

СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИКЛАРИ РИВОЖЛАНИШИДА ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯ АҲАМИЯТИ

¹Бауетдинова Г. Д.,

Қорақолпоқ Тиббиёт институти

²Мухамедова Н.Х.,

Ташкент тиббиёт академияси,

Буйрак патологиясининг характери ва авж олиш тезлигини акс эттирувчи сурункали буйрак касаллиги (СБК) тушунчаси беморларни даволаш ва ташхислашни мувофиқлаштириш учун буйрак шикастланишининг биомаркерларини излаш зарурлигини белгилаб беради[1]. Сурункали пиелонефрит билан оғриган беморларда буйрак нефросклерози муаммоси аҳоли орасида буйрак касаллигининг юқори тарқалиши туфайли нефрология ва умуман ички касалликларнинг асосий муаммоларидан бири бўлиб қолмоқда. Маълумки, буйрак касалликлари билан оғриган беморларнинг 30 - 60% нефросклероз шаклланади ва унинг патогенетик механизмлари сўнгги йилларда фаол ўрганилмоқда. Ушбу ҳолатларни эрта ташхислаш, самарали даволаш ҳамда олдини олиш тамойилларини яратиш тиббиётнинг долзарб муаммоси ҳисобланади.

Сўнгги йилларда олиб борилган тадқиқотлар қон томир эндотелийсининг умумий гомеостаздаги роли ҳақидаги тушунчаларни сезиларли даражада ўзгартирди. Эндотелиал дисфункция (ЭД) атеросклероз, гипертония, қандли диабет, сурункали буйрак касаллиги ва бошқалар каби сурункали касалликлар патогенезида марказий бўғин ҳисобланади. Шу билан бирга, эндотелиал дисфункция тизимли характерга эга ва нафақат катта томирларда, балки микроциркуляцион оқимда ҳам учрайди [3].

Нефросклероз [юн. nephros – буйрак, sklerosis – зичлашиш] – буйракни бириктирувчи тўқима қоплаб кетиши натижасида унинг қаттиқлашиши ва «буришиб» қолиши. Гипертония, пиелонефрит, буйрак сили, гломерулонефрит, буйрак тош касаллиги (нефролитиаз) ва бошқа(лар)да кузатилади. Нефросклерозда, асосан, буйракнинг майда артериялари (артериолалари) шикастланади, улар буришиб қолиб парчланади, натижада буйрак эпителийси нобуд бўлади.

Ҳозирги вақтда қон томир эндотелийси қон томир гомеостазини қўллаб-қувватлайдиган фаол метаболик тизим эканлиги аниқ бўлди. Бир қатор муҳим функцияларни бажариш орқали у қон томир тонусини

модуляциялайди, эриган моддаларни қон томир девори ҳужайраларига ташиши, ҳужайраларнинг ўсиши, ҳужайрадан ташқари матрицани шакллантириш, томирларни салбий таъсирдан ҳимоя қилиш, қон томирларида хемотактик, яллиғланиш ва репаратив жараёнларни тартибга солиш ва маҳаллий таъсирловчиларга нисбатан жавоб реакцияси шулар жумласидандир.

Эндотелиал дисфункция буйрак шикастланишининг прогрессив шаклларида интерстициал яллиғланиш ва фиброз ривожланишининг энг муҳим бўғинларидан биридир [9].

Эндотелиал дисфункция деганда, бир томондан, қон томирларини кенгайтирувчи, атромбоген, антипролифератив омиллар, иккинчи томондан ва эндотелий томонидан ишлаб чиқариладиган вазоконстриктор, протромботик ва пролифератив моддалар ишлаб чиқариш ўртасидаги номутаносиблик тушунилади.

Эндотелиал дисфункцияни тўртта шакли мавжуд:

вазамотор;

тромбофил;

адгезив;

ангиогенлик.

Эндотелиал дисфункциянинг сабаблари турли омиллар бўлиши мумкин: тўқима гипоксияси, ёшга боғлиқ ўзгаришлар, эркин радикаллар билан шикастланиш, дислипипропротеинемия, цитокин, гипергомоцистенемия, гипергликемия, гипертония, экзоген ва эндоген интоксикациялар.

