УДК: 616.61-002.27:616.61-008.64:616.61-036.12

СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИНИНГ ТУРЛИ БОСҚИЧЛАРИДА ФЕТУИН-А ДАРАЖАСИНИНГ ЎЗГАРИШЛАРИ МАНЗАРАСИ

Сабиров Максуд Атабаевич - т.ф.д., профессор
Мунавваров Бурхон Абдужалилов - т.ф.н., доцент
Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий тиббиёт маркази (Тошкент, Ўзбекистон)
Йулдошев Турғун Равшанович - мустақил изланувчи
Хайитов Хайрулло Абдуганиеви - Ph.D., ассистент
Тошкент давлат тиббиёт университети Термиз филиали (Термиз, Ўзбекистон)

Хулоса. *Мақолада сурункали буйрак касаллигининг турли босқичларида кечаётган 103 нафар беморларда янги биомаркёр фетуин-А даражасини ўзгаришлари манзараси намоён этилган. Шунингдек, уни касаллик даврларига қараб ўзгариши ҳамда бошқа традицион буйрак шикастланиш маркёрлари билан муносабати ҳақида мулоҳазалар баён этилган. Мақола сўнгида ўтказилган тадқиқотлар асосида келтирилган хулосаларда бу бўйича қилиниши лозим бўлган истиқболли изланишлар эътироф этилган.*

Калит сўзлар: *сурункали буйрак касаллиги, фетуин-А, альбуминурия, креатинин, гломеруляр шикастланиш.*

КАРТИНА ИЗМЕНЕНИЙ УРОВНЯ ФЕТУИНА-А НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Сабиров Максуд Атабаевич - д.м.н., профессор
Мунавваров Бурхон Абдужалилович - к.м.н., доцент
Республиканский специализированной научно-практической медицинский центр нефрологии и трансплантации почек (Ташкент, Узбекистан)
Йулдошев Тургун Равшанович - соискатель
Хайитов Хайрулло Абдуганиевич - Ph.D., ассистент
Термезский филиал Ташкентского государственного медицинского университета (Термез, Узбекистан)

Резюме. *В статье представлена картина изменений уровня нового биомаркера фетуина-А у 103 пациентов с различными стадиями хронической болезни почек. Обсуждаются его динамика в течение заболевания и его взаимосвязь с другими традиционными маркерами поражения почек. Выводы, основанные на исследованиях, представленных в конце статьи, указывают на перспективность дальнейших исследований в этом направлении.*

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, фетуин-А, альбуминурия, креатинин, гломерулярное повреждение.*

PICTURE OF CHANGES IN FETUIN-A LEVELS AT DIFFERENT STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Sabirov Maksud Atabaevich - D.M.Sc., professor
Munavvarov Burkhon Abduzhalilovich - Ph.D., associate professor
Republican Specialized Scientific and Practical Medicine Center for Nephrology and Kidney Transplantation (Tashkent, Uzbekistan)
Yuldoshev Turgun Ravshanovich - Ph.D. student
Khayitov Khayrullo Abdiganiyevich - Ph.D., assistant
Termez branch of Tashkent State Medical University (Termez, Uzbekistan)

Summary. *The article presents a picture of changes in the level of a new biomarker fetuin-A in 103 patients with different stages of chronic kidney disease. Its dynamics during the disease and its relationship with other traditional markers of kidney damage are discussed. The conclusions based on the studies presented at the end of the article indicate the prospects for further research in this direction.*

Key words: *chronic kidney disease, fetuin-A, albuminuria, creatinine, glomerular damage.*

