимизации роли хронического панкреатита в развитии инсулинорезистентности и коррекции метаболических нарушений, были получены следующие научные достижения: абдоминальное ожирение, как первое звено в патогенезе метаболического синдрома, изменение показателей инсулинорезистентности и нарушения липидного обмена были доказаны National Heart, Lung and Blood Institute, International Atherosclerosis Society (АКШ); University of Manitoba (Канада) доказано повышение массы тела, вследствие которого интенсивно растёт заболеваемость сахарного диабета и повышается уровень смертности; факт лишнего веса, ожирения, нарушения жирового обмена и повышение жировых тканей среди подростков был доказан Yale University School of Medicine (АКШ); обоснованы

⁶ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации проведен на основании www.umanitoba.ca, www.medicine.yale.edu, www.who.int; www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, www.highwire.org, <http://www.cochranelibrary.com>; <http://www.rsl.ru>; www.biomedcentral.com. и других источников.

генетические факторы развития метаболического синдрома (American College of Endocrinology (АКШ); было доказано что нарушения в обмене веществ, гиперинсулинемия и ожирение приводят к онкологическим заболеваниям простаты (University of Waterloo, Канада); ученые Sapienza University of Rome (Италия) доказали, что синдром Клайнфелтера способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома, в результате снижается воздействие на инсулиновую чувствительность и повышается риск осложнений; исследователи American College of Cardiology (АКШ) обнаружили воздействие маркеров дисфункции эндотелиев на развитие и интенсивность метаболического синдрома; факт воздействия недостаточности микроэлемента цинк на снижение инсулиновой чувствительности и выработке инсулина был доказан State University of Piauí, (Бразилия); разработана система по коррекции метаболических нарушений и роли хронического панкреатита в развитии инсулинорезистентности (Ташкентский институт усовершенствования врачей (Узбекистан).

В целях достижения эффективности при коррекции метаболических нарушений и роли хронического панкреатита в развитии инсулинорезистентности был получен ряд научных результатов, в частности, проведен ретроспективный анализ степени встречаемости метаболического синдрома у больных хроническим панкреатитом и дано обоснование значимых факторов метаболического синдрома при развитии абдоминального ожирения больных хроническим панкреатитом; выявлены особенности углеводного и липидного обмена у больных хроническим панкреатитом с инсулинорезистентностью; у больных данной патологией определено количество адипонектина, лептина, резистина; определены предикторы развития инсулинорезистентности; усовершенствованы современные способы понижения и устранения осложнений заболевания.

Степень изученности проблемы. Хронический панкреатит остается одной из актуальных проблем современной гастроэнтерологии. По данным ряда исследователей отмечается, что хронический панкреатит не только служит частой причиной временной нетрудоспособности и инвалидизации населения, но нередко приводит и к летальным исходам (Grundy S.M., 2007; De Pergola G., Pannaciulli N., 2002). Такая отрицательная тенденция объясняет повышенный интерес к проблеме хронического панкреатита в современной медицинской науке. Существует мнение, что хронический панкреатит редко встречается при метаболическом синдроме, так как поражение поджелудочной железы при метаболическом синдроме в основном представлено ее стеатозом. Но наличие стеатоза в поджелудочной железе не исключает наличия хронического панкреатита.

В настоящее время в литературе наиболее часто встречаются исследования, посвященные метаболическому синдрому с позиции заболеваний сердечнососудистой системы. Состояние органов желудочно-кишечного тракта, их роль в развитии метаболического синдрома и его осложнений остаются мало изученными. Однако, согласно имеющимся на

сегодняшний день представлениям, патология органов пищеварения при метаболическом синдроме встречается в 68,5%, патология сердечно-сосудистой системы - в 45,4%, сочетанная патология - в 77,8% случаев. При этом наибольшая частота встречаемости абдоминального ожирения (АО), инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии зафиксирована при хроническом панкреатите (Smith U., 2002; Weyer C. et al., 2001). Наиболее четким клиническим критерием инсулинорезистентности, по мнению экспертов Международного института, является атеросклероз, поскольку липиды, откладывающиеся в области передней брюшной стенки, являются наиболее быстро обменивающимися жирами, и избыточное их накопление в этой области свидетельствует о чрезвычайно высокой гиперинсулинемии. Исследования, посвященные данной проблеме, свидетельствуют не только о вторичном изменении органов пищеварения при метаболическом синдроме, но и о прогрессировании данного синдрома и развитии осложнений при патологии пищеварительной системы.

Несмотря на значительные достижения в изучении изолированного патогенеза, как хронический панкреатит, так и метаболический синдром, а также инсулинорезистентность, в данной сочетанной патологии остается много белых пятен, среди которых роль и этиопатогенетическая значимость адипоцитокинов, углеводного и липидного обмена очевидна. Также остается недостаточно изученным течение хронического панкреатита, ассоциированного метаболическим синдромом, что представляется важным для своевременной постановки диагноза и проведения патогенетически обоснованного лечения.

Связь диссертационной работы с планами научно-исследовательских работ высшего учебного заведения, где выполнена работа. Диссертационная работа выполнена в соответствии с Планом научно-исследовательских работ Ташкентского института усовершенствования врачей в рамках научного проекта «Роль хронического панкреатита в развитии инсулинорезистентности и пути коррекции метаболических нарушений» (2014-2018 гг.).

Цель исследования - усовершенствование пути коррекции метаболического синдрома и роль хронического панкреатита в развитии инсулинорезистентности.

Задачи исследования:

провести ретроспективный анализ частоты возникновения метаболического синдрома у больных хроническим панкреатитом и выявить наиболее значимые факторы метаболического синдрома, влияющие на развитие абдоминального ожирения у больных хроническим панкреатитом;

исследовать особенности углеводного обмена у больных хроническим панкреатитом, сочетанным с инсулинорезистентностью.

исследовать особенности липидного обмена у больных хроническим панкреатитом, сочетанным с инсулинорезистентностью;

определение уровня адипоцитокинов: адипонектина, лептина, резистина у больных хроническим панкреатитом, сочетанным с инсулинорезистентностью;

на основании комплексного обследования и проспективного наблюдения выявить предикторы развития инсулинорезистентности и дать сравнительный анализ эффективности лечения больных хроническим панкреатитом, сочетанным с инсулинорезистентностью;

Объектом исследования явились 120 пациентов в возрасте 30-75 лет (60 пациентов с ХП, 60 пациентов с ХП, ассоциированным МС-ИР) лечившихся в 2014-2015 гг. в отделении терапии №1 Республиканской клинической больницы №1, и 20 практически здоровых людей аналогичного возраста.

Предмет исследования: образцы сыворотки крови, мочи, кала, ультразвуковое и компьютерно-томографическое исследование поджелудочной железы.

Методы исследования. В исследовании были использованы клинические, инструментальные, биохимические, иммуноферментные, копрологические и статистические методы.

Научная новизна диссертационного исследования:

установлено, что у больных с хроническим панкреатитом и метаболическим синдромом наблюдается дислипидемия, наряду с развитием гиперинсулинемии, о чем свидетельствует повышение индекса инсулинорезистентности;

получены данные об особенностях патогенеза больных хроническим панкреатитом с абдоминальным ожирением, повышением количества свободных жирных кислот, установлены особенности активизации глюконеогенеза, а также именно у данной категории исследуемых пациентов наблюдался дисбаланс адипоцитокинов, характеризующийся повышением уровня лептина, резистина и снижением адипонектина;

выявлена ассоциация между экспрессией лептина и функциональным изменением эндотелиальных клеток стенок сосудов при метаболическом синдроме больных хроническим панкреатитом, а также доказан факт риска развития атерогенеза;

был проведен сравнительный анализ результатов теста эластазы у больных хроническим панкреатитом с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома, также было доказана наибольшая встречаемость экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом с метаболическим синдромом;

показано преимущество назначения перорально применяемых препаратов с включением микрокапсулированного панкреатина, инсулиновых сенситайзеров и статинов, в результате применения этих препаратов было доказано устранение гормональных и метаболических нарушений, купирование развития заболевания и пролонгирование периода ремиссии.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

описаны особенности клинического течения хронического панкреатита, ассоциированного МС, с изучением патогенеза у данной категории обследуемых лиц;

разработаны научно-практические рекомендации по ранней диагностике и коррекции метаболических нарушений хронического панкреатита, ассоциированного МС, с применением микрокапсулированных панкреатин (Тризим Микрокапс), статинов (Аторвастатин) и инсулиновых сенситайзеров Метформин (Диаформин).