Эндотелиал дисфункция танадаги структуравий шикастланишга олиб келиши мумкин: апоптознинг тезлашиши, некроз, эндотелиоцитларнинг десквамацияси. Бироқ, эндотелийдаги функционал ўзгаришлар, одатда, қон томир деворидаги морфологик ўзгаришлардан олдин келиб чиқади.

Эндотелиал дисфункция эрта намоён бўлиши туфайли у прогностик аҳамиятга эга бўлиши мумкин. Ҳозирда кўплаб хорижий ва маҳаллий муаллифлар томонидан бу патология ўрганилмоқда, шу жумладан буйрак патологияси бўлган беморларда касалланиш тузилишида етакчи ўринлардан бирини эгаллайди.

Сўнгги ўн йилликларда сийдик тизимининг туғма патологияси фонида ҳам сурункали буйрак патологияси бўлган беморлар сонининг кўпайиши кузатилмоқда. Касалликлар сонининг кўпайиши атроф-муҳитнинг умумий ёмонлашиши, шунингдек касалликлар диагностикасининг яхшиланиши билан изоҳланади [7].

Муаммонинг долзарблиги сурункали буйрак патологиясининг прогрессив шакллари шаклланишининг юқори хавфини ҳисобга олган ҳолда СБК босқичи - буйрак касалликлари ва унинг натижасидаги ногиронликнинг яқуний босқичи ривожланиши билан ортади.

Шу муносабат билан прогрессив буйрак касалликларини эрта ташхислаш, яширин нефрологик касалликларни аниқлаш муаммосига алоҳида эътибор қаратилмоқда.

Буйрак касаллигини эрта аниқлаш нефропатиянинг ривожланишини секинлаштириши ва баъзи ҳолларда ҳатто буйрак функциясининг йўқолишининг олдини олиши мумкин. Шу билан бирга, нефропатияларнинг кеч ташхиси бевосита ўлимнинг юқори даражаси билан боғлиқ.

ЭД маркерлари эндотелин-1, Виллебранд омили, плазминоген активланиш ингибитори-1 эндотелиал синтезининг пасайиши, қон томир хужайра адгезив молекуласининг эрувчан қисми, гомоцистеин, тромбомодулин, микроалбуминурия пайдо бўлиши ҳисобланади. Кардиоренал муносабатларнинг ажралмас белгиси микроалбуминурия (МАУ). Албуминнинг пешобга тушишининг асосий механизми томир эндотелиясининг бевосита зарарланишидир.

Натижада, гломеруляр тўсиқ оқсил - албуминларнинг дисперс (юқори селектив) қисми учун ўтказувчан бўлади.

Буйраклар танадаги энг артериолга бой аъзо эканлигини ҳисобга олсак, тизимли эндотелиал шикастланиш албуминурия шаклида намоён бўлади. Шунинг учун микроалбуминурия мавжудлиги, одатда, артерия эндотелийга боғлиқ кенгайиши натижаларига кўра эндотелиал дисфункция белгилари билан боғлиқ бўлган ҳодисадир. Артериал гипертензия ва микроалбуминурия мавжудлиги ва авж олиши ўртасида ҳам бевосита боғлиқлик мавжуд. Кардиоваскуляр ҳавф сифатида камида 4,8 мкг/мин дан ортиқ микроалбуминурия даражаси ҳисобланади.

Шунинг учун ҳозирда оптимал микроалбуминурия (қунига 10 мг дан кам), нормомикроалбуминурия (қунига 10-20 мг) ва одатда кўтарилган микроалбуминурия (қунига 20-30 мг) учун градация таклиф этилади.

Шундай қилиб, гломеруляр гиперфилтрация ва қон томир эндотелиал шикастланишида (эндотелиал дисфункция) микроалбуминурия пайдо бўлишининг асосий механизмлари аниқланган [3].