Аср боошида сохада фаолият юритаётган олимлар эътирофига кўра сурункали буйрак касаллиги (СБК) 2040 йилга келиб ўлимга олиб келувчи соматик касалликларни учраши бўйича бешинчи ўринни банд этиши башорат қилинган эди. Бироқ, хали XXI асрнинг чорак йили ўтмасдан бу башорат ўз тасдиғини топиб улгурди [3, 7]. Бир қарашда бутун жахонда, шу билан бирга юртимизда нефрология ва гемодиализ сохасига бўлган эътибор анча ортган бўлишига қарамай хали бу борада қилинадиган ишлар, ечимини кутиб турган муаммолар талайгина [1, 9]. Буни бугунда бутун жахон соғлиқни сақлаш ташкилоти, NKF, KDIGO ва илғор мамлакатларнинг соғлиқни сақлаш тизимлари каби сохага тааллуқли дунёнинг бир қатор нуфузли ташкилотларининг регистр маълумотлари, клиник тавсиялари ва қўлланмаларида келтирилган, шунингдек, йил сайин арифметик тарзда ўсиб бораётган СБК эпидемиологиясига оид улкан рақамлардан ҳам англаб олса бўлади [2, 8].

Сурункали буйрак касаллиги мустақил нозология сифатида шаклланган экан, унинг этиологик негизи турлича бўлганлиги туфайли, айниқса сўнги терминал босқичларига борган сайин кечиши ва оқибатлари хилма-хиллашиб боради. Масалан, кимдади СБК нинг консерватив ёки диализ олди босқичлари 5-10 йиллаб давом этса, яна кимдадир касаликнинг эрта босқичлари бир-икки қайта ўтказилган ўткир инфекцион касалликлар негизида бир неча ойда сурункали буйрак етишмовчилиги (СБЕ) терминал босқичига ўтиб кетади. Бир ҳолатда СБК 5-босқичида тўсатдан анурия ривожланиб бемор гиперкалиемиядан вафот этса, яна кимдир бу босқичда буйрак ўринбосар терапияларини бошламай йиллаб юраверади. Шу нуқтаи назардан СБЕ терминал босқичида буйрак ўринбосар терапиясини қабул қила олиш жараёни ҳам турлича бўлади. Бу жиҳатларга ҳозирча клиник амалиётда кенг кўламда қўллаб келинаётган буйрак шикастланиши маркерлари, яллиғланиш медиаторлари ва ҳаттоки цитокин механизмлари ҳам етарлича изоҳ беролмаяпти. Бу ўринда замонавий клиник тиббиётда янги буйрак биомаркерлари майдонга келмоқда [4, 10]. Шунинг учун, сохада сурункали буйрак касаллигини замонавий биомаркерлар билан ташхислаш, касаллик кечиши ва оқибатларининг шаклланишида уларни ўрнини баҳолаш, ушбу унсурларни назорат қилиш ва организмдаги мақсадли концентрациясига эришиш билан патологик жараёнларни мувофиқлаштириш бўйича изланишларни олиб бориш зарурлигини янги давр тақозо этмоқда.

Тадқиқот мақсади.

Сурункали буйрак касаллигининг турли босқичларида буйраклар клиник-функционал ҳолати ва беморларнинг қон зардобида фетуин-А даражаси ўзгаришларини тахлил қилиш.

Материал ва услублар. Тадқиқот учун Миллий тиббиёт маркази нефрология бўлимида даволанаётган 103 нафар консерватив ва диализ олди босқичидаги СБК беморлари танлаб олинди. Тадқиқотга олинган барча беморлар буйрак дисфункцияси кўрсаткичларига асосланган ҳолда СБКнинг С3 (n-57) ва С4 (n-46) босқичлари бўйича иккита тадқиқот гуруҳига ажратилди. Барча тадқиқотга олинган беморларда буйрак шикастланиш маркёрлари (протеинурия, эритроцитурия, цилинрурия, альбуминурия, альбумин/креатинин (А/К) нисбати), буйрак дисфункцияси кўрсаткичлари (мочевина, креатинин ва креатинин қиймати бўйича ҳисобланган коптокчалар фильтрацияси тезлиги (КФТ)) ҳамда қон зардобидаги фетуин-А даражаси (N 27,31 – 205,98 ng/mL) аниқланди. Олинган натижалар статистик тахлил қилинди.

Натижалар ва уларни муҳокамаси.

