В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

UDK: 616.61-036.12:616.12-008.331.1:616-008.9

BUYRAKLARNING SURUNKALI KASALLIGI PROGRESSIYASIDA ENDOTELIAL FUNKSIYANING AHAMIYATI

Daminov Botir Turg‘unpulatovich - t.f.d., professor
Respublika ixtisoslashtirilgan nefrologiya va buyrak transplantatsiyasi ilmiy-amaliy tibbiyot markazi (Toshkent, O‘zbekiston)
Baxtiyorova Umida Alisher qizi - assistent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya: *Dislipidemiya fonida surunkali buyrak kasalligi (SBK) progressiyasi xavfini aniqlashda endotelial disfunktsiya omillarining ahamiyatini baholash. SBK va dislipidemiya belgilari mavjud bemorlarda yuqori kardiovaskulyar xavf kuzatiladi, bu esa qon tomirlar endoteliysi funksiyasining buzilishi bilan bog‘liq umumiy patogenetik mexanizmlar bilan izohlanadi. Surunkali buyrak kasalligining dastlabki bosqichlarida endotelial disfunktsiyaning rivojlanishi va progressiyasida ADMA muhim o‘rin tutadi, bunda asosiy patogenetik mexanizm sifatida qon tomir devorining aterosklerotik qayta shakllanishi namoyon bo‘ladi. ADMA konsentratsiyasining ishonchli darajada oshishi aniqlangan bo‘lib, bu ko‘rsatkichni kasallikning erta bosqichlari patogenezida ishtirok etuvchi omillardan biri sifatida baholash imkonini beradi.*

Kalit so‘zlar: *surunkali buyrak kasalligi, dislipidemiya, endotelial disfunktsiya, assimetrik dimetilarginin.*

THE ROLE OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Daminov Botir Turghunpulatovich - D.M.Sc., professor
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Nephrology and Kidney Transplantation (Tashkent, Uzbekistan)
Bakhtiyorova Umida Alisher kizi - assistant
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract: *The study aimed to determine the significance of endothelial dysfunction factors in assessing the risk of chronic kidney disease (CKD) progression in the presence of dyslipidemia. Patients with CKD and manifestations of dyslipidemia have a high cardiovascular risk associated with common pathogenetic mechanisms of vascular endothelial dysfunction. In the early stages of CKD, ADMA plays a key role in the development and progression of endothelial dysfunction, while the leading pathogenetic mechanism is atherosclerotic remodeling of the vascular wall. A significant increase in ADMA concentration was identified, allowing this marker to be considered one of the factors involved in the pathogenesis of the early stages of the disease.*

Keywords: *chronic kidney disease, dyslipidemia, endothelial dysfunction, asymmetric dimethylarginine.*

ЗНАЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Даминов Ботир Тургунпулатович - д.м.н., профессор
Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра нефрологии и трансплантации почки (Ташкент, Узбекистан)
Бахтиёрова Умида Алишер кизи - ассистент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Резюме: *определение значения факторов дисфункции эндотелия в определении риска прогрессирования ХБП на фоне дислипидемии. Пациенты с ХБП и проявлениями дислипидемии имеют высокий кардиоваскулярный риск, что связано с общими патогенетическими механизмами нарушения функции эндотелия сосудов. На ранних этапах хронической болезни почек ключевое значение в развитии и прогрессировании эндотелиальной дисфункции принадлежит АДМА, при этом ведущим патогенетическим механизмом выступает атеросклеротическое ремоделирование сосудистой стенки. Было выявлено достоверное повышение его концентрации, что позволяет рассматривать данный показатель как один из факторов, вовлечённых в патогенез ранних стадий заболевания.*

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, ассиметричный диметилагинин.*

Bugungi kunda surunkali buyrak kasalligining tarqalishi gipertoniya kasalligi va yurak ishemik kasalligi kabi ijtimoiy ahamiyatga ega yurak-qon tomir kasalliklari bilan tenglashib bormoqda. NHANES tadqiqoti ma'lumotlariga ko'ra, buyrak funksiyasi buzilishlari umumiy populyatsiyada taxminan 13,1% ni tashkil etadi [3], bunda har o'ninchi odamda buyrak shikastlanishi belgilari va/yoki glomerulyar filtratsiya tezligining pasayishi aniqlanadi [14].