Оксидланиш стресси эндотелиал дисфункциянинг энг кўп ўрганилган механизмларидан биридир. Оксидланиш стресси эркин радикалларнинг ҳаддан ташқари кўп ҳосил бўлиши ва антиоксидант ҳимоя механизмларининг

етишмаслиги ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши сифатида тавсифланади. Оксидланиш стресси муҳим аҳамиятга эга, чунки у эндотелийга боғлиқ вазодилатациянинг ривожланиши билан боғлиқ. Азот оксидини инактивация қилишда ва эндотелиал дисфункцияни ривожланишида эркин радикалларнинг иштироки исботланган [1].

Хорижий тадқиқотларга кўра, оксидловчи стресс ва эндотелиал дисфункция белгилари ўртасидаги боғлиқлик аниқланди [2]. Буйрак патологиясида азот оксиди етишмовчилиги ва эндотелиал дисфункцияни ривожланишига олиб келадиган механизмлар занжиридаги иккинчи муҳим бўғин аргинин етишмовчилиги ҳисобланади.

Эндотелин-1 ролини ўрганиш шуни кўрсатдики, бу аортанинг эндотелиал хужайраларида жойлашган ягона изоформади, эндотелин-1 бошқа органларда, шу жумладан мия, юрак, ўпка, буйракларда ҳам мавжуд. Илгари, эндотелин-1 фақат эндотелиал хужайралар томонидан синтез қилинади, деб ишонилаган.

Буйрак эпителия хужайралари, мезангиал хужайралар, лейкоцитлар, макрофаглар, кардиомиоцитлар, силлиқ мушак хужайралари бу қобилятга эга эканлиги исботланган.

Маълумки, протеинурия даражаси бошқа клиник ва лаборатория параметрларига қараганда кўпроқ даражада касалликнинг буйрак етишмовчилигининг ривожланишига ўтиш тезлиги билан боғлиқ. Гломеруляр капиллярлар орқали оқсилнинг филтрациясининг кучайиши яллиғланишли фенотипига эга бўлган бир қатор вазоактив ва яллиғланиш молекулаларининг, шу жумладан эндотелин-1 транскрипциясини фаоллаштирадиган проксимал най хужайраларининг эндоцитозининг намоён бўлиши туфайли токсик таъсир кўрсатади. Протеинуриянинг фармакологик камайиши (АСЕ ингибиторлари томонидан) буйраклардаги эндотелин-1 таркибининг нормаллашишига олиб келди.

Шу билан бирга, буйрак эндотелин-1 шикастланишини доимо камайтирадиган эндотелинорецептор антагонистлари ҳар доим ҳам протеинурия ривожланишини камайтирмаган. Юқоридагилар эндотелин-1 даражасининг ошиши сабаб эмас, балки оқсилнинг аниқ йўқолиши натижасидир деган фаразни тасдиқлайди [5].

Шундай қилиб, буйрак фибрози ва гломерулонефрит ривожланиш механизмлари орасида ЭД муҳим аҳамиятга эга. Буйрак артериялари эндотелин-1 га юқори сезувчанлик билан ажралиб туриши исботланган.

Эндотелин-1 ни буйрак фиброзининг ривожланиши ва авж олишига таъсири аниқланган [6].

Гипергомостистеинемия - гомостеин нефросклерознинг шаклланиши ва мустақамланишига ҳисса қўшади. Шу билан бирга, молекуляр дисрегуляциянинг учта усули ажратилади: улардан биринчиси эндотелиал дисфункцияни келтириб чиқарадиган бирикмалар (NO, простагландин E₂, аденозин) таркибининг пасайишига олиб келиши ва шу билан бирга тромбоксан A₂ ишлаб чиқаришнинг кўпайиши, вазоконстрикцияни келтириб чиқарадиган, афферент ва эфферент артериолалар бўшлиғининг пасайишига ёрдам беради, буйрак қон оқимининг пасайишига олиб келади ва буйрак ишемиясини кўзғатади, бу эса нефросклерозни оширади [14].

Гомостеин, хатто кичик концентрацияларда ҳам, эндотелийга нисбатан цитотоксик фаолликни аниқ кўрсатганлигини, унинг хужайраларида циклооксигеназа фаоллигини сусайтиришга қодирлигини исботловчи тадқиқотлар мавжуд, бунинг натижасида простациклин ишлаб чиқарилиши камади [7; 8].