Олинган натижаларга мувофиқ, СБЕ нинг консерватив босқичи беморларидан иборат бўлган С3-гуруҳда протеинурия 2,17±0,18 ‰ бўлиб, у СБЕ нинг диализ олди босқичи беморларидан ташкил топган С4-гуруҳда 2,13±0,24 ‰ экани аниқланди. Натижалар статистик тахлил қилинганида протеинурия ҳар иккала тадқиқот гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан ишончли ($p<0,001$) ошгани кузатилиб, гуруҳлар ўзаро таққосланганида қийматларни ишончсиз ($p>0,05$) ўзгарганлиги намоён бўлди. Эритроцитурия С3-гуруҳда 7,3±0,52 дона бўлиб, С4-гуруҳда эса 7,1±0,61 донани ташкил этди. Натижалар статистик тахлил қилинганида эритроцитурия ҳар иккала тадқиқот гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан ишончли ($p<0,001$) ортгани аниқланиб, гуруҳлараро таққосланганда қийматларни ишончсиз ($p>0,05$) ўзгарганлиги кузатилди. Цилиндрурия ҳам С3-гуруҳда 5,8±0,14 ва С4-гуруҳда 5,7±0,14 донани ташкил этиб, натижалар статистик тахлил қилинганида ҳар иккала тадқиқот гуруҳида уни назорат гуруҳига нисбатан ишончли ($p<0,001$) ортгани аниқланди. Тадқиқот гуруҳлари ўзаро солиштирилганида қийматларни ишончсиз ($p>0,05$) ўзгарганлиги намоён бўлди (1-жадвал).

Альбуминурия СБЕ нинг консерватив босқичи беморларидан иборат С3-гуруҳда 51,3±3,27 мг/сутка бўлиб, у СБЕ нинг диализ олди босқичи беморларидан ташкил топган С4-гуруҳда эса 50,9±2,96 мг/сутка экани аниқланди. Натижалар статистик тахлил қилинганида альбуминурияни ҳар иккала тадқиқот гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан ишончли ($p<0,001$) ошиб, гуруҳлараро таққосланганида қийматларни ишончсиз ($p>0,05$) ўзгарганлиги кузатилди. А/К нисбати эса С3-гуруҳда 4,82±0,36

мг/ммоль, С4-гуруҳда 5,91±0,29 мг/ммоль.ни ташкил этди. Натижалар статистик тахлил қилинганида А/К нисбатини ҳар иккала тадқиқот гуруҳида назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) ошгани кузатилиб, гуруҳлар ўзаро таққосланганда С3-гуруҳга нисбатан С4-гуруҳда А/К нисбати қийматини ишончли (p<0,05) ўзгарганлиги намоён бўлди (1-жадвал).