Buyrak disfunktsiyasining rivojlanishi va progressiyasi mexanizmlari haqidagi zamonaviy qarashlar endoteliy funksiyasi buzilishining ahamiyatiga katta e'tibor qaratadi [4, 6]. SBK progressiyasining muhim omillaridan biri endoteliya bog'liq vazodilatatsiyaning buzilishi hisoblanadi. Bu holat ko'p jihatdan endotelin-1 (ET-1) ishlab chiqarilishi bilan bog'liq bo'lib, uning sintezi qon oqimi siljish kuchlanishining kamayishi, tomir devorining cho'zilishi, to'qima gipoksiyasi, angiotenzin-II, insulin, glyukokortikoidlar, giperagregatsiya omillari (tromboksan A2), yallig'lanish mediatorlari (interleykin-1), o'sish omillari (transformatsiyalovchi o'sish omili β1) va boshqa omillar bilan rag'batlantiriladi.

Endotelial disfunktsiyaning qon tomirlar shikastlanishidagi roli kardiorenal kontinuumning muhim bo'g'ini sifatida qaraladi. Zamonaviy ma'lumotlar mikroalbuminuriyaning nafaqat buyraklarning patologik jarayonga jalb etilganligi belgisi, balki mayda qon tomirlarning umumiy shikastlanish darajasi hamda asoratlar va noqulay oqibatlar rivojlanishi xavfini aks ettiruvchi marker ekanligini ishonchli tarzda ko'rsatmoqda.

Tadqiqot maqsadi: dislipidemiya fonida SBK progressiyasi xavfini aniqlashda endotelial disfunktsiya omillarining ahamiyatini baholash.

Materiallar va tadqiqot usullari

Tadqiqotga I–IIIA bosqichdagi surunkali buyrak kasalligi (SBK) bilan og'rigan 105 nafar bemor (59 erkak va 46 ayol) jalb qilindi. Bemorlarning yoshi 19 dan 60 yoshgacha bo'ldi. Qon zardobidagi assimetrik dimetilarginin (ADMA) konsentratsiyasining boshlang'ich ko'rsatkichlariga qarab barcha bemorlar ikki guruhga bo'lindi:

• 1-guruh — ADMA darajasi past (<100 ng/ml) bo'lgan I–IIIA bosqichdagi SBK bilan og'rigan 44 nafar bemor;

• 2-guruh — ADMA darajasi yuqori (>100 ng/ml) bo‘lgan I–IIIA bosqichdagi SBK bilan og‘rigan 61 nafar bemor.

Tadqiqotdan IIIb–V bosqichdagi SBK (hisoblangan glomerulyar filtratsiya tezligi <30 ml/min/1,73 m^2), proteinuriya >2,0 g/sutka, buyrak genezli gematuriya, malign va simptomatik arterial gipertenziya (AG), anamnezida og‘ir yurak-qon tomir asoratlari mavjud bo‘lgan bemorlar, tizimli autoimmun kasalliklar, jigar kasalliklari (alkogolsiz yog‘li jigar kasalligidan tashqari), endokrinopatiyalar (qandli diabetdan tashqari), shuningdek alkogolni suiiste’mol qiluvchi bemorlar chiqarib tashlandi. Alkogolga qaramlik umumqabul qilingan testlar — CAGE so‘rovnomasi, PAS anketasi va LeGo shkalasi yordamida baholandi.

Klinik tekshiruv standart usulda arterial bosimni o‘lchash, qorin bo‘shlig‘i va buyraklarning ultratovush tekshiruvini o‘z ichiga oldi. Albuminuriya (AU) sutkalik siydikda miqdoriy usulda (immunoturbidimetriya) baholandi. Glomerulyar filtratsiya tezligi CKD-EPI formulasi bo‘yicha hisoblandi, SBK esa KDOQI (2002, 2010-yil modifikatsiyasi) mezonlari asosida tashxis qilindi.

