

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК Ё.Х. ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
ИЛМИЙ - АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

САДИКОВА ДИЛДОРА ШУХРАТИЛЛАЕВНА

**2 ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА ЖИГАР НОАЛКОГОЛ ЁҒ КАСАЛЛИГИ:
2 ТУР НГТЛ ИНГИБИТОРЛАРИНИНГ ЖИГАР ФАОЛИЯТИГА
ТАЪСИРИ**

14.00.03–Эндокринология

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

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата доктора философии (PhD) диссертации

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

Садикова Дилдора Шухратиллаевна

2 тур қандли диабетда жигар ноалкогол ёғ касаллиги:
2 тур НГТЛ ингибиторларининг жигар фаолиятига таъсири 3

Садикова Дилдора Шухратиллаевна

Неалкогольная жировая болезнь печени при сахарном диабете
2 типа: влияние ингибиторов НГТЛ 2 типа на функцию печени 27

Sadikova Dildora Shuhratillaevna

Non-alcoholic fatty liver disease in type diabetes mellitus:
the effect of SGLT-2 inhibitors on liver function 49

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 52

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АКАДЕМИК Ё.Х. ТЎРАҚУЛОВ НОМИДАГИ РЕСПУБЛИКА
ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
ИЛМИЙ - АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

САДИКОВА ДИЛДОРА ШУХРАТИЛЛАЕВНА

**2 ТУР ҚАНДЛИ ДИАБЕТДА ЖИГАР НОАЛКОГОЛ ЁҒ КАСАЛЛИГИ:
2 ТУР НГТЛ ИНГИБИТОРЛАРИНИНГ ЖИГАР ФАОЛИЯТИГА
ТАЪСИРИ**

14.00.03–Эндокринология

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

Тошкент – 2021

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.2.PhD/Tib1350 рақами билан рўйхатга олинган.

Диссертация акад. Ё.Х. Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ҳамда «ZiyoNet» ахборот таълим порталида (www.ziyo.net.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Хайдарова Феруза Алимовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар

Даминова Лола Турғуопулатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Урманова Юлдуз Маҳкамовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Самарканд Давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил « 5 » ноябрь соат 15:00 даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 78) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин 17.08 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (99878) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2021 йил « 21 » сентябрь куни таркатилди.
(2021 йил « 22 » сентябрь даги 12 рақамли реестр баённомаси)



А. Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш Илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

С.И. Исмаилов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Қандли диабет – замонавий тиббиётнинг долзарб муоммоларидан биридир. Дунёда International Diabetes Federation IDFнинг маълумотларига кўра, «...қандли диабет (ҚД) билан хасталанган беморларнинг умумий сони 463 млн инсонни ташкил қилади, 2030 йилга келиб ҚДли беморлар сони 578 млн дан ошиши тахмин қилинмоқда...»¹. ҚД кечикиб ташхис қўйиш инсон ҳаёти учун энг катта хавфи унинг барча аъзо ва тизимлардаги қон томир асоратларининг ривожланиши ҳисобланади. 2 тур ҚД билан оғриган беморларда жигар ферментларини ўзгариши, жигар ноалкогол ёғ касаллиги, жигар циррози, гепатоцеллюляр карцинома ва ўткир жигар етишмовчилигини ўз ичига олган жигар касалликлари спектри учрайди. Шундай қилиб, эпидемиологик маълумотлар таҳлили жаҳонда 2 тур ҚД билан касалланиш ошганлиги, қон томир асоратлари, жумладан жигар касалликларининг кенг тарқалганлиги кузатилмоқда, шунинг учун ҳам уни эрта ташхислаш ва олдини олиш масалалари диabetологлар олдидаги долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Жаҳонда қандли диабет билан оғриган беморларда жигар касалликларини патогенетик механизмларини таҳлил қилиш, касалликларнинг олдини олиш бўйича чора-тадбирлар, эрта ташхис қўйиш йўллари ва даволашнинг самарали усулларини йўлга қўйиш бўйича бир қатор илмий изланишлар олиб борилмоқда. Бу борада иккинчи типдаги қандли диабетга эга беморларда қуруқ жигар касалликларини тарқалиши, жигар ноалкогол ёғ касаллигида жигар функционал ҳолатига гликемия ва дислипидемиянинг таъсирини, жигар касалликларининг ривожланишига яллиғланиш белгиларини таъсирини, дори воситалари гуруҳидан 2 – тур НГТЛ ингибиторларини даволаш муолажаларига киритиш ҳамда иккинчи типдаги қандли диабетга эга беморларда жигар касалликларини даволаш масалалари ҳозирги вақтда тўлиқ ечимини топилмаганлигини инобатга олиб, самарали даволаш тартибини амалиётга татбиқ қилиш чора-тадбирлар комплексини ишлаб чиқишга қаратилган илмий тадқиқотларни олиб бориш алоҳида аҳамият касб этади

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, аҳолининг турли қатламлари орасида соматик касалликларни олдини олишга қаратилган қатор вазифалар юклатилган. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалар аҳоли орасида турли эндокрин тизими билан боғлиқ касалликларни, ташхислаш ва даволашда замонавий

¹ IDF Atlas 2019 9th edition

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

технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали касаллик асоратлари натижасида юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ–4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. 2 тур қандли диабет ва ноалкогол жигар ёғ касаллиги билан ўзаро боғлиқлиги бўйича қатор илмий изланишлар олиб борилган. Қатор муаллифлар маълумотларига кўра дунё бўйлаб катталар ўртасида 17-46% ҳолларда жигар ноалкогол ёғ касаллиги (ЖНЁК) сурункали жигар касалликлари этиологиясида етакчи ўринни эгаллайди (Burne S.D., Targher G., 2015). Ҳозирги даврда ҚД билан оғриган беморлар орасида ЖНЁКни тарқалиши 40-70%ни ташкил қилади (Aijaz Ahmed M.D., 2016 и Hagstrom N., 2015). Маълумки, ЖНЁК ташхислаш қўлланиладиган усуллар ҳамда текширилувчи аҳоли ва кузатув давомийлигига боғлиқ бўлишига қарамадан 2 тур ҚД ривожланиш хавфи ЖНЁК беморларда 5 баробар кўпаяди (Salles G.F., Araujo A. et al.2009). Ўз навбатида, 2 тур ҚД ҳам бу сурункали жигар касаллигини ривожланиш хавфини оширади. ЖНЁК тарқалиши текшириш усулларига қараб кенгайиши ва 2 тур ҚД билан касалланганлар орасида 50-78%ни ташкил қилиши мумкин. Шунини таъкидлаш керакки, ЖНЁК қайтар жараён бўлиб, сурункали жигар касалликлари патогенези турли бўғинларига таъсир кўрсатган ҳолда жараённи регресси ёки стабиллашишига эришилади (Lazo M., Hernaez R., Eberhardt M.S. et al. 2013., Mc Cullough A.J. 2013). ЖНЁК кечишининг яхшиланиши 2 тур ҚД ривожланиш хавфини камайтиради ва аксинча, 2 тур ҚД билан оғриган беморларда ЖНЁК агрессив кечади. Хусусан, НАСГ биопсия маълумотларига кўра, 2 тур ҚД беморларда кўпроқ учрайди: диабетсиз солиштирама 56%дан 21%да НАСГ кузатилган (Mc.Pherson S. и соавт., 2014).

2 тур ҚД билан НАСГ бирга келиши жигар циррози ва гепатоцеллюляр карцинома ривожланиш хавфини икки маротаба оширади (Leite N.C. ва ҳаммуал. 2009). 2тур ҚД билан оғриган беморларда ЖНЁК билан кечиши микро томир асоратлари (сурункали буйрак касаллиги, ретинопатия) билан бирга макротомир асоратларини ривожланишини кучайтиради (Targher G., ва

хаммуал. 2008). Замонавий тиббиётда 2 тур натрий-глюкоза котранспортер селектив тормозловчи қатор молекулалар кашф этилган (Sodium-Glucose co-Transporter type 2, SGLT-2). 2 тур НГТЛ фаолиятини бостириш инсулинга боғлиқ бўлган механизмлар орқали буйрақлар проксимал каналчаларида глюкозани реабсорбциясини пасайтиришга олиб келади, бу эса ўз навбатида гипогликемия хавфи бўлмаган ҳолда қон зардобида глюкозани концентрациясини пасайишига олиб келувчи глюкозурия натижасида келиб чиқаради.

2 тур НГТЛ ингибиторларининг қўлланиш даврида кузатиладиган глюкозурия тана вазнининг камайиши ва диурез миқдорининг кўпайиши кўринишидаги кўшимча устиворликлар сифатида артериал қон босимини пасайишига туртки бўлади. Экспериментал тадқиқотларда 2 тур НГТЛ ингибиторларининг жигар стеатозидан антифиброз таъсири ҳам аниқланган (Wang D, 2018). ЖНЁК билан ҳайвонлар моделида оқ жигар тўқимаси ва жигарда тизимли яллиғланиш маркерлари даражасини, ЎНО -а концентрацияси, макрофаглар ва Т-хужайралар фаоллиги пасайиши, тана вазнини камайиши, жигар стеатози ва инсулинорезистентликни камайиши натижаси этиб кўрсатилган. 2 тур НГТЛ фойдали таъсирларини ҳисобга олиб 2 тур ҚД ва ЖНЁК даволашда қўлланилиши мумкин. Шу билан бирга ЖНЁК да қанд миқдорини камайтириш препаратларини инновацион самарасини чуқур баҳолаш учун кўп йиллик кўшимча текширишларни олиб боришни талаб қилади. Хулоса қилганда, 2 тур ҚД билан оғриган беморларда ЖНЁК кўпроқ учрайди ва диабетсиз турига нисбатан агрессив кечади.

Нихоят, 2 тур ҚД да ЖНЁК ҳақида ҳозирги вақтгача шифокорлар етарли маълумотга эга эмаслиги, клиник аҳамиятининг тўғри баҳоланмаслиги, даволашдаги тавсиялар эса ноаниқлиги ва шу сабабли касаллик кечишида беморларнинг пассив кузатувиغا олиб келади. Шундай қилиб, юқоридагилар 2 тур ҚД билан ЖНЁК ни бирга келишида жигарнинг функционал ҳолатига 2 тур НГТЛ ингибиторларининг таъсирини ўрганиш, шунингдек гликемия назорати жиҳатидан превентив ва даволаш тактикасини аниқлаш зарурлиги ва долзарблигини белгилайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида 2019-2021 йилларда бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади 2 тур қандли диабет билан жигар ноалкогол ёғли касаллиги бирга келган беморларда 2 тур НГТЛ ингибиторларининг таъсирини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

2 тур қандли диабет билан оғриган беморлар орасида ЖНЁК ни учраш даражасини баҳолаш;

жигар ёғли дегенерацияси билан кечган 2 тур қандли диабетли беморларда антропометрик ва лаборатор-инструментал кўрсаткичларини ўзарао боғлиқлигини аниқлаш;

2 тур қандли диабет билан ЖНЁК бирга келган беморларда 2 тур НГТЛ ингибиторлар қўлланиш фонида жигар функционал ҳолатини аниқлаш;

2 тур қандли диабет билан ЖНЁК бирга келган беморларда 2 тур НГТЛ ингибиторлар қўлланиш фонида яллиғланиш маркерлари динамикасини баҳолаш;

2 тур қандли диабет билан ЖНЁК бирга келган беморларда даволаш алгоритмини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2019-2021 йиллар давомида академик Ё.Х.Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида даволанган 2 тур қандли диабет билан оғриган 360 та бемор, 157та ёғли гепатоз ва 48 та ноалкогол стеатогепатит билан оғриган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида клиник анамнестик кўрсаткичлар, веноз қон, яллиғланиш маркерлари, жигар фиброскан ва қорин бўшлиғи аъзолари УТТ натижалари олинган.

Тадқиқот усуллари: Тадқиқотда эпидемиологик, анкеталаш усуллари, клиник, биокимёвий, статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

анкета сўровномаси, клиник лаборатор кўрсаткичларни киритиш билан мажмуавий скрининглаш асосида, иккинчи турдаги қандли диабетда жигар касалликларини тарқалиши ва клиник шакллариини ўзига хосликлари асосланган;

антропометрик кўрсаткичлар ва лаборатория маълумотларини корреляцион таҳлил қилиш асосида иккинчи типдаги қандли диабетда НАС ва НАСГ ҳолатлари билан гликемия ва дислипидемия орасида боғлиқлик аниқланган;

яллиғланиш кўрсаткичларининг 2 тур қандли диабет билан оғриган беморларда жигар ноалкогол ёғ касаллигининг ривожланиши ва кечишининг прогностик маркери сифатида исботланган;

иккинчи турдаги қандли диабетда жигар касалликларини даволашда 2 тур НГТЛ ингибиторларининг даво самарадорлиги ва хавфсизлиги баҳоланиб, касалликнинг белгилари камайишига олиб келиши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

иккинчи типдаги қандли диабетли беморларда жигар касалликларини башорат қилиш ва олдини олиш мақсадида асосий хавф омиллари баҳоланган;

иккинчи типдаги қандли диабетда клиник аҳамиятли жигар ёғли дегенерациясининг ривожланиши олиб келувчи гликемия ва дислипидемиянинг чегаравий кўрсаткичлари корреляцион таҳлил асосида аниқланган;

касалликнинг клиник-функционал кўрсаткичлари динамикасини баҳолаш асосида, 2 тур НГТЛ ингибитор препаратларни қўллаш ва гликемияни назорат қилишни киритиш билан иккинчи типдаги қандли диабетда жигар ноалкогол ёғли гепатозини мажмуавий даволаш алгоритми ишлаб чиқилган;

жигар фаолияти кўрсаткичларининг динамик мониторинги асосида, иккинчи типдаги қандли диабетда ЖНЁКни даволашда 2 тур НГТЛ ингибиторларининг клиник самарадорлиги ва ҳавфсизлиги аниқланган;

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ҳамда усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сони ва етарли даражада материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири-иккинчисини тўлдирадиган функционал тест, клиник, биокимёвий, инструментал ва статистик текшириш усуллари асосида иккинчи тур қандли диабет билан хасталанган беморларда жигар ёғли дегенерациясини комплекс даволашнинг оптималлаштиришда ўзига хослиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижалари илмий аҳамияти мамлакатимизда иккинчи турдаги қандли диабетда жигардаги ўзгаришларнинг омили сифатида гликемия ва дислипидемия, яллиғланиш кўрсаткичларини аниқлаш касаллик кечишини башорат қилишнинг диагностика усуллари эрта ташхислаш, жигарнинг ёғли дегенерацияси жараёнларининг профилактикаси бўйича чора-тадбирлар ишлаб чиқиш касалликнинг ривожланишини камайтириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти иккинчи турдаги қандли диабетда жигар ёғли дегенерациясининг клиник белгиларини динамик мониторинги асосида гликемия, дислипидемия ва соноэластография кўрсаткичларини коррекция қилиш бўйича ҳам, 2 тур НГТЛ ингибиторлари билан даволаш ҳам, киритилган мажмуавий даволаш алгоритмининг самарадорлигини баҳолаш имконияти, беморларнинг ҳаёт сифати яхшилашнинг оптимал варианты яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Иккинчи турдаги қандли диабетда жигар ноалкогол ёғли касаллигини ташхислаш ва 2 тур НГТЛ ингибиторларини таъсирини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

иккинчи турдаги қандли диабетда жигар ноалкогол ёғли касаллигини ташхислаш ва даволаш бўйича олинган натижалар асосида ишлаб чиқилган «2 турдаги қандли диабетда жигар ноалкогол ёғли касаллигини ташхислаш ва даволаш алгоритми» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 25 майдаги 8н-д/426-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома иккинчи турдаги қандли диабет касаллигида жигар ноалкогол ёғли касаллигини ташхислаш ва самарали даволаш тизимини такомиллаштириш имконини берган;

иккинчи тур қандли диабет билан хасталанган беморларда жигар ноалкогол ёғли касаллигини эрта ташхис қўйиш ва даволашда 2 тур НГТЛ ингибиторларини жигар фаолиятига таъсирини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази,

Самарқанд ва Қашқадарё вилоят эндокринологик диспансерлари клиник амалиётга жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 23 июндагидаги № 8н-з/202 сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий қилиниши иккинчи тур қандли диабет билан хасталанган беморларда жигар ноалкогол ёғли касаллигини эрта ташҳис қўйиш, касалликнинг ривожланиш хавфини ва оғирлигини башорат қилишга, шу билан бирга ногиронликни олдини олиш ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 9 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 124 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертация ишининг кириш қисмида тадқиқот мавзусининг долзарблиги ва талабга мослиги асосланган, тадқиқот мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Ноалкогол ёғли жигар касаллиги тарқалиши. 2 тур қандли диабет билан боғлиқлиги**» деб номланган биринчи бобида мавзунинг асосий аҳамиятини ёритиб берган замонавий тадқиқотлар ҳамда жаҳон илмий адабиётининг маълумотлари баён этилган. Мазкур бобда дунёда ва Ўзбекистонда 2 тур қандли диабетнинг ЖНЁК бирга келиши, тарқалиши бўйича маълумотлар келтирилган. Ушбу муаммони илмий ҳал этишга муаллифлик ёндошуви ишлаб чиқилган. Касалликнинг тиббий ижтимоий аҳамияти ва уларнинг келиб чиқиши, клиникаси, ташҳислаш, таққослама ташҳисоти ва даволашнинг замонавий қарашлари, хусусиятлари таҳлил қилинган. Бобда даволашдаги маҳаллий ва хорижий олимларни замонавий илмий ютуқлари батафсил баён этилган.