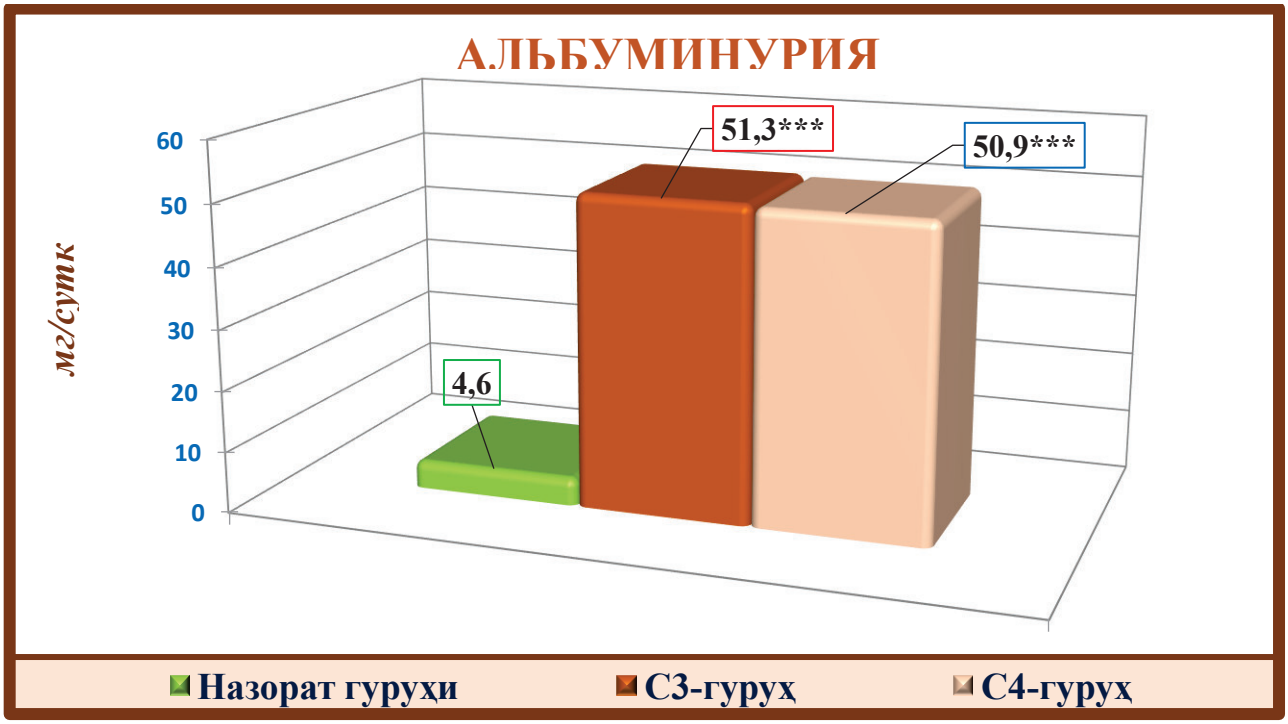
1-жадвал.

Сурункали буйрак касаллигининг турли босқичларида гломеруляр шикастланиш маркёрларининг динамикаси

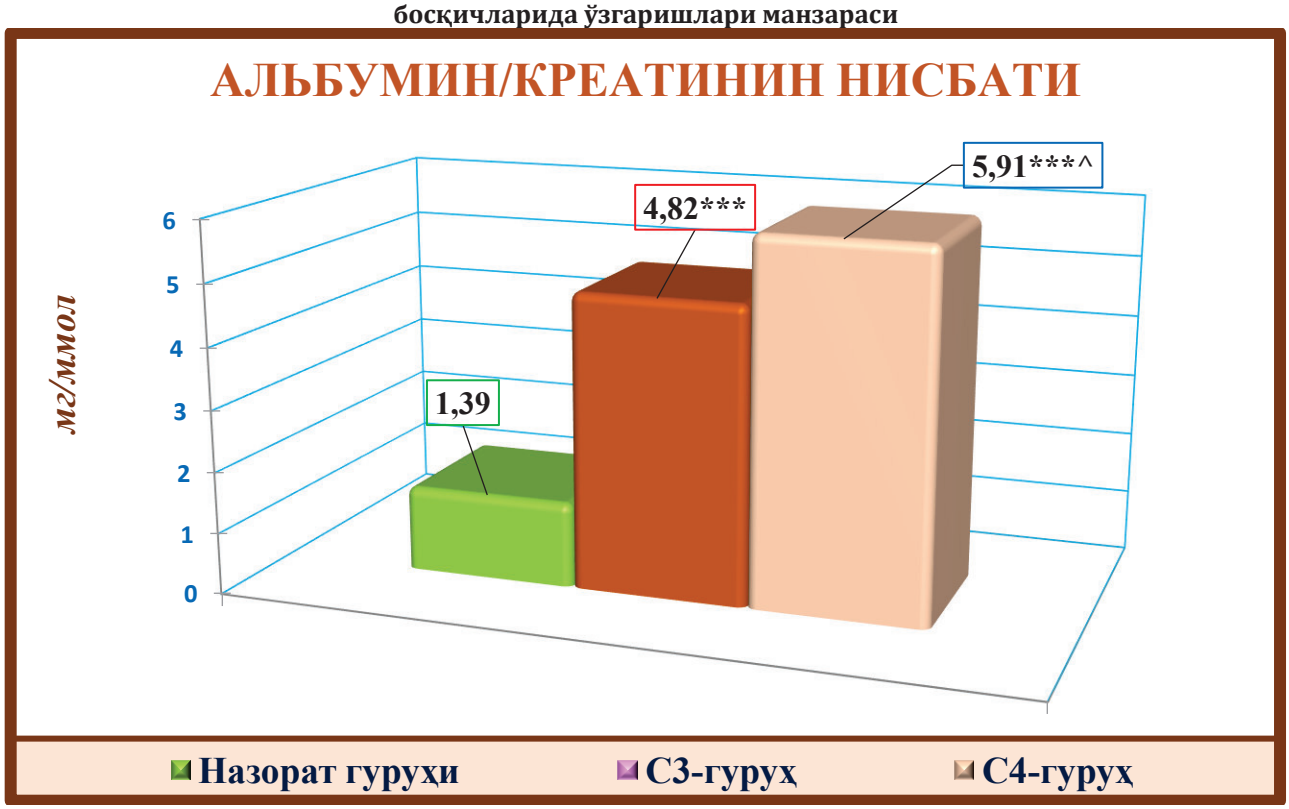
Параметрлар	Назорат гуруҳи (n-20)	С3-гуруҳ (n-57)	С4-гуруҳ (n-46)
Протеинурия	0±0,0	2,17±0,18***	2,13±0,24***
Эритроцитурия	1,4±0,42	7,3±0,52***	7,1±0,61***
Цилиндрурия	0,1±0,01	5,8±0,14***	5,7±0,14***
Альбуминурия, мг/сутка	4,6±0,55	51,3±3,27***	50,9±2,96***
А/К мг/ммоль	1,39±0,27	4,82±0,36***	5,91±0,29***^

Изоҳ: * - қийматлар назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли (*- p<0,05, **- p<0,01, ***- p<0,001); ^ - натижалар С3 ва С4 гуруҳлараро қийматлар фарқига нисбатан аҳамиятли (^ - p<0,05, ^^ - p<0,01, ^^^ - p<0,001).

Сурункали буйрак касаллигининг турли босқичларида гломеруляр шикастланиш маркёрларининг динамикасига эътибор берсак, буйрак шикастланиш маркёрларининг бирламчи кўрсаткичлари протеинурия, эритроцитурия ва цилиндрурия соғлом шахсларга нисбатан ишончли (p<0,001) ошган бўлиб, у мутлоқ нефропатия мавжудлигини белгиласада, бироқ СБК босқичдан-босқичга ўтгани сайин бу кўрсаткичлар сезиларли ўзгармаяпти. Буни ўтказилган статистик тахлилларни ишончсиз (p>0,05) чиқаётганидан ҳам билса бўлади. Бу ҳолат, альбуминурияда ҳам ўз ифодасини топган. Фақатгина, А/К нисбати кўрсаткичини С3-гуруҳга нисбатан С4-гуруҳда ишончли (p<0,05) кўтарилгани кузатилган. Шундай экан, биз альбуминурияни асосан буйрак шикастланишини эрта маркёрлари сифатида талқин этишимиз лозим бўлади (1- ва 2-расмлар). Ҳолбуки, нефритик синдром градиентлари ёҳуд альбуминуриянинг қиймати СБК босқичи ёки авж олишини белгиламайди.



1-расм. **Гломеруляр шикастланиш маркёрларини сурункали буйрак касаллигининг турли босқичларида ўзгаришлари манзараси**



2-расм. **Гломеруляр шикастланиш маркёрларини сурункали буйрак касаллигининг турли босқичларида ўзгаришлари манзараси**

Амммо, буйрак функционал ҳолатини белгиловчи биокимёвий маркёрларнинг ўзгаришлари манзараси бу ҳулосалардан мустасно. Унга кўра, СБЕ нинг консерватив босқичи беморларидан иборат С3-гуруҳда креатинин 164,1±3,2 мкмоль/л. бўлиб, у назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) ошган. СБЕ нинг диализ олди босқичи беморларидан ташкил топган С4-гуруҳда креатинин 237,61±3,98 мкмоль/л. экани аниқланиб, у назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) ошгани кузатилди. Асосий тадқиқот гуруҳлари ўзаро таққосланганда С3-гуруҳга нисбатан С4-гуруҳда креатининни 44,7 % га кўпроқ ишончли (p<0,01) ошгани намоён бўлди. Мочевина С3-гуруҳда 10,74±0,67 млмоль /л. бўлиб, у назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) ошиб, С4-гуруҳда эса 14,17±0,88 млмоль/л. экани аниқланиб, у назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) ошгани кузатилди. Асосий тадқиқот гуруҳлари ўзаро таққосланганда С3-гуруҳга нисбатан С4-гуруҳда мочевинани 31,9 % га кўпроқ ошиб, статистик тахлиллар бу ўзгаришларни ишончли (p<0,01) эканини кўрсатди (2-жадвал).

2-жадвал.

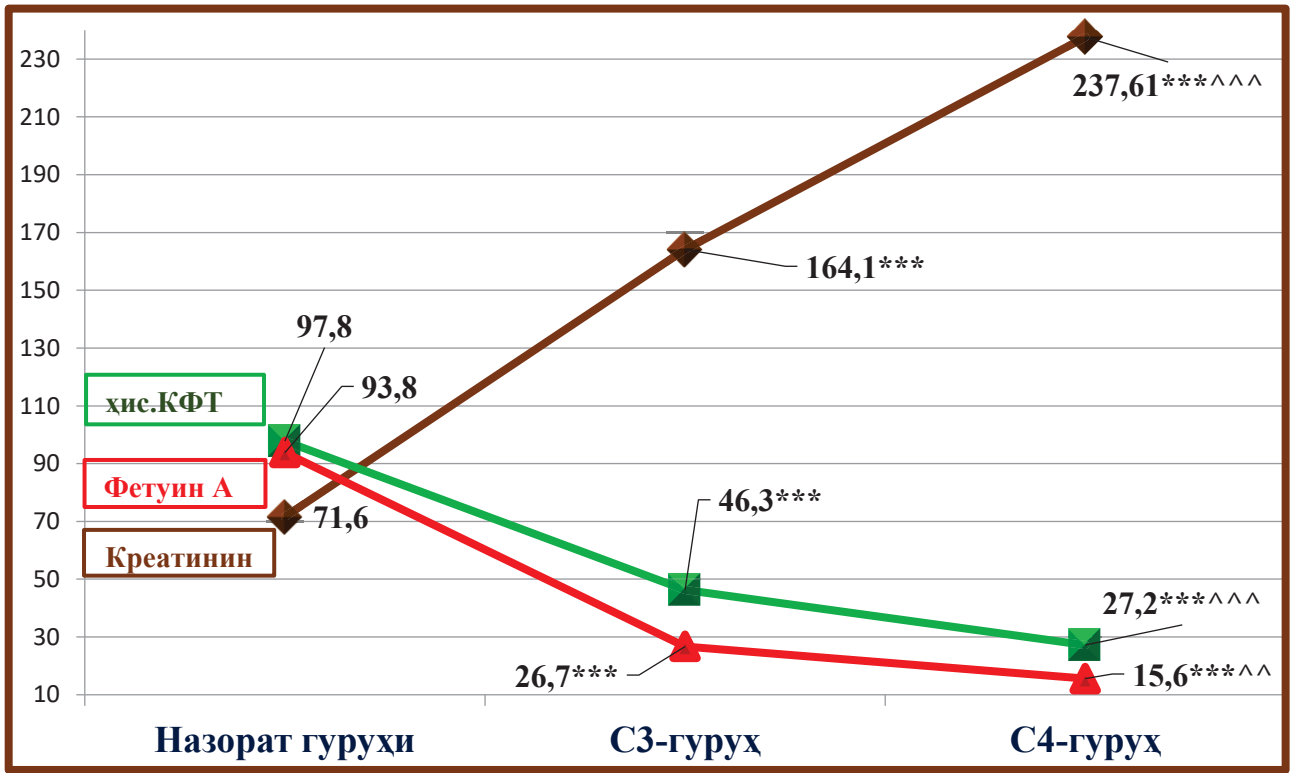
Буйрак функционал ҳолатини белгиловчи биокимёвий маркёрларнинг ўзгаришлари манзараси

Параметрлар	Назорат гуруҳи (n-20)	С3-гуруҳ (n-57)	С4-гуруҳ (n-46)
Креатинин	71,6±4,26	164,1±3,2***	237,61±3,98***^^^
Мочевина	5,42±1,08	10,74±0,67***	14,17±0,88***^^
ҳис. КФТ	97,8 ±4,24	46,3±3,21***	27,2 ±2,73***^^^
Фетуин А (N 27.31 – 205.98 ng/mL)	93,8±1,67	26,7±2,96***	15,6±2,51***^^

Изоҳ: * - қийматлар назорат гуруҳига нисбатан аҳамиятли (*- p<0,05, **- p<0,01, ***- p<0,001); ^ - натижалар С3 ва С4 гуруҳлараро қийматлар фарқига нисбатан аҳамиятли (^ - p<0,05, ^^ - p<0,01, ^^^ - p<0,001).

Қон зардобидаги креатинин асосида ҳисобланган КФТ С3-гуруҳда 46,3±3,21 мл/дақ.ни ташкил этиб, у назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) пасайгани, шунингдек С4-гуруҳда 27,2 ±2,73 мл/дақ. экани аниқланиб, у назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) пасайиб кетгани кузатилди. Асосий тадқиқот гуруҳлари ўзаро таққосланганда С3-гуруҳга нисбатан КФТни С4-гуруҳда 42,1 % га кўпроқ ишончли (p<0,01) пасайиб кетгани намоён бўлди (2-жадвал).

Буйрак шикастланишининг янги биомаркёри ҳисобланган қон зардобидаги фетуин-А концентрацияси ўзгаришлари динамикаси қуйидагича намоён бўлди. Унга кўра, С3-гуруҳда фетуин А 26,7±2,96 нг/мл бўлиб, у назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) пасайгани ҳамда С4-гуруҳда 15,6±2,51 нг/мл бўлиб, бу ерда ҳам назорат гуруҳига нисбатан ишончли (p<0,001) пасайгани кузатилди. Асосий тадқиқот гуруҳларидаги натижалар ўзаро таққосланганда С3-гуруҳга нисбатан С4-гуруҳда фетуин А маркёрини 42,1 % га кўпроқ ишончли (p<0,01) пасайиб кетгани кузатилди (2-жадвал).



3-расм. **Буйрак функционал ҳолатини белгиловчи биокимёвий маркёрларнинг ўзгаришлари**

Беморларда буйрак клиник-функционал ҳолатини белгиловчи градиентлар ҳамда янги биомаркёрларнинг СБК нинг турли босқичларидаги ўзгаришларига эътибор берсак фетуин А гўёки буйрак фаолияти кўрсаткичларига ҳамоҳанг равишда креатинин ортиб боргани сайин ҳис. КФТ билан биргаликда ишончли (p<0,001) пасайиб бораётгани кузатилади (3-расм). Бироқ, буйрак шикастланиши маркёрлари ва буйрак фаолиятини белгиловчи градиентлар билан қон зардобидаги фетуин-А биомаркёрини корреляция қилганимизда ҳеч қайси кўрсаткич билан ўзаро корреляцияланмади. Уни альбуминурия, А/К нисбати ва ҳис. КФТ билан ҳам корреляция бўлмагани кузатилди. Адабиётларда фетуин-А ни ҳаттоки цистатин С билан ҳам корреляция бўлмаслиги эътироф этилган [11]. Шунингдек, фетуин-А даражаси билан С реактив оқсил, цитокинлар ва бошқа яллиғланиш медиаторлари орасида ўртача манфий корреляцион боғлиқлик мавжудлиги аниқланган [5, 6].

Шундай қилиб, буйрак етишмовчилиги чуқурлашиб боргани сайин қон зардобидаги фетуин-А даражаси ҳам пасайиб бориши кузатилади. Бироқ, у СБК кечки босқичларидаги беморларда ҳам меёрда бўлиши мумкин. Шу нуқтаи назардан фетуин-А бошқа буйрак шикастланиши маркёрлари ҳамда буйрак дисфункцияси градиентлари билан корреляцияланмади. Шундай

экан, биз ушбу янги биомаркёрни бошқа жиҳатларини тадқиқ қилишимиз, буйрак етишмовчилигини авж олишидаги ўрнини чуқур ўрганишни давом эттиришимиз лозим бўлади.

Хулоса.

Сурункали буйрак касаллиги эрта босқичларидан бошлаб қон зардобида фетуин-А даражаси камайиб боради ва у касаллик авж олиб чуқурлашиб боргани сайин қон зардобида фетуин-А даражаси ишончли пасаяди. Бироқ, у буйрак шикастланиши маркёрлари ҳамда буйрак дисфункцияси градиентларига боғлиқ бўлмаган равишда намоён бўлади. Шундай экан, биз СБК беморларида фетуин-А даражасини аниқлаш ва келгусида истиқболли изланишларни давом эттиришимиз мақсадга мувофиқдир.

АДАБИЁТЛАР

1. Асадов Р.Х. Даминов Б.Т., Искандарова Ш.Т. //Состояние службы гемодиализа в Республике Узбекистан // Научно-практический журнал «Педиатрия» №2, Ташкент 2021, стр.125-128.
2. Бобкова И.Н. и др. Хроническая болезнь почек Клинические рекомендации // Москва – 2021. https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final
3. Есаян А.М. и др. Распространенность хронической болезни почек среди пациентов, обратившихся в учреждения первичной медико-санитарной помощи. результаты проспективного наблюдательного исследования в 12 регионах России // Нефрология (том 13) № 3. 2021. С 6 - 16. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/nephrology.2021.3.6-16
4. Махиева А.Т. и др. Фетуин А – маркер оценки риска развития минерально-костных нарушений и формирования сердечно-сосудистой кальцификации у больных хронической болезнью почек 5-стадии. *Нефрология*. 2022; 26(4): 105-109. https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-105-109
5. Папичев Е.В. и др. Фетуин-А. новый гепатокин в диагностике ревматоидного артрита. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (12): 756-760. DOI: http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-12-756-760
6. Чисато Найто и др. Стимулирующее действие фетуина-А на атеросклероз // Атеросклероз. 2016 Mar: 246:344-51. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.037
7. Alderson H. V. et al. (2016). FGF-23 and osteoprotegerin but not fetuin-A are associated with death and enhance risk prediction in non-dialysis chronic kidney disease stages 3-5. Nephrology 21, 566–573. doi: 10.1111/nep.12664
8. Bundy J.D. et al. Self-Reported Tobacco, Alcohol, and Illicit Drug Use and Progression of Chronic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2018;13(7): 993-1001.doi: 10.2215/CJN.11121017
9. Harman H. et al. Comparison of fetuin-A and transforming growth factor beta 1 levels in patients with spondyloarthropathies and rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis. 2016;20(12):2020-7. doi: 10/1111/1756-185X.12791
10. Jung H. H. et al. (2011). Fetuin-A, coronary artery calcification and outcome in maintenance hemodialysis patients. Clin. Nephrol. 75, 391–396. doi: 10.5414/cnp75391
11. https://cyberleninka.ru/article/n/tsistatin-s-v-otsenke-skorosti-klubochkovoy-filtratsii-po-chek-u-detey-i-podrostkov