дифференцированный подход к терапии хронического панкреатита, ассоциированного метаболическим синдромом, с учетом функционального состояния поджелудочной железы, печени, а также метаболических нарушений, способствует улучшению клинической картины, углеводного и липидного обменов, а также нормализации дисбаланса адипоцитов (лептина, адипонектина, резистина) обследуемых больных;

внедрение новых подходов, разработанных в результате проведенной научной работы в практическую медицину, позволит предотвратить осложнение заболевания, сократить сроки лечения в стационаре, восстановить временную нетрудоспособность, снизить показатели инвалидизации и смертности.

Достоверность результатов исследования подтверждается теоретическим подходом и методами, корректностью методологически проведенных исследований, достаточностью количества больных, проведенными объективными, клиническими, биохимическими, иммуноферментными, инструментальными и статистическими методами исследования, а также сравнительным анализом международных и местных исследований при оценке эффективности путей коррекции метаболических нарушений и роли хронического панкреатита в развитии инсулинорезистентности. Достоверность результатов обоснована утверждением полученных результатов правомочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Метаболический синдром часто определяется его сочетанием с другими заболеваниями в условиях полиморбидности. Такая ассоциация зачастую способствует торпидности клинического течения панкреатита, нередко приводит к росту числа осложнений. Так, по данным проведенного нами исследования, доказано, что хронический панкреатит, сочетающийся с инсулинорезистентностью, по сравнению с изолированной формой заболевания характеризуется большей выраженностью болевого абдоминального и диспепсического синдромов, с тенденцией к более длительным обострениям и более низкой эффективностью базисной терапии. Разработаны методы ранней диагностики хронического панкреатита, ассоциированного метаболическим синдромом, по которым практический врач с помощью приведенных данных может поставить предварительный диагноз при данной патологии. Это способствует частой постановке основного диагноза – хронический панкреатит и метаболический синдром,

которые в большинстве случаев на ранних этапах не диагностируются, а следовательно, не выполняется профилактика тяжелых осложнений метаболических синдромов, таких, как сахарный диабет, атеросклероз, сердечнососудистые заболевания.

Разработаны методы профилактики и патогенетически обоснованной терапии метаболического синдрома на основе практической значимости результатов исследования, а также доказано улучшение эффективности лечения и показателей качества жизни больных этого контингента.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по изучению роли хронического панкреатита в развитии инсулинорезистентности и путей коррекции метаболических нарушений:

утверждены методические рекомендации «Диагностика и лечение хронического панкреатита, ассоциированного метаболическим синдромом» (Справка №8н-п/108 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 30 июня 2016 года). Эти методические рекомендации предполагают устранение различных гормональных и метаболических нарушений путем ранней диагностики больных хроническим панкреатитом с метаболическим синдромом, а также позволяют снизить риск заболеваемости сахарным диабетом;

методические рекомендации «Диагностика и лечение хронического панкреатита, ассоциированного метаболическим синдромом», на основе полученных результатов эффективного лечения хронического панкреатита с инсулинорезистентностью были внедрены в практику здравоохранения (Справка №8н-п/108 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 30 июня 2016 года). Комплексное лечение с учетом экзокринных и эндокринных нарушений функции поджелудочной железы способствует повышению эффективности лечения, купированию развития заболевания и пролонгированию периода ремиссии.

Полученные результаты исследования по разработке и совершенствованию эффективной системы изучения роли хронического панкреатита в развитии инсулинорезистентности и путей коррекции метаболических нарушений внедрен в практику здравоохранения, в частности, в практику Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии и Республиканской клинической больницы №1. Эти результаты способствуют скорейшему восстановлению трудоспособности, сокращению сроков лечения в стационаре, сокращению показателей инвалидизации пациентов.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены, в том числе на 7 международных и 6 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 35 научных работ, в том числе 13 журнальных статей, из них 11 - в республиканских и 2 - в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации

основных научных результатов докторских диссертаций, а также 20 тезисов, 1 методическое пособие и 1 методические рекомендации.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 193 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении раскрывается актуальность и востребованность изучаемой темы, цель и задачи, объект и предметы исследований, показано соответствие приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты работы, приводятся сведения о внедрении результатов в практику, а также об опубликованных работах и структуры диссертации.

Первая глава **«Роль хронического панкреатита в развитии метаболических нарушений»** написана с использованием литературы, охватывающей современное состояние вопроса по изучаемой теме. Представлен анализ данных различных авторов, обзор содержит информацию по диагностике, дифференциальной диагностике и терапии больных с ХП, ассоциированным МС. В этом разделе описываются как решённые, так и нерешённые проблемы.

Вторая глава диссертации **«Материалы и методы научного исследования»** содержит данные об обследованном контингенте, а также методы исследования и критерии оценки полученных данных. При ретроспективном анализе исследовано 782 истории болезни больных ХП и МС. Проанализирована частота встречаемости и рост числа больных ХП, ассоциированным МС, за период 2009-2013гг.

При проспективном наблюдении исследовано 120 человек с установленным диагнозом ХП без МС и ХП с МС в возрасте от 30 до 75 лет. Средний возраст больных составил $52,2 \pm 2,6$ лет. Всем больным проводилось комплексное обследование, включающее: осмотр, опрос, сбор данных по состоянию внутренних органов, антропометрия, измерение АД, определение индекса массы тела и лабораторные методы исследования (амилаза крови и мочи, липаза, фекальная эластаза-1, холестерин, триглицериды, липопротеиды, СЖК, уровень сахара крови, ОГТТ, инсулин, С-пептид, адипонектин, лептин, резистин, ГГТП, ЩФ, АЛТ, АСТ, билирубин, общий белок), копрограмма (общий анализ кала), а также инструментальные методы исследования (ЭГДФС, трансабдоминальное УЗИ, КТ ПЖ). Обследованные больные второй группы (ХП с МС) были разделены на 2 подгруппы по получаемой терапии: 1-ая подгруппа - 30 пациентов, получавших традиционную терапию в составе таблетированного панкреатина 6 табл./сут.+сульфаниламочевина (Глимепирид 2 мг/сут.)+статины (Симвастатин 20 мг/сут.); 2-ая подгруппа - 30 пациентов, получавших комплексную терапию в составе микрокапсулированного панкреатина

(Тризим Микрокапс 60000 Ед/сут), статинов (Аторвастатин 20 мг/сут) и инсулиновых сенситайзеров (Метформин (Диаформин) 500-1000 мг/сут).

В третьей главе «Клиническая характеристика обследуемых больных с хроническим панкреатитом, ассоциированным метаболическим синдромом» дана клиническая характеристика обследованных больных ХП без МС и ХП с МС. Представлен ретроспективный анализ причин распространенности ХП, ассоциированного МС, среди 2035 гастроэнтерологических больных, находившихся на стационарном лечении в РКБ №1 и РСНПМЦЭ. Проанализирована частота (782 истории болезни) встречаемости и рост числа ХП, ассоциированного МС, за последние 5 лет (2009-2013 гг.)

Исследованные пациенты были распределены по ведущему компоненту МС. Выделены группы пациентов с ХП, сочетанным с инсулинорезистентностью (ИР) и гиперлипидемией (ГЛ) и с артериальной гипертонией (АГ) и гиперлипидемией:

I группа: ИР с ГЛ;

II группа: АГ с ГЛ.

По результатам ретроспективного исследования отмечено, что ИР и ГЛ, которые развились на фоне ХП, наблюдались чаще у женщин, чем у мужчин. Нами установлено, что риск развития ИР и ГЛ был выше у женщин (66,2%), чем у мужчин. А в противоположной группе (АГ с ГЛ) наблюдалось преобладание лиц мужского пола (59,6%).

Касательно половозрастной характеристики отмечается также преобладание лиц женского пола, то есть, в среднем за истекшие 5 лет среди больных доля женщин увеличилась на 13,5%. Необходимо отметить, что омоложение заболевания наблюдалось именно у женщин в разрезе пяти лет (рис.1.)