Диссертациянинг «**2 тур қандли диабетда жигар ноалкогол ёғ касаллиги ташҳислашнинг, жигар фаолиятига 2 турдаги НГТЛ ингибиторларини таъсирини ўрганиш бўйича клиник материаллари ва**

баҳолаш усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объектлари, материаллар хажми ва беморларнинг тавсифи, усулларни баҳолаш баён этилган. Тадқиқотлар изчил кечувчи 3 босқични қамраб олган.

Биринчи босқичида иккинчи тур қандли диабет билан хасталанган беморларда жигар ноалкогол ёғли касаллигини антропометрик ва лаборатор инструментал кўрсаткичларни ўзаро боғлиқлигини ўрганиш мақсадида академик Ё.Х Тўрақулов номидаги Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббий маркази диабетология бўлимига режали мурожаат қилган қанд миқдорини тушурувчи дори воситаларини қабул қилиши ва касаллик давомийлигидан қатъий назар иккинчи тур қандли диабет билан хасталанган 360 бемор танлаб олинган.

Антропометрик кўрсаткичлар – тана вазни тарозида килограммларда, бўйи – ростомер ёрдамида сантиметрда, сантиметр лентаси ёрдамида бел айланаси ва сон айланаси ўлчанган. Олинган кўрсаткичлар асосида формула ёрдамида тана вазни индекси ҳисобланган: $TBI (кг/м^2) = оғирлиги (кг)/бўйи^2 (м^2)$. Артериал қон босим иккала қўлда икки марта ўлчанган.

Гликемия ва жигар ферментлари веноз қонда BS-380 «Mindray» биокимёвий автоматик анализаторда, гликирланган гемаглобин HbA1c (автомат) Huma Nex A1c анализаторда аниқланган.

Тромбоцитларни санаш BC-5800 гематологик автоматик анализаторда, альбумин, триглицеридлар, холестерин, C – реактив оқсил ва ишқорий фосфатазани аниқлаш BS-380 «Mindray» биохимик автоматик анализаторда ўтказилган. Ферритин ва интерлейкин-6 иммунокимёвий анализаторда аниқланган.

Жигар, ўт пуфаги, жигардан ташқари ўт йўллари ва ошқозон ости беги трансабдоминал ультратовуш текширувидан ўтказилиб, жигар фиброз жараёнининг даражаси ва эластиклиги соноэластография усули ёрдамида Fibroscan 502 TOUCH F 60276 аппаратида текширилди. Жигар паренхимасидаги фиброз босқичи Metavir шкаласи бўйича баҳоланган.

Фиброзни ифодаланганлигини баҳолашда L.Castera маълумотларига асосланган жигар эластиклиги референс кўрсаткичлари фойдаланилган ва қўллаш учун таклиф қилинган: 5,8 кПа гача фиброза йўқ – босқич F0; 5,9дан 7,2 кПа гача – босқич F1; 7,3 дан 9,5 кПа гача – босқич F2; 9,6 дан 12,5 кПа гача – босқич F3; 12,5 кПа дан юқори – босқич F4.

Барча беморларда фиброз даражаси FIB-4 шкаласи бўйича баҳоланиб қуйидаги формула билан ҳисобланган:

$$FIB-4 = \text{ёши} * АСТ / \text{тромбоцитлар} (109/л) * \sqrt{АЛТ}$$

Бунда натижа 0-2 бўлганда енгил фиброз, 3 дан 4 гача – ифодаланган фиброз, 5-6 – оғир фиброз/цирроз деб баҳоланган.

Шунингдек, барча беморларга NAFLD fibrosis score шкаласи бўйича ҳисобланган:

$$NAFLD \text{ Score} = -1.675 + 0.037 \times \text{ёши (йиллар)} + 0.094 \times TBI (кг/м^2) + 1.13 \times \text{НТГ/ҚД (бор} = 1, \text{ йўқ} = 0) + 0.99 \times АСТ/АЛТ - 0.013 \times \text{Тромбоцитлар} (\times 109/L) - 0.66 \times \text{Альбумин (г/дл)}.$$

Фиброз мавжудлиги қуйидагича баҳоланган:

Ҳисоб -1,455дан кам бўлса муҳим фиброз йўқ деб баҳоланган (F0-F2);
Ҳисоб -0,675 дан юқори бўлса аҳамиятли фиброз бор деб баҳоланган (F3-F4);

Ҳисобнинг оралиқ кўрсаткичлари (-1,455 дан 0,675гача) F2-F3 каби баҳоланган.

Тадқиқотнинг иккинчи босқичида 2 тур ҚДда ЖНЁК диагностик моделини яратиш учун НАС ва НАСГ ривожланиши хавф омилларини интеграл баҳолаш натижалари олинди.

Нисбий хавф ва хавф омилларининг аҳамиятлилиги medstatistic.ru/calculators/calccodds.html online калькулятори ёрдамида ҳисоблаб чиқилди.

Хавф омилларини интеграл баҳолаш Е.И.Шиган интенсив кўрсаткичларини меъёрлаштириш усули билан ўтказилди. НАС ва НАСГ меъёрий миқдори (М) сифатида текширилувчилар орасида учраш частотаси мос равишда 43,6% ва 13,3% олинди.

Учинчи (проспектив) босқичда 2 тур қандли диабетни ЖНЁК билан келганда 2 тур натрий-глюкоза ко-транспортёр ингибиторини қабул қилиш фонида жигар функционал ҳолати ва яллиғланиш маркерларини баҳолаш мақсадида биринчи гуруҳда текширувлардан ўтган ва ёзма розилик берган 33 бемор ажратиб олинди.

Барча беморлар Метформинга қўшимча равишда иккинчи дори воситаси сифатида 25 мг Эмпаглифлозин препаратини 12 ҳафта давомида кунига 1 марта қабул қилди. Биохимик текширишлар Эмпаглифлозиндан олдин ва 12 ҳафтадан кейин ўтказилди. Метформинни текширилаётган кўрсаткичларга таъсирини инкор этиш учун назорат гуруҳи сифатида 30 бемор текширилиб, уларга метформин қабул қилиш фонида гликемиянинг мақсадли кўрсаткичларига эришилмаганлиги сабаб давога сульфонилмочевина препаратлари қўшилди.

Диссертациянинг **“2-типдаги қандли диабет ва ноалкогол жигар ёғли касаллигининг биргаликда келишининг клиник ўзига хослиги”** номли учинчи боби 2-типдаги қандли диабет ва ноалкогол жигар ёғли касаллигининг биргаликда келишининг клиник хусусиятларини ўз ичига олади.

Жами 360 нафар қандли диабет касаллиги ташхиси билан ЎзР ССВ РИЭИАТМ клиникасида 2019-2020 йй давомида стационар даволанаётган беморлар текширувдан ўтказилган. Улардан жигар ёғли гепатозини аниқлаш учун фибросканирлаш ва УТТ дан кейин жигар трансминазалари (АЛТ ва АСТ) миқдорининг юқорилигига асосан текширувларда беморларнинг 157 (43,6%) ноалкогол жигар ёғли касаллиги, 48 (13,3%) – ноалкогол стеатогепатит (НАСГ) аниқланди.

ЖНЁК бўлмаган 73,5% беморлар, НАС бўлган 89,8% беморлар ва 70,1% НАСГ бўлган беморлар монотерапия кўринишида метформин билан ва бир ёки икки инсулинсиз қанд миқдорини камайтирувчи препаратлар шунингдек инсулин билан комбинацияда даволанганлар (мос равишда, 18,1%, 19,7% ва 6,3%). 23,8% ЖНЁК бўлмаган, НАС билан 9,6% беморлар ва НАСГ билан 16,7% беморлар инсулин билан монотерапияни олганлар. 30,9% ЖНЁК

бўлмаган беморлар, 29,7% НАС ли ва 27,1% НАСГ ли беморлар инктеринларни қабул қилган. ЖНЁК бўлган ва бўлмаган беморларда клиникага мурожат вақтида ўтказилган қанд миқдорини камайтирувчи даво фониди сезиларли ишончли фарқлар аниқланмади.

НАС ва НАСГ билан оғриган беморлар жинси ва ёши, шунингдек, гликемик назорат қилиш нуқтаи назаридан ЖНЁК бўлмаган беморлардан фарқ қилмадилар. Қандли диабет касаллигининг давомийлиги ЖНЁК ташхисланмаган беморлар орасида юқори бўлган.

ЖНЁК сиз беморларнинг учдан бирида ҳар хил оғирликдаги семизлик кузатилган, бу эса ушбу беморларда келажакда ЖНЁК ривожланиш хавфи юқори эканлигини кўрсатади. Семизликнинг частотаси ва оғирлик даражаси ЖНЁКнинг ривожланиши билан сезиларли даражада боғлиқ бўлиб: агар НАС билан касалланганлар гуруҳида 2,5% беморларда морбид семизлик бўлса, НАСГ билан касалланганлар гуруҳининг 6,3% беморларида эса III даражали семизлик аниқланди. НАСГ (25%) беморларда НАС ли (15,3%) ва ЖНЁК сиз (5,2%) беморларга қараганда II даражали семизлик кўпроқ аниқланган. Гуруҳларни умуман ўртача ТВИ бўйича таҳлил қилинганда, ЖНЁКли ва ЖНЁК бўлмаган гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқ юзага келди.

Қондаги гликемия миқдорининг оч қоринга ўртача кўрсаткичи даражаси гуруҳлар ўртасида сезиларли даражада фарқ қилмади. Бундан ташқари, барча гуруҳларда умуман очлик гликемиясининг мақсадли кўрсаткичларига қониқарсиз эришилганлигини таъкидлаш биз учун муҳим бўлиб ҳисобланади: ЖНЁКсиз фақат 16,8%, НАСли 14,6% ва НАСГ бўлган инсонларнинг 18,8% очлик гликемия даражаси 6,1 ммол /л дан паст бўлган ва агар очлик гликемия даражаси 7,0 ммол /л бўлса, мақсадли кўрсаткичлар беморларнинг атиги тўртдан бирига - ЖНЁКсиз, НАС ва НАСГ бўлган гуруҳларига мос равишда 18,5%, 28,0% ва 30,3% га тўғри келди. Беморларнинг ярмидан кам қисмида (ЖНЁКсиз, НАС ва НАСГ бўлган гуруҳларда мос равишда 49,7%, 48,4% ва 35,4%) оч қоринга яққол гипергликемия (9 ммоль/л ва ундан юқори) кузатилди. Шунга қарамай, НАС ва НАСГ билан оғриган беморлар гуруҳида 7.1 ммол /л дан юқори очлик гликемияси бўлган беморлар сони анча кўп эди (расмга қаранг), бу ЖНЁК ривожланиши ва авж олиб боришини олдини олиш учун мақсадли гликемик қийматларга эришиш зарурлигини кўрсатади.

Гликирланган гемоглобин НвА1с даражасига келсак, ўртача қийматлар ҳам гуруҳлар ўртасида фарқ қилмади ва гликемия кўрсаткичлари ўхшаш бўлди.

Тадқиқот гуруҳларида гликирланган гемоглобин даражасини таҳлил қилиш НвА1с даражаларининг жуда паст фоизларда мақсадли даражага эришилганлигини кўрсатди. Шундай қилиб, ЖНЁК сиз беморларнинг атиги 15%, НАС билан касалланган беморларнинг 26% ва НАСГ билан касалланган беморларнинг 14% НвА1с даражаси 7,5% дан паст эканлиги аниқланди. Мақсадли чегара 7% га туширилганда жуда ачинарли маълумотлар олинди: бу ҳолда НвА1с мақсадли даражалари ЖНЁКсиз, НАС ли ва НАСГ билан оғриган беморларда мос равишда 10%, 20% ва 10% эришилди.

ЖНЁК бўлмаган ва НАС билан касалланган беморларнинг 40% гипертензия, НАСХ билан оғриган беморлар орасида - 54%, изолирланган диастолик артериал гипертензия (ИДАГ) НАСГ билан касалланган беморларнинг 10,4%, НАС билан касалланганлар орасида 7% ва ЖНЁК бўлмаган беморлар орасида 5% да ИДАГ аниқланди.

КФТ ўртача ЖНЁК бўлмаган беморлар гуруҳида $73,8 \pm 24,6$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ни, НАСли беморлар гуруҳида $79,5 \pm 18,5$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ва НАСГ бўлган беморлар гуруҳида $88,2 \pm 19,7$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. ташкил этди, яъни тақдим этилган гуруҳлардаги беморларнинг буйрак функцияси жиҳатидан фарқ қилмади (илгари кўрсатилганидек, биз тадқиқотга КФТ даражаси 60 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ дан паст бўлган беморларни киритмадик).

Гамма-глутамилтрансфераза НАС диагностикаси ва оқибати учун ишончли инструментал текширув усули эканлиги исботланмади. НАСГ бўлган шахслар гуруҳида ГТТ даражаси ЖНЁК сиз ва НАСГ билан солиштирганда анча юқори эди, аммо НАСГ бўлган эркаклар гуруҳида НАСГ ва ЖНЁК бўлмаган беморларга нисбатан ГТТ даражасида сезиларли ўсиш кузатилди, аёллар учун НАС ва НАСГ ли беморлар ўртасида ГТТ даражасида ишончли фарқ аниқланди.

Тромбоцитлар кўрсаткичи $180 \cdot 10^9$ /л дан паст, шунингдек $320 \cdot 10^9$ /л дан юқори бўлиши жигарда яллиғланиш ва фибротик ўзгаришлар мавжудлигининг юқори хавф кўрсаткичларидан бири ҳисобланади.

Биз қонда тромбоцитлар даражасида НАС мавжуд бўлганда сезиларли фарқни кўрмадик. ЖНЁК бўлган беморларда тромбоцитлар сонининг статистик жиҳатдан сезиларли пасайиши ЖНЁК бўлмаган беморларга нисбатан ($p=0,002$) ва НАС билан оғриган беморларга нисбатан ($p=0,013$) кузатилди. НАСГ билан касалланган ҳар тўртинчи беморда қондаги тромбоцитлар даражаси $180 \cdot 10^9$ /л дан паст бўлди.

Албумин даражаси бўйича ЖНЁК ли ва ЖНЁК бўлмаган бемор гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқ аниқланмади. Бундан ташқари, НАСГ гуруҳида қонда албумин даражаси 35 г/л дан паст бўлмади, ва бу адабиёт маълумотларига асосан кутилган натижа бўлди.

ЖНЁК сиз ва НАС бўлган беморлар гуруҳида қонда ферритин даражасида сезиларли фарқ аниқланмади (аёллар учун нормал ферритиннинг юқори чегараси 150 пг/мл, эркаклар учун - 400 пг/мл). Бироқ, НАСГ бўлган эркаклар орасида қондаги ферритин даражаси НАС бўлмаган эркаклар билан солиштирганда анча юқори натижани кўрсатди. НАСГ билан касалланган аёлларда ферритин миқдори гуруҳлар орасидаги фарқнинг статистик аҳамияти бўлмаган ҳолда ошишга мойил бўлди.

Бундай С-реактив оқсил (СРО) каби ўзига хос бўлмаган яллиғланиш белгиларига келсак, ЖНЁК ривожланиб бориши билан ушбу кўрсаткични ошиш кузатилди, аммо гуруҳлар орасидаги фарқ ишончсиз бўлди. СРО ўсиши ЖНЁК бўлмаган беморларнинг 32,1 фоизида, НАС билан оғриган беморларнинг 40,6 фоизида ва НАСГ билан оғриган беморларнинг 36,4 фоизида кузатилди, бу ҳам ушбу кўрсаткичнинг НАСГга хос яллиғланиш белгиси сифатида ишлатишга имкон бермайди.

Беморларнинг деярли ярмида ЖНЁК бор ёки йўқлигидан қатъий назар, умумий холестерин миқдори кўтарилганлиги кузатилди. Беморларнинг 70% кўпроғида триглицерид миқдори юқорилиги, 90% кўпида ЗЎПЛП даражаси юқорилиги кузатилди. Ушбу липид профилининг натижалари 2-тип қандли диабет билан касалланган беморларга хосдир. ЖНЁК билан оғриган бемор (аёлларда) ЗЮЛП даражаси паст бўлган - 1,0 ммоль /л дан пастлиги (НАС билан касалланган беморлар гуруҳидаги 53,8% ва НАСГ билан касалланган беморлар гуруҳидаги 52,4% ҳолатдалиги) ЖНЁК билан касалланмаган аёллар гуруҳи таққослаганда (35,9%) ни ташкил этди. НАС билан оғриган беморларда ЗЮЛП кўрсаткичи ЖНЁК бўлмаган беморларга қараганда анча паст ишончли натижани кўрсатди ($p = 0.017$).

Шундай қилиб, бизнинг тадқиқотимизда текширилган 2-тип қандли диабет билан касалланган беморлар қуйидагилар: яъни умуман олганда қониқарсиз гликемик бошқарув, ортиқча тана вазн ва семизликнинг юқори даражаси, артериал гипертензия ва атероген дислипидемия билан ажралиб турдилар.

