УЎК: 616.379-008.64:616-092.18

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА БУЙРАК ДИСФУНКЦИЯСИ РИВОЖЛАНИШ МЕХАНИЗМЛАРИ ВА УНИ ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯ БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИ

Бахронова Ю.Б.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ЕЁ СВЯЗЬ С ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

Бахронова Ю.Б.

MECHANISMS OF RENAL DYSFUNCTION DEVELOPMENT IN CHRONIC HEART FAILURE AND ITS ASSOCIATION WITH ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

Bakhronova Yu.B.

Тошкент давлат тиббиёт университети

Хроническая сердечная недостаточность – клинический синдром с высоким уровнем смертности и инвалидизации, часто сопровождающийся нарушением функции почек. Современные исследования показывают, что ключевую роль в этом процессе играет эндотелиальная дисфункция. Нарушение нормальной функции эндотелия негативно влияет на ткани сердца и почек через гемодинамический дисбаланс, воспалительные процессы и нарушение вазоактивных веществ. Раннее выявление эндотелиальной дисфункции и меры по её коррекции имеют большое значение не только для сохранения функции почек, но и для улучшения общего клинического состояния пациента и снижения неблагоприятных исходов заболевания.

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, дисфункция почек, эндотелиальная дисфункция, кардиоренальный синдром, расчетная скорость клубочковой фильтрации.*

Chronic heart failure is a clinical syndrome with high mortality and disability rates, often accompanied by renal impairment. Current research shows that endothelial dysfunction plays a key role in this process. Disruption of normal endothelial function negatively impacts cardiac and renal tissue through hemodynamic imbalance, inflammatory processes, and impaired vasoactive substances. Early detection of endothelial dysfunction and measures to correct it are essential not only for preserving renal function but also for improving the patient's overall clinical condition and reducing adverse disease outcomes.

Key words: *chronic heart failure, renal dysfunction, endothelial dysfunction, cardiorenal syndrome, estimated glomerular filtration rate.*

Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) – фақат юрак ишининг пасайиши билан эмас, балки кўплаб органларнинг, айниқса буйраклар функцияси бузилиши билан ҳам кечади. Бу ҳолат КРС сифатида қайд этилиб, беморларда касаллик оқибатининг ёмонлашиши, даволашга резистентлик ва ўлим хавфининг ортиши билан намоён бўлади [14].

2017 йил маълумотларига кўра, дунё бўйича СБК билан касалланганлар сони 697,5 миллион нафардан ошган [4]. Global Burden of Disease (GBD) тадқиқотига кўра, 2019 йилда 18 986 903 та янги СБК ҳолати қайд этилган [17]. СБК юрак қон-томир касалликларининг тезкор ривожланиши ва буйрак етишмовчилигининг охирги босқичига ўтиш хавфини оширади. Ушбу ҳолат оғир асорат бўлиб, кўп ҳолатларда буйрак ўрнини босувчи терапия усуллари (гемодиализ ёки трансплантация)ни талаб этади. Бу эса беморнинг ҳаёт сифатини кескин пасайтиради ва жаҳон саломатлиги учун катта иқтисодий қийинчилик келтиради [12]. 2021 йилда СБК глобал миқёсда ёшга кўра ўтказилган таҳлилларда ўлим кўрсаткичлари бўйича 11-ўринда қайд этилган [3]. СБКнинг катта ижтимоий-иқтисодий долзарблигини ҳисобга олган ҳолда, кўплаб мамлакатлар жамоатчилик огоҳлигини ошириш, профилактика ва интервенция стратегияларини ишлаб чиқиш ҳамда ушбу беморларга кенг қамровли тиббий ёрдам кўрсатиш ташаббусларини амалга оширмоқда [16].

СБК нафақат глобал, балки Ўзбекистон миқёсида ҳам аҳолининг саломатлиги учун муҳим ижтимоий-иқтисодий хавф ҳисобланади. Ўзбекистонда 2020-йилда республика бўйича рўйхатга олинган СБК ҳолатлари сони 118 026 бўлиб, улардан 23773 нафари СБКнинг 5-босқичида бўлган беморларни ташкил этган [11]. 2019- йилда эса СБК билан касалланганлар умумий сони 125 274 нафар бўлган, кейинги йилларда бу кўрсаткич йилма-йил ўсиб бориб, 2024-йилда 213 888 нафарга етган. Бу ҳолат СБК тарқалишининг тез ортиб бораётганлигини кўрсатади [18].

СБК буйрак тузилиши ёки функциясида камида уч ой давомида сақланиб турадиган ва соғлиққа салбий таъсир кўрсатадиган ўзгаришлар сифатида таърифланади. Бу таъриф икки асосий йўналишни қамраб олади: тузилиш ўзгаришлари (масалан, буйраклар поликистози, фиброз, пўсилоқ қисмининг йўқолиши, биопсияда аниқланган гломерулопатия) ва функциянинг бузилиши (асосан ҳисобланган гломеруляр фильтрация тезлиги – ҳГФТ ёки альбуминурия орқали баҳоланади). Ушбу ҳолатнинг ≥3 ой мобайнида сақланиши СБКни ўткир ёки ўткир ости буйрак шикастланишидан фарқ қилади [5].

Аввалги йилларда «сурункали буйрак етишмовчилиги» тушунчаси асосан уремия белгиларини намоён қилган оғир босқичларга нисбатан ишлатилган. Кейинроқ, ҳГФТ аниқ ҳисоблаш имконини берган формулалар (MDRD, CKD-EPI) киритилиши билан клиник ташхис мезонлари кенгайди ва асимптоматик, эрта босқичдаги касалликларни ҳам қамраб олди. Ушбу ўзгариш нефрология соҳасида муҳим янгилик бўлиб, кўплаб беморларда ҳГФТ сақланган ҳолда (G1-G2 босқичлар) альбуминурия, текширувда аномалиялар ёки биопсияда патологик жараёнлар аниқланиш имконияти яратилди. Бу босқичларни эрта аниқлаш профилактик чораларни ўз вақтида кўриш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш ва давомийлигини маълум даражада сақлаш имконини беради [15].

KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes* – “Буйрак касалликлари: глобал натижаларни яхшилаш” ташаббуси) – бу халқаро экспертлар гуруҳи бўлиб, СБК ва унинг бошқа турлари учун диагностика ва даво стандартларини ишлаб чиқиш билан шуғулланади. KDIGO ташаббуси томонидан СБК учун “C-G-A” (Cause-GFR-Albuminuria) классификация тизими таклиф қилинган ва 2024 йилда янгиланган [5].

- cause (C – сабаб): асосий касаллик турини аниқлайди (масалан, диабетик нефропатия, гипертоник нефросклероз, гломерулонефрит, кистоз касалликлар).

- GFR категорияси (G): G1 (≥90 мл/мин/1.73 м^2) дан G5 (<15 мл/мин/1.73 м^2 – буйрак етишмовчилиги) гача.

- альбуминурия категорияси (A): A1 (<30 мг/г креатинин) дан A3 (>300 мг/г креатинин) гача.

Бу мезонлар биргаликда қўлланилганда касалликнинг ривожланиши, юрак қон-томир асоратлари ва ўлим хавфини баҳолаш имконини беради [2]. ҳГФТ асосий кўрсаткич ҳисобланса да, альбуминурия (ёки протеинурия) ҳам ундан кам бўлмаган даражада муҳим прогностик омилдир. Альбуминурия гломеруляр барьернинг ўтказувчанлигини кўрсатади ва СБКнинг терминал босқичга ўтиши ҳамда юрак қон-томир касалликлари билан кучли боғлиқликка эга [6]. Хатто илгаридан “микроальбуминурия” деб аталган кичик ўсишлар ҳам мустақил хавф омили ҳисобланади [10]. Шу билан бирга, анъанавий кўрсаткичларни тўлдирувчи янги биомаркерлар – масалан, тубуляр шикастланиш маркерлари (KIM-1, NGAL), яллиғланиш/фиброзга оид кўрсаткичлар – риск-стратификациясини сезиларли равишда чуқурлаштириши мумкин, бироқ уларни амалиётга жорий этиш учун стандартлаш ва иқтисодий томонлама аҳамиятини асослаш зарур [9].

СБК ягона касаллик эмас, балки турли патологияларни қамраб олган синдром ҳисобланади. Айрим беморлар йиллар давомида асимптоматик бўлиши мумкин (G1-G2 босқичлар), бошқалари эса протеинурия ёки диабет, гипертония каби ҳамроҳ касалликлар орқали эртароқ аниқланади. СБК хавфи нафақат буйрак етишмовчилиги, балки эрта юрак-қон томир ўлимлари билан ҳам боғлиқ. Аксарият беморлар диализ ёки трансплантация босқичига етиб боришдан аввал юрак қон-томир асоратларидан вафот этади [6].

Гемодинамик омиллар СЮЕда буйрак функциясининг ёмонлашишида асосий рол ўйнайди. Юрак насос функциясининг камайиши билан паренхимал органларга, жумладан буйракка етказилаётган қон ҳажми пасаяди – бу ҳГФТни тушишига олиб келади. Бундан ташқари, марказий веноз босимнинг кўтарилиши ва системали веноз стаз ренал перфузияни бевосита пасайтиришга сабаб бўлиб, ренал интерстицияда босимнинг ошиши нефронларда ишемия ва гипоксияни кучайтиради. Веноз стазнинг ренал афферент артериолалар ва гломерулаларга таъсири натижасида нефронларда фиксацияланувчи функционал ва структур ўзгаришлар юзага келади, бу ҳақида кўплаб таҳлиллар мавжуд ва бу жараёнлар КСРнинг гемодинамик йўналишини ташкил қилади [8].

СБК эндотелий дисфункцияси патогенезнинг марказий бўғини бўлиб, у NO биосинтезининг камайиши, оксидловчи стресс ва яллиғланишнинг кучайиши, шунингдек Л-аргинин-NO йўлининг бузилиши билан изоҳланади. Бу каскад вазодилатациянинг сусайиши, тромбогенликнинг ортишига олиб келиб, СБКдаги юқори кардиоваскуляр хавфни шакллантиради. Эндотелий дисфункцияси СБКда бир неча даражада намоён бўлади: (1) функционал даражада – оқим-ўтказувчанлик билан дилатация пасайиши ва пульс тўлқини тезлиги ортиши; (2) биокимёвий даражада – айланма эндотелийга оид адгезия молекулалари (масалан, sICAM-1, sVCAM-1, E-selectin), фон Виллебранд фактори ва бошқа маркерлар ўсиши; (2) патобиологик муҳитда – уремик токсинлар (индоксил сульфат, р-крезил сульфат), РААТ ва эндотелин-1 гиперактивацияси, шунингдек Klotho-FGF23 бузилишлари орқали эндотелиал ўзгаришлар чуқурлашади. Бу ўзгаришлар микросиркуляцияни ёмонлаштириб, нефро-кардиоваскуляр континумда прогрессияни тезлаштиради ва бунинг оқибатида ўлим ҳамда буйрак функциясининг тез пасайиши кузатилади. Қайд этилган механизм ва клиник далиллар СБКда эндотелий дисфункциясини илк босқичдан скрининг қилиш ва модификацияланувчи омилларни шифокорлик қарорларига интеграция қилиш (қон босими/гликемия назорати, РААТ/эндотелин йўлларини мақсадли тормозлаш, оксидловчи стрессни камайтириш, ҳаёт тарзи интервенциялари) зарурлигини таъкидлайди [13]. Оатес ва ҳаммуаллифлар (2022) томонидан берилган маълумотларга кўра, эндотелиал ҳужайралар (ЭҲ) нефропатиянинг илк ва асосий таркибий қисми сифатида қаралиши лозим. Уларнинг зарарланиши фақат микроциркуляция бузилиши билан чегараланиб қолмай, балки бутун ренал тўқимадаги иммун-яллиғланиш каскадини фаоллаштиради. Яъни, ЭҲдаги дисфункция интерлейкин-1β, ЎНО-α ва бошқа цитокинлар таъсирида адгезив молекулалар – ICAM-1 ва VCAM-1 экспрессиясининг кескин ортишига олиб келади. Бу ҳолат иммун ҳужайраларининг эндотелийга ёпишиши ва кейинчалик ренал интерстициал тўқималарга кириб боришини осонлаштиради. Шунинг натижасида маҳаллий иммун жавоб кучайиб, макрофаглар ва Т-лимфоцитлардан яллиғланиш медиаторлари ажралиб чиқади, бу эса фибробластларнинг фаоллашиши ва экстрацеллюляр матрикс компонентларининг ортиқча тўпланишига туртки беради. Клиник жиҳатдан бу жараёнлар интерстициал фиброз ва гломерулосклероз билан намоён бўлиб, улар кўпинча қайтмас морфологик ўзгаришларга олиб келади. Шу сабабли, ICAM-1 ва VCAM-1 каби адгезив молекулалар нафақат патогенездаги муҳим боғин, балки биомаркер сифатида ҳам катта аҳамиятга эга. Масалан, уларнинг юқори даражаси СБК билан оғриган беморларда прогнозни ёмонлашиши, гломеруляр фильтрация тезлигининг пасайиши ва нефросклероз ривожланишининг тезлашиши билан боғлиқлиги кўрсатилган. Муаллифлар таъкидлаганидек, эндотелиал ҳужайраларнинг сигнал йўллари ва улар орқали иммун-яллиғланиш жавобини моду-

ляция қилиш келгусида нефропатияни барвақт ташхислаш, хавфни стратификация қилиш ва индивидуал таргетли даво стратегияларини ишлаб чиқишда устувор йўналиш бўлиб хизмат қилиши мумкин [1].

Лиев ва ҳаммуаллифлар (2020) томонидан олиб борилган тадқиқотда, буйрак касалликлари давомида ЭГнинг бузилиши ренал дисфункциянинг асосий патогенетик омилларидан бири сифатида баҳоланган. Муаллифлар маълумотларига кўра, гликокаликс интралюминал барьер вазифасини бажаради ва унинг яхлитлиги микроциркуляциянинг нормал ҳолатда сақланиши учун жуда муҳим. Бироқ, СБК билан оғриган беморларда уремик токсинлар ва оксидатив стресс таъсирида гликокаликснинг шикастланиши кузатилади. Бу ўзгаришлар капиллярлар ўтказувчанлигининг ошишига, интерстициаль шиш ривожланишига ва тўқималарда механик стресс кучайишига олиб келади. Натижада эндотелиал дисфункция чуқурлашади, яллиғланиш медиаторлари фаоллашади ва фиброз жараёнлари кучаяди. Тадқиқот шуни кўрсатадики, гликокаликс бузилиши нафақат эндотелиал функциянинг йўқотилиши билан, балки уремик токсинлар тўпланиши ва уларнинг ренал прогнозни ёмонлаштирувчи таъсири билан ҳам узвий боғлиқ. Шунинг учун гликокаликс яхлитлигини сақлаб қолиш ва уни ҳимоя қилиш буйрак касалликлари давосида истиқболли терапевтик йўналиш сифатида қаралиши мумкин [7].

КРС молекуляр даражадаги ҳалқа яратади: юракдаги насос функциясининг пасайиши нейрогуморал сигналларни фаоллаштиради, бу сигналлар эса эндотелийни ва ренал капиллярларнинг тузилишини ўзгартиради. Натижада ренал перфузия пасаяди, нефронлар фаолияти бузилади ва токсинлар тўпланади. Бунинг натижасида қайтадан тизимли яллиғланиш ва оксидланишли стресс жараёни кучаяди. Ушбу ҳолатлар ўз навбатида, миокард ремоделлашувини ва эндотелиал зарарланишни янада кучайтиради [19]. Шу ўзаро таъсирлар жиҳатидан КРСни бир органдан иккинчисига таъсир этувчи симптомлар тўплами эмас, балки бир-бирига боғлиқ патофизиологик тармоқ сифатида қараш мақсадга мувофиқдир.

Илмий манбалар ва соғлиқни сақлаш нуқтаи назаридан, глобал миқёсда буйрак саломатлигига эътиборни ошириш зарур. Бунда профилактика, эрта аниқлаш, илмий тадқиқотлар ва сифатли даволаш имкониятларини кенгайтириш муҳим вазифалардан бири ҳисобланади; бу ҳақда жаҳон миқиёсида ишланмалар, шу жумладан глобал буйрак саломатлигига оид йўналишлар тақдим этилган [6].

Юқоридагилардан хулоса қиладиган бўлсак, СЮЕ ва СБК ўртасидаги узвий боғлиқлик фақат клиник белгилар даражасида эмас, балки молекуляр ва патофизиологик механизмлар орқали ҳам чуқур тарзда намоён бўлади. КРС тушунчаси айнан шу икки орган тизими ўртасидаги ўзаро таъсирларни бирлаштириб, касалликнинг кечиши, асоратлари ва прогнозини белгилайдиган марказий тамойил сифатида қабул қилинган. СЮЕда юрак насос функциясининг пасайиши, гемодинамик ўзгаришлар ва нейрогуморал сигналларнинг ортиқча фаоллашиши нефронларда ишемия, гипоксия ва тўқимавий зарарланишга олиб келса, аксинча, ренал дисфункция натижасида тўпланувчи уремик токсинлар ва эндотелийга салбий таъсир этувчи омиллар миокард ремоделлашувини тезлаштиради.

Эндотелий дисфункцияси бу жараённинг марказий ҳалқаси сифатида намоён бўлиб, азот оксиди биосинтезининг камайиши, оксидловчи стресс ва яллиғланиш реакцияларининг кучайиши орқали вазодилатация имкониятларини чеклайди. Бу эса микросиркуляциянинг ёмонлашишига, тромбогенликнинг ошишига ва қон-томир деворининг фибротик қайта қурилишига олиб келади. Гликокаликснинг бузилиши эса капилляр барьернинг заифлашиши, интерстициаль шиш ва яллиғланиш каскадларининг кучайишига сабабчи бўлиб, СБКда ренал ва системали асоратларни янада оғирлаштиради. Шу жиҳатдан эндотелиал дисфункция ва гликокаликс шикастланиши клиник амалиётда нафақат патогенетик тушунча, балки истиқболли биомаркер сифатида ҳам қаралиши зарур.

СЮЕ билан оғриган беморларда ренал дисфункция ривожланиши нафақат диализ ва трансплантация эҳтиёжини кучайтиради, балки кўп ҳолларда юрак-қон томир асоратлари сабабли эрта ўлим хавфини ҳам оширади. Демак, бу касалликларнинг ўзаро таъсири алоҳида эмас, балки ягона нефро-кардиологик континуум доирасида баҳоланиши зарур. Илмий маълумотлар шуни кўрсатадики, ICAM-1 ва VCAM-1 каби адгезия молекулалари, шунингдек гликокаликс деградацияси маҳсулотлари (синдекан-1, ГС) эрта босқичдаёқ прогнозтик аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

Хулоса сифатида таъкидлаш мумкинки, СЮЕ ва СБК ўртасидаги ўзаро боғлиқликка фақат клиник кўрсаткичлар нуқтаи назаридан эмас, балки эндотелиал саломатлик, гликокаликс яхлитлиги ва молекуляр биомаркерлар орқали ҳам комплекс ёндашув зарур. Бу касалликларнинг патогенезини яхшироқ англаш индивидуаллаштирилган даво чораларини ишлаб чиқиш, хавф стратификациясини самаралироқ олиб бориш ва аҳоли саломатлигини муҳофаза қилишда муҳим илмий ва амалий қадам ҳисобланади.

Адабиётлар рўйхати билан таҳририятда танишиш мумкин

СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИДА БУЙРАК ДИСФУНКЦИЯСИ РИВОЖЛАНИШ МЕХАНИЗМЛАРИ ВА УНИ ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯ БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИ

Бахронова Ю.Б.

Сурункали юрак етишмовчилиги – юқори ўлим ва ногиронлик даражасига эга бўлган клиник синдром бўлиб, кўп ҳолларда буйрак фаолиятининг бузилиши билан кечади. Ҳозирги тадқиқотлар шуни кўрсатадики, эндотелиал дисфункция бу жараёнда муҳим рол ўйнайди. Нормал эндотелиал функциянинг бузилиши гемодинамик номутаносиблик, яллиғланиш жараёнлари ва вазоактив моддаларнинг бузилиши

орқали юрак ва буйрак тўқималарига салбий таъсир қилади. Эндотелиал дисфункцияни эрта аниқлаш ва уни тузатиш чоралари нафақат буйрак функциясини сақлаб қолиш, балки беморнинг умумий клиник ҳолатини яхшилаш ва касалликнинг салбий оқибатларини камайтириш учун ҳам муҳимдир.

Калит сўзлар: *сурункали юрак етишмовчилиги, буйрак дисфункцияси, эндотелиал дисфункция, кардиоренал синдром, ҳисобланган коптокчалар фильтрация тезлиги.*

Муаллиф ҳақида маълумот

Бахронова Юлдузхон Бахритдин қизи, Тошкент давлат тиббиёт университети 2-сон оилавий тиббиётда ички касалликлар кафедраси ассистенти. Тел: 998909718785, e-mail: yulduzbaxronova98@gamil.com, https://orcid.org/0009-0004-7458-5926