Шу билан бирга тромбоцитлар агрегациясининг ошиши билан тромбоксан A₂ ҳосил бўлиши ортади, табиий антикоагулянтлар ва тўқима плазминоген активаторининг фаоллигининг пасайиши, бу фибрознинг шаклланишига ҳисса қўшади [11].

Адабиёт маълумотлари шуни кўрсатадики, ҳозирги вақтда цистатин С нафақат буйрак функциялари ҳолатининг етарли кўрсаткичи, балки яллиғланиш ва эндотелиал дисфункциянинг мумкин бўлган биомаркери сифатида ҳам кўриб чиқилиши мумкин. Тадқиқот маълумотларига кўра, буйракларнинг филтрлаш функцияси пасайган беморларда цистатин С даражасининг сезиларли даражада ошиши аниқланди.

Цистатин С генининг тузилиши ва цистеин протеаз ингибитори биосинтезининг юқори барқарорлигини аниқлайди. Ушбу ҳолатлар туфайли цистатин С ишлаб чиқарилиши яллиғланиш, ўсманинг ўсиши, ёш, жинси, мушак массаси ва тананинг гидратация даражасига боғлиқ эмас. Буйраклар патологик жараёнга жалб қилинганда, буйраклардаги цистатин С филтрацияси ёмонлашади, бу унинг қондаги таркибининг ошишига олиб келади [3].

Ушбу оқсил куйидаги хусусиятларга эга:

биринчидан, у ядрони ўз ичига олган тананинг барча хужайралари томонидан доимий тезликда синтезланади;

иккинчидан, у гломеруляр мембрана орқали эркин филтрланади;

учинчидан, у буйракларда тўлиқ метаболланади;

тўртинчидан, у проксимал буйрак найлари томонидан ажратилмайди.

Бу хусусиятларнинг барчаси цистатин КФТ маркери бўлиши мумкинлигини кўрсатди. Гемодиализ қилинган беморларда ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, уларнинг цистатин С даражаси соғлом беморларга қараганда 13 баравар юқори бўлган.

Шундай қилиб, цистатин С буйрак функциясининг ишончли кўрсаткичидир. Бу креатининга қараганда КФТ пасайишининг сезгир кўрсаткичидир ва меъёрий креатинин даражасида ҳам буйрак етишмовчилигини эрта аниқлаш учун самарали маркер бўлиб хизмат қилади[3; 8; 9].