НАСХ билан касалланганларнинг 91,8 фоизида АЛТ / АСТ даражаси 1дан юқори бўлган, аммо бу нисбат НАС билан оғриган беморларнинг 64,9 % ва ЖНЁК бўлмаган беморларнинг 64,5 % аниқланган, бу кўрсаткич оқибатининг ахамиятлилик даражасини биров пасайтиради. Бошқа томондан, бизнинг текширув вақтида ЖНЁК бўлмаган беморларда келажакда унинг пайдо бўлиш хавфи юқори бўлиши мумкин.

Шунингдек, гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ахамиятини баҳолашда биз НАСГ билан оғриган ва ЖНЁК бўлмаган беморлар гуруҳлари орасида, шунингдек НАСГ ва НАС бўлган гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқни қўлга киритдик. Шундай қилиб, АЛТ/АСТ нисбатининг 1дан юқори бўлиши, стеатогепатит босқичида диагностик ахамиятга эга бўлади.

ЖНЁК бўлган шахсларда ЖНЁК бўлмаган ва НАС билан таққослаганда АСТ/Тц нисбати ўсиши кузатилди, аммо НАСГ босқичида ушбу кўрсаткичнинг статистик ишончилиги олинмади. Ушбу фарқлардаги сезиларли ўсиш ЖНЁК бўлган ва НАС бўлмаган шахсларга нисбатан НАСГ билан касалланган шахслар учун олинган.

НАСГ билан оғриган беморларнинг 84,4% ва НАС билан касалланган беморларнинг 97,3% FIB-4 шкаласи бўйича баллари паст бўлиб; статистик жиҳатдан фарқ фақат НАСГ ва ЖНЁК бўлмаган беморлар гуруҳлари ўртасида олинган. NAFLD fibrosis score шкаласининг сезгирлиги ва ўзига хослиги бизнинг тадқиқотимизда юқори бўлиб, аммо бу ҳолда НАС билан оғриган беморларнинг 63,7% F3-F4 га, НАСГ билан касалланган беморларнинг 16,7% F2-F3 га мос натижаларга эга бўлди. Тадқиқот гуруҳлари ўртасида ўртача NAFLD fibrosis score шкаласида статистик жиҳатдан ахамиятли фарқ олинмади.

2-тип қандли диабет касаллигида жигар шикастланишининг ривожланиши ва ривожланишида диабетнинг давомийлиги, гипергликемия, атероген дислипидемия, гипертония ва сурункали яллиғланиш каби омиллар рол ўйнайди. Шу билан бирга, жигарнинг функционал ҳолатини баҳолаш учун

лаборатория ва клиник параметрларни ҳар томонлама баҳолаш зарур, чунки ҳар бир параметрни алоҳида таҳлил қилиш клиник қарор қабул қилиш учун етарли салмоғга эга бўлмаслиги мумкин.

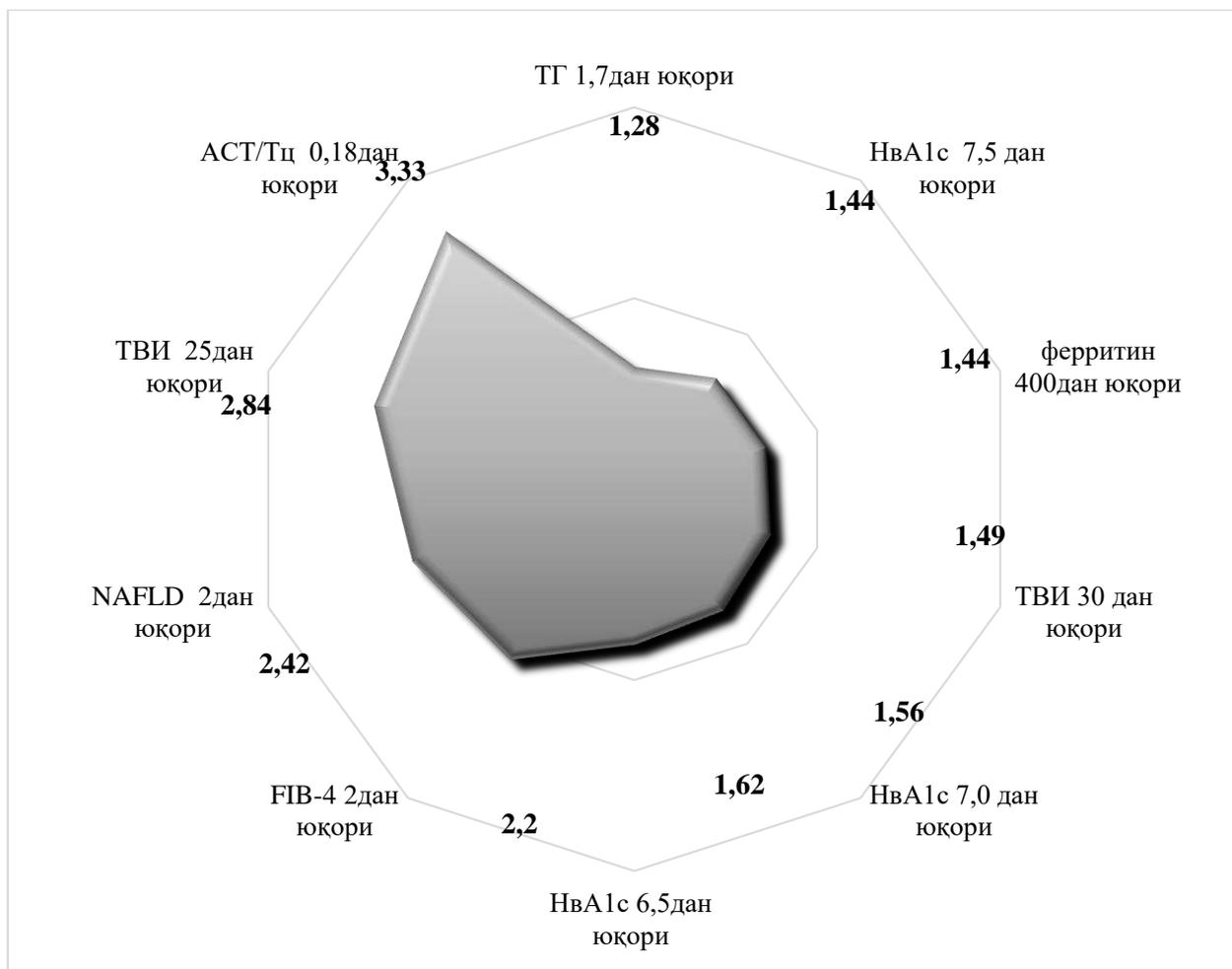
Диссертациянинг тўртинчи бобида **"Алкоголсиз стеатоз ва стеатогепатит ривожланишининг хавф омилларини интеграл таҳлил қилиш"** Байес эҳтимолий усули ёрдамида интенсив кўрсаткичларни нормаллаштиришдан сўнг олинган прогностик жадвалларни таққослаш орқали НАС ва НАСГ учун хавф омилларини таҳлил қилишни ўз ичига олади. Меъёрлаштирилган қиймат (М) сифатида текширилаётган беморлар орасида НАС частотаси 43,6%, НАСГ учун - 13,3% ни ташкил этди.

Хавф омиллари мажмуига беморнинг жинси, ТВИ, АГ борлиги, углевод метаболизми учун НВА1с компенсация кўрсаткичлари ва очлик гликемияси, қатор биокимёвий кўрсаткичлар - АСТ, АСТ нинг тромбоцитлар даражасига нисбати (АСТ/Тц), АЛТ / АСТ нисбати, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), ишқорий фосфатаза, липид спектри кўрсаткичлари, ферритин, С-реактив оксил, шунингдек, FIB-4 ва NAFLD Score бўйича ҳисоблаш натижалари киритилган.

НАС ривожланиш хавфини белгилайдиган муҳим омиллар бўлиб уларга оч қоринга гипергликемия (6,1 ммоль/л дан юқори), аёл жинси, умумий холестерин даражаси 5,2 ммол / л дан юқори, аёллар учун ЗЮЛП 1,2 ммол /л дан пастлиги, ЗЎПЛП 0,55 ммол /л дан юқорилиги, ТГ 1,7 ммол /л дан юқорилиги, эркаклар учун ферритиннинг 400 ммол /л дан юқорилиги, NAFLD кўрсаткичи 2 баллдан юқорилиги, ТВИ 25 кг / м² дан юқорилиги киради. Ушбу омиллар ўсиб бориш тартибида жойлаштирилган бўлиб, бу уларнинг НАС ривожланиш хавфига қўшадиган ҳиссасига асосан қўйилган.

Алкоголсиз стеатознинг ривожланишига таъсир қилувчи асосий омиллар оч қоринга гипергликемия, аёл жинси, атероген дислипидемиа, эркаклар учун ферритин миқдорининг юқорилиги ва ортиқча вазн ва семизликдир. Шундай қилиб, стеатознинг ривожланиши ва авж олиб боришини олдини олиш учун гликемия ва липид спектри кўрсаткичларининг мақсадли кўрсаткичларга эришиш, шунингдек вазн камайишига эришиш муҳим аҳамиятга эга.

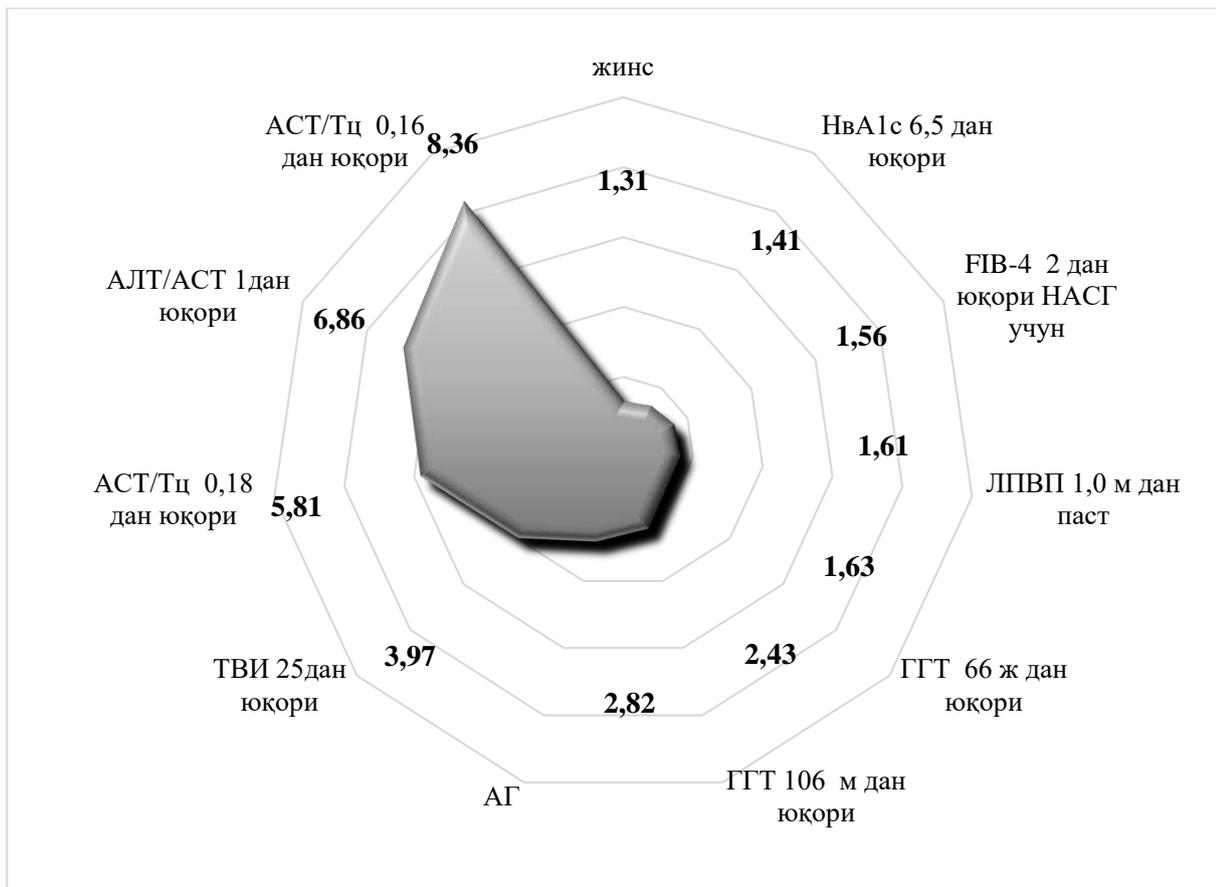
НАСГ ривожланиш хавфини белгилайдиган муҳим омиллар бўлиб аёллар учун 1,0 ммол / л дан паст ЗЮЛП, 1,6 ммол / л дан юқори ЗЮЛП, 0,55 ммол /л дан юқори ЗЎПЛП, эркак жинси, эркаклар учун 0,9 ммоль / л дан паст ЗЮЛП, 6,5% дан юқори НВА1с, аёллар учун ГГТ 66 дан юқорилиги, FIB -4 натижалари 2 баллдан юқорилиги, эркаклар учун ГГТ 106 дан юқорилиги, артериал гипертензиянинг мавжудлиги, NAFLD кўрсаткичи 2 баллдан юқорилиги, ТВИ 25 кг / м² дан юқорилиги, АЛТ/АСТ нисбати 1 дан юқорилиги ва АСТ / Тц нисбати 0,11 дан юқорилиги ҳисобланади (1-2-расмлар). Ушбу омиллар ўсиб бориш тартибида жойлаштирилган бўлиб, бу уларнинг НАСГ ривожланиш хавфига қўшадиган ҳиссасига асосан қўйилган. НАС билан таққослаганда, НАСГ хавфини баҳолашда яллиғланиш ва фиброз омиллари катта аҳамият касб этади, ва бу мантиқан тушунарлидир.



1-расм. 2-тип қандли диабет билан касалланган беморларда ноалкогол стеатоз ривожланишининг муҳим хавф омиллари.

Жигар ферментлари, тромбоцитлар даражаси ва артериал гипертензиянинг мавжудлиги қандли диабетнинг 2-типи билан оғриган беморларда ноалкогол стеатогепатит босқичида прогностик ва диагностик аҳамиятга эгадир. Шундай қилиб, стеатоз босқичида нафақат нормогликемия ва липид спектрининг мақсад кўрсаткичларига эришиш, балки артерил қон босимининг мақсад кўрсаткичларига эришиш, шунингдек, доимий равишда тромбоцитлар ва жигар трансминазалари кўрсаткичларини назорат қилиб бориш муҳим аҳамият касб этади.

Шунингдек диссертациянинг тўртинчи бобида “жигар ноалкогол ёғли касаллигининг кечиш мониторинги ва ташхис моделини (калькулятор) ишлаб чиқиш” келтирилган. “2 тур қандли диабет билан оғриган беморларда жигар ёғли дегенерацияси ривожланиши хавфини экспресс баҳолаш” дастурга №DGU10645 патенти олинган.



2-расм. 2-тип қандли диабет билан касалланган беморларда ноалкогол стеатогепатит ривожланишининг муҳим хавф омиллари.

Адабиёт маълумотларига кўра, АСТ/Тц нисбатнинг 1.54 дан юқори бўлиши НАСГ учун хос. НЖЁКни НАС этапида аниқлашда АСТ/Тц нисбати билан боғлиқлик буйича мусбат натижалар ололмадик. Бу коэффициентни NAFLD score натижалари билан корреляцияси 0,27ни, FIB-4 шкаласи кўрсаткичлари билан эса 0,78ни ташкил қилди. Аммо охирги шкала (FIB-4) фақатгина НАСГ нинг ифодаланган шакллари аниқлай олди. Сўнг АСТ/Тц коэффициенти маълумотларини перцентиллар буйича анализ қилинди.

1-жадвал

2 тур ҚД билан оғриган беморларда НАЖЁК мавжудлиги ва босқичларига боғлиқ равишда АСТ/Тц коэффициенти перцентиллари

Перцентиль	НАЖЁК йўқ	НАС	НАСГ
3	0,033	0,038	0,092
5	0,038	0,041	0,098
10	0,043	0,046	0,109
25	0,057	0,058	0,124
50	0,083	0,076	0,173
75	0,108	0,102	0,223
90	0,181	0,128	0,342
95	0,233	0,154	0,477
97	0,300	0,163	0,753

НАС учун 97-перцентил АСТ/Тц 0,163 кўрсаткичи мос, шунинг учун биз НАСГ босқичида экспресс диагностикасида АСТ/Тц коэффициентидан фойдаланишни ва бунда унинг кўрсаткичи 2 тур ҚД беморлар учун 0,163 ни ташкил қилишини таклиф этдик.

Диссертациянинг бешинчи бобида “**2-турдаги НГТЛ ингибиторларини қўллаш фонида ЖНЁК билан 2-тип қандли диабет касаллиги биргаликда келган беморларда жигар функционал ҳолати ва яллиғланиш белгиларини баҳолаш**” 2-турдаги НГТЛ ингибитори - эмпаглифлозин (Жардинс, Берингер Ингелхеим Интернейшнл ГмбХ) нинг таъсирини ўрганиш ва толерантликнинг бузилиш ривожланиш хавф омилларини интеграл таҳлил натижаларини аниқлаш мақсадида, 2019-2020 йй давомида РИЭИАТМ да стационар даволанаётган 2-тип қандли диабет ва ЖНЁК билан оғриган беморларда жигар фаолияти учун 12 ҳафта давомида кунлик 25 мг дозада қўлланилди.