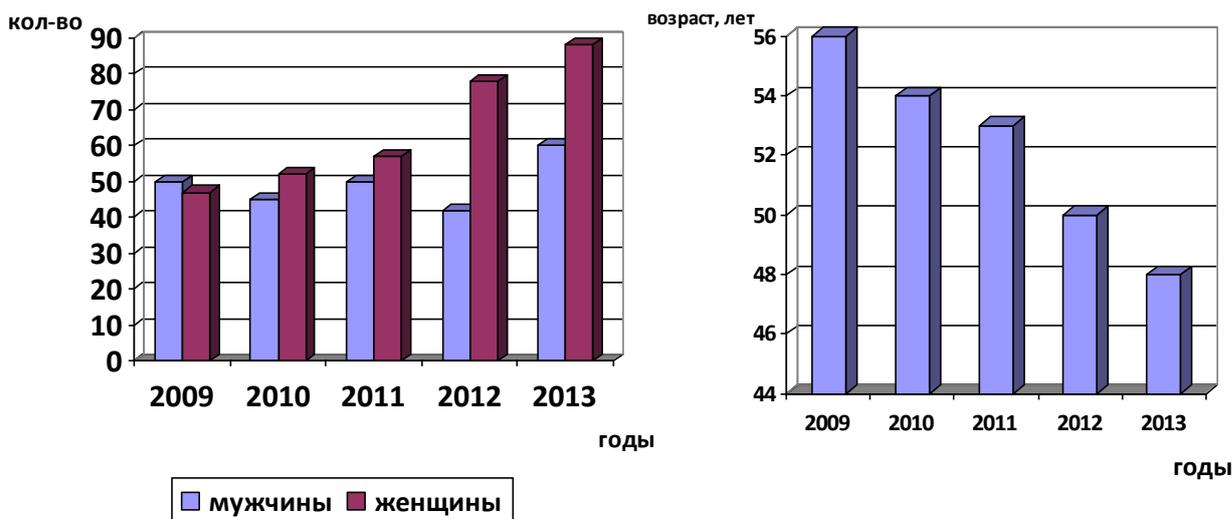


Рис.1. Половозрастная характеристика обследованных больных

По половому признаку все обследованные больные ХП, ассоциированным МС, подразделялись следующим образом: 471 (60,2%) -

женщины, 311 (39,8%) мужчин в возрасте 18-75 лет. Средний возраст больных ХП, ассоциированным МС, составил $58,9 \pm 3,52$ лет. Средняя длительность анамнеза ХП составила $8,1 \pm 1,7$ лет.

Исследованные пациенты условно распределились по ведущему этиологическому фактору заболевания. Выделены группы пациентов с ХП билиарнозависимой этиологии (62,5%), кислотозависимой (32,6%) и смешанной этиологии (4,9%). Несмотря на то, что при МС часто встречается идиопатический панкреатит, проведенные нами исследования показывают, что ХП с МС часто наблюдается и при билиарной патологии.

Кроме того, выявлено, что билиарнозависимый панкреатит встречался чаще у женщин, чем у мужчин. Это было связано с большей распространенностью у женщин таких патологий, как желчнокаменная болезнь (ЖКБ), хронический холецистит (ХХ) и дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП), которые рано или поздно приводят к развитию билиарнозависимого панкреатита (25-40%).

По данным историй болезни у больных с ХП наблюдались частые обострения, ухудшение состояния, возникновение различных осложнений, отсутствие эффекта от лечения, которые доказаны клинико-биохимическими и инструментальными исследованиями. Поводом для обращения в клинику по данным историй болезни служило обострение заболевания: больные чаще всего предъявляли жалобы на боли в животе, метеоризм, тяжесть и дискомфорт в области желудка, нарушение стула (чередование запора и диареи), прибавку веса, слабость. Особенностью отобранной нами группы больных ХП с МС выступало наличие у всех пациентов абдоминальной боли той или иной степени выраженности. Боль локализовалась в верхней части живота: изолированная боль в эпигастрии отмечалась у 345 больных, в остальных случаях преобладали боли в левом и реже в правом подреберье.

Жалобы на запоры предъявляли 120 (15,4%) больных, 226 (28,8%) пациентов отмечали нарушение стула. Частыми оказались жалобы на метеоризм, чувство вздутия и распираание живота. Подобные жалобы предъявляли 437 (55,8%) пациентов. В большинстве случаев эти жалобы сочетались с наличием диареи или запоров.

Анализ данных историй болезни показал, что точную массу тела на начало заболевания смогли назвать 534 (68,3%) пациентов. Из них 411 (77,1%) отмечали за время заболевания постепенную прибавку массы тела от 2 до 15 кг.

Анализ фармакологических подходов выявил недостаточное применение в комплексной терапии ферментных препаратов и статинов у больных ХП с МС. Почти у 32% (245) больных ферментные препараты и статины были включены в терапию после появления выраженной клиники данной патологии, что говорит о поздней диагностике и необоснованной патогенетической терапии. А в остальных случаях ферменты не назначались вообще.

По данным ретроспективного исследования у большинства пациентов диагноз ХП устанавливался задолго до развития гипергликемии, однако у

части из них, страдающих безболевым формой панкреатита, сахарный диабет (СД) 2-го типа был первой и единственной манифестацией заболевания. А также по данным проанализированных историй болезней нами было установлено, что из-за прогрессирования МС (гиперинсулинемия, гипергликемия, гиперлипидемия) вследствие ХП 67% (449) больных пребывали в стационаре 16 дней, 7% (47) - 13 дней и 6% (40) - 20-22 дня.

Важнейшей задачей при консервативном лечении больных ХП является не только купирование обострения, но и его предупреждение, что уменьшает риск развития ИР и СД 2-го типа. Для этого необходимо периодически повторять консервативное противорецидивное лечение, повторно госпитализируя больных еще до возникновения острых явлений. В таких случаях время пребывания в стационаре уменьшается. В период ремиссии лечение необходимо проводится также амбулаторно.

Для предупреждения ИР необходимы ранняя диагностика и патогенетически обоснованная терапия ХП. Также наличие ХП требует специального подхода в лечении с учетом заболевания, на фоне которого он развился. Корректирование лечения в этом направлении предотвращает прогрессирование процесса, то есть, развитие МС. Полноценное патогенетически обоснованное лечение заболевания билиарного тракта (ЖКБ, ХХ, хронический гепатит, гастродуоденит, ДЖВП, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит и др.), ранняя диагностика ХП и профилактика тяжелых осложнений, возникающих при ХП, уменьшают частоту распространенности и рост числа МС.

Исходя из результатов ретроспективного анализа, проводилось проспективное исследование. На основании проведенного обследования все пациенты, находившиеся под наблюдением, были разделены на две группы. I группу составили 60 человек с диагнозом ХП без признаков МС, которые использовались для сравнения, во II группу вошли 60 пациентов с ХП, ассоциированным МС. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц.

Группы были сформированы с учетом согласия пациентов на изучаемую схему лечения. Пациенты группы сравнения (ХП без МС) получали традиционную терапию (кислотоснижающие препараты, анальгетики, спазмолитики, таблетированный панкреатин) по поводу ХП. В ходе исследования пациенты группы наблюдения (ХП с МС) были разделены на две подгруппы в зависимости от получаемой терапии.

Характеристика больных по половому признаку выглядела следующим образом: В группе больных ХП без МС (I группа) было 21 (34,7%) мужчин и 39 (65,3%) женщин. В группе больных ХП с МС (II группа) – 18 (30,2%) мужчин и 42 (69,8%) женщин, то есть? среди больных ХП без МС по сравнению с группой больных ХП с МС (гиперлипидемия, гиперинсулинемия, гипергликемия) отмечалось относительно больше женщин, хотя различия не были статистически достоверны ($p > 0,05$). Обследуемые больные были в возрасте от 18 до 75 лет. Средний возраст в группе сравнения составил $52,7 \pm 9,7$ года, в группе наблюдения - $53,3 \pm 4,3$ года. Длительность анамнеза составила от одного года до 10 лет. Средняя

длительность анамнеза пациентов I группы составила $6,96 \pm 1,34$ и II группы - $7,21 \pm 1,83$ года. Достоверных различий в длительности анамнеза и возраста к началу заболевания у больных ХП с МС и ХП без МС не выявлено.

При антропометрическом обследовании больных было отмечено, что в группе наблюдения объем талии (ОТ) у женщин в среднем составил $99,6 \pm 11,5$ см ($104,0 \pm 11,1$ см в 1-ой подгруппе и $95,7 \pm 11,1$ см во 2-ой подгруппе), у мужчин - $110,2 \pm 12,7$ см ($111,8 \pm 13,7$ см в 1-ой подгруппе и $108,3 \pm 11,1$ см во 2-ой подгруппе). Избыточная масса тела (ИМТ) была выявлена у 47 (78,8%) больных ХП с МС, при этом ИМТ составила более $30,5 \text{ кг/м}^2$. Средний показатель ИМТ по группе составил $34,9 \pm 0,4 \text{ кг/м}^2$ и был достоверно выше, чем аналогичный показатель у больных ХП ($22,8 \pm 0,4 \text{ кг/м}^2$). Следовательно, для всех пациентов группы наблюдения был характерен висцеральный тип ожирения, что подтверждается размерами окружности талии.