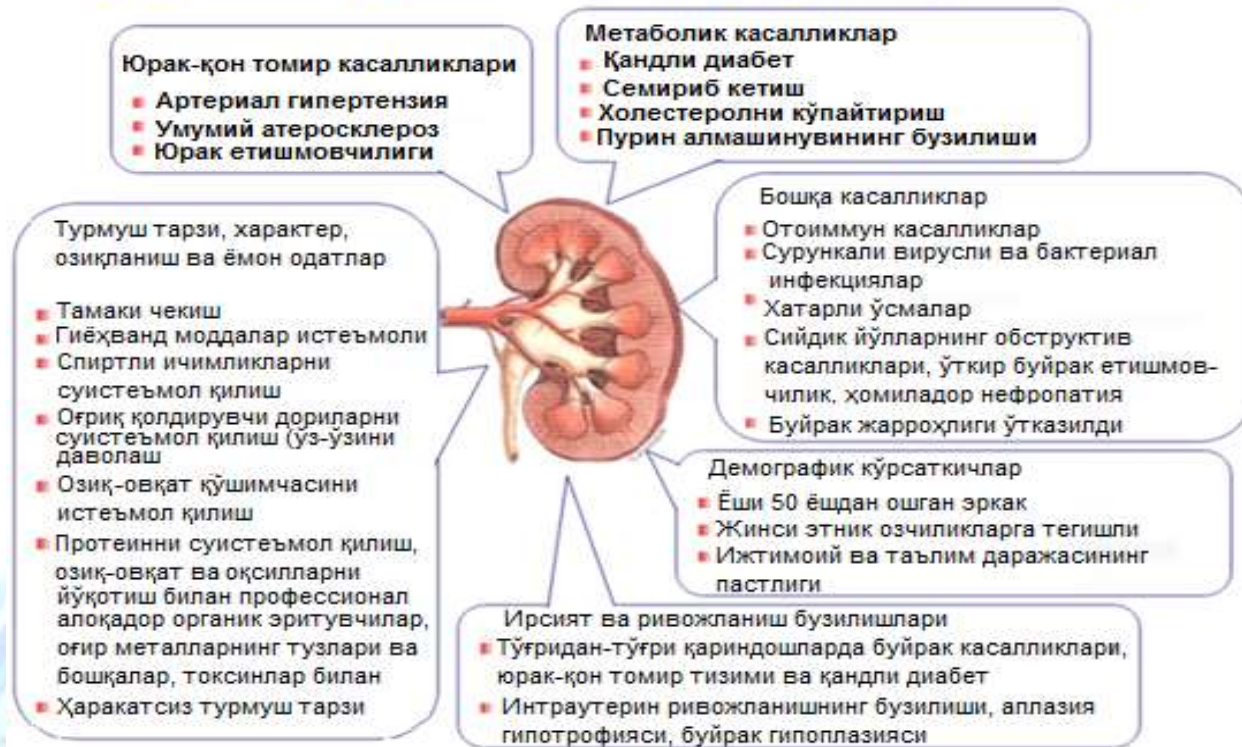
Липокалин-2 секретор гликопротеин бўлиб, у турли тўқималар ва органларда, шу жумладан буйракларда оз миқдорда синтезланади. Буйракларда липокалин-2 гени ишемия, нефротоксинлар каби зарарли таъсирдан кейингина функционал фаоллашади.

Яқинда ўтказилган тадқиқотлар липокалин-2 буйракнинг ўткир шикастланишининг сезгир биомаркери бўлиши мумкинлигини кўрсатганига қарамай, унинг сурункали буйрак касалликларида роли ҳали етарлича ўрганилмаган. Уни буйрак касалликлари ривожланишининг белгиси эканлигини ва уларнинг авж олишини кўрсатадиган адабиёт маълумотлари эндигина пайдо бўла бошлади. Буйрак шикастланишига жавобан плазмада ва пешобда NGAL даражаси кескин ошади.

Шундай қилиб, зарар етказувчи омиллар (гипоксия, токсинлар, иммун комплекслари, яллиғланиш медиаторлари, гемодинамик ва бошқалар) узоқ вақт таъсир этганда сурункали касалликларда эндотелиал хужайраларнинг фаоллашиши ва шикастланиши содир бўлади, натижада вазоконстрикция, тромбоз, хужайралар кўпайишининг кучайиши кўринишидаги одатий оғоҳлантиришларга ҳам патологик жавоб бўлади.

Қон реологик хусусиятларини зарарли ўзгариши ва қон томир эндотелий, капилляр-трофик етишмовчилиги, буйрак тўқималарининг ишемияси ва охир-оқибат гломеруляр ва тубоинтерстициал фиброзни кейинги ривожланиши билан нефронлардаги шикастланишга ҳисса қўшади.

Сурункали буйрак касаллиги учун хавф омиллари



1- расм. Сурункали буйрак касаллиги учун хавф омиллари

Безовта қилувчи стимулларга патологик жавоб қанча узоқ давом этса, жараённинг хронизацияси ва қайтарилмас ходисаларининг барқарорлашиши тезроқ ва табиийроқ содир бўлади.

Бугунги кунга келиб, тубуло-интерстициал буйрак паталогияси (ТИБП) билан оғриган беморларда эндотелиал дисфункциянинг клиник ва патогенетик ролини ўрганиш учун адабиётларда илмий тадқиқотлар етарли эмас. Диагностикани оптималлаштириш - бу тубуло-интерстициал буйрак паталогиясини башорат қилиш учун истиқболлидир.

Эндотелиал дисфункция буйрак таркибий ўзгаришларини юзага чиқишидан олдин узоқ ривожланади ва нефросклерозни (Комарова О.В., Э.А.Сивцева., А.С.Кудрякова., Маргиева Т.В. 2018) шакллантириш учун етакчи патогенетик омил эканлигини, эндотелиал дисфункция кўрсаткичларини клиник аҳамиятини баҳолаш билан белгилаш мумкин.

ФЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Бакиева Л.И., Сибулкин А.П. Буйрак етишмовчилиги бўлган беморларда буйрак функциясини баҳолашда Марказий туман касалхоналарининг экспресс лабораторияларининг имкониятлари //Клин. ва лаб. диагностикаси. –2017. –№9. –17 б.

2. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Рамеева А.С. Сурункали гломерулонефритда тубулоинтерстициал фиброзни баҳолашда пешобдаги эндотелиал дисфункция белгиларини ва ангиогенез омилларини аниқлашнинг клиник аҳамияти // Тер. арх. –2017. –№6. –Б.10–15.

3. Бокарев И.Н., Бондар И.А., Климонтов В.В., Надеев А.П. Яллиғланишга қарши цитокинларнинг пешоб билан чиқарилиши ва ўсиш омиллини ўзгартириш – диабетик нефропатиянинг дастлабки босқичларида //Тер.арх. –2018. –№1. –Б.52–56

4. Бокарев И.Н., Бондар И.А., Климонтов В.В., Надеев А.П. Яллиғланишга қарши цитокинларнинг пешоб билан чиқарилиши ва ўсиш омиллини ўзгартириш – диабетик нефропатиянинг дастлабки босқичларида //Тер.арх. –2018. –№1. –Б.52–56.

5. Брциева З.С. Сурункали пиелонефритли беморларда нефропатиянинг метаболик башоратчилари // замонавий юқори технологияли технологиялар, 2017. – №3. – Б.55–56.

6. Есаян А.М. Сурункали буйрак касаллиги: хавф омиллари, эрта аниқлаш, антигипертензия терапия тамойиллари // Тиббий Кенгаш, 2017. – №12. –Б.18–25.

7. Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Швецов М.Ю. Буйрак етишмовчилиги «қон томирларининг қариши» омилли сифатида // Тер.арх. –2017. –№6. –Б.49–52.

8. Брциева З.С. Сурункали пиелонефритли беморларда нефропатиянинг метаболик башоратчилари // замонавий юқори технологияли технологиялар, 2017. – №3. – Б.55–56.

9. Гадаборшева Х.З., Вялкова А.А. Везикоуретерал рефлюкс билан оғриган беморларда интерстициал фибрознинг шаклланиши ва ривожланишида ўсиш омиллини ўзгартиришнинг роли // Россия Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Россия радиология илмий марказининг Ахборотномаси: Вестник – 2017. №4. – Б.58–67.

10. Комарова О.В., Э.А.Сивцева, А.С.Кудрякова, Маргиева Т.В., Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции /

Национальная медицинская академия им. П.Л. Шупика: кафедра неврологии, Киев, 2018. –№1. – С.38–39.

11. Гилмиярова Ф.Н, Радомская В.М., Карташова О.А. ва бошқалар. Клиник ва лаборатория хизматларининг самарали ишлашени таъминлашда ва клиник тиббиётнинг бирлиги истиқболлари. // Клиник лаборатория диагностикаси, 2017. – №10. – Б.31–32.

12. Кутырина И.М., Савельева С.А. Қандли диабет 2 тури беморларида буйрак шикастланишининг семиришга ҳисса қўшиш //Тер. арх. –2018. –№6. –Б.21–27.

13. Комарова О.В., Э.А.Сивцева, А.С.Кудрякова, Маргиева Т.В.,. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Национальная медицинская академия им. П.Л. Шупика: кафедра неврологии, Киев, 2018. –№1. – С.38–39.

14. Welsh T.R., Beischel L. S., Frenzl M., Witte D. Regulated expression of complement factor (in the human kidney. //Kidney Int. -2016.-Vol. 50(2). - P. 521-525.

"Innovations in Science and Technologies"