Ташхис қўйилган 2-тип қандли диабетнинг мавжудлиги, метформинли монотерапиядан мақсадли гликемия ютуғининг йўқлиги ва тасдиқланган ЖНЁК нинг мавжудлиги тадқиқотга киритиш меъзони бўлиб ҳисобланди.

Сурункали буйрак касаллигининг (С3А2 ва ундан юқори), сийдик йўллари инфекциясининг мавжудлиги, ҚД 2-типининг ўткир асоратлари, касалхонага ётқизиш вақтида юрак-қон томир тизимида ўзгаришлари бўлган ҳолатлар тадқиқотдан чиқариш меъзони бўлиб хизмат қилди.

Ўрганилган параметрларга метформиннинг таъсирини истисно қилиш учун биз назорат гуруҳи сифатида метформинни қабул қилиш вақтида мақсадли гликемик кўрсаткичларга эриша олмаганлиги сабабли терапияга сульфанилмочевина препаратлари қўлланилган 30 нафар беморни текширувдан ўтказдик.

Умуман олганда, метформинни эмпаглифлозин билан биргаликда қабул қилган 33 бемор кузатилган бўлиб, шулардан 21 нафари эркаклар (64%), 12 нафари аёллар (36%) ташкил этган. Текширилувчиларнинг ўртача ёши $51,9 \pm 8,0$ йилни, қандли диабетнинг ўртача давомийлиги $6,9 \pm 2,3$ йилни ташкил қилди. Барча беморлар метформин билан кунига $1909 \pm 140,0$ мг ўртача дозада монотерапия, статинлар ва антигипертензив терапия қабул қидилар бу дорилардан бири АЎФ ингибитори бўлди.

2-жадвал

Беморларнинг 12 ҳафталик даводан олдинги ва кейинги антропометрик ва лаборатор-инструментал кўрсаткичларининг ўзига ҳослиги

№	Кўрсаткич (ўлч. бир)	НГТЛ-и ва метформинли гуруҳ беморлари		Р	СМП ва метформинли гуруҳ беморлари		Р
		Дастлабки маълумотлар	12 ҳафталик даводан кейинги маълумотлар		Дастлабки маълумотлар	12 ҳафталик даводан кейинги маълумотлар	
		Р	Р		Р	Р	

		Ўртач а кўрсат кич	SD	Ўртач а кўрсат кич	SD		Ўртач а кўрсат кич	SD	Ўртач а кўрсат кич	SD	
1	Тана вазни (кг)	88,1	14, 8	83,8	12, 4	<0,0 01	90,8	9,1	91,0	8,9	0,73 5
2	ТВИ (кг/м ²)	30,1	4,0	28,7	3,4	<0,0 01	31,1	2,9	31,2	2,7	0,43 0
3	ҚА (см)	91,1	11, 3	88,1	10, 4	<0,0 01	90,0	11, 5	89,9	10, 9	0,11 0
4	БА (см)	96,0	11, 1	94,9	10, 6	<0,0 01	95,9	10, 9	95,1	10, 7	0,11 9
5	САҚБ(мм сим.уст.)	132,6	18, 1	122,4	11, 5	<0,0 01	135,8	16, 5	133,9	8,1	<0,0 01
6	ДАҚБ(мм сим.уст.)	84,5	9,2	76,6	7,0	<0,0 01	79,1	12, 1	78,5	3,6	0,25 9
7	Тинч холатда ЮУС (мин зарб)	80,9	8,7	75,0	5,9	<0,0 01	79,5	7,5	78,3	3,3	0,64 9
8	Оч коринга гликемия (ммоль/л)	9,4	3,1	7,3	1,5	<0,0 01	8,5	2,5	7,1	0,8	<0,0 01
9	Поспранди ал гликемия (ммоль/л)	11,3	3,3	8,9	1,2	<0,0 01	9,1	0,9	7,8	0,9	<0,0 01
10	НВА1с (%)	9,2	1,5	7,8	0,9	<0,0 01	8,9	0,7	8,3	0,6	<0,0 01
11	Гемоглоби н (г/л)	133,2	14, 3	133,3	8,6	0,57 5	129,7	12, 5	128,2	11, 4	0,31 7
12	Тромбоци тлар (*10 ⁹ /л)	263,9	75, 6	265,8	55, 8	0,00 1	265,1	54, 8	263,2	48, 7	0,37 7
13	АЛТ (бир/л)	38,2	24, 1	30,1	13, 2	<0,0 01	33,4	21, 3	33,5	20, 9	0,43 8
14	АСТ (бир/л)	29,9	16, 1	25,7	10, 3	<0,0 01	30,5	16, 0	30,4	15, 7	0,57 8
15	ГГТ (бир/л)	53,3	33, 3	44,8	26, 9	<0,0 01	50,3	33, 3	50,2	34, 2	0,66 8
16	Умумий холестери н (ммоль/л)	4,9	1,3	4,5	0,9	<0,0 01	5,6	0,9	5,6	0,7	0,07 8
17	Триглицер идлар (ммоль/л)	2,7	1,6	2,3	1,1	<0,0 01	2,7	1,2	2,7	1,1	0,12 3

18	ЗЮЛП (ммоль/л)	1,11	0,6 2	1,17	0,5 2	<0,0 01	1,1	0,3	1,1	0,2	0,01 8
19	ЗПЛП (ммоль/л)	2,30	0,9 2	2,08	0,8 2	<0,0 01	3,1	1,0	3,1	0,8	0,98 7
20	ЗУПЛП (ммоль/л)	1,32	0,8	1,17	0,6 7	<0,0 01	1,2	0,6	1,2	0,5	0,00 9
21	Ишқорий фосфатаза (ед/л)	259,2	69, 3	253,7	70, 7	<0,0 01	231,7	58, 8	231,6	56, 7	0,85 2
22	Креатинин (мкмоль/л)	82,4	20, 4	75,9	16, 3	<0,0 01	77,6	13, 7	77,5	11, 6	0,59 0
23	рКФТ (мл/мин/1, 73м ²)	86,3	17, 2	91,6	16, 1	<0,0 01	84,9	12, 8	84,8	12, 3	0,43 9
24	Ферритин (пг/мл)	246,3	153 ,2	214,5	128 ,0	<0,0 01	265,1	122 ,9	265,7	112 ,3	0,14 9
25	СРО (бир)	5,6	2,8	3,5	1,8	<0,0 01	5,7	2,1	5,7	2,1	0,86 2
26	Фибриног ен (г/л)	3,3	0,8	2,7	0,6	<0,0 01	3,2	0,9	3,1	0,9	0,22 5
27	Интерлейк ин-6 (пг/мл)	8,1	5,4	5,6	3,8	<0,0 01	5,4	1,9	5,3	3,5	0,61 3
28	НОМА-ИР	8,4	4,7	5,5	2,2	<0,0 01	5,7	1,8	5,7	2,2	0,96 6
29	Эластогра фия дб/м натжасиг а кўра стеатоз коэффици енти (S)	304,7	42,8	288,4	43,5	<0,0 01	305,3	46,7	305,0	47, 9	0,12 0
30	Эластогра фия кПа натжасиг а кўра фиброз коэффици енти (F)	8,5	2,8	7,5	2,3	<0,0 01	8,5	2,6	8,5	2,4	0,38 2
31	FIB-4 шкаласи бўйича хисоблаш	1,1	0,57	0,99	0,36	<0,0 01	1,27	0,44	1,27	0,4 5	0,56 4
32	NAFLD шкаласи бўйича хисоблаш	-0,97	1,07	-1,20	0,83	<0,0 01	-0,39	0,98	-0,41	0,8 6	0,02 8

Жадвалдан кўриниб турибдики, биз текширган беморларда метаболик синдромнинг бир нечта таркибий қисмлари мавжуд эди. 30 та беморда (92%) ортиқча тана вазни ёки семизлик аниқланган. Барча беморлар гипотензив дориларни қабул қилишган, аммо 5 нафар бемор (15%) мақсадли қон босими даражасига эришмаган. НВА1с индекси 29 беморда (88%) мақсадли кўрсаткичлардан (7%) юқори бўлган, 27 беморда (82%) нахорги гликемияси 6,1 ммоль/л дан юқори бўлган, 19 таси (58%) да эса овқатдан кейинги гликемия 10,0 ммоль/лдан ошган.

Жигар ферментлари бироз кўпайган ёки меъёрнинг юқори чегарасига тўғри келган. Липид спектри атероген дислипидемияга тўғри келган.

СРО, интерлейкин-6, фибриноген каби яллиғланишнинг кўрсаткичлари ўртача даражада ошди. Ферритиннинг ўртача даражаси 246,3 пг/мл ни ташкил этди.

Эътиборли жиҳати шундаки, беморларда НОМА-ИР индексининг юқори даражаси ($8,4 \pm 4,7$), адабиёт маълумотларига мос келади, жигар ва бошқа тўқималарда инсулинга чидамлик шакллантириш ва сақлашда стеатознинг ўрни билан тўлиқ изоҳланади. Стеатоз ва фиброз коэффициентлари 32 та беморда алкоғолсиз стеатозга ва битта беморда стеатогепатитга тўғри келди, бу FIB-4 ва NAFLD шкалалари маълумотлари билан тасдиқланган.

Иккинчи турдаги НГТЛ ингибиторлари бўлган дори-дармонларни қабул қилиш пайтида вазн йўқотиш адабиётда тавсифланган ва бу нафақат хужайрадан ташқари суюқлик ҳажмининг йўқолиши билан балки, висцерал ёғ массасининг камайиши билан ҳам изоҳланади, бу бел, сон айланасини ва ТВИни сезиларли даражада камайиши билан тасдиқланади ва бизнинг ишимизда ҳам бу ўз ифодасини топган.

Стеатозни қайтариш учун 3% вазн йўқотиш ҳам етарли ҳисобланади. Гепатоцитларнинг балон шаклида ўзгариши ва яллиғланиш аломатлари бўлса, 5% ва ундан ортиқ вазн йўқотиш керак. НАСГ ни даволаш учун вазнини 7% ва ундан кўп, фиброз ҳолатида эса аслидан 10% ёки ундан кўпроқ камайириш керак. Тадқиқотимизда биз вазннинг бошланғич даражадан 4,9% гача камайишини кузатдик, бу эса бундай қисқа кузатув даври учун муҳимдир.

Мутлақ қийматларга келсак, адабиётларга кўра, 2-турдаги НГТЛ ингибиторларини қабул қилиш пайтида вазн йўқотиш ўртача 3 кг га тўғри келади. Препаратни қабул қилишнинг дастлабки 4 хафталиги давомида сув ва электролитлар йўқолади ва кейинчалик вазн йўқотиш асосан ёғ массаси туфайли содир бўлади. Бизнинг натижаларимиз 4.3 кг вазн йўқотишини кўрсатди, бу адабиёт маълумотларига мос келади.

ЖНЁК билан оғриган беморларда 2-турдаги НГТЛ ингибиторларини қўллаш билан сийдикда калория йўқолиши сабабли иштаҳанинг бироз ошиши бўлиши мумкин. Тадқиқотимизда биз иштаҳани ортишини ва истеъмол қилинадиган озиқ-овқат миқдорини кўпайишини кузатмадик.

Бошқа муаллифларнинг тадқиқотларида бўлгани каби (Akuta, Arase), глюкозия пасайиши билан параллел равишда, инсулин даражасининг пасайишини кузатдик, бу эса жигарда *de novo* ёғларнинг синтезини сезиларли даражада камайтиради.

Қизиғи шундаки, 2-турдаги НГТЛ ошқозон ости беши оролчалари алфа хужайраларида хужайра ичидаги глюкозани камайтиради, бу эса глюкогонни ажралиб чиқиши учун муҳим сигналдир. 2-турдаги НГТЛни камайтириш глюкогон секрециясининг кўпайишига олиб келади, бу охир-оқибат ёғ кислоталарининг β - оксидланишини рағбатлантиради ва метаболизмнинг углеводдан ёғ кислотасига ўтишига олиб келади, бу ҳам жигарда триглицеридлар миқдорини камайтиради. Шундай қилиб, 2-турдаги НГТЛ ингибиторлари таъсирида жигар таркибидаги ёғ миқдорини камайтиришнинг асосий механизми глюкокемия ва инсулин даражасининг пасайиши ва ёғ кислоталарининг бета-оксидланишининг ошиши туфайли de novo липид синтезининг пасайиши ҳисобланади.

Маълум бўлишича, агар глюкогон рецепторлари сони камайтирилса, бу бир томондан, 2-тоифа диабет касаллигида гликемик назоратни яхшилайти, бошқа томондан, АЛТ даражасини ва жигар таркибидаги ёғ миқдорини сезиларли оширади. Шунинг учун, 2-турдаги НГТЛ ингибиторлари таъсири остида жигар таркибидаги ёғ миқдорини камайтиришнинг потенциал механизми, глюкогон даражасини ошириш орқали аниқ таъсир кўрсатиши мумкин.

2-турдаги НГТЛ ингибиторларини бошқа бир потенциал таъсир механизми ЗЖПЛП метаболизмнинг кучайиши бўлиши мумкин, аммо бу маълумот каламушларда кўрсатилган ва одамларда ҳали исботланмаган (Bonner). Тадқиқотимизда биз липид спектрининг атероген фракциялари даражасини сезиларли пасайишини ва ЗЮЛП даражасини 12 ҳафта давомида эмпаглифлозинни қабул қилганда ўсишини кузатдик.

Трайл текширувининг тўртта синовидан олинган маълумотларни бирлаштирилган таҳлилида эмпаглифлозин таъсирининг учинчи босқичини гликемия параметрларига ва юрак-қон томир хавф омилларига (Hаш) эмпаглифлозин қўлланилганда ЗЮЛП, ЗПЛП ва триглицеридлар даражасининг ишончли даражада ошмаганлиги кўрсатилган ва ЗПЛП ни ЗЮЛП га нисбатини ўзгармаганлиги аниқланган.

Лаборатория ҳайвонларида липид спектри индикаторлари динамикаси бўйича 2-турдаги НГТЛ-и фонида олиб борилган тадқиқот маълумотлари бир хил эмас. Шундай қилиб, Yu T. ва бошқалар текширувида канаглифлозин қабул қилган сичқонларда ЗПЛП даражасида ўсиш кузатилмади.

Basu D. ва бошқалар сичқонларда ЗПЛП миқдорини наҳорга ошишини жигарда ЗПЛП рецепторлари оксил генининг экспрессион пасайиши билан стрептозоцин таъсирида пайдо бўлган диабет билан боғлашган, бу эса жигардан ЗПЛП ни утилизациясини секинлашишига олиб келади.

Liu Y. ва бошқалар ўз навбатида, сичқонларда ApoE-/- ни триглицеридлар, умумий холестерин ва ЗПЛП миқдорини пасайишини ЗЮЛП миқдорини статистик жиҳатдан сезиларли ўзгаришсиз бўлишини кўрсатди.

Одамларда 2-турдаги НГТЛ ингибиторларини самарадорлиги ва хавфсизлигини ўрганадиган тадқиқотлар АЛТ даражасида сезиларли пасайишларни кўрсатди (Errikson). Дастлаб, бу таъсир тана вазнининг пасайиши ва гликозириланган гемоглобин HbA1c даражаси билан боғлиқ эди.

Шу билан бирга, кейинги тадқиқотлар шуни кўрсатдики, жигар ферменти даражасининг пасайиши тана вазнининг ўзгаришига қарамай содир бўлиши мумкин. Бундан ташқари, 2-турдаги НГТЛ ингибиторлари ёрдамида вазнининг камайиши унчалик катта эмаслиги ва тезда платога етиб бориши кўрсатилган. Шунинг учун жигар ферментлари даражасининг пасайиши юқорида тавсифланган механизмлар билан боғлиқ деб тахмин қилинган.

ГПП-1 рецепторлари агонистлари ёки ДПП-4 ингибиторлари билан даволашга қарамай, АЛТ даражасини юқори даражада ушлаб турган 24та беморда олиб борган кичик бир тадқиқотда, 2-турдаги НГТЛ ингибиторларини қўшилиши (ушбу тадқиқотда, ипраглифлозин) АЛТ даражаси ва FIB-4 шкаласи бўйича ҳисоб-китобларнинг натижалари, беморларнинг тахминан ярмида дастлабки даволанишдан қатъи назар пасайиши кузатилган (Komiya).

Бизнинг ишимизда эмпаглифлозинни қабул қилиш пайтида жигар ферментларининг кўрсаткичлари сезиларли даражада камайди, бу эса FIB-4 ва NAFLD шкаласи кўрсаткичлари динамикасига ҳам таъсир кўрсатди.