Основная сопутствующая патология, выявленная у обследуемых больных, была представлена сочетанием ХП с заболеваниями билиарного тракта и печени; пищевода (ГЭРБ) и двенадцатиперстной кишки вне зависимости от наличия МС. Однако установлено, что ХП с МС наиболее часто был сопряжен с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и СПЖ. Согласно полученным нами данным, НАЖБП и СПЖ встречался у 71,7% пациентов, страдающих ХП, ассоциированным МС (табл.1).

Таблица 1

Частота сопутствующих заболеваний при различных формах ХП

Сопутствующие заболевания	Группы больных			
	Группа сравнения ХП без МС (n=60)		Группа наблюдения ХП с МС (n=60)	
	абс.	%	абс.	%
Хронический холецистит	45	75,2	43	71,6*
Функциональные расстройства сфинктера Одди	21	35,0	27	45,0
Хронический гастрит	46	76,7	35	58,3
Эрозивный гастрит	9	15,0	17	28,3
Хронический дуоденит	20	33,3	17	28,3
Эрозивный дуоденит	7	11,7	5	8,3
Язвенная болезнь 12-перстной кишки в стадии ремиссии	4	6,7	16	26,7
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, в том числе неэрозивная рефлюксная болезнь	24 4	40,0 6,7	41 18	68,3* 30,0
Неалкогольная жировая болезнь печени и СПЖ	3	5,0	43	71,7*
Ишемическая болезнь сердца	4	6,7	7	11,7

Примечание: *- Разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении показателей больных ХП без МС и ХП с МС

Особенностью отобранных нами всех больных ХП без МС и ХП с МС выступало наличие у всех пациентов абдоминальной боли той или иной степени выраженности. Боли по степени выраженности оценивались по следующей шкале: слабая боль – 1 балл; выраженная боль – 2 балла; сильная боль – 3 балла. Надо отметить, что более интенсивные боли наблюдались у больных с ХП без МС ($p < 0,05$).

Анализ частоты диспепсических симптомов показал, что в обеих группах преобладали отрыжка, метеоризм, нарушение стула, а у пациентов с сочетанной патологией доминировала изжога (табл. 2).

Таблица 2

Частота диспепсических симптомов

Диспепсические симптомы	Группы больных			
	Группа сравнения ХП без МС (n=60)		Группа наблюдения ХП с МС (n=60)	
	абс.	%	абс.	%
Отрыжка	32	53,4	37	61,7
Изжога	12	20	35	58,3*
Тошнота	17	28,3	27	45,0
Рвота	4	6,7	4	6,7
Горечь во рту	22	36,7	24	40,0
Отсутствие аппетита	3	5,2	1	1,6
Метеоризм, вздутие живота	45	75,0	49	81,7
Тяжесть и дискомфорт в животе	8	11,7	14	23,3
Кашицеобразный кал	20	33,4	31	51,6
Оформленный жирный кал	26	43,3	16	26,7
Запор	10	16,7	4	6,7
Чередование запоров и кашицеобразного кала	1	1,6	5	8,3
Жидкий стул	3	5,0	4	6,7

Примечание: *- Разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении показателей больных ХП без МС и ХП с МС

При оценке показателей копрограммы на исследование нейтрального жира, жирных кислот, мыла, мышечных волокон, каких-либо значимых различий между группами больных обнаружено не было ($p > 0,05$). Однако у больных II группы (ХП с МС) обнаружены более высокие показатели уровня стеатореи.

Как известно, в настоящее время фекальная эластаза (ФЭ) является самым информативным и неинвазивным методом для определения экзокринной панкреатической недостаточности (ЭПН) ПЖ. Концентрация ФЭ выше 200 мкг/г кала и выше расценивалась, как норма; от 150 до 200 мкг/г кала – как легкая степень ЭПНПЖ и от 100 до 150 мкг/г - средняя степень ЭПНПЖ; менее 100 мкг/г кала - тяжелая степень ЭПНПЖ. Нами был проведен сравнительный анализ степени ЭПНПЖ у исследуемых больных с ХП без МС и ХП с МС. Согласно данным эластазного теста, ЭПНПЖ

диагностировалась у больных ХП с МС чаще (у 42 из 48 больных – 87,55%) по сравнению с больными ХП без МС (у 22 из 30 больных – 73,3%).

Анализ данных показал достоверно более высокую частоту стеатоза печени у пациентов со СПЖ ($p<0,05$); в этой же группе пациентов отмечена и более высокая частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезни ($p<0,05$). В то же время, при изолированном ХП диагностирована более высокая частота ИБС ($p<0,05$).

Для определения ферментной недостаточности ПЖ больным проводилось исследование амилазы и липазы крови. Здесь результаты показали, что уровень амилазы в группе наблюдения был выше ($43,93\pm 2,64$) по сравнению с контролем ($34,10\pm 2,66$), а уровень липазы был достоверно ниже в группе наблюдения ($43,85\pm 1,44$) по отношению к группе контроля ($55,25\pm 0,56$) и к группе сравнения ($49,40\pm 3,18$).

Данные трансабдоминальной ультрасонографии показали, что в обеих группах имеются характерные изменения для ХП. Однако более неоднородная паренхима была выявлена при МС (87,9%) с наличием СПЖ, а мелкие кисты (40,7%) и кальцификаты (18,6%) были характерны для изолированного ХП. Полученные данные можно объяснить тем, что при ожирении чаще, чем у здоровых людей, встречается СПЖ. По данным О.С.Шифрина (2012) МС выявлен у 52,9% больных со СПЖ [59]. СПЖ представляет собой жировую дистрофию паренхимы ПЖ. В доступной нам литературе также имеется информация о том, что фибротические изменения ПЖ, приводящие к изменению содержания ферментов ПЖ в крови и моче при ХП, обусловлены жировой дистрофией органа.

Тем не менее, для СПЖ, как показывает практика, более информативным является КТ-исследование. Прямыми признаками СПЖ при КТ у исследуемых нами больных были снижение денситометрических показателей (<30 ед. Н) и дольчатое строение железы с выраженными жировыми прослойками (рис. 2).



Рис.2. Больной А., 52 года. КТ брюшной полости: выраженная жировая перестройка паренхимы ПЖ, снижение денситометрических показателей паренхимы (-10 ± 5 ед. Н)

Среди обследованных больных было 13 женщин (59,0%) и 9 мужчин (41,0%). Более половины из наблюдавшихся нами больных с СПЖ (12; 54,5%) регулярно употребляли жирную пищу, причем все они связывали возникновение абдоминалгии с приемом жирной пищи. Большинство из этих пациентов (8 человек) составили женщины.

Ко времени обращения пациентов в клинику большая часть из них (8 из 12 человек) отказались от регулярного потребления жирной пищи. (в 7 случаях подобную информацию удалось подтвердить и у родственников больных). Причиной отказа от употребления жирной пищи всего выступал страх появления болевых ощущений.

Таким образом, можно предположить, что СПЖ часто ассоциируется с ХП и МС, и играет существенную роль в генезе развития МС.

В четвертой главе **«Характер метаболических изменений у больных хроническим панкреатитом на фоне инсулинорезистентности»** дана характеристика метаболических изменений при ХП на фоне ИР. Представлены особенности углеводного обмена при ХП, ассоциированном МС.

Анализ полученных результатов исследования выявил наиболее высокий уровень состояния гликемии натощак в группе наблюдения ($6,44 \pm 0,28$), по сравнению с группой сравнения ($5,98 \pm 0,39$) и группой контроля ($5,41 \pm 0,18$). Через 2 часа после проведения стандартного орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) у больных II группы также наблюдались более выраженные высокие показатели постпрандиальной гликемии ($6,22 \pm 0,31$) по сравнению с другими группами. Так, уровень инсулина натощак у пациентов группы сравнения был достоверно выше ($15,86 \pm 0,68$), чем у больных контрольной группы и группы наблюдения. После ОГТТ, т.е., нагрузочного теста, уровень инсулина имел своеобразный характер динамики повышения в группе наблюдения ($56,09 \pm 4,47$). Значение индекса НОМА-IR достигло статистически значимого уровня в I и II группах при сравнении с группой контроля.

Полученные нами данные указывают на то, что у больных ХП, сочетанный с ИР, имел характерную базальную гиперинсулинемию, т.е., снижение чувствительности периферических тканей к инсулину в группе наблюдения. Таким образом, у больных ХП, сочетанным с ИР, особенно в II группе выявились гормонально-метаболические нарушения, базальная и стимулированная гиперинсулинемия, нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе.

Как известно, при ХП ухудшается интенсивность и качество пищеварения: происходит неполное переваривание белков, жиров и углеводов. Уменьшается количество и активность бета-клеток островкового аппарата ПЖ и числа рецепторов к инсулину, приводящих к развитию ИР с последующим нарушением жирового обмена. Считается, что основной причиной этого являются пострецепторные нарушения передачи сигнала инсулина, повышение уровня неэстерифицированных жирных кислот. Резистентность к инсулину вызывается снижением уровня транслокации

GLUT-4 и проявляется снижением захвата и использования глюкозы клетками.

Ожирение часто сочетается с ИР. Отмечено, что повышенное высвобождение жирных кислот в портальный кровоток из клеток абдоминальной жировой ткани приводит к развитию ИР и продуцированию триглицеридов печенью. Характерный липидный спектр, сочетающийся с ИР, заключается в повышенном уровне триглицеридов, дислипипротейнемией и низкой активностью липопротеидлипазы, важного фермента для метаболизма липопротеинов.

На сегодняшний день не существует единого мнения, объясняющего, каким образом ИР влияет на течение ХП. Накопление СЖК и глицерина является одной из причин дислипипротейнемии и нарушения белкового и углеводного обмена. Следовательно, повышенный уровень СЖК при ИР создает условия для состояния дислипидемии. В данной ситуации наибольший интерес представляет наличие своеобразной динамики СЖК у обследуемых больных. Как было указано выше, у больных с ХП, сочетанным с ИР, отмечены гипергликемия и гиперинсулинемия. Следовательно, было выявлено, что именно у этой группы больных оказались самые высокие значения СЖК ($1,26 \pm 0,09$), что, видимо, связано с нарушением функции рецепторов к инсулину и поглощением клетками глюкозы, которая приводит к изменению метаболизма углеводов и переходу процесса гликолиза в процесс глюконеогенеза, т.е., усиленного потребления жирных и аминокислот. Таким образом, одним из ключевых звеньев в нарушении метаболизма липидов у больных ХП, сочетанным с ИР, является компенсаторная гиперинсулинемия, что приводит к нарушению инсулинзависимой утилизации глюкозы клетками, которая сопровождается накоплением СЖК, особенно у пациентов II группы. Следовательно, ИР у больных ХП воздействует на жировые ткани, усиливая липолитическое действие инсулина, что приводит к накоплению СЖК и глицерина. В данной ситуации СЖК поступают в печень, где становятся основным источником формирования атерогенных липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ). По мнению некоторых авторов, с возрастом у человека снижается число рецепторов к ЛПНП. В свою очередь, как указывают литературные источники и наши исследования, инсулин имеет тенденцию возрастать в трудоспособном возрасте.

Наблюдаемый нами высокий уровень общего ХС и инсулина у больных ХП, сочетанным с ИР, направлен, с одной стороны, к усиленному синтезу ЛПНП и ЛПОНП, а с другой – к стимуляции атеросклеротических изменений в стенках сосудов. Уменьшение содержания ХС ЛПВП, обладающими антиатерогенными свойствами, указывало на развитие атерогенеза и рассматривалось, как фактор риска. Следовательно, сочетание ХП с ИР и нарушенная толерантность к глюкозе являлись одной из причин ДЛП и повышали риск развития атеромы.

По данным многочисленных исследований существует гипотеза, которая предполагает, что именно центральный тип ожирения является

первопричиной ИР и гиперинсулинемии. Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют СЖК, высокие концентрации которых блокируют действие инсулина в печени, что приводит к инсулинемии и ИР. Уровень лептина повышается с увеличением тучности, на примере наших больных увеличение веса тела на 10%, увеличивает уровень сывороточного лептина на 30%, что указывает на резистентность к лептину у этой категории лиц. При этом лептин не способен проникать в спинномозговую жидкость и далее к участкам связывания в гипоталамусе, отвечающим за регуляцию аппетита. То есть, основной причиной ожирения является не недостаток лептина, а нарушение чувствительности к нему.

А секреция адипоцитами адипонектина стимулируется инсулином и он же регулирует энергетический гомеостаз и оказывает антиатерогенный и противовоспалительный эффект. Анализ полученных нами данных указывает на недостоверное снижение уровня адипонектина в сыворотке крови у больных ХП, тогда как при осложнении его состоянием ИР, уровень последнего в крови достоверно снижается относительно группы контроля, и особенно - у больных с изолированным ХП. Показано, что снижение экспрессии адипонектина коррелирует с ИР. Полагают, что адипонектин выполняет защитную функцию против гипергликемии, ИР и атеросклероза, модулирует чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы.

Что касается резистина, то он повышает чувствительность адипоцитов к инсулину и захвату глюкозы. Следовательно, определение уровня резистина может служить для выявления предрасположенности к состоянию ИР, т.е., данный пептид отвечает за формирование ИР. У больных с сочетанной патологией показатели резистина были выше по сравнению с группой контроля и пациентов I группы.

Увеличение коэффициента лептин/инсулин отражает не только количество обмена, что приводит к адаптивному переключению с углеводного и на жировой метаболизм.

Все перечисленные маркеры ИР позволяют использовать их в качестве перспективных подходов к лечению сочетанной формы заболевания.

В пятой главе **«Особенности функциональных и клинико-лабораторных показателей у больных хроническим панкреатитом, ассоциированным метаболическим синдромом, на фоне патогенетически обоснованной терапии»** оценены особенности патогенетической обоснованной терапии ХП, ассоциированным МС.

В данной главе описана клиническая эффективность комплексной терапии с применением микрокапсулированных панкреатинов, инсулиновых сенситайзеров и статинов при ХП, ассоциированном МС. В ходе исследования пациенты группы наблюдения (ХП с МС) были разделены на 2 подгруппы в зависимости от получаемой терапии. Больные первой подгруппы принимали традиционную терапию в составе таблетированного панкреатина+сульфанилмочевины+статинов. Во второй подгруппе пациентам назначили комплексную терапию с включением Тризима

Микрокапс 60000Ед/сут., Метформина (Диаформин) 1000 мг/сут. и Аторвастатина 20 мг/сут. в течение 30 дней.

Клинически эффективность терапии оценивалась по динамике болевого и диспепсического синдромов, являющихся ведущими у больных ХП с МС. До начала лечения жалобы на боли умеренной и слабой интенсивности предъявлял 21 пациент в первой подгруппе (70,0%) и 25 человек во второй подгруппе (83,3%), наличие дискомфорта в животе отмечали 5 в первой подгруппе (16,7%) и 9 - во второй подгруппе (30,0%). В первой подгруппе полного купирования боли и дискомфорта удалось достичь у 17 пациентов (56,7%). После проведенного лечения полное исчезновение болевого синдрома и дискомфорта отмечено у 25 пациентов второй подгруппы (83,3%). Остальные пациенты второй подгруппы, предъявлявшие жалобы на боли до лечения, после лечения отмечали дискомфорт в животе.

Сочетанное применение заместительной ферментной, гиполипидемической и гипогликемической терапии позволило почти полностью купировать большинство симптомов желудочной диспепсии (тошнота, рвота, горечь, сухость во рту) и нормализовать стул. Традиционная терапия, проводимая в первой подгруппе (таблетированный панкреатин 6 таб./сут.+ Глимепирид 2 мг/сут.+Симвастатин 20 мг/сут.), привела к уменьшению симптомов желудочной диспепсии, однако полного купирования диспепсических явлений и нормализации стула не наступило. Кроме того, до начала лечения 23 (76,6%) больных 1 подгруппы и 26 (86,6%) больных 2 подгруппы жаловались на вздутие живота. После проведенной комплексной терапии (Тризим Микрокапс 60000 ЕД/сут.+Метформин (Диаформин) 1000 мг/сут.+Аторвастатин 20 мг/сут.) у 15 (70%) больных 2 подгруппы было отмечено полное исчезновения этих симптомов, а у 8 (26,7%) больных 1 подгруппы - уменьшение этих симптомов. С учетом более выраженного положительного влияния МК панкреатина, по видимому, за счет действия дополнительного компонента в его составе (семитикон), на уменьшение выраженности абдоминальной боли за счет метеоризма, данный тип препарата панкреатина может быть использован в качестве монотерапии у лиц, страдающих болевой формой ХП и нарушением внешнесекреторной функции ПЖ с выраженным газообразованием.

Комплексная терапия обеспечила тенденцию нормализации представленных показателей; более быстрое исчезновение болезненности при пальпации живота в большинстве случаев, уменьшение частоты определения панкреатических и пузырьных симптомов по сравнению с традиционной терапией. В ходе лечения по мере исчезновения других объективных признаков поражения ЖКТ, у больных происходило очищение поверхности языка. После лечения обложенность языка сохранилась у 15 (53,6%) пациентов первой подгруппы и 9 (30,0%) пациентов второй подгруппы.

Полученные данные показывают значительные изменения ферментов ПЖ у больных второй подгруппы (липаза - $43,85 \pm 1,44$; амилаза - $35,08 \pm 1,95$)

по сравнению с первой (липаза- $50,09 \pm 2,17$; амилаза- $39,25 \pm 3,36$). И это доказывает, что вторая подгруппа получала более эффективную терапию.

Более эффективной в отношении устранения стеатореи оказалась и комплексная терапия с включением препарата Тризим Микрокапс. Высокая эффективность исследуемой терапии объясняется, в первую очередь, использованием ферментного препарата с выгодной с точки зрения биодоступности формой выпуска МК панкреатин в покрытой оболочке, что позволяет более полно смоделировать процесс пищеварения в ДПК.

Кроме того, в обеих группах пациентов отмечалась тенденция к снижению показателей содержания эластазы в кале. В первой подгруппе больных показатели ФЭ >200 было у 26 (92,8%), а во второй подгруппе – у 25 (89,2%) пациентов. А после проведения традиционного и комплексного лечения в первой подгруппе больных содержание ФЭ <200 было у 19 (67,8%), а во второй подгруппе - у 24 (85,7%). В динамике лечения содержание ФЭ доказывает, что 2 подгруппа больных получала эффективную терапию.

После окончания курса лечения достоверный положительный эффект углеводного спектра был достигнут только у пациентов 2 подгруппы. Концентрация глюкозы в крови у больных ХП, сочетанным с ИР, на фоне традиционной терапии незначительно (6%) уменьшилась, тогда, как после комплексной терапии она была на 20% ниже показателей больных до терапии. Схожая динамика была отмечена в показателях ОГТТ, где содержание глюкозы в крови после проведенной общепринятой терапии составило $6,13 \pm 0,43$ ммоль/л против $6,22 \pm 0,31$ ммоль/л. Комплексная терапия позволила также снизить уровень глюкозы в крови на 17% ниже исходных величин ($p < 0,05$).

Своеобразную динамику мы наблюдали на фоне терапии относительно содержания в крови инсулина. Так, на фоне использования общепринятой терапии у больных ХП, сочетанным с ИР, отметили, снижение концентрации инсулина в крови в среднем на 2% тогда, как комплексная терапия позволила снизить уровень инсулина в крови на 12% при сравнении с группой больных, поступивших в клинику и не получавших какой-либо терапии. Схожая динамика была отмечена при статистической обработке результатов исследования и перерасчете соотношения глюкозы на концентрацию инсулина, т.е., индекс НОМА-IR. Показатель последнего при традиционной терапии был равен $3,76 \pm 0,21$ против $4,00 \pm 0,28$, при комплексной терапии - $2,82 \pm 0,13$, что на 30% ниже исходных показателей ($p < 0,05$).

По данным нашего исследования в группе больных с традиционной терапией уровень С-пептида был достоверно ниже по отношению к больной группы контроля до лечения, в среднем был равен $4,46 \pm 0,21$ нг/мл, что на 25% ниже исходных величин. Комплексная терапия больных ХП, сочетанным с ИР, привела к снижению уровня С-пептида в среднем в 2,6 раза по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). Следовательно, полученные нами результаты исследования указывают на прямую зависимость между уровнем инсулина в крови и уровнем С-пептида у больных ХП, сочетанным с ИР.

Проводимая терапия больных ХП, сочетанным с ИР, привела к разнонаправленным изменениям в показателях липидного спектра крови, в частности, уменьшение уровня общего ХС, ТГ и ХС ЛПНП на фоне комплексной терапии привело к достоверному увеличению уровня ХС ЛПВП. Кроме того, комплексная терапия способствовала снижению уровня СЖК в крови в 2,3 раза.

Абсолютное большинство научных работ, в которых присутствуют данные о гормонах жировой ткани, вращаются вокруг проблем, касающихся сердечнососудистой системы, при косвенно связанной с ними потенциальной роли пептида, а при других заболеваниях практически этот вопрос не обсуждается. Исследований, в которых обсуждается проблематика ХП в аспекте адипостаза и резистина, в доступной нам литературе не представлено. Также не представлены результаты гормонов жировой ткани при сочетании ХП и ИР. Поэтому представляется весьма актуальной оценка содержания гормонов жировой ткани при ХП и ИР на фоне различных методов терапии.

Анализ полученных нами данных указывает, что лечебные мероприятия, основанные на стандарте лечения ХП, приводят к незначительному (22%) снижению уровня лептина в периферической крови больных ХП на фоне ИР. Как видно из представленных результатов нашего исследования, концентрация лептина после комплексной терапии снизилась до значимых величин, что на 45% ниже показателей 1 подгруппы (табл.3).

Таблица 3.

Показатели адипокинов крови у больных ХП, сочетанным с ИР, до и после комплексной терапии

Показатель	Больные ХП сочетанным с ИР (до терапии) n=40	Больные ХП сочетанным с ИР (после терапии)	
		подгруппа 1 n=13	подгруппа 2 n=27
Лептин (нг/мл)	33,68±1,74	26,33±1,21	18,56±0,91*
Адипонектин (мкг/мл)	4,18±0,44	5,96±0,52	8,89±0,44*
Резистин (нг/мл)	14,96±0,31	13,43±0,41	11,24±0,38*
Лептин/инсулин	2,19±0,21	1,90±0,09	1,50±0,11*

Примечание: *- достоверность различий ($p < 0,05$) при сравнении с данными до лечения

Концентрация адипонектина у больных ХП на фоне ИР после проведенной традиционной терапии повышается на 9%. На фоне комплексной терапии уровень адипонектина в крови у больных 2 подгруппы достоверно повышается в среднем на 30% при сравнении с 1 подгруппой. Кроме того, самые низкие показатели концентрации резистина отмечены после комплексной терапии, что на 29% ниже исходных величин ($p < 0,05$). При анализе соотношения лептина к инсулину отмечено снижение последнего на фоне комплексной терапии на 32%, что указывает на улучшение дисбаланса углеводного и жирового обмена

Таким образом, анализ полученных результатов исследований показал на патогенетически обоснованную проводимую терапию при сравнении ее с традиционной терапией. Сочетанное применение МК панкреатина, инсулиновых сенситайзеров и статинов в составе комплексной терапии ХП, ассоциированного МС, оказывает выраженное положительное влияние на функциональное состояние ПЖ, улучшая пищеварение; на липидный обмен, препятствуя атерогенной дислипидемии; на углеводный обмен, восстанавливая чувствительность тканей к инсулину в организме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Больные хроническим панкреатитом, ассоциированным метаболическим синдромом, были распределены по компонентам метаболического синдрома. Инсулинорезистентность и гиперлипидемия встречается чаще у женщин, чем у мужчин и сопровождается повышением индекса массы тела больных.

2. У больных ХП, сочетанным с ИР, выявляются гормонально-метаболические нарушения; базальная и стимулированная гиперинсулинемия, гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе, увеличение значения индекса НОМА-IR.

3. У больных с хроническим панкреатитом, ассоциированным МС, по сравнению с пациентами с изолированным ХП, отмечается более высокое содержание триглицерида, общего холестерина и свободных жирных кислот, сопровождающихся достоверным ростом гиперинсулинемии и достоверным ростом уровня ЛПНП в среднем в 1,7 раза.

4. Полученные результаты исследования указывают, что у больных с ХП, ассоциированным МС, в отличие от больных с изолированным хроническим панкреатитом, установлен дисбаланс адипоцитокинов, а именно отмечено повышение уровня лептина в сыворотке крови, указывающего на тесную связь гиперлептинемии и ИР. При этом отмечено снижение уровня адипонектина и сверхэкспрессия резистина, вызванная состоянием дислипидемии, что и является одной из главных причин состояния инсулинорезистентности.

5. При ультразвуковом исследовании в обеих группах имеются характерные изменения для хронического панкреатита. При этом более неоднородная паренхима выявляется при МС с наличием стеатоза поджелудочной железы, а мелкие кисты и кальцификаты характерны для изолированного хронического панкреатита. Компьютерная томография больных выявила снижение денситометрических показателей (<30 ед. Н), жировых структур и ячейковую структуру паренхимы железа. Установлено, что прямыми признаками СПЖ у исследованных пациентов при компьютерной томографии являются снижение денситометрических показателей (<30 ед. Н) и дольчатое строение железы с выраженными жировыми прослойками.

6. Сравнительный анализ степени дисфункции поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом без метаболического синдрома и хроническим панкреатитом с метаболическим синдромом показал, что экзокринная недостаточность поджелудочной железы, чаще диагностируемая данными эластазного теста, отмечалась чаще у больных хроническим панкреатитом с метаболическим синдромом.

7. Рекомендуемая комплексная терапия позволяет купировать состояние ИР, а также снизить уровень лептина, общего холестерина, триглицерида и липопротеидов низкой плотности, что приводит к достоверному увеличению уровня липопротеидов высокой плотности.

**SCIENTIFIC COUNCIL 27.06.2017.Tib.30.02 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCES AT
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**TASHKENT INSTITUTE OF THE POSTGRADUATION
EDUCATION FOR DOCTORS**

YULDASHEVA GULCHEKHRA RUSTAMOVNA

**ROLE OF CHRONIC PANCREATITIS IN THE DEVELOPMENT OF
INSULINRESISTANCE AND WAYS OF CORRECTION OF
METABOLIC DISORDERS**

14.00.05 – Internal diseases

**DISSERTATION ABSTRACT OF
THE DOCTOR OF SCIENCES (DSc) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2018

The subject of doctoral dissertation is registered by the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under № B2017.1.DSc/Tib46.

Doctoral dissertation was carried out at the Tashkent Institute of Postgraduate Education for doctors.

Abstract of the dissertation is available in three languages (Uzbek, Russian, English) on the web-page of the Scientific Council (www.tma.uz) and on the information-educational portal «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Scientific consultant: **Khamrabaeva Feruza Ibragimova**
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents: **Khamraev Abror Asrorovich**
Doctor of Medical Sciences, professor

Zakhidova Mashkura Ziyamatovna
Doctor of Medical Sciences, professor

Aliakhunova Mavjuda Yusupakhunovna
Doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization: **Kharkiv National Medical University**

Defense will take place on «__»_____ 2018 at _____ at the meeting of Scientific Council 27.06.2016.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Almazar district, Farobiy str.- 2. Phone/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Doctoral dissertation can be found in the Information-resource center (registered number_____). Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st.Farobiy - 2. Phone: (+99871) 150-78-25.

Abstract of doctoral thesis was sent on «__»_____ 2018
(Distribution protocol on ___ of «__» _____ 2018).

Gadaev A.G.

The Chairman of Scientific Council on Award of Scientific Degree of Doctor of Sciences, Honored Scientists of RUz, Doctor of Medicine., Professor

Shagzatova B.H.

The Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degree of the Doctor of Sciences, Doctor of Medicine, Professor

Alyavi A.L.

The Chairman of Scientific Seminar at the Scientific Council On Award of Scientific Degree of the Doctor of Sciences, Doctor of Medicine, Academician

INTRODUCTION (annotation of the doctoral (DSc) dissertation)

Topicality and relevance of the theme of dissertation. At chronic pancreatitis due to impairment of the extraexcretory function of the pancreatic gland, the intrasecretory disorders include into the pathological process, and insulin resistance and diabetes mellitus develop and accounted for 20-40% from metabolic syndrome. Raising number of diseases of metabolic syndrome and its components, insulin resistance, diabetes mellitus, arterial hypertension, abdominal obesity and serious risk of irreversible severe complications result in increase in indicators of disability and lethality that characterized this problem as actual with burden in all the countries in the world.

The purpose of research: To improve the ways of correction for metabolic syndrome and role of chronic pancreatitis in the development of insulin resistance

The tasks of research:

- To carry out the retrospective analysis of frequency of MS occurrence in the patient with CP and to reveal most significant factors, influencing on the development of abdominal obesity in the patients with CP.

- To investigate features of carbohydrate metabolism in the patients with CP associated with IR.

- To investigate features of lipid metabolism in the patients with CP associated with IR

- Definition of a level of adipocytokines: adiponectin, leptin, resistin, in the patients with CP associated to IR.

- On the basis of complex inspection and prospective observation to reveal predictors of development IR and to give the comparative analysis of efficiency of treatment of the patients with CP associated with IR.

Object of research By object of research there were 120 patients of the age 30-75 years (60 patients with CP, 60 patients with CP association with MS-IR) treated in 2014-2015 in the department of therapy N 1 of the Republic clinical hospital N 1, Tashkent-city, and 20 healthy people of the analogous age.

The scientific novelty of dissertation is as follows:

- it was established, that in patients with chronic pancreatitis and metabolic syndrome there was observed dislipidemia with hyperinsulinemia, about what testifies increase of Index of the insulin resistance

- the data are obtained about features of pathogenesis of the patients with CP with abdominal obesity, increased quantity of free fat acids, and there were established peculiarities of the activation of gluconeogenesis, as well as particularly in this category of the studied patients there was observed imbalance of adipocytokines, characterizing by rising level of leptin, resistin and decrease in adiponectin.

- there was established association between expression of leptin and functional changes of endothelial cells of the vascular wall in the metabolic syndrome in patients with chronic pancreatitis that at the patients with CP there was proved a risk factor of the atherogenesis development;

- there was carried out comparative analysis of the results of elastase test in patients with chronic pancreatitis with metabolic syndrome, and without metabolic syndrome, and It confirmed frequent occurrence of exocrine insufficiency of pancreatic gland in patients with chronic pancreatitis with metabolic syndrome;

- there was shown advantage of prescription of per oral using of preparations with inclusion of microcapsular pancreatine, insulin sensitaizers and statins that is proved by improvement in clinical-laboratory-instrumental parameters expressed by elimination of hormonal and metabolic disorders, stopping of the development of disease and prolongation of period of remission.

Realization of the results obtained On the basis of the results of the research obtained in study of the role of chronic pancreatitis in the development of insulin resistance and ways of correction of metabolic disorders:

Confirmed methodical recommendations 'Diagnosis and treatment of chronic pancreatitis associated with metabolic syndrome» (Conclusion N 8n-p/108 of the Ministry of Health of June 30, 2016) These methodical recommendations offer elimination of various hormonal and metabolic disorders by early diagnosis of the patents with chronic pancreatitis with metabolic syndrome, as well as allows reduction of the risk of morbidity with diabetes mellitus.

Methodical recommendation «Diagnosis and treatment of chronic pancreatitis associated with metabolic syndrome» on the basis of obtained results of the effective treatment of chronic pancreatitis with insulin resistance were introduced into the clinical practice (Conclusion N8n-p/108 of the Ministry of Health of June 30, 2016). Complex treatment in with regard to exocrine and endocrine functional disorders of the pancreatic gland provide increase in efficacy of treatment, stopping development of disease and prolongation of the period of remission.

The results obtained on development and improvement of the effective system of study of the role of chronic pancreatitis in the development of insulin resistance and ways of correction of metabolic disorders has been introduced into the clinical practice, particularly into the clinical practice of the Republican Specialized scientific-practical medical center of endocrinology and in the Republican clinical Hospital N 1. These results provide the restoration of working activity, shortening of the period of hospital staying, shortening of the indicators of disability as speedily as possible.

Approbation of the study results. The results of this research were discussed on 7 international and 6 republican scientific-practical conferences.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of introduction, review of the literature, characteristic of materials and methods of research, 5 chapters of own researches, conclusion, conclusions, practical recommendations and list of the literature. The work is stated on 193 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И. Эффективность заместительной ферментной терапии в патологии билиарного тракта с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы // Бюллетень Ассоциация врачей Узбекистана. Ташкент, 2011.- №3.-С. 48-50.(14.00.00. №17)

2. Юлдашева Г.Р. Патогенетическая терапия хронического панкреатита билиарной этиологии //Теоретическая и клиническая медицина. Ташкент, 2012.- №4. -С.23-25.(14.00.00. № 3)

3. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И., Хаджиметов А.А. Влияние лазеротерапии на функциональное состояние тромбоцитов и систему фибринолиза у больных хроническим панкреатитом //Физиотерапия, бальнеология реабилитация. Москва, 2012.-№1.-С.29-31. (14.00.00. №147)

4. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И., Хаджиметов А.А. Функциональное состояние системы фибринолиза у больных хроническим панкреатитом //Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2013.-№1. С.56-58. (14.00.00. №7)

5. Юлдашева Г.Р. Применение комбинированного препарата «Тризим Микрокапс» в патогенетической терапии хронического панкреатита //Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2012. -№2.-С.48-52. (14.00.00. №15)

6. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И. Оценка состояния печени у больных хроническим панкреатитом в сочетании с метаболическим синдромом //Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 2013.- №4.- С.25-27. (14.00.00. № 8)

7. Yuldasheva G.R., Khamrabaeva F.I., Khadjimetov A.A. Biomarkers of liver in patients with chronic pancreatitis associated with metabolic syndrome. //International journal of biomedicine. USA, Volume 4 Issue 1 March, 2014.- ISSN- 2158-0510-P 23-25.(5) Global impact factor 2.399. (14.00.00. №2)

8. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И., Хаджиметов А.А. Значение липидного обмена в течении хронического панкреатита, ассоциированного с метаболическим синдромом //Терапевтический вестник Узбекистана. - Ташкент, 2014.- №1.- С.69-71. (14.00.00. №7)

9. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И. Роль хронического панкреатита в развитии метаболических нарушений. //Вестник Ташкентской медицинской академии. Ташкент, 2017.- №4.- С.90-91. (14.00.00. №13)

10. Юлдашева Г.Р. Изучение внешнесекреторной функции поджелудочной железы у больных с хроническим панкреатитом ассоциированной метаболическим синдромом. //Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 2018.- №1.- С.35-38. (14.00.00. №8)

11. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И., Хаджиметов А.А. Особенности липидного и углеводного спектра у больных с хроническим панкреатитом в

сочетании метаболическим синдромом. //Теоретическая и клиническая медицина. Ташкент, 2018.- №1. -С.37-39. (14.00.00. №3)

12. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И., Хаджиметов А.А. Характер изменения концентрации лептина и свободных жирных кислот у больных хроническим панкреатитом ассоциированной состоянием инсулинорезистентности. //Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 2018.- №1.- С.57-59. (14.00.00. №8)

13. Хамрабаева Ф.И., Юлдашева Г.Р. Состояние экзокринной функции поджелудочной железы при хроническом панкреатите ассоциированной метаболическим синдромом. //Теоретическая и клиническая медицина. Ташкент, 2018.- №1. -С.48-51. (14.00.00. №3)

II. Бўлим (II часть; II part)

14. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И., Мухамедова Н.Х. Особенности диагностики хронического панкреатита у больных метаболическими нарушениями //Матер. Международной заочной научной конференции. «Медицина: вызовы сегодняшнего дня». Челябинск, 2012.-С.82-84.

15. Юлдашева Г.Р. Роль хронического панкреатита в развитии метаболического синдрома //Матер.VII Международной заочной научно-практической конференции. «Научная дискуссия: Вопросы медицины». Москва, 2012.-С.97-101.

16. Юлдашева Г.Р. Особенности изменений ингибиторов протеиназ в сыворотке крови у больных хроническим панкреатитом. // «Непрерывное образования в медицине: вчера, сегодня завтра»: Матер. Республиканской научно-практической конференции с международным участием. Сборник тезисов. -Ташкент, 2012.- С.544-546.

17. Юлдашева Г.Р. Применение ферментного препарата мезим форте при хроническом панкреатите в зависимости от показателя фекальной эластазы. // «Непрерывное образования в медицине: вчера, сегодня завтра»: Матер. Республиканской научно-практической конференции с международным участием. Сборник тезисов. -Ташкент, 2012.- С.543-544

18. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И., Хаджиметов А.А. Состояние реактивных белков и ингибиторов протеиназ при хроническом панкреатите. //Матер. Восемнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. Москва, 2012.-8-10 октября. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. -№5-С.67

19. Юлдашева Г.Р. Опыт лечения больных с хроническим панкреатитом. //«Непрерывное образования в медицине: вчера, сегодня завтра»: Матер. Республиканской научно-практической конференции с международным участием. Сборник тезисов. -Ташкент, 2012.- С.543.

20. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И. Место применения ингибиторов протонной помпы в лечение хронического панкреатита //Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, 2012.- №2-3-С129

21. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И. Патогенетический подход к терапии хронического панкреатита билиарной этиологии //Терапевтический вестник Узбекистана.2012.-№2-3-С.129

22. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И. Показатели качества жизни пациентов хроническим панкреатитом под влиянием микрокапсулированного ферментного препарата //Терапевтический вестник Узбекистана. -2012.-№2-3-С.130

23. Хамрабаева Ф.И., Юлдашева Г.Р. Тактика ведения больных хроническим панкреатитом с выраженным болевым абдоминальным синдромом //Терапевтический вестник Узбекистана 2012.-№2-3-С.131

24.Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И., Хаджиметов А.А. Состояние системы фибринолиза у больных хроническим панкреатитом //Матер. Восемнадцатой Российской гастроэнтерологической недели. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.Москва, 8-10 октября, 2012. - №5-С.68

25. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И., Атабаева С.М., Аляви Ф.А., Туляганова Ф.М., Султанова Д.А. Лечение хронического панкреатита, сочетающегося ГЭРБ. //Матер. Юбилейной 20-й Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Москва, 6-8 октября, 2014.-№44-С.60 может уберем

26. Yuldasheva G.R., Khamrabaeva F.I., Khadjimetov A.A. Assesment of the liver state in patients with chronic pancreatitis associated with metabolic syndrome //«Санкт-Петербург – Гастро - 2015»: Матер. XV Юбилейного съезда НОГР и 17-го Международного Славяно-Балтийского научного форума Научно-практический журнал Гастроэнтерология Санкт-Петербурга 2015. -№1-2-М42.ISSN 1727-7906.-С.42

27. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И. Характер изменений реактивных белков в сыворотке крови у больных хроническим панкреатитом //Терапевтический вестник Узбекистана. -2011 -№2-3-С.139

28. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И., Ибрагимов А.Ю. Липидный спектр крови у больных хроническим панкреатитом ассоциированной метаболическим синдромом //«Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма»: Матер. Республиканской научно-практической конференции. Сборник тезисов. Ташкент, 15 апреля, 2016.-С.131.

29. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И., Исмаилов С.И. Состояние гепатобилиарной системы больных хроническим панкреатитом ассоциированной МС //«Метаболический синдром и современные методы лечения дисметаболизма»: Матер. Республиканской научно-практической конференции. Сборник тезисов, Ташкент, 2016-С.130

30. Юлдашева Г.Р. Особенности липидного спектра у больных с хроническим панкреатитом ассоциированным метаболическим синдромом //«Старшие научные сотрудники-соискатели в сфере здравоохранения»:

Матер. Республиканской научно-практической конференции. Сборник тезисов. Ташкент, 12 декабря, 2016.-С.342

31. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И. К вопросу диагностики и лечения хронического панкреатита //«Старшие научные сотрудники-соискатели в сфере здравоохранения»: Матер. Республиканской научно-практической конференции. Сборник тезисов. -Ташкент, 12 декабря, 2016. -С.344

32. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И. Новые подходы в терапии хронического панкреатита ассоциированной метаболическим синдромом. //«Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины»: Матер. Республиканской научно-практической конференции. Сборник тезисов, Ташкент, 13 апреля, 2017.- С.171

33. Юлдашева Г.Р. Роль адипокинов в формировании хронического панкреатита у больных метаболическим синдромом.//«Метаболический синдром и другие категории дисметаболизма в различных областях медицины»: Матер. Республиканской научно-практической конференции. Сборник тезисов, Ташкент, 13 апреля, 2017. - С.172

34. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И., Исмаилов С.И., Ибрагимов А.Ю., Есимова Д.М. Диагностика и лечение хронического панкреатита ассоциированного метаболическим синдромом //Методические рекомендации. Ташкент, 2016. - 26 с.

35. Юлдашева Г.Р., Хамрабаева Ф.И., Хаджиметов А.А. Современные аспекты лечения хронического панкреатита //Методическое пособие. Ташкент, 2016. - 24 с.

Автореферат «Маърифат газетаси» журналидан таҳририяда таҳрирдан
ўтказилди (21.04.2018 йил).

Босишга рухсат этилди: 28.04.2018 йил.
Бичими 60x45 ¹/₈, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 3,7 Адади: 100. Буюртма: № 144.

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.