Qondagi assimetrik dimetilarginin (ADMA) miqdori Competitive ELISA usuli yordamida, Elabscience ADMA ELISA Kit tijorat to‘plamidan foydalangan holda aniqlandi. Qon zardobidagi L-selektin (CD62L) darajasi immunoferment tahlil (ELISA)ning “sandwich” usuli orqali o‘lchandi. L-selektin konsentratsiyasi kalibrlash egri chizig‘i asosida (ng/l) hisoblandi. S-reaktiv oqsil (SRO/CRP) venoz qon zardobida yuqori sezgir immunokimyoviy usul (hsCRP) yordamida aniqlandi.

Endoteliyning vazodvigatel funksiyasi D.S. Celemajer (1992) metodikasi asosida reaktiv giperemiya sinamasi yordamida yelka arteriyasi dopplerografiyasi orqali baholandi [12]. O‘ng yelka arteriyasi diametridagi o‘zgarishlar 7 MGts chastotali chiziqli fazali datchikka ega Acuson 128 (AQSH) ultratovush tizimi yordamida o‘lchandi. Yelka arteriyasi tirsak bukilmasidan 4–5 sm yuqorida uzunlamasına kesimda tripleks rejimida (B-rejim, rangli doppler oqim xaritalash) lokatsiya qilindi. Reaktiv giperemiyadan keyin tomir diametridagi o‘zgarish baholandi. Reaktiv giperemiya fonida arteriyaning boshlang‘ich diametriga nisbatan 10% va undan ko‘proq kengayishi normal reaksiya deb hisoblandi. Vazodilatatsiyaning kamroq darajasi yoki vazokonstriksiya patologik reaksiya sifatida baholandi. Quyidagi ko‘rsatkichlar o‘rganildi:

• **D** — o‘ng yelka arteriyasi diametri, sm

• **D1** — reaktiv giperemiya sinamasidan keyingi arteriya diametri, sm

• **VS** — yelka arteriyasida sistolik qon oqimi tezligi, m/s

• **VD** — diastolik qon oqimi tezligi, m/s

• **Vmean** — yelka arteriyasidagi o‘rtacha qon oqimi tezligi, m/s

• **EZVD** = (D1 − D) / D × 100%

Ma’lumotlarning statistik tahlili Microsoft Excel 2003 va Statistica v.8.0 dasturlari yordamida amalga oshirildi. Guruhlarni taqqoslash uchun parametrik usullar (bir faktorli dispersion tahlil) qo‘llanildi. Belgilar o‘rtasidagi bog‘liqlikni baholash uchun korrelyatsion tahlil (Spirman rang korrelyatsiya koeffitsienti) va chiziqli regressiya tahlili o‘tkazildi.

Tadqiqot natijalari va muhokama.

Tadqiqot natijalari ADMA konsentratsiyasi ko‘rsatkichlari bo‘yicha guruhlar o‘rtasida ishonchli farqlar mavjudligini ko‘rsatdi (p<0,001). Shu bilan birga, I–IIIA bosqichdagi SBK bilan og‘rigan bemorlarda ADMA qiymatlariga qarab yallig‘lanish markerlari — S-reaktiv oqsil (SRO/CRP) hamda L-selektin darajalarida ham sezilarli farqlar aniqlandi. Xususan, SRO va L-selektin ko‘rsatkichlari mos ravishda 25,9% va 24,6% ga yuqori bo‘lib, bu farqlar yuqori ishonchlilikka ega edi (p<0,001). Ushbu natijalar yallig‘lanish omillari SBK rivojlanishi va progressiyasida muhim o‘rin tutishini tasdiqlaydi.

Buyraklarning funksional holatini tavsiflovchi asosiy ko‘rsatkichlarda ham sezilarli farqlar kuzatildi. Jumladan, albuminuriya (AU) ≥30 mg/sut bo‘lgan holatlar 22 nafar (25,6%) bemorda, proteinuriya >300 mg/sut esa 11 nafar (12,8%) bemorda aniqlangan. ACR ko‘rsatkichi ham guruhlar o‘rtasida yuqori ishonchli farqqa ega bo‘lib, tafovut 75,4% ni tashkil etdi (p<0,001). Qon zardobidagi ADMA konsentratsiyasiga qarab I–IIIA

bosqichdagi SBK bilan og‘rigan bemorlar glomerulyar filtratsiya tezligi ko‘rsatkichlari — GFTKr va GFTtsS bo‘yicha ham mos ravishda 16,5% (p<0,001) va 17,6% (p<0,01) farq qilgan. 1- va 2-guruh bemorlarida kreatinin va sistatin C konsentratsiyalari ham sezilarli darajada farq qilib, mos ravishda 16,4% (p<0,001) va 22,6% (p<0,01) ni tashkil etdi.

1-jadval

I–IIIA bosqichdagi SBK bilan og‘rigan bemorlarda buyrak funksional holati ko‘rsatkichlari

Ko‘rsatkichlar	1-guruh (n=34)	2-guruh (n=52)
ADMA, ng/ml	115,48±11,64	76,46±17,59***
sL-selectin, ng/ml	1816,5±21,02	2263,1±33,68***
SRO, mg/l	5,82±1,23	7,33±1,51**
Kreatinin, mkmol/l	115,2±13,9	134,3±15,2***
Sistatin C, mg/l	0,98±0,11	1,24±0,12**
GFTKr, ml/min/1,73m^2	78,3±15,62	67,2±13,83***
GFTtsS, ml/min/1,73m^2	75,5±10,05	64,5±9,77**
ACR, mg/g	27,6±11,6	48,4±13,6***

Izoh: *1-guruh ma’lumotlariga nisbatan: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.*

SBKda lipid almashinuvi buzilishlarining eng ko‘p uchraydigan ko‘rinishlaridan biri triglitseridlar (TG) darajasining oshishidir. Gipertriglitseridemiya juda past zichlikdagi lipoproteinlar (JPZLP) konsentratsiyasining ortishi va klirensining kamayishi, shuningdek oraliq zichlikdagi lipoproteinlar to‘planishi bilan bog‘liq. Tadqiqotimiz natijalarida lipid profilining asosiy parametrlarida ham sezilarli farqlar aniqlangan. Jumladan, umumiy xolesterin ko‘rsatkichlari 16,2% ga, TG 12,4% ga oshgan (p<0,01). Past zichlikdagi lipoproteinlar (PZLP/LDL) 11,4% ga oshgan (p<0,01), yuqori zichlikdagi lipoproteinlar (YuZLP/HDL) esa 12,5% ga kamaygan (p<0,05). Ushbu o‘zgarishlar yuqori ADMA qiymatlariga ega 2-guruh bemorlarida aterogenlik koeffitsienti (AK)ning 11,2% ga oshishiga olib kelgan (p<0,01).

2-jadval

SBK bilan og‘rigan bemorlarda lipid almashinuvi ko‘rsatkichlari

Ko‘rsatkichlar	1-guruh (n=34)	2-guruh (n=52)
XS, mmol/l	6,68±0,64	7,76±0,59**
YuZLP, mmol/l	0,85±0,14	0,68±0,13*
PZLP, mmol/l	4,03±0,70	4,79±0,64**
TG, mmol/l	1,97±0,19	2,27±0,24**
AK, sh.b.	4,71±0,75	5,68±0,87**
ApoA-1, mmol/l	1,14±0,23	0,88±0,21***
ApoB, mmol/l	0,91±0,22	1,15±0,26**
ApoB/ApoA1, sh.b.	0,97±0,17	1,18±0,19***

Izoh: *1-guruh ma’lumotlariga nisbatan: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.*

Buyrak funksiyasi pasayishi va endotelial disfunktsiya kuchayishi bilan birga lipoproteinlarning nafaqat miqdoriy, balki sifat jihatdan ham o‘zgarishlari kuzatildi. Uremiya apolipoproteinlar tarkibiga ham ta’sir ko‘rsatib, ApoA-1 darajasining 29,5% ga kamayishi (p<0,001), ApoB ning esa 26,3% ga oshishi

(p<0,01), shuningdek ApoB/ApoA1 nisbatining 26,9% ga o‘zgarishi (p<0,001) qayd etildi.

Endotelial funksiyani o‘rganish natijalari shuni ko‘rsatdiki, I–IIIA bosqichdagi SBK bilan og‘rigan va yaqqol endotelial disfunktsiyaga ega bemorlarda qon oqimi tezligi ko‘rsatkichlari dastlabki ma’lumotlarning o‘zidayoq 1-guruhdan sezilarli farq qilgan. Endotelial disfunktsiya progressiyasi sistolik qon oqimi tezligining sezilarli pasayishi bilan kechib, bu ko‘rsatkich bo‘yicha 1- va 2-guruhlar o‘rtasida 12,6% farq aniqlangan (p<0,05). Reaktiv giperemiya sinamasi natijasida har ikki guruhda sistolik qon oqimi tezligi sezilarli darajada oshgan. 1- va 2-guruhlarda VS1 mos ravishda 35,5% va 44,3% ga oshgan (p<0,001).

Xuddi shunday qonuniyat diastolik (VD) va o‘rtacha qon oqimi tezligi (Vmean) ko‘rsatkichlarida ham kuzatildi. II-guruhda VD0 qiymati 1-guruhga nisbatan 37,9% past bo‘lgan (p<0,001). Dekompresiyadan keyin esa diastolik tezlik har ikki guruhda sezilarli oshgan: 1-guruhda 29,4%, 2-guruhda 28,3% (p<0,001).

Vmean ko‘rsatkichlarini taqqoslash 1- va 2-guruhlar o‘rtasida 17,2% farq mavjudligini ko‘rsatdi (p<0,01). Dekompresiyadan keyin Vmean 1-guruhda 33,7%, 2-guruhda esa 36,5% ga oshgan (p<0,001).

Shunday qilib, endotelial disfunktsiya darajasi reaktiv giperemiya sinamasida aniqlanadigan qon oqimi tezligining sezilarli buzilishlari bilan kechadi. ED progressiyasi yelka arteriyasida sistolik hamda diastolik qon oqimi tezligining pasayishi bilan namoyon bo‘lgan.

Dopplerografiya natijalari turli darajadagi EDga ega bemorlar yelka arteriyasining boshlang‘ich diametri (D0) bo‘yicha sezilarli farq qilmaganligini ko‘rsatdi (p>0,05). Biroq, endotelial funksiyani baholashda tomir devorining qon oqimi tezligidagi o‘zgarishga reaksiyasini tahlil qilish muhim ahamiyatga ega. Reaktiv giperemiya fonida 1-guruhda yelka arteriyasi diametri 10,2% ga oshgan (p<0,05), 2-guruhda esa 7,3% ga oshgan (p>0,05). Bu holat 2-guruh bemorlarida endoteliyga bog‘liq vazodilatatsiyaning buzilganligini ko‘rsatadi.

Reaktiv giperemiyadan keyin tomir diametri (D1) II-guruhda 1-guruhga nisbatan 10,5% past bo‘lgan (p<0,01). Shu bilan birga, ΔD ko‘rsatkichi II-guruhda 50% ga pasaygan (p<0,01). EZVD ko‘rsatkichlarini tahlil qilishda ham 1- va 2-guruhlar o‘rtasida 43,3% farq aniqlangan (p<0,001).

Demak, endotelial disfunktsiya va ADMA darajasining oshishi I–IIIA bosqichdagi SBK bilan og‘rigan bemorlarda tomir reaktivligining sezilarli pasayishiga olib keladi. Endoteliyga bog‘liq vazodilatatsiyaning pasayishida nafaqat yallig‘lanish omillari, balki dislipidemiya darajasi ham muhim rol o‘ynaydi.

ADMA va lipid almashinuvi ko‘rsatkichlari o‘rtasidagi bog‘liqlikni baholash natijasida 1-guruhda umumiy xolesterin (r=0,24; p>0,05), triglitseridlar (r=0,26; p>0,05) hamda YuZLP bilan teskari bog‘liqlik (r=–0,21; p>0,05) aniqlangan. Shu bilan birga ApoA-1 (r=0,37; p>0,05) va ApoB (r=0,42; p<0,01) bilan statistik ahamiyatli korrelyatsion bog‘liqlik mavjud bo‘lgan.

2-guruhda esa ADMA ning PZLP bilan ijobiy korrelyatsiyasi (r=0,37; p<0,05), TG bilan (r=0,48; p<0,001) va YuZLP bilan manfiy korrelyatsiyasi (r=0,59; p<0,001) aniqlangan. Shuningdek, ApoA-1 (r=0,55; p<0,001), ApoB (r=0,51; p<0,01) va EZVD (r=0,49; p<0,01) bilan ham yuqori ishonchli bog‘liqlik qayd etilgan.

ADMA ning yallig‘lanish omillari — SRO va sL-selectin bilan bog‘liqligi har ikki guruhda ham ishonchli bo‘lib, bu markerlarning SBK rivojlanishida ishtirok etishini yana bir bor tasdiqlaydi.

So‘nggi yillardagi tadqiqotlar endotelial disfunktsiya ko‘rsatkichlari yurak-qon tomir asoratlari, nishon organlar shikastlanishi va buyrak yetishmovchiligi rivojlanishining yuqori xavfi bilan bog‘liqligini ko‘rsatmoqda. SBK bilan og‘rigan bemorlarda yurak-qon tomir xavfi komorbid patologiyasi bo‘lmagan shaxslarga nisbatan yuqori hisoblanadi.

Shunday qilib, surunkali buyrak kasalligining dastlabki bosqichlarida endotelial disfunktsiyaning rivojlanishi va progressiyasida ADMA muhim o‘rin tutadi. Asosiy patogenetik mexanizm sifatida qon tomir devorining aterosklerotik qayta shakllanishi namoyon

bo‘ladi. ADMA va HDL o‘rtasidagi teskari korrelyatsiya hamda yallig‘lanish markerlari bilan ijobiy bog‘liqlik ADMA ning aterosklerotik remodeling jarayonlaridagi rolini tasdiqlaydi. Ushbu natijalar buyrak shikastlanishi va tomir devori o‘zgarishlari o‘rtasidagi uzviy bog‘liqlikni ko‘rsatadi hamda SBKning erta bosqichlarida yurak-qon tomir xavflari shakllanishida yallig‘lanish va endotelial disfunktsiyaning yetakchi ahamiyatini tasdiqlaydi.

ADABIYOTLAR

1. Arutyunov G.P., Fomin I.V. Surunkali buyrak kasalligi va yurak-qon tomir xavfi // Kardiologiya. — 2019. — №4. — B. 12–18.

2. Bikbov B.T., Tomilina N.A. Rossiya Federatsiyasida surunkali buyrak kasalligi epidemiologiyasi // Nefrologiya va dializ. — 2020. — T. 22, №1. — B. 6–15.

3. Coresh J., Selvin E., Stevens L.A. va boshq. AQShda surunkali buyrak kasalligi tarqalishi // JAMA. — 2007. — Vol. 298(17). — P. 2038–2047.

4. Zoccali C., Bode-Böger S., Mallamaci F. va boshq. Terminal buyrak yetishmovchiligi bo‘lgan bemorlarda assimetrik dimetilarginin plazma konsentratsiyasi va o‘lim ko‘rsatkichi // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 2113–2117.

5. Böger R.H. Assimetrik dimetilarginin (ADMA): yurak-qon tomir tibbiyotida yangi xavf markeri // Annals of Medicine. — 2006. — Vol. 38(2). — P. 126–136.

6. Vallance P., Leone A., Calver A. va boshq. Surunkali buyrak yetishmovchiligida azot oksidi sintezining endogen ingibitori to‘planishi // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 572–575.

7. Schiffrin E.L. Gipertenziya patogenezida endotelial omillarning roli haqida tanqidiy sharh // Journal of Cardiovascular Pharmacology. — 2001. — Vol. 38. — P. 3–6.