SGLT2 ингибитори ипраглифлозиннинг 2-тоифа қандли диабетга чалинган беморларда ЖНЁКга потенциал таъсирини ўрганган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, 4 ҳафталик даолашдан сўнг гликемия, инсулин ва инсулинга чидамлилиқ даражаларининг пасайиши билан бирга яллиғланиш ва жигар шикастланиши маркерлари даражасининг, хусусан, ўсма ўсиш некрози алфа омили ва интерлейкин 6 нинг миқдорини пасайиши кузатилган. Шу каби натижалар дапаглифлозин - 2-тоифа қандли диабет ва ЖНЁК билан оғриган беморларда оксидловчи стресс кўрсаткичлари даражасининг пасайиши кўрсатилди (миелопероксидаза ва ROS).

СРО, фибриноген ва интерлейкин-6 ни камайтириш бўйича натижаларимиз эмпаглифлозинни қўллаш фонида яллиғланишнинг пасайиши ва фибрознинг ривожланишини кўрсатади.

Канаглифлозинни қўллаш FIB-4 индексини ҳисоблаш натижаларининг пасайишига ва жигар оксидланиш стресси кўрсаткичи бўлган ферритин даражасининг пасайишига олиб келди, бу эса жигар фиброзланиш даражасининг пасайишига сабаб бўлади. Бизнинг тадқиқотимизда ферритин даражаси ҳам сезиларли даражада ($p < 0,001$) 31,7 бирликка камайди.

Дапаглифлозиннинг 2-тоифа қандли диабетга чалинган беморларда ЖНЁК курсига таъсирини ўрганиб чиқишда, дапаглифлозин (Lee) қабул қилиш пайтида гепатоцитлар ва фибробласт ўсиш фактори 21 га зарар етказиш даражаси пасайган. Биопсия ЖНЁК диагностикаси учун олтин стандарт бўлганлиги сабабли, SGLT2 ингибиторларини қабул қилиш пайтида гистологик ўзгаришларни баҳолаш оқилона бўлади. Бироқ, ушбу текширувнинг инвазивлиги уни мунтазам клиник амалиётда қўллашни чеклайди. Бизнинг ишимизда биз фибробласт ўсиши 21 омилини аниқламадик ва жигар биопсиясини ўтказмадик. Бироқ, япон тадқиқотчилари 24 ҳафта давомида канаглифлозинни қабул қилиш пайтида бир қатор жигар биопсияларини ўтказдилар. Муаллифлар НАСГ гистологик кўринишда НАС белгиларининг йўқолишига (1 та бемор) ва дастлабки гистологик

ўзгаришларга (4 та беморда) ўтишга қадар статистик жиҳатдан яхшиланганлигини кўрсатдилар.

Бизнинг тадқиқотимиздаги креатинин ва КФТ даражаларининг динамикаси препаратнинг хавфсизлигини ва етарлича қисқа кузатув даври билан намоён бўладиган баъзи бир нефропротектив таъсирини тасдиқлайди.

Шундай қилиб, ЖНЁКни даволашнинг терапевтик вариантлари патогенезнинг турли механизмларига қаратилган бўлиб, SGLT2 ингибиторларидан фойдаланиш 2-тоифа қандли диабетли беморларда ЖНЁКни даволашнинг самарали ва патогенетик жиҳатдан асосланган усулларидан бири бўлиб кўринадди. Биз 2-тоифа қандли диабет ва ЖНЁК билан оғриган беморларни даволашда метформиннинг терапевтик дозалари билан биргаликда танланган дори сифатида SGLT2 ингибиторларидан фойдаланишни таклиф қиламиз.

ХУЛОСАЛАР

“2 тур қандли диабетда жигар ноалкогол ёғ касаллиги: 2 тур НГТЛ ингибиторларининг жигар фаолиятига таъсири” мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Режали касалхонада даволаниш мақсадида мурожаат қилган 2-тур қандли диабет билан касалланган беморларнинг 56,9%ида ЖНЁК учраб, шундан 43,6% алкоголсиз стеатоз ва 13,3% алкоголсиз стеатогепатит ташкил қилди (улардан 90%и фибросканирлашда тасдиқланган F2 дан F4 гача фиброз билан).

2. 2-тип қандли диабет билан касалланган беморларда фибросканирлаш натижаларига кўра F мезони ЖНЁКда жигар фибрози даражасини баҳолаш учун маълум бўлган инвазив бўлмаган баҳолаш шкалаларидан фақат FIB-4 шкаласи билан ўртача корреляцияни кўрсатди.

3. АЛТ/АСТ нисбатининг 1 дан юқорилиги ва АСТ/Тц нисбати 0,163 дан юқорилиги НАСГ мавжудлигини белгиловчи кўрсаткичлардан бири бўлиб хизмат қилади.

4. Ўтказилган кўпомилли таҳлилларга кўра, НАС ривожланишда аҳамиятли ва ривожланиш хавфини белгиловчи муҳим омиллар сифатида ТГ 1,7 ммол /л дан юқорилиги, эркаклар учун ферритиннинг 400 ммол/л дан юқорилиги, NAFLD кўрсаткичи 2 баллдан юқорилиги, ТВИ 25 кг/м² дан юқорилиги, АСТ/Тц 0.18дан юқорилиги аниқланди. НАСГ ривожланиш хавфини белгилайдиган муҳим омиллар бўлиб эркак жинси, эркаклар учун 0,9 ммоль/л дан паст ЗЮЛП, 6,5% дан юқори НвА1с, аёллар учун ГГТ 66 дан юқорилиги, FIB-4 натижалари 2 баллдан юқорилиги, эркаклар учун ГГТ 106 дан юқорилиги, артериал гипертензиянинг мавжудлиги, NAFLD кўрсаткичи 2 баллдан юқорилиги, ТВИ 25 кг / м² дан юқорилиги, АЛТ/АСТ нисбати 1 дан юқорилиги ва АСТ/Тц нисбати 0,163 дан юқорилиги ҳисобланади.

5. 2-тип қандли диабет ва ЖНЁК билан оғриган беморлар 12 ҳафта давомида 2-турдаги НГТЛ ингибитори эмпаглифлозинни қабул қилганда, нафақат тана вазни, бел айланаси, систолик ва диастолик артериал қон босими,

НОМА-ИР индекси, АЛТ, АСТ, ГГТ ва ишқорий фосфатазаларгина эмас, балки стеатоз коэффициентлари ва жигар фибрози, ферритин, С-реактив оқсил, фибриноген ва интерлейкин 6, УХ миқдори, ТГ, ЗПЛП ва ЗЎПЛП миқдорининг сезиларли даражада пасайганлиги ва ЗЮЛП кўрсаткичининг ошиши кузатилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭНДОКРИНОЛОГИИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Я.Х.ТУРАКУЛОВА**

САДИКОВА ДИЛДОРА ШУХРАТИЛЛАЕВНА

**НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ ПРИ САХАРНОМ
ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: ВЛИЯНИЕ И-НГЛТ 2 ТИПА НА ФУНКЦИЮ
ПЕЧЕНИ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТАШКЕНТ – 2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за № В2020.2.PhD/Tib1350.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии им. академика Я.Х.Туракулова.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tma.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Хайдарова Феруза Алимовна,
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Даминова Лола Тургунпулатовна
доктор медицинских наук, профессор

Урманова Юлдуз Махкамовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Самаркандский Государственный
медицинский институт

Защита диссертации состоится «5» ноября 2021 г. в 15:00 часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № 798). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби, 2. Тел./факс: (+99878) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «21» сентября 2021 года.

(реестр протокола рассылки № 2 от «21» сентября 2021 года).



А.Г. Гадаев
председатель Научного совета по присуждению
учёных степеней, д.м.н., профессор

Д.А. Набиева
учёный секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней, д.м.н., доцент

С.И. Исмаилов
председатель научного семинара при Научном
совете по присуждению учёных степеней, д.м.н.,
профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Сахарный диабет-одна из актуальных проблем современной медицины. По данным Международной федерации диабета IDF, «... общее количество пациентов с сахарным диабетом (СД) составляет 463 миллиона, а к 2030 году количество пациентов с СД, как ожидается, превысит 578 миллионов ...»¹. Наибольшую опасность для жизни человека при поздней диагностике СД представляет развитие сосудистых осложнений во всех органах и системах. У пациентов с 2 типами СД встречается спектр заболеваний печени, включая изменения ферментов печени, неалкогольную жировую болезнь печени, цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак и острую печеночную недостаточность. Таким образом, анализ эпидемиологических данных показывает рост заболеваемости СД 2 типа в мире, распространенность сосудистых осложнений, в том числе заболеваний печени, поэтому вопросы ее ранней диагностики и профилактики являются одними из самых актуальных для диабетологов.

В мире проводится ряд научных исследований по анализу патогенетических механизмов заболеваний печени у больных сахарным диабетом, разработке мероприятий по профилактике заболеваний, путей ранней диагностики и эффективных методов лечения. В связи с этим учитывая что вопросы распространенности сухого поражения печени у пациентов с диабетом 2 типа, влияние гликемии и дислипидемии на функцию печени при неалкогольной жировой болезни печени, влияние воспалительных симптомов на развитие заболевания печени, включение ингибиторов НГТЛ 2 типа, а также лечения заболеваний печени еще не решены до конца, важно провести исследования, направленные на разработку комплекса мероприятий по реализации эффективных схем лечения.

Поставлен ряд задач по развитию медицинского сектора нашей страны, адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов, профилактике соматических заболеваний среди различных слоев населения. Такие задачи, как «... повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание патронажных служб, поддержка здорового образа жизни и профилактика болезней ... »². Эти задачи помогут снизить частоту инвалидности и смертность от осложнений заболеваний за счет улучшения использования современных технологий в диагностике и лечении различных заболеваний, связанных с эндокринной системой, среди населения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам, обозначенным в Указы Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года № УП–4947 «о стратегии действий по

¹ IDF Atlas 2019 9th edition

² Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 г. № 5590 «О комплексных мерах по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения».

дальнейшему развитию Республики Узбекистан», от 7 декабря 2018 года № УП-5590 «о комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», определенных постановлением Кабинета министров Республики Узбекистан от 20 июня 2017 года № ПП-3071 «о мерах по дальнейшему развитию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан в 2017-2021 годах» и другими нормативно-правовыми актами, касающимися данной деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии республики. Настоящее диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями науки и технологии Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Изучению взаимосвязи сахарного диабета 2 типа и неалкогольной жировой болезни печени были проведены многочисленные исследования. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала ведущей в этиологии хронических заболеваний печени (ХЗП) во всем мире, по данным разных авторов, у 17-46% взрослого населения (Burne S.D., Targher G., 2015). В настоящее время у пациентов с СД распространенность НАЖБП достигает 40—70% (Aijaz Ahmed M.D., 2016 и Hagstrom H., 2015). Известно, что риск развития СД 2 типа увеличивается примерно в 5 раз у пациентов с НАЖБП, хотя это зависит от исследуемой популяции, длительности наблюдения и метода, используемого для диагностики НАЖБП (Salles G.F., Araujo A. et al. 2009). В свою очередь, СД 2 типа так же увеличивает риск развития этого хронического заболевания печени. Распространенность НАЖБП колеблется в широких пределах в зависимости от метода исследования и может достигать 50-78% у пациентов с СД 2 типа. Важно подчеркнуть, что НАЖБП является потенциально обратимым состоянием, воздействуя на различные звенья патогенеза хронического заболевания печени, и в ряде случаев можно добиться регресса или стабилизации процесса (Lazo M., Hernaez R., Eberhardt M.S. et al. 2013., Mc Cullough A.J. 2013). Улучшение течения НАЖБП уменьшает риск развития СД 2 типа. В свою очередь, НАЖБП протекает более агрессивно у пациентов с СД 2 типа. В частности, НАСГ по данным биопсии выявляется чаще у пациентов с СД 2 типа: в 56% по сравнению с пациентами без диабета, у которых НАСГ был выявлен в 21% случаев (McPherson S. и соавт., 2014).

Совместное возникновение НАСГ с СД 2 типа удваивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (Leite N.C. и соавт. 2009). Передача НАЖБП у пациентов с СД 2 типа усугубляет развитие макрососудистых осложнений наряду с микрососудистыми осложнениями (хроническая болезнь почек, ретинопатия) (Targher G., и соавт. 2008). В современной медицине были обнаружены два типа молекул селективных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (Sodium-Glucose co-Transporter type 2, SGLT-2). Подавление активности НГТЛ 2 типа приводит к снижению реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек за счет инсулинозависимых механизмов, что, в свою очередь, приводит к глюкозурии, ведущей к снижению концентрации глюкозы в сыворотке без риска

гипогликемии. Экспериментальные исследования также выявили антифиброзные эффекты 2 типов ингибиторов НГТЛ при стеатозе печени (Wang D, 2018). В животной модели с НАЖБП показаны белая ткань печени и уровни системных воспалительных маркеров в печени, концентрация ФНО- α , снижение активности макрофагов и Т-клеток, снижение веса тела, снижение стеатоза печени и снижение инсулинорезистентности. Учитывая положительные эффекты НГТЛ 2-го типа, можно использовать для лечения 2-й тип СД и НАЖБП. Однако требуется много лет дополнительных исследований, чтобы глубоко оценить инновационную эффективность сахароснижающих препаратов при НАЖБП. Таким образом, НАЖБП чаще встречается у пациентов с СД 2 типа и более агрессивен, чем у пациентов с недиабетическим типом.

Врачи все еще не имеют достаточной информации о НАЖБП при СД 2 типа, клиническая значимость не оценена должным образом, а рекомендации по лечению неопределенны, что приводит к пассивному наблюдению за пациентами в течение болезни. Таким образом, изложенное определяет необходимость и актуальность изучения влияния ингибиторов НГТЛ 2 типа на функциональное состояние печени в сочетании с СД 2 типа и НАЖБП, а также для определения профилактической и лечебной тактики с точки зрения гликемического контроля.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательскими работ высшего образовательного или научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в клинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра Эндокринологии (РСНПМЦЭ) имени академика Ё.Х.Туракулова в 2019-2021 гг.

Целью исследования является изучение влияния ингибиторов НГЛТ 2 типа на функцию печени при НАЖБП у больных СД 2 типа.

Задачи исследования:

Оценить частоту встречаемости НАЖБП среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа по обращаемости.

Охарактеризовать взаимосвязь антропометрических и лабораторно-инструментальных показателей у больных сахарным диабетом 2 типа с жировой дегенерацией печени.

Изучить функциональное состояние печени при НАЖБП у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне приема ингибиторов НГЛТ 2 типа.

Оценить динамику маркеров воспаления при НАЖБП у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне приема ингибиторов НГЛТ 2 типа.

Оптимизировать алгоритм лечения у больных сахарным диабетом 2 типа с НАЖБП.

Объектом исследования явились 360 больных сахарным диабетом 2 типа, 157 жировой гепатоз и СД 2 типа, 48 больных с неалкогольным стеатогепатитом, получавшие стационарное лечение в клинике

Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии.

Предмет исследования – клинические анамнестические данные; венозная кровь: маркеры воспаления; результаты фибросканирование печени, УЗИ органов брюшной полости.

Методы исследований. В диссертации применены эпидемиологические методы, методы анкетирования, общеклинические, биохимические методы исследования и статистические методики.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

Основано распространённости заболеваний печени и специфичности клинических форм при сахарном диабете 2 типа на основании анкетирования для комплексного скрининга с включением клиническо-лабораторных показателей;

корреляционный анализ антропометрических параметров и лабораторных данных выявлено связь между гликемией и дислипидемией в случаях НАС и НАСГ при СД 2 типа;

Доказано что воспалительные показатели как прогностический маркер развития и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с СД 2 типа;

При лечении заболеваний печени при диабете 2 типа была оценена эффективность и безопасность лечения ингибиторами NGTL 2 типа, и было доказано, что они уменьшают симптомы заболевания.

Практические результаты исследования.

оценивались основные факторы риска с целью прогнозирования и профилактики заболеваний печени у пациентов с сахарным диабетом 2 типа;

на основе корреляционного анализа определены пороговые значения гликемии и дислипидемии, приводящие к развитию клинически значимой жировой дистрофии печени при сахарном диабете 2 типа;

На основе оценки динамики клиническо-функциональных показателей заболевания разработан алгоритм комплексного лечения печеночного неалкогольного жирового гепатоза при сахарном диабете 2 типа с введением 2-х типов ингибиторов НГТЛ и гликемическим контролем;

на основании динамического мониторинга параметров функции печени определена клиническая эффективность и безопасность 2-х типов ингибиторов НГТЛ в лечении НАЖБП при сахарном диабете 2-го типа;

Достоверность результатов исследования подтверждается теоретическим подходом и методами, использованных в исследовании, методологической точности исследования, количества пациентов и адекватного подбора материала, современности используемых методов, их дополнительных функциональных тестов, клинических и клинических проявлений, биохимические, инструментальные и статистические методы тестирования, специфика оптимизации комплексного лечения жировой дистрофии печени у больных сахарным диабетом, а также сопоставление результатов исследований с международным и местным опытом делает вывод

основанным на том, что результаты подтверждаются компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что в нашей стране при сахарном диабете второго типа выявление показателей гликемии и дислипидемии, воспалительных процессов как фактора изменений печени диагностические методы прогнозирования течения заболевания ранняя диагностика, разработка мероприятий по профилактике процессов жировой дегенерации печени снижают прогрессирование заболевания.

Практическая значимость результатов исследования обусловлена тем, что на основе динамического мониторинга клинических признаков жировой дегенерации печени при сахарном диабете второго типа создан оптимальный вариант улучшения качества жизни больных, как путем коррекции показателей гликемии, дислипидемии и соноэластографии, так и путем лечения ингибиторами НГТЛ 2 типа, с возможностью оценки эффективности включенного алгоритма комплексной терапии.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по диагностике неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете второго типа и оценке действия ингибиторов НГТЛ 2 типа:

утверждена методическая рекомендация «алгоритм диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете 2 типа», разработанная на основе полученных результатов по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете 2 типа (Справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-д/426 от 25 мая 2021 года). Данная методическая рекомендация позволила усовершенствовать систему диагностики и эффективного лечения неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете второго типа;

научные результаты изучения неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете 2 типа, влияние и-НГЛТ 2 типа на функцию печени внедрены в клиническую практику системы здравоохранения, в частности, Республиканский специализированный эндокринологический научно-практический медицинский центр, эндокринологические диспансеры Самаркандской и Кашкадарьинской областей (Справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8 н-з/202 от 23 июня 2021 года). Внедрение полученных научных результатов в практику позволило провести раннюю диагностику неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом второго типа, прогнозировать риск и тяжесть развития заболевания, одновременно предупреждая инвалидизацию и улучшая качество жизни больных.

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

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 5 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов докторских диссертаций, в том числе 3 статьи в местных журналах, 2 статьи в зарубежной печати.

Объем и структура диссертации. Содержание диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составил 124 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении к диссертационной работе обоснована актуальность и востребованность темы исследования, описаны цели и задачи, объект и предметы исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложена научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность полученных результатов, раскрыта их научная и практическая значимость, приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику, результатах апробации работы, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Распространенность неалкогольной жировой болезни печени. Связь с сахарным диабетом 2 типа»** приводится обзор литературы, обоснование актуальности, востребованности диссертации и соответствия исследований приоритетным направлениям развития науки и технологии республики, а также обзор международных научных исследований по теме диссертации. В данной главе представлена информация о сопутствующей заболеваемости и распространенности сахарного диабета 2 типа в мире и в Узбекистане. Разработан авторский подход к научному решению данной проблемы. Проанализировано медико-социальное значение заболеваний и их происхождение, клиника, диагностика, современные взгляды на сравнительную диагностику и лечение, особенности. В главе подробно описаны современные научные достижения отечественных и зарубежных ученых по лечению НАЖБП у больных СД 2 типа.

Вторая глава диссертации **«Материалы и методы изучения неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете 2 типа, влияние и-НГЛТ 2 типа на функцию печени»** включает в себя общую характеристику клинического материала, лабораторных и статистических методов исследования. Исследование проводилось в 3 этапа.

На первом этапе с целью изучения взаимосвязи антропометрических и лабораторно-инструментальных показателей неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом второго типа были отобраны 360 больных сахарным диабетом второго типа независимо от длительности с отделением диabetологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова.

Антропометрические показатели – масса тела измерялась на весах в килограммах, рост-в сантиметрах с помощью ростомера, обхват талии и обхват бедер с помощью сантиметровой ленты. На основе полученных показателей вычислили индекс массы тела по формуле: ИМТ (кг/м²) = масса (кг)/рост² (м²). Артериальное давление измерялось дважды в обеих руках.

Определение гликемия и ферменты печени осуществлялись в биохимическом автоматическом анализаторе BS-380 «Mindray», а гликированный гемоглобин HbA1c (автоматический) был обнаружен в анализаторе Huma Nex A1c.

Подсчет тромбоцитов проводили на автоматическом гематологическом анализаторе VS-5800, определение альбумина, триглицеридов, холестерина, S-реактивного белка и щелочной фосфатазы - на автоматическом биохимическом анализаторе BS-380 «Mindray». Ферритин и интерлейкин-6 определялось на иммунохимическом анализаторе.

Было проведено трансабдоминальное ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, внепеченочных желчных протоков и поджелудочной железы, а также изучена степень и эластичность процесса фиброза печени на аппарате Fibroscan 502 TOUCH F 60276 с использованием соноэластографии. Стадия фиброза паренхимы печени оценивалась по шкале Metavir.

Для оценки выраженности фиброза использовались референсные значения эластичности печени, основанные на данных L.Castera и предложенные к применению производителем: до 5,8 кПа фиброза нет – стадия F0; от 5,9 до 7,2 кПа – стадия F1; от 7,3 до 9,5 кПа – стадия F2; от 9,6 до 12,5 кПа – стадия F3; более 12,5 кПа – стадия F4.

Степень фиброза оценивалась у всех пациентов путем расчета по шкале FIB-4 по формуле:

$$\text{FIB-4} = \text{возраст} \times \text{АСТ} / \text{тромбоциты (109/л)} \times \sqrt{\text{АЛТ}}$$

При этом результат 0-2 расценивался как легкий фиброз, от 3 до 4 – умеренный фиброз, 5-6 – тяжелый фиброз/цирроз.

Также всем пациентам проводился расчет по шкале NAFLD fibrosis score по формуле:

$$\text{NAFLD Score} = -1.675 + 0.037 \times \text{возраст (годы)} + 0.094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1.13 \times \text{НТГ/СД (есть} = 1, \text{ нет} = 0) + 0.99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0.013 \times \text{Тромбоциты (} \times 109/\text{L)} - 0.66 \times \text{Альбумин (г/дл)}.$$

Оценка наличия фиброза проводилась следующим образом:

Счет менее -1,455 расценивался как отсутствие значительного фиброза (F0-F2);

Счет выше 0,675 расценивался как наличие существенного фиброза (F3-F4);

Промежуточные показатели счета (от -1,455 до 0,675) расценивались как F2-F3.

На втором этапе исследования были получены результаты комплексной оценки факторов риска развития НАС и НАСГ для создания диагностической модели НАЖБП при 2 типах СД.

Значимость относительного риска и факторов риска рассчитывалась с помощью онлайн-калькулятора medstatistic.ru/calculators/calccodds.html.

Комплексная оценка факторов риска проводилась с использованием метода интенсивных индикаторов Э.И. Шигана. В соответствии с нормативными величинами (М) НАС и НАСГ частота встреч между испытуемыми составляла 43,6% и 13,3% соответственно.

На третьей (перспективной) стадии с целью оценки функционального состояния печени и маркеров воспаления на фоне приема ингибитора ко-транспортера натрия-глюкозы типа 2 при наступлении сахарного диабета 2 типа с НАЖБП в первой группе были выделены 33 пациента, которые прошли обследование и дали письменное согласие.

Все пациенты принимали 25 мг Эмпаглифлозина в качестве второго лекарства в дополнение к метформину 1 раз в день в течение 12 недель. Биохимические исследования проводились до приема Эмпаглифлозина и после 12 недель. Чтобы исключить влияние метформина на исследуемые показатели, в качестве контрольной группы было обследовано 30 пациентов, которым на фоне приема метформина были добавлены препараты сульфонилмочевины из-за недостижения целевых показателей гликемии.

Третья глава диссертации **«Клинические особенности сочетания сахарного диабета 2 типа и неалкогольной жировой болезни печени»** содержит клинические характеристики пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени.

Всего было обследовано 360 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших стационарное лечение в клинике РСНПМЦЭ МЗ РУз в 2019-2020 гг. Из них у 157 (43,6%) диагностирован неалкогольный стеатоз (НАС), 48 (13,3%) – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) на основании фибросканирования после выявления жирового гепатоза на УЗИ печени при наличии повышения показателей печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ).

73,5% пациентов с НАЖБП, 89,8% пациентов с НАС и 70,1% пациентов с НАСГ получали метформин в качестве монотерапии и одним или двумя инсулинснижающими сахарами, а также в комбинации с инсулином (18,1% соответственно, 19,7% и 6,3%). 23,8% пациентов без НАЖБП, 9,6% пациентов с НАС и 16,7% пациентов с НАСГ получали монотерапию инсулином. 30,9% пациентов без НАЖБП, 29,7% с НАС и 27,1% с НАСГ получали инкретины. Существенных достоверных различий на фоне глюкозоснижающей терапии на момент поступления в клинику у пациентов с НАЖБП и без него не обнаружено. Пациенты с НАС и НАСГ не отличались от пациентов без НАЖБП по полу и возрасту, а также по гликемическому контролю. У пациентов без диагноза НАЖБП длительность диабета была высокой.

Треть пациентов без НАЖБП имели ожирение различной степени тяжести, что говорит о том, что эти пациенты уже имеют высокий риск развития НАЖБП в будущем. Частота и степень тяжести ожирения достоверно коррелировала с прогрессированием НАЖБП: если в группе лиц с НАС морбидное ожирение имели 2,5%, то в группе лиц с НАСГ ожирение III степени имели 6,3%. Ожирение II степени также чаще встречалось среди лиц

с НАСГ (25%), чем среди лиц с НАС (15,3%) и без НАЖБП (5,2%). При анализе групп в целом по среднему значению ИМТ получена достоверная разница между группами с НАЖБП и без НАЖБП.

Средний уровень гликемии натощак не отличался достоверно между группами. Более того, нам представляется важным подчеркнуть неудовлетворительную степень достижения целевых показателей гликемии натощак в целом во всех группах: только 16,8% лиц без НАЖБП, 14,6% лиц с НАС и 18,8% лиц с НАСГ имели уровень гликемии натощак ниже 6,1 ммоль/л, а если принять за целевой уровень гликемии натощак 7,0 ммоль/л, целевых значений достигали лишь четверть пациентов – соответственно, 18,5%, 28,0% и 30,3% лиц в группах без НАЖБП, с НАС и с НАСГ. Чуть меньше половины пациентов (49,7%, 48,4% и 35,4% в группах без НАЖБП, с НАС и с НАСГ, соответственно) имели выраженную гипергликемию натощак (9 ммоль/л и выше). Тем не менее, в группах пациентов с НАС и НАСГ было достоверно больше пациентов с гликемией натощак выше 7,1 ммоль/л (см.рис.), что подчеркивает необходимость достижения целевых значений гликемии для предотвращения развития и прогрессирования НАЖБП.

Что касается уровня гликированного гемоглобина HbA_{1c}, средние показатели также не отличались между группами и имели тенденцию, аналогичную показателям гликемии.

Анализ уровня гликированного гемоглобина в исследуемых группах показал очень низкий процент достижения целевых уровней HbA_{1c}. Так, только 15% пациентов без НАЖБП, 26% пациентов с НАС и 14% пациентов с НАСГ имели уровень HbA_{1c} ниже 7,5%. Совсем удручающие данные получены при снижении целевого порога до 7%: в таком случае целевых уровней HbA_{1c} достигали лишь 10%, 20% и 10% пациентов, соответственно, без НАЖБП, с НАС и с НАСГ.

Среди пациентов без НАЖБП и с НАС по 40% имели АГ, среди пациентов с НАСГ – 54%, при этом изолированная диастолическая гипертензия (ИДАГ) имела место у 10,4% пациентов с НАСГ, в то время как среди пациентов с НАС 7%, а среди пациентов без НАЖБП – 5% имели ИДАГ.

СКФ в среднем составляла $73,8 \pm 24,6$ мл/мин/1,73 м² в группе лиц без НАЖБП, $79,5 \pm 18,5$ мл/мин/1,73 м² в группе лиц с НАС и $88,2 \pm 19,7$ мл/мин/1,73 м² в группе лиц с НАСГ, то есть по функции почек пациенты в представленных группах не отличались (как указано ранее, мы не включали в исследование пациентов с СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м²).

Гамма-глутамилтрансфераза не показала себя в качестве надежного инструмента диагностики и прогноза НАС. В группе лиц с НАСГ уровень ГГТ был достоверно выше по сравнению с лицами без НАЖБП и с НАС. Однако в группе мужчин с НАСГ имелось достоверное повышение уровня ГГТ по сравнению с лицами с НАС и без НАЖБП, для женщин получена достоверная разница в уровне ГГТ между пациентками с НАС и НАСГ.

Уровень тромбоцитов ниже $180 \cdot 10^9$ /л, а также выше $320 \cdot 10^9$ /л считается одним из показателей высокого риска наличия воспалительных и фибротических изменений в печени.

Достоверной разницы в уровне тромбоцитов в крови при наличии НАС мы не получили. Статистически значимое снижение уровня тромбоцитов наблюдалось у пациентов с НАСГ по сравнению с пациентами без НАЖБП ($p=0,002$) и по сравнению с пациентами с НАС ($p=0,013$). Каждый четвертый пациент с НАСГ имел уровень тромбоцитов крови ниже $180 \cdot 10^9/\text{л}$.

В отношении уровня альбумина, не наблюдалось достоверной разницы между группами пациентов с и без НАЖБП. Причем, в группе НАСГ не было снижения уровня альбумина крови ниже 35 г/л , что ожидалось согласно литературным данным.

Достоверной разницы в уровне ферритина крови в группах пациентов без НАЖБП и с НАС не выявлено (верхняя граница нормы ферритина для женщин – 150 пг/мл , для мужчин – 400 пг/мл). Однако среди мужчин с НАСГ уровень ферритина в крови был достоверно выше по сравнению с мужчинами без НАС. У женщин с НАСГ отмечалась тенденция к повышению уровня ферритина без статистической достоверности разницы между группами.

В отношении такого неспецифического воспалительного маркера, как С-реактивный белок (СРБ), также наблюдалась тенденция к повышению данного показателя по мере прогрессирования НАЖБП, однако разница между группами была недостоверной. Повышение уровня СРБ наблюдалось у $32,1\%$ пациентов без НАЖБП, $40,6\%$ пациентов с НАС и $36,4\%$ пациентов с НАСГ, что также не позволяет использовать данный показатель в качестве маркера воспаления, характерного для НАСГ.

Практически половина пациентов имела повышенный уровень общего холестерина независимо от наличия или отсутствия НАЖБП. Более 70% пациентов имели высокие уровни триглицеридов, и более 90% - высокий уровень ЛПОНП. Данные результаты липидограммы характерны для пациентов с СД 2 типа. У пациенток (женщин) с НАЖБП чаще отмечался низкий уровень ЛПВП – ниже $1,0 \text{ ммоль/л}$ (в $53,8\%$ случаев в группе лиц с НАС и в $52,4\%$ случаев в группе лиц с НАСГ) по сравнению с женщинами без НАЖБП ($35,9\%$). У пациенток с НАС уровень ЛПВП был достоверно ниже по сравнению с пациентками без НАЖБП ($p=0,017$).

Таким образом, для обследованных нами пациентов с СД 2 типа было характерно: в целом, неудовлетворительный контроль гликемии, высокий процент избыточной массы тела и ожирения, артериальной гипертензии и атерогенной дислипидемии.

$91,8\%$ лиц с НАСГ имели АЛТ/АСТ выше 1, однако данное соотношение имели также $64,9\%$ пациентов с НАС и $64,5\%$ пациентов без НАЖБП, что несколько снижает прогностическую значимость показателя. С другой стороны, возможно, пациенты, не имеющие на момент обследования нами НАЖБП, имеют высокий риск его возникновения в будущем. Тем не менее, при оценке достоверности разницы между группами мы получили достоверную разницу между группами пациентов с НАСГ и без НАЖБП, а также между группами с НАСГ и НАС. Таким образом, соотношение АЛТ/АСТ выше 1 приобретает диагностическую значимость уже на стадии стеатогепатита.

Также отмечено повышение показателя соотношения АСТ/Тц у лиц с НАСГ по сравнению с лицами без НАЖБП и с НАС, однако статистической достоверности данного показателя на стадии НАС не получено. Достоверное повышение данного соотношения получено для лиц с НАСГ по сравнению с лицами без НАЖБП и с НАС.

84,4% пациентов с НАСГ и 97,3% пациентов с НАС имеют низкие баллы по шкале FIB-4, статистически достоверная разница получена только между группами пациентов с НАСГ и без НАЖБП. Чувствительность и специфичность шкалы NAFLD fibrosis score выше в нашем исследовании, однако и в данном случае 63,7% пациентов с НАС имели результаты, соответствующие F3-F4, а 16,7% пациентов с НАСГ имели результаты, соответствующие F2-F3. Статистически значимой разницы по средним показателям шкалы NAFLD fibrosis score между изучаемыми группами не получено.

В развитии и прогрессировании поражения печени при СД 2 типа играют роль такие факторы, как длительность СД, гипергликемия, атерогенная дислипидемия, АГ, хроническое воспаление. Однако для оценки функционального статуса печени необходима комплексная оценка лабораторно-клинических показателей, поскольку изолированный анализ каждого из показателей может не иметь достаточного веса для принятия клинического решения.

В четвертой главе диссертации «**Интегральный анализ факторов риска развития неалкогольного стеатоза и стеатогепатита**» приведено описание анализа факторов риска возникновения НАС и НАСГ методом сопоставления прогностических таблиц, полученных после нормирования интенсивных показателей по методу вероятностей Байеса. В качестве нормирующей величины (М) принят показатель частоты НАС среди обследованных лиц 43,6%, для НАСГ – 13,3%.

В комплекс оцениваемых факторов риска входили пол, ИМТ, наличие АГ, показатели компенсации углеводного обмена по HbA1c и гликемии натощак, ряд биохимических показателей – АСТ, соотношение АСТ к уровню тромбоцитов (АСТ/Тц), соотношение АЛТ/АСТ, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза, показатели липидного спектра, ферритин, С-реактивный белок, а также результаты подсчета по шкалам FIB-4 и NAFLD Score.

В качестве основных факторов, влияющих на развитие неалкогольного стеатоза, являются ТГ выше 1,7 ммоль/л, ферритин выше 400 ммоль/л для мужчин, NAFLD счет выше 2 баллов, ИМТ выше 25 кг/м², АСТ/Тц выше 0,18. Факторы приведены по мере нарастания их вклада в риск развития НАС.

Основными факторами, влияющими на развитие неалкогольного стеатоза, являются гипергликемия в натощак, женский пол, атерогенная дислипидемия, высокий уровень ферритина у мужчин, а также избыточный вес и ожирение. Таким образом, для предотвращения развития и прогрессирования стеатоза важно достичь целевых значений гликемии и липидного профиля, а также добиться похудения.

Важными факторами, определяющими риск развития НАСГ, являются ЛПВП ниже 1,0 ммоль / л для женщин, ЛПНП выше 1,6 ммоль / л, ЛПОНП выше 0,55 ммоль / л, для мужчин мужской пол, ЛПВП ниже 0,9 ммоль / л, NvA1s выше 6,5%, ГГТ выше 66 для женщин, результаты FIB -4 выше 2 баллов, ГГТ выше 106 для мужчин, наличие артериальной гипертензии, НАЖБП выше 2 баллов, ИМТ выше 25 кг / м², соотношение АЛТ / АСТ выше 1 и отношение АСТ / Тц выше 0,11 (1-2-рисунки). Эти факторы расположены в порядке возрастания, в зависимости от их вклада в риск развития НАСГ. По сравнению с НАС факторы воспаления и фиброза играют важную роль в оценке риска НАСГ, и это логично.

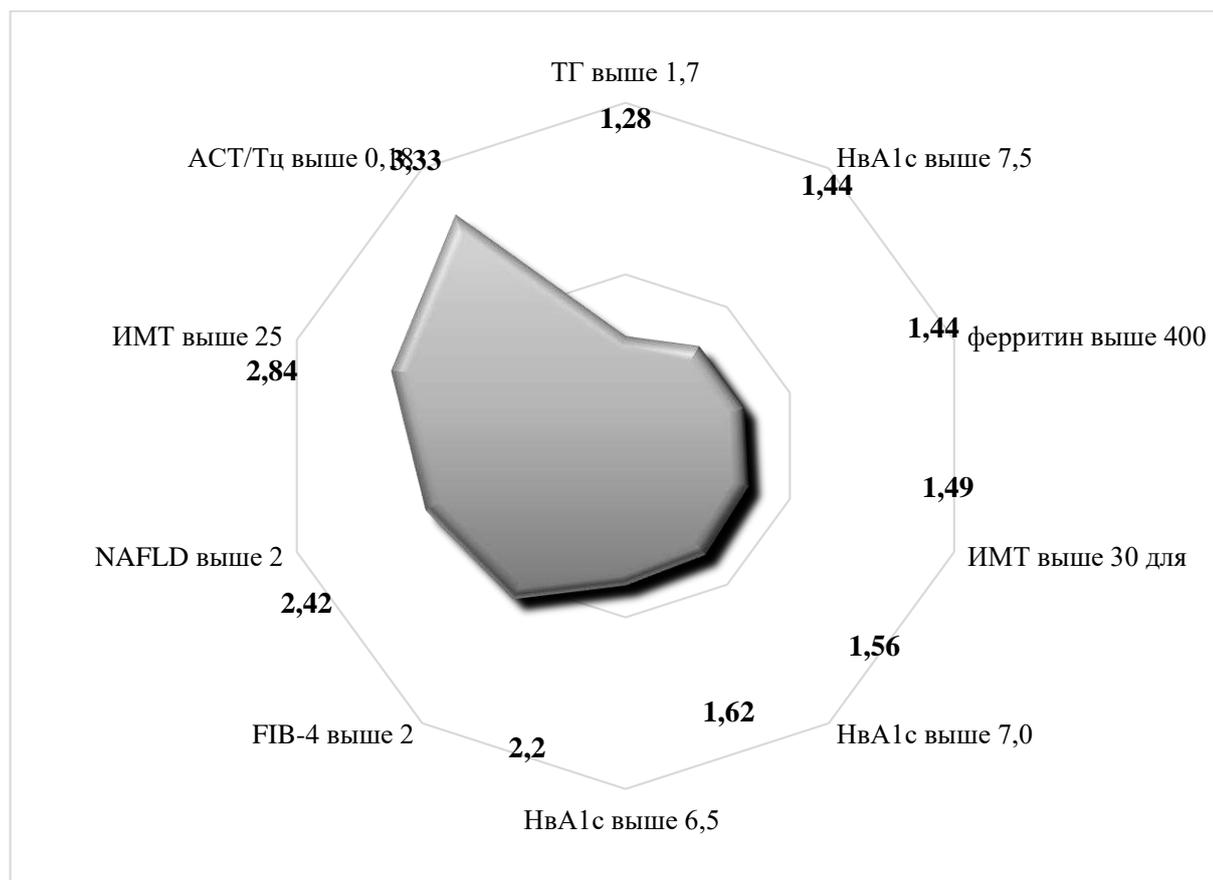


Рисунок 1. Важные факторы риска развития неалкогольного стеатоза у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Наличие ферментов печени, количество тромбоцитов и артериальная гипертензия имеют прогностическое и диагностическое значение на стадии неалкогольного стеатогепатита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Таким образом, в стадии стеатоза важно не только достичь целевых значений нормогликемии и липидного спектра, но и достичь целевых значений артериального давления, а также постоянно контролировать показатели уровня тромбоцитов и печеночных трансаминаз.

Также в четвертой главе диссертации показано «Построение диагностической модели (калькулятора) диагностики и мониторинга течения неалкогольной жировой болезни печени». На программное средство "Экспресс-оценка риска развития жировой дегенерации печени у больных

сахарным диабетом 2 типа" (EORRJDП-CD2) получен патент №DGU10645 от 30.03.2021 г.

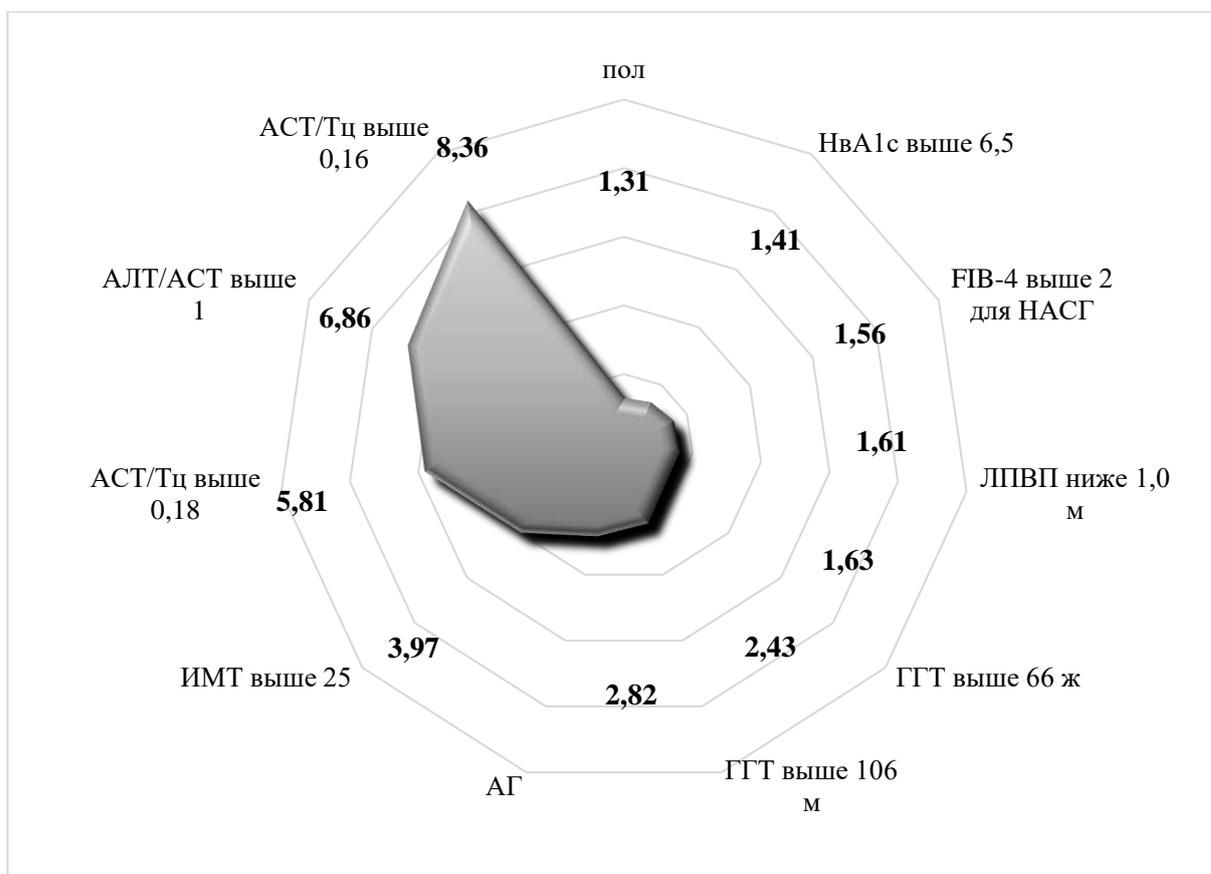


Рисунок 2. Важные факторы риска развития неалкогольного стеатогепатита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

По данным литературы, соотношение АСТ/Тц выше 1,54 соответствует НАСГ. При попытке связать соотношение АСТ/Тц для выявления НАЖБП на этапе НАС мы не получили положительных результатов. Корреляция данного коэффициента с результатами NAFLD score составила 0,27, с результатами шкалы FIB-4 – 0,78. Однако последняя шкала (FIB-4) позволила выявить только случаи выраженного НАСГ. Далее мы провели анализ данных коэффициента АСТ/Тц по перцентильям:

Таблица 1

Перцентили коэффициента АСТ/Тц в зависимости от наличия и стадии НАЖБП у пациентов с СД 2 типа.

перцентиль	нет НАЖБП	НАС	НАСГ
3	0,033	0,038	0,092
5	0,038	0,041	0,098
10	0,043	0,046	0,109
25	0,057	0,058	0,124
50	0,083	0,076	0,173
75	0,108	0,102	0,223
90	0,181	0,128	0,342
95	0,233	0,154	0,477
97	0,300	0,163	0,753

Для НАС 97-й перцентили соответствует значение АСТ/Тц 0,163, поэтому мы предлагаем в качестве этапа экспресс-диагностики НАСГ использовать коэффициент АСТ/Тц, при этом в качестве порогового значения для пациентов с СД 2 типа принять 0,163.

В пятой главе диссертации «Оценка функционального состояния печени и маркеров воспаления у больных сахарным диабетом 2 типа с НАЖБП на фоне приема ингибиторов НГЛТ 2 типа» приводятся результаты интегрального анализа факторов риска развития нарушения толерантности к исследованию влияния ингибитора НГЛТ 2 типа - эмпаглифлозин (Джардинс, Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ) при ежедневном приеме в дозе 25 мг в течение 12 недель на функцию печени у пациентов СД 2 типа и НАЖБП, находящихся на стационарном лечении в РСНПМЦЭ в 2019-2020 гг.

Критериями включения являлись наличие диагностированного СД 2 типа, отсутствие достижения целевой гликемии на монотерапии метформином, наличие подтвержденной НАЖБП.

Критериями исключения являлись наличие хронической болезни почек (СЗА2 и выше), наличие инфекции мочевыводящих путей, острые осложнения СД 2 типа, наличие сердечно-сосудистых катастроф на момент госпитализации.

Для исключения влияния метформина на изучаемые показатели, в качестве контрольной группы мы обследовали 30 пациентов, которым в связи с недостижением целевых значений гликемии на фоне приема метформина к терапии были добавлены препараты сульфонилмочевины.

Всего было проведено наблюдение за 33 пациентами, получавшими метформин в сочетании с эмпаглифлозином, из них 21 мужчина (64), 12 – женщины (36%). Средний возраст обследованных составил $51,9 \pm 8,0$ лет, средняя длительность СД $6,9 \pm 2,3$ года. Все пациенты получали монотерапию метформином в средней дозе $1909 \pm 140,0$ мг в сутки, статины и гипотензивную терапию, в которой одним из препаратов был ингибитор АПФ.

Таблица 2

Антропометрические и лабораторно-инструментальные характеристики пациентов исходно и через 12 недель терапии

№	Показатель (ед.изм.)	Группа пациентов на и-НГЛТ и метформине				P	Группа пациентов на ПСМ и метформине				P
		Исходные данные		Данные через 12 недель терапии			Исходные данные		Данные через 12 недель терапии		
		Среднее значение	SD	Среднее значение	SD		Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	
1	Вес (кг)	88,1	14,8	83,8	12,4	<0,001	90,8	9,1	91,0	8,9	0,735
2	ИМТ (кг/м ²)	30,1	4,0	28,7	3,4	<0,001	31,1	2,9	31,2	2,7	0,430

3	ОТ (см)	91,1	11,3	88,1	10,4	<0,001	90,0	11,5	89,9	10,9	0,110
4	ОБ (см)	96,0	11,1	94,9	10,6	<0,001	95,9	10,9	95,1	10,7	0,119
5	САД (мм рт.ст.)	132,6	18,1	122,4	11,5	<0,001	135,8	16,5	133,9	8,1	<0,001
6	ДАД (мм рт.ст.)	84,5	9,2	76,6	7,0	<0,001	79,1	12,1	78,5	3,6	0,259
7	ЧСС в покое (уд в мин)	80,9	8,7	75,0	5,9	<0,001	79,5	7,5	78,3	3,3	0,649
8	Гликемия натощак (ммоль/л)	9,4	3,1	7,3	1,5	<0,001	8,5	2,5	7,1	0,8	<0,001
9	Поспрандиальная гликемия (ммоль/л)	11,3	3,3	8,9	1,2	<0,001	9,1	0,9	7,8	0,9	<0,001
10	НВА1с (%)	9,2	1,5	7,8	0,9	<0,001	8,9	0,7	8,3	0,6	<0,001
11	Гемоглобин (г/л)	133,2	14,3	133,3	8,6	0,575	129,7	12,5	128,2	11,4	0,317
12	Тромбоциты (*10 ⁹ /л)	263,9	75,6	265,8	55,8	0,001	265,1	54,8	263,2	48,7	0,377
13	АЛТ (ед/л)	38,2	24,1	30,1	13,2	<0,001	33,4	21,3	33,5	20,9	0,438
14	АСТ (ед/л)	29,9	16,1	25,7	10,3	<0,001	30,5	16,0	30,4	15,7	0,578
15	ГГТ (ед/л)	53,3	33,3	44,8	26,9	<0,001	50,3	33,3	50,2	34,2	0,668
16	Общий холестерин (ммоль/л)	4,9	1,3	4,5	0,9	<0,001	5,6	0,9	5,6	0,7	0,078
17	Триглицериды (ммоль/л)	2,7	1,6	2,3	1,1	<0,001	2,7	1,2	2,7	1,1	0,123
18	ЛПВП (ммоль/л)	1,11	0,62	1,17	0,52	<0,001	1,1	0,3	1,1	0,2	0,018
19	ЛПНП (ммоль/л)	2,30	0,92	2,08	0,82	<0,001	3,1	1,0	3,1	0,8	0,987
20	ЛПОНП (ммоль/л)	1,32	0,8	1,17	0,67	<0,001	1,2	0,6	1,2	0,5	0,009
21	Щелочная фосфатаза (ед/л)	259,2	69,3	253,7	70,7	<0,001	231,7	58,8	231,6	56,7	0,852
22	Креатинин (мкмоль/л)	82,4	20,4	75,9	16,3	<0,001	77,6	13,7	77,5	11,6	0,590
23	рСКФ (мл/мин/1,73м ²)	86,3	17,2	91,6	16,1	<0,001	84,9	12,8	84,8	12,3	0,439
24	Ферритин (пг/мл)	246,3	153,2	214,5	128,0	<0,001	265,1	122,9	265,7	112,3	0,149
25	СРБ (ед)	5,6	2,8	3,5	1,8	<0,001	5,7	2,1	5,7	2,1	0,862
26	Фибриноген (г/л)	3,3	0,8	2,7	0,6	<0,001	3,2	0,9	3,1	0,9	0,225
27	Интерлейкин-6 (пг/мл)	8,1	5,4	5,6	3,8	<0,001	5,4	1,9	5,3	3,5	0,613
28	НОМА-ИР	8,4	4,7	5,5	2,2	<0,001	5,7	1,8	5,7	2,2	0,966
29	Коэффициент стеатоза (S) по	304,7	42,8	288,4	43,5	<0,001	305,3	46,7	305,0	47,9	0,120

	результатам эластографии, дб/м										
30	Коэффициент фиброза (F) по результатам эластографии, кПа	8,5	2,8	7,5	2,3	<0,001	8,5	2,6	8,5	2,4	0,382
31	Счет по шкале FIB-4	1,1	0,5 7	0,99	0,3 6	<0,001	1,27	0,4 4	1,27	0,4 5	0,564
32	Счет по шкале NAFLD	-0,97	1,0 7	-1,20	0,8 3	<0,001	-0,39	0,9 8	-0,41	0,8 6	0,028

Как видно из таблицы, обследованные нами пациенты имели несколько компонентов метаболического синдрома. Избыточный вес или ожирение имели 30 пациентов (92%). Все пациенты принимали антигипертензивные препараты, но при этом 5 пациентов (15%) не достигали целевых уровней артериального давления. Показатель HbA1c был выше целевых значений (7%) у 29 пациентов (88%), 27 пациентов (82%) имели гликемию натощак выше 6,1 ммоль/л, у 19 (58%) постпрандиальная гликемия превышала 10,0 ммоль/л.

Ферменты печени были незначительно повышены или соответствовали верхней границе нормы. Липидный спектр соответствовал атерогенной дислипидемии.

Такие показатели воспаления, как СРБ, интерлейкин-6, фибриноген были умеренно повышены. Средний уровень ферритина составил 246,3 пг/мл.

Заслуживает внимания высокий уровень индекса НОМА-ИР у пациентов (8,4±4,7), что соответствует данным литературы и вполне объясняется ролью стеатоза в формировании и поддержании инсулинорезистентности печени и других тканей. Коэффициенты стеатоза и фиброза соответствовали неалкогольному стеатозу у 32 пациентов и стеатогепатиту у одного пациента, что подтверждалось данными шкал FIB-4 и NAFLD.

Уменьшение веса на фоне приема препаратов ингибиторов НГЛТ 2 типа описано в литературе и объясняется не только потерей объема внеклеточной жидкости, но и уменьшением висцеральной жировой массы [14], что подтверждается достоверным уменьшением охвата талии, бедер и ИМТ и в нашем исследовании.

Даже 3% снижения веса достаточно для обратного развития стеатоза. В случае наличия баллонной трансформации гепатоцитов и признаков воспаления, необходимо снижение веса в 5% и более. Для лечения НАСГ необходимо снизить вес на 7% и более, а в случае фиброза – на 10% и более от исходного. В нашем исследовании мы наблюдали снижение веса на 4,9% от исходного, что существенно для столь короткого периода наблюдения.

Что касается абсолютных значений, по данным литературы, снижение веса на фоне приема ингибиторов НГЛТ 2 типа происходит в среднем на 3 кг. В течение первых 4 недель приема препарата теряется вода и электролиты, а в последующем потеря веса происходит преимущественно за счет жировой

массы. Наши результаты показали достоверное снижение веса на 4,3 кг, что соответствует данным литературы.

При применении ингибиторов НГЛТ 2 типа у пациентов с НАЖБП возможно некоторое усиление аппетита за счет потери калорий с мочой. В нашем исследовании мы не наблюдали усиления аппетита и увеличения порции потребляемой пищи.

Как и в исследованиях других авторов (Akuta, Arase), параллельно со снижением гликемии мы наблюдали снижение уровня инсулина, что существенно снижает синтез жиров в печени *de novo*.

Интересно, что в альфа-клетках островков поджелудочной железы НГЛТ 2 типа снижает внутриклеточное содержание глюкозы, что является важным сигналом высвобождения глюкагона. Подавление НГЛТ 2 типа приводит к повышению секреции глюкагона, что в итоге стимулирует β -окисление жирных кислот и вызывает сдвиг метаболизма от углеводного к жирнокислотному, что также снижает содержание триглицеридов в печени. Итак, основным механизмом снижения содержания жиров в печени под действием ингибиторов НГЛТ 2 типа является уменьшение синтеза липидов *de novo* за счет снижения уровня гликемии и инсулина и повышение бета-окисления жирных кислот.

Оказывается, если число рецепторов к глюкагону снижено, это с одной стороны приводит к улучшению контроля гликемии при СД 2 типа, с другой значительно повышает уровень АЛТ и содержание жира в печени. Поэтому потенциальным механизмом снижения содержания жиров в печени под влиянием ингибиторов НГЛТ 2 типа может быть именно воздействие посредством повышения уровня глюкагона.

Другим потенциальным механизмом воздействия ингибиторов НГЛТ 2 типа может быть усиление метаболизма ЛПОНП, однако этот факт был показан на крысах и еще не доказан у людей (Bonner). В нашем исследовании мы наблюдали достоверное снижение уровня атерогенных фракций липидного спектра и повышение уровня ЛПВП в течение 12 недель приема эмпаглифлозина.

В анализе, объединившем данные четырех трайловых исследований третьей фазы влияния эмпаглифлозина на параметры гликемии и сердечно-сосудистые факторы риска (Hush) показано недостоверное повышение уровня холестерина ЛПВП, ЛПНП и триглицеридов при применении эмпаглифлозина без изменения в соотношении ЛПНП к ЛПВП.

Данные исследований, проведенных на лабораторных животных, в плане динамики показателей липидного спектра на фоне и-НГЛТ 2 типа разнородны. Так, Yu T. и соавт. не получили повышения уровня ЛПНП у мышей, получавших канаглифлозин.

Basu D. и соавт. связывают повышение уровня ЛПНП натошак у мышей со стрептозоцин-индуцированным диабетом со снижением экспрессии гена белка рецептора ЛПНП в печени, что приводит к замедлению утилизации ЛПНП в печени.

Liu Y. и соавт., в свою очередь, показали снижение уровня триглицеридов, общего холестерина и ЛПНП у мышей ApoE^{-/-} без статистически значимого изменения уровня ЛПВП.

Исследования, изучавшие эффективность и безопасность применения ингибиторов НГЛТ 2 типа у людей, показали существенное снижение уровня АЛТ (Errikson). Сначала этот эффект связывали со снижением массы тела и уровня гликированного гемоглобина HbA1c. Однако дальнейшие исследования показали, что снижение уровня печеночных ферментов может происходить и независимо от изменения веса тела. Кроме того, было показано, что снижение веса при применении ингибиторов НГЛТ 2 типа не такое уж и большое и быстро достигает плато. Поэтому было предположено, что снижение уровня печеночных ферментов связано с описанными нами выше механизмами.

В небольшом исследовании среди 24 пациентов, у которых несмотря на терапию агонистами рецепторов ГПП-1 или ингибиторами ДПП-4 сохранялся повышенный уровень АЛТ, добавление к терапии ингибиторов НГЛТ 2 типа (в данном исследовании – ипраглифлозин) приводило к существенному снижению уровня АЛТ и результатов вычислений по шкале FIB-4 у примерно половины пациентов независимо от исходного лечения (Komiyu).

В нашей работе показатели печеночных ферментов достоверно снизились на фоне приема эмпаглифлозина, что так же отразилось на динамике расчетных показателей шкал FIB-4 и NAFLD.

Исследование, в котором изучался потенциальный эффект ингибитора SGLT2 ипраглифлозина на НАЖБП у пациентов с СД 2 типа, показало, что уже после 4 недель терапии наряду со снижением уровней гликемии, инсулина, степени инсулинорезистентности, происходило снижение уровня маркеров воспаления и повреждения печени, в частности, фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина 6. Похожие результаты были показаны для дапаглифлозина – у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП показано снижение уровня маркеров оксидативного стресса (миелопероксидаза и ROS).

Полученные нами результаты по снижению СРБ, фибриногена и интерлейкина-6 также предполагают уменьшение воспаления и прогрессирования фиброза на фоне применения эмпаглифлозина.

Применение канаглифлозина приводило к уменьшению результатов вычисления индекса FIB-4 и уровня ферритина – маркера окислительного стресса печени, что предполагает уменьшение степени фиброза печени. В нашем исследовании уровень ферритина также достоверно ($p < 0,001$) снизился на 31,7 ед.

В исследовании, изучавшим влияние дапаглифлозина на течение НАЖБП у пациентов с СД 2 типа, наблюдалось снижение уровня повреждения гепатоцитов и фактора роста фибробластов 21 на фоне приема дапаглифлозина (Lee). Поскольку золотым стандартом диагностики НАЖБП является биопсия, резонно было бы оценить гистологические изменения на фоне приема ингибиторов SGLT2. Однако инвазивность данной процедуры ограничивает ее применение в рутинной клинической практике. В нашей работе мы не

определяли фактор роста фибробластов 21 и не проводили биопсию печени. Однако японские исследователи провели целую серию биопсий печени на фоне приема канаглифлозина в течение 24 недель. Авторы показали статистически достоверное улучшение гистологической картины НАСГ вплоть до исчезновения признаков НАС (1 пациент) и сдвига до начальных гистологических изменений (у 4 пациентов).

Динамика уровней креатинина и СКФ в нашем исследовании подтверждает безопасность применения препарата и некоторый нефропротективный эффект, который проявляется при достаточно коротком периоде наблюдения.

Итак, терапевтические опции лечения НАЖБП направлены на различные механизмы патогенеза, и применение ингибиторов SGLT2 представляется одним из эффективных и патогенетически обоснованных методов лечения НАЖБП у пациентов с СД 2 типа. Мы предлагаем применение ингибиторов SGLT2 в качестве препарата выбора в комбинации с терапевтическими дозами метформина при лечении пациентов с СД 2 типа и НАЖБП.

ВЫВОДЫ

По результатам диссертационной работы «изучения неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете 2 типа, влияние и-НГЛТ 2 типа на функцию печени» на соискание учёной степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам можно сделать следующие выводы:

1. Среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа, обратившихся с целью планового стационарного лечения, 56,9% имели НАЖБП, в них числе 43,6% имели неалкогольный стеатоз, 13,3% - неалкогольный стеатогепатит (из них 90% с фиброзом от F2 до F4, подтвержденным при фибросканировании).

2. F критерий по результатам фибросканирования у пациентов с СД 2 типа в нашем исследовании показал достоверную корреляцию средней силы только со шкалой FIB-4 из известных неинвазивных шкал оценки степени фиброза печени при НАЖБП.

3. Соотношение АЛТ/АСТ выше 1, а также АСТ/Тц выше 0,163 может служить показателем наличия НАСГ.

4. На основании проведенного многофакторного анализа было получено, что значимыми факторами, определяющими риск развития НАС, являются ТГ выше 1,7 ммоль/л, ферритин выше 400 ммоль/л для мужчин, NAFLD счет выше 2 баллов, ИМТ выше 25 кг/м², АСТ/Тц выше 0,18. Значимыми факторами, определяющими риск развития НАСГ, являются мужской пол, ЛПВП ниже 0,9 ммоль/л для мужчин, НВА1с выше 6,5%, ГГТ выше 66 для женщин, результаты FIB-4 выше 2 баллов, ГГТ выше 106 для мужчин, наличие артериальной гипертензии, счет по шкале NAFLD выше 2 баллов, ИМТ выше 25 кг/м², АЛТ/АСТ выше 1 и АСТ/Тц выше 0,163.

5. На фоне приема ингибитора SGLT 2 типа эмпаглифлозин пациентами с СД 2 типа и НАЖБП в течение 12 недель наблюдалось не только достоверное снижение веса тела, охвата талии, систолического и диастолического АД,

индекса НОМА-ИР, АЛТ, АСТ, ГГТ и щелочной фосфатазы, но и коэффициентов стеатоза и фиброза печени, ферритина, С-реактивного белка, фибриногена и интерлейкина 6, уровня ОХ, ТГ, ЛПНП и ЛПОНП и повышение уровня ЛПВП.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF ENDOCRINOLOGY NAMED AFTER
ACADEMICIAN Y.KH. TURAKULOV**

SADIKOVA DILDORA SHUKHRATILLAEVNA

**NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN TYPE 2 DIABETES
MELLITUS: THE EFFECT OF SGLT-2 INHIBITORS ON LIVER
FUNCTION**

14.00.03- Endocrinology

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

TASHKENT – 2021

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2020.4.PhD/Tib1350.

The dissertation was completed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Endocrinology named after V.I. Academician Ya.Kh. Turakulov.

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

Scientific adviser:

Khaidarova Feruza Alimovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Daminova Lola Turgunpulatovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Yurmanova Yulduz Mahkamovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Samarkand State Medical Institute

The defense of the dissertation will take place on «5th» November 2021, at 15:00 at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. 798), (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «21» October 2021 year.

(mailing report №. 2 on «21» October 2021 year).



A.G. Gadaev

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

D.A. Nabieva

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

S.I. Ismailov

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research: to study the effect of SGLT-2 inhibitors on liver function in NAFLD patients with type 2 diabetes.

The object of the study was 360 patients with type 2 diabetes mellitus, 157 fatty hepatosis and type 2 diabetes, 48 patients with non-alcoholic steatohepatitis who received inpatient treatment in the clinic of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology.

The scientific novelty of the study is as follows:

The prevalence of liver diseases and the specificity of clinical forms in type 2 diabetes mellitus are based on the basis of a questionnaire survey for complex screening with the inclusion of clinical and laboratory parameters;

correlation analysis of anthropometric parameters and laboratory data revealed a relationship between glycemia and dyslipidemia in cases of NAS and NASH in type 2 diabetes mellitus;

It has been proven that inflammatory indicators as a prognostic marker of the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes;

In the treatment of liver disease in type 2 diabetes, the efficacy and safety of treatment with SGLT-2 inhibitors has been evaluated and proven to reduce the symptoms of the disease.

Implementation of the research results. Based on the scientific results obtained on the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus and the assessment of the effect of SGLT-2 inhibitors:

approved the methodological recommendation "algorithm for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus", developed on the basis of the results obtained for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus (Certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-d / 426 dated May 25, 2021). This methodological recommendation made it possible to improve the system of diagnostics and effective treatment of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus;

scientific results of the study of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus, the effect of SGLT-2 inhibitors on liver function have been introduced into the clinical practice of the healthcare system, in particular, the Republican Specialized Endocrinological Scientific and Practical Medical Center, endocrinological dispensaries of Samarkand and Kashkadarya regions (Reference of the Ministry Healthcare of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-z / 202 dated June 23, 2021). The introduction of the obtained scientific results into practice made it possible to carry out early diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus, to predict the risk and severity of the development of the disease, while preventing disability and improving the quality of life of patients.

The structure and volume of the dissertation. The content of the dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, a list of used literature. The volume of the thesis was 124 pages.

ЭЪЛОН КИЛИНГАН ИШЛАР РУЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Хайдарова Ф.А., Садикова Д.Ш., Алиева А.В. Интегральный анализ факторов риска развития неалкогольного стеатоза // Журнал биомедицины и Практики. – Ташкент, Узбекистан - 2021, - №3(6), С. 528-534 (14.00.00; №24)

2. Khaydarova F.A., Sadykova D.Sh., Yesimova D.M., Alieva A.V. Possibilities of therapeutic intervention in non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: role of SGLT-2-inhibitors // Journal of research in health science. - 2020, Volume 7-8, Issue 4, P. 26-46 (14.00.00; the Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 2020: 6.224)

3. Хайдарова Ф.А., Садикова Д.Ш., Есимова Д.М. Построение компьютерной модели диагностики и мониторинга лечения неалкогольной жировой болезни печени // Узбекский медицинский журнал. – Ташкент, Узбекистан – 2021, - №2, С.9-14 (14.00.00; №8)

4. Sadykova D.Sh., Khaydarova F.A. What is the profile of patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease? // European journal of pharmaceutical and medical research. - 2020, Volume 7, Issue 11 (14.00.00; the Scientific Journal Impact Factor (SJIF) 6.222)

5. Хайдарова Ф.А., Садикова Д.Ш., Есимова Д.М., Султанова Ф.Т., Муминова С.У. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: актуальность проблемы // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. Специальный выпуск сборника материалов посвящен научно-практической конференции «Сахарный диабет XXI века. Глобальные проблемы, локальное решение». - Ташкент, Узбекистан - 2019, С.111-114 (14.00.00; №13)

II бўлим (II часть; II part)

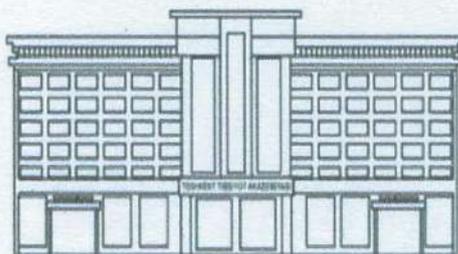
6. Садикова Д.Ш. Факторы риска развития неалкогольной жировой болезни печени у пациенток с сахарным диабетом 2 типа // Узбекистон олимлари ва ёшларининг инновацион илмий-амалий тадқиқотлари, Ташкент. - май 2021, № 28(31 мая). - С.11

7. Khaydarova F.A., Sadykova D.Sh. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: Diagnostic methods // 22nd European Congress of Endocrinology (online). - September 2020 Volume 70, Abstract, AEP414

8. Sadykova D.Sh., Yesimova D.M., Muminova D.Sh. Cardiovascular Comorbidities Among Patients with NAFLD and Type 2 Diabetes Mellitus // 18 th WCIRDC (online). - December 3-6, 2020

9. Хайдарова Ф.А., Садикова Д.Ш. Фиброскан в диагностики стадии фиброза при неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2 типа // Журнал Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, Узбекистан - 2020, №1.1(117), С.206-207

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 20 октября 2021 года
Объем – 2,8 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1198-2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru