
– необходимо насыщения кишечной флоры культурами полезных микроорганизмов. Рекомендованы пробиотики, пребиотики, синбиотики. Синбиотики (препараты, одновременно содержат в себе полезные бактерии (пробиотики) и питательную среду для их роста и жизнедеятельности (пребиотики).

Выводы

Таким образом, результаты наших исследований показывают, что синдром раздражённого кишечника является многофакторным заболеванием, проявляется желудочно-кишечными и астено-невротическими расстройствами. Важным фактором определяющее её течение явилось изменение микробиомы кишечника, которая характеризовалась избыточным бактериальным ростом условно-патогенных микробов. Лечение синдрома раздражённого кишечника должно начинаться не только с устранения первопричины, т.е. факторов риска, которые вызывает нарушение микробного состава в кишечнике, но и укрепление флоры кишечника. Наиболее эффективным способом коррекции клинико-лабораторных показателей при синдроме раздражённого кишечника является комплексное лечение с применением поливалентного интестибактериофага и синбиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горелов А.В. Актуальные вопросы клинической фармакологии антибактериальных препаратов. Монография. Москва: издательство Сеченовского университета, 2020. С. 108.
2. Максудова Л.И., Ташпулатова М.Х. Влияние нервно-психических факторов на развитие и прогрессирование функциональных желудочно-кишечных расстройств. Оптимизация принципов терапии. Биология ва тиббиёт муаммолари. 2018. № 2. С. 156.
3. Маев И.В., Ю.А. Кучерявый Ю.А., Н.Ю. Ивашкина Н.Ю. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика. Инфекционные болезни: новости, мнение, обучение 2016. № 3. С. 118–125.
4. Маев И.В., Черёмушкин С.В., Сутугина Е.А., Черёмушкина Н.В. Синдром раздражённого кишечника. Современный взгляд на проблему. Тер.арх. 2013. №8. С. 95–100.
5. Немцов Л.М. Синдром избыточного бактериального роста: актуальные вопросы диагностики и менеджмента// Вестник ВГМУ.2015.Том 14. №2. С. 5–15.
6. Смирнова Г.И., Корсунский А.А., Ляликова В.Б. Синдром раздражённого кишечника у детей: новое в диагностике и лечении // Российский педиатрический журнал. 2016. № 5. С. 16–20.
7. Скворцов В.В., Левитан Б.Н., Развальяева О.В. Диагностика и лечение синдрома раздражённого кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. выпуск 136. № 12. С. 84–91.
8. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология: руководство. 2015. С. 275–298.
9. Черногорова М.В., Медведева Е.А., Юренев Г.Л., Марьин Г.Г., Томенко Т.Э. Синдром избыточного бактериального роста при гастроэнтерологических заболеваниях-следствие и причина прогрессирования? Вопросы питания. 2025. Том 94. №2. С. 5–15.
10. Шелыгин Ю.А. Синдром раздражённого кишечника. Клинические рекомендации. Колопроктология. М: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 36.
11. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. Современные аспекты лечения синдрома раздражённого кишечника. Медицинский совет 2018. № 12. С. 66–69.
12. Allegrini A., Costantini M. Gelatine tannate for the treatment of acute diarrhoea in adults. J. Gastrointest. Digest. Sys. 2012. Vol. 2. P. 110.
13. Bruta K., Bhasin K. et al. The role of serotonin and diet in the prevalence of irritable bowel syndrome: a systematic review.- Transl. Med. Commun. 2021. № 6.
14. Loo E.X.L., Wang Y., Siah K.T.H. Association between Irritable Bowel Syndrome and Allergic Diseases: To Make a Case for Aeroallergen. Int Arch Allergy Immunol., 2020. № 1. P. 31–42.

ЗНАЧЕНИЕ ЛИПОТОКСИЧНОСТИ В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

ХАДЖИМЕТОВ А.А., ХАДЖИМЕТОВ А.А., МУХАМЕДОВА Н.Х., ЮЛДАШЕВА Г.Р.

*Частная клиника «Диёр», Ташкентский государственный медицинский университет;
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
Ташкент, Узбекистан*

ХУЛОСА

МЕТАБОЛИК АССОЦИИРЛАНГАН ЖИГАР ЁҒЛИ КАСАЛЛИГИ РИВОЖЛАНИШИДА ЛИПОТОКСИ- КЛИКНИНГ АҲАМИЯТИ

Хаджиметов А.А., Хаджиметов А.А., Мухамедова Н.Х., Юлдашева Г.Р.

«Диёр» хусусий клиникаси, Тошкент давлат тиббиёт университети; Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Тошкент, Ўзбекистон

Ушбу тадқиқотнинг мақсади метабolik ассоциирланган жигар ёғли касаллигининг ривожланишида липотоксиклининг аҳамиятини баҳолаш бўлди. Ушбу тадқиқотга жами 98 иштирокчи, шу жумладан МАЖЁК (назорат гуруҳи) бўлмаган 21 иштирокчи ва МАЖЁК билан 77 иштирокчи киритилган. Қондаги липид пероксидацияси (ПОЛ) ва антиоксидант тизими (АОТ) маҳсулотлари ўрганилди, хусусан, қон зардобидидаги малоник диалдегид (МДА) даражаси, қон зардобининг умумий антиоксидант фаоллиги (УАФ), антиоксидант ҳимоя кўрсаткичлари супероксид дисмутаза фаоллиги билан баҳоланди (СОД), қизил қон ҳужайраларида каталаза ва эркин ёғ кислоталари даражаси. МАЖЁК билан оғриган беморларда тадқиқот давомида эркин ёғ кислоталарининг плазма даражасининг ошиши, малоник ангидриднинг таркиби, шунингдек, плазма АОА ингибицияси қайд этилди.

Калит сўзлар: метабolik ассоциирланган жигар ёғли касаллиги, липид алмашинуви, семизлик, липотоксиклик.

SUMMARY

THE IMPORTANCE OF LIPOTOXICITY IN THE DEVELOPMENT OF METABOLIC-ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE

Khajimetov A.A., Khajimetov A.A., Mukhamedova N.Kh., Yuldasheva G.R.

Diyor private clinic, Tashkent state medical university, Center for the development of professional qualifications of medical Workers, Tashkent, Uzbekistan

The aim of this study was to evaluate the significance of lipotoxicity in the development of metabolically associated fatty liver disease. A total of 98 participants were included in this study, including 21 participants without MAFLD (control group) and 77 participants with MAFLD. Lipid peroxidation products (LPO) and the antioxidant system (AOS) in the blood were studied, in particular, the level of malondialdehyde (MDA) in the serum, the total antioxidant activity of the serum (TAS). Antioxidant protection indicators were assessed by the activity of superoxide dismutase (SOD), catalase in erythrocytes and the level of free fatty acids. During the study, patients with MAFLD showed an increase in the level of free fatty acids in the blood plasma, the content of malonic anhydride, and the suppression of plasma AOA.

Keywords: metabolic-associated fatty liver disease, lipid metabolism, obesity, lipotoxic.

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ ЛИПОТОКСИЧНОСТИ В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИ- РОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Хаджиметов А.А., Хаджиметов А.А., Мухамедова Н.Х., Юлдашева Г.Р.

Частная клиника «Диёр», Ташкентский государственный медицинский университет; Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

Целью настоящего исследования явилось оценить значимость липотоксичности в развитии метабolik ассоциированной жировой болезни печени. В данное исследование было включено в общей сложности 98 участников, в том числе 21 участника без МАЖБП (контрольная группа) и 77 участника с МАЖБП. Изучены продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и анти-

оксидантной системы (АОС) в крови, в частности-уровень малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, общая антиокислительная активность сыворотки крови (ОАА), показателей антиоксидантной защиты оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы в эритроцитах крови и уровень свободных жирных кислот. В ходе исследования у пациентов с МАЖБП было отмечено повышение в плазме крови уровня свободных жирных кислот, содержание малонового ангидрида а также угнетение АОА плазмы крови.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, липидный обмен, ожирение, липотоксичность.

Актуальность. Избыточное потребление высококалорийной и жирной пищи в сочетании с агиподинамией способствует стремительному росту числа случаев ожирения, а также распространению стеатоза печени, связанного с метаболической дисфункцией (СЖП), который ранее классифицировался как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). В настоящее время признаки метаболически ассоциированной стеатотической болезни печени (MASLD) регистрируются почти у 25 % населения планеты [1, 2], при этом наблюдается устойчивая тенденция к дальнейшему увеличению распространенности данной патологии [5]. Рост числа пациентов с MASLD напрямую коррелирует с увеличением показателей ожирения и рассматривается как один из ведущих факторов, определяющих рост глобального бремени хронических заболеваний печени [3, 4, 6]. Параллельно с увеличением распространенности MASLD в последние годы отмечается также значительный рост числа случаев метаболически-ассоциированного стеатогепатита – по имеющимся данным, уровень заболеваемости увеличился в 2,0–2,5 раза [4, 11]. Это состояние тесно связано с развитием прогрессирующих заболеваний печени [12,13]. Следует также отметить, что, согласно актуальным прогнозам, MASLD и его осложнения в ближайшие годы могут занять второе место среди ведущих показаний к трансплантации печени, что подчёркивает серьёзность клинических и социально-экономических последствий данной патологии [14].

Нарушение липидного обмена рассматривается как один из ведущих патогенетических механизмов формирования жировой дистрофии печени. В основе MASLD лежит избыточное внутриклеточное накопление триглицеридов в гепатоцитах. Это приводит к развитию липотоксичности – патологическому состоянию, при котором избыток липидов инициирует окислительный стресс и запускает сигнальные каскады, способствующие повреждению клеток печени. В условиях липотоксичности активируются молекулы, передающие стрессовые сигналы другим клеткам, в том числе посредством внеклеточных везикул, что способствует запуску апоптоза и прогрессированию стеатоза в воспалительную и фибротическую стадии. Особую роль в этом процессе играют свободные жирные кислоты (СЖК), являющиеся основными субстратами для синтеза триглицеридов. Их повышенная концентрация в кровотоке способствует инфильтрации в ткани, не предназначенные для жирового накопления, что приводит к нарушению функции клеток, в том числе гепатоцитов. Такое патологическое перераспределение липидов влечёт за собой не только развитие стеатоза, но и усиление липотоксического воздействия, что, в свою очередь, ускоряет прогрессирование MASLD и формирование более тяжёлых форм, включая стеатогепатит и фиброз.

Диагностика MASLD основана на подтверждении наличия стеатоза печени. Это может быть достигнуто различными методами, включая гистологическое исследование, визуализационные технологии и анализы крови. В соответствии с современными международными рекомендациями, в частности, Американской ассоциации клинической эндокринологии (AACE) и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), для оценки стеатоза применяются различные методы визуализации. Наиболее широко используется ультразвуковое исследование печени, однако его чувствительность ограничена при лёгких и умеренных степенях жирового поражения. Более того, УЗИ обладает операторзависимостью и не позволяет точно оценить выраженность фиброза, за исключением стадий, близких к циррозу [15].

Альтернативные методы, такие как магнитно-резонансная томография, обеспечивают более точную визуализацию жировых отложений, но являются дорогостоящими и, как правило, применяются в специализированных центрах по направлению гепатолога [16]. Кроме инструментальных методов, всё большее значение приобретают неинвазивные сывороточные биомаркеры, которые обладают диагностической и прогностической ценностью при стеатозе и позволяют оценивать не только наличие жирового поражения печени, но и риск его прогрессирования.

Целью нашего исследования стало выявление параметров, свидетельствующих о структурных изменениях печени у пациентов с ожирением, с применением простых и доступных методов, таких как лабораторные анализы и визуализационные техники. Для более глубокого понимания и интерпретации полученных данных мы также поставили задачу оценить роль липотоксичности в патогенезе метаболически ассоциированной жировой болезни печени.

Материал и методы исследования. В настоящее исследование были включены подростки города Ташкента, которые прошли медицинский осмотр и ультразвуковое исследование брюшной полости в частной клинике «Диёр» в период с марта 2023 года по ноябрь 2024 года. Диагностика жировой дистрофии печени проводилась с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). Исследования выполнялись для определения содержания жира в печени (LFC), а также объемов абдоминальной висцеральной жировой ткани (VAT) и подкожной жировой ткани (SAT), согласно ранее описанным методикам [16]. Все МРТ-исследования осуществлялись на клинических системах 1,5 Т фирмы Philips Medical System (Нидерланды) после легкого приема пищи и в непосредственной близости от проведения орального глюкозотолерантного теста (OGTT). Для визуализации использовался метод воджир. Сканирование охватывало 16 см вдоль краниокаудальной оси с центровкой на позвонке L1.

Пациенты, у которых по данным МРТ содержание жира в печени составляло 5 % и более, были отнесены к группе с MAFLD. Диагноз MASLD подтверждался результатами ультразвукового исследования, при котором отмечалась повышенная эхогенность печени, усиленное затухание сигнала по сравнению с прилегающей почкой и снижение видимости внутрипеченочных сосудистых структур [8]. В исследование было включено всего 98 участников, из которых 21 пациент составил контрольную группу без MAFLD, а 77 – группу с MAFLD. В группе с MAFLD значительно преобладали мужчины, доля которых составила 72,6 %. Средний возраст всех участников составил $42,53 \pm 3,87$ года.

Все участники прошли медицинский осмотр после ночного голодания. Были собраны антропометрические данные: рост (см), вес (кг), окружность талии (см) и индекс соотношения окружности талии к длине бедра. Биохимическое обследование включало определение уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН, ммоль/л), триглицеридов (ТГ, ммоль/л), общего холестерина (ОХ, ммоль/л), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП, ммоль/л) и липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП, ммоль/л). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: вес (кг) деленный на квадрат роста (m^2).

Для оценки выраженности окислительного стресса измерялись продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и показатели антиоксидантной системы (АОС) крови. В частности, уровень малонового диальдегида (МДА) определяли по методу В.Б. Гаврилова. Антиоксидантную активность оценивали с помощью показателя общей антиокислительной активности сыворотки (ОАА), а также активности ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы в эритроцитах. Уровень свободных жирных кислот определяли фотометрическим методом на биохимическом анализаторе «MINDRAY» с использованием реактивов фирмы «HUMAN».

Статистическая обработка данных проводилась с применением программ Statistica 6.0 и Excel 2003. Для оценки значимости различий непрерывных параметров использовали критерий Стьюдента или непараметрический критерий Манна-Уитни в зависимости от распределения данных. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Многочисленные исследования последних лет показывают, что свободные жирные кислоты (СЖК) выполняют не только функцию высокоэнергетического топлива, но и играют важную роль в качестве сигнальных молекул. В норме высвобождение СЖК из адипозной ткани находится под строгим контролем, что обеспечивает другим тканям поступление сбалансированного количества этих веществ, необходимого для удовлетворения их энергетических потребностей. Согласно результатам нашего исследования, приведенным в таблице 1, у пациентов с MAFLD уровень свободных жирных кислот в плазме крови был достоверно повышен и превысил показатели контрольной группы в 2,4 раза.

Таблица 1

Биохимические показатели крови и индекса у пациентов с MAFLD

Показатели	Основная группа $n = 77$	Группа контроля $n = 21$
Свободные жирные кислоты крови (ммоль/л)	$0,78 \pm 0,16^*$	$0,32 \pm 0,02$
Инсулин натощак (мкМЕ/мл)	$6,54 \pm 0,57^*$	$3,82 \pm 0,29$
Триглицериды TG (ммоль/л)	$1,94 \pm 0,07^*$	$1,14 \pm 0,08$
Общий холестерин TC (ммоль/л)	$5,17 \pm 0,41$	$4,32 \pm 0,24$
ХС ЛПВП (HDL-C) (ммоль/л)	$1,04 \pm 0,14$	$1,19 \pm 0,21$
ЛПНП-Х (LDL-C) (ммоль/л)	$3,08 \pm 0,27$	$2,82 \pm 0,23$

Примечание: * – достоверность различий $P < 0,05$ при сравнении показателями группы контроля.

MAFLD – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, TG – триглицериды, TC – общий холестерин.

Повышение уровня свободных жирных кислот в плазме и, как следствие, их накопление в печени является ключевой особенностью MASLD. В таких условиях приток и синтез свободных жирных кислот в печени превышают её способность метаболизировать их или выводить обратно в кровоток в форме триглицеридов, входящих в состав липопротеинов очень низкой плотности. Это приводит к накоплению липидов, особенно внутри гепатоцитов, что и знаменует начало MASLD [17]. В липидном метаболизме печени и развитии липотоксичности участвуют различные виды липидов, включая триглицериды, свободный холестерин, насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты, а также лизофосфатидилхолин и сфинголипиды, в частности церамиды [22]. Липотоксичность вызывает широкий спектр патологических процессов, затрагивающих гепатоциты, клетки Купфера и гемопоэтические стволовые клетки, что ведёт к гибели гепатоцитов, окислительному стрессу, стрессу эндоплазматической сети, развитию инсулинорезистентности, активации клеток Купфера и воспалению, нарушениям микроциркуляции, а также стимулирует фиброгенез и канцерогенез. При этом длительно повышенный уровень свободных жирных кислот может способствовать усилению глюконеогенеза. Кроме того, СЖК одновременно вызывают резистентность к инсулину и активируют провоспалительный путь NF-κB, что приводит к повышенной секреции про воспалительных и проатерогенных цитокинов и хемокинов. Таким образом, повышение уровня свободных жирных кислот в плазме у пациентов с MASLD способствует формированию воспалительного состояния низкой степени.

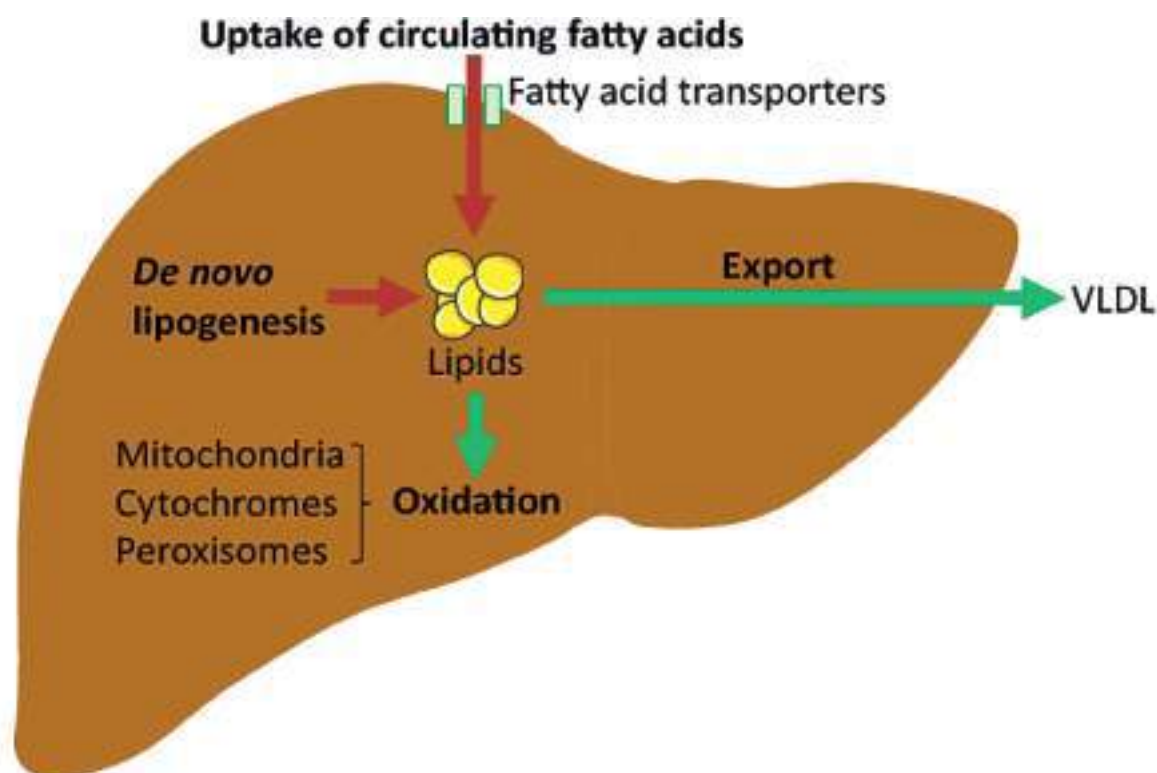


Рис. 1. Поглощение и утилизация липидов печенью.

Внутрипеченочный уровень липидов поддерживается балансом между их поступлением и утилизацией, который включает четыре основных пути гомеостаза липидов в печени. Липиды поступают в печень через поглощение циркулирующих жирных кислот и за счёт липогенеза *de novo*. В то же время липиды утилизируются путём окисления в митохондриях, пероксисомах и цитохроме, а также выводятся из печени в составе частиц липопротеинов очень низкой плотности. Таким образом, накопление липидов происходит тогда, когда процессы поступления превышают возможности их утилизации.

Триглицериды синтезируются в печени путем этерификации свободных жирных кислот. Несмотря на то, что накопление триглицеридов в печени считается начальным этапом MASLD, а повышение их содержания в крови, как показано в наших исследованиях, рассматривается как защитный

механизм против липотоксичности, высокие уровни триглицеридов также служат маркером нарушенного липидного обмена и могут способствовать прогрессированию заболевания. Нарушение синтеза триглицеридов приводит к накоплению свободных жирных кислот, что усиливает липотоксичность, вызванную именно ими. Окислительный стресс, индуцируемый свободными жирными кислотами, может вызывать резистентность к инсулину. Повышенный уровень свободных жирных кислот при MASLD способствует усиленному образованию активных форм кислорода в митохондриях, что ведет к окислению липопротеинов низкой плотности и модификации липопротеинов высокой плотности, усиливая оксидативный стресс и прогрессирование патологии.

Таблица 2

Показатели МДА, ОАА, СОД и каталазы в сыворотки крови у пациентов с MASLD

Показатели	Пациенты с ИР n=77	Здоровые лица n=21
Малоновый диальдегид (ммоль/л)	4,15± 0,35*	2,28±0,19
Общая антиоксидантная активность (ммоль/л)	1,33±0,12*	2,47±0,18
Активность супероксиддисмутазы (МЕ/мг Нв)	9, 01±0,78*	19,87± 1,54
Активность каталазы (МЕ/мг Нв)	423,57± 11,23*	684,73± 16,09

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

Представленные в нашем исследовании данные (табл. 2) свидетельствуют о выраженных нарушениях системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) в крови у пациентов с MASLD. В частности, содержание малонового диальдегида (МДА) у данной группы больных было статистически значимо повышено в 1,8 раза по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у пациентов с MASLD отмечалось значительное угнетение общей антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови, которая снижалась на 86 % по сравнению с контрольной группой.

Межгрупповые сравнения подтверждают наличие интенсивного окислительного стресса при MASLD, что сопровождается активацией свободнорадикальных процессов и повышением уровней гидроперекисей липидов в плазме. Одним из ключевых последствий неконтролируемого окислительного стресса является прямое повреждение липидов клеточных мембран. Радикалы перекисного окисления инициализируют цепную реакцию перекисного окисления липидов, преимущественно затрагивая полиненасыщенные жирные кислоты. В результате образуются высокореактивные альдегидные соединения, такие как 4-гидрокси-2-ноненаль (4-HNE) и малоновый диальдегид (МДА). Эти продукты имеют более длительный период полураспада, чем свободные радикалы, могут диффундировать во внеклеточное пространство и тем самым усиливать повреждение тканей.

Наши результаты продемонстрировали повышенный уровень МДА у пациентов с MASLD. Кроме того, сниженная активность ключевых антиоксидантных ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы – является характерной особенностью состояния печени при MASLD. Данные факты подчеркивают важность строгого контроля уровня продуктов перекисного окисления липидов с помощью антиоксидантной терапии для восстановления окислительно-восстановительного гомеостаза.

Таким образом, липотоксичность выступает ключевым патогенетическим механизмом, запускающим и стимулирующим прогрессирование MASLD. Современные исследования подчеркивают, что не только количество, но и тип накапливаемого в печени жира играет критическую роль. Различные классы липидов оказывают дифференцированное действие, зависящее от их структуры и функции в клетках. В настоящее время предпринимаются усилия по разработке эффективных лекарственных средств, направленных на снижение липотоксичности и приостановку прогрессирования MASLD.

Изучение липотоксических механизмов в контексте MASLD имеет первостепенное значение. Несмотря на недостаточную изученность перехода от MASLD к гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК), многочисленные исследования сегодня сосредоточены на выявлении новых терапевтиче-

ских мишеней и биомаркеров, способных улучшить стратификацию риска и персонализацию терапии пациентов.

Стеатоз печени, ассоциированный с метаболической дисфункцией (MASLD), охватывает широкий спектр поражений – от простого стеатоза до стеатогепатита, ассоциированного с метаболической дисфункцией (MASH), который может прогрессировать до цирроза. Хотя патогенез MASLD до конца не изучен, известно, что это многофакторный процесс, на который влияют метаболические, экологические и демографические факторы, а также микробиота кишечника и генетика.

Нарушение регуляции внеклеточного и внутриклеточного липидного состава способствует формированию токсичных видов липидов, запускающих липотоксичность и клеточный стресс. Понимание ключевых патогенных механизмов является важнейшим для разработки новых терапевтических стратегий и более точных биомаркеров для стратификации риска.

Накопление липидов в печени – отличительная черта MASLD. Одной из задач современной медицины является профилактика и коррекция ожирения и повышенного уровня свободных жирных кислот (СЖК) в плазме, прежде всего за счет снижения потребления и увеличения расхода калорий. Не менее важны разработка простых и надежных методов измерения СЖК в крови и эффективных фармакологических подходов к нормализации этих показателей.

По данным Доннелли К.Л., Смита К.И. и Шварценберга С.Дж. (2005), высокие уровни СЖК в плазме обусловлены липолизом жировой ткани (59 %), печеночным липогенезом *de novo* (26 %) и диетой, богатой сахаром (15 %), что увеличивает приток СЖК в печень [18, 19, 20]. Нарушение липидного обмена ведет к образованию токсичных липидных видов, ответственных за развитие липотоксичности.

При MASLD также отмечается нарушение гомеостаза печеночного холестерина, что вызывает накопление свободного холестерина (FC). Повышенное содержание FC в печени может быть следствием как увеличенного всасывания холестеринсодержащих липопротеинов, так и снижения экскреции холестерина с желчью [13]. На клеточном уровне FC вызывает стресс эндоплазматического ретикулума (ER) и митохондриальную дисфункцию, что приводит к накоплению токсичных оксистеролов и кристаллизации холестерина в липидных каплях, способствуя гибели гепатоцитов. Также FC активирует клетки Купфера и звездчатые клетки печени (HSC), способствуя воспалению и фиброзу [14].

Цитотоксичность свободных жирных кислот связана с активацией воспалительных и фиброгенных путей и с гибелью клеток [15]. У здоровых добровольцев инфузия липидов вызывала повышение уровня СЖК и свободных радикалов в плазме, что свидетельствует об активации окислительного стресса. Furukawa et al. показали, что СЖК активируют НАДФН-оксидазу и индуцируют образование активных форм кислорода (АФК), которые, в свою очередь, нарушают регуляцию выработки провоспалительных цитокинов в белой жировой ткани.

Митохондриальное β -окисление СЖК в гепатоцитах является основным источником радикалов перекисного окисления липидов, однако существенный вклад в ПОЛ вносят также пероксисомальное β -окисление, микросомальное ω -окисление и побочные продукты цикла Кребса.

Контролируемое удаление клеток – апоптоз – может активироваться как по внутреннему (митохондриальному), так и по внешнему пути [17, 18]. Апоптоз считается ключевым событием в развитии MASLD [19]. Активность каспаз-2 и -3, а также количество апоптотических клеток в ткани печени повышены у пациентов с MASH по сравнению с простым стеатозом [20]. Свободные жирные кислоты, такие как стеарат и пальмитат, вызывают цитотоксичность, тогда как олеат и пальмитолеат играют защитную роль при апоптозе, индуцированном СЖК. Эти СЖК могут повышать проницаемость лизосомальных мембран в гепатоцитах, способствуя апоптозу.

Пальмитат способен вызывать как апоптоз, так и некроптоз в первичных гепатоцитах, что подчеркивает важность различных типов клеточной смерти при липотоксичности MASLD. Кроме того, токсичные липиды, в частности пальмитат, индуцируют экспрессию молекулы сосудистой клеточной адгезии 1 (VCAM-1) через сигнальный путь MLK3, что облегчает адгезию моноцитов к клеткам печеночных синусоидов (LSEC) и способствует развитию MASH [20]. Также пальмитат повышает регуляцию НАДФН-оксидазы 1 (NOX1) в LSEC, стимулируя образование продуктов перекисного окисления липидов и повреждение гепатоцитов.

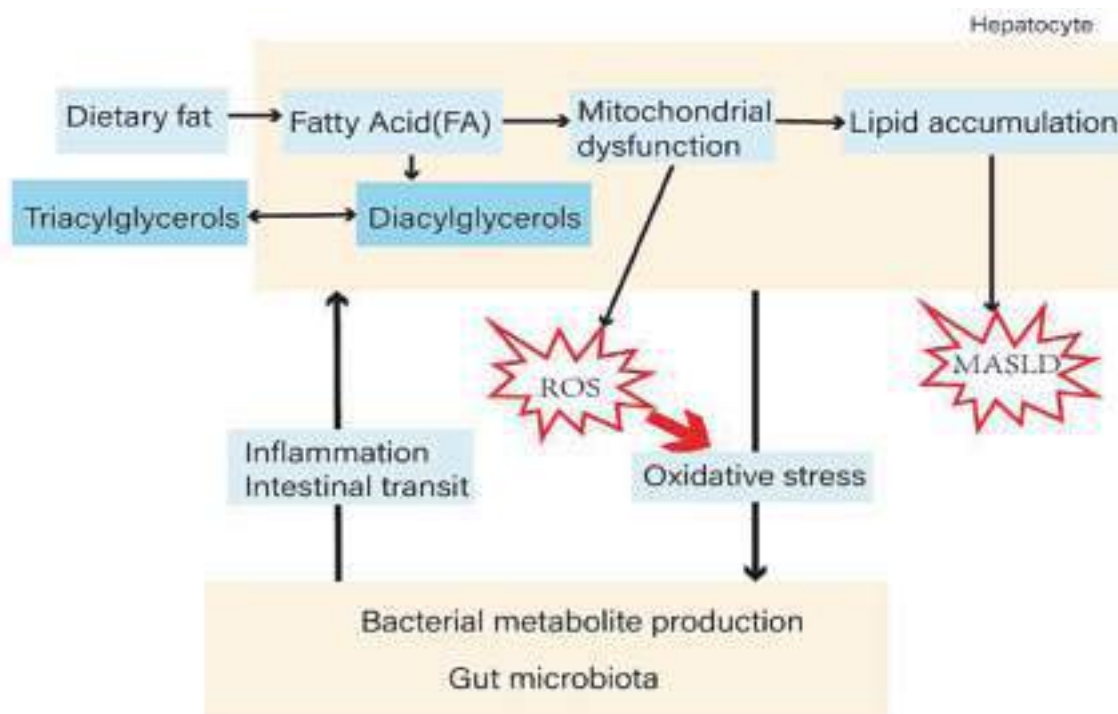


Рис. 2. Патогенез MASLD.

Избыточное потребление жиров в пище запускает множественные патофизиологические механизмы в печени, включая митохондриальную дисфункцию, что приводит к накоплению липидов и развитию MASLD. Помимо этого, дисбактериоз кишечника играет важную роль в патогенезе заболевания. В связи с этим «ось печень–кишечник» рассматривается как перспективная мишень для разработки новых методов терапии и управления сложным прогрессированием MASLD.

Таким образом, высокий уровень свободных жирных кислот сопровождается усиленным образованием активных форм кислорода в митохондриях, что вызывает окислительный стресс и снижает способность клеток адекватно реагировать на действие инсулина. Следует отметить, что окислительный стресс сегодня рассматривается как универсальный молекулярный механизм клеточного повреждения, который усиливается при стрессах, гипоксии, воспалении и ишемии печени, и в конечном итоге может приводить к развитию полиорганной недостаточности. Нарушения метаболизма жирных кислот способствуют отложению липидов в печени, а возникающая в результате липотоксичность, индуцированная метаболитами, играет ключевую роль в развитии MASLD. Липотоксичность, вызванная свободными жирными кислотами, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса, инсулинорезистентности и нарушению аутофагии. Свободные жирные кислоты активируют апоптотические каскады, вызывая повреждение гепатоцитов и воспалительные процессы. Учитывая широкую распространённость MASLD и относительно молодой возраст пациентов, важно, чтобы медицинские работники проявляли повышенную бдительность для своевременной диагностики этого заболевания.

Выводы

1. У пациентов с MAFLD отмечено достоверное повышение уровня свободных жирных кислот в плазме крови, превышающее показатели группы сравнения в 2,4 раза. Липотоксичность, вызванная свободными жирными кислотами, способствует развитию окислительного стресса, инсулинорезистентности и нарушению аутофагии. В результате свободные жирные кислоты активируют апоптотические каскады, что приводит к повреждению гепатоцитов и воспалению.

2. У пациентов с MASLD содержание малонового ангидрида было статистически значимо выше в 1,8 раза по сравнению с контрольной группой. Также у больных MASLD наблюдалось угнетение

общей антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови – снижение в основной группе составило 86 % по сравнению с группой контроля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rinella M.E. et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature // *Hepatology*. 2023. T. 78. № 6. C. 1966–1986.
2. Bassal T. et al. Nonalcoholic fatty liver disease—a concise review of noninvasive tests and biomarkers // *Metabolites*. 2022. T. 12. № 11. C. 1073.
3. Ramírez-Mejía M.M. et al. Breaking new ground: MASLD vs. MAFLD—which holds the key for risk stratification? // *Hepatology international*. 2024. T. 18. № 1. C. 168–178.
4. Loomba R., Wong V.W.S. Implications of the new nomenclature of steatotic liver disease and definition of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2024. T. 59. №2. C. 150–156.
5. Nassir F. NAFLD: mechanisms, treatments, and biomarkers // *Biomolecules*. 2022. T. 12. № 6. C. 824.
6. Smith G. I. et al. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease // *The Journal of clinical investigation*. 2020. T. 130. № 3. C. 1453–1460.
7. Ertunc M.E. et al. Secretion of fatty acid binding protein aP2 from adipocytes through a nonclassical pathway in response to adipocyte lipase activity // *Journal of lipid research*. 2015. T. 56. № 2. C. 423–434.
8. Willis S.A. et al. The role of hepatic lipid composition in obesity-related metabolic disease // *Liver International*. 2021. T. 41. № 12. C. 2819–2835.
9. Choi S.S., Diehl A.M. Epithelial-to-mesenchymal transitions in the liver // *Hepatology*. 2009. T. 50. №6. C. 2007–2013.
10. Rada P. et al. Understanding lipotoxicity in NAFLD pathogenesis: is CD36 a key driver? // *Cell death & disease*. 2020. T. 11. № 9. C. 802.
11. Win S. et al. New insights into the role and mechanism of c-Jun-N-terminal kinase signaling in the pathobiology of liver diseases // *Hepatology*. 2018. T. 67. № 5. C. 2013–2024.
12. Natarajan S.K. et al. Saturated free fatty acids induce cholangiocyte lipoapoptosis // *Hepatology*. – 2014. T. 60. № 6. C. 1942–1956.
13. Fang Z., Dou G., Wang L. MicroRNAs in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // *International Journal of Biological Sciences*. 2021. T. 17. № 7. C. 1851.
14. Tirosh O. et al. Nutritional lipid-induced oxidative stress leads to mitochondrial dysfunction followed by necrotic death in FaO hepatocytes // *Nutrition*. 2009. T. 25. № 2. C. 200–208.
15. Zhang T. et al. SIRT3 promotes lipophagy and chaperon-mediated autophagy to protect hepatocytes against lipotoxicity // *Cell Death & Differentiation*. 2020. T. 27. № 1. C. 329–344.
16. Feldstein A.E. et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study // *Hepatology*. 2009. T. 50. № 4. C. 1072–1078.
17. Yilmaz Y. et al. Soluble forms of extracellular cytokeratin 18 may differentiate simple steatosis from nonalcoholic steatohepatitis // *World journal of gastroenterology: WJG*. 2007. T. 13. № 6. C. 837.
18. Shin S. et al. Mitochondrial quality control: its role in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) // *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*. 2023. T. 32. № 4. C. 289.
19. Grigorescu M. et al. A novel pathophysiological-based panel of biomarkers for the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis // *J Physiol pharmacol*. 2012. T. 63. № 4. C. 347–353.

ЧАСТОТА НЕДИАГНОСТИРОВАННОГО ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЭЗОФАГИТАМИ: РАСШИРЕННЫЙ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

ИСМАИЛОВА Ж.А.

*ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
терапии и медицинской реабилитации», Узбекистан*

XULOSA

**SURUNKALI EZOFAGIT BILAN OG'RIGAN BEMORLAR ORASIDA TASHXISLANMAGAN
EOZINOFILLI EZOFAGITNING UCHRASH DARAJASI: KENGAYTIRILGAN KLINIK VA MORFOLOGIK
TAHLIL**

Ismailova J.A.

**«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM,
Toshkent, O'zbekiston**

Tadqiqotning maqsadi ilgari morfologik verifikatsiyasiz surunkali ezofagit tashxisi qo'yilgan bemorlar orasida eozinofilli ezofagitning (EoE) haqiqiy ulushini aniqlash va odatiy terapevtik amaliyotda eozinofilli komponent qanchalik tez-tez yashirin qolishini ko'rsatishdan iborat. Tadqiqotga 50 kishidan iborat uchta guruhga bo'lingan 150 nafar bemor kiritilgan. Klinik ko'rinishlar, endoskopik ma'lumotlar va gistologik natijalar tahlil qilindi. Takroriy gistologik tekshiruvda «surunkali ezofagit» tashxisi qo'yilgan bemorlarning 38 % da EoE mezonlari aniqlandi. Klinik jihatdan bu bemorlarda ko'pincha disfagiya va PPI terapiyasiga zaif javob mavjud edi. Olingan ma'lumotlar real amaliyotda surunkali ezofagitlarning sezilarli qismi tashxislanmagan EoE ekanligini tasdiqlaydi. Bu diagnostik standartlarni o'zgartirishni va tashxisni majburiy morfologik tasdiqlashni talab qiladi.

Kalit so'zlar: eozinofilli ezofagit, gastroskopiya, gistologik tekshiruv, disfagiya, PPI ga ijobiy javob.

SUMMARY

**INCIDENCE OF UNDIAGNOSED EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS AMONG PATIENTS WITH CHRONIC
ESOPHAGITIS: EXTENDED CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ANALYSIS**

Ismailova J.A.

**SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical
Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan**

The aim of the study is to identify the real proportion of eosinophilic esophagitis (EoE) among patients who have previously been diagnosed with chronic esophagitis without morphological verification, and to show how often the eosinophilic component remains hidden in routine therapeutic practice. The study included 150 patients divided into three groups of 50 people. Clinical manifestations, endoscopic findings and histological findings were analyzed. Repeated histological revision revealed EoE criteria in 38 % of patients diagnosed with chronic esophagitis. Clinically, these patients were more likely to present dysphagia and poor response to PPI therapy. The findings confirm that a significant part of chronic esophagitis in real practice is undiagnosed EoE. This requires a change in diagnostic standards and mandatory morphological confirmation of the diagnosis.

Keywords: eosinophilic esophagitis, gastroscopy, histological examination, dysphagia, positive PPI response.

РЕЗЮМЕ

**ЧАСТОТА НЕДИАГНОСТИРОВАННОГО ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКИМИ ЭЗОФАГИТАМИ: РАСШИРЕННЫЙ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ**

Исмаилова Ж.А.

**ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр тера-
пии и медицинской реабилитации», Узбекистан**

Целью исследование является выявить реальную долю эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) среди пациентов, которым ранее выставлен диагноз хронического эзофагита без морфологической верификации, и показать, насколько часто эозинофильный компонент остаётся скрытым в рутинной терапевтической практике. В исследование включены 150 пациентов, разделённые на три

группы по 50 человек. Были проанализированы клинические проявления, эндоскопические данные и гистологические результаты. При повторном гистологическом пересмотре у 38 % пациентов с диагнозом «хронический эзофагит» выявлены критерии ЭоЭ. Клинически у этих пациентов чаще присутствовали дисфагия и слабый ответ на терапию ИПП. Полученные данные подтверждают, что значительная часть хронических эзофагитов в реальной практике является не диагностированным ЭоЭ. Это требует изменения диагностических стандартов и обязательного морфологического подтверждения диагноза.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, гастроскопия, гистологическое исследование, дисфагия, положительный ответ на ИПП.

За последние 10–15 лет представления о воспалительных заболеваниях пищевода претерпели заметные изменения. Традиционная терапевтическая практика долгое время рассматривала хронический эзофагит преимущественно как следствие кислотного воздействия (ГЭРБ). Однако всё больше данных указывает на то, что значительная часть «обычных» эзофагитов имеет иммуновоспалительную природу и относится к эозинофильным [2, 8]. Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) – заболевание относительно молодое в классификациях. В последнее время наблюдается неуклонный и стремительный рост заболеваемости эозинофильным эзофагитом. Заболеваемость ЭоЭ в странах Европы и США составляет на сегодняшний день 3,7 заболевших на 100000 человек в год. Низкие показатели заболеваемости зарегистрированы в Нидерландах (2,1 на 100000 в год), наиболее высокие – в США (12,8 на 100000 в год) [10]. Число вновь зарегистрированных больных ЭоЭ за последние годы возросло почти в 100 раз. ЭоЭ страдают преимущественно мужчины (75 % больных) белой расы (более 90 % больных). ЭоЭ встречается во всех возрастных группах, однако чаще в молодом возрасте (средний возраст больных составляет 36–42 года) [6]. Прослеживается определенная наследственная предрасположенность: наличие родственников первой степени родства с ЭоЭ повышает риск развития заболевания. ЭоЭ – это хроническое персистирующее заболевание, в связи с чем наблюдается неизбежный ежегодный прирост распространенности ЭоЭ [3]. Среди стран, в которых проводились эпидемиологические исследования, наименьшая распространенность ЭоЭ установлена в Дании (2,3 на 100000 человек), наибольшая – в США (штат Огайо): 90,7 на 100000 [5, 7].

В среднем распространенность ЭоЭ составляет 22,7 на 100000 человек, 43,4 на 100000 взрослых и 29,5 на 100000 детей [5, 10]. Распространенность ЭоЭ значительно варьирует в зависимости от географического расположения страны: она максимальна в странах Западной Европы и Северной Америки, значительно ниже в Японии и Китае. Описаны случаи заболевания в Южной Америке, Корее, Турции, Ближнем Востоке, литературных данных по распространенности ЭоЭ в Индии и странах Африки нет [4, 9]. Эпидемиологические исследования по изучению распространенности и заболеваемости ЭоЭ в Узбекистане не проводились. В отечественной литературе имеются единичные публикации с описанием клинических случаев [1]. Распространенность ЭоЭ варьирует не только в различных географических зонах, его частота отличается в группах пациентов с различными клиническими симптомами. Так, среди лиц, которым проводилась ЭГДС, ЭоЭ обнаруживается в среднем у 2,4–6,6 %. При этом ЭоЭ выявляется при проведении ЭГДС у 1–8 % пациентов с рефрактерной изжогой у 6 % больных с жалобами на некардиальную боль в грудной клетке, в среднем в 4 % случаев – при абдоминальной боли, в 5 % – при пищевой аллергии. Среди пациентов с жалобами на нарушение глотания (дисфагию) вероятность выявления ЭоЭ при эндоскопическом обследовании значительно выше и составляет 12–23 % случаев. У больных с острыми эпизодами вклинения пищи в пищевод ЭоЭ диагностируется не менее, чем в 50 % случаев [4, 6].

Врачи часто воспринимают его как редкость, хотя фактически оно встречается гораздо чаще, просто оставаясь не диагностированным. Это происходит потому, что симптомы ЭоЭ во многом похожи на ГЭРБ, эндоскопическая картина может быть стертой, биопсии иногда не выполняются или берутся не из всех сегментов пищевода, на уровне первичной помощи диагноз ставится без морфологической верификации. В итоге пациенты годами живут с диагнозом «хронический эзофагит» и получают лечение, которое не может им помочь. Наше исследование стремится показать, насколько велик разрыв между реальной распространённостью ЭоЭ и его диагностикой.

Цель. Определить реальную частоту ЭоЭ среди пациентов, ранее получивших диагноз «хронический эзофагит» без морфологической верификации, и оценить клинические и эндоскопические признаки, позволяющие заподозрить скрытый эозинофильный процесс.

Материалы и методы. В исследование было включено 150 человек, разделённые на три группы по 50 человек:

- 1) хронический эзофагит без подтверждения ЭоЭ;

2) установленный ЭоЭ;

3) контрольная группа.

Средний возраст участников составил $52,4 \pm 9,7$ лет, соотношение мужчин и женщин – 1,1:1, различий по полу и возрасту между группами не выявлено. Проводился сбор клинических и демографических данных: возраст, пол, индекс массы тела, длительность заболевания. Каждому пациенту была проведена видеоэзофагогастродуоденоскопия с забором минимум шести биопсийных образцов (из проксимального, среднего и дистального отделов пищевода). Это важно, ЭоЭ может иметь очаговое распределение, и одиночные биопсии легко пропускают диагноз. Также учитывался клинический отклик на терапию ИПП: стойкое отсутствие эффекта – важный маркер возможного ЭоЭ. Это важно, ЭоЭ может иметь очаговое распределение, и одиночные биопсии легко пропускают диагноз.

Результаты. Во время проведения исследований у пациентов группы составили на основании клинических симптомов, гистологических результатов, а также учитывался клинический отклик на терапию ИПП: стойкое отсутствие эффекта – важный маркер возможного ЭоЭ по полученным результатам (табл 1). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Пациенты первой группы представляли «реальную клиническую практику», когда диагноз выставляется без морфологической верификации. Вторая группа служила эталоном морфологически подтвержденного ЭоЭ. Контрольная группа позволяла точно оценить различия в клинической картине и избежать завышенной интерпретации симптомов.

Таблица 1

Характеристика групп исследования

группа	n	диагноз	Критерии включения
1	50	Хронический эзофагит	Клинические симптомы ≥ 6 мес., эндоскопические признаки воспаления
2	50	Эозинофильный эзофагит	≥ 15 эозинофилов/ПЗ по гистологии
3	50	контроль	Отсутствие заболеваний пищевода

Клиническая картина в исследуемых группах была разнообразной. Пациенты чаще всего жаловались на дисфагию, эпизоды вклинения пищи, загрудинные боли, нарушения акта жевания и проглатывания, необходимость запивать пищу водой, регургитацию, снижение аппетита и тревожность во время сна (табл. 2).

Таблица 2

Клинические проявления у пациентов

симптом	Группа-1	Группа-2	Группа-3
дисфагия	42 %	88 %	0 %
Пищевые импакции	18 %	46 %	0 %
Загрудинная боль	56 %	60 %	4 %
Отсутствие эффекта от ИПП	36 %	74 %	–

Особенно важно, что у 42 % пациентов группы 1 была дисфагия – симптом, нехарактерный для классического ГЭРБ. Почти треть не реагировали на терапию ИПП, что само по себе является сигналом к исключению ЭоЭ. Таким образом, уже на уровне клиники группа 1 проявляла большое сходство с группой истинного ЭоЭ, что предвещало высокую частоту скрытой патологии.

Другими словами, ещё до гистологии многие пациенты первой группы проявляли себя как «скрытый ЭоЭ».

Проведение эндоскопического исследования пищевода у лиц с характерной симптоматикой с обязательным выполнением патологоанатомического исследования не менее 6 биоптатов из дистального и проксимального отделов пищевода является обязательным диагностическим минимумом для установления диагноза «эозинофильный эзофагит». Мы тоже провели гастроскопию с прицельной биопсией. При эндоскопическом исследовании обратили внимание на изменений в слизистой оболочке пищеводе (табл. 3).

Таблица 3

Эндоскопические изменения пищевода

Признак	Группа-1	Группа-2	Группа-3
Кольцевидность	14 %	62 %	0 %
Продольные борозды	22 %	70 %	0 %
Белесоватые налёты	10 %	58 %	0 %
Фрагильность слизистой	18 %	64 %	0 %
Неспецифическая гиперемия	68 %	30 %	2 %

Эндоскопические признаки ЭоЭ – борозды, кольцевидность, белые налёты – встречались у значительной части пациентов первой группы. Многие из этих признаков ранее интерпретировались как «особенности слизистой» или как изменения при ГЭРБ. Это подчёркивает роль настороженности врача: без морфологического подтверждения вероятность пропустить ЭоЭ крайне высока.

Патоморфологическое исследование включает комплексную гистологическую оценку биоптатов, окрашенных гематоксилином и эозином. Золотым стандартом диагностики ЭоЭ является выявление ≥ 15 эозинофилов в поле зрения при увеличении $\times 400$. Важно, что факт обнаружения большого количества эозинофилов в слизистой оболочке пищевода не может служить единственным критерием диагноза. Это связано с тем, что эзофагеальная эозинофилия выявляется при целом ряде других заболеваний, таких как: ГЭРБ, эозинофильный гастроэнтерит, целиакия, болезнь Крона, лучевой и инфекционный эзофагит (грибковые и паразитарные инфекции), гиперэозинофильный синдром, лекарственный эзофагит, васкулиты, ахалазия кардии, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные опухоли. Мы в своих исследованиях изучали гистологическое распределение пациентов среди первой группы по количеству эозинофилов в поле зрения (табл. 4).

Таблица 4

Гистологическое распределение пациентов группы 1

показатель	пациентов	%
≥ 15 эозинофилов/пз	19	38
5–14 эозинофилов/пз	14	28
< 5 эозинофилов/пз	17	34

38 % пациентов группы 1 соответствовали критериям ЭоЭ. У 28 % выявлена умеренная эозинофилия, требующая динамического наблюдения. Фактически только треть больных имела истинный не ЭоЭ эзофагит. Это радикально меняет понимание структуры хронических эзофагитов в клинической практике.

Полученные данные ясно демонстрируют, что значительная часть пациентов с диагнозом «хронический эзофагит» на самом деле страдает ЭоЭ, но не получает необходимого лечения. Основные причины недодиагностирования: схожесть симптомов с ГЭРБ, неполный эндоскопический осмотр, отсутствие множественных биопсий, привычная недооценка эндоскопических признаков (кольцевидности, борозд), особенно у молодых пациентов, фокус на терапии ИПП без поиска альтернативных причин воспаления. Наше исследование подтверждает, что ЭоЭ – не редкость, а часто пропускаемая реальность.

Выводы

1. 38 % пациентов с диагнозом «хронический эзофагит» фактически имеют ЭоЭ.
2. Дисфагия, импакции пищи и отсутствие ответа на ИПП – ключевые клинические маркеры скрытого ЭоЭ.
3. При эндоскопии необходимо целенаправленно искать признаки ЭоЭ и обязательно брать множественные биопсии.
4. Рутинная практика должна быть пересмотрена: диагноз «хронический эзофагит» без морфологии недопустим.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исмаилова Ж.А., Ермекбаева А.У., Зинатдинова И.К. Роль морфологических исследований при диагностике эозинофильного эзофагита. *Терапевтический вестник Узбекистана*. 2024. № . С. 90–95.
2. Кайбышева В.О., Михалева Л.М. Эозинофильный эзофагит, Издательство Медиа Сфера. 2021.
3. Arias A., Perez-Martinez I., Tenias J.M., Lucendo A.J. Systematic review with metaanalysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016. Vol. 43. P. 3–15. <https://doi.org/10.1111/apt.13441>
4. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á., von Arnim U., Bredenoord A.J., Bussmann C., Amil Dias J., Bove M., González-Cervera J., Larsson H., Miehlke S., Papadopoulou A., Rodríguez-Sánchez J, Ravelli A., Ronkainen J., Santander C., Schoepfer A.M., Storr M.A., Terreehorst I., Straumann A., Attwood S.E. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017. Vol. 5(3). P. 335–358. <https://doi.org/10.1177/2050640616689525>
5. Warners M., de Rooij W.E., Van Rhijn B.D., Verheij J., Smout A.J., Bredenoord A.J. Large Increase in Incidence of Eosinophilic Esophagitis Over the Last 20 Years in the Netherlands: Results from a Nationwide Pathology Database. *Gastroenterology* 2017. Vol. 152. P. 862–863. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(1\)32964-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(1)32964-5)
6. Dellon E.S., Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018. Vol. 154(2). P. 319–332. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.06>
7. Dellon E.S., Erichsen R., Baron J.A., Shaheen N.J., Vyberg M., Sorensen H.T., Pedersen L. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:662-70. <https://doi.org/10.1111/apt.13129>
8. Girsens B., Yan P., Safroneeva E., Zwahlen M., Reinhard A., Nydegger A., Vavricka S., Sempoux C., Straumann A., Schoepfer A.M. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis in Canton of Vaud, Switzerland, 1993–2013: a population-based study. *Allergy* 2015. Vol. 70. P. 1633–1639. <https://doi.org/10.1111/all.12733>
9. Straumann A., Simon H.U. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:418-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.11.006>
10. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018 Jan. Vol. 154(2). P. 346–359. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.066>
11. Jackson W.E., Mehendiratta V., Palazzo J., et al. Boerhaave's syndrome as an initial presentation of eosinophilic esophagitis: a case series. *Ann Gastroenterol* 2013. Vol. 26. P. 166–169.

УДК: 616.233-002-036.12-092

КАРДИОРЕСПИРАТОР ЎЗГАРИШЛАРИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА МЕТАБОЛИК ЖАРАЁНЛАРНИНГ ҲОЛАТИ ВА КОМПЛЕКС ДАВО МУОЛАЖАЛАР ТАЪСИРИ

РАХИМОВА Д.А., НОРПУЛАТОВ Э.М.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ КАРДИОРЕСПИРАТОРЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ И ВЛИЯНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

Рахимова Д.А., Норпулатов Э.М.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Исследовали особенности взаимосвязи показателей – метаболической активности мембран эритроцитов и кардиореспираторной системы у больных ХОБЛ с дилатацией правого желудочка и в динамике лечения амлодипином, озонотерапией на фоне базисной терапии.

Ключевые слова: кардиореспираторная система, метаболическая активность, эндотелиальная дисфункция, воспаление.

SUMMARY

MARKING OF METABOLIC ACTIVE IN PATIENTS WITH CARDIORESPIRATORY CHANGES AND CORRECTIVENES OF COMPLEX THERAPY

Rakhimova D.A., Norpulatov E.M.

SI «Republican specialized scientific practical medical center of therapy and medical rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

Aim. To study on metabolic active of cell membrani and parameters of cardiorespiratory function in patients with COPD complicated by chronic cor pulmonale failure and effect of amlodipini and ozonotherapy. Results. Complex therapy let to good parameters of metabolic activeness and significant positiveness of cardiorespiratory function. According to the authors, the complex therapy may be recommended for correction of metabolic activeness and cardiorespiration function in patients with chronic cor pulmonale.

Keywords: cardiorespiratory function, metabolic activeness, endothelial dysfunction, inflammation.

ХУЛОСА

КАРДИОРЕСПИРАТОР ЎЗГАРИШЛАРИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА МЕТАБОЛИК ЖАРАЁНЛАРНИНГ ҲОЛАТИ ВА КОМПЛЕКС ДАВО МУОЛАЖАЛАР ТАЪСИРИ

Рахимова Д.А., Норпулатов Э.М.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

Кардиореспиратор ўзгаришлари бўлган сурункали ўпка обструктив касаллиги беморларнинг эритроцит ҳужайралари мембраналарида липидлар перекисли оксидланиши, антиоксидант тизимлари активлигини, функционал кўрсаткичларга боғлиқ ҳолда баҳоланди ва базис терапия, амлодипин ва озонотерапия муолажалар таъсири динамикасида аниқланди.

Эритроцитлар мембранаси дезорганизацияси пасайиши юрак ўнг қоринча диастолик функцияси кўрсаткичларининг динамикасига мутаносиб ўзгаришлари аниқланди.

Калит сўзлар: кардиореспиратор тизим, метаболик фаоллик, эндотелиал дисфункция, яллиғланиш.

Сўнги йилларда дунё миқёсида кардиореспиратор тизим касалликларининг тарқалиши кескин ошмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, 2023 йилда юрак-қон томир ва нафас олиш тизими касалликлари умумий ўлим ҳолатларининг 31–33 % ни ташкил этган. Шу билан бирга, Ўзбекистонда ҳам кардиореспиратор патологиялар сони сўнги 10 йил ичида қарийб 1,8 баробарга ошган. Бу ҳолат метаболик ўзгаришлар ва яллиғланиш жараёнларининг патогенездаги ўрнини чуқур ўрганишни талаб этади [1, 2].

Кардиореспиратор тизимнинг функционал бузилишлари кўп ҳолларда организмдаги энергетик метаболизмнинг издан чиқиши, айниқса, глюкоза ва липид алмашинуви дисбаланси билан боғлиқ. Илмий манбаларда қайд этилишича, бундай беморларда метаболик фаоллик кўрсаткичлари нормадан 25–40 % гача пасаяди, оксидланиш-тишланиш (оксидатив стресс) даражаси эса 1,5–2 марта ортиб боради. Бу эса эндотелиал дисфункция, қон айланиш бузилиши ва яллиғланишнинг кучайишига олиб келади. Тиббий кузатувлар шуни кўрсатмоқдаки, комплекс даво муолажалар – яъни метаболик терапия, антиоксидантлар ва нафас олиш тизимини қўллаб-қувватловчи реабилитация усуллари қўлланилганда беморларнинг клиник кўрсаткичлари сезиларли яхшиланади. Масалан, қон айланиш тизимидаги гемодинамик кўрсаткичлар 15–20 %, нафас олиш функциялари эса 10–18 % гача яхшиланиши аниқланган. Шу билан бирга, метаболик ферментлар фаолияти 1,3–1,6 марта ошиши қайд этилган. Беморлар орасида ўтказилган статистик таҳлиллар шундан далолат бермоқдаки, метаболик фаолиятни тикловчи комплекс даво усуллари ўз ичига олган реабилитация дастурларини қўллаш натижасида касалликнинг рецидив ҳолатлари 27–30 % гача камайган. Шу билан бирга, реабилитация муддати ўртача 12–15 кундан 8–10 кунгача қисқарган [3, 5].

Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, метаболик мувозанатни нормаллаштириш ва эндотелиал функцияни яхшилаш орқали кардиореспиратор тизимдаги фаолият тикланиши мумкин. Бу йўналишдаги илмий изланишлар нафақат патогенезни тушуниш, балки самарали даво ва профилактика стратегияларини ишлаб чиқиш учун муҳим аҳамият касб этади.

Шу сабабли, кардиореспиратор ўзгаришлари бўлган беморларда метаболик жараёнларнинг ҳолатини баҳолаш ва комплекс даво муолажаларнинг таъсирини аниқлаш долзарб илмий ва амалий вазифа ҳисобланади. Бу тадқиқотнинг амалий қиймати шундаки, унинг натижалари клиник амалиётда метаболик коррекция усуллари жорий этиш орқали беморларнинг ҳаёт сифатини 20–25 % га ошириш имконини беради.

Юрак микроциркуляциялари етишмовчилиги, ўпка артерия гипертензияси ва юрак ўнг қоринча дилатацияси (ЮЎҚД) каби кардиореспиратор асоратлар ривожланишига олиб келади [1, 2]. Нафас аъзолари тизими касалликларида беморларнинг эритроцит хужайралари мембраналарининг метаболик жараёнлари – липидлар перикисли оксидланиши (ЛПО), антиоксидант (АО) тизимлари номутаносиблигини аниқлаш ва респиратор тизим, миокард функционал ҳолатига ўзаро боғлиқ ҳолда баҳо бериш СЎЮ етишмовчилиги босқичини, даво самарасини белгилашда ёрдам беради [3, 4].

Кардиореспиратор асоратлар ривожланган сурункали ўпка обструктив касаллиги (СОЎК) ва бронхиал астма (БА) бўлган беморларни даволашда қўлланиладиган кальций антагонистлари ўпка артерияси, марказий гемодинамикани ва бронхлар ўтказувчанлигини яхшилаш хусусиятларига эга. СОЎК бўлган беморларни даволашда бевосита патогенетик таъсир этувчи омилни ишлаб чиқиш ўринлидир [1, 3]. Шу ўринда амлодипинни СОЎК базис терапияси (БТ) ва озонотерапия билан комплекс сифатида қўллаб, самарасини аниқлаш фойдали маълумот ҳисобланади.

Адабиётлардан маълумки, озонотерапия шамоллашга қарши ва регенератор хусусиятларни намоён этади. Унинг умумий, маҳаллий таъсири остида томирлар микроциркуляциясини яхшилайдиган, тўқимадаги кислород миқдорини оширади ва хужайралар модда алмашинувини равланлаштиради [4, 5].

Тадқиқотнинг мақсади. Кардиореспиратор ўзгаришлари бўлган беморларда метаболик жараёнларнинг ҳолатини баҳолаш ҳамда уларга қаратилган комплекс даво муолажаларининг самардорлигини аниқлаш.

Тадқиқотнинг вазифалари: Кардиореспиратор ўзгаришлари бўлган беморларда асосий метаболик кўрсаткичларни (глюкоза, липид профили, фермент фаоллиги ва оксидатив стресс маркерларини) ўрганиш. Метаболик бузилишлар даражаси билан клиник симптомлар оғирлиги ўртасидаги боғлиқликни таҳлил қилиш. Даво жараёнида метаболик мувозанат ва эндотелиал функция тикланиш даражасини аниқлаш. Олинган натижалар асосида самарали комплекс даво ва реабилитация тавсияларини ишлаб чиқиш.

Материал ва усуллар. Назоратимизда 36 нафар СОЎК бўлган юрак ўнг қоринча дилатацияси билан асоратланган беморлар ва 30 нафар соғлом гуруҳ (СГ) кишилари бўлди. ДопплерЭхоКГ ёр-

дамида текширувдаги беморларда ЮЎҚД (олд девори қалинлиги 5 мм дан кичик ва ЎҚ олд-орқа девори қалинлиги 2,5 см дан катта) аниқланди.

Беморлар 10 кун даволаш усули бўйича 3 гуруҳга бўлинди: 1-гуруҳ 13 нафар бемор базис терапия олганлар; 2-гуруҳда 15 нафар бемор БТ, амлодипин (5–10 мг/сутка) дозада ва ОТ (вена ичига, томчилаб, озонкислород физиологик суюқликда); 3-гуруҳда 8 нафар бемор БТ ва ОТ олган.

Биокимёвий текширишлардан ЛПО/АО тизимлари мутаносиблиги ферментлар активлиги текширилди. Супероксиддисмутаза (СОД, ш.б./мин/мг), каталаза (КАТ, мкмоль/ H_2O_2 /мин/мг), перикисли хемолюменесценция (Хл, имп/с/мг/оксил), малон диалдегид (МДА, Нмоль мг/оксил) активлиги аниқланди.

Ташқи нафас фаолиятида (ТНФ) «Medicor» мосламаси ёрдамида ўпка ҳаёт ҳажми (FVC, %), 1сонияда нафас чиқариш ҳажми (FEV_1 , %) ва Тиффно индекси (FEV_1/FVC , %) таҳлил қилинди.

ДопплерЭхоКГ усули билан ўнг қоринча диастолик функцияси – изоволюмик бўшашиш вақти (ИБВ, сек.), эртанги диастолик тўлиш максимал тезлигининг пасайиш вақти (ПВ, сек.) ва ўпка артериялари ўртача босими (ЎАБўр, мм.с.м.уст.) аниқланди. Олинган натижалар Excel дастури, Стюдент t – критерийи ёрдамида таҳлил қилиниб, кўрсаткичлари ўзгариши фарқининг аниқлиги ҳақиқий $p < 0,05$ да ҳисобланди.

Натижалар. Даволашдан олдин ЛПО тизими кўрсаткичларининг фаоллик миқдори беморларда соғлом гуруҳга нисбатан ортиши ($p < 0,05$) аниқланди. Бу ўзгаришлар кислород активланган формасининг ЛПО инициациялаш механизмидаги аҳамиятини билдиради. Сурункали ўпка юрак етишмовчилиги бўлган беморлар периферик қонида ЛПО/АО тизим активлигининг ортиши метаболик ўзгаришлар фақат маҳаллий эмас, балки умумий тус олганлигидан далолат беради.

Даводан сўнг 2 ва 3-гуруҳларда мос равишда МДА 5,9 ва 3,1 %; ХЛ эса 7,6 ва 3,4 % камайиши, СОД 8,7 ва 3,6 %; КАТ 7,7 ва 4,0 % ортиши ($p < 0,05$) кузатилди.

Даволанишдан олдин аниқланган гипоксия сурункали ўпка юрак етишмовчилигида хасталик ривожланишига, марказий қон томирлар тизими ремоделланиши ва эритроцит хужайралари мембраналарида ЛПО/АО тизим гиперактивациясига сабаб бўлади.

Даво муолажаларидан сўнг ташқи нафас фаолияти кўрсаткичлари ўзгариши фарқининг аниқлиги ҳақиқий бўлди. Ўпка ҳаёт ҳажми 2 ва 3-гуруҳларда мос равишда 9,6 ва 6,1 %, 1 сонияда нафас чиқариш ҳажми 10,8 а 7,7 %, ТИФФНОин бўлиб, 2 ва 3-гуруҳларда мос равишда 10,4 ва 6,5 % ортганлиги аниқланди.

Даволашдан олдин ва кейин ИБВ 2 ва 3-гуруҳларда мос равишда $88,7 \pm 1,6$; $87,6 \pm 1,1$ ва $78,6 \pm 1,0$; $82,4 \pm 0,7$ ўзгариб, 11,4 ва 5,9 % камайган ($p < 0,05$). ЎАБўр кўрсаткичлари 2 ва 3-гуруҳларда мос равишда 18,1 ва 10,3 % пасайган ($p < 0,05$).

Бу ўзгаришларни жамлаб хулоса қилинганда, биргаликда қўлланилган даволаш омиллари, СЎЮ етишмовчилиги бўлган беморларда бронхлар вентилизация, дренаж ҳолати юрак ўнг қоринча диастолик функцияси ва ўпка артериялари ўртача босими бузилишининг инволюцияга учраши 2 ва 3-гуруҳларда 1-гуруҳдагига нисбатан юқорилиги аниқланди.

Муҳокама. Текширишларимиз натижаларига кўра, метаболик фаоллик кўрсаткичлари, ташқи нафас фаолияти параметрлари ва ўпка артерияси ўртача босими параллел равишда ўзгариши қайд этилди. Бу функционал кўрсаткичлар касаллиқнинг оғирлик даражасини баҳолашда муҳим аҳамиятга эга, шунингдек, ўтказилган комплекс муолажаларнинг самарадорлигини аниқлашда ҳам қимматли маълумот беради. Масалан, глюкоза ва липид алмашинуви кўрсаткичлари ва оксидатив стресс маркерларининг ўзгариши билан кардиореспиратор фаолиятнинг кўрсаткичлари орасида статистик жиҳатдан сезиларли боғлиқлик аниқланди. Бу, ўз навбатида, метаболик дисбаланс ва эндотелиал дисфункция касаллик кечишида қандай роль ўйнаётганини тушуниш имконини беради.

Адабиётларда таъкидланишича, хужайра фосфолипид мембранаси липид субстрати ҳисобидан эркин радикаллар орқали оксидланиш реакциясининг ортиши натижасида деструкцияга учрайди ва мембрананинг рецептор функцияси бузилади [7,8]. Бу жараёнлар кардиореспиратор тизимнинг функционал кўрсаткичларига таъсир қилиб, қон айланиши ва кислород етказилиши самарадорлигини камайтиради. Шу билан бирга, комплекс терапевтик интервенциялар, жумладан метаболик препаратлар, антиоксидантлар ва нафас реабилитацияси орқали бу дисбалансни қисман бартараф этиш мумкинлиги кўрсатилди. Бундай комплекс ёндашув беморларда нафас олиш функцияси ва қон айланиш кўрсаткичларини сезиларли даражада яхшилаш имконини беради, бу эса касаллиқнинг клиник оқибатларини юмшатади ва ҳаёт сифатини яхшилади.

Шу тариқа, натижаларимиз ҳамда адабиётлардаги маълумотлар шундан далолат берадики, метаболик жараёнларни мониторинг қилиш ва уларни комплекс муолажалар орқали тузатиш кардиореспиратор касалликларда самарали терапиянинг муҳим таркибий қисми ҳисобланади.

Хасталик ривожланиши билан оксидатив агентлар гиперактивацияси ортиб, марказий ва периферик қон томир ўзгаришлари, вазоконстрикцияси ортади, ремоделланади ва ҳажмий тезлиги пасайишлари кузатилади [8].

Хулоса: Эритроцитлар мембранасини дезорганизацияловчи липид пероксидази тизимининг активланиши ташқи нафас фаолияти кўрсаткичларининг пасайиши ва юракнинг ўнг қоринча диастолик функцияси параметрларининг динамикасига мутаносиб ўзгаришлар билан боғлиқ эканлиги аниқланди.

Сурункали ўпка ва юрак етишмовчилиги бўлган беморларга базис терапия асосида комплекс муолажалари қўлланилганда, бронхлар дилатацияси ортиши ва ўпка артерияси ўртача босимининг статистик жиҳатдан аҳамиятли даражада пасайиши ($p < 0,05$) кузатилди.

АДАБИЁТЛАР

1. Castro A., Ferreira A.G., Catai A.M., Amaral M.A.B., Cavaglieri C.R., Chacon-Mikahil M.P.T. «Metabolic Predictors of Cardiorespiratory Fitness Responsiveness to Continuous Endurance and High-Intensity Interval Training Programs: The TIMES Study – A Randomized Controlled Trial». *Metabolites*. 2024. Vol. 14(9). P. 512.
2. Zhai X., Sawada S.S., Kurosawa S. и др. «Cardiorespiratory fitness and body mass index on metabolic syndrome in middle-aged Japanese adults under national health guidance: a cross-sectional study». *BMC Public Health*. 2024. Vol. 24. P. 2050. DOI:10.1186/s12889-024-19544-0.
3. Beisenbayeva A., Bekbossynova M., Bakytzhanuly A. и др. «Improvements in Cardiopulmonary Exercise Test Results in Atrial Fibrillation Patients After Radiofrequency Ablation in Kazakhstan». *Diagnostics*. 2024. Vol. 14(21). P. 2355.
4. Smith et al. «Change in Metabolic Syndrome and Cardiorespiratory Fitness Following Exercise Training – The Ball State Adult Fitness Longitudinal Lifestyle Study (BALL ST)». 2022. (Издание: Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes).
5. «Effects of combined aerobic exercise and diet on cardiometabolic health in patients with obesity and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis». *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*. 2023. Vol. 15. P. 165.
6. «Metabolic and cardiorespiratory effects of decreasing lung hyperinflation with budesonide/formoterol in COPD: a randomized, double-crossover, placebo-controlled, multicenter trial». *Respiratory Research*. 2020. Vol. 21. P. 26.
7. J. Clin. Med. «Impact of Concurrent Exercise Training on Cardiac Autonomic Modulation, Metabolic Profile, Body Composition, Cardiorespiratory Fitness, and Quality of Life in Type 2 Diabetes with Cardiac Autonomic Neuropathy: A Randomized Controlled Trial». 2024. Vol. 13(13). P. 3910.

УДК 616.24:615,825.1:616-036.12-08-031.57

SURUNKALI OBSTRUKTIV O'PKA KASALLIGI BOR BEMORLARNING REABILITATSIYASIGA ZAMONAVIY YONDASHUV

¹MATKOMILOV J. A., ²ABDULLAEV A.X., ²ALYAVI B.A.

¹Andijon davlat tibbiyot instituti, Andijon;

²Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O'zbekiston

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

¹Маткомиллов Д. А., ²Абдуллаев А.Х., ²Аляви Б.А.

¹Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, ²Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Хроническая обструктивная болезнь легких остается основной проблемой медицинской науки и здравоохранения. Важным фактором является необходимость совершенствования эффективных мероприятий медицинской реабилитации.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, реабилитация, легочная реабилитация, физические нагрузки, толерантность к физической нагрузке.

SUMMARY

MODERN APPROACH TO REHABILITATION OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

¹Matkomilov D. A., ²Abdullaev A.Kh., ²Alyavi B.A.

¹Andizhan State Medical Institute, Andizhan, ²Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

Chronic obstructive pulmonary disease remains the main problem of medical science and healthcare. An important factor is the need to improve effective medical rehabilitation measures.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, rehabilitation, pulmonary rehabilitation, physical activity, exercise tolerance.

XULOSA

SURUNKALI OBSTRUKTIV O'PKA KASALLIGI BOR BEMORLARNING REABILITATSIYASIGA ZAMONAVIY YONDASHUV

¹Matkomilov J. A., ²Abdullaev A.X., ²Alyavi B.A.

¹Andijon davlat tibbiyot instituti, Andijon; ²Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O'zbekiston

Surunkali obstruktiv o'pka kasalligi tibbiyot fanlari va sog'liqni saqlashning asosiy muammosi bo'lib qolmoqda. Tibbiy reabilitatsiyaning samarali choralarini takomillashtirish zarurati muhim omil hisoblanadi.

Kalit so'zlar: surunkali obstruktiv o'pka kasalligi, reabilitatsiya, o'pka reabilitatsiyasi, jismoniy yuklamalar, jismoniy yuklamalarga tolerantlik.

Surunkali obstruktiv o'pka kasalligi (SOO'K) samarali choralarsiz 2030-yilga kelib o'limning uchinchi S eng keng tarqalgan sababi bo'ladi. SOO'K – nafas yo'llarining shikastlanishi (bronxit, bronxiolit) va/yoki alveolalar (emfizema) tufayli surunkali nafas olish belgilari (nafas qisilishi, yo'tal, balg'am chiqishi, ajlanishi) bilan tavsiflangan heterogen o'pka kasalligi, bu doimiy, ko'pincha progressiv havo oqimining cheklanishiga olib keladi. SOO'Kning kuchayishi nafas qisilishi va/yoki yo'tal va balg'amning ajralishi bilan tavsiflangan holat bo'lib, ≤ 14 kun davomida yomonlashadi, bu taxipnoe va/yoki taxikardiya bilan birga bo'lishi mumkin va ko'pincha nafas yo'llarining infeksiyasi, ifloslanish yoki boshqa nafas yo'llarining shikastlanishi natijasida kelib chiqqan mahalliy va tizimli yallig'lanishning kuchayishi bilan bog'liq.

Kasallik doimiy ravishda rivojlanib boradi va o'pka to'qimalarining patogen moddalar bilan tirnash xususiyatini beruvchi yallig'lanish reaksiyasi bilan bog'liq. Ushbu patologiya tarqalishi butun dunyoda juda katta, bu tamaki chekish, atrof-muhitning ifloslanishi va tez-tez nafas olish yo'llari infeksiyalari bilan bog'liq. SOO'K nafaqat jismoniy faoliyatni cheklashga olib keladi, balki bemor hayotining ijtimoiy va psixologik jihatlarini sezilarli darajada yomonlashtiradi. Statsionar bosqichdan boshlab davolanish pulmonologik bemorlar uchun erta reabilitatsiya dasturlari bilan chambarchas bog'liq bo'lishi kerak. Bundan tashqari, bemorlarni muvaffaqiyatli davolashning muhim tarkibiy qismlari quyidagilardir: chekishni tashlash, emlash profilaktikasi, jismoniy faollik, muvozanatli/balanslangan ovqatlanish.

SOO'K bilan og'rigan bemorlarni davolash va reabilitatsiya qilish vositalari va usullarini takomillashtirish zamonaviy tibbiyotning eng muhim vazifalaridan biridir. Amerika torakal jamiyati va Yevropa respirator jamiyati mutaxassislarining fikriga ko'ra, o'pka reabilitatsiyasi (O'R) surunkali nafas olish kasalligi bilan og'rigan bemor uchun kasallikning namoyon bo'lishini kamaytirish, funksional holatini optimallashtirish, kooperativlikni yaxshilash va kasallikning tizimli namoyon bo'lishini barqarorlashtirish yoki kamaytirish orqali davolash xarajatlarini kamaytirishga qodir bo'lgan keng qamrovli chora – tadbirlar tizimidir. O'pka reabilitatsiyasining tarkibiy qismlari jismoniy mashqlar (JM), bemorlarni o'qitish, psixoterapiya va oqilona ovqatlanishdir. Skelet va nafas olish mushaklarining disfunktsiyasi SOO'K bilan og'rigan bemorlarda eng ko'p uchraydigan tizimli ta'sirlardan biri bo'lib, nafas olish yetishmovchiligi bo'lgan bemorlarda mushak geometriyasining o'zgarishi bilan bog'liq bo'lib, unda nafas olish mushaklari yuklamasi va nafas olish mushaklari hajmi o'rtasida nomutanosiblik mavjud. Nafas olish mushaklaridagi nomutanosiblik nafas qisilishini kuchaytiradi va o'pka faoliyatini tartibga solishda muhim rol o'ynaydigan afferent va efferent aloqalarning uzilishiga olib keladi. Nafas olish yetishmovchiligi tufayli o'pkaning giperinflyatsiyasi diafragmaning tekislanishiga olib keladi, bunday diafragma qisqaroq uzunlikka ega va shuning uchun kamroq kuch hosil qiladi va mexanika nuqtai nazaridan noqulayi sharoitlarda ishlaydi. Skelet mushaklarining disfunktsiyasi funksional va atrofik o'zgarishlarga olib keladi, bu kuch va chidamlilikning pasayishiga, ferment tizimlari faolligining o'zgarishiga, atrofiyaga olib keladi. Yallig'lanish sitokinlari – o'simta nekrozi omili-a

(TNF-a), Il-6 va Il-1b interleykinlari – anabolik gormon – insulinga o'xshash o'sish omili ishlab chiqarishni bostiradi, mushak to'qimalarining differentsiatsiyasi va tiklanishini buzadi, 1-toifa miofibrillalarning nisbatini o'zgartiradi (sekin oksidlovchi) va 2-toifa miofibrillalarning ulushini oshiradi (tez glikolitik). SOO'Kning og'ir shakli bo'lgan bemorlarda skelet va nafas olish mushaklarining rivojlanayotgan zaifligi va atrofiyasini hisobga olgan holda, terapiyaning asosiy joylaridan biri jismoniy tayyorgarlikka beriladi. SOO'Kga tizimli patologiya sifatida qaraladi. SOO'Kda tizimli namoyon bo'lishi mumkin: ateroskleroz, arterial gipertenziya (AG), aritmiya, yurak ishemik kasalligi (YIK), shu jumladan miokard infarkti va angina pektoris, yurak yetishmovchiligi (YE), surunkali o'pka yuragi. SOO'K va yurak-qon tomir patologiyasining assotsiatsiyasi o'zaro og'irlik sindromiga va ularning salbiy yo'nalishiga olib keladi. SOO'K bilan og'irgan bemorlarda YTK ichki kasalliklar klinikasida tez-tez uchraydigan komorbid holatlardan biridir. Yuqori chastota ham genetik moyillik, ham umumiy xavf omillari (chekish, qarilik, erkak jinsi, harakatsiz turmush tarzi, semirish va boshqalar) bilan bog'liq. Bunday holda, asosiy tizimli namoyishlar tizimli yallig'lanish, kaxeziya, skelet mushaklarining disfunktsiyasi, osteoporoz, yurak-qon tomir hodisalari, anemiya, depressiya va boshqalar. Ushbu tizimli namoyishlar asosidagi mexanizmlar juda xilma-xil va hali yetarlicha o'rganilmagan, ular orasida gipoksemiya, chekish, harakatsiz turmush tarzi, tizimli yallig'lanish va boshqalar muhim o'rin tutadi. SOO'K bilan og'irgan bemorlarda AG asosan tungi davrga tegishli bo'lgan bir qator xususiyatlarga ega, bu esa kechki va tungi soatlarda antigipertenziv terapiyani kuchaytirishni talab qiladi. SOO'Kda YTK shakllanishini bashorat qilish dolzarb va shu bilan birga murakkab muammodir, chunki ko'plab mustaqil omillar ushbu patologiyani shakllantirishda ishtirok etadi. Irsiyat SOO'K va YTK uchun xavf omili sifatida ishlaydi.

SOO'Kda jismoniy tolerantlikni/bag'rikenglikni kamaytirishda ishtirok etadigan omillar ventilatsiyaning cheklanishi, gaz almashinuvining buzilishi, yurak disfunktsiyasi, nafas olish mushaklarining disfunktsiyasi, skelet mushaklarining disfunktsiyasi. Periferik mushaklarning disfunktsiyasi harakatsiz turmush tarzi, tizimli yallig'lanish, oksidlovchi stress, gaz almashinuvining buzilishi, kortikosteroid terapiyasi va mushaklarning kamayishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. SOO'Kning individual fenotiplarini ajratish har birida, individual bemorlarda kasallikning borishini tushuntirishga imkon beradi va eng munosib terapiyani tanlashga, ularning hayot sifati va prognozini yaxshilashga yordam beradi. Bemorlarning turli guruhlarida hayot sifati va kasallik belgilarining subyektiv tolerantligidagi farqlar ham aniqlanmagan. Komorbid patologiyasi, qabul qilingan dorilar soni, nafas olish texnikasidagi xatolar kasallikning har bir o'ziga xos fenotipida SOO'K avjlanishining rivojlanishiga qanday hissa qo'shishi haqida savollar ham o'rganilmagan.

O'R SOO'K og'ir shakllanishidan rivojlanishidan oldin boshlanishi kerak (bu havo oqimini cheklash darajasi bilan belgilanadi), chunki kasallikning og'irligi va jismoniy yuklamalar (JY) o'rtasida yomon bog'liqlik mavjud. Kasallikning kamroq og'ir shakli bo'lgan bemorlar ham nafas qisilishini kamaytirish, JYga chidamliligini oshirish, mushaklar kuchini yaxshilash, ventilyatsiya qilish, yurak va o'pka sog'lig'ini yaxshilash, dinamik giperinflyatsiyani kamaytirish va O'R natijasida yuzaga keladigan psixososial foyda olish orqali foyda ko'radi. So'nggi tavsiyalar GOLD («Butunjahon SOO'K tashabbusi (GOLD)») tasnifi bo'yicha aniqlangan SOO'Kning barqaror, o'rtacha va og'ir shakllari bo'lgan bemorlarni o'pka reabilitatsiyasiga yo'naltirishni ko'rib chiqishni taklif qiladi. O'pka gipertenziyasi barqaror bo'lgan odamlarda JM asosida reabilitatsiya qilish xavfsiz va hayot sifatini yaxshilaydi. JM asosida reabilitatsiya JY tolerantligining sezilarli darajada oshishiga va o'pka arteriyasi bosimining pasayishiga olib kelishi mumkin. Yaqin vaqtgacha o'pka gipertenziyasi uchun JM tavsiya etilmagan. Tadqiqotlarga ko'ra, jismoniy mashqlar asosida reabilitatsiya qilish odamning olti daqiqada bosib o'tishga qodir bo'lgan masofasi, shuningdek, maxsus sinov mashqlarini bajarishda maksimal kislorod iste'moli bilan baholangan JY tolerantligining sezilarli yaxshilanishiga olib kelishi mumkin. Biroq natijalar sezilarli o'zgaruvchanlikni qayd etdi. Sog'liqni saqlash bilan bog'liq hayot sifati ham ko'pincha yaxshilandi. Bundan tashqari, JM asosidagi reabilitatsiya o'pka qon aylanish tizimidagi bosimning sezilarli darajada pasayishiga ham hissa qo'shgan bo'lishi mumkin. Jiddiy nojo'ya ta'sirlar kamdan kam uchraydi va JM asosidagi reabilitatsiya ularning paydo bo'lish xavfini oshirishi ehtimoldan yiroq.

Davolash dori-darmon va dori-darmon bo'lmagan terapiya, parhez terapiyasi, og'riqni boshqarish, tibbiy ko'rsatmalar va davolash usullaridan foydalanishga qarshi ko'rsatmalarni o'z ichiga oladi.

SOO'Kni davolash maqsadlarini 4 asosiy guruhga bo'lish mumkin: simptomlarni boshqarish va hayot sifatini yaxshilash; kelajakdagi xavflarni kamaytirish, ya'ni avjlanishlar oldini olish; kasallikning rivojlanishini sekinlashtirish; o'limni kamaytirish.

O'R – bu surunkali o'pka kasalligi bilan og'irgan odamlarni davolash usullari to'plami bo'lib, uning sog'lig'ini sinchkovlik bilan baholash asosida ma'lum bir bemorga moslashtirilgan, shu jumladan JM (lekin ular bilan cheklanmagan), bemorning ma'lumoti va xatti-harakatlarini o'zgartirish, jismoniy va psixologik holatni yaxshilash va erishilgan ijobiy natijalarni saqlashga qaratilgan.

O'R maqsadlari: simptomlarni minimallashtirish, JMdani maksimal darajada foydalanish, mustaqil faollikni oshirish va kundalik faoliyatda ishtirok etish, sog'liq va hayot sifatini yaxshilash, sog'lom turmush tarzini saqlash va ushlab turish.

O'R vazifalari: kardiorespirator tizim faoliyatini yaxshilash, mushak tizimining funksional holati, JY tolerantligini oshirish, kasallik alomatlarini kamaytirish, shuningdek, avjlanishlari chastotasi va davomiyligi, bemorning psixoemotsional holatini yaxshilash.

Bemorlarning ahvolini dasturlashdan oldin baholash. O'R dasturida ishtirok etishdan oldin har bir bemor nafas olish buzilishlarining og'irligi, JYga nisbatan bag'rikenglik, qo'shma kasalliklar (ayniqsa, yurak kasalliklari, mushak-skelet tizimi va nevrologik kasalliklar), shuningdek, kognitiv-til va psixososyal muammolar mavjudligi tekshiriladi. Farmakologik sinamalar bilan dastlabki spirometriya, uglerod oksidining diffuziya qobiliyatini baholash va FY tolerantligini baholash amalga oshiriladi. Dasturning ishlash mezonlaridan biri shundaki, mashg'ulotlar bemorning kundalik hayotida duch keladigan FY dan oshib ketishi kerak va mashqlar dasturlari har bir bemor uchun individual ravishda moslashtirilishi kerak. O'Rga qarshi ko'rsatmalar FY paytida bemorni yuqori xavf ostiga qo'yadigan holatlarni o'z ichiga oladi (masalan, dekompensatsiyalangan yurak patologiyasi) yoki dastur komponentlarini bajarishda to'siqlarni keltirib chiqaradi (masalan, og'ir artrit, nevrologik kasalliklar va boshqalar).

FY tolerantligini baholash uchun klinik test variantlari: olti daqiqalik yurish testi; Chelnok/qisqa o'lchangan masofani ko'p yurish testi; yuradi; yurak-o'pka yuklamasini tekshirish (cardiopulmonary exercise testing).

Reabilitatsiya dasturini amalga oshirishning amaliy jihatlar

1. Dastur shartlari O'R dasturlari kasalxonada, ambulatoriya sharoitida yoki uyda amalga oshirilishi mumkin.

2. Monitoring. Nafas qisilishi, nafas olish shovqini, terlash, qon bosimi, yurak urishi va kislorod bilan to'yinganlik nazorat qilinadi. Qandli diabet bilan og'rigan bemorlar uchun qon plazmasidan oldin va keyin glyukoza monitoringi. Mashqni to'xtatish uchun ko'rsatmalar kuchli nafas qisilishi, kuchli hansirash (masalan, Borg shkalasi ≥ 7 balli), ko'krak og'rig'i, bosh aylanishi, yurak urishi, taxikardiya, gipotenziya yoki refrakter gipoksemiyaning rivojlanishi hisoblanadi.

3. Davomiyligi

O'Rning optimal davomiyligi aniqlanmagan. To'rt haftalik va yetti haftalik dasturlar o'rtasida ishonchli farq yo'qligi namoyish etildi. Uzoq muddatli dasturlar (8 dan 12 haftagacha) yanada barqaror ijobiy dinamikani ta'minlashi aniqlandi. Optimal reabilitatsiya natijalariga erishish uchun sakkiz haftalik dastur tavsiya etiladi va reabilitatsiya dasturi boshlanganidan keyin 12 hafta ichida FYning tolerantligini yaxshilash barqarorlashadi.

4. Davomat

Muvaffaqiyat asosan bemorlarning yuqori muvofiqligi tufayli ta'minlanadi. Dasturni amalga oshirishga sodiqlikni kamaytiradigan omillar: reabilitatsiya paytida chekish, olti daqiqalik yurish testida qisqa masofa, dasturning haddan tashqari uzoq davom etishi (masalan, >18 hafta). O'pka reabilitatsiyasi dasturining tarkibiy qismlari

FY cheklovining sabablari multifaktorial bo'lib, nafas olish yetishmovchiligi, gaz almashinuvining buzilishi, qon tomir va yurak disfunktsiyasi, oyoq-qo'l mushaklarining disfunktsiyasi va qo'shma kasalliklarni o'z ichiga oladi.

O'R muntazam mashg'ulotlarni o'tkazish, shuningdek, bemorlarni o'qitish, sog'lom turmush tarzini targ'ib qilish (chekishni tashlash, muntazam jismoniy faollik, sog'lom ovqatlanish, davolovchi shifokorning ko'rsatmalariga rioya qilish) va bemorlarni psixologik qo'llab-quvvatlash uchun individual JM to'plamidan iborat.

JM bilan mashg'ulotlar. Bemorlar uchun optimal mashg'ulot turi bronxopulmonar tizimning shikastlanish xususiyatiga qarab farq qilishi mumkin, ammo aksariyat dasturlarda chidamlilik mashqlari qo'llaniladi. Intervalli va qarshilik mashqlari ham optimal natijalarni ko'rsatadi va ulardan foydalanish mumkin.

Bemorlarni o'qitish. Kasallikning tabiati va terapiyaning oqibatlari to'g'risida xabardor bo'lgan bemorlar kasallik alomatlarini yaxshiroq tushunishadi va nazorat qilishadi. O'R bo'yicha treninglar bemorlarga nafas olishni o'rgatish usullari, o'zini o'zi boshqarish ko'nikmalari, mashqlarning foydalari va xavfsizlik qoidalari, atrof-muhit ta'sirlaridan qochish usullari, tashvish va stressni boshqarish usullari, chekishni tashlash va sog'lom turmush tarzini saqlash muhimligi haqida umumiy ma'lumot berishni o'z ichiga oladi.

Turmush tarzini o'zgartirish.

1. Chekishni tashlash. Yondashuvlarga bemorlarga chekish xavfi haqida ma'lumot berish, chekishni tashlash bo'yicha guruh dasturlariga murojaat qilish, nikotinni almashtirish terapiyasi va boshqa farmakoterapiya turlari kiradi.

2. Oziqlanishni qo'llab-quvvatlash va vaznni boshqarish. SOO'K uchun sog'lom ovqatlanishga e'tibor berish juda muhim, chunki bemorlarda jismoniy faollik cheklanganligi va og'iz glyukokortikoidlarining yon ta'siri tufayli semirish xavfi mavjud. Bundan tashqari, vazn yo'qotish tashqi nafas olish funksiyasini sezilarli darajada yaxshilaydi.

3. Dori vositalaridan oqilona foydalanish. Bemorlarga turli xil dorilarning ta'sir qilish mexanizmlari, inhaleerlar va nebulizerlardan foydalanishning to'g'ri usullari bilan tanishish foydalidir.

4. Birgalikda kasalliklarning oldini olish, O'Rning boshqa tarkibiy qismlariga kasallikning o'zini o'zi boshqarish, shu jumladan simptomlarni nazorat qilish strategiyasini ishlab chiqish, nafas yo'llarining tirnash xususiyati beruvchi moddalari bilan aloqa qilmaslik va o'z vaqtida emlash kiradi.

5. Bemorlarni psixologik qo'llab-quvvatlash

SOO'Kda bemorning JM qobiliyatini baholash nafas qisilishi bilan bog'liq cheklovlar mavjudligini belgilaydi, dam olish va zo'riqish paytida sog'liqni saqlash ko'rsatkichlarini tekshirish usuliga bog'liq.

FYni cheklash. SOO'K bilan og'rig'an odamlar obstruktiv turdagi o'pkaning ventilatsiya funksiyasining buzilishi, nafas olish mushaklariga yuklanishning oshishi va ularning disfunktsiyasi, o'pka gaz almashinuvining buzilishi, yurak disfunktsiyasi bilan bog'liq bo'lgan yomon FY tolerantligi bilan ajralib turadi.

Gaz almashinuvini cheklash. Sut atsidemiyasi mushaklarning noto'g'ri ishlashiga olib keladi. Sut kislotasining buferlanishi karbonat angidrid ishlab chiqarishning ko'payishiga olib keladi va atsidoz karotid tanalarini rag'batlantiradi va o'pkaning ventilatsiyasini oshiradi.

Oyoq mushaklarining disfunktsiyasi bilan og'rig'an odamlarda tez-tez uchraydi va FYni cheklashning muhim sababidir. Bu holatning beqarorligi, tizimli yallig'lanish, oksidlovchi stress, chekish, qon gazining buzilishi, ovqatlanishning buzilishi, anabolik gormonlarning past darajasi, qarish va SOO'Kda GCS dan foydalanish natijasida yuzaga keladigan harakatsizlikning natijasidir. Skelet mushaklarining disfunktsiyasi ko'pincha charchoq sifatida namoyon bo'ladi va ayniqsa siklik FM paytida asosiy cheklovchi alomatdir.

Nafas olish mushaklarining disfunktsiyasi tufayli FY cheklovlari.

SOO'K bilan og'rig'an bemorlarda ko'pincha statik va dinamik HV mavjud bo'lib, ular nafas olish mushaklarini mexanik jihatdan noqulay holatga keltiradi. SOO'Kdagi diafragma charchoqqa ko'proq qarshilik ko'rsatadi va surunkali ortiqcha yukka moslashadi.

JM tamoyillari. Umumiy mashg'ulot yuklamasi individual o'ziga xos talablarga javob berishi, aerobik quvvat va mushaklarning kuchini yaxshilash uchun kundalik hayotdagi yuklamalardan oshib ketishi kerak (mashg'ulot chegarasi), agar yuklamaga chidamlilik yaxshilansa, ortadi. Kardiorespirator chidamlilik, kuch va / yoki moslashuvchanlikni o'rgatishning turli usullari talab qilinadi.

Chidamlilik mashqlari (ChM). Maqsad – harakat mushaklari va kardiorespirator muvofiqligini yaxshilash va nafas qisilishi/hansirashni va charchoqni kamaytirish bilan jismoniy faollikni oshirish. Televizor uchun O'R dasturlarida odatda yuqori intensivlikdagi JM ishlatiladi. Ba'zilar uchun, hatto diqqat bilan kuzatilsa ham, maqsadli intensivlikka yoki mashg'ulot vaqtiga erishish qiyin bo'lishi mumkin.

Intervalli mashg'ulotlar (IM) – bu chidamlilik mashqlarining modifikatsiyasi bo'lib, unda yuqori intensiv mashqlar muntazam ravishda dam olish vaqtlari yoki mashqlar intensivligining pastligi bilan almashtiriladi va ular standart ChMga alternativa bo'lishi mumkin. SOO'Kda IM intensivligining oshishi bilan simptomlarning umumiy miqdorining pasayishiga olib keladi.

Qarshilik /kuch mashqlari. Nisbatan og'ir yuklarni takroriy ko'tarish uchun individual mushak guruhlarini o'rgatadigan mashq. SOO'K bilan mushaklarning massasi va periferik mushaklarning kuchi kamayadi

Oyoq-qo'llarni mashq qilish. Jismoniy mashqlar aerobik rejimlarni va qarshilik mashqlarini o'z ichiga oladi (qarshilik ko'rsatadigan erkin og'irliklar va elastik bintlar bilan mashq qilish). Odatda maqsadli mushaklar: biceps, triceps, deltoidlar, latissimus dorsi va pektoralis.

Moslashuvchanlik mashqlari O'Rdagi ko'plab mashq rejimlarining tarkibiy qismidir.

Skelet mushaklarining teri osti nerv-mushak elektr stimulyatsiyasi rehabilitatsiyaning muqobil usuli bo'lib, bu yerda mushaklarning qisqarishi sabab bo'ladi va tanlangan mushaklarni oddiy mashqlarsiz mashq qilish mumkin. An'anaviy akupunktur nuqtalarida teri orqali nerv stimulyatsiyasini qo'llash natijasida ko'plab o'zgaruvchilar, shu jumladan FEV1/O'FV1 ko'paydi; 6 daqiqa yurish; hayot sifati, sent-Jorj so'rovnomasi nafas olish holati va 6-endorfin darajasi ham.

Inspiratuar mushaklarni (IM) mashq qilish. Ularning assimilyatsiya bosimini yaratish qobiliyatining pasayishi mashg'ulotlarning yomon tolerantligiga va SOO'Kda nafas qisilishi/hansirash hissiyotiga yordam beradi.

Invaziv bo'lmagan ventilatsiya (NBV). FY paytida SOO'Kda nafas olish tezligining oshishi tufayli ekshalatsiya paytida ekshalatsiyaning yakuniy hajmi, dinamik GV oshadi. Dinamik GV ichki ijobiy yakuniy ekspirator bosimni va nafas olishning elastik ishini oshiradi.

Eng keng tarqalgan O'R protsedurasi postural drenaj va ko'krak perkussiyasidir. Fizioterapiya usullari ko'rsatmalarga qarab har bir bemor uchun alohida tanlanadi.

Nafas olish strategiyalari. SOO'K bilan og'rigan bemorlarda FMga qobiliyatini cheklaydigan dinamik GV mavjud. Uzoq muddatli nafas olish orqali nafas olish tezligini sekinlashtirishga qaratilgan nafas olish mashqlari nafas qisilishini/hansirashni kamaytiradi.

Hozirgi vaqtda SOO'Kning O'Rda bir qator yutuqlar mavjud, ular orasida:

- JM doirasidagi turli shakllarning foydalari va samaradorligi to'g'risida dalillar;
- O'R dasturlari, bularga intervalli va kuch mashqlari, oyoq-qo'llarni mashq qilish va teri osti nerv-mushak elektr stimulyatsiyasi kiradi;
- SOO'K bilan og'rigan va yengil havo oqimi cheklangan, O'R bilan shug'ullanadigan bemorlar, kasallikning og'irroq kechishi bilan og'rigan bemorlar kabi, simptomlarning yaxshilanishi, FY tolerantligi va hayot sifatini ta'minlaydi;
- SOO'Kning kuchayishi sababli kasalxonaga yotqizilganidan ko'p o'tmay O'R usullarini qo'llash klinik jihatdan samarali, xavfsiz va keyingi kasalxonaga yotqizish holatlarining kamayishi bilan bog'liq;
- kasallikning o'tkir yoki kritik bosqichlarida qo'llaniladigan reabilitatsiya usullari funksional ko'rsatkichlarning pasayish darajasini pasaytiradi va organlarning buzilgan funksiyalarini tiklashni tezlashtiradi;
- SOO'K bilan og'rigan bemorlarda nafas qisilishini/hansirashni kamaytirish va FY tolerantligini oshirish uchun uyda FMDan foydalanish samaradorligi isbotlangan.

ADABIYOTLAR

1. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ 2024). Клинические рекомендации (краткая версия). Респираторная медицина. 2025. № 1(2). С. 5–16.
2. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 2023. № 33(5). С. 587–594.
3. Абросимов В.Н., Агеева К.А., Зарипова Т.Н., Сереброва М.А., Тицкая Е.В., Антипова И.И., Смирнова И.Н. Роль физических тренировок в реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких в амбулаторных условиях. Бюллетень медицинской науки. 2024. № 2. С. 56–63.
4. Лещенко И.В. и др. Резолюция Совета экспертов по актуальным вопросам ранней диагностики и терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких врачами первичного звена. Место тиотропия бромида в базисной терапии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2025. № 9(8). С. 486–494.
5. Оценка физической активности у больных хронической обструктивной болезнью легких: рекомендации Европейского респираторного общества. Пульмонология. 2015. № 25(3). С. 277–290.
6. Таятина Т.В. Комплексный подход к реализации этапов легочной реабилитации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: значение модификации образа жизни. Клиницист 2023. № 17(1). С. 28–38.
7. Филиппов Е.В. Оценка параметров дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких во время физической нагрузки. Терапевтический архив. 2021. № 93(3). С. 265–272.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2024 report).URL: <https://goldcopd.org/2024-gold-report>.

**ЮРАК-ҚОН ТОМИР ТИЗИМИ КОНТИНУУМИДА: СУРУНКАЛИ ЎПКА
КАСАЛЛИКЛАРИ ВА БРОНХИАЛ АСТМАДА КЛИНИК СИМПТОМЛАР
ВА ЖИСМОНИЙ ТОЛЕРАНТЛИК ТАҲЛИЛИ**

РАҲИМОВА Д.А., АЛЯВИ А.Л., ХАЛИЛОВА Х.М., САБИРЖАНОВА З.Т.

*«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация
илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ;
Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг
Тошкент вилояти филиали;
Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон*

РЕЗЮМЕ

КОНТИНУУМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ И ФИЗИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ
Рахимова Д.А., Аляви А.Л., Халилова Х.М., Сабиржанова З.Т.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкентский областной филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии, ашкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

В статье представлены результаты анализа клинической картины, физической толерантности и кардиопульмональных осложнений у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой. Исследование выполнено в рамках концепции континуума сердечно-сосудистой системы, с акцентом на ранние проявления дисфункции правого желудочка, вентилиционно-перфузионные нарушения и симптомы респираторной недостаточности. Установлена достоверная взаимосвязь между выраженностью клинических симптомов, снижением насыщения крови кислородом (SaO_2), функциональными нарушениями сердечной деятельности и уровнем физической активности. Полученные данные подтверждают значимость мультидисциплинарного подхода в диагностике и лечении ХОБЛ и бронхиальной астмы, а также обосновывают необходимость раннего выявления субклинических признаков ремоделирования правых отделов сердца.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма, сердечно-лёгочные осложнения, диастолическая дисфункция, физическая толерантность, вентилиционно-перфузионные нарушения, ремоделирование правого желудочка.

SUMMARY

CARDIOVASCULAR SYSTEM CONTINUUM IN CHRONIC RESPIRATORY DISEASES: ANALYSIS OF CLINICAL SYMPTOMS AND PHYSICAL TOLERANCE

Rakhimova D.A., Alyavi A.L., Khalilova Kh.M., Sabirjanova Z.T.

SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

This article presents the results of an analysis of the clinical presentation, physical tolerance, and cardiopulmonary complications in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma. The study was conducted within the framework of the cardiovascular system continuum concept, with a focus on early manifestations of right ventricular dysfunction, ventilation-perfusion abnormalities, and symptoms of respiratory insufficiency. A significant correlation was found between the severity of clinical symptoms, decreased blood oxygen saturation (SaO_2), functional impairments of cardiac activity, and levels of physical performance. The findings underscore the importance of a multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of COPD and bronchial asthma and justify the need for early detection of subclinical signs of right heart remodeling.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, cardiopulmonary complications, diastolic dysfunction, physical tolerance, ventilation-perfusion abnormalities, right ventricular remodeling.

ХУЛОСА

ЮРАК-ҚОН ТОМИР ТИЗИМИ КОНТИНУУМИДА: СУРУНКАЛИ ЎПКА КАСАЛЛИКЛАРИ ВА БРОНХИАЛ АСТМАДА КЛИНИК СИМПТОМЛАР ВА ЖИСМОНИЙ ТОЛЕРАНТЛИК ТАҲЛИЛИ

Раҳимова Д.А., Аляви А.Л., Халилова Х.М., Сабиржанова З.Т.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилояти филиали, Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон

Ушбу мақолада сурункали обструктив ўпка касаллиги (СОЎК) ва бронхиал астма билан оғриган беморларда кардиореспиратор континуум доирасида клиник симптомлар, жисмоний толерантлик ва ўпка-юрак асоратлари таҳлил қилинди. Тадқиқот жараёнида 4 гуруҳдаги беморларда симптоматик ҳолатлар, жисмоний юкламаларга толерантлик, спирометрия кўрсаткичлари, SaO_2 , эхокардиография ва вегетатив статус ўзаро боғлиқликда баҳоланди. Натижалар касалликнинг оғирлик даражаси билан юрак фаолиятидаги бузилишлар ва толерантлик қобилятининг пасайиши ўртасида ишончли боғлиқликни нишонлади. Олинган маълумотлар ХОБЛ ва БА касалликларининг комплекс патофизиологиясини тушунишга, индивидуаллаштирилган даволаш стратегиясини ишлаб чиқишга ҳамда субклиник ремоделланишни эрта аниқлашга эътибор қаратиш зарурлигини қўллаб-қувватлайди.

Калит сўзлар: сурункали обструктив ўпка касаллиги, бронхиал астма, юрак-ёпка асоратлари, диастолик дисфункция, жисмоний толерантлик, вентиляция-перфузия бузилишлари, ўнг қоринча ремоделланиши.

Сўнгги йилларда сурункали обструктив ўпка касалликлари (СОЎК) ва бронхиал астма (БА) нафақат респиратор муаммоларнинг балки, кардиореспиратор ва психовегетатив тизимлар билан ўзаро боғлиқ ҳолда кечиши орқали ҳам аҳамияти ошиб бормоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (WHO) ва Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2023) маълумотларига кўра, СОЎК 2040 йилга келиб глобал ўлим сабаблари ичида 3-ўринга чиқиши кутилмоқда [1, 5]. Шу билан бирга, БА ҳам аҳоли ўртасида кенг тарқалган бўлиб, унинг оғир формаларида юрак-ўпка тизими фаолиятининг чуқур бузилиши кузатилади.

СОЎК ва БА беморларида нафас олиш тизимидаги вентиляция-перфузия дисбаланси, альвеолаларда оксигенациянинг камайиши, шунингдек, ўпка артерия гипертензияси (ЎАГ) ва юрак ўнг қоринча диастолик дисфункцияси ривожланиши, патологик жараённинг системалик хусусият касб этишини кўрсатади. Айниқса, юракнинг ўнг бўлимидаги гемодинамик ўзгаришлар вентиляция параметрлари билан мустақкам боғлангани ва патогенетик механизм сифатида юрак-ўпка ўзаро таъсирини намоён этади [2, 6, 7].

Шу нуқтаи назардан, СОЎК ва БА билан оғриган беморларда респиратор, кардиоваскуляр ва вегетатив тизимлар ўртасидаги ўзаро боғлиқликни таҳлил қилиш, клиник ва функционал параметрларни солиштирган ҳолда, дифференциал ташхис, прогнозлаш ва патогенетик терапия стратегияларини ишлаб чиқишда муҳим аҳамият касб этади [3, 4, 9].

Изланиш мақсади: СОЎК ва БА билан оғриган турли даражадаги беморларда вентиляция-перфузия, кислород сатурацияси, юрак ўнг қоринча диастолик функцияси ва психовегетатив кўрсаткичлар ўртасидаги боғлиқликни баҳолаш ҳамда патогенетик аҳамиятини аниқлаш.

Материал ва усуллар. Ушбу изланишда сурункали обструктив ўпка касаллиги (СОЎК) ва бронхиал астма (БА) касалликлари билан оғриган, турли даражада юрак-қон томир асоратлари ривожланган 52 нафар бемор текширувдан ўтказилди.

Беморлар тўртта асосий гуруҳга ажратилди:

1а гуруҳ – СОЎК II–III даража, ўпка артерия гипертензияси (ЎАГ) билан асоратланган беморлар ($n=14$), 1б гуруҳ – СОЎК, юракнинг ўнг қоринча (ЎҚ) диастолик дисфункцияси (Г/Д) билан асоратланган беморлар ($n=17$),

2а гуруҳ – бронхиал астма III–IV поғона, ЎАГ билан асоратланган беморлар ($n=11$), 2б гуруҳ – бронхиал астма, юрак ЎҚ Г/Д билан асоратланган беморлар ($n=10$).

Касаллик даражаларини баҳолашда СОЎК ва БА оғирлик даражалари Глобал ташхис ва бошқарув стратегияси (GOLD, GINA) 2023 йилги тавсиялари билан белгиланди. Юрак фаолияти ҳолати эхокардиография (ЕЧО), кардиоинтервалография ҳамда ЎҚ-диастолик функциясини баҳоловчи Е/А нисбати ва изоволюмик бўшашиш вақти (IVRT) кўрсаткичлари асосида таҳлил қилинди.

Симптомлар баҳолашда беморлардаги сурункали клиник симптомлар – ҳансираш, нафас қисиш ҳуружлари, сурункали йўтал ва балғам келиши – 5 баллик субъектив шкала бўйича баҳоланди. Жисмоний юкламаларга толерантлик 6 минутлик пиёда юриш тести ёрдамида аниқланди ва метрларда ўлчанди. Барча беморларга ташқи нафас функциясини баҳолаш учун спирография (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC), импульс оксиметрия (SaO₂), шунингдек, ўпка-юрак асоратлари ҳолатини баҳолаш учун эхокардиография қўлланилди. Вентиляция-перфузия (ВП) дисбаланси даражаси спирографик кўрсаткичлар ва сатурация маълумотлари билан баҳоланди.

Психоэмоционал ҳолат ва вегетатив функциялардан: беморларнинг шахсий ва реактив асабийлиги, вегетатив статуси психологик тестлар ҳамда вегетатив индекслар (ТИ Δ %) ёрдамида баҳоланди. Симпатик ва парасимпатик тонус кўрсаткичлари спектрал таҳлил (LF, HF) ва вақт узунликлари (SDNN) асосида аниқланди.

Статистик таҳлил. Барча маълумотлар Microsoft Excel 2021 ва SPSS 26.0 дастурлари ёрдамида таҳлил қилинди. Ўртача арифметик қиймат (M), стандарт хатолик (m), ҳамда гуруҳлар орасидаги фарқнинг аҳамиятлилиги t-критерий ёрдамида ҳисобланди. Фарқлар $p < 0,05$ ва $p < 0,005$ даражасида ишончли деб қабул қилинди.

Натижалар таҳлили. Тадқиқотимизда сурункали ўпка обструктив касаллиги (СОЎК) ва бронхиал астма (БА) турли оғирликдаги асоратланган беморларда клиник симптомлар, жисмоний юкламаларга толерантлик ва функционал кўрсаткичлар таҳлил қилинди. Клиник симптомлар ва жисмоний толерантлик – беморларда асосий симптомлар сифатида ҳансираш, сурункали йўтал, балғам келиши ҳамда нафас қисиш ҳуружлари қайд этилди. СОЎК билан оғирган 1а гуруҳда (ўрта ва оғир даража, ўпка артерия гипертензияси билан асоратланган) ҳансираш ўртача $3,86 \pm 0,19$ балл (77,2 %), 1б гуруҳда (юрак гипертрофияси ва дисфункцияси билан асоратланган) эса $4,52 \pm 0,21$ балл (84,2 %) даражасида аниқланди. Бронхиал астма билан оғирган 2а гуруҳда ҳансираш $3,1 \pm 0,2$ балл, 2б гуруҳда $4,5 \pm 0,2$ балл даражасида бўлиб, касаллик оғирлашган сари клиник симптомлар кучайиши ва жисмоний толерантликнинг пасайиши аниқланди.

Жисмоний юкламаларга толерантлик кўрсаткичлари СОЎКнинг ўртача ва оғир гуруҳларида мос равишда $232,22 \pm 4,77$ м ва $214,26 \pm 5,95$ м даражасида қайд этилди, бронхиал астма гуруҳларида эса 48–53 % гача пасайган. Ҳансираш ва нафас қисиш ҳуружлари касалликнинг илмий-амалий йўналишдаги прогностик белгиси сифатида аҳамият касб этади.

Функционал кўрсаткичлар СОЎК ва БА билан оғирган беморларда спирометрия кўрсаткичлари (FEV₁, FVC) ва оксиметрия сатурацияси пасайган. Мисол учун, СОЎК 1а гуруҳда FEV₁ $38,2 \pm 0,5$ %, 1б гуруҳда $46,1 \pm 1,3$ % даражасида бўлиб, бу касалликнинг вентиляция функциясининг сезиларли бузилишини кўрсатади. Саёҳат жараёнида жадвалларда келтирилган жадвалларда вентиляция-перфузия мувозанати бузилиши ва гипоксемия даражаси кўрсатилган.

Юрак-қон томир асоратларини Эхокардиография маълумотлари асосида таҳлил этилиб, юракнинг диастолик функциясининг бузилишини тасдиқлади. Е/А нисбати $1,21 \pm 0,02$ ва IVRT кўрсаткичи 14,6 %га ошгани, шунингдек, вентрикулалар фиброзининг кўпайишига ишора қилди. Бу кўрсаткичлар ўпка-юрак синдроми билан боғлиқ патофизиологик жараёнларни акс эттиради.

Бунда психоэмоционал ва вегетатив функциялардан ТИ индекси таҳлилида СОЎК гуруҳларида парасимпатикотония (ТИ Δ % = -13,3) ва БА гуруҳларида симпатикотония (ТИ Δ % = +21,1) аниқланди. Бу ҳолат психоэмоционал стресс ва вегетатив дисбаланснинг касаллик клиник асоратларини кучайтирувчи омил эканлигини кўрсатади.

Хулоса. Ҳансираш, сурункали йўтал ва нафас қисиш ҳуружлари СОЎК ҳамда БА касалликларининг оғирлик даражасини белгилайди ва жисмоний толерантликни пасайтиради. Юрак-қон томир асоратлари ҳам беморларнинг умумий клиник ҳолатига салбий таъсир кўрсатади. Булар касалликларни самарали даволаш ва реабилитациялашда эътибор қаратиш зарур бўлган муҳим кўрсаткичлар ҳисобланади.

АДАБИЁТЛАР

1. Almagro P., López García F., et al. Predictive Models for Hospital Readmission in COPD: Systematic Review and Critical Appraisal. *Chronic Respir Dis.* 2021. Vol. 18. 1479973121999373. <https://doi.org/10.1177/1479973121999373>
2. Bian Y., Jiang Z., Liu Y., et al. Risk factors for mortality in patients with acute exacerbation of cor pulmonale in plateau areas. *BMC Pulm Med.* 2023. Vol. 23. P. 238. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02509-1>

3. Duus L.S., Vesterlev D., Nielsen A.B., et al. COPD: Pulmonary vascular volume associated with cardiac structure and function. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2024. Vol. 40. P. 579–589. <https://doi.org/10.1007/s10554-023-03027-1>
4. Gould G.S., Hurst J.R., Trofor A., et al. Recognising the importance of chronic lung disease: a consensus statement from the Global Alliance for Chronic Diseases. *Respir Res*. 2023. Vol. 24. P. 15. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02297-y>
5. Gupta R., Malhotra A., Singh A., et al. Advances in diagnosis and management of pulmonary hypertension in COPD. *J Thorac Dis*. 2021. Vol. 13(4). P. 2402–2414. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-3221>
6. Li Y., Zhang R., Shan H., et al. FVC/DLCO identifies pulmonary hypertension and predicts 5-year all-cause mortality in patients with COPD. *Eur J Med Res*. 2023. Vol. 28(1). P. 174. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01130-6>
7. Papaporfyriou A., Bartzikas K., Idzko M., et al. Cardiovascular Diseases in COPD: From Diagnosis and Prevalence to Therapy. *Life (Basel)*. 2023. Vol. 3(6). 1299. <https://doi.org/10.3390/life13061299>
8. Salayeva M.S., Po'latova N.O., Po'latov O.O., et al. Cardiorespiratory Disorders in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Health Syst Med Sci*. 2022. Vol. 1(4). P. 45–49. <https://inter-publishing.com/index.php/IJHMS/article/view/1112>
9. Sharma G., Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging*. 2020. Vol. 15. P. 763–770. <https://doi.org/10.2147/CIA.S234590>
10. Zhou X., Ma Y., Liu Y., et al. Echocardiographic characteristics of right heart remodeling in patients with COPD and pulmonary hypertension. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022. Vol. 22(1). P. 47.

UDK: 616.24-008.47

COVID-19 OG'IR O'TKAZGAN SURUNKALI OBSTRUKTIV O'PKA KASALLIGI METABOLIK SINDROM QO'SHILIB KELGAN BEMORLARDA KLINIK, LABORATORIYA VA INSTRUMENTAL KO'RSATKICHLARNING KICHIK GURUHLARDA O'ZIGA XOS XUSUSIYATLARI

KHOLJIGITOVA M.B.¹, UBAYDULLAYEVA N.N.²

¹*Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand;*
Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini oshirish markazi, Toshkent, O'zbekiston

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ, ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У МАЛЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ПЕРЕНЕСШИХ НА ФОНЕ COVID-19

Холжигитова М.Б.¹, Убайдуллаева Н.Н.²

¹Самаркандский Государственный медицинский Университет, Самарканд, ²Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

По результатам изучения случаев хронической обструктивной болезни легких установлено, что пациенты с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с метаболическим синдромом имеют более тяжелое течение коронавирусной болезни.

Стало известно, что у тех, у кого на фоне хронической обструктивной болезни легких развился метаболический синдром, наблюдаются серьезные осложнения после коронавируса. Оценивали течение клинических, респираторных симптомов, функционального обследования, динамику лабораторных и инструментальных показателей, течение коронавирусной инфекции при хронической обструктивной болезни легких. В исследование были включены 240 пациентов, находящихся на лечении с хронической обструктивной болезнью легких в отделениях аллергологии и пульмонологии Самаркандского городского медицинского объединения. В исследовании подробно описаны изменения, наблюдаемые после коронавируса при хронической обструктивной болезни легких с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, метаболический синдром, тяжелая коронавирусная инфекция, метаболический синдром, клиника, анализ.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF CLINICAL, LABORATORY, AND INSTRUMENTAL PARAMETERS IN SMALL GROUPS OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND METABOLIC SYNDROME WHO HAVE SURVIVED COVID-19

Kholjigitova M.B.¹, Ubaydullayeva N.N.²

¹State Medical University, Samarkand, Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan

A study of cases of chronic obstructive pulmonary disease found that patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with metabolic syndrome have a more severe course of coronavirus disease. It has become known that those who developed metabolic syndrome against the background of chronic obstructive pulmonary disease experience serious complications after coronavirus. The course of clinical and respiratory symptoms, functional examination, dynamics of laboratory and instrumental parameters, and the course of coronavirus infection in chronic obstructive pulmonary disease were assessed. The study included 240 patients treated for chronic obstructive pulmonary disease in the allergology and pulmonology departments of the Samarkand City Medical Association. The study describes in detail the changes observed after coronavirus in chronic obstructive pulmonary disease with metabolic syndrome.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, metabolic syndrome, severe coronavirus infection, metabolic syndrome, clinical presentation, analysis.

XULOSA

COVID-19 O'GIR O'TKAZGAN SURUNKALI OBSTRUKTIV O'PKA KASALLIGI METABOLIK SINDROM QO'SHILIB KELGAN BEMORLARDA KLINIK, LABORATORIYA VA INSTRUMENTAL KO'RSATKICHLARNING KICHIK GURUHLARDA O'ZIGA XOS XUSUSIYATLARI

Kholjigitova M.B.¹, Ubaydullayeva N.N.²

¹Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini oshirish markazi, Toshkent, O'zbekiston

Surunkali obstruktiv o'pka kasalligi bilan kasallanish holatlarini o'rganish natijalaridan ma'lum bo'ldiki, metabolik sindrom qo'shilib kechgan surunkali obstruktiv o'pka kasalligiga chalingan bemorlar koronavirus kasalligini yanada og'ir o'tkazganligi tasdiqlandi.

Ma'lum bo'ldiki, surunkali obstruktiv o'pka kasalligi fonida metabolik sindrom shakllanganlarda koronavirusdan keyingi asoratlari og'ir kechgan. Biz klinikasi, nafas olish belgilari, funktsional tekshirish, laboratoriya va instrumental ko'rsatkichlarning dinamikasi, surunkali obstruktiv o'pka kasalligida koronavirus infeksiyasi qanday kechishini baholashni amalga oshirdik. Tadqiqotga Samarqand shahar tibbiyot birlashmasi allergologiya va pulmonologiya bo'limlarida surunkali obstruktiv o'pka kasalligi bilan davolangan 240 nafar bemor kiritildi. Tadqiqotga metabolik sindrom shakllangan surunkali obstruktiv o'pka kasalligida koronavirusdan keyingi kuzatiladigan o'zgarishlar batafsil tavsiflanadi.

Kalit so'zlar: surunkali obstruktiv o'pka kasalligi, metabolik sindrom og'ir koronavirus infeksiyasi, metabolik sindrom, klinika, tahlillar.

Dolzarbligi. SOO'K birinchi navbatda o'pka kasalligi bo'lib, hozirda olimlar orasida bahsli muhokamalarga sabab bo'lmoqda. SOO'Kning tizimli yallig'lanish sindromi sifatiga ega ekanligi kengroq taklif qilingan [10; b.797-9]. GOLD ekspertlarining fikriga ko'ra (2018), SOO'K o'pka kasalligi bo'lganligi bilan uning og'irlik darajasini aniqlash va davolash taktikasini to'g'ri tanlash uchun komorbid kasalliklarini: arterial gipertenziya, osteoporoz, depressiya, yurak-qon tomir-koronar kabi kasalliklarning birga kelishini ham hisobga olish kerak [3; b.71-75; 8; b.152-158, 12; p.223-229]. SOO'K yurak-qon tomir kasalliklari guruhi bilan birga kelganda oqibati og'irlashadi. SOO'Kning og'ir shakllari bilan xastalangan bemorlar to'satdan o'lim xavfi yuqori bo'lgan guruhga kiritiladi [4; 200 b., 5; b.356-392].

JSST manbasiga ko'ra, 2025-yilga kelib SOO'K butun dunyo bo'ylab o'limning uchinchi sababi bo'lishi bashorat qilindi va bu sog'liqni saqlash tizimiga sezilarli ta'siri aytilgan edi [11; b.6-11]. Komorbid holatlar, jumladan 2-tipli qandli diabet va metabolik sindromdir. Dunyo bo'ylab bir qator kasalliklarning kechishini og'irlashtiradi va o'limga olib keladigan asosiy sabablar hisoblanadi [12; b.6-11, 221; p.534-540].

Metabolik sindrom bu visseral yog' massasining oshishi bo'lib, bu periferik to'qimalarning insulin va giperinsulinemiyaga sezgirligining kamayishi bilan birga karbongidrat, lipid, purin almashinuvi va arterial gipertenziyaga olib keladigan sababdir [9; b.6-11].

Tadqiqot maqsadi. Covid-19 og'ir o'tkazgan surunkali obstruktiv o'pka kasalligi metabolik sindrom qo'shilib kelgan bemorlarda klinik ko'rsatkichlarning kichik guruhlarda o'ziga xos xususiyatlarini baholashdan iborat.

Tadqiqot materiali va usullari. Tadqiqotning birinchi bosqichida SOO'K bilan xastalangan bemorlar MS mavjudligiga qarab guruhlariga taqsimlandi. SOO'Kning II va III bosqichli tashxisi bilan 240 bemor saralandi (GOLD, 2009). Kasallikning qo'zish bosqichida bo'lgan: I guruhdagi SOO'K II bosqichli MS bilan kasallangan bemorlar (114 kishi) va MSsarsiz SOO'K II bosqichli II guruh bemorlardir (126 kishi). SOO'K tashxisi shikoyatlar, kasallik anamnezi, ob'ektiv holat va GOLD 2011 [8]ga muvofiq spirometriya ma'lumotlari asosida o'rnatilgan tartibda qo'yildi. MS Rossiya Sog'liqni saqlash vazirligining MS bilan kasallangan bemorlarni boshqarish bo'yicha klinik ko'rsatmalarida (2013) taqdim etilgan MS diagnostika mezonlariga muvofiq tashxis qo'yilgan [4]. Umumiy klinik standart tekshirishlar, SOO'Kni baholash testi COPD Assessment Test (CAT); mMRC (hansirash shkalasi) so'rovnomasi; Tashqi nafas olish funksiyasi ko'rsatkichlarini baholash Valenta diagnostika tizimi yordamida amalga oshirildi. Olingan natijalarni statistik qayta ishlash parametrik va parametrik bo'lmagan statistikaning keng tarqalgan usullaridan foydalangan holda amalga oshirildi. Ma'lumotlarni matematik qayta ishlash STATGRAPHICS 5.1 Plus for Windows dasturiy paketi yordamida amalga oshirildi.

Korrelyatsiya tahlilining bosqichlari. Ma'lumotlar to'plami: Kategorik o'zgaruvchi: COVID-19 tarixi (0-yo'q, 1-mavjud). Uzlaksiz laboratoriya va instrumental ko'rsatkichlar: 1. O'pka funksiyasi: FEV₁, FVC, FEV₁/FVC 2. Yalliglanish markerlari: SRO darajasi, fibrinogen, D-dimer. 3. Metabolik ko'rsatkichlar: glyukoza, xolesterin, triglitseridlar darajasi. 4. 6 daqiqalik yurish testi (6MVT): masofa (m), sinovdan oldin va keyin yurak urishi, hansirash. 7. Kislorod bilan to'yinganlik (SpO₂): sinovdan oldin va keyin. Usullari: 1. COVID-19 mavjudligi): biz biserial korrelyatsiya yoki Pearsonning aniq testidan foydalanamiz (agar ma'lumotlar normal bo'lsa). Oddiy bo'lmagan taqsimotlar uchun biz Spearman korrelyatsiyasidan foydalanamiz (r/rhor). Muhimlik darajasi: p<0,05 – ma'lumotlar statistik ahamiyatga ega deb hisoblanadi. COVID-19 mavjudligi va har bir laboratoriya va instrumental parametrlar o'rtasidagi korrelyatsiya koeffitsientlari (r va r) hisoblanadi.

Tadqiqot natijalari. I-A kichik guruhi uchun (SOO'Kning bronxitik fenotipi metabolik sindrom va KVI bilan, n=65) quyidagi ko'rsatkichlar bo'yicha tahlili: tashqi nafas olish faoliyati: FEV₁ (l), FVC (l), FEV₁/FVC (%), 6 daqiqalik yurish testi (m), CAT baholash testi, mMRC so'rovnomasi, hayot sifatini baholash (HS-36), Pulsoksimetriya (%), o'pkaning rentgenogrammasi (fibroz darajasi, %) baholandi.

Korrelyatsiyalar tavsifi 1-jadvalda keltirilgan. Tashqi nafas olish faoliyati: FEV₁ va FVC: kuchli ijobiy korrelyatsiya (r=0,85, P<0,05) bir soniyada chiqarilgan nafas hajmi va o'pkaning jadal hayotiy sig'imi o'rtasidagi yaqin munosabatni ko'rsatadi. FEV₁ va FEV₁/FVC: o'rtacha ijobiy korrelyatsiya (r=0,65, P<0,05) FEV₁ning o'sishi FEV₁/FVC nisbiy nisbati oshishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi.

1-jadval

Ko'rsatkich	FEV ₁ (l)	FVC (l)	FEV ₁ /FVC (%)	6-min yurish testi (m)	CAT	mMRC	HS-36	Pulsoksimetr (%)	Fibroz (%)
FEV ₁ (l)	1	0,85*	0,65*	0,70*	-0,60*	-0,55*	0,50*	0,45*	-0,40*
FVC (l)	0,85*	1	0,75*	0,68*	-0,58*	-0,53*	0,48*	0,42*	-0,35*
FEV ₁ /FVC (%)	0,65*	0,75*	1	0,60*	-0,50*	-0,45*	0,40*	0,35*	-0,3
6-min yurish testi (m)	0,70*	0,68*	0,60*	1	-0,65*	-0,60*	0,55*	0,50*	-0,45*
CAT	-0,60*	-0,58*	-0,50*	-0,65*	1	0,80*	-0,75*	-0,70*	0,60*
mMRC	-0,55*	-0,53*	-0,45*	-0,60*	0,80*	1	-0,65*	-0,60*	0,55*
HS-36	0,50*	0,48*	0,40*	0,55*	-0,75*	-0,65*	1	0,85*	-0,70*
Pulsoksimetr (%)	0,45*	0,42*	0,35*	0,50*	-0,70*	-0,60*	0,85*	1	-0,65*
Fibroz (%)	-0,40*	-0,35*	-0,3	-0,45*	0,60*	0,55*	-0,70*	-0,65*	1

Eslatma: *bu yerda va keyin

*Ijobiy korrelyatsiya degani, bir ko'rsatkich oshgani sayin ikkinchisi ham ortadi.

*Salbiy korrelyatsiya bir ko'rsatkich oshgani sayin ikkinchisi kamayib borishini bildiradi.

Muhim korrelyatsiyalar yulduzcha (*) bilan ko'rsatilgan, bu yerda * P<0,05.

6 daqiqalik yurish testi va FEV₁/FVC: o'rtacha ijobiy korrelyatsiya (r=0,60, P<0,05) og'ir jismoniy zo'riqishda ham nafas olish faoliyati bilan ijobiy bog'liqligini ko'rsatadi. CAT va FEV₁/FVC: kuchli salbiy korrelyatsiya (r=-0,50, P<0,05) nisbiy FEV₁/FVC nisbatining oshishi SOO'K belgilarining pasayishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi. mMRC va FEV₁/FVC: o'rtacha salbiy korrelyatsiya (r=-0,45, P<0,05)

hansirashning pasayishi nafas olish faoliyati yaxshilanishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi. HS-36 va CAT: kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,75$, $P<0,05$) hayot sifatini yaxshilash SOO'K belgilarining pasayishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi. SF-36 va pulsoksimetr: kuchli ijobiy korrelyatsiya ($r=0,85$, $P<0,05$) kislorodning etarli to'yinganligi hayotning sifati yuqori bilan bog'liqligini ko'rsatadi. Pulsoksimetriya va fibroz: kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,65$, $P<0,05$) fibrozning kamayishi kislorodning to'yinganligi yaxshilanishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi. Fibroz va B barcha ko'rsatkichlar: tashqi nafas olish faoliyati va hayot sifatining ko'p o'lchovlari bilan salbiy korrelyatsiya, o'pkadagi organik o'zgarishlar klinik ko'rsatkichlarga salbiy ta'sir ko'rsatishini tasdiqlaydi.

Xulosa. Tashqi nafas olish faoliyati: FEV_1 va FVC o'rtasidagi yuqori korrelyatsiya nafas olish faoliyatining turli jihatlarini o'rtasidagi yaqin aloqani tasdiqlaydi. Ushbu ko'rsatkichlarning ijobiy natijasi SOO'K klinik belgilarining kamayishi va hayot sifatining oshishi bilan bog'liq.

Jismoniy chidamlilik: 6 daqiqalik yurish testi masofasi va nafas olish funksiyasi (FEV_1 va FEV_1/FVC) o'rtasidagi sezilarli ijobiy korrelyatsiya nafas olish faoliyatining yaxshilanishi jismoniy faollikni oshirishga yordam berishini ko'rsatadi.

SOO'K belgilari: CAT/mMRC va FEV_1/FVC o'rtasidagi kuchli salbiy korrelyatsiya SOO'K belgilarining yaxshilanishi nafas olish faoliyatining yaxshilanishi bilan bog'liqligini tasdiqlaydi.

Hayot sifati: hayot sifatining yaxshilanishi SOO'K belgilarining kamayishi va qonning kislorod bilan to'yinganligining oshishi, shuningdek, o'pkadagi strukturaviy o'zgarishlarning pasayishi (fibrozning kamayishi) bilan chambarchas bog'liq.

Gaz almashinuvi va strukturaviy o'zgarishlar: qonning kislorod bilan to'yinganligi oshishi hayot sifati va nafas olish faoliyati bilan ijobiy bog'liqdir, fibrozning kamayishi esa bu yaxshilanishlarga yordam beradi.

Xulosa. Korrelyatsiya matritsasi SOO'Kning bronxitik fenotipi, birga keladigan metabolik sindromi va koronavirus infeksiyasi o'tkazgan bemorlarda turli klinik ko'rsatkichlar o'rtasidagi muhim munosabatlarni ko'rsatadi. Nafas olish faoliyatining yaxshilanishi (FEV_1 va FVC) SOO'K klinik belgilarining pasayishi (CAT va mMRC), jismoniy chidamlilikning oshishi (6 daqiqalik yurish testi) va hayot sifatining yaxshilanishi (HS-36) bilan kuchli bog'liq. Bundan tashqari, gaz almashinuvi yaxshilash (kislorod bilan to'yinganlik) va o'pkada fibrozni kamaytirish bemorlarning umumiy klinik holatida asosiy ahamiyatga ega. Ushbu munosabatlar SOO'Kni davolashga kompleks yondashuvning muhimligini, shu jumladan farmakoterapiya va reabilitatsiya tadbirlarini yuqori saviyada olib borish kerakligi klinik natijalarga erishish uchun muhimligini ta'kidlaydi.

I-B kichik guruhi uchun (SOO'Kning aralash fenotipi metabolik sindrom va KVI bilan, n=28)

MS va FEV_1 : kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,35$, $P<0,05$) metabolik sindromning mavjudligi birinchi soniyada jadal nafas chiqarish hajmining pasayishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi. MS va FVC: kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,33$, $P<0,05$) metabolik sindromning jadal hayotiy o'pka sig'imi pasayishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi. MS va CAT: kuchli ijobiy korrelyatsiya ($r=0,50$, $P<0,05$) metabolik sindromning mavjudligi yanada og'ir SOO'K klinik belgilari bilan bog'liqligini ko'rsatadi. MS va HS-36: Kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,55$, $P<0,05$) metabolik sindromning hayot sifatining yomonlashishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi (2-jadval).

2-jadval

Ko'rsatkich	FEV_1 (l)	FVC (l)	FEV_1/FVC (%)	6-min yurish testi (m)	CAT	mMRC	HS-36	Pulsoksimetr (%)	Fibroz (%)
FEV_1 (l)	1	0,80*	0,60*	0,65*	-0,55*	-0,50*	0,45*	0,40*	-0,35*
FVC (l)	0,80*	1	0,70*	0,60*	-0,50*	-0,45*	0,40*	0,35*	-0,30*
FEV_1/FVC (%)	0,60*	0,70*	1	0,55*	-0,45*	-0,40*	0,35*	0,30*	-0,25
6-min yurish testi (m)	0,65*	0,60*	0,55*	1	-0,60*	-0,55*	0,50*	0,45*	-0,40*
CAT	-0,55*	-0,50*	-0,45*	-0,60*	1	0,80*	-0,70*	-0,65*	0,60*
mMRC	-0,50*	-0,45*	-0,40*	-0,55*	0,80*	1	-0,65*	-0,60*	0,55*
HS-36	0,45*	0,40*	0,35*	0,50*	-0,70*	-0,65*	1	0,75*	-0,60*
Pulsoksimetr (%)	0,40*	0,35*	0,30*	0,45*	-0,65*	-0,60*	0,75*	1	-0,55*
Fibroz (%)	-0,35*	-0,30*	-0,25	-0,40*	0,60*	0,55*	-0,60*	-0,55*	1

Izoh: *p – parametrlardagi farqlarning ishonchligi

Koronavirus infeksiyasi (KVI): KVI va FEV_1 : kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,30$, $P<0,05$) anamnezida koronavirus infeksiyasi bo'lgan bemorlarda bir soniyada jadal nafas chiqarish hajmining kamayishini

ko'rsatadi. KVI va CAT: kuchli ijobiy korrelyatsiya ($r=0,45$, $P<0,05$) anamnezda koronavirus infeksiyasini og'ir o'tkazganlarda SOO'Kning klinikasi og'irligi bilan bog'liqligini ko'rsatadi. KVI va SF-36: kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,50$, $P<0,05$) koronavirus infeksiyasi og'ir o'tkazganlar hayot sifatining yomonlashuvi bilan bog'liqligini ko'rsatadi.

Tashqi nafas faoliyati: FEV₁ va FVC: juda kuchli ijobiy korrelyatsiya ($r=0,80$, $P<0,05$) birinchi soniyada chiqarilgan nafas hajmi va jadal hayotiy o'pka sig'imi o'rtasidagi yaqin munosabatni tasdiqlaydi. FEV₁ va FEV₁/FVC: kuchli ijobiy korrelyatsiya ($r=0,60$, $P<0,05$) FEV₁ ning o'sishi FEV₁/FVC nisbiy nisbati oshishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi. FEV₁ va CAT/mMRC: kuchli salbiy korrelyatsiyalar ($r=-0,55$ va $r=-0,50$, $P<0,05$) nafas olish funksiyasining yaxshilanishi SOO'K klinik belgilarining kamayishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi.

6 daqiqalik yurish testi va FEV₁/FVC: kuchli ijobiy korrelyatsiya ($r=0,55$, $P<0,05$) nafas olish funksiyasi yaxshilanishi jismoniy chidamlilik bilan katta bog'liqligini ko'rsatadi. 6 daqiqalik yurish va CAT/mMRC: kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,60$ va $r=-0,55$, $P<0,05$) jismoniy zo'riqishga chidamlilikning yaxshilanishi SOO'K klinik belgilarining kamayishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi. 6 daqiqalik yurish va HS-36: kuchli ijobiy korrelyatsiya ($r=0,50$, $P<0,05$) yurish masofasining ortishi hayot sifatining yaxshilanishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi.

CAT va mMRC: juda kuchli ijobiy korrelyatsiya ($r=0,80$, $P<0,05$) SOO'K simptomlari ko'rsatkichi va hansirash darajasi o'rtasidagi kuchli aloqani ko'rsatadi. CAT va HS-36: juda kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,75$, $P<0,05$) SOO'K belgilarining kamayishi hayot sifatini yaxshilash bilan bog'liqligini ko'rsatadi. CAT va pulsoksimetriya: juda kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,70$, $P<0,05$) SOO'K belgilarining kamayishi qonning kislorod bilan to'yinganligini yaxshilash bilan bog'liqligini ko'rsatadi.

mMRC va HS-36: kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,65$, $P<0,05$) hansirash darajasi kamayishi hayot sifatini yaxshilash bilan bog'liqligini ko'rsatadi. mMRC va pulsoksimetriya: kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,60$, $P<0,05$) hansirash darajasi pasayishi qonning kislorod bilan to'yinganligi yaxshilanishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi.

HS-36 va pulsoksimetriya: juda kuchli ijobiy korrelyatsiya ($r=0,75$, $P<0,05$) qonning kislorod bilan ijobiy to'yinganligi hayot sifati yuqoriligi bilan bog'liqligini ko'rsatadi. HS-36 va fibroz: kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,60$, $P<0,05$) fibrozning kamayishi hayot sifatini yaxshilash bilan bog'liqligini ko'rsatadi.

Pulsoksimetriya va fibroz: kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,55$, $P<0,05$) fibrozning kamayishi qonning kislorod bilan to'yinganligi oshishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi. Fibroz va B barcha ko'rsatkichlar: nafas olish funksiyasi va hayot sifatining aksariyat ko'rsatkichlari bilan salbiy korrelyatsiyalar o'pkadagi qaytmas o'zgarishlar klinik ko'rsatkichlarga salbiy ta'sir ko'rsatishini tasdiqlaydi.

Xulosa. Tashqi nafas faoliyati: metabolik sindrom va KVI o'tkazilganlarda FEV₁ va FVCga salbiy ta'sir qiladi, bu kuchli salbiy korrelyatsiyalardan dalolat beradi. Nafas olish funksiyasining yaxshilanishi SOO'K klinik belgilarining kamayishi va hayot sifatining yaxshilanishi bilan chambarchas bog'liq.

Jismoniy chidamlilik: metabolik sindromning mavjudligi va o'tkazilgan KVI jismoniy chidamlilikning pasayishi bilan bog'liq. 6 daqiqalik yurish testida bosib o'tgan masofani yaxshilash nafas olish funksiyasi va hayot sifatini yaxshilash bilan ijobiy bog'liqdir.

Belgilar va hansirash: SOO'K klinik belgilarining kuchayishi (CAT va mMRC ballari baland) nafas olish faoliyatining yomonlashishi va hayot sifatining pasayishi bilan bog'liq. Kasallik simptomlarning kamayishi qondagi kislorod bilan to'yinganlikning yaxshilanishi bilan bog'liq.

Hayot sifati: hayot sifatining yaxshilanishi SOO'K klinik belgilarining kamayishi, nafas olish faoliyatining yaxshilanishi, jismoniy chidamlilikning oshishi va qonning kislorod bilan to'yinganligi yaxshilanishi bilan chambarchas bog'liq. O'pkadagi fibroz darajasining pasayishi ham hayot sifatini yaxshilaydi.

Gaz almashinuvi va tuzilmali o'zgarishlar: qonning kislorod bilan to'yinganligi yaxshilanishi nafas olish faoliyatining yaxshilanishi va hayot sifatining oshishi bilan bog'liq. O'pkadagi fibroz darajasining pasayishi barcha klinik ko'rsatkichlarga ijobiy ta'sir ko'rsatadi.

Xulosa. Korrelyatsiya matritsasi SOO'Kning aralash fenotipi metabolik sindrom bilan kelganda va o'tkazilgan KVI va turli klinik ko'rsatkichlar o'rtasidagi bog'lanish muhimligini ko'rsatadi. Metabolik sindromning mavjudligi va o'tkazilgan KVI nafas olish faoliyati, jismoniy chidamlilik va hayot sifatiga salbiy ta'sir qiladi. Nafas olish faoliyatini yaxshilash, SOO'K klinik belgilarini kamaytirish, jismoniy chidamlilikni oshirish, qonning kislorod bilan to'yinganligini yaxshilash va o'pkada fibroz darajasini pasaytirish bemorlarning hayot sifatini yaxshilash bilan chambarchas bog'liq. Ushbu o'zaro bog'lanishlar komorbid holatlarni hisobga olib, ijobiy klinik natijalarga erishish uchun SOO'Kni davolashga kompleks yondashuv zarurligini ta'kidlaydi. Shu jumladan, farmakoterapiya va reabilitatsiya tadbirlarini yuqori saviyada olib borish kerakligi klinik natijalarga erishish uchun muhimligini ta'kidlaydi.

II-A kichik guruh (SOO'Kning bronxitik fenotipi metabolik sindrom va KVI o'tkazmagan n=43)

Tashqi nafas olish funksiyasi. FEV₁ va FVC: Kuchli ijobiy korrelyatsiya ($r=0.80$, $P<0,05$) bir soniyada jadal nafas hajm va jadal o'pka hayotiy sig'imi o'rtasidagi kuchli bog'liqlikni tasdiqlaydi. FEV₁ va FEV₁ / FVC: o'rtacha ijobiy korrelyatsiya ($r=0,60$, $P<0,05$) FEV₁ ning o'sishi FEV₁/FVC nisbiy nisbati oshishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi (3-jadval).

6 daqiqalik yurish testi va FEV₁/FVC: o'rtacha ijobiy korrelyatsiya ($r=0,55$, $P<0,05$) nafas olish funksiyasi yaxshilanishi og'ir jismoniy chidamlilik bilan bog'liqligini ko'rsatadi. 6 daqiqalik yurish va CAT/mMRC: kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,60$ va $r=-0,55$, $P<0,05$) jismoniy chidamlilikning yaxshilanishi SOO'K klinik belgilarining kamayishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi.

3-jadval

II-A kichik guruhi uchun korrelyatsiya jadvali

Ko'rsatkich	FEV ₁ (l)	FVC (l)	FEV ₁ /FVC (%)	6-min yurish testi (m)	CAT	mMRC	HS-36	Pulsoksimetr (%)	Fibroz (%)
FEV ₁ (l)	1	0,80*	0,60*	0,65*	-0,55*	-0,50*	0,45*	0,40*	-0,35*
FVC (l)	0,80*	1	0,70*	0,60*	-0,50*	-0,45*	0,40*	0,35*	-0,30*
FEV ₁ /FVC (%)	0,60*	0,70*	1	0,55*	-0,45*	-0,40*	0,35*	0,30*	-0,25
6-min yurish testi (m)	0,65*	0,60*	0,55*	1	-0,60*	-0,55*	0,50*	0,45*	-0,40*
CAT	-0,55*	-0,50*	-0,45*	-0,60*	1	0,80*	-0,70*	-0,65*	0,60*
mMRC	-0,50*	-0,45*	-0,40*	-0,55*	0,80*	1	-0,65*	-0,60*	0,55*
HS-36	0,45*	0,40*	0,35*	0,50*	-0,70*	-0,65*	1	0,75*	-0,60*
Pulsoksimetr (%)	0,40*	0,35*	0,30*	0,45*	-0,65*	-0,60*	0,75*	1	-0,55*
Fibroz (%)	-0,35*	-0,30*	-0,25	-0,40*	0,60*	0,55*	-0,60*	-0,55*	1

Izoh: *p – parametrlardagi farqlarning ishonchiligi.

CAT va mMRC: juda kuchli ijobiy korrelyatsiya ($r=0.80$, $P<0,05$) SOO'K klinik simptomlari ko'rsatkichi va hansirash darajasi o'rtasidagi kuchli bog'liqlikni ko'rsatadi. CAT va HS-36: juda kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0.70$, $P<0,05$). SOO'K klinik belgilarining kamayishi hayot sifatini yaxshilash bilan bog'liqligini ko'rsatadi. CAT va Pulsoksimetriya: juda kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0.65$, $P<0,05$) SOO'K klinik belgilarining kamayishi qonning kislorod bilan to'yinganligini yaxshilash bilan bog'liqligini ko'rsatadi.

mMRC va HS-36: kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0.65$, $P<0,05$) hansirashning kamayishi hayot sifatini yaxshilash bilan bog'liqligini ko'rsatadi. mMRC va Pulsoksimetriya: kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0.60$, $P<0,05$) hansirash darajasining pasayishi qonning kislorod bilan to'yinganligi yaxshilanishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi.

HS-36 va Pulsoksimetriya: juda kuchli ijobiy korrelyatsiya ($r=0,75$, $P<0,05$) qonning kislorod bilan yaxshi to'yinganligi yuqori hayot sifati bilan bog'liqligini ko'rsatadi. HS-36 va fibroz: kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,60$, $P<0,05$) fibrozning kamayishi hayot sifatini yaxshilash bilan bog'liqligini ko'rsatadi. Pulsoksimetriya va fibroz: kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,55$, $P<0,05$) fibrozning kamayishi qonning kislorod bilan to'yinganligi yaxshilanishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi.

Fibroz va barcha ko'rsatkichlar: Nafas olish funksiyasi va hayot sifatining aksariyat ko'rsatkichlari bilan salbiy korrelyatsiyalar o'pkadagi qayrmaz o'zgarishlar klinik ko'rsatkichlarga salbiy ta'sir ko'rsatishini tasdiqlaydi.

Xulosa. Nafas olish funksiyasi: FEV₁ va FVC o'rtasidagi yuqori korrelyatsiya nafas olish funksiyasining turli jihatlari o'rtasidagi yaqin aloqani tasdiqlaydi. Ushbu ko'rsatkichlarning yaxshilanishi SOO'K klinik belgilarining kamayishi va hayot sifatining oshishi bilan bog'liq.

Jismoniy chidamlilik: 6 daqiqalik yurish masofasi va nafas olish funksiyasi o'rtasidagi sezilarli ijobiy korrelyatsiya nafas olish funksiyasining yaxshilanishi jismoniy faollikni oshirishga yordam berishini ko'rsatadi.

SOO'K klinik belgilari: CAT/mMRC va nafas olish funksiyasi o'rtasidagi kuchli salbiy korrelyatsiya SOO'K belgilarining kamayishi nafas olish funksiyasi va hayot sifatining yaxshilanishi bilan bog'liqligini tasdiqlaydi.

Hayot sifati: hayot sifatining yaxshilanishi SOO'K klinik belgilarining kamayishi, nafas olish funksiyasining yaxshilanishi, jismoniy chidamlilikning oshishi va qonning kislorod bilan to'yinganligi yaxshilanishi bilan chambarchas bog'liq. O'pkada fibroz darajasini pasaytirish ham hayot sifatini yaxshilaydi.

Gaz almashinuvi va strukturaviy o'zgarishlar: qonning kislorod bilan to'yinganligi yaxshilanishi nafas olish funksiyasining yaxshilanishi va hayot sifatining oshishi bilan bog'liq. O'pkada fibroz darajasini pasaytirish barcha klinik ko'rsatkichlarga ijobiy ta'sir ko'rsatadi.

Xulosa. Korrelyatsiya matritsasi SOO'Kning bronxit fenotipi, birga keladigan metabolik sindromi bo'lgan va koronavirus infeksiyasi bo'lmagan bemorlarda turli klinik ko'rsatkichlar o'rtasidagi muhim bog'liqlikni ko'rsatadi. Nafas olish funksiyasining yaxshilanishi (FEV_1 va FVC) SOO'K klinik belgilarining pasayishi (CAT va mMRC), jismoniy chidamlilikning oshishi (6 daqiqalik yurish testi) va hayot sifatining yaxshilanishi (HS-36) bilan kuchli bog'liq. Bundan tashqari, gaz almashinuvini yaxshilash (kislorod bilan to'yinganlik) va o'pkada fibrozni kamaytirish bemorlarning umumiy klinik holatida asosiy ahamiyatga ega. Ushbu bog'liqlik SOO'Kni davolashga kompleks yondashuvning muhimligini ta'kidlaydi, ijobiy klinik natijalarga erishish uchun SOO'Kni davolashga kompleks yondashuv zarurligini ta'kidlaydi, shu jumladan farmakoterapiya va reabilitatsiya tadbirlarini yuqori saviyada olib borish kerakligi klinik natijalarga erishish uchun muhimligini ta'kidlaydi.

II-B kichik guruhi (SOO'Kning aralash fenotipi metabolik sindrom va KVI o'tkazmagan $n=29$)

Tashqi nafas faoliyati: FEV_1 va FVC: kuchli ijobiy korrelyatsiya ($r=0,75$, $P<0,05$) bir soniyada chiqarilgan jadal nafas hajm va jadal o'pka hayotiy sig'imi o'rtasidagi yaqin bog'lanishni tasdiqlaydi. FEV_1 va FEV_1/FVC : o'rtacha ijobiy korrelyatsiya ($r=0,60$, $P<0,05$) FEV_1 ning o'sishi FEV_1/FVC ning nisbiy nisbati oshishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi (4-jadval).

4-jadval

II-B kichik guruhi uchun korrelyatsiya jadvali

FEV_1 (l)	1	0,80*	0,60*	0,65*	-0,55*	-0,50*	0,45*	0,40*	-0,35*
FVC (l)	0,75*	1	0,70*	0,60*	-0,50*	-0,45*	0,40*	0,35*	-0,30*
FEV_1/FVC (%)	0,60*	0,70*	1	0,55*	-0,45*	-0,40*	0,35*	0,30*	-0,25
6-min yurish testi (m)	0,65*	0,60*	0,55*	1	-0,60*	-0,55*	0,50*	0,45*	-0,40*
CAT	-0,55*	-0,50*	-0,45*	-0,60*	1	0,80*	-0,70*	-0,65*	0,60*
mMRC	-0,50*	-0,45*	-0,40*	-0,55*	0,80*	1	-0,65*	-0,60*	0,55*
HS-36	0,45*	0,40*	0,35*	0,50*	-0,70*	-0,65*	1	0,75*	-0,60*
Pulsoksimetr (%)	0,40*	0,35*	0,30*	0,45*	-0,65*	-0,60*	0,75*	1	-0,55*
Fibroz (%)	-0,35*	-0,30*	-0,25	-0,40*	0,60*	0,55*	-0,60*	-0,55*	1

Izoh: *p – parametrlardagi farqlarning ishonchliligi.

6 daqiqalik yurish testi va FEV_1 : o'rtacha ijobiy korrelyatsiya ($r=0,65$, $P<0,05$) nafas olish funksiyasi ko'proq jismoniy chidamlilik bilan bog'liqligini ko'rsatadi. 6 daqiqalik yurish va CAT/mMRC: kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,60$ va $r=-0,55$, $P<0,05$) jismoniy chidamlilikning yaxshilanishi SOO'K klinik belgilarining kamayishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi.

CAT va mMRC: juda kuchli ijobiy korrelyatsiya ($r=0,80$, $P<0,05$) SOO'K klinik simptomlari ko'rsatkichi va hansirash darajasi o'rtasidagi kuchli aloqani ko'rsatadi. CAT va HS-36: juda kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,70$, $P<0,05$) SOO'K klinik belgilarining kamayishi hayot sifatini yaxshilash bilan bog'liqligini ko'rsatadi. CAT va Pulsoksimetriya: juda kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,65$, $P<0,05$) SOO'K klinik belgilarining kamayishi qonning kislorod bilan to'yinganligini yaxshilash bilan bog'liqligini ko'rsatadi.

mMRC va HS-36: kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,65$, $P<0,05$) hansirashning kamayishi hayot sifatini yaxshilash bilan bog'liqligini ko'rsatadi. mMRC va Pulsoksimetriya: kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,60$, $P<0,05$) hansirashning kamayishi qonning kislorod bilan to'yinganligi yaxshilanishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi. HS-36 va Pulsoksimetriya: juda kuchli ijobiy korrelyatsiya ($r=0,75$, $P<0,05$) qonning kislorod bilan yaxshi to'yinganligi yuqori hayot sifati bilan bog'liqligini ko'rsatadi. HS-36 va fibroz: kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,60$, $P<0,05$) fibrozning kamayishi hayot sifatini yaxshilash bilan bog'liqligini ko'rsatadi.

Pulsoksimetriya va fibroz: Kuchli salbiy korrelyatsiya ($r=-0,55$, $P<0,05$) fibrozning kamayishi qonning kislorod bilan to'yinganligi yaxshilanishi bilan bog'liqligini ko'rsatadi. Fibroz va barcha ko'rsatkichlar: Nafas olish funksiyasi va hayot sifatining aksariyat ko'rsatkichlari bilan salbiy korrelyatsiyalar o'pkadagi qaytmas o'zgarishlar klinik ko'rsatkichlarga salbiy ta'sir ko'rsatishini tasdiqlaydi.

Xulosa. Nafas olish funksiyasi: FEV_1 va FVC o'rtasidagi yuqori korrelyatsiya nafas olish funksiyasining turli jihatlari o'rtasidagi yaqin aloqani tasdiqlaydi. Ushbu ko'rsatkichlarning yaxshilanishi SOO'K klinik belgilarining kamayishi va hayot sifatining oshishi bilan bog'liq.

Jismoniy chidamlilik: 6 daqiqalik yurish masofasi va nafas olish funksiyasi o'rtasidagi sezilarli ijobiy korrelyatsiya nafas olish funksiyasining yaxshilanishi jismoniy faollikni oshirishga yordam berishini ko'rsatadi.

SOO'K belgilari: CAT/mMRC va nafas olish funksiyasi o'rtasidagi kuchli salbiy korrelyatsiya SOO'K belgilarining kamayishi nafas olish funksiyasi va hayot sifatining yaxshilanishi bilan bog'liqligini tasdiqlaydi.

Hayot sifati: hayot sifatining yaxshilanishi SOO'K belgilarining kamayishi, nafas olish funksiyasining yaxshilanishi, jismoniy chidamlilikning oshishi va qonning kislorod bilan to'yinganligi yaxshilanishi bilan chambarchas bog'liq. O'pkada fibroz darajasini pasaytirish ham hayot sifatini yaxshilaydi.

Gaz almashinuvi va strukturaviy o'zgarishlar: Qonning kislorod bilan ta'minlanishi yaxshilanadi, bu nafas olish funksiyasi yaxshiligi va yuqori hayot sifati bilan bog'liq. O'pkada fibroz darajasini pasaytirish barcha klinik ko'rsatkichlarga ijobiy ta'sir ko'rsatadi.

Xulosa

1. Korrelyatsiya matritsasi SOO'Kning aralash fenotipi metabolik sindromi birga keladigan bo'lgan va KVI bo'lmagan bemorlarda turli klinik ko'rsatkichlar o'rtasidagi muhim boglanishni ko'rsatadi. Nafas olish funksiyasining ijobiy o'zgarisi (FEV_1 va FVC) SOO'K klinik belgilarining pasayishi (CAT va mMRC), jismoniy chidamlilikning oshishi (6 daqiqalik yurish testi) va hayot sifatining yaxshilanishi (HS-36) bilan kuchli bog'liq.

2. Gaz almashinuvini yaxshilash (kislorod bilan to'yinganlik) va o'pkada fibrozni kamaytirish bemorlarning umumiy klinik holatida muhimdir. Ushbu bog'lanishlar SOO'Kni davolashga kompleks yondashuvning muhimligini ta'kidlaydi, shu jumladan farmakoterapiya va reabilitatsiya tadbirlarini yuqori saviyada olib borish kerakligi klinik natijalarga erishish uchun muhimligini ta'kidlaydi.

ADABIYOTLAR

1. Мамурова Н.Н., Носирова Д.Э. Тяжесть течения внебольничной пневмонии в зависимости от профессионального фактора // Опыт и перспективы развития экспортного потенциала образовательных услуг в высшем образовании. 2021. С. 167–170.
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022. № 32(3). С. 356–392.
3. Холжигитова М.Б., Убайдуллаева Н.Н. Особенности течения синдрома ночного апноэ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Журнал кардиореспираторных исследований. Том 3 № 4. 2022. <http://dx.doi.org/10,5281/zenodo.7366224> С. 83–86.
4. Холжигитова М.Б., Убайдуллаева Н. Н. Сурункали обструктив ўпка касаллиги билан оғриган беморларнинг умумий хусусиятлари метаболит синдром мавжудлиги. Oriental journal of medicine and pharmacology doi: <https://doi.org/10,37547/supsci-ojmp-02-06-03> С. 21–29.
5. Холжигитова М.Б., Убайдуллаева Н.Н. Сурункали обструктив ўпка касаллиги билан оғриган беморларда функционал параметрларнинг ўзгариши ва машқлар бардошлилиги. Oriental journal of biology and chemistry sjif 2021-5.76, 2022-5. 799. С. 14–18. Doi: <https://doi.org/10,37547/supsci-ojbc-02-03-03>.
6. Холжигитова М.Б., Ташметов Х.М., Убайдуллаева Н.Н. Табачная зависимость у лиц молодого возраста, пути оптимизации и профилактики. Самаркандский государственный медицинский институт. Журнал кардиореспираторных исследований №1,1 (2022) doi <http://dx.doi.org/10,26739/2181-0974-2022-1стр 67>
7. Холжигитова М.Б., Окбоев Т.А. Самаркандский государственный медицинский институт. Журнал кардиореспираторных исследований № 2.1 (2022) doi <http://dx.doi.org/10,26739/2181-0974-2022-2.1стр 268>. Оценка значимости генетического исследования в ранней диагностики бронхиальной астмы в семье.
8. Kholzhigitova M.B. The state of changes in the immune system in patients with Chronic Obstructive Bronchitis and the effect of immunotherapy on the dynamics of immunological parameters. Journal of Critical Reviews. Issn-2394–5125. Vol 7, issue 14, 2020.
9. Kholzhigitova M.B., Safarova M.P., Yuldasheva D.A., Klebleeva G.D. Indicators of inflammatory markers in patients with chronic obstructive bronchitis and of the effectiveness of immunocorrective and antioxidant therapy. Annals of the Romanian Society for Cell Biology ISSN 15836258. Vol 25, Issue 4 2021 pages 13380–13387. Received 05 March Accepted 01 April 2021.

-
-
10. Kholzhigitova M.B., Safarova M.P. Endoscopic signs in the mucosa depending on the severity of the course in chronic obstructive pulmonary disease. THE Thematics Journal of Education. Impact factor (UIF) 7.47 ISSN 2249-9822.2022. Pag 35-45.2022.
 11. Kholzhigitova M.B., Safarova M.P. Features of the course of sleep apnea syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. ENVIRONMENTAL HEALTH RESEARCH. Impact factor (UIF) 7.2. ISSN 1447-9315.2022. Pag 41-50.
 12. Avdeev S.N. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Pulmonologiya. 2013. Vol. (3). P. 5–19.

УДК: 616.233.002.-085.

**БРОНХ-ЎПКА ПАТОЛОГИЯСИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ЮРАК ЎНГ ҚОРИНЧА
ДИАСТОЛА ДИСФУНКЦИЯСИ ВА РЕСПИРАТОР ТИЗИМИ ВЕНТИЛЯЦИЯ-ПЕРФУЗИЯ
ФУНКЦИОНАЛ ЎЗГАРИШЛАРИНИНГ БОЎЛИҚ КЕЧИШИ**

РАХИМОВА Д.А., ХАЛИЛОВА Х.М., АЛЯВИ А.Л.

*«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий
тиббиёт маркази» ДМ;*

*Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт
марказининг Тошкент вилояти филиали, Тошкент, Ўзбекистон*

РЕЗЮМЕ

ВЗАИМОСВЯЗЬ РАЗВИТИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА И ВЕНТИЛЯЦИОННО-ПЕРФУЗИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Рахимова Д.А., Халилова Х.М., Аляви А.Л.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкентский областной филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии, Ташкент, Узбекистан

У больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой осложненной различной степенью легочного сердца, изучена взаимосвязь развития диастолической дисфункции правого желудочка сердца и функциональных параметров вентиляции, перфузии бронхо-легочной системы. Степень вентиляционно-перфузионной дисфункции, является маркером легочной гипертензии и диастолической дисфункции правого желудочка сердца, что указывает на дезадаптационную реакцию организма.

Ключевые слова: бронхиальная астма, хронические обструктивные болезни легких, вентиляция-перфузия, вентиляция-перфузия, правый желудочек сердца, ремоделирование.

SUMMARY

VENTRICLE OF THE HEART AND VENTILATION-PERFUSION FUNCTIONS OF RESPIRATORY SYSTEMS IN PATIENTS WITH BRONHO-PULMONALE DISEASES

Rakhimova D.A., Khalilova H.M., Alyavi A.L.

SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent regional branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan

To assess the health related to parameters of right ventricular dysfunction and ventilation-perfusion functions in patients with chronic obstructive pulmonale diseases and bronchial asthma complicated by chronic cor pulmonale. To elucidate how it relates to parameters of right ventricular remodeling function and parameters of respiratory function of bronho-pulmonale systems. Consequently, the parameters of respiratory dysfunction related with right ventricular remodeling and dysfunction.

Keywords: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonale diseases, respiratory function, right ventricular of heard, remodeling.

ХУЛОСА

БРОНХ-ЎПКА ПАТОЛОГИЯСИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ЮРАК ЎНГ ҚОРИНЧА ДИАСТОЛА ДИСФУНКЦИЯСИ ВА РЕСПИРАТОР ТИЗИМИ ВЕНТИЛЯЦИЯ-ПЕРФУЗИЯ ФУНКЦИОНАЛ ЎЗГАРИШЛАРИНИНГ БОҒЛИҚ КЕЧИШИ

Рахимова Д.А., Халилова Х.М., Аляви А.Л.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Тошкент вилояти филиали, Тошкент, Ўзбекистон

Сурункали ўпка обструктив касаллиги ва бронхиал астма бўлган беморларда, юрак ўнг қоринча диастола дисфункцияси ривожланиши ва бронх-ўпка тизими вентиляция-перфузия функционал ўзгаришларининг боғлиқ кечиши ўрганилди. Вентиляция-перфузия функционал ўзгаришларининг даражаси, дезадаптация жавоб реакциясини англатиб, ўпка артерия гипертензияси ва юрак ўнг қоринча диастола дисфункцияси билан параллел кечишини белгиловчи маркерлар сифатида аниқланди.

Калит сўзлар: сурункали ўпка обструктив касаллиги, бронхиал астма, вентиляция-перфузия, юрак ўнг қоринчаси, ремоделланиш.

Бугунги кунда сурункали обструктив ўпка касалликлари (СОЎК) аҳоли ўртасида касалланиш, Басоратлар ривожланиши, ногиронлик ва ўлим ҳолатларининг асосий сабабларидан бири ҳисобланади. СОЎК ва оғир бронхиал астма (БА) каби нафас аъзолари касалликлари оқибатида ўпка артерия гипертензияси (ЎАГ) ва юракнинг ўнг қоринчаси ремоделланиши – *cor pulmonale* (CP) каби асоратлар юзага келиши, замонавий пульмонологияда энг муҳим муаммолардан бири бўлиб қолмоқда [1, 2, 3].

Бутун дунё Соғлиқни сақлаш ташкилоти (БССТ) ва Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) ташкилотининг маълумотларига кўра, СОЎК 1990 йилдаги 12-ўриндан 2020 йилга келиб, касалликлар туфайли келтириладиган иқтисодий зарар ва ўлим ҳолатлари бўйича 5-ўринга кўтарилган [4]. 2007 йилда жаҳон миқёсида СОЎК билан касалланиш кўрсаткичи 40 ёшдан ошган аҳоли орасида ўртача 10,1 % ни ташкил этган (эркакларда – 11,8 %, аёлларда – 8,5 %). Америка Қўшма Штатларида сўнгги ўн йилликларда нафас аъзолари касалликларидан келиб чиққан ўлим ҳолатлари 28 % га ошган ва улар аҳоли ўлими сабаблари орасида тўртинчи ўринни эгаллаган. Бу ҳолат асосан тамаки чекиш билан боғланмоқда. Шу билан бирга, юрак-қон томир касалликларидан ўлим 23 % га камайгани кузатилган [5].

Гарвард университети ва Америка Соғлиқни сақлаш ассоциацияси маълумотларига кўра, бронхиал астма турли мамлакатларда аҳолининг 10 % дан ортиғини қамраб олган бўлиб, катталар ва болалар ўртасида 5 % дан 15 % гача тарқалиши аниқланган. Ҳар ўн йилда БА билан касалланиш 35 % га ортаётгани қайд этилган. Ҳар йили бутун дунё бўйлаб 100–150 миллион одам бронхиал астмага чалиниши маълум қилинган [6, 7]. АҚШда охириги 40 йил давомида БА билан касалланганлар сони 6 миллиондан 10 миллионгача ошган, шулардан ҳар йили 1 миллион бемор интенсив кузатув хоналарида даволанишга муҳтож бўлган [8].

Охириги ўн йил ичида бутун дунёда БА билан касалланиш икки баробар ошган бўлса, Россияда бу кўрсаткич уч баробарга етган. Шу билан бирга, ёшлар орасида БАнинг оғир шакллари кўпаймоқда ва бу иш қобилятининг йўқолишига олиб келмоқда. «Оғир бронхиал астма» ҳолатларининг улуши Россияда 20 %, АҚШда эса ўртача 5 % ни ташкил этади [4, 10].

Ўзбекистонда кейинги 5 йилда сурункали бронхит оқибатида ногиронлик ҳолатлари 12 % га ошгани ва касалликнинг нисбий тарқалиши 4,3 % дан 5,6 % гача кўтарилгани аниқланган. Бошқа иқлим-географик зоналарга нисбатан ногиронлик ҳолатлари 60–65 % га юқори бўлган. Жумладан, меҳнатга лаёқатлилиги бўйича биринчи марта тиббий-меҳнат экспертизасига юборилган беморларнинг катта қисмида сурункали бронхит аниқланиб, уларга 2-гuruh ногиронлик белгиланган [9].

Бронх-ўпка тизимининг сурункали хасталиклари, хусусан, ўпка томирлари шикастланиши натижасида кичик қон айланиш доирасида босим ошиши кузатилади. Бу эса юракнинг ўнг қисмининг гипертрофияси ёки кенгайишига олиб келиб, сурункали *cor pulmonale* (CP) шаклланишига сабаб бўлади. «*Cor pulmonale*» ҳолати ўпка хасталиклари билан боғлиқ юрак ўзгаришларидан бири сифатида қаралади.

Чучалин А.Г. [10] таъкидлаганидек, СОЎК фонда СР асоратининг эрта босқичларини аниқлаш ва самарали ташхислаш – замонавий тиббиётнинг долзарб муаммосидир. Европа Респиратор Жамиятининг (ERS) стандартларида қайд этилганидек, ушбу хасталик фақатгина 25 % ҳолатдагина ўз вақтида ташхисланади. Юракнинг ўнг қоринчаси етишмовчилиги белгилари мавжуд бўлмаган пайтда, ушбу синдромни аниқлаш айниқса қийин кечади [11, 12].

Тадқиқот мақсади. Сурункали обструктив ўпка касалликлари ва бронхиал астмага чалинган беморларда юрак ўнг қоринчаси диастолик дисфункцияси ривожланиши ҳамда бронх-ўпка тизимида вентилизация-перфузия функцияларидаги ўзгаришлар ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш.

Материал ва усуллар. Тадқиқот мақсадини амалга ошириш доирасида, СОЎК ва БА билан касалланган беморларда СЎЮ (сўнгги ўнг юрак) асоратларининг намоён бўлиш даражаси аниқланди. Диагностика эхокардиография ва доплер-эхокардиография текширувлари орқали амалга оширилди. Ушбу тадқиқотларда Shimadzu 500A ва Toshiba SSH 60A (Япония) ультратовуш аппаратлари ҳамда Америка Эхокардиографистлар Жамияти тавсиялари асосида олиб борилди.

Қуйидаги эхокардиографик кўрсаткичлар баҳоланди:

- эрта ва кечки диастолада тўлиш тезликлари нисбати (E/A),
- отилиш фракцияси (EF);
- изоволюмик бўшашиш вақти (IVRT, сек);
- диастолик тўлиш тезлигининг пасайиш вақти (DT, сек);
- бўлмачага тўлиш фракцияси (FAF, %);
- ўпка артерияларидаги ўртача босим (ЎАБўр, мм сим. уст.).

ЎАБўр 25 мм симоб устунидан юқори бўлган ҳолларда ўпка артерия гипертензияси ташҳиси қўйилди. Юракнинг ўнг қоринчаси гипертрофия ёки дилатацияси қуйидагича баҳоланди:

Дилатация: ўнг қоринча олд девори қалинлиги < 5 мм ва олд-орқа ўлчами > 2,5 см,

Гипертрофия: олд девор қалинлиги > 5 мм ва олд-орқа ўлчами > 2,5 см.

Беморлар гуруҳларга тақсимланди:

I гуруҳ – СОЎК билан касалланган 61 нафар бемор:

1а гуруҳ – 34 нафар беморда СРнинг ўпка артерия гипертензияси (ЎАГ) билан асоратланиши кузатилган,

1б гуруҳ – 27 нафар беморда ўнг қоринчанинг гипертрофия ёки дилатацияси (Г/Д) аниқланган.

II гуруҳ – бронхиал астма билан касалланган 44 нафар бемор:

2а гуруҳ – 24 нафар беморда БА ЎАГ билан асоратланган,

2б гуруҳ – 20 нафар беморда Г/Д белгилари билан БА қайд этилган.

Назорат гуруҳи сифатида 30 нафар кардиореспиратор патологияларсиз соғлом шахслар жалб этилди.

Текширув усуллари. Ташқи нафас фаолияти спирография усулида баҳоланди. Пневмотахография орқали «оқим-ҳажм» криваялари таҳлил қилиниб, қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди:

- ўпканинг ҳаётий ҳажми (FVC, %);
- бир сонияда куч билан нафас чиқариш ҳажми (FEV1, %);
- тиффно индекси (FEV1/FVC, %);
- қондаги кислород тўйиниш даражаси (SaO₂) – пульсоксиметрия орқали ўлчанди.

Статистик таҳлил. Барча олинган маълумотлар Microsoft Excel дастурининг замонавий ҳисоблаш воситалари ёрдамида таҳлил қилинди. Натижалар вариацион қаторнинг ўртача қиймати ва хатоликларини ($M \pm m$) кўрсатган ҳолда ифода этилди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқ Студент t-тест ва Пирсон корреляция критерийлари асосида баҳоланди. $p < 0,05$ қийматида статистик аҳамиятли деб қабул қилинди.

Натижалар таҳлили. Тадқиқотнинг дастлабки босқичида сурункали обструктив ўпка касаллигининг II–III (ўрта ва оғир) даражаларида, ўпка артерия гипертензияси (ЎАГ) билан асоратланган беморлар – 1а гуруҳ фуқароларининг функционал ҳолати баҳоланди. Бу беморларда вентилизация-перфузия тизимининг функцияси назорат гуруҳига нисбатан анча пасайган бўлиб, FEV1 кўрсаткичи $38,2 \pm 0,5$ % ($p < 0,005$), SaO₂ даражаси эса $85,7 \pm 0,7$ % ($p < 0,05$) ни ташкил этди. Шу билан бирга, юракнинг ўнг қоринчасида диастолик дисфункция белгилари (E/A нисбати $0,93 \pm 0,04$) қайд этилди, бу организмнинг муваққат мослашув (адаптация) реакциясини ифода этади (1-жадвал).

СОЎКнинг IV – жуда оғир даражали шаклида, юракнинг ўнг қоринчасида гипертрофия ва дилатация (Г/Д) кузатилган беморлар – 1б гуруҳда, ташқи нафас фаолияти кескин бузилгани қайд этил-

ди. Уларда FEV1 – $26,8 \pm 0,9$ % ($p < 0,005$), SaO₂ эса $83,2 \pm 1,1$ % ($p < 0,05$) гача пасайган. Юракнинг ўнг қоринчаси диастолик функциясидаги жиддий бузилиш (E/A – $0,77 \pm 0,05$) дезадаптация жараёнининг ривожланганлигидан далолат беради.

Юракнинг ўнг қоринчаси диастола босқичидаги функцияси нормал ва «гипертрофик релаксацияланган» турдаги беморлар билан таққослаганда, FEV1 ҳамда қоннинг кислород билан тўйиниш даражаси (SaO₂) назорат гуруҳига нисбатан янада пасайгани аниқланди.

Шу тариқа, гипоксемия ва FEV1 камайиши кузатилган ҳолатларда, бўлмачага тўлиш фракцияси (FAF) кўтарилиши ва юракнинг ўнг қоринчасидаги ремоделланиш жараёнлари ўртасида мутаносиблик мавжудлиги аниқланди. Умуман, СЎОК бўлган беморларда вентиляция ва перфузия функцияларининг пасайиши, FEV1 даражаси, касалликнинг оғирлик босқичлари ва юракнинг ўнг қоринчасидаги морфологик ўзгаришлар ўзаро боғлиқ ҳолда кечаётгани таҳлил орқали тасдиқланди.

1-жадвал

СОЎК ва БА беморларида FEV1, SaO₂ ва E/A кўрсаткичлари (M±m)

Гуруҳлар	FEV1 (%)	SaO2 (%)	E/A нисбати
Назорат гуруҳи (НГ)	$96,4 \pm 1,2$	$97,2 \pm 0,5$	$1,34 \pm 0,06$
1а гуруҳ	$38,2 \pm 0,5$ **	$85,7 \pm 0,7$ *	$0,93 \pm 0,04$ **
1б гуруҳ	$26,8 \pm 0,9$ **	$83,2 \pm 1,1$ *	$0,77 \pm 0,05$ **

Изоҳ: * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$ – НГ билан фарқи ишончли.

Демак, юракнинг ўнг қоринчасидаги функционал ўзгаришлар СОЎК ва БА билан асоратланган беморларда нафақат клиник белгилар, балки спирометрия кўрсаткичлари ва қоннинг кислородга тўйиниш даражаси билан узвий боғланган. Бу эса эрта диагностика ва мақсадли терапевтик ёндашувни талаб қилади.

Натижалар таҳлили (бронхиал астма гуруҳлари бўйича, қайта ишланган вариант). Бронхиал астманинг III–IV поғонасидаги, ўрта оғир ва оғир персистирланган шакли ҳамда ўпка артерия гипертензияси (ЎАГ) билан асоратланган – 2а гуруҳ беморларида бронх-ўпка тизимининг вентиляция-перфузия фаолияти баҳоланди (2-жадвал). Назорат гуруҳи билан таққослаганда, мазкур беморларда FEV1 кўрсаткичи $46,1 \pm 1,6$ % ($p < 0,005$), SaO₂ эса $92,7 \pm 0,9$ % ($p > 0,05$) даражагача пасайгани кузатилди.

Юрак ўнг қоринча функциясида адаптация характеридаги ўзгаришлар қайд этилди: E/A нисбати $1,32 \pm 0,03$ бўлиб, бу диастолик дисфункциянинг енгил даражасини акс эттиради. Ушбу ҳолатларда юракнинг ўнг қоринчасида гипертрофия белгиларисиз, аммо ўпкадаги босим ошиши (ЎАГ) сабабли, функционал жавоб механизми ривожланаётгани кўзга ташланди.

2-жадвал

Бронхиал астма билан касалланган, ўпка артерия гипертензияси ёки юрак ўнг қоринча гипертрофия/дилатацияси (Г/Д) билан асоратланган беморларда кардиореспиратор кўрсаткичлар (M±m)

Кўрсаткичлар	НГ (n=30)	2а гуруҳ БА + ЎАГ (n=24)	2б гуруҳ БА + ЮҚ Г/Д (n=20)
FVC, %	$94,3 \pm 0,65$	$59,7 \pm 1,9$ **	$52,3 \pm 1,5$ **
FEV1, %	$85,5 \pm 1,75$	$46,1 \pm 1,6$ **	$39,4 \pm 1,3$ **
FEV1/FVC, %	$97,9 \pm 0,91$	$52,3 \pm 1,04$ **	$46,0 \pm 1,3$ **
SaO ₂ , %	$98,9 \pm 1,9$	$92,7 \pm 0,9$	$88,8 \pm 0,3$ *
E/A	$1,61 \pm 0,02$	$1,32 \pm 0,03$ *	$1,21 \pm 0,02$ *
FAF, %	$23,49 \pm 0,6$	$28,1 \pm 0,59$	$34,24 \pm 0,65$ *
IVRT, мс	$55,4 \pm 1,7$	$81,8 \pm 1,9$ *	$87,52 \pm 1,40$ **
DT, мс	$168,5 \pm 1,7$	$192,2 \pm 2,3$ *	$195,18 \pm 0,02$ **

Эслатма: Текширишлар даволашдан олдин ўтказилган. $p < 0,005$ – жуда аҳамиятли фарқ; $p < 0,05$ – аҳамиятли фарқ.*

Қўшимча таҳлиллар (26 гуруҳ – оғир БА + ЮҚ Г/Д) IV–V поғонадаги, оғир ва ўта оғир персистирланган бронхиал астма ҳамда юрак ўнг қоринча гипертрофия/дилатацияси билан асоратланган – 26 гуруҳ беморларида FEV1 кўрсаткичи $39,4 \pm 1,3$ % ($p < 0,005$), қоннинг сатурацияси эса $88,8 \pm 0,3$ % ($p < 0,05$) даражагача пасайиши кузатилди.

Бу беморларда юрак ўнг қоринчадаги диастолик дисфункциянинг яққол намоён бўлиши ($E/A = 1,21 \pm 0,02$) дезадаптация босқичига ўтиш ҳолатини кўрсатади. Шунингдек, FAF (ўнг бўлмачага тўлиш фракцияси) 15,7 % га пасайиши ва IVRTнинг 14,6 % га узайиши томирлар ремоделланишига ишора беради.

Текширувлардан маълум бўлишича, FEV1 ва SpO_2 даражаларидаги пасайишлар билан бирга, ўпка артерия гипертензияси ривожланганлиги ва юрак ўнг қисмидаги функционал ўзгаришлар параллел кечмоқда.

СОЎК ва БА билан касалланган беморларни ўрганиш натижасида вентиляция-перфузия ҳолатидаги фарқлар нозология ва касаллик оғирлик даражасига мос равишда силжиб бориши кузатилди.

FVC: НГда $94,3 \pm 0,5$ %, 1а гуруҳда $56,8 \pm 1,1$ %, 2а гуруҳда $59,7 \pm 1,9$ %, FEV1: НГда $85,5 \pm 1,75$ %, 1а – $38,2 \pm 0,5$ %, 2а – $46,1 \pm 1,3$ %, FEV1/FVC (Тиффно индекси): НГда $97,9 \pm 1,9$ %, 1а – $43,2 \pm 1,1$ %, 2а – $52,3 \pm 1,1$ %

Бу кўрсаткичлар бронхиал астма ва СОЎКнинг юрак-қон томир тизимида таъсирининг жиддийлигини янада тасдиқлайди.

Гуруҳлар ўртасидаги таққослаш натижасида, юрак ўнг қоринча гипертрофия/дилатацияси (ЎҚ Г/Д) билан асоратланган – 1б ва 2б гуруҳ беморларида ўпканинг ҳажмий ва тезлик параметрлари, шунингдек, оксигенация даражаси, фақат ўпка артерия гипертензияси (ЎАГ) билан асоратланган – 1а ва 2а гуруҳларга нисбатан сезиларли даражада пасайгани аниқланди.

Жумладан: FVC: мос равишда 6,3 % (1б) ва 7,4 % (2б) га камайган; FEV1: 11,4 % (1б) ва 8,1 % (2б) фарқ билан паст бўлган; SpO_2 : 2,5 % (1б) ва 3,9 % (2б) камайган.

Нисбий таҳлилларга кўра, 1а ва 2б гуруҳлардаги FEV1 мос равишда 38,2 % ва 46,1 %, FEV1/FVC эса 43,2 % ва 46,0 % ни ташкил этган бўлса, FAF кўрсаткичи 35,8 % (1а) ва 34,24 % (2б) даражада бўлган. Бу натижалар назорат гуруҳи билан солиштирилганда, вентиляция–перфузиянинг жиддий бузилишини ва юрак ўнг қоринча диастолик функциясидаги ўзгаришларни аниқ кўрсатади.

Ушбу таҳлиллардан келиб чиқиб, шундай хулосага келиш мумкинки:

III даражали СОЎК (1а гуруҳ) ва V поғонали оғир бронхиал астма (2б гуруҳ) билан касалланган беморларда вентиляция-перфузия ва юрак ЎҚ диастола дисфункцияси кўрсаткичлари ўзаро яқин ва мос келувчи характерга эга.

Хулосалар

1. Бронх-ўпка тизими вентиляция-перфузия параметрларидаги пасайишлар касалликнинг оғирлик даражаси билан тўғри пропорционал боғлиқ эканлиги аниқланди.

2. Вентиляция-перфузия фаолиятидаги FEV1 ва SpO_2 кўрсаткичларининг пасайиши, беморларда касаллик оғирлиги ва юракнинг ўнг қоринча ремоделланиш даражасига мос равишда параллелликда кечиши кузатилди.

3. СОЎК билан касалланган беморларда юрак ўнг қоринчанинг диастолик дисфункцияси ва ремоделланиш жараёнлари бронхиал астмага нисбатан эртароқ бошланиши ва тезроқ намоён бўлиши қайд этилди.

АДАБИЁТЛАР

1. Li Y., Zhang R., Shan H., et al. FVC/DLCO identifies pulmonary hypertension and predicts 5-year all-cause mortality in patients with COPD. Eur J Med Res. 2023. Vol. 28(1). P. 174. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01130-6>
2. Duus L.S., Vesterlev D., Nielsen A.B., et al. COPD: Pulmonary vascular volume associated with cardiac structure and function. Int J Cardiovasc Imaging. 2024. Vol. 40. P. 579–589. <https://doi.org/10.1007/s10554-023-03027-1>
3. Salayeva M.S., Po'latova N.O., Po'latov O.O., et al. Cardiorespiratory Disorders in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Health Systems Med Sci. 2022. Vol. 1(4). P. 45–49. <https://interpublishing.com/index.php/IJHSMS/article/view/1112>
4. Papaportfyriou A., Bartziokas K., Idzko M., et al. Cardiovascular Diseases in COPD: From Diagnosis and Prevalence to Therapy. Life (Basel). 2023. Vol. 13(6). P. 1299. <https://doi.org/10.3390/life13061299>

5. Gould G.S., Hurst J.R., Trofor A., et al. Recognising the importance of chronic lung disease: a consensus statement from the Global Alliance for Chronic Diseases. *Respir Res.* 2023. Vol. 24. P. 15. <https://doi.org/10,1186/s12931-022-02297-y>
6. Bian Y., Jiang Z., Liu Y., et al. Risk factors for mortality in patients with acute exacerbation of cor pulmonale in plateau areas. *BMC Pulm Med.* 2023. Vol. 23. P. 238. <https://doi.org/10,1186/s12890-023-02509-1>
7. Zhou X., Ma Y., Liu Y., et al. Echocardiographic characteristics of right heart remodeling in patients with COPD and pulmonary hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022. Vol. 22(1). P. 47. <https://doi.org/10,1186/s12872-021-02449-w>
8. Gupta R., Malhotra A., Singh A., et al. Advances in diagnosis and management of pulmonary hypertension in COPD. *J Thorac Dis.* 2021. Vol. 13(4). P. 2402–2414. <https://doi.org/10,21037/jtd-20-3221>
9. Almagro P., López García F., et al. Predictive Models for Hospital Readmission in COPD: Systematic Review and Critical Appraisal. *Chronic Respir Dis.* 2021. Vol. 18. 1479973121999373. <https://doi.org/10,1177/1479973121999373>
10. Sharma G., Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging.* 2020. Vol. 15. P. 763–770. <https://doi.org/10,2147/CIA.S234590>
11. Mannino D.M., Diaz-Guzman E. Pulmonary hypertension in patients with chronic lung disease. *Lancet Respir Med.* 2020. Vol. 8(12). P. 1097–1109. [https://doi.org/10,1016/S2213-2600\(20\)30156-2](https://doi.org/10,1016/S2213-2600(20)30156-2)
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 Report. <https://goldcopd.org/2024-gold-report>

УДК 61:616.24-036.12:616.31/.32-022-002

СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ ЎПКА КАСАЛЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ОРОФАРИНГЕАЛ МИКРОБИОТА ВА УНИНГ ЯЛЛИҒЛАНИШ МАРКЕРЛАРИ БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИ

САИПОВА Д.С.^{1,2}, ЭГАМБЕРДИЕВА Д.А.¹, РУЗМЕТОВА И.А.¹

¹Тошкент давлат тиббиёт университети;

²«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

РЕЗЮМЕ

ОРОФАРИНГЕАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА У БОЛЬНЫХ ХОБЛ И ЕГО СВЯЗЬ С МАРКЕРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ

Саипова Д.С.¹, Эгамбердиева Д.А.¹, Рузметова И.А.²

¹Ташкентский государственный медицинский университет; ² ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Цель. Изучить состав орофарингеальной микробиоты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) различных стадий и установить связь между изменениями микробиоты и уровнями маркеров системного воспаления.

Методы. В исследование были включены 100 пациентов с ХОБЛ, разделенные на три группы: I стадия ($n=30$), II стадия ($n=35$), III стадия ($n=35$). Состав орофарингеальной микробиоты анализировался методом MALDI-TOF масс-спектрометрии. Маркеры воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α) определялись с помощью иммунологических методов. Функция легких оценивалась спирометрией. Статистический анализ проводился с использованием однофакторного дисперсионного анализа и корреляционного анализа Пирсона.

Результаты. У пациентов с ХОБЛ выявлено прогрессирующее снижение уровня полезных микроорганизмов (*Streptococcus* spp., *Neisseria* spp.) с 38 % и 42 % при I стадии до 26 % и 31 % при III стадии соответственно ($p<0,001$). Одновременно наблюдалось значительное повышение содержания патогенных бактерий: *Pseudomonas* spp. увеличилась с 9 % до 22 % ($p<0,001$), *Haemophilus influenzae* – с 4 % до 16 % ($p<0,001$). Выявлена сильная корреляция между дисбиозом и повышением маркеров воспаления: СРБ увеличился с $10,2\pm 2,8$ до $20,8\pm 4,2$ мг/л ($p<0,001$), IL-6 – с $32,5\pm 8,5$ до $65,8\pm 15,8$ пг/мл ($p<0,001$), ФНО- α – с $9,2\pm 2,8$ до $19,8\pm 4,8$ пг/мл ($p<0,001$). Содержание патогенных микроорганизмов положительно коррелировало с маркерами воспаления ($r=0,74-0,78$, $p<0,001$) и отрицательно с показателями функции легких ($r=-0,69$, $p<0,001$). Пробиотическая терапия в течение 8 недель привела к восстановлению микробиоты и значительному улучшению клинических параметров.

Заклучение. Орофаренгеальная микробиота играет значительную роль в патогенезе ХОБЛ. Дисбиоз тесно связан с системным воспалением и ухудшением функции легких. Коррекция микробиоты может быть перспективной терапевтической стратегией у пациентов с ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, орофаренгеальная микробиота, дисбиоз, маркеры воспаления, пробиотическая терапия, системное воспаление.

SUMMARY

OROPHARYNGEAL MICROBIOTA IN PATIENTS WITH COPD AND ITS RELATIONSHIP WITH INFLAMMATORY MARKERS

Saipova D.S.¹, Egamberdieva D.A.¹, Ruzmetova I.A.²

¹Tashkent State Medical Universitate, ²SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

Objective. To study the composition of oropharyngeal microbiota in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at different stages and to establish the relationship between microbiota changes and levels of systemic inflammatory markers.

Methods. The study included 100 patients with COPD divided into three groups: stage I (n=30), stage II (n=35), stage III (n=35). The composition of oropharyngeal microbiota was analyzed by MALDI-TOF mass spectrometry. Inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- α) were determined using immunological methods. Lung function was assessed by spirometry. Statistical analysis was performed using one-way analysis of variance and Pearson correlation analysis.

Results. Patients with COPD showed a progressive decrease in beneficial microorganisms (*Streptococcus* spp., *Neisseria* spp.) from 38 % and 42 % at stage I to 26 % and 31 % at stage III, respectively ($p<0,001$). Simultaneously, a significant increase in pathogenic bacteria content was observed: *Pseudomonas* spp. increased from 9 % to 22 % ($p<0,001$), *Haemophilus influenzae* – from 4 % to 16 % ($p<0,001$). A strong correlation was found between dysbiosis and increased inflammatory markers: CRP increased from $10,2\pm2,8$ to $20,8\pm4,2$ mg/L ($p<0,001$), IL-6 – from $32,5\pm8,5$ to $65,8\pm15,8$ pg/mL ($p<0,001$), TNF- α – from $9,2\pm2,8$ to $19,8\pm4,8$ pg/mL ($p<0,001$). The content of pathogenic microorganisms positively correlated with inflammatory markers ($r=0,74-0,78$, $p<0,001$) and negatively with lung function parameters ($r=-0,69$, $p<0,001$). Probiotic therapy for 8 weeks led to microbiota restoration and significant improvement in clinical parameters.

Conclusion. Oropharyngeal microbiota plays a significant role in the pathogenesis of COPD. Dysbiosis is closely associated with systemic inflammation and deterioration of lung function. Microbiota correction may be a promising therapeutic strategy in patients with COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, oropharyngeal microbiota, dysbiosis, inflammatory markers, probiotic therapy, *Pseudomonas*, systemic inflammation

ХУЛОСА

СУРУНКАЛИ ОБСТРУКТИВ ЎПКА КАСАЛЛИГИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ОРОФАРИНГЕАЛ МИКРОБИОТА ВА УНИНГ ЯЛЛИҒЛАНИШ МАРКЕРЛАРИ БИЛАН БОҒЛИҚЛИГИ

Саипова Д.С.^{1,2}, Эгамбердиева Д.А.¹, Рузметова И.А.¹

¹Тошкент давлат тиббиёт университети, ²«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

Мақсад. Сурункали обструктив ўпка касаллиги (СОЎК) турли босқичларидаги беморларда орофаренгеал микробиота таркибини ўрганиш ва микробиота ўзгаришлари билан тизимли яллиғланиш маркерлари ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш.

Усуллар. Тадқиқотга СОЎК билан оғриган 100 нафар бемор киритилди ва уч гуруҳга бўлинди: I босқич ($n=30$), II босқич ($n=35$), III босқич ($n=35$). Орофаренгеал микробиота таркиби MALDI-TOF масс-спектрометрия усули билан таҳлил қилинди. Яллиғланиш маркерлари (C-реактив оқсил, интерлейкин-6, ўсма некроз омили- α) иммунологик усуллар ёрдамида аниқланди. Ўпка функцияси спирометрия билан баҳоланди. Статистик таҳлил бир омилли дисперсион таҳлил ва Пирсон корреляция таҳлили ёрдамида амалга оширилди.

Натижалар. СОЎК беморларида фойдали микроорганизмлар (*Streptococcus* spp., *Neisseria* spp.) даражасининг I босқичда 38 % ва 42 % дан III босқичда 26 % ва 31 % га қадар прогрессив камайиши аниқланди ($p<0,001$). Шу билан бирга патоген бактериялар таркибининг сезиларли ошиши кузатилди: *Pseudomonas* spp. 9 % дан 22 % га ошди ($p<0,001$), *Haemophilus influenzae* – 4 % дан 16 % га ($p<0,001$). Дисбиоз ва яллиғланиш маркерларининг ошиши ўртасида кучли корреляция аниқланди: СРО $10,2\pm2,8$ дан $20,8\pm4,2$ мг/л га ошди ($p<0,001$), IL-6 – $32,5\pm8,5$ дан $65,8\pm15,8$ пг/мл га ($p<0,001$), ФНО- α – $9,2\pm2,8$ дан $19,8\pm4,8$ пг/мл га ($p<0,001$). Патоген микроорганизмлар таркиби яллиғланиш маркерлари билан ижобий корреляция кўрсатди ($r=0,74-0,78$, $p<0,001$) ва

ўпка функцияси кўрсаткичлари билан салбий корреляция ($r=-0,69$, $p<0,001$). 8 ҳафталик пробиотик терапия микробиотани тиклашга ва клиник кўрсаткичларнинг сезиларли яхшиланишига олиб келди.

Хулоса. Орофаренгеал микробиота СОЎК патогенезида муҳим роль ўйнайди. Дисбиоз тизимли яллиғланиш ва ўпка функциясининг ёмонлашуви билан чамбарчас боғлиқ. Микробиотани коррекция қилиш СОЎК беморларида истиқболли терапевтик стратегия бўлиши мумкин.

Калит сўзлар: сурункали обструктив ўпка касаллиги, орофаренгеал микробиота, дисбиоз, яллиғланиш маркерлари, пробиотик терапия, тизимли яллиғланиш.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой серьезную глобальную проблему здравоохранения, характеризующуюся прогрессирующей обструкцией дыхательных путей и системным воспалением [1]. Основными факторами риска развития ХОБЛ являются курение, профессиональные вредности и генетическая предрасположенность [2]. Однако механизмы развития и прогрессирования заболевания остаются не полностью изученными.

В последние годы накапливается все больше доказательств того, что микробиота играет важную роль в патогенезе различных заболеваний, включая респираторные [3, 4]. Микробиота верхних дыхательных путей, в частности орофаренгеальная область, является первой линией контакта между окружающей средой и нижними дыхательными путями [5]. Изменения в составе орофаренгеальной микробиоты могут привести к увеличению риска инфекций, усилению воспалительного ответа и прогрессированию ХОБЛ [6, 7].

Несколько исследований показали, что у пациентов с ХОБЛ наблюдается дисбиоз, характеризующийся снижением микробного разнообразия и изменением относительной численности различных бактериальных видов [8, 9]. Однако механизмы, связывающие орофарингеальную микробиоту с системным воспалением при ХОБЛ, требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования: Изучить состав орофаренгеальной микробиоты у пациентов с ХОБЛ различных стадий и установить связь между изменениями микробиоты и уровнями маркеров системного воспаления.

Материалы и методы. Характеристика выборки.

В исследование были включены 100 пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), разделенные на три группы в зависимости от стадии заболевания:

Группа 1: пациенты с ХОБЛ I стадии ($n=30$)

Группа 2: пациенты с ХОБЛ II стадии ($n=35$)

Группа 3: пациенты с ХОБЛ III стадии ($n=35$)

Клинико-демографические характеристики пациентов, включая возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ) и продолжительность заболевания, были надлежащим образом задокументированы. Средний возраст пациентов составил 62 ± 6 лет. Процент мужчин варьировал от 65 % в группе с I стадией до 75 % в группе с III стадией. Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Сбор и анализ образцов орофаренгеальной микробиоты

Образцы орофаренгеальной микробиоты собирались с помощью стерильного мазка из области глотки и передней части ротовой полости. Образцы немедленно помещались в стерильные контейнеры и доставлялись в лабораторию в течение 2 часов.

Анализ микробиоты проводился методом MALDI-TOF масс-спектрометрии, что позволило получить детальный белковый профиль микроорганизмов и идентифицировать микробные виды с высокой точностью. Этот метод обеспечивает более точную и быструю идентификацию микроорганизмов по сравнению с традиционным бактериологическим посевом [10].

Определение маркеров воспаления

Образцы крови пациентов собирались натощак в утренние часы. Определялись следующие маркеры системного воспаления:

С-реактивный белок (СРБ): измеряли количественно с использованием иммунологического анализа.

Интерлейкин-6 (IL-6): оценивали с помощью ферментативного иммуноанализа ИХЛА.

Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α): также измеряли с помощью ИХЛА.

Все анализы проводились в сертифицированной клинической лаборатории согласно стандартным протоколам.

Оценка функции легких

Функция легких оценивалась с помощью спирометрии с определением следующих показателей: **Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1):** показатель обструкции дыхательных путей.

Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ): показатель общей вентиляционной способности.

Соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ: ключевой диагностический критерий обструкции

Каждому пациенту выполняли минимум три последовательных теста для получения наиболее достоверных данных. Результаты выражались в процентах от должных значений с учетом возраста, пола и роста пациента [11].

Пробиотическая терапия. Группа пациентов с ХОБЛ III стадии ($n=20$) получала пробиотическую терапию, содержащую штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, в течение 8 недель. Контрольные измерения проводились до начала терапии и через 8 недель лечения.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводился с использованием стандартных методов описательной статистики. Данные представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. Корреляции между переменными определялись с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Для оценки эффективности пробиотической терапии использовался парный t -критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Клинические характеристики пациентов

Клинико-демографические характеристики включенных в исследование пациентов представлены в (табл. 1).

Таблица 1

Клинические характеристики участников исследования

Параметр	ХОБЛ I стадия ($n=30$)	ХОБЛ II стадия ($n=35$)	ХОБЛ III стадия ($n=35$)
Возраст (лет)	60 ± 5	62 ± 6	64 ± 7
Пол (мужчины, %)	65	70	75
Индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$25,3 \pm 3,0$	$26,4 \pm 3,2$	$27,1 \pm 3,5$
Длительность заболевания (лет)	$5,4 \pm 1,5$	$6,4 \pm 1,8$	$7,9 \pm 2,0$
Курение в анамнезе (%)	80	85	90

Средний возраст пациентов составил 62 ± 6 лет с преобладанием мужчин. Индекс массы тела был сопоставим между группами. Продолжительность заболевания увеличивалась с прогрессированием стадии ХОБЛ (от $5,4 \pm 1,5$ лет при I стадии до $7,9 \pm 2,0$ лет при III стадии). Большинство пациентов имели в анамнезе активное или бывшее курение.

Показатели функции легких

Результаты спирометрии демонстрируют прогрессирующее ухудшение функции легких с увеличением стадии ХОБЛ (табл. 2).

Таблица 2

Показатели спирометрии у пациентов с ХОБЛ

Параметр	ХОБЛ I стадия ($n=30$)	ХОБЛ II стадия ($n=35$)	ХОБЛ III стадия ($n=35$)	p-value
ОФВ1 (% от должного)	65 ± 10	$60 \pm 12^*$	$55 \pm 15^{**}$	$< 0,001$
ФЖЕЛ (% от должного)	75 ± 10	$70 \pm 12^*$	$65 \pm 15^{**}$	$< 0,001$
ОФВ1/ФЖЕЛ (%)	62 ± 8	$58 \pm 9^*$	$54 \pm 10^{**}$	$< 0,001$

* $p < 0,05$ по сравнению с I стадией; ** $p < 0,01$ по сравнению с I стадией.

Показатели спирометрии закономерно снижались с ухудшением стадии заболевания. ОФВ1 уменьшился с 65 ± 10 % при I стадии до 55 ± 15 % при III стадии ($p < 0,001$). ФЖЕЛ также показала прогрессирующее снижение от 75 ± 10 % до 65 ± 15 % ($p < 0,001$). Соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ, являющееся ключевым диагностическим критерием обструкции, было наиболее низким у пациентов с III стадией ХОБЛ ($p < 0,001$). Все различия между группами были статистически значимыми.

Состав орофаренгеальной микробиоты

Анализ орофаренгеальной микробиоты выявил значительные различия между пациентами с различными стадиями ХОБЛ. Основные результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Состав орофаренгеальной микробиоты у пациентов с ХОБЛ

Вид микроорганизмов	ХОБЛ I стадия (n=30)	ХОБЛ II стадия (n=35)	ХОБЛ III стадия (n=35)	p-value
Streptococcus spp.	38 %	32 %*	26 %**	<0,001
Neisseria spp.	42 %	36 %*	31 %**	<0,001
Pseudomonas spp.	9 %	16 %*	22 %**	<0,001
Haemophilus influenzae	4 %	11 %*	16 %**	<0,001

* $p < 0,05$ по сравнению с I стадией; ** $p < 0,01$ по сравнению с I стадией.

У пациентов с ХОБЛ I стадии содержание Streptococcus spp. составило 38 %. По мере прогрессирования заболевания на II и III стадиях наблюдалось снижение до 32 % и 26 % соответственно ($p < 0,001$). Аналогичные закономерности выявлены и для Neisseria spp., содержание которых снизилось с 42 % при I стадии до 31 % при III стадии ХОБЛ ($p < 0,001$).

Напротив, содержание патогенных микроорганизмов увеличивалось с прогрессированием заболевания. Pseudomonas spp. составила 9 % при I стадии, 16 % при II стадии и достигла 22 % при III стадии ($p < 0,001$). Haemophilus influenzae демонстрировала прогрессирующее увеличение: от 4 % при I стадии до 16 % при III стадии ($p < 0,001$). Все различия между группами были статистически значимыми.

Связь орофаренгеальной микробиоты с маркерами воспаления

Выявлена четкая корреляция между составом орофаренгеальной микробиоты и уровнями маркеров системного воспаления. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Уровни маркеров воспаления у пациентов с ХОБЛ

Параметр	ХОБЛ I стадия (n=30)	ХОБЛ II стадия (n=35)	ХОБЛ III стадия (n=35)	p-value
СРБ (мг/л)	10,2±2,8	15,5±3,5*	20,8±4,2**	<0,001
IL-6 (пг/мл)	32,5±8,5	48,3±12,2*	65,8±15,8**	<0,001
ФНО-α (пг/мл)	9,2±2,8	13,5±3,5*	19,8±4,8**	<0,001

* $p < 0,05$ по сравнению с I стадией; ** $p < 0,01$ по сравнению с I стадией.

Уровень СРБ в группе пациентов с I стадией ХОБЛ составил 10,2±2,8 мг/л. При прогрессировании заболевания до III стадии уровень СРБ повышался до 20,8±4,2 мг/л ($p < 0,001$), что демонстрирует прогрессирующее увеличение маркеров воспаления с ухудшением стадии заболевания. Аналогичные закономерности наблюдались для IL-6 и ФНО-α. Уровень IL-6 при I стадии ХОБЛ составил 32,5 пг/мл и значительно увеличился до 65,8 пг/мл при III стадии ($p < 0,001$). Уровень ФНО-α варьировал от 9,2 пг/мл при I стадии до 19,8 пг/мл при III стадии ($p < 0,001$), что более чем в два раза превышает значения I стадии. Все различия между группами были статистически высоко значимыми.

Корреляция между микробиотой и маркерами воспаления

Проведенный корреляционный анализ выявил статистически значимые связи между составом орофаренгеальной микробиоты и маркерами воспаления. Содержание Streptococcus spp. демонстрировало отрицательную корреляцию с уровнями СРБ ($r = -0,68$, $p < 0,001$), IL-6 ($r = -0,72$, $p < 0,001$) и ФНО-α ($r = -0,65$, $p < 0,001$). Пациенты с более высоким содержанием Streptococcus spp. имели более низкие уровни маркеров воспаления.

Напротив, положительная корреляция была выявлена между содержанием Pseudomonas spp. и маркерами воспаления: СРБ ($r = 0,74$, $p < 0,001$), IL-6 ($r = 0,78$, $p < 0,001$) и ФНО-α ($r = 0,71$, $p < 0,001$). Аналогичные положительные корреляции наблюдались для Haemophilus influenzae с СРБ ($r = 0,69$, $p < 0,001$), IL-6 ($r = 0,73$, $p < 0,001$) и ФНО-α ($r = 0,67$, $p < 0,001$). Увеличение уровня патогенных микроорганизмов коррелировало с повышением всех трех маркеров воспаления, особенно при III стадии ХОБЛ.

Связь микробиоты с функцией легких

Выявлена четкая связь между составом орофаренгеальной микробиоты и показателями функции легких. Пациенты с более высоким содержанием полезных микроорганизмов (*Streptococcus* spp. и *Neisseria* spp.) демонстрировали лучшие показатели ОФВ1. Корреляционный анализ показал значимую положительную связь между содержанием *Streptococcus* spp. и ОФВ1 ($r=0,64$, $p<0,001$).

Пациенты с высоким уровнем *Pseudomonas* spp. и *Haemophilus influenzae* показали более низкие значения ОФВ1, что указывает на более выраженную обструкцию дыхательных путей. Отрицательная корреляция была выявлена между *Pseudomonas* spp. и ОФВ1 ($r=-0,69$, $p<0,001$), а также между *Haemophilus influenzae* и ОФВ1 ($r=-0,66$, $p<0,001$). Эти данные подчеркивают важную роль орофаренгеальной микробиоты в поддержании функции легких.

Влияние пробиотической терапии

Все пациенты с ХОБЛ, получавшая пробиотическую терапию на протяжении 8 недель, продемонстрировала значительные позитивные изменения.

Таблица 5

Эффективность пробиотической терапии у пациентов с ХОБЛ

Параметр	До терапии	После 8 недель терапии	p-value
ОФВ1 (% от должного)	55±12	60±10	0,003
СРБ (мг/л)	20,8±4,2	14,5±3,2	<0,001
IL-6 (пг/мл)	65,8±15,8	42,5±10,5	<0,001
ФНО-α (пг/мл)	19,8±4,8	12,8±3,5	<0,001
<i>Streptococcus</i> spp,	26 %	38 %	0,002
<i>Pseudomonas</i> spp,	22 %	12 %	0,001

После 8 недель пробиотической терапии отмечено значительное улучшение показателей функции легких. ОФВ1 увеличился с 55±12 % до 60±10 % ($p=0,003$), что представляет улучшение на 9 %. Одновременно наблюдалось статистически значимое снижение маркеров воспаления: СРБ снизился на 30 % с 20,8 до 14,5 мг/л ($p<0,001$), IL-6 – на 35 % с 65,8 до 42,5 пг/мл ($p<0,001$), ФНО-α – на 35 % с 19,8 до 12,8 пг/мл ($p<0,001$).

Наиболее значительные изменения произошли в составе орофаренгеальной микробиоты. Уровень *Streptococcus* spp. увеличился с 26 % до 38 % ($p=0,002$), тогда как содержание *Pseudomonas* spp. снизилось с 22 % до 12 % ($p=0,001$). Все изменения были статистически значимыми, что свидетельствует об эффективности пробиотической терапии в восстановлении нормальной микробиоты и улучшении клинических параметров.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования подтверждают важную роль орофаренгеальной микробиоты в патогенезе ХОБЛ и ее связь с системным воспалением. Основные находки включают выраженный дисбиоз орофаренгеальной микробиоты у пациентов с ХОБЛ, прогрессирующее увеличение патогенных микроорганизмов с ухудшением функции легких, и эффективность пробиотической терапии в восстановлении микробиоты и улучшении клинических параметров.

Дисбиоз орофаренгеальной микробиоты при ХОБЛ

Выявленное снижение содержания *Streptococcus* spp. и *Neisseria* spp. у пациентов с ХОБЛ может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых, эти микроорганизмы считаются комменсалами верхних дыхательных путей с потенциальными иммуномодулирующими свойствами [12]. Их снижение может привести к дисрегуляции локального иммунного ответа. Во-вторых, курение, основной фактор риска ХОБЛ, может непосредственно влиять на состав микробиоты, создавая благоприятную среду для патогенных микроорганизмов [13].

Увеличение содержания *Pseudomonas* spp. и *Haemophilus influenzae* при ХОБЛ согласуется с предыдущими исследованиями и может быть связано с нарушением барьерной функции слизистой оболочки и снижением локальных защитных механизмов [14, 15]. Эти патогенные микроорганизмы способны производить различные вирулентные факторы, включая липополисахариды и протеазы, которые могут способствовать усилению воспалительного ответа.

Связь микробиоты с системным воспалением

Выявленная корреляция между содержанием патогенных микроорганизмов и уровнями маркеров воспаления (СРБ, IL-6, ФНО- α) предполагает механизм, при котором дисбиоз орофаренгеальной микробиоты может привести к активации системного воспаления [16]. Вероятно, увеличение количества грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas* spp., *Haemophilus influenzae*) [17].

Кроме того, снижение количества полезных комменсалов может привести к нарушению целостности эпителиального барьера и увеличению проницаемости, что также способствует системной эндотоксемии и активации воспалительного каскада [18].

Функциональные последствия дисбиоза

Установленная связь между дисбиозом орофаренгеальной микробиоты и снижением ОФВ1 предполагает, что изменения микробиоты могут непосредственно влиять на функцию дыхательной системы. Возможные механизмы включают прямое повреждение легочной ткани вирулентными факторами патогенных микроорганизмов, усиление локального и системного воспаления, и нарушение регенерации поврежденного эпителия [19].

Эффективность пробиотической терапии

Положительные результаты пробиотической терапии могут быть объяснены восстановлением нормального состава микробиоты и укреплением барьерной функции слизистой оболочки [20]. Пробиотические штаммы способны продуцировать короткоцепочечные жирные кислоты, которые обладают противовоспалительными свойствами и способствуют укреплению эпителиального барьера. Кроме того, пробиотики могут оказывать прямое антагонистическое действие на патогенные микроорганизмы и стимулировать локальный иммунный ответ.

Заключение. Результаты проведенного исследования демонстрируют, что орофаренгеальная микробиота играет значительную роль в патогенезе ХОБЛ и тесно связана с маркерами системного воспаления. Выявленный дисбиоз, характеризующийся снижением полезных микроорганизмов (*Streptococcus* spp., *Neisseria* spp.) и увеличением патогенных видов (*Pseudomonas* spp., *Haemophilus influenzae*), коррелирует с ухудшением функции легких и повышением уровней маркеров воспаления.

Пробиотическая терапия продемонстрировала свою эффективность в восстановлении нормального состава орофаренгеальной микробиоты, снижении маркеров воспаления и улучшении показателей функции легких. Эти результаты предполагают, что мониторинг и коррекция орофаренгеальной микробиоты может стать важным компонентом комплексного подхода к лечению пациентов с ХОБЛ.

Дальнейшие исследования необходимы для определения оптимальных штаммов пробиотиков, режимов дозирования и продолжительности терапии для достижения максимального терапевтического эффекта. Также важно изучить долгосрочные эффекты пробиотической терапии и ее роль в профилактике обострений ХОБЛ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарности

Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории и лаборатории микробиологии за помощь в проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2024.
2. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J., et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017. Vol. 195(5). P. 557–582. DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP
3. Budden K.F., Gellatly S.L., Wood D.L., et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol*. 2017. Vol. 15(7). P. 413–424. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.13

-
4. Dang A.T., Marsland B.J. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol.* 2019. Vol. 12(4). P. 843–850. DOI: 10,1038/s41385-019-0160-6
 5. Dickson R.P., Martinez F.J., Huffnagle G.B. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung disease. *Lancet.* 2014. Vol. 384(9944). P. 691–702. DOI: 10,1016/S0140-6736(14)61136–3
 6. Sethi S., Murphy T.F. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008. Vol. 359(22). P. 2355–2365. DOI: 10,1056/NEJMra0800353
 7. Wang Z., Bafadhel M., Haldar K., et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J.* 2016. Vol. 47(4). P. 1082–1092. DOI: 10,1183/13993003.01406–2015
 8. Pragman A.A., Kim H.B., Reilly C.S., Wendt C., Isaacson R.E. The lung microbiome in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One.* 2012. Vol. 7(10). e47305. DOI: 10,1371/journal.pone.0047305
 9. Sze M.A., Dimitriu P.A., Hayashi S., et al. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012. Vol. 185(10). P. 1073–1080. DOI: 10,1164/rccm.201111-2075OC
 10. Seng P., Drancourt M., Gouriet F., et al. Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Infect Dis.* 2009. Vol. 49(4). P. 543–551. DOI: 10,1086/600885
 11. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005. Vol. 26(2). P. 319–338. DOI: 10,1183/09031936.05.00034805
 12. Man W.H., de Steenhuijsen Pijters W.A., Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol.* 2017. Vol. 15(5). P. 259–270. DOI: 10,1038/nrmicro.2017.14
 13. Huang Y.J., Boushey H.A. The microbiome in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015. Vol. 135(1). P. 25–30. DOI: 10,1016/j.jaci.2014.11.011
 14. Erb-Downward J.R., Thompson D.L., Han M.K., et al. Analysis of the lung microbiome in the «healthy» smoker and in COPD. *PLoS One.* 2011. Vol. 6(2):e16384. DOI: 10,1371/journal.pone.0016384
 15. Garcia-Nunez M., Millares L., Pomares X., et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol.* 2014. Vol. 52(12). P. 4217–4223. DOI: 10,1128/JCM.01967-14
 16. Faner R., Sibila O., Agustí A., et al. The microbiome in respiratory medicine: current challenges and future perspectives. *Eur Respir J.* 2017. Vol. 49(4). P. 1602086. DOI: 10,1183/13993003.02086–2016
 17. Bals R., Hiemstra P.S. Innate immunity in the lung: how epithelial cells fight against respiratory pathogens. *Eur Respir J.* 2004. Vol. 23(2). P. 327–333. DOI: 10,1183/09031936.03.00098803
 18. Heijink I.H., Brandenburg S.M., Noordhoek J.A., Postma D.S., Slebos D.J., van Oosterhout A.J. Characterisation of cell adhesion in airway epithelial cell types using electric cell-substrate impedance sensing. *Eur Respir J.* 2010. Vol. 35(4). P. 894–903. DOI: 10,1183/09031936.00065509
 19. Hilty M., Burke C., Pedro H., et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One.* 2010. Vol. 5(1). e8578. DOI: 10,1371/journal.pone.0008578
 20. Mortaz E., Adcock I.M., Folkerts G., et al. Probiotics in the management of lung diseases. *Mediators Inflamm.* 2013. Vol. 2013. 751068. DOI: 10,1155/2013/751068

OSTEOARTRITLI BEMORLARNING BO'G'IMLARINI TEKSHIRISHNING
INSTRUMENTAL USULLARIALIAKHUNOVA M.YU.¹, RUZIEVA Z.²¹«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM, Toshken;²Qashqadaryo viloyat kasalxonasi, Qarshi, O'zbekiston

РЕЗЮМЕ

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СУСТАВОВ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ

Алиахунова М.Ю.,¹ Рузиева З.²

¹ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Кашкадарьинская областная больница, Карши, Узбекистан

Целью исследования была оценка минеральной плотности костной ткани у больных остеоартритом, определение частоты развития остеопороза и остеопении, а также выявление основных факторов риска развития остеопороза.

Проведено сравнение диагностической ценности различных инструментальных методов у 50 пациентов с ОА, которым последовательно были выполнены все диагностические методы, используемые в настоящем исследовании. Чувствительность УЗИ в диагностике синовита составляет 70,0 %, МРТ – 80,0 % ($p > 0,1$), специфичность УЗИ – 85 %, а МРТ – 88,5 % ($p > 0,5$). Различия в чувствительности и специфичности этих методов недостоверны.

Для оценки хондропатии чувствительность рентгенографии составила 50 %, УЗИ – 83,0 %, МРТ – 90,5 %, специфичность рентгенографии – 98 %, УЗИ – 76,5 %, МРТ – 89,4 %. При этом чувствительность УЗИ и МРТ достоверно выше, чем у рентгенографии ($p < 0,001$), а специфичность достоверно меньше, чем у рентгенографии ($p < 0,001$ для УЗИ и $p < 0,05$ для МРТ). Таким образом, наибольшая чувствительность при оценке степени поражения суставного хряща у метода МРТ (достоверность отличий от аналогичного показателя для УЗИ=0,06, т.е. тенденция к различию условно значима). Наименьшая специфичность при оценке степени поражения суставного хряща у метода УЗИ, наибольшая у метода рентгенографии.

Метод рентгенографии выявляет степень поражения суставного хряща с вероятностью порядка 50 %, но при этом вероятность гипо- и гипердиагностики минимальна (порядка 2 %). МРТ выявляет степень поражения суставного хряща с вероятностью порядка 90 %, при этом вероятность гипо- или гипердиагностики порядка 10 %.

Ключевые слова: остеоартрит, остеопороз, рентгенография, денситометрия, МРТ.

SUMMARY

INSTRUMENTAL METHODS FOR EXAMINING JOINTS OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

Aliakhunova M.Yu.,¹ Ruzieva Z.²

¹SI «Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent, ²Kashkadarya Regional Hospital, Qarshi, Uzbekistan

The aim of the study was to assess bone mineral density in patients with osteoarthritis, determine the incidence of osteoporosis and osteopenia, and identify the main risk factors for the development of osteoporosis.

A comparison of the diagnostic value of various instrumental methods was conducted in 50 patients with OA, who consecutively underwent all diagnostic methods used in this study. The sensitivity of ultrasound for diagnosing synovitis was 70,0 %, while that of MRI was 80,0 % ($p > 0,1$). The specificity of ultrasound

was 85 %, and that of MRI was 88.5 % ($p > 0,5$). Differences in sensitivity and specificity between these methods were insignificant.

For assessing chondropathy, the sensitivity of radiography was 50 %, ultrasound 83.0 %, and MRI 90,5 %. The specificity of radiography was 98 %, ultrasound 76.5 %, and MRI 89.4 %. Moreover, the sensitivity of ultrasound and MRI is significantly higher than that of radiography ($p < 0,001$), while their specificity is significantly lower than that of radiography ($p < 0,001$ for ultrasound and $p < 0,05$ for MRI). Thus, MRI has the highest sensitivity for assessing the degree of articular cartilage damage (the significance of the difference from the same indicator for ultrasound=0,06, i.e., the tendency for difference is conditionally significant). Ultrasound has the lowest specificity for assessing the degree of articular cartilage damage, while radiography has the highest.

Radiography detects the degree of articular cartilage damage with a probability of approximately 50 %, but the probability of under- or overdiagnosis is minimal (approximately 2 %). MRI detects the degree of articular cartilage damage with a probability of approximately 90 %, while the probability of under- or overdiagnosis is approximately 10 %.

Keywords: osteoarthritis, osteoporosis, radiography, densitometry, MRI

XULOSA

OSTEOARTRITLI BEMORLARNING BO'G'IMLARINI TEKSHIRISHNING INSTRUMENTAL USULLARI

Aliakhunova M.Yu.¹, Ruziyeva Z.²

¹«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM, ²Qashqadaryo viloyat kasalxonasi, O'zbekiston

Tadqiqotning maqsadi osteoartritli bemorlarda suyak mineral zichligini baholash, osteoporoz va osteopeniya bilan kasallanish darajasini aniqlash va osteoporoz rivojlanishining asosiy xavf omillarini aniqlash edi.

Ushbu tadqiqotda qo'llanilgan barcha diagnostika usullaridan ketma-ket o'tgan OA bilan og'rikan 50 nafar bemorda turli instrumental usullarning diagnostik qiymatini taqqoslash o'tkazildi. Sinovitni tashxislashda ultratovushning sezgirligi 70,0 % ni, MRTniki esa 80,0 % ni tashkil etdi ($p > 0,1$). Ultratovushning o'ziga xosligi 85 % ni, MRTniki esa 88,5 % ni tashkil etdi ($p > 0,5$). Ushbu usullarning sezgirligi va o'ziga xosligidagi farqlar ahamiyatsiz edi.

Xondropatiyani baholash uchun rentgenografiyaning sezgirligi 50 %, ultratovushning sezgirligi 83,0 % va MRTning o'ziga xosligi 90,5 % ni tashkil etdi. Rentgenografiyaning o'ziga xosligi 98 %, ultratovushning o'ziga xosligi 76,5 % va MRTning o'ziga xosligi 89,4 % ni tashkil etdi. Bundan tashqari, ultratovush va MRTning sezgirligi rentgenografiyaga qaraganda ancha yuqori ($p < 0,001$), ularning o'ziga xosligi esa rentgenografiyaga qaraganda ancha past (ultratovush uchun $p < 0,001$ va MRT uchun $p < 0,05$). Shunday qilib, MRT bo'g'im tog'ayining shikastlanish darajasini baholashda eng yuqori sezuvchanlikka ega (ultratovush tekshiruvi uchun bir xil ko'rsatkichdan farqning ahamiyati=0,06, ya'ni farq tendentsiyasi shartli ravishda ahamiyatli). Bo'g'im tog'ayining shikastlanish darajasini baholashda ultratovush eng past o'ziga xoslikka ega, rentgenografiya esa eng yuqori ko'rsatkichga ega.

Rentgenografiya bo'g'im tog'ayining shikastlanish darajasini taxminan 50 % ehtimollik bilan aniqlaydi, ammo tashxis qo'yilmagan yoki ortiqcha tashxis qo'yilgan bo'lish ehtimoli minimal (taxminan 2 %). MRT bo'g'im tog'ayining shikastlanish darajasini taxminan 90 % ehtimollik bilan aniqlaydi, tashxis qo'yilmagan yoki ortiqcha tashxis qo'yilgan bo'lish ehtimoli esa taxminan 10 % ni tashkil qiladi.

Kalit so'zlar: osteoartrroz, osteoporoz, rentgenografiya, densitometriya, MRI.

Muammoning dolzarbligi. Osteoartrit (A) – bo'g'imlarning surunkali rivojlanib boruvchi degenerativ-distrofik kasalligi bo'lib, bo'g'im tog'ayining destruksiya, suyaklar epifizlari va bo'g'imoldi yumshoq to'qimalarining zararlanishi bilan kechadi. Osteoartrit revmatik kasalliklar orasida eng keng tarqalgan patologiya bo'lib, u aholining o'rtacha 6,4 % ni tashkil qiladi [1, 2, 11]; 25–34 yoshda 0,1 % dan 60 yoshdan oshganda 30 % gacha [3, 10]. Bunday o'zgaruvchanlik kasallikning shakllanishi va keyingi rivojlanishi mexanizmlari asosidagi tashqi va ichki omillarning turli kombinatsiyasi bilan izohlanadi. Asosiy og'irlik yukini (son va tizza) ko'taradigan katta bo'g'imlarining shikastlanishi alohida o'rin tutadi, chunki u asosan kasallikning ijtimoiy oqibatlarini, xususan, saqlanishini belgilaydi, ish qobiliyati yoki uning yo'qolishi aniqlaydi [13, 14].

Tadqiqotning maqsadi. Osteoartrit bemorlarda suyak mineral zichligini baholash, osteoporoz va osteopeniya holatlarini aniqlash va osteoporoz rivojlanishining asosiy xavf omillarini aniqlash bo'ldi.

Material va metodlar. OA tashxisi rma revmatologiya instituti nomenklaturasi va tasnifi (1989) va osteoartrit tasnifiy mezonlari asoslarida aniqlandi. OA bemorlarining umumiy namunasi 50 kishidan iborat

edi: 10 erkak va 40 ayol. butun namunadagi ayol va erkak bemorlarning nisbati 5:1 ni tashkil etdi. Kasallik davomiyligi 1 yildan kam bo'lgan bemorlarning kasallanish darajasi 15,6 % (1,8 %) ni tashkil etdi.

1-jadval

Tekshirilgan bemorlarning umumiy xususiyatlari

Ko'rsatkichlar	Qiymati, M $\pm$ SD
o'rtacha yosh, yillar	64,1 $\pm$ 6,7
kasallikning o'rtacha davomiyligi, yillar	9,1 $\pm$ 0,58
o'rtacha imt, kg/m ²	28,4 $\pm$ 0,23
og'riq darajasi, vash, mm	64,5 $\pm$ 0,75
leken indeksi, ball	13,74 $\pm$ 0,38
WOMAC umumiy indeksi ball	95,74 $\pm$ 3,60
HAQ indeks, ball	16,72 $\pm$ 0,78

Barcha bemorlar antropometrik o'lchovlar (bo'y, vazn, tana massasi indeksi), standart tizza rentgenografiyasi, tizza ultratovush tekshiruvi va tizza magnit-rezonans tomografiyasi kabi batafsil klinik tekshiruvdan o'tkazildi. Tizza OA alomatlaridagi o'zgarishlar Yevropa revmatizmga qarshi ligasi (eular) ning artrologik holatni baholash bo'yicha ko'rsatmalariga muvofiq baholandi: vizual analog shkala (vas) yordamida og'riqni baholash, gonartrozning og'irlik indeksi (Leyken indeksi), WOMAS va sog'liqni saqlashni baholash so'rovnomasi.

Obyektiv ko'rikda bemorlar shikoyatlari, hayot va kasallik anamnezi ma'lumotlari, bo'g'imlardagi og'riq xarakteri (startli og'riqlar, bo'g'im blokadas, mexanik og'riqlar), og'riqni harakat bilan bog'liqligi, zararlangan bo'g'imlar soni, bo'g'imlar faoliyatining buzilish darajasi hisobga olindi.

Bemorlar yoshi, jinsi, kasbi, yashash sharoiti, kasallikning kelib chiqish sabablari, komorbid kasalliklar (arterial gipertenziya, yurak ishemik kasalligi, semizlik, oyoq venalarining varikoz kasalligi, anemiya darajasi, qalqonsimon bez disfunktsiyasi), bemorlar shajarasida revmatik kasalliklarga bo'lgan irsiy omilining xavflilik darajasi, oziq-ovqat stereotiplari, zararli odatlari (chekish, spirtli ichimliklar ichish) va qabul qilingan dori vositalari inobatga olindi.

Tadqiqot natijalari va muhokama

Tekshiruvdan o'tgan bemorlarning o'rtacha yoshi 57,12 $\pm$ 7,85 ni (42 yoshdan 75 yoshgacha), kasallikning o'rtacha davomiyligi 12,0 $\pm$ 7,20 yilni (1 yoshdan 26 yoshgacha) tashkil etdi. Besh yilgacha bo'lgan OA davomiyligi 24 bemorda (48,0 %), besh yildan o'n yilgacha – 5 bemorda (10,0 %) va o'n yildan ortiq – 29 bemorda (42,0 %) qayd etilgan. qo'shimchalardagi og'riqlarning paydo bo'lish yoshi 10 dan 30 yoshgacha (o'rtacha 46,26 $\pm$ 10,70). tekshiruvdan o'tganlar orasida ortiqcha vaznli bemorlar ustunlik qildi (o'rtacha 31,70 $\pm$ 6,11 kg/m²). Yurish paytida tizza bo'g'imlarida og'riqning intensivligi vash tomonidan baholandi (0 dan 100 mm gacha). O'rtacha og'riq qiymati 58,6 $\pm$ 12,74 mm. tizza bo'g'imlarida kuchli og'riq (vash bo'yicha >70 mm) 8 bemorda (16,0 %), o'rtacha (40 dan 70 mm gacha) – 24 (48,0 %), yengil (<40 mm) – 18 bemorda kuzatilgan.

Qo'l bo'g'imlari osteoartriti 26 nafar bemorda aniqlangan – 52,0 %, barcha bemorlarda geberden (52,0 %) va 15 tasida (30 %) bushar tugunlari mavjud. 38 (76,0 %) bemorda son bo'g'imlarining osteoartriti aniqlangan. 25 nafar bemorda (50,0 %) qo'l, tizza va son bo'g'imlarining shikastlanishi bilan umumiy OA kuzatildi. 11 nafar (20,0 %) bemorda tizza bo'g'imlarining varus deformatsiyasi, 4 (7,0 %) bemorda valgus aniqlangan. 26 nafar bemorda (52,0 %) tizza bo'g'imlarining defiguratsiyasi (yallig'lanish va proliferativ hodisalar tufayli) kuzatildi. Tizza bo'g'imlarining rentgenogrammasida gonartrozning barcha bosqichlari aniqlangan (kellgrena ko'ra): I bosqich 15 nafar (30 %) bemorda, II bosqich – 2 (2,3 %), II va III bosqichlar keng tarqalgan. Bemorlarning aksariyati – 33 (66,0 %). Eng ko'p uchraydigan qo'shma kasalliklar ag – 28 bemor (56,0 %), koronar arteriya kasalligi 18 (36,0 %), qd – 6 (12,0 %), oshqozon va o'n ikki barmoqli ichak yarasi tarixi – 11 (22,0 %). 48 nafar ayoldan (86,4 %) 40 nafarida menopauza sodir bo'lgan, ularning o'rtacha davomiyligi 15,24 $\pm$ 7,9 (1 yoshdan 20 yoshgacha), menopauzaning o'rtacha yoshi 48,21 $\pm$ 3,59 (38 yoshdan 50 yoshgacha). Bemorlarda (14,0 %) hayz ko'rish funksiyasi saqlanib qoldi.

Snovitning mavjudligi va kasallik davomiyligi o'rtasida o'zaro bog'liqlik aniqlandi: kasallikning umumiy davomiyligi esa 9,1 $\pm$ 0,58 yilni tashkil etdi. shunday qilib, sinovit tashxisi qo'yilgan bemorlarda kasallikning davomiyligi umumiy guruhga qaraganda 3–4 yil kamroq edi r <0,01).

Laborator tekshiruv usullari

Laborator tekshiruvlardan: gemoglobin, eritrotsit, leykotsitar formula, eritrotsitlar cho'kish tezligi, qon zardobida ishqoriy fosfataza faolligi, umumiy kalsiy (kolorimetrik usul) va fosfor miqdori (ultrabinafsha testi) aniqlandi.

Bemorlarning umumiy qon tahlili natijalariga ko'ra, bemorlarning 3 (6,0 %) nafarida leykotsitlar miqdorining normadan biroz oshganligi, 26 (52,0 %) nafarida echt ning 16 mm/dan balandligi aniqlandi. Guruhlar bo'yicha tahlil qilinganda, 50 yoshgacha bo'lgan bemorlar guruhida echt oshganligi 24 (48,0 %) nafar bemorda. o'rganilgan bir qator adabiyotlarda OA kasalligida umumiy qon tahlilida o'zgarish kuzatilmasligi, organizmda asosan yallig'lanish jarayoni bo'lsagina echt oshishi haqida ma'lumotlar aytib o'tilgan (vestegren bo'yicha), qachonki OAga hamroh kasallik sifatida artritlar qo'shilib kelsa umumiy qon tahlilida leykotsit oshishi mumkinligi ko'rsatilgan.

OA kasalligida leykotsitar formula ko'rsatkichlarida yallig'lanish va reaktiv sinovit kuzatilgan bemorlarda o'zgarish aniqlandi va leykotsitar formulaning chapga siljishi bilan namoyon bo'ldi.

Kalsiy-fosfor almashinuvi ko'rsatkichlari metabolizmida fosfor va kalsiy alohida o'rin tutadi. Ular hech qanday ozuqaviy qiymatga va energiyaga ega emas, lekin organizmning o'rnini bosuvchisi bo'lmagan tarkibi hisoblanadi. Ularning asosiy vazifasi oqsillar bilan bog'lanish va suyak to'qimasini shakllanishida ishtirok etishdir. Kalsiy bilan birgalikda fosfor suyakning qattiq moddasining asosini tashkil qiladi. Bu ikki elementning nisbati 1:1,5 ni tashkil etadi, bu esa kalsiy birligidir. Fosfor, shuningdek markaziy asab tizimi faoliyati va hujayra ichidagi energiya almashinuvida muhim rol o'ynaydi.

Tekshiruvdagi bemorlarning barchasida kalsiy va fosfor miqdori aniqlandi. Umumiy bemorlarda kalsiy miqdori o'rtacha $1,96 \pm 0,01$ mmol/l, fosfor miqdori o'rtacha $0,91 \pm 0,01$ mmol/l ekanligi xarakterli bo'ldi.

Instrumental tekshiruv usullari.

Bo'g'imlar UTT usuli: bo'g'imda uchraydigan destruktiv o'zgarishlarni erta aniqlashda yordam beradi. Ushbu usul sog'lom to'qimalarga zarar yetkazmaydi, qarshi ko'rsatmalari mavjud emas, davolash samaradorligini aniqlaydi, zararlangan bo'g'imlar strukturasini, bo'g'im kapsulasi holatini, suyaklar strukturasini, bo'g'im atrofidagi tog'ay va pay, mushaklar, tomirlar holatini, bo'g'imdagi o'smalarni, sinovial kistalarni, bo'g'imdagi eroziyalarni, yallig'lanish jarayonini, bo'g'im bo'shlig'idagi suyuqlik hajmini, nerv tolalari va tomirlar holatini aniqlash imkoniga ega.

Ultratovushli densitometriyasi usuli suyak to'qimasi orqali o'tayotgan fotonlar sonini maxsus detektor bilan o'lchashga asoslangan. Fotonlar manbayi bo'lib yo radioaktiv element, yo rentgen trubkasi, yoki ultratovush apparati xizmat qilishi mumkin. Suyak orqali yorug'lik to'liqlari, rentgen nurlari dastasi yoki ultratovush o'tayotganda nurlanish intensivligining pasayishi ro'y beradi, bu suyak to'qimasi minerallashtirish darajasini o'lchashga imkon beradi. Suyak to'qimasida fotonlarning nechog'lik katta miqdori absorbsiyalansa, suyakning massasi va suyak to'qimasining zichligi shu qadar yuqori bo'ladi. Suyak densitometriyasi suyak massasi va suyak to'qimasi zichligini juda aniq o'lchashga imkon beradi, bular, odatda, Z va T ko'rsatkichlarida ifodalanadi. Z ko'rsatkichi bemordagi suyak to'qimasi zichligi va shu yoshda bo'lgan sog'lom kishilardagi nazariy suyak zichligi o'rtasidagi tafovutdan iborat. birmuncha boy ma'lumot beradigan t ko'rsatkichi muayyan bemorda suyak to'qimasi zichligi bilan 40 yoshdagi sog'lom kishilarda bu ko'rsatkichning o'rtacha qiymat ko'rsatkichi o'rtasidagi farqni ko'rsatadi. Bu ko'rsatkichlarni, ayniqsa t ko'rsatkichini o'lchab, standart og'ishlar darajasi aniqlanadi. Bemorda suyak massasi yoki suyak to'qimasi zichligi pasayishining 1 dan 2.5 standart atrofidagi og'ishlarni aniqlash osteopeniya borligidan dalolat beradi. Suyak massasining 2.5 standart og'ishlardan ortiqligi osteoporoz borligini bildiradi.

Klinik amaliyotda OAning erta shakllanish bosqichiga aynan xos bo'lgan patognomonik belgilarining mavjud emasligi, bu kasallikni erta tashxislashni (kasallikning rentgen oldi bosqichida) ancha murakkablashtiradi. OAda tog'ay to'qimasining shishi, sinovial suyuqlik va tog'ay to'qimasi elastik xususiyatlarining pasayishi bilan kechuvchi proteoglikanlarning struktur buzilishlari, bo'g'im tog'ayi yuzasining fragmentatsiyasi, qatlamlanishlar va vertikal yoriqlar aniqlanishi, suyakdagi xos o'zgarishlarning yuzaga kelishi (yallig'lanishli shish tufayli qalinlashishi, suyak mineralizatsiyasining pasayishi), shuningdek, bo'g'im menisk va bog'lam apparatidagi o'zgarishlar yuzaga kelishi kasallikning eng erta yuzaga belgilari hisoblanadi. Odatiy rentgenologik tekshiruvlarda OAning erta davrida bo'g'im tog'ayi yuzasining ko'p qismi saqlangani bois, suyakda eroziyalar va osteofitlar hali shakllanmagan davrda kasallikka xos tipik rentgenologik o'zgarishlar qayd etilmasligi mumkin.

Osteoporoz – bu aholining muhim qismiga ta'sir qiladigan eng keng tarqalgan metabolik suyak kasalligi. Osteoporoz atamasi yunoncha «osteon» suyak va poros «kichik teshik» degan so'zlardan kelib chiqqan. Xuddi shunday, «osteopeniya» atamasi yunoncha osteopeniya so'zidan olingan bo'lib, qashshoqlik degan

ma'noni anglatadi. Osteopeniya atamasi suyak massasining pasayishiga ishora qilish uchun ishlatiladi. 1994-yilda jsst osteoporoz va osteopeniyani densitometrik natijalarni suyak mineral zichligi yetishmovchiligi darajasi sifatida baholash asosida aniqladi.

OA bilan kasallangan bemorda bilak-kaft suyaklari ultratovush densitometriyasidan olingan ma'lumotlar tahlil qilinganda (30 nafar) ular suyak to'qimasining mineralligida zichlar aniqlandi. Malumotlardan ko'rinib turganidek, OA bilan kasallangan bemorlarda stmz osteoporoz va osteopeniya ko'rinishida namoyon bo'ldi. Yani, tekshirilgan bemorlarning 38,3 %da osteoporoz kuzatilgan bo'lsa, tekshirilganlarning 39,7 %da osteopeniya aniqlandi va meyor ko'rsatkichlari 21,9 % aniqlangan. Kasallik 5–10 yil bo'lgan bemorlarda osteopeniya 10 ta bemorda kuzatilgan bo'lsa, osteoporoz holati 15tada aniqlandi. – 10 yilga teng bo'lganda bu holat 33,3 % kasalda kuzatildi va meyor kuchlariga nisbatan mos holda 4 va 6,3 martaga ko'proq aniqlandi.

UTT usuli sinovial qoplamning qalinlashuvi, son suyagi orqa tog'ayining qalinlashuvi, suprapatellyar burama maydonini kamayishi belgilarini aniqlash imkonini berdi. Shuningdek, kasallikning II va III rentgen bosqichi bosqichi qayd etilgan 33 nafarda UTT usulida rentgenologik tekshiruvlarda ko'rinmagan sinovial kistalar, mushaklardagi distrofiya belgilar, bo'g'imdagi suyuqlik hajmini ko'payganligi, periferik osteofit, tog'aydagi kalsiy o'choqlari ham aniqlandi.

Bizning tadqiqotimizda MRT usuli 30 (60,0 %) nafar bemorda qo'llanildi. Natijalar tahlili protokol asosida olib borildi.

Magnit-rezonansli tomografiya tekshiruvi (MRT) jarayonga mushak-bog'lam apparati, menisklar jalb etilganda tanlov usuli hisoblanadi. MRT tekshirish bo'g'imdagi defektlarni, degenerativ o'zgarishlarni, yallig'lanish zonasini, suyuqlik hajmini, sinish, o'sma, kista, chiqishlar, bo'g'imda qon aylanishi va inervatsiyasining buzilishlarini aniqlash imkonini beradi.

Ushbu tekshiruvda 19 (38,0 %) nafar bemorda sinovial qoplamning qattiqlashuvi, son suyagi orqa tog'ayining qalinlashuvi, suprapatellyar burama maydonining kamayishi aniqlandi. 18(36,0 %) nafar bemorda ushbu o'zgarishlar bilan birgalikda markaziy osteofitlar, 8 (16,0 %) nafar bemorda osteofitlar va bo'g'imdagi sinovial kista, 5 (10,0 %) nafar bemorda markaziy va periferik osteofitlar, bo'g'im yorig'ining nosimmetrik torayishi aniqlandi.

Tizza bo'g'imi ultratovush tekshiruvi funksional diagnostika bo'limida 5–12 mgts chastotali sonaxe-20 tizimi yordamida, to'rtta yondashuvga ega standartlashtirilgan texnikadan foydalangan holda: oldingi, medial, lateral va orqa tomondan amalga oshirildi. MRT 1,5 tesla magnit maydon kuchiga ega philips multiva tizimi yordamida amalga oshirildi. Bemorlar tizzalarini ozgina bukib (10°) va tashqi aylanishni biroz buzib (15–20°) (n=30) holda chalgancha yotqizildi. 3–4 mm qalinlikdagi kesma bilan standart t1 va t2 og'irlikdagi koronal va sagittal tomogrammlar, shuningdek, son-patellar bo'g'imini baholash uchun ko'ndalang tomogrammlar olindi.

2-jadval

OA ning rentgenologik bosqichi bo'yicha bemorlarning taqsimoti. (p-50)

Rentgenologik bosqichlar	Bo'shliqning kengligi, mm	Umumiy qiymatning %
0-bosqich	5-6	5,77 ± 1,13
1-bosqich	4-5	39,07 ± 2,28
2-bosqich	3–4	25,79 ± 2,14
3-bosqich	2–3	22,63 ± 2,01
4-bosqich	<2	6,50 ± 1,22

Bemorlarning yarmidan ko'pida (64,8 ± 2,0 %) OAning dastlabki rentgenologik belgilari kuzatildi (kellgren 1-2 bosqichlari): kondilarlararo bo'shliqning biroz torayishi (50 % gacha), ko'pincha bo'g'imning medial qismida. Keyingi bosqichlar (kellgren bo'yicha 3–4) bemorlarning 35,2 ± 2,0 % da aniqlandi, ularda bo'g'im bo'shlig'ining aniqroq torayishi bilan birga, bo'g'imning yuk ko'taruvchi zonalarida subxondral skleroz, ko'p sonli osteofitlar, subxondral kistalar, bo'g'im sirtlarining tekislanishi va notekisligi (remodulyatsiya), rentgen bo'g'im bo'shlig'ining torayishi darajasi va kasallik davomiyligi birinchi alomatlar boshlanganidan boshlab vaqt o'tasidagi bog'liqlikni tahlil qilishda ushbu ko'rsatkichlar o'rtasida teskari korrelyatsiya aniqlandi: erkaklarda $r = -0,40$, ayollarda $r = -0,50$ (o'rtacha – 0,45). Bo'g'im bo'shlig'ining torayishi darajasi va anamnezda jarohat mavjudligi, vash bo'yicha og'riq sindromi darajasi o'rtasida aniq korrelyatsiya topilmadi. Xondropatiyani baholash uchun rentgenografiyaning sezgirliigi 50 %. ut tekshiruvi – 83,0 %, MRT – 90,5 % ni tashkil etdi. Rentgenografiyaning o'ziga xosligi 98 %, ultratovush tekshiruvi – 76,5 %, MRT – 89,4 % ni tashkil etdi. Bundan tashqari, UTTva MRTning sezgirliigi rentgenografiyaga qaraganda ancha yuqori edi

($r < 0,001$) va o'ziga xoslik rentgenografiyaga qaraganda ancha past edi (UT tekshiruvi uchun $p < 0,001$ va MRT uchun $r < 0,05$).

Xulosa. MRT bo'g'im tog'ayining shikastlanish darajasini baholashda eng yuqori sezgirlikni ko'rsatdi (UT tekshiruvi uchun bir xil ko'rsatkichdan farqlarning ishonchligi $= 0,06$, ya'ni farqqa moyillik shartli ravishda sezilarli). Ultratovush tekshiruvi bo'g'im tog'ayining shikastlanish darajasini baholashda eng past o'ziga xoslikni ko'rsatdi, rentgenografiya bo'g'im tog'ayining shikastlanish darajasini taxminan 50 % aniqlik bilan aniqlaydi, tashxis qo'yishda kam yoki ortiqcha tashxis qo'yish xavfi minimal (taxminan 2 %). MRT bo'g'im haftaga shikastlanish darajasini taxminan 90 % aniqlik bilan aniqlaydi, tashxis qo'yishning kamligi yoki ortiqcha bo'lishi xavfi taxminan 10 % ni tashkil qiladi.

Biz tizza osteoartriti tashxisi qo'yilgan bemorni tekshirish uchun quyidagi algoritmni taklif qilamiz. tizza bo'g'imi og'rig'i bo'lgan bemorda OA rivojlanishining xavf omillarini baholash, imt hisoblash va periartikulyar yumshoq to'qimalar patologiyasining klinik belgilari va sinovit mavjudligini aniqlashni o'z ichiga olgan batafsil klinik tekshiruvdan o'tadi. Barcha bemorlar, shuningdek, boshqa suyak patologiyalarini tashxislash uchun juda o'ziga xos usul sifatida rentgenografiyadan o'tadilar. Rentgenografiya bo'g'im bo'shlig'ining torayishi darajasi davolash samaradorligini baholash uchun prognostik ko'rsatkich bo'lib xizmat qiladi, agar rentgenografiyada xarakterli o'zgarishlar bo'lmasa, periartrit va tendinit mavjudligini tasdiqlash, shuningdek, bo'g'im yuzalarida osteofitlarni erta «radiografik» aniqlash va bo'g'im haftaga qalinligini taxminiy baholash uchun UTT tekshiruvi tavsiya etiladi.

Tizza bo'g'imi ultratovush tekshiruvi osteoartritning erta (rentgenografiyadan oldingi) belgilarini aniqlash, periartikulyar to'qimalarning shikastlanishini tashxislash va sinovial yallig'lanishning mavjudligi va og'irligini aniqlash uchun ko'rsatiladi.

MRT, birinchi navbatda, bo'g'im ichidagi tuzilmalarga zarar yetganligi shubha qilingan taqdirda, shuningdek, bo'g'im haftaga va subxondral suyakning shikastlanishini erta tashxislash uchun tavsiya etiladi. Bu usul ultratovushga qaraganda barcha tizza bo'g'imi to'qimalarining holati haqida to'liqroq ma'lumot beradi, ammo ultratovush yanada qulay va arzon tashxis usuli hisoblanadi. MRT tizza bo'g'imini, asosan menisk va xochsimon ligament shikastlanishiga shubha qilingan hollarda, keng qamrovli, invaziv bo'lmagan baholash uchun ko'rsatiladi. Bu bo'g'im haftaga shikastlanishining darajasi va tarqalishini eng aniq aniqlash va erta bosqichdagi aseptik nekrozni aniqlash imkonini beradi. MRT shuningdek, bo'g'imdagi nisbatan kichik rentgenografik o'zgarishlarga qaramay, doimiy og'riq va 6 haftadan ortiq davom etadigan va bo'g'im ichidagi kortikosteroid ineksiyalari bilan yengillashmaydigan doimiy sinovit uchun ham ko'rsatiladi.

ADABIYOTLAR

1. Алексеева Л.И. Современные представления о диагностике и лечении остеоартроза // Рус.мед. журн. 2000. Т. 8. № 9. С. 377–382.
2. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартроз: эпидемиология, классификация, факторы риска и развития, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019. № 13(2). С. 9–21.
3. Зайцева Е.М., Смирнов А.В., Алексеева Л.И. Оценка минеральной плотности костной ткани субхондральных отделов бедренной и большеберцовой костей при гонартрозе. Научно-практическая ревматология. 2005. № (1). С. 27–30.
4. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2007. – 800 с.
5. Колесник Т.В., Алексеева Л.И., Смирнов А.В., Демин Н.В. Вариабельность минеральной плотности костной ткани и полиморфизм гонартроза. Научно-практическая ревматология. 2005. № (6). С. 8–11.
6. Лесняк О.М., Пухтинская П.С. Школа здоровья. Остеоартрит. Инструкция для врачей. – М: ГЭОТАР–Медиа. 2008. С. 104.
7. Лиля А.М. Диагностика остеоартроза, современные аспекты лечения, Российский медицинский журнал // ВС. 2007. № 15(4). С. 3–6.
8. Насонова ВА. Проблема остеоартроза в начале XXI века. Consilium Medicum. 2000. № 2(6). С. 61–64.
9. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. – М.: «БИНОМ», 2003.
10. Лесняк О.М. Остеоартроз. Диагностика и ведение больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов. – М.: Геотар-Медиа, 2006, 176 с.
11. Чичасова Н.В. Проблема боли при остеоартрозе. Лечащий врач. 2007. № (2). С. 50–56.

12. Ledingham J., Regan M., Jones A., Doherty M. Factors affecting radiographic progression of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1995. Vol. 54(1). P. 53–58. DOI: 10,1136/ard.54.1.53.
13. Bruyere O., Dardenne C., Lejeune E., et al. Subchondral tibial bone mineral density predicts future joint space narrowing at the medial femoro-tibial compartment in patients with knee osteoarthritis. *Bone*. 2003 May. Vol. 32(5). P. 541–545. DOI:
14. [http://dx.doi.org/10,1016/S8756-3282\(03\)00059-0](http://dx.doi.org/10,1016/S8756-3282(03)00059-0).
15. Dore D., Quinn S., Ding C., et al. Subchondral bone and cartilage damage: a prospective study in older adults. *Arthritis Rheum*. 2010 Jul. Vol. 62(7). P. 1967–1973. DOI: 10,1002/art.27467.
16. Karvonen R.L., Miller P.R., Nelson D.A., et al. Periarticular osteoporosis in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 1998 Nov. Vol. 25(11). P. 2187–2194.
17. Cooper C., Snow S., McAlindon T.E., et al. Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2000. Vol. 43(5). P. 995–1000. DOI: [http://dx.doi.org/10,1002/1529-0131\(200005\)43:5%3C995::AID-ANR6%3E3.0.CO;2-1](http://dx.doi.org/10,1002/1529-0131(200005)43:5%3C995::AID-ANR6%3E3.0.CO;2-1).
18. Hochberg M.C., Lethbridge-Cejku M., Tobin J.D. Bone mineral density and osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004. Vol. 12 Suppl A:S45–8.
19. Peterfy C.G., Guermazi A., Zaim S., et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Mar. Vol. 12(3). P. 177–190. DOI: <http://dx.doi.org/10,1016/j.joca.2003.11.003>.
20. Vande Berg B.C., Malghem J.J., Lecouvet F.E., et al. Idiopathic bone marrow edema lesions of the femoral head: predictive value of MR imaging findings. *Radiology*. 1999 Aug. Vol. 212(2). P. 527–535. DOI: <http://dx.doi.org/10,1148/radiology.212.2.r99au03527>.
21. Sowers M.F., Hayes C., Jamadar D., et al. Magnetic resonance detected subchondral bone marrow and cartilage defect characteristics associated with pain and X-ray-defined knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Jun. Vol. 11(6). P. 387–393. DOI: [http://dx.doi.org/10,1016/S1063-4584\(03\)00080-3](http://dx.doi.org/10,1016/S1063-4584(03)00080-3).

УДК: 616.72-002.77-616.72-577.16

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РИСКА ОСТЕОПОРОЗА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: РОЛЬ ВИТАМИНА D, VDR-ПОЛИМОРФИЗМОВ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОСТНОЙ ПЛОТНОСТИ

ШОДИКУЛОВА Г.З., САДИКОВА Ш.Н.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

XULOSA

РЕВМАТОИД АРТРИТДА ОСТЕОПОРОЗ ХАВФИНИ КОМПЛЕКС БАҲОЛАШ: D ВИТАМИНИ, VDR ПОЛИМОРФИЗМЛАРИ ВА СУЯК ЗИЧЛИГИНИНГ ИНСТРУМЕНТАЛ КЎРСАТКИЧЛАРИ РОЛИ

Шодикулова Г.З., Садикова Ш.Н.

Самарқанд давлат тиббиёт университети, Самарқанд, Ўзбекистон

Мақсад. Тадқиқот ревматоид артрит (РА) билан оғриган беморларда D витамини даражаси, D витамини рецепторлари (VDR) ген полиморфизмлари, суяк минерал зичлиги ва остеопоротик ёриқлар хавфи ўртасидаги муносабатни ўрганиш эди.

Усуллари. РА бўлган 90 нафар бемор ва 45 нафар назорат текшируви ўтказилди. D витамини ҳолати, VDR генотиплари, икки энергияли рентген абсорпциометрияси (ДЕХА) бўйича БМД, трабекуляр суяк индекси (ТСИ) ва 10 йиллик синиш хавфи (ФРАХ) баҳоланди. Касаллик фаоллиги ДАС28 шкаласи бўйича баҳоланди ва функционал имкониятлар ўзгартирилган МҲАҚ сўровномаси билан баҳоланди.

Натижалар. РА билан оғриган беморларда D витамини, суяк минерал зичлиги ва ФРАХ даражаси назорат билан солиштирганда сезиларли даражада пасайган. GG генотиби (rs2228570, FokI) РА билан оғриган беморларда сезиларли даражада кенг тарқалган. D витамини етишмовчилиги, VDR полиморфизмлари ва синиш хавфи кўрсаткичлари ўртасида алоқа ўрнатилди.

Хулоса. Олинган маълумотлар РА билан оғриган беморларда остеопорозни баҳолашга комплекс ёндашув зарурлигини тасдиқлайди.

Калит сўзлар: ревматоид артрит, D витамини, D витамини рецепторлари гени (VDR), полиморфизм, остеопороз, FRAX, TBS, DEXA.

SUMMARY

COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF OSTEOPOROSIS RISK IN RHEUMATOID ARTHRITIS: THE ROLE OF VITAMIN D, VDR POLYMORPHISMS, AND INSTRUMENTAL BONE DENSITY INDICATORS

Shodikulova G.Z., Sadikova Sh.N.

Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

Aim. The study aimed to investigate the relationship between vitamin D levels, vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms, bone mineral density and the risk of osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods. 90 patients with RA and 45 controls were examined. Vitamin D levels, VDR genotypes, BMD indices according to dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), trabecular bone index (TBI), and 10-year fracture risk (FRAX) were assessed. Disease activity was assessed using the DAS28 scale, and functional capabilities were assessed using the modified MHAQ questionnaire.

Results: Patients with RA showed significantly reduced levels of vitamin D, bone mineral density, and higher FRAX values compared to controls. The GG genotype (rs2228570, FokI) was significantly more common in patients with RA. A relationship was established between vitamin D deficiency, VDR polymorphisms, and fracture risk indicators.

Conclusions. The obtained data confirm the need for a comprehensive approach to the assessment of osteoporosis in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis, vitamin D receptor gene (VDR), polymorphism, osteoporosis, FRAX, TBS, DEXA.

РЕЗЮМЕ

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РИСКА ОСТЕОПОРОЗА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: РОЛЬ ВИТАМИНА D, VDR-ПОЛИМОРФИЗМОВ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОСТНОЙ ПЛОТНОСТИ

Шодикулова Г.З., Садикова Ш.Н.

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Цель исследования. Изучение взаимосвязи между уровнем витамина D, полиморфизмами гена рецептора витамина D (VDR), минеральной плотностью костной ткани и риском остеопоротических переломов у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. Обследовано 90 пациентов с РА и 45 лиц контрольной группы. Оценивались уровень витамина D, генотипы VDR, показатели МПКТ по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), трабекулярный костный индекс (ТКИ) и 10-летний риск переломов (FRAX). Уровень активности болезни определялся с помощью шкалы DAS28, а функциональные возможности – по модифицированному опроснику MHAQ.

Результаты. У больных с РА выявлены достоверно сниженные показатели витамина D, минеральной плотности кости и более высокие значения FRAX по сравнению с контролем. Генотип GG (rs2228570, FokI) достоверно чаще встречался у пациентов с РА. Установлена связь между дефицитом витамина D, полиморфизмами VDR и показателями риска переломов.

Выводы. Полученные данные подтверждают необходимость комплексного подхода к оценке остеопороза у пациентов с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, витамин D, ген рецептора витамина D (VDR), полиморфизм, остеопороз, FRAX, ТКИ, DEXA.

Актуальность. Ревматоидный артрит (РА) – это заболевание аутоиммунной природы, характеризующееся хроническим прогрессирующим течением и системным поражением соединительной ткани. Заболевание преимущественно диагностируется у женщин старшего возраста и проявляется в различных клинических формах, охватывающих как суставные, так и внесуставные симптомы. Наиболее часто оно развивается у женщин среднего и пожилого возраста. Течение РА может варьировать от лёгких форм с самопроизвольным регрессом до тяжёлых, прогрессирующих вариантов, сопровождающихся деформацией суставов и утратой трудоспособности [1].

Костная ткань представляет собой динамичную структуру, находящуюся в состоянии постоянного ремоделирования, которое обеспечивается сбалансированным взаимодействием между осте-

окластами (резорбция) и остеобластами (образование). При ревматоидном артрите этот баланс нарушается, что ведёт к преобладанию резорбции над формированием, снижению прочности костей и увеличению риска остеопоротических переломов [2].

Костный ремоделинг осуществляется за счёт скоординированной активности клеток костной ткани – остеобластов и остеокластов, функционирование которых зависит от воздействия различных молекулярных факторов, включая гормональные регуляторы, цитокины и сигнальные белки роста [3]. Дисбаланс в процессах костной перестройки – как в сторону усиленного остеолита, так и при угнетении формирования новой костной ткани – рассматривается как один из основных патогенетических механизмов, способствующих развитию остеопоротических переломов [4, 5].

У больных с ревматоидным артритом отмечается выраженное снижение качества жизни в связи с развитием остеопороза и сопутствующих переломов, что делает это осложнение одним из наиболее значимых [6].

РА – мультифакторное заболевание, в патогенезе которого значительную роль играют генетические предрасположенности. Среди изучаемых генетических факторов особое внимание уделяется полиморфизмам гена рецептора витамина D (VDR), которые, как полагают, могут влиять на течение РА и метаболизм костной ткани [7]. В частности, в 3'-области гена VDR человека описаны полиморфные участки, определяемые ферментами рестрикции BsmI, а также вариант в экзоне 2, определяемый FokI. Считается, что эти полиморфизмы могут изменять ответ организма на пищевые компоненты, а также влиять на гомеостаз кальция и минерализацию костной ткани [8].

Инструмент FRAX разработан для оценки 10-летнего риска остеопоротических переломов у мужчин и женщин старше 40 лет. Метод основан на расчёте вероятности перелома по ряду клинических факторов риска, включая показатели минеральной плотности кости в области шейки бедра. Для повышения точности оценки в разных странах были адаптированы локальные версии инструмента [9]. Золотым стандартом диагностики остеопороза остаётся двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA), измеряющая минеральную плотность костей [10]. Однако, поскольку DEXA имеет ограниченную прогностическую ценность при оценке риска переломов [11, 12], был предложен дополнительный метод – трабекулярный костный индекс (ТКИ), позволяющий оценивать микроструктуру костной ткани [13].

Цель исследования. Направлено на определение содержания витамина D в сыворотке крови, а также на анализ полиморфизмов гена рецептора витамина D (VDR) и состояния минеральной плотности костной ткани у больных ревматоидным артритом. Дополнительно изучались возможные предрасполагающие факторы развития остеопороза и связанных с ним переломов в данной когорте пациентов.

Материалы и методы. В исследование были включены 97 пациентов, у которых ранее был установлен диагноз ревматоидного артрита (РА) на основании классификационных критериев ACR/EULAR, утверждённых в 2010 году [14], а также с учётом МКБ. В контрольную группу вошли 38 условно здоровых лиц, сопоставимых с основной выборкой по возрасту (40–65 лет) и половому признаку. Из участия были исключены лица с метаболическими нарушениями и заболеваниями, способными повлиять на минеральный обмен костей, включая сахарный диабет, гипертиреоз, тяжёлые поражения печени и раннюю менопаузу (до 45 лет).

Клинические исследования заключались в выяснении жалоб, ознакомлении с историями болезней, амбулаторными картами, изучении анамнестических данных и протокол первичного осмотра, особенностей течения заболевания у разной категории больных. Пациентам проводился сбор анамнеза, включающего данные о менструальной и менопаузальной истории, особенностях диеты, степени воздействия солнечного света, наличии вредных привычек, приёме лекарственных препаратов, перенесённых переломах, а также семейной истории переломов шейки бедра. Проводилось клиническое обследование и оценка индекса массы тела (ИМТ). Боль оценивалась с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) [15]. Функциональное состояние – по модифицированному опроснику состояния здоровья (MHAQ) [16]. Для количественной оценки активности ревматоидного артрита применяли международно признанный индекс DAS28, рассчитываемый по следующей формуле: $DAS28 = 0,56 \times \sqrt{ЧБС} + 0,28 \times \sqrt{ЧПС} + 0,70 \times \ln(COЭ) + 0,014 \times ООЗБ$ [17]. Дополнительно в анализ включалась оценка признаков метаболического синдрома на основании актуальных диагностических критериев [18].

У всех участников исследования был проведён расширенный клинико-лабораторный анализ, включающий определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка (СРБ), общего и ионизированного кальция, содержания 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови. Дополнительно оценивались функции печени и почек, концентрации тиреотропного гормона (ТТГ),

паратиреоидного гормона (ПТГ), активность щелочной фосфатазы (ЩФ), показатели углеводного обмена (гликированный гемоглобин – HbA1c), параметры липидного спектра и ревматоидный фактор (RF).

Молекулярно-генетическое исследование было проведено в лаборатории медицинской генетики РСНПМЦ Гематологии (Республика Узбекистан, Ташкент) и заключалось в проведении детекции вариантов генов. Для анализа полиморфизмов VDR было отобрано 2 мл цельной крови с использованием пробирок с ЭДТА и заморожено при -80°C . Выделение геномной ДНК проводилось с использованием набора Qiagen (Германия). Концентрация ДНК измерялась с помощью спектрофотометра NanoDrop lite (Thermo Scientific). Генотипирование полиморфизмов FokI (rs2228570) и BsmI (rs1544410) проводилось с использованием тест-системы TaqMan SNP Genotyping Assay методом ПЦР в реальном времени. Реакционная смесь включала 5 мкл Master Mix (2 $\times$), 0,5 мкл реагента TaqMan SNP (20 $\times$), 3,5 мкл воды и 1 мкл образца ДНК (50 нг), итоговый объем составлял 15 мкл. Реакция ПЦР включала активацию при 95°C в течение 10 минут и 40 циклов (94°C – 15 секунд, 60°C – 1 минута).

Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) оценивалась методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) с использованием сканера GE Lunar iDXA (Madison, WI, США) в зонах поясничного отдела позвоночника (L1–L4), шейки бедра и предплечья. Показатель МПКТ $\leq -2,5$ SD от среднего значения у здоровых молодых лиц того же пола интерпретировался как остеопороз [10]. Пациенты классифицировались как имеющие остеопению или остеопороз в зависимости от наихудшего показателя в одной из трех анатомических зон.

Трабекулярный костный индекс (ТКИ) – параметр, рассчитываемый на основе серых уровней изображения DEXA, отражающий микроархитектуру костной ткани. Расчет TBS проводился с использованием программного обеспечения TBS iNsight.

Для оценки вероятности остеопоротических переломов в 10-летней перспективе использовался официальный онлайн-инструмент FRAX (доступ: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>). В расчеты были включены такие переменные, как возраст, индекс массы тела, наличие в анамнезе низкоэнергетических переломов, отягощенная наследственность по перелому шейки бедра, курение, прием алкоголя, терапия глюкокортикоидами, наличие ревматоидного артрита, признаки вторичного остеопороза, а также данные о минеральной плотности кости в области шейки бедренной кости. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения OpenEpi (версия 2.3, 2009 г.).

Результаты. В исследование вошли 90 пациентов с установленным диагнозом ревматоидного артрита (РА), из которых основную часть составляли женщины – 83 человека (92,2 %), тогда как мужчин было 7 (7,8 %). Гендерное соотношение в выборке составило 11,9:1 в пользу женского пола. Средний возраст пациентов составил $52,1 \pm 6,3$ года (диапазон 40–65 лет). Контрольную группу составили 45 здоровых добровольцев сопоставимого возраста ($50,7 \pm 6,4$ года) и пола (39 женщин и 6 мужчин; соотношение 6,5:1). Статистически значимых различий по возрасту и полу между группами не наблюдалось ($p=0,18$ и $p=0,88$ соответственно). Средняя продолжительность заболевания у пациентов с РА составила $9,4 \pm 6,2$ года. Согласно шкале DAS28, 62,9 % пациентов имели умеренную активность заболевания, 27,8 % – высокую, 6,2 % – низкую, и 3,1 % находились в ремиссии. Средние значения DAS28 и MHAQ составили $4,52 \pm 1,04$ и $0,6 \pm 0,4$ соответственно.

У пациентов с ревматоидным артритом средняя концентрация 25(OH) витамина D в сыворотке крови составила $8,6 \pm 6,0$ нг/мл, что указывает на выраженный дефицит данного показателя. В группе контроля отмечались значительно более высокие значения – $22,0 \pm 7,5$ нг/мл, соответствующие клинически установленному уровню недостаточности. Различия между сравниваемыми группами оказались статистически достоверными ($p < 0,0001$). Ни один из пациентов не получал антиостеопоротическую или биологическую терапию на момент исследования. Остеопения была выявлена у 39 (40,2 %) пациентов с ревматоидным артритом и у 3 (6,7 %) человек в контрольной группе. Различия между группами оказались статистически высокозначимыми ($p=0,0001$), что указывает на тесную связь ревматоидного артрита с ранним снижением минеральной плотности костной ткани.

При сравнении данных DEXA и FRAX между пациентами и контролем выявлены статистически значимые различия ($p < 0,0001$), тогда как показатели ТКИ и частота генотипов VDR были сопоставимыми ($p=0,29$ и $p=0,12$ соответственно).

Была выявлена статистически значимая ассоциация между наличием остеопороза и следующими параметрами: возраст, длительность заболевания, менопауза и серопозитивность по ревматоидному фактору (РФ). У пациентов с положительным РФ и +АЦП значения ТКИ были достоверно ниже, а показатели FRAX – выше.

При анализе полиморфизма rs2228570 (FokI) выявлены статистически значимые различия в показателях минеральной плотности кости по данным DEXA, а также в значениях TBS и FRAX между носителями различных генотипов (GG, AG, AA). Распределение генотипов VDR rs2228570 (FokI) достоверно различалось между пациентами с ревматоидным артритом и контрольной группой ($p=0,0044$). Генотип GG выявлялся значительно чаще у пациентов с РА – в 69,1 % случаев, по сравнению с 40,0 % в контрольной группе. Генотип AG преобладал среди контрольных лиц (48,9 %), тогда как у пациентов с РА он встречался в 24,7 % случаев. Частота генотипа AA была несколько выше в контрольной группе, однако составляла менее 12 % в обеих группах (табл. 1).

Таблица 1

Основные клинично-инструментальные характеристики пациентов с РА и контрольной группы

Показатель	Пациенты с РА (n=97)	Контроль (n=45)	p-значение
Возраст (лет)	52,1±6,3	50,7±6,4	0,18
Женщины, n (%)	83 (92,2 %)	39 (86,7 %)	0,88
ИМТ (кг/м ²)	26,4±3,5	27,1±3,5	0,24
Менопауза, n (%)	28 (29,8 %)	14 (31,1 %)	1,000
Уровень витамина D (нг/мл)	8,4±5,3	22,0±7,5	<0,0001
DEXA T-скор (позвоночник)	-0,94±1,35	1,6±0,27	<0,0001
Остеопения, n (%)	39 (40,2 %)	3 (6,7 %)	0,0001
Остеопороз, n (%)	10 (11,3 %)	4 (8,9 %)	NS
DEXA T-скор (бедро)	-0,45±1,16	1,08±1,34	<0,0001
Остеопения, n (%)	24 (24,7 %)	6 (13,3 %)	0,051
Остеопороз, n (%)	1 (1,0 %)	0 (0 %)	–
ТКИ (среднее значение)	1,49±0,16	1,46±0,15	0,29
FRAX: риск больших переломов (%)	4,65±2,36	2,42±0,95	<0,0001
FRAX: риск перелома бедра (%)	0,73±0,75	0,17±0,33	<0,0001
Генотип VDR (rs2228570)	GG: 69,1 %; AG: 24,7 %; AA: 6,2 %	GG: 40,0 %; AG: 48,9 %; AA: 11,1 %	0,0044

Пациенты, имеющие положительный +АЦЦП, также демонстрировали более низкие значения минеральной плотности костей (позвоночник, бедро), пониженные значения ТКИ и повышенные показатели FRAX по сравнению с серонегативными пациентами (рис. 1).

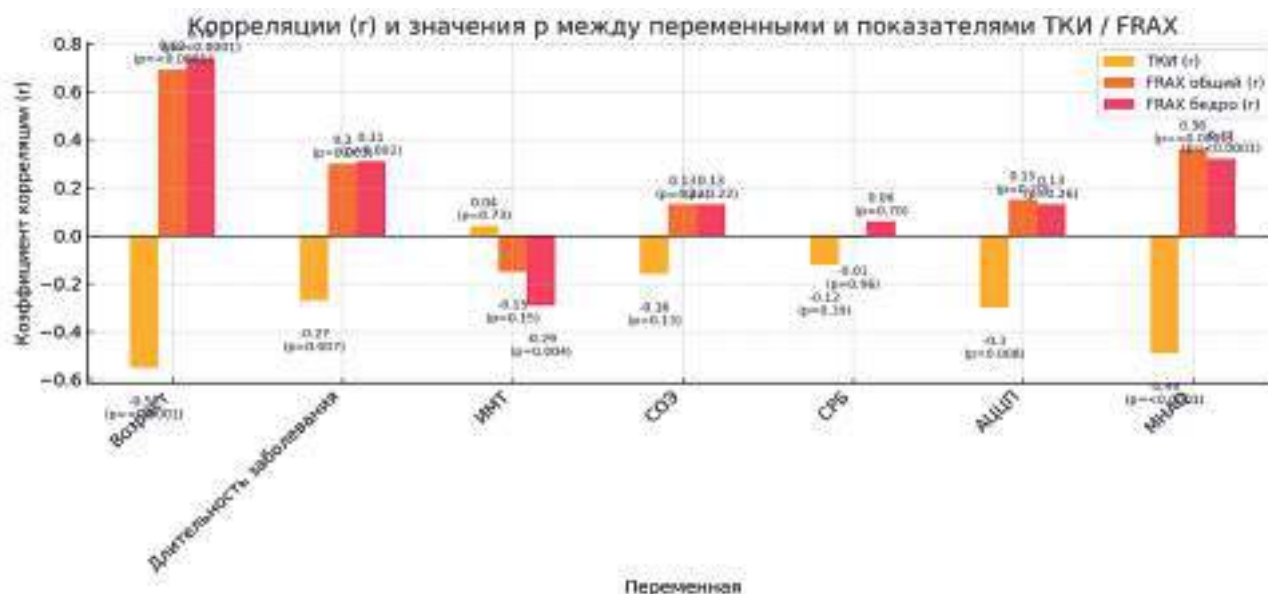


Рис. 1. Связь трабекулярного костного индекса (ТКИ) и FRAX с клинично-лабораторными параметрами у пациентов с ревматоидным артритом

Обсуждение. Одновременное наличие ревматоидного артрита (РА) и остеопороза представляет собой одну из часто встречающихся клинических комбинаций, сопровождающуюся повышенным риском осложнений, включая патологические переломы, снижение уровня физической активности, ухудшение качества жизни и потенциальную инвалидизацию. В связи с этим актуальным направлением современной медицины остаётся изучение факторов, способствующих развитию таких состояний. Особое внимание в последние годы уделяется роли витамина D и генетических вариаций в его рецепторе – в частности, полиморфизмов гена VDR. Несмотря на значительное количество проведённых исследований, их результаты остаются неоднозначными и противоречивыми, что, по-видимому, связано с влиянием множества факторов, включая генетическую предрасположенность, этнические особенности популяции, а также экологические и климатические условия [19].

Результаты настоящего исследования показали достоверные отличия между группой пациентов с ревматоидным артритом и контрольными лицами по параметрам минеральной плотности костной ткани (DEXA), трабекулярного костного индекса (ТКИ) и прогностической оценке риска переломов по шкале FRAX. Установлено, что у больных с РА наблюдается снижение как МПКТ, так и ТКИ, что свидетельствует об ухудшении как количественных, так и структурно-качественных характеристик костной ткани. Эти данные согласуются с предыдущими исследованиями, в которых сообщалось о повышенной распространённости остеопороза и переломов при РА [20].

Эффективность ТКИ как дополнительного инструмента оценки риска остеопоротических переломов при РА была подтверждена в ряде исследований [21]. Например, Choi и соавт. [22] выявили, что у значительной части пациентов с РА переломы позвоночника развиваются уже в первый год после постановки диагноза, а у трети – в течение первых пяти лет наблюдения. Syngle и соавт. [23] показали, что пациенты с активным РА демонстрируют повышенные значения FRAX даже при нормальных показателях МПКТ, что подчёркивает важность комплексной оценки.

Метанализ, включающий 13 исследований, подтвердил значимо более высокий риск переломов у пациентов с РА по сравнению с популяцией, особенно в отношении позвоночных и бедренных переломов [24]. Однако другие авторы указывают, что значения FRAX с учетом МПКТ и без неё могут существенно отличаться, особенно у пациентов с РА [25]. Следует помнить, что алгоритм FRAX имеет ограничения: он не учитывает количество предшествующих переломов, дозу глюкокортикоидов, уровень потребления алкоголя и курения, количество падений, а также МПКТ в области позвоночника [26].

Согласно полученным данным, у пациентов с ревматоидным артритом выявлен выраженный дефицит витамина D, тогда как в контрольной выборке его уровень соответствовал лишь состоянию недостаточности. Это различие подчёркивает потенциальную патогенетическую значимость дефицита витамина D в развитии ревматоидного артрита и сопутствующих остеопоротических нарушений.

Выявленная статистически достоверная разница ($p < 0,0001$) обосновывает целесообразность регулярного мониторинга концентрации витамина D и проведения его коррекции у пациентов с ревматоидным артритом [27, 28]. Elbassiony и коллеги [29] также установили, что концентрация витамина D у пациентов с ревматоидным артритом была статистически значительно ниже, чем у лиц контрольной группы, что сопровождалось более выраженными нарушениями функционального состояния.

Полиморфизмы гена VDR продолжают вызывать научный интерес. Среди них выделяют сайты рестрикции BsmI, ApaI, TaqI, FokI и вариабельную длину PolyA. В частности, полиморфизм FokI (rs2228570) характеризуется вариацией в экзоне 2 и потенциально влияет на транскрипционную активность VDR. В настоящем исследовании было установлено достоверной связи между генотипами VDR и наличием РА. Так же некоторые исследования продемонстрировали более высокую частоту аллелей FokI у пациентов с РА [30], а также описали ассоциации между определёнными гаплотипами (например, TGGA, CTAA, CGAT и др.) и риском развития заболевания [31]. Последние данные указывают на возможную связь между полиморфизмом FokI (rs10735810) и РА.

В рамках настоящей работы выявлена значимая ассоциация между генотипом AA (FokI) и повышенными уровнями воспалительных маркеров (СОЭ и СРБ). Данный факт подтверждает, что биологически активная форма витамина D, взаимодействуя с рецептором VDR, оказывает модулирующее влияние на иммунную систему, проявляя иммуносупрессивные свойства.

Вывод

1. У обследованных в рамках настоящего исследования пациентов с ревматоидным артритом отмечалось снижение уровня витамина D в сыворотке крови, что, по-видимому, является одним из

факторов, способствующих снижению минеральной плотности костной ткани и повышенной склонности к развитию остеопороза. Кроме того, выявленные генетические особенности, в частности наличие полиморфизма FokI гена рецептора витамина D (VDR), также, вероятно, играют роль в нарушениях костного метаболизма у данной группы пациентов. Полученные данные указывают на важность комплексной оценки как метаболических, так и генетических факторов риска остеопоротических изменений при ревматоидном артрите.

2. В то же время, показатели ТКИ и FRAX зарекомендовали себя как эффективные инструменты для оценки микроструктурных нарушений костной ткани и прогноза риска переломов у пациентов с РА. Их применение в клинической практике может повысить точность диагностики остеопороза и своевременность назначения профилактической терапии.

3. Полученные в ходе настоящего исследования результаты подчёркивают необходимость комплексного, мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с ревматоидным артритом. Такой подход должен включать регулярную оценку минеральной плотности костной ткани, анализ факторов риска остеопоротических переломов, лабораторный мониторинг воспалительной активности, а также регулярный мониторинг концентрации витамина D в сыворотке крови. Особую значимость представляет определение генетических вариантов гена рецептора витамина D, в том числе полиморфизма FokI, которые могут оказывать влияние на процессы костного метаболизма. Своевременная диагностика и устранение дефицита витамина D наряду с назначением антиостеопоротической терапии при наличии показаний, могут играть ключевую роль в профилактике снижения костной массы и предупреждении переломов у данной категории пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guo Q., Wang Y., Xu D., Nossent J., Pavlos N.J., Xu J., et al. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018. Vol. 6. P. 15.
2. Eriksen E.F. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010. Vol. 11(4). P. 219–227.
3. Sims N.A., Martin T.J. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *Bone Key Rep.* 2014. Vol. 3. P. 481.
4. G.Z. Shodikulova, SH.N. Sadikova. Витамин Д и его роль в развитии остеоартрита у женщин разных возрастных категорий. *Journal of cardiorespiratory research.* 2025. Vol. 6. issue 2.3, P. 20–24.
5. Gheita T.A., Fathi H.M. Biologics for osteoporosis: where do we stand? *J Musculoskelet Disord Treat.* 2018. Vol. 4. P. 059.
6. Ranganathan P. Genetics of bone loss in rheumatoid arthritis: role of vitamin D receptor polymorphisms. *Rheumatology (Oxford).* 2009. Vol. 48. P. 342–346.
7. Di Spigna G., Del Puente A., Covelli B., Abete E., Varriale E., Salzano S., et al. Vitamin D receptor polymorphisms as tool for early screening of severe bone loss in women patients with rheumatoid arthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016. Vol. 20. P. 4664–4669.
8. Rai V., Dietz N.E., Dilisio M.F., Radwan M.M., Agrawal D.K. Vitamin D attenuates inflammation, fatty infiltration, and cartilage loss in the knee of hyperlipidemic microswine. *Arthritis Res Ther.* 2016. Vol. 18. P. 203.
9. Chapurlat R. Contributions and limitations of the FRAX tool. *Joint Bone Spine.* 2013. Vol. 80. P. 355–357.
10. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. Rome; 1992. Geneva: World Health Organization; 1994.
11. Seeman E., Delmas P.D. Bone quality: the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med.* 2006. Vol. 354. P. 2250–2261.
12. Compston J. Monitoring osteoporosis treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009. Vol. 23. P. 781–788.
13. Hans D., Barthe N., Boutroy S., Pothuaud L., Winzenrieth R., Krieg M.A., et al. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. *J Clin Densitom.* 2011. Vol. 14. P. 302–312.
14. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., Funovits J., Felson D.T., Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010. Vol. 62(9). P. 2569–2581.

-
15. Hawker G.A., Main S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: visual analog scale for pain (VAS), numeric rating scale (NRS), McGill pain questionnaire (MPQ), and others. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011. Vol. 63(Suppl). S240–S252.
 16. Pincus T., Sokka T., Kautiainen H. Further development of a physical function scale on an MDHAQ for standard care of patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2005. Vol. 32(8). P. 1432–1439.
 17. Aletaha D., Ward M.M., Machold K.P., Nell V.P., Stamm T., Smolen J.S. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: defining criteria for disease activity states. *Arthritis Rheum*. 2005. Vol. 52(9). P. 2625–2636.
 18. Hallajzade J., Safiri S., Mansourni M.A., et al. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017. Pl. 1–21.
 19. Punceviciene E., Gaizevska J., Sabaliauskaite R., et al. Vitamin D and VDR gene polymorphisms' association with rheumatoid arthritis in Lithuanian population. *Medicina (Kaunas)*. 2021. Vol. 57. P. 346.
 20. Haugeberg G., Uhlig T., Falch J.A., Halse J.I., Kvien T.K. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000. Vol. 43. P. 522–530.

УДК: 616.61-002.27 : 616.61-78

**БИРЛАМЧИ КАСАЛЛИК, ЮРАК-ҚОН ТОМИР ТИЗИМИ ПАТОЛОГИЯЛАРИДАН КЕЛИБ
ЧИҚҚАН БУЙРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БЕМОРЛАРИДА ГЕМОДИАЛИЗЛИ ДАВОНИ
МУҚОБИЛЛАШТИРИШ БИЛАН ИНТРАДИАЛИЗ ГИПОТОНИЯЛАРНИ ОЛДИНИ ОЛИШ**

АБДУЛЛАЕВА Х.А.¹, САБИРОВ М.А.¹, МУНАВВАРОВ Б.А.²

*¹Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси
илмий-амалий тиббиёт маркази;*

²Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон

РЕЗЮМЕ

**ПРОФИЛАКТИКА ИНТРАДИАЛИЗНОЙ ГИПОТЕНЗИИ ПУТЕМ ОПТИМИЗАЦИЯ ГЕМОДИАЛИЗ-
НОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ВОЗНИКШЕЙ НА ФОНЕ
ПЕРВИЧНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАТОЛОГИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

Абдуллаева Х.А.¹, Сабиров М.А.¹, Мунавваров Б.А.²

**¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр нефро-
логии и трансплантации почки, ²Ташкентский государственный медицинский университет,
Ташкент, Узбекистан**

В статье представлены результаты научного исследования, проведенного по профилактике ин-
традиализной гипотензии и повышению эффективности диализа путем совершенствования про-
филя ультрафильтрации и программы гемодиализа у 64 больных с терминальной стадией хро-
нической почечной недостаточности, обусловленной основными заболеваниями и патологиями
сердечно-сосудистой системы, чередуя сеансы экстракорпоральной детоксикации.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, экстракорпоральная детоксикация,
интрадиализная гипотензия, ультрафильтрация.

SUMMARY

**REVENTION OF INTRADIALYSIS HYPOTENSION BY OPTIMIZING HEMODIALYSIS TREATMENT
IN PATIENTS WITH RENAL FAILURE RESULTING FROM A PRIMARY DISEASE OF
CARDIOVASCULAR PATHOLOGIES**

Abdullaeva Kh.A.¹, Sabirov M.A.¹, Munavvarov B.A.²

**¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Nephrology and Kidney
Transplantation, ²Tashkent State Medical University², Tashkent, Uzbekistan**

The article presents the results of a scientific study conducted on the prevention of intradialytic
hypotension and increasing the effectiveness of dialysis by improving the ultrafiltration profile and
hemodialysis program in 64 patients with terminal stage chronic renal failure caused by underlying
diseases and pathologies of the cardiovascular system, alternating sessions of extracorporeal
detoxification.

Keywords: chronic kidney disease, hemodialysis, extracorporeal detoxification, intradialytic hypotension,
ultrafiltration.

ХУЛОСА

БИРЛАМЧИ КАСАЛЛИК, ЮРАК-ҚОН ТОМИР ТИЗИМИ ПАТОЛОГИЯЛАРИДАН КЕЛИБ ЧИҚҚАН БУЙРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БЕМОРЛАРИДА ГЕМОДИАЛИЗЛИ ДАВОНИ МУҚОБИЛЛАШТИРИШ БИЛАН ИНТРАДИАЛИЗ ГИПОТОНИЯЛАРНИ ОЛДИНИ ОЛИШ

Абдуллаева Х.А.¹, Сабилов М.А.¹, Мунавваров Б.А.²

¹Республика ихтисослаштирилган нефрология ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий тиббиёт маркази, ²Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, Ўзбекистон

Мақолада 64 нафар бирламчи касаллиги, юрак-қон томир тизими патологияларидан келиб чиққан терминал босқичдаги сурункали буйрак етишмовчилиги беморларидаги гемодиализли да-вонинг ультрафилтрация профили ва гемодиализ дастурини такомиллаштириш орқали интра-диализ гипотонияларни олдини олиш ва диализ самарадорлигини ошириш билан экстракорпо-рал детоксикация сеансларини муқобиллаштириш бўйича олиб борилган илмий изланишларнинг натижалари акс эттирилган.

Калит сўзлар: сурункали буйрак касаллиги, гемодиализ, экстракорпорал детоксикация, интра-диализ гипотония, ультрафилтрация.

XXI асрнинг биринчи чорагига келиб дунё миқёсида терминал босқичдаги сурункали буйрак етишмовчилиги беморлари, оқибатда буйрак ўринбосар терапияларига муҳтожлар сони кескин ошиб бораётганлиги кузатилмоқда. Охирги ўн йилликнинг маълумотларига мувофиқ, бутун жаҳон миқёсида буйрак ўринбосар терапияси учун 110 млрд. АҚШ доллари миқдоридида маблағ хара-жат қилинмоқда. Ушбу беморлар контелгентлари орасида буйрак ўринбосар терапиясининг асосий шакли экстракорпорал детоксикация бўлиб, айна дамда уларнинг 70 % дан ортиғи мазкур тадбир-ни бошидан кечирмоқда [4, 9]. Бу ўринда соҳа мутахассисларининг асосий вазифалари гемодиализ (ГД) давои ҳам техник, ҳам тиббий ёндашув жиҳатидан такомиллаштириш, беморларнинг яшов-чанлигини оширишдан иборатдир. Кейинги йилларда соҳада олиб борилган илғор технологик ёнда-шувлар туфайли мазкур популяция яшовчанлигини 20 йилдан оширишга мушарраф бўлинди. Бироқ улар орасида кардиоваскуляр асоратлар ва улар туфайли юзага келадиган ўлим кўрсаткичи уму-мий популяцияларга нисбатан анча юқори эканлиги эътироф этилмоқда [2, 5].

Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти регистрларини таҳлил қилиш маълумотларига мувофиқ, жаҳоннинг турли мамлакатларида режали ГД беморлари орасидаги ўлим 6,6–21,7 % ни ташкил этмоқда. Турли минтақаларда ўлимни турлича бўлиши мазкур давлатларда тиббий хизмат кўрсатилиши сифати, касаллик хусусиятлари ҳамда буйрак ўринбосар терапиясининг тўғри танлан-ганлиги ва такомиллашганлик даражаси каби кўпгина омилларга боғлиқ. Қатор муаллифларнинг келтиришича, мазкур беморлар гуруҳида коморбидлик ёшлар орасида 69 % ни, ўрта ёшлилар ора-сида 93 % ни ва катта ёшлилар орасида 98 % ни ташкил этади [4, 8, 11]. Бу рақамлар сурункали буйрак касаллиги (СБК)ни аҳолининг умумий ўлим кўрсаткичига кескин таъсир қилувчи кардиова-скуляр асоратлари келтириб чиқарувчи хавф омилларидан бири сифатида гавдалантиради. Экс-трокорпорал детоксикация тадбирларини бошидан кечиравётган беморларда юрак-қон томир (ЮҚТ) асоратлари туфайли ўлимни олдини олиш, сонини камайтириш, бу орқали режали ГД беморларини умрини узайтириш ҳамда ҳаёт сифатини яхшилаш муҳим аҳамият касб этади.

Тадқиқот мақсади. Бирламчи касаллик, юрак-қон томир тизими патологияларидан келиб чиққан терминал босқичдаги сурункали буйрак етишмовчилиги беморларида ультрафилтрация профили ва гемодиализ дастурини такомиллаштириш орқали интрадиализ гипотония (ИДГ) эпизодларни ол-дини олиш ва диализ самарадорлигини ошириш билан экстракорпорал детоксикация сеансларини муқобиллаштириш.

Тадқиқот материали ва услублари. Тадқиқот учун Республика ихтисослаштирилган нефроло-гия ва буйрак трансплантацияси илмий-амалий тиббиёт марказида бирламчи касаллик, ЮҚТ тизи-ми патологияларидан келиб чиққан терминал босқичдаги сурункали буйрак етишмовчилиги туфай-ли экстракорпорал детоксикация тадбирларини бошидан кечиравётган 64 нафар режали гемодиа-лиздаги беморлар олинди. Улардан иккита: муқобиллаштирилмаган (n=31) ва муқобиллаштирилган (n=33) тадқиқот гуруҳлари шакллантирилди. Муқобиллаштирилмаган гуруҳ беморлари стандарт профилли ультрафилтрация усулида анъанавий диализ дастури бўйича режали гемодиализ сеан-сларини давом эттиришди. Муқобиллаштирилган гуруҳ беморлари эса чизикли профилли ультра-филтрация усулида пролонгирланган амбулатор диализ дастури бўйича режали гемодиализ се-ансларини қабул қилишди. Экстракорпорал терапия «Fresenius Medical Care» 4008 S сунъий буйрак аппаратида ўтказилди.

Муқобиллаштирилмаган гуруҳдаги беморларнинг ўртача ёши $45,9 \pm 3,53$ йилни ҳамда гемодиализ давомийлиги $7,12 \pm 3,47$ йил; муқобиллаштирилган гуруҳдаги беморларнинг ўртача ёши $45,6 \pm 3,72$ йилни ва гемодиализ давомийлиги $7,19 \pm 3,41$ йилни ташкил этади. Кузатув 1 ой мобайнида олиб бўрилиб бу даврда содир бўлган ИДГ эпизодлари тегишли тадқиқот гуруҳидаги жадвалга киритилиб қайд этиб борилди. Ҳар бир тадқиқот гуруҳларида экстрокорпорал терапия самарадорлиги URR кўрсаткичи ҳисобланди ва Kt/V қиймати назоратга олиниб, мазкур натижалар ҳам тегишли жадвалга киритилди. Бир ойдан кейин олинган натижалар статистик таҳлил қилинди. Қўлланилган турли ультрафилтрация профили ва диализ дастурларини хавф омили сифатида содир бўлган ИДГ эпизодлари билан боғлиқлиги мезонлари <https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html> онлайн компьютер дастурида ҳисобланди.

Натижалар ва уларнинг муҳокамаси. Турли ультрафилтрация профили ва диализ дастурларини содир бўлган ИДГ эпизодлари билан хавф омили сифатида боғлиқлигини баҳолаш бўйича олиб борган бир ойлик изланишларимизда қуйидаги натижаларни қўлга киритдик. Унга мувофиқ, муқобиллаштирилмаган гуруҳда бир ой ичида жами 372 марта ГД сеанслари ўтказилган бўлиб, улардан 48 ҳолатда ИДГ эпизодлари кузатилди. Муқобиллаштирилган гуруҳдаги беморларда эса бир ой ичида жами 396 марта ГД сеанслари ўтказилиб, мазкур гуруҳда 19 ҳолатда ИДГ эпизодлари юзага келди (1-жадвал).

1-жадвал

Турли профилли ультрафилтрация ва гемодиализ дастурида ўтказилган диализ сеансларида интрадиализ гипотонияси эпизодлари манзараси ҳамда уни профил ва дастурга хавф омили сифатида боғлиқлигини баҳолаш мезонлари бўйича таҳлили

Тадқиқот гуруҳлари	Жами беморлар сони (n-64)	1 ойда ўтказилган гемодиализ сеанслари сони	ИДГ эпизодлари сони	χ^2 -мезони	Ишонч-лили
Муқобиллашмаган гуруҳ	n-31	372	48	15,825	p=0,001 боғлиқлик кучи – ўртача 0,201
Муқобил-лашган гуруҳ	n-33	396	19		

* хавф омилиларининг боғлиқлиги мезонлари <https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html> онлайн компьютер дастурида ҳисобланди.

Маълумки, режали ГД беморларининг 90 % дан ортиғи анурия билан ҳаёт кечиради. Охириги ГДдан бугунги ГД тадбирлари оралиғидаги кунлар мобайнида йиғиб келган ортиқча суюқлик стандарт профилли ультрафилтрация усулида бутун ГД даврига тенг тақсимланган ҳолда олиб ташланади [1, 7]. Экстрокорпорал терапиянинг бошида катта (1 литр ва ундан кўп) миқдорда суюқлик олиб ташланишини организм қабул қилади. Чунки қон томир ичидаги ортиқча суюқлик мавжудлиги ва беморни ГД тадбирига кўпинча оғир ёки ўрта оғир АГ билан келиши 1 соатда 1 литрдан ортиқ суюқлик олиб ташланишига яъни компенсация қилади. Бироқ ГД даврининг охирида бунча миқдорда суюқликнинг олиб ташланиши тўқима орасидаги суюқликни қон томирига қайтиб чиқиб кетган плазма миқдорини тўлдиришга улгурмаслиги туфайли гипотония хавфи юқори бўлади. Мазкур гипотония нафақат барча ГД муолажаларининг 20–30 % ида учраши билангина эмас, балки яна 18 % ҳолларда бўладиган ИДГ тиббий аралашувчи талаб этгани учун ҳам йирик муаммодир. Бунда юзага келаётган ИДГ ҳаёт учун муҳим аъзоларнинг (мия, юрак) ўткир ишемиясига сабаб бўлишлиги билан долзарбдир [3, 6, 12]. Оғир ИДГ миокарднинг локал қисқарувчанлигига таъсир қилиши, қайта кўп содир бўлиши эса фиброзга олиб келиши, систолик дисфункция ва кардиоваскуляр ўлим хавфининг ошишига сабаб бўлади [1, 7]. Шунингдек, ИДГ содир бўлиши тромбоз хавфини ошириши ва томир йўлининг «йўқолиши»га сабабчи бўлиб қолиши билан ҳам аянчлидир. Ҳолбуки, ИДГ одатда ГД сеансини муддатидан илгари якунланишига сабаб бўлади. У беморда URR ва Kt/V кўрсаткичларини мақсадли қийматга эришилмаслигига ҳамда етарли бўлмаган ультрафилтрация оқибатида гипергидратацияга сабаб бўлади. Буларнинг барчаси диализдан кейинги даврда АБнинг тебраниши ва гипертензиянинг авж олиши туфайли томирлар ремоделиранишига сабаб бўлади. Бу ҳолат режали ГД беморларига гипотензив воситаларни янада кўпроқ, комбинациялаштириб тавсия этилишини тақозо этади. Бу эса, ўз навбатида, яна ИДГ содир бўлиш хавфини вужудга келтиради.

Ортиқча суюқлик чизикли профилли ультрафилтрация усулида ГД даври бошида организмдан ультрафилтрация орқали ортиқча суюқликнинг энг кўп миқдори олиб ташланади ва борган сайин камайтириб борилади. Унга мувофиқ организм 1-соатда ўртача 40–50 %, 2-соатда 25–30 %, 3-соатда 15–20 % ва сўнги 4-соатда 6–8 % ҳажмдаги суюқликдан холи бўлади [1, 7]. Мазкур усул афзаллиги қон томирлар бўшагани сайин тўқима орасидаги зардобни қон томир ичига чиқишига етарлича вақт бўлади ва организмда гомеостаз нисбатан барқарор бўлиши кузатилади. Экстрокорпорал детоксикация қоидаларига мувофиқ, ГД бир сеансида бемор танасидан бутун гавда оғирлигининг 5 % идан ортиқ суюқликни олиб ташлаш тавсия этилмайди. Бироқ, айти гуруҳда бирламчи касаллик, юрак-қон томир патологияларига боғлиқ равишда (мавжуд юрак етишмовчилиги) диализлараро даврда тана вазнининг 5 % идан ортиқ суюқлик йиғиб келиш ҳолатлари кўп туради. Бу ўринда анъанавий диализ (4 соатлик) дастуридан воз кейиб, мазкур беморларда пролонгирланган амбулатор диализ (5–6 соатлик) дастурида ўтказилиши мақсадга мувофиқдир. Акс ҳолда, бемордаги ортиқча вазнини барчасини олиб ташлаш имкони йўқ. Мабодо, шундай қилинса, ИДГ ривожланиш хавфи сезиларли ортади. Танадаги ортиқча суюқликдан холи бўлмаслик эса беморда гемодинамик бузилишларни, жумладан АГ ни меъёрлашмагани, дискомфортни йўқолмагани ва ҳаёт сифатини тўлақонли яхшиланмаганлиги, бир сўз билан айтганда, ГД самарадорлиги етарли бўлмаслигига сабабчи бўлади.



1-расм. Турли ультрафилтрация профили ва диализ дастурлари асосида ўтказилган гемодиализ тадбирларини интрадиализ гипотония эпизодларига хавф омили сифатида боғлиқлиги манзараси

Турли ультрафилтрация профили ва диализ дастурлари асосида ўтказилган ГД тадбирларини ИДГ эпизодларига хавф омили сифатида таъсири ва боғлиқлиги мезонларини статистик таҳлил қилиш мақсадида олинган натижалар асосида χ^2 – индекси ҳисобланди. Унга кўра χ^2 – индекси мезони 15,825 қийматга тенг бўлиб, у юқори даражада ишончилиқни ($p=0,001$) акс эттирди. Шунингдек, Пирсоннинг рақамли коэффициенти бўйича муқобиллаштирилмаган ГД дастури хавф омили билан унинг оқибатида содир бўлган ИДГ орасида ўртача даражада (боғлиқлик кучи – 0,201) боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди (1-расм).

Турли ультрафилтрация профили ва диализ дастурлари асосида ўтказилган гемодиализ сеансларида беморларда экстракорпорал терапиянинг самарадорлиги

Параметрлар	Муқобиллаштирилмаган (n – 31)	Муқобиллаштирилган гуруҳ (n – 33)
URR (%)	60,53±1,38	65,18±1,02**
Kt/V	1,12±0,061	1,35±0,042**

Изоҳ: * – фарқлар 1 ва 2-гуруҳлар орасидаги фарққа нисбатан аҳамиятли (*– $p < 0,05$, **– $p < 0,01$, ***– $p < 0,001$).

Турли ультрафилтрация профили ва диализ дастурлари асосида ўтказилган ГД сеансларида экстракорпорал терапиянинг самарадорлиги қуйидаги натижаларни кўрсатди. Унга мувофиқ, муқобиллаштирилмаган ГД ўтказган беморларда URR 60,53±1,38 % ҳисобланиб, муқобиллаштирилган ГД сеансларини ўтказган гуруҳда эса 65,18±1,02 % ни кўрсатди. Натижалар таққосланганида 1-гуруҳга нисбатан URR ни 2-гуруҳда ишончли ($p < 0,01$) ошгани аниқланди. Сунъий буйрак аппарати кўрсатган Kt/V натижасига кўра 1-гуруҳда у 1,12±0,061 қийматни акс эттирган бўлса, 2-гуруҳда эса Kt/V 1,35±0,042 меъёрий қийматни кўрсатди. Бу ўринда ҳам натижалар таққосланганида 1-гуруҳга нисбатан 2-гуруҳда Kt/V қийматини ишончли ($p < 0,01$) юқори экани статистик таҳлилларда ўз ифодасини топди (2-жадвал). Экстракорпорал детоксикация самарадорлигининг мазкур тадқиқот гуруҳларининг натижаларини ўзида мужассамлаштирган диаграммага назар солсак муқобиллаштирилган ГД сеансларини ўтказаяётган гуруҳда муқобиллаштирилмаган гуруҳга нисбатан ҳар иккала кўрсаткич ҳам (URR ва Kt/V) бирдек ишончли қийматларда ижобий томонда эканлиги кузатилади (2–3-расмлар).



2-расм. Режали гемодиализ беморларида ультрафилтрация профилига боғлиқ ҳолда URR кўрсаткичи динамикаси

Аслида экстракорпорал детоксикация соҳасидаги кўп йиллик кузатувлар ва тажрибаларимиз асосида хулоса қилсак стандарт ёки чизикли профилли ультрафилтрация усулларида олиб борилган ГД тадбирларидаги URR ва Kt/V муайян беморлардаги индивидуал кўрсаткичлар бир-бирдан деярли фарқ қилмайди. Яъни, ҳар иккала профилли тадбирда аппарат техник жиҳатдан қонни бир хилда токсинлардан тозалайди. Бироқ юқорида эътироф этилганидек, содир бўладиган ИДГ туфайли ГД сеансини муддатидан аввал якунланиш лозим бўлиб қолади. Бу кейинги ГД сеанси учун ҳам ортиқча юклама туғдиради [1, 7] Шунинг учун, олиб борган тадқиқотларимизда экстракорпорал терапия самарадорлиги ИДГ эпизодлари 2,53 баравар кам содир бўлган муқобиллаштирилган беморларда ишончли ($p < 0,01$) юқори қийматларни акс эттирганлиги ҳам етарлича ўз қийматига эга.



3-расм. Режали гемодиализ беморларида ультрафилтрация профилига боғлиқ ҳолда Kt/V кўрсаткичи динамикаси.

Шундай қилиб, чизикли профилли ультрафилтрация усули пролонгирланган амбулатор диализ дастурида ГД тадбирларини ўтказган муқобиллаштирилган гуруҳларда стандарт профилли ультрафилтрация усули анъанавий диализ дастури бўйича диализ сеансларини давом эттираётган муқобиллаштирилмаган гуруҳларга нисбатан ИДГ эпизодлари сал кам 3 баравар кўпроқ частотада учраши, шунингдек, муқобиллаштирилган гуруҳ беморларида URR ва Kt/V градиентларини аниқ арифметик рақамларида ишончли ($p < 0,01$) қийматларда юқори эканлиги тақлиф этилаётган мазкур дастурнинг ижобий жиҳатларини аниқ ифодалаб берди. Шундай экан, СБК терминал босқичи беморларини диализли даволашда мазкур усулни қўллаш орқали ИДГ эпизодлари камаяди, ГД самарадорлиги яхшиланади ва режали ГД беморларининг яшовчанлигини ортишига эришилади.

Хулоса. Чизикли профилли ультрафилтрация усули пролонгирланган амбулатор диализ дастурида экстракорпорал детоксикация тадбирларини ўтказган беморларга нисбатан стандарт профилли ультрафилтрация усули анъанавий диализ дастури бўйича диализ сеансларини олиб борган беморларда интрадиализ гипотония эпизодлари кўп учрайди. Юрак-қон томир патологиялари туфайли шаклланган сурункали буйрак етишмовчилигини терминал босқичи беморларида интрадиализ гипотония эпизодларини камайтириш, гемодиализ самарадорлигини яхшилаш ва ушбу гуруҳ режали гемодиализ беморларини яшовчанлигини ошириш учун чизикли профилли ультрафилтрация усули пролонгирланган амбулатор диализ дастурида ўтказиш тавсия этилади.

АДАБИЁТЛАР

1. Абдуллаев И.Ж. ва бошқ. Режали гемодиализ беморларида экзоген оксил истеъмолининг турли даражаларини экстракорпорал терапия самарадорлигига таъсири. // Журнал медицина и инновации. 2024. № 1 (13). С. 333–339.
2. Батюшин М.М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020. № 16(6). С. 938–947. DOI:10.20996/1819-6446–2020–11-06.

-
-
3. Бородулина Е.О. Вариабельность артериального давления и гипертрофия левого желудочка у больных на гемодиализе // Нефрология и диализ. 2018. Т. 20. № 1. С. 56–63.
 4. Какех М.А. и др. Коморбидность у больных на программном гемодиализе. // Трудный пациент № 4. Том 17. 2019. С. 20–22.
 5. Карпунин С.А. Ремоделирование сердца и легочная гипертензия у больных, получающих лечение гемодиализом // Нефрология и диализ. 2016. Т. 18, № 1. С. 62–68.
 6. Смирнова А.В. и др. Нефрология (клинические рекомендации) под редакцией Е.М. Шиловой, Москва, «ГЭОТАР-Медиа», 2016.
 7. Abdullaev I.J. et al. Prevention of intradialysis Hypotension Epizodes in Patients with Programmed Hemodialysis // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2024. Vol. 14(5). P. 1385–1388 DOI: 10,5923/j.ajmms.20241405.51
 8. Cohen, J.B. Antihypertensive medication in patients pre- and postdialysis: still hazy after all these years // Clinical journal of the American Society of Nephrology. 2016. Vol. 11(8). P. 1327–1329.
 9. Jennifer E. et al. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. Kidney Int. 2011 January. Vol. 79(2). P. 250–257. doi:10,1038/ki.2010,383.
 10. McIntyre, C.W. Hemodialysis–associated cardiomyopathy: a newly defined disease entity // Seminars in Dialysis. 2014. Vol. 27(2). P. 87–97.
 11. <https://donnefron.jimdofree.com>
 12. https://hemodialysis.com.ua/ru/article/types_of_hemodialysis

УДК: 616.12-005.4:575.224.22:616.13-004.6

ГЕНЛАР ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ЮИК ПАТОГЕНЕЗИ ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИДАГИ АҲАМИЯТИ ВА УЛАРНИНГ КАСАЛЛИК КЕЧИШИДАГИ ЎЗИГА ХОСЛИГИ

АЛЯВИ Б.А., ПУЛАТОВ Н.Н.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

РЕЗЮМЕ

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, ИХ РОЛЬ В ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Аляви Б.А., Пулатов Н.Н.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из ведущих причин смертности в мире, при этом ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место, составляя около 16 % ежегодно зарегистрированных случаев смерти. Установление того факта, что значительная часть риска ИБС обусловлена генетическими факторами, открывает новые направления в современной медицине и даёт возможность воздействовать на корень заболевания. Геномные исследования выявили многочисленные генетические локусы, связанные с ИБС. Однако для большинства из них биологические механизмы остаются до конца не изученными, что затрудняет их применение в клинической практике. Генетическая предрасположенность к ИБС реализуется через нарушение обмена липидов, систему свёртывания крови и функционирование гладкомышечных клеток сосудов. В статье представлен обзор научных работ, посвящённых этим направлениям.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сосудистые пути, локусы количественных признаков экспрессии, массовый параллельный репортерный анализ, инструменты редактирования генов на основе CRISPR.

SUMMARY

THE ROLE OF GENE POLYMORPHISMS IN THE PATHOGENESIS OF CORONARY ARTERY DISEASE: THEIR IMPACT ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND SPECIFIC FEATURES OF DISEASE PROGRESSION

Alyavi B.A., Pulatov N.N.

SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

Cardiovascular diseases (CVD) are among the leading causes of death worldwide, with coronary artery disease (CAD) ranking first and accounting for approximately 16 % of all annual mortality. The recognition that a substantial proportion of CAD risk is attributable to genetic factors has opened new avenues in modern medicine, enabling a focus on the root causes of the disease. Genome-wide studies have identified numerous genetic loci associated with CAD. However, for most of these loci the underlying biological mechanisms remain unclear, which limits their direct application in clinical practice. Genetic susceptibility to CAD is primarily mediated through lipid metabolism, blood coagulation pathways, and vascular smooth muscle cell function. This article provides a review of the scientific studies conducted in these areas.

Keywords: coronary artery disease, vascular pathways, expression quantitative trait loci, massively parallel reporter assay, CRISPR-based gene-editing tools.

ХУЛОСА

ГЕНЛАР ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ ЮИК ПАТОГЕНЕЗИ ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСИДАГИ АҲАМИЯТИ ВА УЛАРНИНГ КАСАЛЛИК КЕЧИШИДАГИ ЎЗИГА ХОСЛИГИ

Аляви Б.А., Пулатов Н.Н.

«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, Тошкент, Ўзбекистон

Юрак-қон томир касаллиги (ЮҚТК) – дунёдаги энг кўп ўлимга олиб келувчи сабаблардан бири ҳисобланади, айниқса, юрак ишемик касалликлари (ЮИК) бу рўйхатнинг биринчи қаторида бўлиб, йиллик кузатилган ўлим миқдорининг 16 % ни ташкил қилади. ЮИК хавфининг катта қисми генетик омиллар билан боғлиқлигини аниқлаш замонавий тиббиётда янги йўналишларини очиб касаллик илдизига таъсир қилиш имконини беради. Геном бўйлаб қилинган тадқиқотларда ЮИК билан боғлиқ бўлган кўплаб генетик локуслар аниқланди. Генетик жиҳатдан ЮИК мойиллик липидлар алмашинуви, қон ивиш омиллари ва томирларнинг силлиқ мушак ҳужайралари тизимида амалга ошади. Мақолада ушбу йўналишда олиб борилган илмий ишлар шарҳи келтирилган.

Калит сўзлар: юрак ишемик касаллиги, томир йўллари, экспрессиянинг миқдорий белгилар локуслари; оммавий параллел репортёр таҳлили, CRISPR асосидаги ген таҳрирлаш воситалари.

Юрак-қон томир касалликларини (ЮҚТК) олдини олиш ва даволаш бўйича олиб борилган узоқ йиллик тадқиқотларга қарамай, ҳали ҳам ЮҚТК дунё бўйлаб ўлимнинг етакчи сабабларидан бири бўлиб қолмоқда [1]. Бунинг асосий сабабларидан бири – атеросклерозга олиб келадиган генетик – молекуляр йўллarning тўлиқ ўрганилмаганлигида. Атеросклероз – қонда холестеринга бой липопротеинларнинг тўпланиши ва уларнинг қон оқимини ҳаракатланишига пиллакча ҳосил бўлиши билан тўсқинлик қиладиган сурункали яллиғланиш жараёнидир [2, 3]. Атеросклерознинг ривожланиши бир неча хавф омилларига боғлиқ бўлиб, улар орасидан атроф-муҳит хавф омиллари ва генетик мойилликлар катта аҳамият касб этади, айниқса генетик мойиллик ушбу хавф омилларнинг биринчи қаторида бўлиб, ЮҚТК ривожланишининг тахминан 40–60 % ни ташкил қилади [4, 5].

Генетик тадқиқотлар ЮҚТКга олиб келадиган биологик йўллар ва юрак ишемик касалликлари билан боғлиқ ҳужайра турларини аниқлаб эрта ташхислаш имкониятини беради. Геном бўйлаб ассоциация тадқиқотлари (Genome-wide association studies-GWAS) касалликлар хавфига таъсир этувчи генетик вариантларни очишдаги мукамал усул ҳисобланиб, шу орқали касаллик патогенезида иштирок этувчи генлар ва уларнинг таъсир қилиш йўллари ўрганилади [6]. Ушбу янги замонавий генетик ассоциация натижаларини янги критерияларига айлантиришдаги асосий тўсиқ – бу генларни аниқлаш қийинлиги ҳисобланади. Геном бўйлаб ассоциация тадқиқотлар орқали аниқланган локусларда кўпинча бир нечта номзод-генлар мавжуд бўлиб, уларнинг ҳар бирини функционал текшириш талаб этилади. Бу эса ўз навбатида, бу жараёни янада қийинлаштиради, чунки геном бўйлаб ассоциация тадқиқотларда аниқланган асосий вариантларнинг катта қисми геномнинг кодламайдиган қисмларида жойлашган бўлиб, улар яқин атрофдаги кўплаб бир нуклеотидли полиморфизмлар (single-nucleotide polymorphisms-SNPs) билан кучли боғлиқ (LD) ҳолатда бўлади. Шунинг учун, олиб борилган кўплаб аҳамиятли тадқиқотларга қарамай, кўп локусларда асосий генлар ва молекуляр механизмлар ҳали номаълумлигича қолмоқда [7]. Геном бўйлаб ассоциация тадқиқотлар орқали топилган хавф локусларининг катта қисми касаллик билан боғлиқ ҳужайра турлари ва ҳолатларига хос бўлган регулятор элементларни ўз ичига олади. Бу эса ЮҚТКнинг генетик асосини тўлиқ англаш учун сабабчи ҳужайра турлари ва улар дуч келадиган ўзгаришларни аниқлаш муҳимлигини кўрсатади [8].

Ҳозирга қадар геном бўйлаб ассоциация тадқиқотларда ЮҚТК билан боғлиқ 350 дан ортиқ аҳамиятлилик даражасида юқори бўлган геном локуслари ($p < 5 \times 10^{-8}$) аниқланган [9–12]. Биринчи бўлиб аниқланган хавф локуси – 9p21 локуси бўлиб, у ҳозиргача энг кучли ва кўп марта тасдиқланган ассоциация ҳисобланади [13, 14]. Хавф вариантларини (аҳамиятлилик даражаси $< 5\%$ бўлган кичик таъсирга эга вариантларни) аниқлаш учун каттароқ намуналар зарурлигини инобатга олиб, CARDIoGRAM ва C4D консорциумлари ташкил этилган. Уларнинг қўшма мета-таҳлиллари орқали тадқиқот ҳажми оширилди ва кўплаб янги локуслар аниқланган [16–22]. ЮҚТК бўйича сўнгги йирик мета-таҳлилларда 1,6 миллиондан ортиқ иштирокчилар ҳақидаги маълумот таҳлил қилинди. Натижада 300 дан зиёд хавфли локуслар аниқланган.

CARDIoGRAMplusC4D консорциумининг мета-таҳлилида 1,165,690 нафар иштирокчи таҳлил қилинган бўлиб, уларнинг 181,522 нафарида ЮҚТК билан касалланиш кузатилган [11], тадқиқотда жами 279 та юқори аҳамиятлилик даражаси мавжуд бўлган хавф локуслари аниқланган. Йўллар

тахлили (pathway analysis) шу локуслар билан боғлиқ асосий биологик механизмларни кўрсатди. Улар қаторида ЮҚТК патогенезида яхши маълум йўллар – липид алмашинуви ва ҳужайра ташқариси матриксининг тузилиши ва функцияси ҳам мавжуд. Шунингдек, муҳим генлар томир ҳужайралари функцияси, кўчиши ва кўпайиши, ҳужайра цикли сигналлари ва илк ривожланиш жараёнлари билан боғлиқ йўлларга ҳам тегишли экани аниқланган.

Бир оилага мансуб қон-қариндошлар ва бир неча авлодларни таҳлил қилиш янги локусларни очишда ва ЮҚТКнинг генетик асосини яхшироқ ўрганишда катта аҳамиятга эга. Тадқиқотлар натижасида 95 та янги локуслар, жумладан шулардан 9 тасини Х-хромосомада жойлашгани аниқланган [12]. Шунга қарамай, ЮИК ривожланишининг анъанавий йўлларида қўшимча равишда, генларни бойитиш таҳлили ҳужайра цикли, репликация ва ўсиш каби асосий ҳужайра жараёнлари асосидаги механизмларнинг ролини очиб берди. Шунингдек, атеросклерозда томир силлиқ мушак ҳужайралари (VSMC)нинг трансформациясида иштирок этувчи бир қатор эпителиал-мезенхимал генлари онкологик ҳужайралар патофизиологиясида ҳам муҳим ўрин тутиши ва ЮҚТК билан боғлиқлиги аниқланди.

Аниқланган хавф локусларининг учдан икки қисми анъанавий хавф омиллари, масалан, қондаги паст зичликдаги липопротеинлар (ПЗЛП) даражаси ёки гипертония билан боғлиқ эмаслиги маълум бўлди [25]. Бунинг ўзиёқ кўпгина генлар таъсири ҳали номаълум йўллар орқали амалга ошиши ва ҳозирги даволаш воситалари таъсир этмайдиган патологик механизмлар мавжудлигини кўрсатади. Яллиғланиш, ҳужайра ташқариси матриксининг қайта тузилиши ва азот оксиди сигналлари каби маълум йўллардан ташқари, геном бўйлаб ассоциация тадқиқотлари натижалари томир деворини ҳосил қилувчи ҳужайралардаги асосий биологик жараёнларни тартибга солувчи генларнинг аҳамиятини кўрсатди [11, 20, 21]. Шу тариқа, ЮҚТКнинг катта қисм генетик хавфи тўғридан-тўғри эндотелиал ҳужайралар (ECs) ва силлиқ мушак ҳужайралари (VSMCs) орқали амалга ошиши ўрганилмоқда. Бу ҳужайралар атеросклерознинг ривожланиши ва авж олишида асосий аҳамиятга эга эканлиги йилдан-йилга исботланмоқда [26].

ЮҚТКнинг томирлар билан боғлиқ генлари. Геном бўйлаб ассоциация тадқиқотлар орқали ЮҚТК патогенезида иштирок этувчи кўпгина генлар ҳозирги маълумотлар асосида аниқ вазифага эга эмас. Бироқ айримларини шартли равишда тўртта томир билан боғлиқ жараёнларга ажратиш мумкин:

- Томир эндотелиал ҳужайралари дисфункцияси.
- Томир силлиқ мушак ҳужайралари дисфункцияси.
- Неоваскуляризация (янги қон томирлари ҳосил бўлиши).
- Ҳужайра ташқариси матриксининг қайта тузилиши.

Кўпгаб генлар эса ушбу жараёнларнинг бир нечасида бир вақтнинг ўзида иштирок этади.

Томир эндотелиал ҳужайралари дисфункцияси. Қон томирларининг энг ички қатламини эндотелиал ҳужайралар ташкил қилади ва улар ЮИК патофизиологиясида асосий роль ўйнайди [2]. Томир эндотелиал ҳужайралари қондаги кўпгаб макромолекулаларнинг интимага киришини чеклайдиган селектив тўсиқ вазифасини бажаради, яллиғланиш реакцияларини бошқаради, силлиқ мушак ҳужайраларининг ўсиши ва миграциясини назорат қилади, шунингдек, гемодинамик ўзгаришларга жавобан қон томир тонусини тартибга солади [27]. Атероген стимуллар, жумладан гиперлипидемия, гипергликемия ва гипертония таъсирида эндотелиал ҳужайраларда турли патологик функционал ўзгаришлар ривожланади. Бу жараён эндотелиал ҳужайра дисфункцияси деб аталади ва атеросклеротик бляшка ҳосил бўлиши билан боғлиқ [28]. Фаоллашган эндотелиал ҳужайралар аро туташмаларининг сустлиги сабабли ўтказувчанликни оширади, шунингдек, адгезия молекулаларининг кўпайиши моноцитларнинг интимага ёпишиши ва кўчиб киришига шароит яратади. Яллиғланиш ҳужайраларини жалб қилишдан ташқари, дисфункционал эндотелиал ҳужайралар азот оксиди ва эндотелин-1 каби вазоактив молекулаларни номувофиқ бошқаради ҳамда кальций сигнал йўлининг бузилиши, реактив кислород турларининг кўпайиши ва ҳужайра қариши каби атероген хусусиятларни ҳам намоён қилади [28, 29]. Бир нечта ЮИК билан боғлиқ геном локуслари эндотелиал ҳужайра функцияларини тартибга солувчи генларни ўз ичига олади, бу эса касаллик хавфида ушбу йўлларнинг асосий ролини тасдиқлайди [29, 30, 31, 32].

JCAD (junctional cadherin 5 associated, шунингдек KIAA1462 деб ҳам аталади) локусида жойлашган ЮИК хавф вариантлари артерияларида ген экспрессиясининг ортиши билан боғлиқ бўлиб, JCAD фаоллиги йўқотилган ApoE^{-/-} (аполипопротеин E етишмовчи) сичқонларда атеросклероз ривожини камайтирган [30]. JCAD – эндотелиал ҳужайра туташувидаги оқсил бўлиб, эндотелиал дисфункцияни кучайтиради. Бу эса яллиғланиш генларининг экспрессиясини ошириш ва моноцитлар-

нинг эндотелиал ҳужайраларга ёпишишини осонлаштириш орқали атеросклеротик бляшка ҳосил бўлишини кучайтиради.

Инсон эндотелиал ҳужайраларида ген экспрессияси, очиқ хроматин ҳудудлари ва 3D ўзаро таъсирлар интеграцияланган харитасининг аниқланиши, ЮҚТК билан боғлиқ генетик вариантларнинг эндотелиал функциялар орқали қандай таъсир кўрсатишини баҳолашга имкон берди [31]. Олиб борилган тадқиқотлар AIDA/MIA3 локусида жойлашган янги ЮҚТКнинг номзод гени AIDAда (Axin interaction partner and dorsalisation antagonist) атероген роль мавжудлиги аниқланди. AIDA ортиқча экспрессияси c-Jun N-terminal kinase (JNK) фаоллашувига тўсқинлик қилади ва эндотелий ҳужайраларининг атероген хусусиятини оширади ва ўсма некрози омили α-га сезгир регулятор элемент орқали таъсир қилиб эндотелиал дисфункцияга олиб келади.

PLPP3 (фосфолипид фосфатаза 3) гени жойлашган локусда ЮИК билан боғлиқ бўлган генетик вариант аниқланган. Бу вариант қон томир эндотелий ҳужайраларининг ҳолатига таъсир қилиб, уларнинг фенотипларидаги ўзгаришлар орқали намоён бўлади [17]. PLPP3 гени ЮҚТтизимини ҳимоя қилувчи таъсирга эга бўлиб, у эндотелийнинг нормал ва соғлом ишлашини таъминлайди, яъни ҳужайралар қатламининг яхлитлигини сақлаб туради ҳамда яллиғланиш жараёнларини пасайтиради [34]. Гемодинамика томир гомеостазида муҳим роль ўйнайди, атеросклерозга мойил бўлган артерия қисмларида қон оқими одатда бузилади ва бу ҳолат эндотелий ҳужайраларининг фаоллашишига олиб келади [35]. Тадқиқотларда аниқланишича, ЮИКдан ҳимоя қилувчи генетик вариант PLPP3 генидаги энхансер (фаоллаштирувчи ДНК қисми) ичида жойлашган. У қон бир йўналишда оққанда фаоллашиб, KLF2 деб аталувчи транскрипция фактори учун боғланиш нуқтасини ҳосил қилади [32]. Бу натижалар шуни кўрсатадики, инсон касалликлари билан боғлиқ генетик ўзгаришлар қон оқимига нисбатан эндотелий ҳужайраларининг асосий реакцияларига таъсир кўрсатади.

CRISPR скрининг усули ишлатилиб, юрак ишемик касаллиги (ЮИК) билан боғлиқ бир неча номзод генлар аниқланиб, уларнинг қон томир эндотелий ҳужайралари функцияларига қандай таъсир кўрсатиши ўрганилди [29]. Тадқиқот натижасида MAT2A гени – метионин-аденозилтрансфераза ферменти аниқланди. У метионин ва АТФдан S-аденозилметионин ҳосил бўлишини катализация қилади ва ЮИК билан боғлиқ «номзод ген» эканлиги исботланди [36]. Инсон аортаси эндотелий ҳужайраларида (teloHAEC) TNFα билан ишлов берилгандан сўнг, Cas9 тизими орқали MAT2A генидаги синонимик вариантга таъсир қилиш натижасида фаол кислород шакллари ишлаб чиқарилиши кучайгани кузатилди. Бу эса атеросклерозга мойил бўлган эндотелий ҳужайраларининг фенотипи билан боғлиқ эканлигини тасдиқлайди.

Ушбу CRISPR скрининги, шунингдек, эндотелий ҳужайраларининг қариши (яъни, ҳужайравий сенесценция) ишемик юрак касаллиги (ЮИК) ривожланишига ҳисса қўшувчи механизмлардан бири эканлигини ҳам кўрсатди. DHX38 деб аталувчи РНК-геликаза гени (у сплайсинг жараёнида иштирок этади) эндотелий ҳужайраларидан олиб ташланганда, ҳужайравий қариш белгилари кузатилди. Бунда эндотелий ҳужайраларида ҳужайра цикл прогрессиясининг чекланиши, CDKN1A генининг экспрессияси ошиши, β-галактозидаза фаоллигининг кучайиши кузатилди [29]. Шу билан бирга, бир гуруҳ олимларнинг таъкидлашича, DHX38 нинг эндотелий дисфункцияси орқали ЮИК хавфини оширишдаги роли бошқа генетик вариантлар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Яъни, бу ПЗЛП-холестерин (паст зичликдаги липопротеинлар) билан боғлиқ бўлган генетик боғланишлар натижаси бўлиши ҳам мумкин.

Яқинда юрак ишемик касаллиги (ЮИК) бўйича олиб борилган GWAS мета-таҳлили натижасида яна 30 та янги генетик локус аниқланди, уларнинг бир нечтаси қон томир тизими йўллари билан боғлиқ экани маълум бўлди [11]. ARVCF (армадилло такрорлари бўлган, велокардиофациал синдромда делетцияга учрайдиган оқсил) катенинлар оиласига киради. Бу оила аъзолари ҳужайралар орасидаги адгезив боғланиш комплексларини шакллантиришда муҳим роль ўйнайди. Ушбу комплекслар тўқима тузилмасини сақлаб туриш, ҳужайралар орасидаги боғланишни таъминлаш ва тўқима ривожланиши ёки янгиланиши вақтида ҳужайралар ҳаракатини бошқариш учун хизмат қилади. ARVCF оқсилида ядровий локализация сигнали мавжудлиги унинг фақат мембрана билан боғлиқ эмас, балки плазматик мембрана ва ядро ўртасида ҳаракатланувчи сигнал молекуласи сифатида ҳам фаолият кўрсатиши мумкинлигини англатади [37, 38]. ARVCF нинг ишемик юрак касаллигидаги аниқ роли ҳали тўлиқ ўрганилмаган. Бироқ, у эндотелий ҳужайраларидаги экспрессия да-

ражаси орқали қон томир деворининг биологиясига таъсир кўрсатиши ва шундай қилиб, қон томир касалликлари хавфини бошқаради [39].

Ушбу тадқиқотда аниқланган яна бир ЮИБ хавф локуси MYO9B (unconventional myosin-IXb) номзод генига устувор аҳамият беришга олиб келди. MYO9B – Rho-GTPase-фаоллаштирувчи функцияга эга бўлган миозин тури бўлиб, ҳужайра миграциясида иштирок этади [11, 40].

Ушбу тадқиқотда юрак ишемик касаллиги (ЮИК) билан боғлиқ яна бир хавф локуси аниқланди, у орқали MYO9B (ғайриоддий миозин-IXb) гени «номзод ген» сифатида белгиланди. Бу ген Rho-GTPаза фаоллигини бошқарадиган миозин турига киради ва ҳужайраларнинг кўчиши (миграцияси) да муҳим роль ўйнайди [11, 40]. CRISPR-Cas9 технологияси MYO9B локуси билан боғлиқ хавфни функционал жиҳатдан тасдиқлаш учун ишлатилди. Тадқиқотчилар шуни кўрсатдики, мазкур locus қон томир тўқималаридаги энхансер (фаоллаштирувчи ДНК қисми) сифатида ишлайди. Ушбу энхансер инсон аортаси эндотелий ҳужайраларидан олиб ташланганда, MYO9B ва HAUS8 генларининг экспрессияси пасаяди ҳамда яраларнинг битиш жараёни секинлашади. ЮИК хавфининг ошиши аллель MYO9B экспрессиясининг паст даражаси билан боғлиқ экани аниқланди. Бу эса ушбу янги locusнинг юрак ишемик касаллиги билан боғлиқ молекуляр механизмини тасдиқлаб беради.

ЮИК билан боғлиқ бўлган кенг механизм доирасига эга бўлган генлардан FES ва FURIN генлари эндотелий ҳужайраларининг бир бутунлигини сақлаш учун муҳим аҳамиятга эга [20]. Бу икки геннинг касаллик патологиясида иштирок этиши бир неча йўналишларда исботланган бўлиб, таъсир қилувчи механизмлари ҳали тўлиқлигича ўрганилмаган. Потенциал равишда бу жараёнда иштирок этувчи ҳужайралар қаторига эндотелий ҳужайралари, қон томирларнинг силлиқ мушак ҳужайралари ва моноцитлар киради. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, ЮИК хавф варианты FURIN генининг экспрессиясини бошқаради ва моноцит ҳамда эндотелий ҳужайраларининг адгезияси ва миграциясига таъсир кўрсатади [41]. Шу билан бирга, хроматин сигнатуралари ва eQTL таҳлиллари эндотелий ҳужайраларида FES генининг бевосита таъсирини исботлайди [42]. Геномни таҳрирлаш бўйича тадқиқотлар FES экспрессияси ва яллиғланиш стимуллари ўртасида потенциал аллель-специфик ўзаро таъсир мавжудлигини кўрсатди [29]. Шунингдек, siRNA орқали FES даражасини пасайтириш бўйича ўтказилган тадқиқотларда моноцитлар ва қон томир силлиқ мушак ҳужайраларида миграция фаоллиги ошгани аниқланди. Fes гени фаоллиги бутунлай тўхтатилган сичқонларда эса атеросклеротик бляшка ҳажми жадал сўратда катталашиб, унинг таркибида моноцитлар/макрофаглар ва силлиқ мушак ҳужайраларининг кўпайгани кузатилган [43].

Қон томирларнинг силлиқ мушак ҳужайралари (ҚТСМХ) қон томир деворининг энг муҳим таркибий қисми ҳисобланади. Улар томирларнинг қисқариш қобилиятини таъминлайди ва шу билан бирга, механик барқарорлик ва тузилма қувватини сақлаб туради. Нормал физиологик ҳолатда силлиқ мушак ҳужайралари тинч ҳолатда бўлади, уларнинг асосий вазифаси артерия босимини назорат қилишдан иборат. Бу ҳолатда уларнинг транскриптоми (яъни фаол генлар мажмуаси) асосан қисқариш учун зарур бўлган генларни ифодалайди [44]. Бироқ яқинда олиб борилган яқка ҳужайрали транскриптом таҳлиллари шуни кўрсатдики, атеросклеротик бляшкаларда силлиқ мушак ҳужайралари жуда катта даражадаги пластиклик (ўзгарувчанлик) намоён қилади. Бу эса ҳужайра ҳолатининг ўзгариши ишемик юрак касаллиги (ЮИК) патофизиологиясининг асосида ётган муҳим молекуляр механизм эканлигини кўрсатувчи далилларни кўпайтирмоқда [45, 46, 47]. Олимларнинг таъкидлашича, атероген стимуллар ва қон томир стресслари таъсирида силлиқ мушак ҳужайралари ўзининг қисқарувчан ҳолатидан дедифференцияланган фенотипга ўтади. Бу янги ҳолатда ҳужайралар кўпроқ миграция, пролиферация (кўпайиш) ва ҳужайралараро моддалар – экстрацеллюляр матрикс синтезини кучайтиради [48]. Ҳозирда GWAS орқали аниқланган ЮИК билан боғлиқ генларнинг силлиқ мушак ҳужайралари фенотипини тартибга солишдаги ролини ўрганиш бўйича тадқиқотлар бошланган. Бу изланишлар атеросклерозга мойилликда ушбу биологик йўлларнинг муҳим аҳамиятини ёритиб бермоқда [26, 45, 49]. Фенотипик ўзгариш турига қараб, бу жараёнларга таъсир этувчи генетик вариациялар қон томир силлиқ мушак ҳужайраларига касаллик ривожига ёрдам берувчи ёки аксинча, уни чекловчи таъсир кўрсатиши мумкинлиги ўрганилмоқда [49].

9p21 локуси, яъни CDKN2B-AS1 (ANRIL) генининг яқинида жойлашган ҳудуд, ҳанузгача ишемик юрак касаллиги (ЮИК) ривожланиш хавфи билан боғлиқ энг кучли генетик ассоциация ҳисобланади. Бу ҳолат аниқ механизмни тўлиқ изоҳлаб берувчи оралиқ фенотиплар мавжуд бўлмаса ҳам ушбу геннинг атерогенлик хусусияти бир неча халқаро тадқиқотларда исботланган. Яқин атрофда жойлашган оқсил кодловчи генлар – CDKN2A, CDKN2B ва MTAP – эндотелий ҳужайраларидаги атеросклероз хавфи билан боғлиқ энхансерларга бой 9p21 локуси билан физик ва физиологик жиҳатдан ўзаро таъсир қилади. Бу эса ушбу ҳудудда генларни узоқ масофа-

дан бошқариш хусусиятини кўрсатади [43]. Эндотелий ҳужайраларидаги функционал аҳамиятдан ташқари, тадқиқотлар силлиқ мушак ҳужайралари ҳам ЮИК патогенезида иштирок этишини кўрсатмоқда. Илгариги тадқиқотларда ушбу ҳужайраларда CDKN2A, CDKN2B ва CDKN2B-AS1 генларининг турлича экспрессияси аниқланган бўлса [44], бошқа бир тадқиқотда индуцирланган плюрипотент илдиз ҳужайралар (iPSC) орқали 9p21 хавфли ва хавфсиз гаплотипларига эга бўлган қон томирларнинг силлиқ мушак ҳужайралари яратилган. Геном таҳрири орқали хавф гаплотипини олиб ташлаш натижасида ҳужайраларнинг транскрипцион профили хавфсиз гаплотипга ўтгани кузатирилган [45]. Бу ўзгариш фақат ҳужайра цикли, ДНК репликацияси ва таъмирланиши билан боғлиқ генларда эмас, балки ҳужайра адгезияси, мушак ривожланиши ва қисқариши билан боғлиқ генларда ҳам намоён бўлди. Бу эса ЮИК хавфининг янги эҳтимолий молекуляр механизмини кўрсатади. Яна бир тадқиқотда шунга ўхшаш стратегия iPSC орқали ҳосил қилинган қон томир силлиқ мушак ҳужайраларида хавфли ва хавфсиз гаплотиплар таъсири ўрганилди. Ушбу тадқиқотда хавфли гаплотипга эга ҳужайраларда пролиферация, миграция ва кальций фосфатининг тўпланиши кучайгани аниқланди [46].

Ўсма ўсиш омили β (ЎЎО β) сигнал йўли юрак ишемик касаллиги (ЮИК) патогенезида иштирок этади, бу йўл билан боғлиқ хавфли аллеллар ЎЎО β 1, BMP1 ва SMAD3 локусларида аниқланган [20]. ЎЎО β сигнализацияси қон томир деворининг ривожланишида [47] ва силлиқ мушак ҳужайраларининг дифференцирланиш жараёнида [38] муҳим роль ўйнайди. Бироқ олимлар орасида ЎЎО β таъсири атеропротектив (яъни ҳимоя қилувчи) ёки атероген (яъни касаллик ривожлантирувчи) эканлиги ҳақида турли фикрлар мавжуд [49]. *In vivo* (тирик организмда) олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ЎЎО β SMAD3 орқали амалга ошадиган механизм ёрдамида силлиқ мушак ҳужайраларининг пролиферациясида иштирок этган [30]. *In vitro* (лаборатория шароитида) олиб борилган бошқа тадқиқотда эса SMAD3 коронар артериялар силлиқ мушак ҳужайраларида дифференцировка белгиларини ва пролиферация жараёнларини назорат қилиши аниқланган [31]. Олимларнинг таъкидлашича, SMAD3 нинг дифференцировкани кучайтирувчи роли атеросклеротик бляшкаларнинг барқарорлигини пасайтиради. Шу билан бирга, ишемик юрак касаллигига қарши ҳимоячи таъсирга эга деб ҳисобланган бошқа бир транскрипция фактори – TCF21 – аксинча, муқобил йўл орқали таъсир кўрсатиши мумкинлиги ўрганилган.

Яқинда олиб борилган тадқиқотда ZEB2 гени юрак ишемик касаллиги (ЮИК) билан боғлиқ GWAS натижаларида аниқланган янги ген сифатида қайд этилди. У қон томир силлиқ мушак ҳужайраларининг фенотипик алмашилишида иштирок этади ва ЮИК билан боғлиқ GWAS сигналидаги узоқ масофали энхансер орқали таъсир кўрсатиши аниқланди [49]. ZEB2 – цинк гомеодомен транскрипция фактори бўлиб, у саратон ва тўқима ривожланиш жараёнларида кузатиладиган эпителиал-мезенхимал ўтиш (ЕМЎ) деб аталадиган бошқа бир турдаги фенотипик ўзгаришда муҳим роль ўйнайди. Бу жараён қон томир силлиқ мушак ҳужайраларида кузатиладиган ҳолатларга эга [42]. Шунингдек, ZEB2 – юрак ишемик касаллиги билан боғлиқ деб топилган SMAD3 гени учун боғланувчи ҳамкор оқсил сифатида ҳам белгиланган [63]. Тадқиқот натижаларига кўра, Zeb2 гени сичқонлардаги атеросклеротик силлиқ мушак ҳужайраларида қисқа вақт ичида экспрессияланади. Бу ҳужайралар дедифференцировка жараёнига кирганда фибромиоцитларга, кейин эса хондромิโอцитларга айланади. ZEB2 ўз таъсирини хроматин ремоделлашуви орқали амалга оширади, яъни генлар фаолияти учун ДНКнинг очиқ ёки ёпиқ ҳолатини ўзгартириб, Notch ва ЎЎО β сигнал йўллариининг фаоллигини чеклайди. Zeb2 гени фаоллиги тўхтатилган силлиқ мушак ҳужайраларнинг фибромиоцитларга айланишини қийинлашган, бироқ уларнинг хондромิโอцитларга эрта дифференцировкалинишини кучайган. Бу турдаги ҳужайравий ўзгаришлар юрак торайган артерияларидаги юқори хавфли атеросклеротик шикастланишлар келтириб чиқаради. Бундай ҳужайравий заифлик (пилакчаларнинг емирилишга мойиллиги) эпигеном орқали тўғридан-тўғри таъсир қилиб, ZEB2 экспрессияси паст бўлган одамларда миокард инфаркти хавфининг ошишини кўрсатади. Қон томир силлиқ мушак ҳужайралари дисфункциясига олиб келадиган йўлларнинг аҳамияти, шунингдек, эпителиал-мезенхимал ўтиш (ЕМЎ)ни бошқарувчи генларнинг роли янада тасдиқланмоқда. Бунга ЎЎО β 1, SNAIL ва TWIST1 каби ЕМЎ билан боғлиқ бошқа генлар яқинида жойлашган бир нечта сигналлар ҳам тасдиқлайди [49].

Эндотелий ва силлиқ мушак ҳужайралари жуфтларининг транскриптом профиллаш таҳлили юрак ишемик касаллиги (ЮИК) хавфи билан боғлиқ локус ва TWIST1 гени ўртасидаги боғлиқлик аниқланди [30]. TWIST1 – бу спираль–илмоқ–спираль (bHLH) туридаги асосий транскрипция фактори бўлиб, у эпителиал-мезенхимал ўтиш (ЕМТ) жараёнида ва коронар артериялар силлиқ мушак ҳужайраларининг ривожланишида иштирок этади. TCF21 – ЮИК билан боғлиқ яна бир муҳим ген

бўлиб, у касал томир деворидаги силлиқ мушак ҳужайраларининг фенотипини бошқаришда иштирок этади [45]. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, ЮИК билан боғлиқ бир нуклеотидли полиморфизм (SNP) мавжуд бўлганда TWIST1 экспрессияси камаяди. Олимларнинг таъкидлашича, хавфли (минор) аллель RBPJ транскрипция фактори учун боғланиш нуқтасини ҳосил қилади ва у Notch сигнал йўли билан биргаликда TWIST1 транскрипциясини фаоллаштиради. Бу эса ўз навбатида, силлиқ мушак ҳужайраларининг фенотипини ўзгартириб, уларда пролиферация ва миграция фаоллигини кучайтиради, натижада ривожланаётган атеросклеротик шикастланиш кучаяди. Бундан ташқари, TWIST1 механик куч таъсирида юзага келадиган эндотелий дисфункцияси билан ҳам боғлиқ бўлиб, бу унинг ЮИК хавфида яна бир ролини кўрсатади [25].

AIDA/MIA3 локусининг юрак ишемик касаллиги (ЮИК)даги роли аввал AIDA орқали эндотелий дисфункцияси нуқтаи назаридан муҳокама қилинган эди. Бироқ тадқиқотлар шуни кўрсатадики, MIA3 гени ҳам қон томир силлиқ мушак ҳужайраларининг фаолиятини модуляция қилишда иштирок этади [41]. MIA3 оқсил эндоплазматик ретикулумдан чиқиш нуқтасида жойлашган бўлиб, у қон томир силлиқ мушак ҳужайраларидан коллаген каби молекулаларнинг секрециясини назорат қилади [36]. Тадқиқотларда аниқланишича, юрак ишемик касаллиги билан боғлиқ хавфли аллель MIA3 экспрессиясининг пасайишига ва қон томир силлиқ мушак ҳужайраларининг пролиферацияси камайишига олиб келади. Бу ҳолат хавфсиз аллель билан солиштирилганда аниқ намоён бўлган [41]. Юрак торайган артерияларидаги атеросклеротик шикастланишларда MIA3 экспрессиясини иммунобўёқлаш усули орқали таҳлил қилиш натижасида силлиқ мушак ҳужайраларининг пролиферацияси камайишига, фиброз қатлами ингичкалашишига ва унинг ёрилишга сабаб бўлади. Бу эса ўз навбатида миокард инфаркти хавфининг ошишига олиб келади.

Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, TCF21 – эмбрион ривожланиши даврида фаол бўлган транскрипция фактори – атеросклероз ривожланишида ҳимоячи (протектив) роль ўйнайди. Бу таъсир қон томир силлиқ мушак ҳужайраларининг фенотипик модуляцияси орқали амалга ошади [45]. Силлиқ мушак ҳужайраларига хос Tcf21 гени фаоллиги тўлиқ йўқотилганда ушбу ҳужайраларнинг фенотипик ўзгаришини чеклайди ва натижада атеросклеротик шикастланиш ҳамда ҳимоячи фиброз қатламидаги фибромиоцитлар сони камаяди, бу эса атеросклеротик шикастланишнинг зўрайишига олиб келади [45]. Олимлар TCF21 экспрессиясининг ошиши юрак ишемик касаллиги хавфини пасайтириши ва фибромиоцитларнинг атеросклеротик пиллакча ва фиброз қатламга миграцияси яхшиланишини таъкидлайди. Кейинги тадқиқотлар TCF21 силлиқ мушак ҳужайралари фенотипини тартибга солишини кўрсатди [37].

ZEB2, MIA3 ва TCF21 генлари қон томир силлиқ мушак ҳужайраларининг фибромиоцит фенотипига ўтишини бошқариб протектив таъсир кўрсатса, PDGFD (тромбоцитар ўсиш омили D) – GWAS тадқиқотлари орқали юрак ишемик касаллиги (ЮИК) билан боғлиқ деб аниқланган ва атероген таъсирга эга эканлиги исботланган [26, 45, 49]. Яқиндаги тадқиқот натижаларига кўра, PDGFD ЮИК хавфини оширади. У қон томир силлиқ мушак ҳужайраларининг гиперплазияси, миграцияси ва кальций тўпланиши билан кечадиган хондромиоцит фенотипига айланишини рағбатлантиради [26]. GWAS тадқиқотлари орқали юрак ишемик касаллиги (ЮИК) билан боғлиқ деб топилган ва ўз таъсирини қон томир силлиқ мушак ҳужайраларининг фаолияти орқали амалга оширадиган яна икки ген мавжуд. Улар – MFGE8 ҳамда MAP3K11 (митоген билан фаоллашадиган протеин киназа 11) ҳисобланади. MAP3K11 фаоллигини блоклаш қон томир силлиқ мушак ҳужайраларининг миграциясини пасайтиради, бу эса атероматоз шикастланишларнинг ривожланишида ҳал қилувчи жараён сифатида қаралади [42]. Шунингдек, MFGE8 экспрессиясининг пасайиши қон томир силлиқ мушак ҳужайраларининг пролиферация тезлигига салбий таъсир кўрсатиши аниқланган. Шу билан бирга, MFGE8 экспрессиясини оширувчи генетик вариацияга эга одамларда ЮИК хавфи юқори эканлиги ҳам кўрсатилган [38].

Эндотелий ҳужайралари дисфункцияси ва силлиқ мушак ҳужайраларининг фенотипик ўзгаришидан ташқари, бляшканинг неоваскуляризацияси (яъни янги қон томирлар ҳосил бўлиши) атерогенез жараёнидаги асосий патоген жараёнлардан бири ҳисобланади. Бу жараён бляшканинг ўсишига ёрдам беради ва унинг нестабиллигига сабаб бўлиб, натижада тромбоэмболик асоратлар ривожланишига олиб келади [39]. Атеросклеротик шикастланишлардаги яллиғланиш ва нисбатан кислород етишмовчилик муҳити ангиоген факторларнинг ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради. Ушбу факторлар ангиогенезни (янги томирлар ўсишини) қўзғатади ва бляшканинг ривожланиши ҳамда ремоделланишини кучайтиради, шу тариқа ҳужайраларни етарли миқдорда озуқа моддалари ва кислород билан таъминлайди. Бироқ бундай нео-капиллярлар жуда нозик ва осон шикастланувчан бўлади. Улар ичидаги қон қуйилиши бляшканинг барқарорлигини бузиши ва ҳатто унинг ёрилишига олиб келади [40].

Атеросклеротик бляшка ҳосил бўлиши бир нечта босқичлардан иборат бўлиб, улар орасида ҳужайралараро матриксни (ХАМ) ремоделлаштириш жуда муҳим роль ўйнайди. Бу жараён интима (ички қатлам) ҳажмини кенгайтириб, паст зичликдаги липопротеинлар (ЛПНП) молекулаларининг ушланиб қолишини ва тўпланишини таъминлайди [27].

GWAS тадқиқотлари юрак ишемик касаллиги (ЮИК) билан боғлиқ бир нечта ҳужайралараро матрикс генларини аниқлади. Улар орасида FN1 – гликопротеин фибронектинни кодловчи ген ҳам бор [21]. Фибронектин тўғридан-тўғри атеросклеротик пилакча ичида синтезланиши ёки плазмадан сўрилиши мумкин бўлиб, у ҳужайра адгезияси, миграцияси ва пролиферациясида фаол иштирок этади [28]. Унинг атеросклероздаги роли мураккаб бўлиб, у эндотелийнинг ўтказувчанлиги, яллиғланиш ҳолатининг сақланиши ҳамда фиброз қатлами бутунлиги билан боғлиқ таъсирларни ўз ичига олади [29]. Сичқонларда FN1 гени фаоллиги блокланганда (жигар ёки гемопоэтик ҳужайраларда) майда ва липидларга бой пилакчалар ҳосил бўлишига олиб келган [30]. Олимларнинг таъкидлашича, FN1 сигнал пептид участкасининг SNP-варианти (бир нуклеотидли полиморфизми) оқсил секрециясига таъсир қилади. Шу билан ЮИК билан боғлиқ кодловчи вариант посттранскрипцион механизмлар орқали функцияни тартибга солиши мумкинлиги аниқланган. Бундан ташқари, плазмада FN1 оқсили даражасининг юқори бўлиши ЮИК хавфининг пасайиши билан боғлиқ экани кўрсатилган, бу эса унинг кардиопротектор (юракни ҳимоя қилувчи) ролини тасдиқлайди. Юрак ишемик касаллиги (ЮИК) патогенезида ҳужайралараро матриксни ремоделлаштиришда иштирок этувчи яна бир GWAS билан боғлиқ ген – MMP13 аниқланган [11]. MMP13 гени матрикс металлопротеиназа-13 (интерстициал коллагеназа)ни кодлайди, у бляшка ичидаги коллаген таркиби ва унинг тузилишини бошқариб, атеросклеротик бляшкаларнинг барқарорлиги ва уларнинг ёрилиб кетиш эҳтимолига таъсир кўрсатади [11].

ЮИКнинг функционал вариантларини тавсифлашда бир канча мураккабликлар кузатилади. GWAS сигналлари учун сабабчи бўлган генлар ва йўлларни аниқлашдаги асосий тўсиқлардан бири – бу функционал вариантларни аниқлаш мураккаблиги, чунки локусдаги «linkage disequilibrium» (LD) даражаси жуда юқори бўлади. Дарҳақиқат, энхансерлар билан ген-нишонлар ўртасидаги узоқ масофали ўзаро таъсирлар кўп ҳолларда шундай натижа берадики, функционал вариантга энг яқин жойлашган ген ҳақиқий мақсад (нишон) ген бўлмайди. Функционал вариантларни аниқ ва ишончли тарзда белгилаш ҳамда уларнинг функционал аҳамиятини баҳолаш учун бир нечта усуллар ишлаб чиқилган. Ушбу усуллар юрак-қон томир тизими орқали таъсир кўрсатувчи GWAS сигналлари контекстида қўлланилади. Жумладан, функционал маълумотларга асосланган аниқ карталаш тадқиқотлари. Экспериментал ёндашувлардан олдин, статистик усуллар орқали аниқланган ассоциацияларни янада аниқлаш. Статистик карталаш усулининг бир мисоли – CARDIoGRAMplusC4D мета-таҳлили доирасида қўлланган функционал GWAS (fGWAS) ёндашувидир [11]. Тадқиқот натижасида тахминан 20 та локус аниқланган бўлиб, улар асосан эндотелий ҳужайраларида (EC) фаол эканлиги кўрсатилган ва кўрсаткич ($PPA > 0,5$) бўйича юқори устуворлик берилган.

Экспрессиянинг миқдорий белгилари локуслари (eQTL) ген ифодаланишига таъсир этувчи генетик омиллар ҳақида муҳим маълумотлар беради. Бу маълумотлар кўпинча икки асосий очик маълумот базаси ёрдамида текширилади: GTEx (Genotype-Tissue Expression Project) – инсоннинг турли посмерт (ўлимдан кейин олинган) тўқималаридан ташкил топган маълумотлар базаси [26]; STARNET (Stockholm-Tartu Atherosclerosis Reverse Network Engineering Task) – ишемик юрак касаллиги учун махсус равишда ишлаб чиқилган, етти хил турдаги тегишли тўқима типларида ген экспрессияси билан боғлиқ ассоциацияларни ўз ичига олади [27]. Олимлар шу ва шунга ўхшаш маълумот тўпламларидан турли тўқималардаги ген экспрессиясига таъсирини ўрганиш ва функционал устуворликни белгилаш мақсадида фойдаланадилар. Шунингдек, коллокализация таҳлили, яъни ЮИК GWAS локуслари билан eQTL сигналларини таққослаш орқали хавф локусларини аниқ хариталаш – усули ҳам қўлланилади. Бундай таҳлил натижасида SIPA1, TCF21, SMAD3, FES ва PDGFRA eQTL сигналларининг коронар артерияларидаги силлиқ мушак ҳужайраларида юрак ишемик касаллиги билан боғлиқлиги аниқланган [18]. Шунингдек, ўхшаш ассоциациялар rs2820315 варианты ва LMOD1 гени билан силлиқ мушак ҳужайраларида ҳам аниқланган [29]. Бундан ташқари, BMP1 гени билан боғлиқ rs73551707 варианты аорта артерияси тўқимасида жуда аҳамиятли eQTL сифатида қайд этилган [30]. ЮИК бўйича сўнгги йирик мета-таҳлилда [11], GTEx ва STARNET маълумот базалари ёрдамида ЮИК асосий сигналларидан келиб чиққан eQTL сигналлари ўрганилган. Бу таҳлилда уларнинг бир қисми қон томир тўқималарида, айримлари эса эндотелий ҳужайраларида [42] ва аниқроқ қилиб айтганда, томир силлиқ мушак ҳужайраларида (VSMC) [21] аниқлангани кўрсатилган.

Геномни таҳрирлаш усуллари геном локусларининг функционал натижаларини очишда асосий илмий-амалий усуллардан бирига айланган. Энг кенг қўлланиладиган восита – бу кластерланган,

мунтазам такрорланувчи қисқа палиндром тузилмали РНК орқали бошқариладиган нуклеаза 9 (CRISPR-Cas9) тизимидир. Бу усул РНК орқали йўналтирилган ДНК кесилиши орқали ишлайди ва натижада икки занжирли узилишлар (DBS) ҳосил қилади. Агар бу жараён гомологияга асосланган репарация (HDR) механизми билан бирга қўлланилса, у ДНК занжирини тиклайди ва аниқ модификацияларни киритиш имконини беради [28]. Агар референт матрица мавжуд бўлмаса, ДНК негомологик учларининг қайта бирикиши (NHEJ) орқали тикланади. Бу жараёнда хатолар юзага чиқиши мумкин ва натижада мақсадли геном соҳаси шикастланади ёки фаоллиги йўқолади (CRISPRko) [29]. Кодламайдиган геном қисмлари учун бу усул цис-регулятор элементлари (CRE) ичида ёки улар яқинида жойлашган SNPларга нисбатан ҳам қўлланилиши мумкин. Масалан, rs6903956 вариантыга йўналтирилган CRISPRko усули орқали олиб борилган тадқиқот CXCL12 генининг сушт промотори орқали эндотелий шикастланиши билан боғлиқ хавф аллели таъсирини кўрсатди [20]. Шунингдек, SMAD3 гени интронида жойлашган rs17293632 SNPни қамраб олган энхансерни CRISPR орқали ўчириш натижасида эндотелий ҳужайраларида SMAD3 экспрессияси сезиларли даражада пасайгани кузатилган [27]. Худди шундай, rs7246865ни ўз ичига олган ДНК соҳаси CRISPR орқали ўчирилганда, эндотелий ҳужайраларида HAUS8 ва MYO9B экспрессияси пасайган, шунингдек, силлиқ мушак ҳужайраларида MYO9Bнинг йўқолиши қайд этилган [11].

CRISPR технологиялари сўнгги йилларда янада такомиллашди ва бунинг натижасида мураккаб конструкциялар, яъни биологик жиҳатдан инактив қилинган Cas9 (dCas9) ёки фақат ДНКнинг бир занжирини кесувчи никаза (nCas9) ишлатилувчи усуллар яратилди [11]. Бундай модификация қилинган Cas ферментлари ҳали ҳам мақсадли ДНК участкаларига боғланиш қобилиятига эга, ammo улар икки занжирли узилишлар (DSB) ҳосил қилмайди. Бу эса тадқиқотчиларга геномдаги модификация жараёнларини яхшироқ бошқариш имконини беради, жумладан: вақтинчалик транскрипцион ўзгаришлар ёки бир нуклеотидли аниқ модификацияларни амалга ошириш имкониятини яратади [33]. Транскрипцион модификациялар: CRISPRi ва CRISPRa Транскрипцион модификация усуллари ёрдамида кодламайдиган геном соҳаларидаги цис-регулятор элементлар (CRE)ни тескари интерференция (CRISPRi) ёки фаоллаштириш (CRISPRa) орқали бошқариш мумкин [25]. Агар dCas9 ферменти репрессор домени (кўпинча KRAB) билан бирлаштирилса [26], бу ҳолда ген экспрессиясининг сусайиши (ингибицияси) юз беради. Бу усул эндотелий ҳужайраларига хос бўлган бир қатор тадқиқотларда муваффақиятли қўлланилган. ЮИК локуси 1p32.2 бўйича тадқиқотда ЮИК локуси 1p32.2 да жойлашган икки устувор SNP – rs17114036 (энхансер соҳасида жойлашган) ва rs2184104 (транскрипция бошланиш нуқтаси яқинида) – таҳлил қилинган. rs17114036 га йўналтирилган gRNAлар PLPP3 гени экспрессиясини кескин пасайтирган, натижада LPA орқали индуцирланган E-селектин экспрессияси ва лейкоцитлар адгезияси ошган. Шу билан бирга, rs2184104 га йўналтирилган gRNA аниқ таъсир кўрсатмаган [32]. Бошқа бир тадқиқотда, учта геном локусидаги – rs12028528, rs7975658 ва rs6825977 – фаол энхансер таъсири тасдиқланди ва уларнинг ингибицияси натижасида мос равишда KIF26B, FGD6 ва VEGFC генларининг экспрессияси пасайгани қайд этилди [42]. Ген фаоллигини ошириш: CRISPRa Бундан фарқли равишда, dCas9 ферменти фаоллаштирувчи доменлар (масалан, VP64) билан бирлаштирилганда, у мақсадли соҳада фаолликни ошириш таъсирини вужудга келтиради [17]. CRISPRa усули бирлаштирилган CRISPR скринингларининг бир қисми сифатида ишлатилган бўлиб, rs12906125 локусига йўналтирилган гид РНК орқали FURIN ва FES генларининг экспрессиясини оширишга олиб келган. Бунда: FURIN – атеросклероз механизмларига мойилликни кучайтиради, FES эса – ҳужайра ўсиши ва адгезиясини назорат қилувчи асосий ген сифатида тавсифланган [29].

Асосий таҳрир (Base Editing – BE) ва прайм таҳрир (Prime Editing – PE) – геномни таҳрирлашнинг янги ва аниқ усуллари бўлиб, улар бир нуклеотидли полиморфизмларни (SNP) текшириш ва моделлаштириш имконини беради. Бу технологиялар ёрдамида тадқиқотчилар алоҳида нуклеотидларни тўғридан-тўғри ва аниқ йўналтирилган тарзда ўзгартириш орқали уларнинг функционал таъсирини чуқурроқ ўрганиш учун моделлар яратишлари мумкин [29]. Асосий таҳрир (BE) BE усулида тадқиқотчилар цитозин асоси редакторлари ёрдамида C>T, ёки аденин асоси редакторлари (ABE) орқали A > G транзицияларини киритиш орқали аниқ SNP вариантларига мос келувчи геном локусларини ўзгартириш имконига эга бўладилар [39]. Масалан, rs12906125 локусига ABE механизми орқали гомозигот риск генотиби (G/G) киритилиб, сабабчи генни аниқлаш мақсадида текширув ўтказилган. Натижада ўсма некрози омили α (α -H2O α) стимуляциясига сабаб FES гени учун генотипга боғлиқ экани, ammo FURIN фаоллиги ўзгармагани аниқланган. Бу эса FES генини эҳтимоллий сабабчи ген сифатида белгилайди [29]. Прайм таҳрир (PE) PE технологияси BE усулига нисбатан жуфт асосларини таҳрирлашда янада самарали ва мослашувчан бўлиб, барча 12 турдаги нуклеотид модификацияларини амалга ошириш имконини беради. Бу усулда прайм-редакторга йўналтирилган

махсус РНК (pegRNA) керак бўлади, у редакторни аниқ геном мақсадига йўналтиради [48]. Шу билан бирга, BE усулларига нисбатан катта салоҳиятга эга бўлишига қарамай, PE ҳозирча ЮИК билан боғлиқ вариантларни функционал тадқиқотларида ишлатилмаган. Бу технология ҳали нисбатан янги бўлгани сабабли, у оптималлаштириш жараёнини талаб қилади. Ҳозирда тадқиқотчилар мавжуд техник қийинчиликларни бартараф этиш ва PEни геном таҳрирлашда етакчи усулга айлантириш устида иш олиб боришмоқда [40].

ЮИК бўйича GWAS мета-таҳлилларининг кўпайиши ва геном таҳрирлаш каби функционал вариантларни ўрганиш усуллариининг такомиллашиши натижасида илмий диққат-эътибор эндиликда GWAS натижаларини янги терапевтик воситалар яратишда қандай самарали қўллаш мумкинлигига қаратилмоқда. Атероген белгилари, масалан, паст зичликдаги липопротеинлар (ЛПНП-холестерин) даражасини камайтириш каби ҳолатлар оддий қон таҳлиллари асосида нисбатан осон даволаниши мумкин бўлса, томир жараёнлари билан боғлиқ молекуляр белгиларни аниқлаш ва даволаш анча қийин бўлади. Баъзи генетик вариантлар ангиогенез ёки қон томир морфологиясига қарши йўналган турлича (ҳатто қарама-қарши) таъсирга эга бўлиши мумкин. Шу сабабли, эҳтимол, ЮИК билан боғлиқ томир шикастланиш даражасини баҳолаш учун полиген риск кўрсаткичлари ишлаб чиқиши мақсадга мувофиқ бўлади. Геном таҳлиллари ва қон томир силлиқ мушак ҳужайралари панеллари асосида eQTL, сплайсинг QTL ва ҳужайра хулқ-атвори таҳлиллари (пролиферация, миграция, апоптоз) орқали 84 та генни аниқлади, уларнинг eQTL сигналлари ЮИК сигналлари билан коллокализация қилган [32]. Бу генлар силлиқ мушак ҳужайраларининг хусусиятига тахминан 6 % бирлашган полиген таъсир кўрсатган. Улардан 38 та ген потенциал дори мўлжаллари сифатида аниқланди, жумладан TGFβ/BMP сигнал йўли генлари (TGFB1, SMAD3, BMP1 ва BMPR2) ҳам бор, бу эса қон томир терапияси учун янги имкониятлар мавжудлигини кўрсатади. Ангиогенез ва ишемик жараёнлар VEGFA ва FLT1 каби ЮИК генлари касалликнинг бошланиши ва ривожланиши билан аниқ боғлиқ экани исботланган.

Шу билан бирга, ангиоген омилларининг атеросклероз патологиясига қандай таъсир кўрсатиши тўлиқ ўрганилмаган. Эҳтимол, пилакча ичидаги ангиогенез яллиғланиш ҳужайраларининг кириб келишига ёрдам бериб, пилакчаларнинг ёрилиб кетиш хавфини оширар. Бироқ бошқа тарафдан, ангиогенез ишемияга учраган миокардда реваскуляризация (қон таъминотини тиклаш) жараёнини рағбатлантириши ҳам сир эмас [33]. Афсуски, ҳозиргача ангиогенез йўллариини стандарт терапияда қўллаш самарали натижа бермаган. Масалан, онкологик беморларда VEGFни ингибиция қилувчи моноклонал антитаначалар (Авастин) билан ўтказилган клиник синовлар тромбоземболия, миокард инфаркти ва чуқур веналар тромбози хавфини оширганини кўрсатган [24]. Шунга қарамай, ангиоген нишон ҳақидаги чуқурроқ билимлар ва инсоннинг генетик фонида асосланган персоналлаштирилган терапевтик ёндашувлар бу йўналишда янги имкониятларни очиши мумкин. Янги васкуляр нишонлар ва келажак йўналишлар GWAS тадқиқотлари қон томир функцияси билан боғлиқ бир қатор йўллари аниқлади, улар терапия учун альтернатив йўналишлар таклиф қилиши мумкин. Шундай локуслардан бири – DNX38, у эндотелий ҳужайраларининг вақтидан олдин қариши билан боғлиқ деб ҳисобланади [29]. Маълумки, қариш жараёни атеросклероз ривожланишида муҳим роль ўйнайди, чунки эскирган ҳужайралар атеросклеротик томирларда тўпланади [45]. Сенолитик препаратлар билан олиб борилган сичқонлардаги тадқиқотлар атерогенез ривожланишини секинлаштирганини, яъни сенесцент ҳужайраларни йўқотиш касалликка қарши самарали бўлиши мумкинлигини кўрсатган [46]. ЮИКни даволаш учун янги васкуляр нишонларни ўрганиш ишлари давом этаётган бир пайтда, шунга мос мақсадли терапия воситаларини яратиш усуллариини ишлаб чиқиш зарурати ҳам ортмоқда. Бунда моноклонал антитаналар, антисмисли олигонуклеотидлар ва CRISPR асосидаги РНК йўналтирилган усуллар катта аҳамият касб этади. Шу билан бирга, GWAS тадқиқотлари кенгайиб боргани сари ва турли популяцияларда ўрганилаётганлиги сабабли, ЮИК учун янги, генетик жиҳатдан аниқ йўналтирилган терапевтик усулларни ишлаб чиқиш истиқболлари жуда реал тус олмоқда.

Хулоса. ЮИКни даволаш ёки олдини олишнинг янги усуллариини топиш учун, унинг патогенез асосида ётган мураккаб механизмларни тўлиқ англаш зарур. GWAS шуни тасдиқладики, липид алмашинуви каби маълум йўллар асосий терапевтик нишонлар ҳисобланади. Шу билан бирга, у касаллик ривожланишида иштирок этиши мумкин бўлган бир қатор янги ва турли механизмларни ҳам аниқлаб берди. GWAS орқали аниқланган кўплаб локусларнинг васкуляр йўллардаги роли ҳали тўлиқ ўрганилмаган. Бироқ катта популяцион когорталар ва айрим тузилган жамоалар иштирокида олиб борилаётган тадқиқотлар орқали томир жараёнлари ва ҳужайра турларига хос локусларни аниқлаш имкони пайдо бўлмоқда. Шу билан бирга, геном таҳрирлаш каби илғор молекуляр усуллар

ва MPRA каби юкори самарали технологиялар, функционал вариантларни кенг миқёсда аниқлаш имконини бериб, GWAS натижаларини функционал жиҳатдан тавсифлаш жараёнини тезлаштириши аниқ. Кенг қамровли маълумотлар тўпламларининг (транскриптомика, протеомика ва яқка ҳужайра таҳлиллари) ортиб бориши билан, GWAS сигналларини янги терапевтик воситаларга айлантириш яқин келажакда ЮИКнинг геном тадқиқотларидаги асосий йўналишларидан бирига айланиши янги йўналишларни очиб беради.

АДАБИЁТЛАР

1. Gallagher M.D., Chen-Plotkin A.S. The Post-GWAS Era: From Association to Function. *Am. J. Hum. Genet.* 2018. Vol. 102. P. 717–730.
2. Claringbould A., Zaugg J.B. Enhancers in disease: Molecular basis and emerging treatment strategies. *Trends Mol. Med.* 2021. Vol. 27. P. 1060–1073.
3. Gupta R.M., Schnitzler G.R., Fang S., Lee-Kim V.S., Barry A. Multiomic Analysis and CRISPR Perturbation Screens Identify Endothelial Cell Programs and Novel Therapeutic Targets for Coronary Artery Disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2023. Vol. 43. P. 600–608.
4. Ishigaki K., Akiyama M., Kanai M., Takahashi A., Kawakami E., Sugishita H., Sakaue S., Matoba N., Low S.-K., Okada Y. et al. Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases. *Nat. Genet.* 2020. Vol. 52. P. 669–679.
5. Aragam K.G., Jiang T., Goel A., Kanoni S., Wolkfod B.N., Atri D.S., Weeks E.M., Wang M., Hindy G., Zhou W., et al. Discovery and systematic characterization of risk variants and genes for coronary artery disease in over a million participants. *Nat. Genet.* 2022. Vol. 54. P. 1803–1815.
6. Tcheandjieu C., Zhu X., Hilliard A.T., Clarke S.L., Napolioni V., Ma S., Lee K.M., Fang H., Chen F., Lu Y.; et al. Large-scale genome-wide association study of coronary artery disease in genetically diverse populations. *Nat. Med.* 2022. Vol. 28. P. 1679–1692.
7. McPherson R., Pertsemlidis A., Kavaslar N., Stewart A., Roberts R., Cox D.R., Hinds D.A., Pennacchio L.A., Tybjaerg-Hansen A., Folsom A.R., et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science* 2007. Vol. 316. P. 1488–1491.
8. Samani N.J., Erdmann J., Hall A.S., Hengstenberg C., Mangino M., Mayer B., Dixon R.J., Meitinger T., Braund P., Wichmann H.E. et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 443–453.
9. Kral B.G., Mathias R.A., Suktitipat B., Ruczinski I., Vaidya D., Yanek L.R., Quyyumi A.A., Patel R.S., Zafari A.M.; Vaccarino V. et al. A common variant in the CDKN2B gene on chromosome 9p21 protects against coronary artery disease in Americans of African ancestry. *J. Hum. Genet.* 2011. Vol. 56, 224–229.
10. Schunkert H., König I.R., Kathiresan S., Reilly M.P., Assimes T.L., Holm H., Preuss M., Stewart A.F., Barbalic M., Gieger C. et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat. Genet.* 2011. Vol. 43. P. 333–338.
11. Peden J.F., Hopewell J.C., Saleheen D., Chambers J.C., Hager J., Soranzo N., Collins R., Danesh J., Elliott P., Farrall M. et al. A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. *Nat. Genet.* 2011. Vol. 43. P. 339–344.
12. Deloukas P., Kanoni S., Willenborg C., Farrall M., Assimes T.L., Thompson J.R., Ingelsson E., Saleheen D., Erdmann J., Goldstein B.A. et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat. Genet.* 2013. Vol. 45. P. 25–33.
13. Nikpay M., Goel A., Won H.H., Hall L.M., Willenborg C., Kanoni S., Saleheen D., Kyriakou T., Nelson C.P., Hopewell J.C. et al. A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat. Genet.* 2015. Vol. 47. P. 1121–1130.
14. Nelson C.P., Goel A., Butterworth A.S., Kanoni S., Webb T.R., Marouli E., Zeng L., Ntalla I., Lai F.Y.; Hopewell J.C.; et al. Association analyses based on false discovery rate implicate new loci for coronary artery disease. *Nat. Genet.* 2017. Vol. 49. P. 1385–1391.
15. Howson J.M.M., Zhao W., Barnes D.R., Ho W.K., Young R., Paul D.S., Waite L.L., Freitag D.F., Fauman E.B., Salfati E.L. et al. Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms. *Nat. Genet.* 2017. Vol. 49. P. 1113–1119.

16. van der Harst P., Verweij N. Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease. *Circ. Res.* 2018. Vol. 122. P. 433–443.
17. Tan V.Y., Timpson N.J. The UK Biobank: A Shining Example of Genome-Wide Association Study Science with the Power to Detect the Murky Complications of Real-World Epidemiology. *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2022. Vol. 23. P. 569–589.
18. Gaziano J.M., Concato J., Brophy M., Fiore L., Pyarajan S., Breeling J., Whitbourne S., Deen J., Shannon C., Humphries D. et al. Million Veteran Program: A mega-biobank to study genetic influences on health and disease. *J. Clin. Epidemiol.* 2016. Vol. 70. P. 214–223.
19. Webb T.R., Erdmann J., Stirrups K.E., Stitzel N.O., Masca N.G., Jansen H., Kanoni S., Nelson C.P., Ferrario P.G., König I.R. et al. Systematic Evaluation of Pleiotropy Identifies 6 Further Loci Associated with Coronary Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 69. P. 823–836.
20. Kim H.-J., Cheng P., Travisano S., Weldy C., Monteiro J.P., Kundu R., Nguyen T., Sharma D., Shi H., Lin Y. et al. Molecular mechanisms of coronary artery disease risk at the PDGFD locus. *Nat. Commun.* 2023. Vol. 14. P. 847.
21. Cahill P.A., Redmond E.M. Vascular endothelium—Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis* 2016, 248, 97–109.
22. Gimbrone M.A., Jr., Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016. Vol. 118. P. 620–636.
23. Wunnemann, F.; Fotsing Tadjó, T.; Beaudoin, M.; Lalonde, S.; Lo, K.S.; Kleinstiver, B.P.; Lettre, G. Multimodal CRISPR perturbations of GWAS loci associated with coronary artery disease in vascular endothelial cells. *PLoS Genet.* 2023. Vol. 19. e1010680.
24. Xu S., Xu Y., Liu P., Zhang S., Liu H., Slavin S., Kumar S., Koroleva M., Luo J., Wu X. et al. The novel coronary artery disease risk gene JCAD/KIAA1462 promotes endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 2019. Vol. 40. P. 2398–2408.
25. Lalonde S., Codina-Fauteux V.A., de Bellefon S.M., Leblanc F., Beaudoin M., Simon M.M., Dali R., Kwan T., Lo K.S., Pastinen T. et al. Integrative analysis of vascular endothelial cell genomic features identifies AIDA as a coronary artery disease candidate gene. *Genome Biol.* 2019. Vol. 20. P. 133.
26. Krause M.D., Huang R.T., Wu D., Shentu T.P., Harrison D.L., Whalen M.B., Stolze L.K., Di Rienzo A., Moskowitz I.P., Civelek M. et al. Genetic variant at coronary artery disease and ischemic stroke locus 1p32.2 regulates endothelial responses to hemodynamics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2018. P. 115, E11349–E11358.
27. Erdmann J., Willenborg C., Nahrstaedt J., Preuss M., König I.R., Baumert J., Linsel-Nitschke P., Gieger C., Tennstedt S., Belcredi P. et al. Genome-wide association study identifies a new locus for coronary artery disease on chromosome 10p11.23. *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 32. P. 158–168.
28. Wu C.; Huang R.T., Kuo C.H., Kumar S., Kim C.W., Lin Y.C., Chen Y.J., Birukova A., Birukov K.G., Dulin N.O. et al. Mechanosensitive PPAP2B Regulates Endothelial Responses to Atherorelevant Hemodynamic Forces. *Circ. Res.* 2015. Vol. 117, e41–e53.
29. Davies P.F., Civelek M., Fang Y., Fleming I. The atherosusceptible endothelium: Endothelial phenotypes in complex haemodynamic shear stress regions in vivo. *Cardiovasc. Res.* 2013. Vol. 99. P. 315–327.
30. Tchantchou F.G.M., Falcone D., Shea T.B. S-adenosylmethionine mediates glutathione efficacy by increasing glutathione S-transferase activity: Implications for S-adenosyl methionine as a neuroprotective dietary supplement. *J. Alzheimers Dis.* 2008. Vol. 14. P. 323–328.
31. Harris T.J., Tepass U. Adherens junctions: From molecules to morphogenesis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010. Vol. 11. P. 502–514.
32. Kaufmann U., Zuppinger C., Waibler Z., Rudiger M., Urbich C., Martin B., Jockusch B.M., Eppenberger H., Starzinski-Powitz A. The armadillo repeat region targets ARVCF to cadherin-based cellular junctions. *J. Cell Sci.* 2000. Vol. 113. P. 4121–4135.
33. Wei P., Milbauer L.C., Enenstein J., Nguyen J., Pan W., Hebbel R.P. Differential endothelial cell gene expression by African Americans versus Caucasian Americans: A possible contribution to health disparity in vascular disease and cancer. *BMC Med.* 2011. Vol. 9. P. 2.
34. Hanley P.J., Xu Y., Kronlage M., Grobe K., Schon P., Song J., Sorokin L., Schwab A., Bahler M. Motorized RhoGAP myosin IXb (Myo9b) controls cell shape and motility. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010. Vol. 107, 12145–12150.

35. Yang X., Yang W., McVey D.G., Zhao G., Hu J., Poston R.N., Ren M., Willeit K., Coassin S., Willeit J. et al. FURIN Expression in Vascular Endothelial Cells Is Modulated by a Coronary Artery Disease-Associated Genetic Variant and Influences Monocyte Transendothelial Migration. *J. Am. Heart Assoc.* 2020. Vol. 9, e014333.
36. Stolze L.K., Conklin A.C., Whalen M.B., Rodríguez M.L., Öunap K.; Selvarajan I., Toropainen A., Örd T., Li, J., Eshghi A. et al. Systems Genetics in Human Endothelial Cells Identifies Non-coding Variants Modifying Enhancers, Expression, and Complex Disease Traits. *Am. J. Hum. Genet.* 2020. Vol. 106. P. 748–763.
37. Karamanavi E., McVey D.G., van der Laan S.W., Stanczyk P.J., Morris G.E., Wang Y., Yang W., Chan K., Poston R.N., Luo J. et al. The FES Gene at the 15q26 Coronary-Artery-Disease Locus Inhibits Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2022. Vol. 131. P. 1004–1017.
38. Bennett M.R., Sinha S., Owens G.K. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ. Res.* 2016. Vol. 118. P. 692–702.
39. Wirka R.C., Wagh D., Paik, D.T., Pjanic M., Nguyen T., Miller C.L., Kundu R., Nagao M., Collier J., Koyano T.K. et al. Atheroprotective roles of smooth muscle cell phenotypic modulation and the TCF21 disease gene as revealed by single-cell analysis. *Nat. Med.* 2019. Vol. 25. P. 1280–1289.
40. Pan H., Xue C., Auerbach B.J., Fan J., Bashore A.C., Cui J., Yang D.Y., Trignano S.B., Liu W., Shi J., et al. Single-Cell Genomics Reveals a Novel Cell State During Smooth Muscle Cell Phenotypic Switching and Potential Therapeutic Targets for Atherosclerosis in Mouse and Human. *Circulation.* 2020. Vol. 142. P. 2060–2075.
41. Depuydt M.A.C., Prange K.H.M., Slenders L., Örd T., Elbersen D., Boltjes A., de Jager, S.C.A., Asselbergs F.W., de Borst G.J., Aavik E. et al. Microanatomy of the Human Atherosclerotic Plaque by Single-Cell Transcriptomics. *Circ. Res.* 2020. Vol. 127. P. 1437–1455.
42. Frisantiene, A.; Philippova, M.; Erne, P.; Resink, T.J. Smooth muscle cell-driven vascular diseases and molecular mechanisms of VSMC plasticity. *Cell Signal.* 2018. Vol. 52. P. 48–64.
43. Cheng P., Wirka R.C., Shoa Clarke L., Zhao Q., Kundu R., Nguyen T., Nair S., Sharma D., Kim H.J., Shi H. et al. ZEB2 Shapes the Epigenetic Landscape of Atherosclerosis. *Circulation.* 2022. Vol. 145. P. 469–485.
44. Miller C.L., Pjanic M., Wang T., Nguyen T., Cohain A., Lee J.D., Perisic L., Hedin U., Kundu R.K., Majmudar D., et al. Integrative functional genomics identifies regulatory mechanisms at coronary artery disease loci. *Nat. Commun.* 2016. Vol. 7. P. 12092.
45. Aherrahrou R., Lue D., Perry R.N., Abera Y.T., Khan M.D., Soh J.Y., Örd T., Singha P., Yang Q., Gilani H. et al. Genetic Regulation of SMC Gene Expression and Splicing Predict Causal CAD Genes. *Circ. Res.* 2023. Vol. 132. P. 323–338.
46. McAfee J.C., Bell J.L., Krupa O., Matoba N., Stein J.L., Won H. Focus on your locus with a massively parallel reporter assay. *J. Neurodev. Disord.* 2022. Vol. 14. P. 50.
47. Griesemer D., Xue J.R., Reilly S.K., Ulirsch J.C., Kukreja K., Davis J.R., Kanai M., Yang D.K., Butts J.C., Guney M.H. et al. Genome-wide functional screen of 3'UTR variants uncovers causal variants for human disease and evolution. *Cell.* 2021. Vol. 184. P. 5247–5260.e19.
48. Myint L., Wang R., Boukas L., Hansen K.D., Goff L.A., Avramopoulos D. A screen of 1049 schizophrenia and 30 Alzheimer's-associated variants for regulatory potential. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* 2020. Vol. 183. P. 61–73.
49. Zhao S., Hong C.K.Y., Myers C.A., Granas D.M., White M.A., Corbo J.C., Cohen B.A. A single-cell massively parallel reporter assay detects cell-type-specific gene regulation. *Nat. Genet.* 2023. P. 55, 346–354.

ENDOTELIAL GLIKOKALIKS VA UNING ARTERIAL GIPERTONIYA BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA BUYRAK DISFUNKSIYASI RIVOJLANISHIDAGI ROLI (SHARH MAQOLA)

GADAYEV A.G., RAXIMOVA M.E., SALIXOVA M.F.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O'zbekiston

РЕЗЮМЕ

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ГЛИКОКАЛИКС И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Гадаев А.Г., Рахимова М.Э., Салихова М.Ф.

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Артериальная гипертензия является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний, которые входят в топ-10 самых распространенных причин смерти населения во всем мире. Артериальная гипертензия может быть как причиной, так и следствием патологии почек. В обзоре рассматривается современное понимание роли эндотелиального гликокаликса в патогенезе дисфункции почек при гипертонической болезни. Эндотелиальный гликокаликс является лабильной надклеточной структурой, состав которой меняется под влиянием повреждающих факторов. Своевременная диагностика его повреждения с использованием современных методов диагностики открывает возможности для раннего выявления субклинической почечной дисфункции и подбора соответствующего лечения. Подчеркивается значение эндотелиального гликокаликса как регулятора сосудистой проницаемости, гомеостаза и воспаления. Обсуждаются механизмы его повреждения при гипертонической болезни, включая окислительный стресс, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, воспалительные цитокины и shear-stress.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелиальный гликокаликс, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек, дисфункция почек, эндотелиальная дисфункция.

SUMMARY

ENDOTHELIAL GLYCOCALYX AND ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT OF RENAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Gadaev A.G., Rakhimova M.E., Salikhova M.F.

Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

Arterial hypertension is a leading risk factor for cardiovascular, cerebrovascular, and kidney diseases, which are among the top 10 most common causes of death worldwide. Arterial hypertension can be both a cause and a consequence of kidney pathology. The review examines the modern understanding of the role of endothelial glycocalyx in the pathogenesis of renal dysfunction in hypertension. Endothelial glycocalyx is a labile suprasellular structure, the composition of which changes under the influence of damaging factors. Timely diagnosis of its damage using modern diagnostic methods opens up opportunities for early detection of subclinical renal dysfunction and appropriate treatment. The importance of endothelial glycocalyx as a regulator of vascular permeability, homeostasis, and inflammation is emphasized. The mechanisms of its damage in hypertension, including oxidative stress, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, inflammatory cytokines, and shear stress, are discussed.

Keywords: arterial hypertension, endothelial glycocalyx, hypertensive disease, chronic kidney disease, kidney dysfunction, endothelial dysfunction.

XULOSA

ENDOTELIAL GLIKOKALIKS VA UNING ARTERIAL GIPERTONIYA BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA BUYRAK DISFUNKSIYASI RIVOJLANISHIDAGI ROLI

Gadayev A.G., Raximova M.E., Salixova M.F.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O'zbekiston

Arterial gipertenziya yurak-qon tomir, serebrovaskulyar va buyrak kasalliklari rivojlanishining yetakchi xavf omili bo'lib, butun dunyo bo'ylab aholi o'limining eng keng tarqalgan sabablari o'ntaligiga kiradi. Arterial gipertenziya buyrak patologiyasining sababi ham, oqibati ham bo'lishi mumkin. Sharhda

gipertoniya kasalligida buyrak disfunktsiyasi patogenezida endotelial glikokaliksning roli haqidagi zamonaviy tushunchalar ko'rib chiqilgan. Endotelial glikokaliks labil hujayra usti tuzilmasi bo'lib, uning tarkibi shikastlovchi omillar ta'sirida o'zgaradi. Zamonaviy diagnostika usullaridan foydalangan holda uning shikastlanishini o'z vaqtida tashxislash subklinik buyrak disfunktsiyasini erta aniqlash va tegishli davolashni tanlash imkoniyatlarini ochadi. Endotelial glikokaliksning qon tomir o'tkazuvchanligi, gomeostaz va yallig'lanish regulyatori sifatidagi ahamiyati ta'kidlanadi. Gipertoniya kasalligida uning shikastlanish mexanizmlari, shu jumladan oksidlanish stressi, renin-angiotenzin-aldosteron tizimining faollashuvi, yallig'lanish sitokinlari va siljish stressi muhokama qilinadi.

Kalit so'zlar: arterial gipertenziya, endotelial glikokaliks, gipertoniya kasalligi, surunkali buyrak kasalligi, buyrak disfunktsiyasi, endotelial disfunktsiya.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) остаётся одной из наиболее серьёзных проблем современного здравоохранения и рассматривается как ведущий модифицируемый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений, инсультов и нарушений функции почек. Это заболевание может как провоцировать, так и усугублять течение хронической болезни почек (ХБП), которой страдает около 10–15 % населения, причём её распространённость продолжает неуклонно увеличиваться [5, 6, 20]. Согласно данным KDIGO (2021), примерно у половины пациентов с ХБП в анамнезе выявляется АГ [6, 10]. Продолжительное течение гипертонической болезни (ГБ) способствует формированию нефроангиосклероза, снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и ускоренному развитию хронической почечной недостаточности [5, 10]. Эпидемиологические исследования показывают, что у больных с ХБП АГ встречается значительно чаще, чем в общей популяции: 67–71 % таких пациентов имеют повышенное давление, а среди пожилых лиц этот показатель достигает 82 %. На поздних стадиях ХБП артериальная гипертензия фиксируется почти у 90 % больных [10, 16, 17].

Несмотря на то, что этиологические механизмы АГ изучены не полностью, основным патогенетическим звеном её развития и прогрессирования признана эндотелиальная дисфункция. Эндотелий, присутствующий во всех органах-мишенях, выполняет широкий спектр функций: воспринимает химические и механические стимулы через рецепторные структуры, синтезирует биологически активные вещества, регулирует сосудистый тонус, проницаемость и контролирует взаимодействие форменных элементов крови со стенкой сосуда [3]. Важнейшей структурой, обеспечивающей микроциркуляцию и барьерные свойства эндотелия, считается эндотелиальный гликокаликс. Его повреждение расценивается как пусковой механизм, инициирующий воспалительные, тромботические и фибротические процессы, включая поражение почечной ткани [13, 19].

Целью настоящего обзора является систематизация современных представлений о роли эндотелиального гликокаликса в развитии почечной дисфункции при гипертонической болезни с учётом последних клинических рекомендаций и международных исследований.

Основная часть. Эндотелиальный гликокаликс представляет собой сложный полианионный конгломерат, включающий углеводно-липидные и углеводно-белковые комплексы, а также полисахариды, формирующие пространственную трёхмерную сеть на люминальной стороне эндотелиальной клетки. Эта структура является неотъемлемой частью её рецепторного аппарата [9, 12, 19, 20]. Установлено, что гликокаликс обладает выраженным отрицательным зарядом и состоит преимущественно из мембранных гликопротеинов, протеогликанов и гликозаминогликанов. Углеводные цепи этих молекул встроены в матрикс посредством нековалентных связей и обогащены сульфатированными и сialiнованными остатками [11]. Толщина слоя варьирует в пределах 0,2–4,5 мкм, что зависит от диаметра сосудов и физиологического состояния организма [18].

Исследования последних лет подтверждают, что способность эндотелия контролировать гомеостаз в сосудистом русле напрямую определяется сохранностью гликокаликса. Его состав и организация существенно различаются при нормальных и патологических состояниях. В физиологических условиях гликокаликс является динамичным образованием, постоянно взаимодействующим с кровотоком и обновляющимся за счёт ферментативных процессов, поддерживающих оптимальную толщину слоя [3, 11]. При воздействии повреждающих факторов наблюдается деградация структуры, уменьшение толщины и экспозиция функциональных групп гликанов, которые в норме скрыты [4].

По структурным особенностям гликокаликс условно подразделяют на внутренний и наружный слои. Внутренний формируют мембранные протеогликаны с прикреплёнными гликозаминогликанами, тогда как наружный, помимо концов протеогликанов и цепей гликозаминогликанов, включает свободные молекулы – перлекан, бигликан, различные плазменные белки, ферменты, цитокины,

липопротеины, аминокислоты, воду и другие компоненты, удерживаемые нековалентными взаимодействиями [1, 2, 7, 9].

Гликозаминогликаны представляют собой линейные полидисперсные полисахариды, состоящие из повторяющихся дисахаридных блоков. Различные их комбинации формируют такие типы, как гепарансульфат, хондроитинсульфат и гиалуроновая кислота/гиалуронат. Эти цепи, прочно связываясь с белковыми компонентами эндотелиальных клеток, образуют протеоглики – синдеканы и глипиканы [11, 14]. Основная функция данных молекул заключается в передаче сигналов из внеклеточной среды в клетку. Кроме того, важным элементом гликокаликса являются мембранные гликопротеины, включающие короткие олигосахаридные цепи. Ключевыми из них выступают селектины, интегрины и представители суперсемейства иммуноглобулинов [2, 4, 9, 12]. Благодаря такому составу и расположению на границе между кровью и сосудистой стенкой эндотелиальный гликокаликс выполняет ряд важных функций. Основные функции эндотелиального гликокаликса включают:

барьерную – препятствует чрезмерному прохождению белков и жидкости через сосудистую стенку, поддерживая стабильность межклеточной среды [8].

механорецепторную – обеспечивает восприятие и трансляцию механических стимулов, включая сдвиговое напряжение (shear-stress), к эндотелиальным клеткам [18].

антикоагулянтную и противовоспалительную – участвует в регуляции гемостаза за счёт взаимодействия с антитромбином III и ингибиторами тканевого фактора, а также уменьшает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов [13].

регуляторную – контролирует взаимодействие с вазоактивными агентами, такими как оксид азота (NO), эндотелин и другие медиаторы сосудистого тонуса [3].

Разрушение или модификация структуры гликокаликса под влиянием гипергликемии, гиперлипидемии, воспалительных медиаторов, активных форм кислорода и низкого уровня сдвигового напряжения приводит к утрате его защитных свойств. Эти изменения рассматриваются как ключевой фактор в развитии сосудистых заболеваний. В частности, нарушение целостности эндотелиального гликокаликса считается ранним этапом атеротромботического процесса, клинические проявления которого остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации пациентов [2, 17]. Истончение слоя гликокаликса вследствие «шелушивания» снижает чувствительность эндотелиальных клеток к механическим стимулам. Это проявляется в том, что нагрузка от shear-stress воздействует непосредственно на апикальную мембрану, что ведёт к угнетению продукции эндогенного NO и, как следствие, повышению артериального давления [3, 4]. Особенно значимы такие изменения при длительно текущей гипертонии, когда хроническое повышение давления повреждает микрососуды и снижает защитную функцию клубочкового фильтра [9, 19]. При устойчивой артериальной гипертензии механическое напряжение на сосудистую стенку возрастает, гемодинамическая стабильность нарушается, активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система, что ускоряет деградацию компонентов гликокаликса [13].

Ключевыми звеньями повреждения эндотелиального гликокаликса при гипертонической болезни считаются:

окислительный стресс, возникающий под влиянием гипоксии, гипергликемии и активации NADPH-оксидазы, приводит к распаду гликозаминогликанов [19];

воспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6)) активируют металлопротеиназы, расщепляющие такие компоненты, как синдекан-1 и гиалуроновая кислота [8, 10];

активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует высвобождению ангиотензина II, который усиливает образование супероксидов и провоспалительных молекул [18];

дефицит оксида азота (NO) и уменьшение его биодоступности усугубляют вазоконстрикцию и снижают защитный потенциал эндотелия [12].

С клинической точки зрения наиболее информативным маркером разрушения гликокаликса считается **синдекан-1**: повышение его концентрации в плазме крови прямо связано с выраженностью деградации эндотелиального слоя и уровнем артериального давления у пациентов с АГ [19]. Дополнительными признаками повреждения структуры служит увеличение содержания гиалуроновой кислоты и гепарансульфата в моче и сыворотке [12].

Разрушение гликокаликса имеет серьёзные патофизиологические последствия. Оно сопровождается ростом сосудистой проницаемости, формированием интерстициальных отёков, акти-

вазией воспалительных процессов, нарушением контроля сосудистого тонуса и склонностью к гиперкоагуляции. Эти изменения способствуют повреждению интимы, её гиперплазии и образованию атероматозных бляшек, что ускоряет прогрессирование гипертензии. В исследовании I. Ikonomidis и соавт. было показано, что у пациентов с впервые выявленной АГ уменьшение толщины гликокаликса ассоциируется с ростом центрального систолического давления, увеличением скорости пульсовой волны и снижением коронарного резерва, зависящего от продукции NO. Эти факты подтверждают патогенетическую значимость гликокаликса при ГБ [4, 9]. Более того, истончение гликокаликса тесно связано с повышенной жёсткостью артерий, уменьшением коронарного кровотока и нарушением продольной деформации миокарда левого желудочка. Это отражает общую патогенетическую взаимосвязь между дисфункцией сосудов и сердца при АГ [3, 5, 17, 18].

Особенно важно, что деградация эндотелиального гликокаликса предшествует выраженным морфологическим изменениям в клубочках и может рассматриваться как ранний индикатор субклинической нефропатии [12, 17]. Почки, благодаря развитой микроциркуляторной сети и высокой интенсивности трансапиллярного обмена, являются одним из наиболее уязвимых органов-мишеней при гипертензии. Повреждение гликокаликса в области фенестрированного эндотелия клубочков приводит к нарушению селективности фильтрационного барьера [19].

Ключевые патологические механизмы, связывающие гипертензию с повреждением почек, включают:

утрата барьерной функции клубочкового фильтра, при которой альбумин и другие белки плазмы начинают проникать через гломерулярную мембрану. Это приводит к развитию микроальбуминурии, рассматриваемой как один из наиболее ранних признаков хронической болезни почек [16];

нарушение функции подоцитов, в результате чего страдает взаимодействие между ними и эндотелием. Этот процесс активирует фибротические сигнальные пути, включая β -трансформирующий фактор роста, что ускоряет формирование склеротических изменений [12];

активация локального воспаления, связанная со снижением противовоспалительных и антикоагулянтных свойств гликокаликса. Это способствует инфильтрации макрофагов, усилению продукции провоспалительных цитокинов и вовлечению интерстициальной ткани [10, 13];

снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которое вызывает ремоделирование клубочков, уменьшение числа перитубулярных капилляров и дальнейшее ослабление фильтрационной функции почек [19].

Исследования показали, что уровень альбуминурии тесно связан с концентрацией в плазме синдекана-1, гиалуроновой кислоты и гепарансульфата [19]. Эти молекулы можно рассматривать как перспективные биомаркёры раннего выявления почечного поражения у пациентов с артериальной гипертензией, ещё до выраженного повышения креатинина или значительного снижения СКФ.

Таким образом, эндотелиальный гликокаликс выступает ключевым медиатором между системной гипертензией и нарушением почечной функции.

Выводы. Эндотелиальный гликокаликс является центральным звеном в развитии нефропатии у больных с гипертонической болезнью. Его повреждение сопровождается утратой барьерной, противовоспалительной и антикоагулянтной активности эндотелия, что ведёт к росту сосудистой проницаемости, развитию микроальбуминурии, активации подоцитов и запуску фиброзных процессов. Разрушение структуры гликокаликса связано с воздействием механического и окислительного стресса, воспалительных реакций и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

В норме гликокаликс выполняет защитную роль, блокируя патологические межклеточные взаимодействия. Его деградация или перестройка в более «открытую» сеть под действием ферментов, цитокинов, ишемии и реперфузии способствует усилению контакта эндотелия с клеточными элементами крови. На основании накопленных данных можно утверждать, что функции эндотелиальных клеток невозможно рассматривать без учёта состояния гликокаликса, поскольку именно его изменения определяют как внутриклеточные процессы, так и системные сосудистые реакции.

Эндотелиальный гликокаликс является лабильным надклеточным образованием, структура и состав которого подвержены влиянию повреждающих факторов. Своевременное выявление его повреждения с помощью современных методов диагностики открывает возможности для раннего обнаружения субклинической почечной дисфункции и назначения своевременной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов Т.Д., Лазовская О.А., Шиманьски Д.А., Нестерович И.И., Шапорова Н.Л. Эндотелиальный гликокаликс: методы исследования и перспективы их применения при оценке дисфункции эндотелия. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. № 19(1). С. 5–16. Doi: 10,24884/1682-6655-2020–19-1-5–16.
2. Горшков А.Ю., Бойцов С.А. Эндотелиальный гликокаликс – потенциальный сосудистый биомаркер: диагностическая и терапевтическая мишень сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. № 14(6). С. 87–92 <http://dx.doi.org/10,15829/1728-8800-2015-6-87-92>.
3. Зиганшина М.М., Зиганшин А.Р., Халтурина Е.О., Баранов И.И. Артериальная гипертензия как следствие дисфункции эндотелиального гликокаликса: современный взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. № 21(9). С. 3316. doi:10,15829/1728-8800-2022-3316. EDN SIBLOD.
4. Зиганшина М.М., Павлович С.В. Новые подходы к профилактике и лечению артериальной гипертензии с позиции фармакологической коррекции эндотелиального гликокаликса: экспериментальные и клинические данные. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021. № 84(7). С. 26–36. doi:10,30906/0869-2092-2021-84-7-26-36.
5. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. И соавторы Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024. № 29(9). С. 6117. doi: 10,15829/1560-4071-2024-6117. EDN GUEWLU.
6. Чазова И.Е., Кисляк О.А., Подзолков В.И., Брагина А.Е., Сивакова О.А., Солнцева Т.Д., Елфимова Е.М., Валиева З.С., Фомин В.В., Миронова О.Ю. Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек: консенсус по ведению пациентов. Системные гипертензии. 2023. № 20(1). С. 5–19. <https://doi.org/10,38109/2075-082X-2023-1-5-19>.
7. Alphonsus C.S., Rodseth R.N. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. Anaesthesia. 2014. Vol. 69(7). P. 777–784.
8. Becker B.F., Chappell D., Jacob M. Endothelial glycocalyx and vascular permeability: mechanisms of shedding and protection. Thromb Haemost. 2010. Vol. 103(6). P. 1010–1016.
9. Ikonomidis I., Voumvourakis A., Makavos G., et al. Association of impaired endothelial glycocalyx with arterial stiffness, coronary microcirculatory dysfunction, and abnormal myocardial deformation in untreated hypertensives. J Clin Hypertens. 2018. Vol. 20(4). P. 672–679. doi:10,1111/jch.13236.,
10. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2021. Vol. 99(Suppl 1):S1–S87.
11. Kolářová H., Ambrůzová B., Svihálová Šindlerová L., et al. Modulation of endothelial glycocalyx structure under inflammatory conditions. Mediat Inflamm. 2014. 2014:694312. doi:10. 1155/2014/694312.
12. Kuwabara A., et al. Hyaluronic acid and heparan sulfate as biomarkers of endothelial glycocalyx damage in early diabetic nephropathy. Am J Med Sci. 2020. Vol. 360(6). P. 618–625.
13. Lipowsky H.H., Lescanic A. Shear-dependent shedding of the endothelial glycocalyx. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013. Vol. 305(5):H811–H820.
14. Sardu C., et al. Impact of diabetes mellitus on the clinical response to cardiac resynchronization therapy. Intern Emerg Med. 2017. Vol. 12(3). P. 329–338.
15. Sokologorskii S.V., et al. To restore a glycocalyx! Is there any opportunity? Anesteziologiya i Reanimatologiya. 2022. Vol. 1. P. 102–110. doi:10,17116/anaesthesiology 2022011102.
16. Townsend R.R., Taler S.J. Blood Pressure Management in CKD: A Review. Am J Kidney Dis. 2021. Vol. 77(6). P. 860–873. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2021. Vol. 99(Suppl 1):S1–S87.
17. Valika A., Peixoto A.J. Hypertension Management in Transition: From CKD to ESRD // Adv Chronic Kidney Dis. 2016. Vol. 23(4). P. 255–261. DOI: 10,1053/j.ackd.2016.02,002.
18. Williams B., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018. Vol. 39(33). P. 3021–3104.
19. Yilmaz G., et al. Syndecan-1: a biomarker of endothelial glycocalyx degradation in hypertensive patients. Hypertens Res. 2021. Vol. 44(1). P. 50–57.
20. Ziganshina M.M., Yarotskaya E.L., Sukhikh G.T., et al. Endothelial Dysfunction as a Consequence of Endothelial Glycocalyx Damage: A Role in the Pathogenesis of Preeclampsia. In: Lenasi H, ed. Endothelial Dysfunction – Old Concepts and New Challenges. IntechOpen, London. 2018. doi:10,5772/intechopen.75043.

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

РАСУЛОВА З.Д., ИБОДУЛЛОЕВ М.С.

*Военный медицинский институт Министерства обороны Вооруженных сил РУз,
Ташкент, Узбекистан*

XULOSA

METABOLIK ASSOSSIRLANGAN JIGARNING YOG'LI KASALLIGI MAVJUD BO'LGAN HARBIY XIZMATCHILARDA ATEROSKLEROZNING ERTA DIAGNOSTIKASI VA PROFILAKTIKASI

Rasulova Z.D., Ibodulloyev M.S.

O'zbekiston Respublikasi Qurolli Kuchlari Mudofaa vazirligi Harbiy-tibbiyot instituti, Toshkent, O'zbekiston

Metabolik asossirlangan jigarning yog'li kasalligi (MAJYK) metabolik sindromning jigar manifesti sifatida ko'riladi va uning mavjudligi yurak-qon tomir kasalliklari uchun alohida xavf omili hisoblanadi. MAJYK mavjud bemorlarda o'limning asosiy sababi aterosklerotik yurak-qon tomir kasalliklaridir – infarkt va insult. Shuning uchun, MAJYKda subklinik aterosklerozni erta aniqlash va o'z vaqtida yurak-qon tomir asoratlari profilaktika qilish aktual muammo bo'lib kelmoqda. Asosiy e'tiborni harbiy xizmatchilar, ya'ni aholining yosh va mehnatga layoqatli qatlami, qolaversa, salomatlik holati armiyaning jangovar tayyorgarligiga ta'sir ko'rsatuvchi harbiylarga qaratiladi.

Ushbu maqolada harbiy xizmatchilarda MAJYKning epidemiologiyasi, MAJYKning aterosklerozga bog'liqlik mexanizmlari patogenezi, aterosklerotik jarayon erta markerlari va ularni baholash usullari, profilaktik choralar hamda harbiy tibbiyot sharoitida ushbu kasallarni parvarishlashning o'ziga xos xususiyatlarining zamonaviy ma'lumotlari keltirilgan. Tahlil so'nggi o'tkazilgan tadqiqotlar, meta- analizlar, klinik tavsiyanomalar (PubMed, Scopus, eLibrary va b.)ga asoslangan bo'lib, ko'proq patofiziologik bog'liqliklar (insulinrezistentlik, surunkali yallig'lanish, endotelial disfunktsiya, sitokinlar va b) va harbiy tibbiy shifokorlarga amaliy ahamiyati jihatiga e'tibor qaratilgan.

Kalit so'zlar: metabolik bog'liq yog'li jigar kasalligi (MAFLD), subklinik ateroskleroz, dislipidemiya, endotelial disfunktsiya, steatogepatit, insulin qarshiligi.

SUMMARY

SUMMARYEARLY DIAGNOSIS AND PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS IN MILITARY PERSONNEL WITH METABOLICALLY ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE

Rasulova Z.D., Ibodulloev M.S.

Military Medical Institute of the Ministry of Defense of the Armed Forces of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is recognized as a hepatic manifestation of metabolic syndrome, and its presence is considered an independent risk factor for cardiovascular diseases. The main cause of death in patients with MAFLD is atherosclerotic cardiovascular complications, such as heart attacks and strokes. Therefore, the issue of early detection of subclinical atherosclerosis in MAFLD and timely prevention of cardiovascular complications is extremely relevant.

Special attention should be paid to military personnel, who are a relatively young and able-bodied category of the population whose health affects the army's readiness. The article discusses current data on the epidemiology of MAFLD in military personnel, the pathogenic mechanisms linking MAFLD to atherosclerosis, early markers of the atherosclerotic process, and methods for their assessment, as well as preventive measures and specific aspects of managing such patients in military medicine. The review is based on the latest research, meta-analyses, and clinical guidelines (PubMed, Scopus, e-Library, etc.), with a focus on pathophysiological relationships (insulin resistance, chronic inflammation, endothelial dysfunction, cytokines, etc.) and practical aspects for military medical doctors.

Keywords: Metabolically associated fatty liver disease (MAFLD), subclinical atherosclerosis, dyslipidemia, endothelial dysfunction, steatohepatitis, insulin resistance.

РЕЗЮМЕ

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА АТЕРОСКЛЕРОЗА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Расулова З.Д., Ибодуллоев М.С.

Военный медицинский институт Министерства обороны Вооруженных сил РУз, Ташкент, Узбекистан

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) признана печёночной манифестацией метаболического синдрома, и её наличие рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Главной причиной смерти пациентов с МАЗБП являются атеросклеротические сердечно-сосудистые осложнения – инфаркты и инсульты. Таким образом, проблема раннего выявления **субклинического атеросклероза** при МАЗБП и своевременной профилактики сердечно-сосудистых осложнений чрезвычайно актуальна.

Особого внимания заслуживают военнослужащие – относительно молодая и трудоспособная категория населения, от здоровья которой зависит боеготовность армии. В статье рассматриваются современные данные об эпидемиологии МАЗБП у военнослужащих, патогенетических механизмах связи МАЗБП с атеросклерозом, ранних маркерах атеросклеротического процесса и методах их оценки, а также профилактические меры и особенности ведения таких пациентов в условиях военной медицины. Обзор основан на данных последних исследований, мета-анализов и клинических рекомендаций (PubMed, Scopus, eLibrary и др.), с акцентом на патофизиологические взаимосвязи (инсулинорезистентность, хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, цитокины и др.) и практические аспекты для врачей военной медицины.

Ключевые слова: Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), субклинический атеросклероз, дислипидемия, эндотелиал дисфункция, стеатогепатит, инсулинорезистентность.

Эпидемиология. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) – самая распространённая хроническая патология печени, связанная с нарушениями обмена веществ[1,2]. Она характеризуется избыточным накоплением жира в гепатоцитах на фоне метаболических нарушений (ожирение, инсулинорезистентность и др.) при отсутствии значимого употребления алкоголя. По результатам крупного аутопсийного исследования около 49 % пациентов с жировой инфильтрацией печени умирают именно от сердечно-сосудистых причин (преимущественно инфаркта миокарда)[3,4]. МАЗБП приобрела характер неинфекционной эпидемии. По оценкам, в среднем 25–30 % взрослого населения мира страдает жировой болезнью печени[5][6]. В последние годы отмечается неуклонный рост распространённости: например, в России крупномасштабные эпидемиологические исследования DIREG показали увеличение распространённости НАЖБП с ~27 % в 2007–2008 гг. до **37,3 %** в 2015–2017 гг. [6]. Подобная динамика связана с ростом числа людей с ожирением, сахарным диабетом 2 типа и другими компонентами метаболического синдрома. По данным отечественного исследования ЭССЭ-РФ, абдоминальное ожирение выявляется у 55 % взрослого населения РФ[7], что напрямую коррелирует с риском МАЗБП. В военных коллективах показатели могут быть сопоставимы с общей популяцией, хотя благодаря отбору и физподготовке молодые военнослужащие в среднем здоровее.

Однако статистика последних лет свидетельствует о тревожных тенденциях даже в армейской среде. В ВС США за период с 2000 по 2017 год отмечен стремительный 12-кратный рост заболеваемости НАЖБП среди действующей военной службы – с 12,6 до 152,8 случаев на 100 000 человеко-лет[8]. Суммарно за 2000–2017 гг. было диагностировано более 19 000 новых случаев НАЖБП у военнослужащих США[9]. Чаще страдали мужчины (примерно в 1,5 раза чаще женщин), а максимальная заболеваемость отмечена в возрастной группе старше 50 лет[10]. Особенно высокий риск выявлен у военнослужащих азиатско-тихоокеанского и латиноамериканского происхождения, минимальный – у афроамериканцев[11]. Примечательно, что более 2/3 военнослужащих с НАЖБП имели по крайней мере одну метаболическую коморбидность – чаще всего дислипидемию (нарушения липидного профиля), затем ожирение/избыточный вес и артериальную гипертензию[12]. Причём доля случаев с сочетанием двух и более метаболических нарушений неуклонно возросла с 22 % в 2001 г. до 30 % в 2017 г.[13]. Эти данные показывают, что даже в организованной популяции военных проблема жировой болезни печени и сопутствующих факторов риска становится всё более актуальной. С одной стороны, военная служба связана с физическими нагрузками и регламентированным распорядком, что может благоприятно влиять на метаболическое здоровье. С другой стороны, среди военнослужащих нередко встречаются случаи избыточной массы тела, гиподина-

мии (особенно у штабного состава), стрессовых воздействий, что повышает риск развития МАЖБП и связанных с ней осложнений. В краткосрочной перспективе тяжёлая МАЖБП может влиять на пригодность к службе (выраженное нарушение функций печени является основанием для отстранения от военной службы[14]). В долгосрочной – она повышает нагрузку на систему военного здравоохранения из-за осложнений.

Важно отметить, что сама по себе военная служба может оказывать как негативное, так и позитивное влияние на метаболическое здоровье. Интересные результаты получены в исследовании корейских призывников: среди ~503 тысяч молодых мужчин призывного возраста распространённость стеатоза печени до начала службы составляла 22,2 %, но уже через ~1,5 года срочной службы снизилась до 17,6 % ($p < 0,001$)[15]. Одновременно существенно уменьшилась доля призывников с гипертензией (с 7,6 % до 4,3 %) и гипертриглицеридемией (с 8,1 % до 2,9 %)[15]. Иными словами, организованный режим физической активности и питания в армии способен частично обратимо влиять на МАЖБП и факторы риска. На рисунке 1 представлено сравнение распространённости метаболических нарушений до и после службы у корейских призывников.

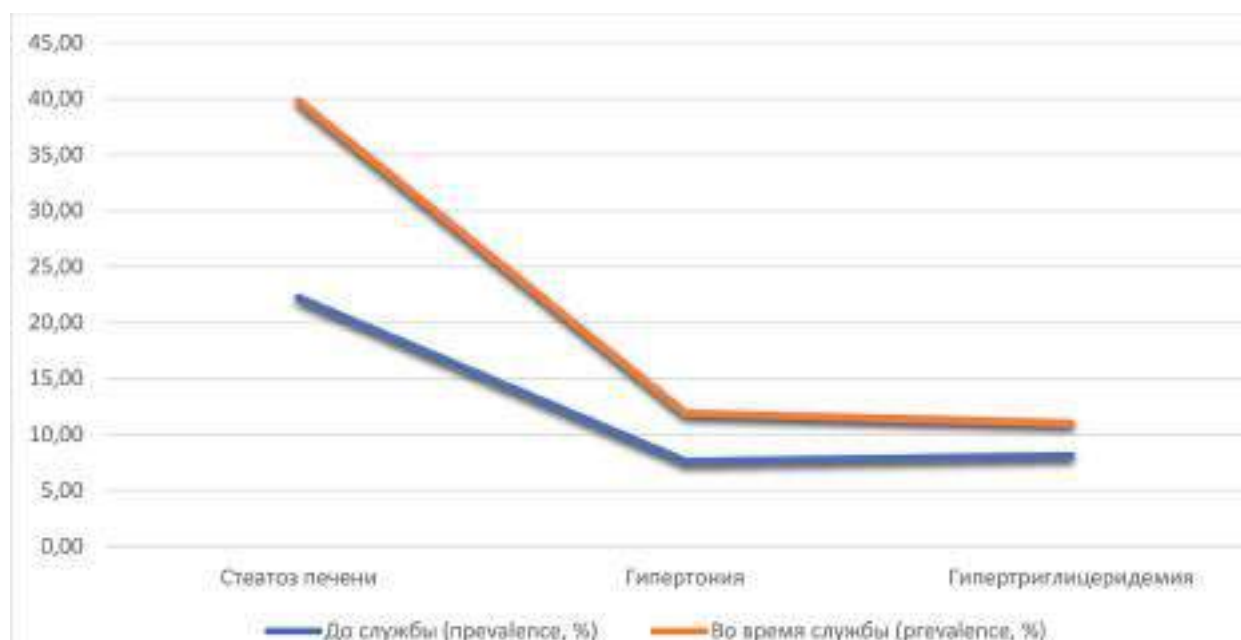


Рис 1. Сравнение распространённости метаболических нарушений до и после службы у корейских призывников.

Превалирование стеатоза печени и факторов риска у молодых мужчин до и после 18–21 месяца срочной военной службы (по данным корейского исследования, $n > 500$ тыс.) [15]. Отмечается снижение доли лиц со стеатозом печени, артериальной гипертензией и гипертриглицеридемией во время службы по сравнению с допризывным периодом.

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП, ранее НАЖБП) и атеросклероз широко распространены в Узбекистане, отражая общемировую тенденцию на фоне эпидемии метаболического синдрома. Считается, что МАЖБП представляет собой печёночное проявление метаболического синдрома, поэтому глобальный рост заболеваемости ожирением и диабетом напрямую приводит к увеличению частоты жировой болезни печени [1]. За последние 20 лет распространённость НАЖБП удвоилась, тогда как уровни других хронических болезней печени оставались стабильными либо снижались [2]. По оценкам, среди взрослого населения стран Центральной Азии (включая Узбекистан) МАЖБП поражает порядка 30–40 % человек [3]. Узбекистан, как и соседние государства, демонстрирует высокий уровень заболеваемости: МАЖБП вышла на одно из первых мест в структуре болезней печени. Причём нередко заболевание долго протекает бессимптомно и выявляется лишь на продвинутых стадиях (вплоть до цирроза), что подчёркивает актуальность проблемы своевременной диагностики [4, 5]. Отмечено также, что болезнь чаще встречается у женщин и обычно диагностируется в среднем и пожилом возрасте[6], хотя прогрессирующее ожирение способствует выявлению стеатоза и у молодёжи.

Высокая распространённость МАЖБП в Узбекистане обусловлена широкой распространённостью факторов риска. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа частота жировой инфильтрации печени достигает 40–70 %, кроме того, наличие диабета или ожирения заметно ускоряет прогрессирование фиброза при МАЖБП [7]. В самом населении Узбекистана отмечаются тревожно высокие показатели метаболических нарушений. В частности, 21,8 % женщин и 16,1 % мужчин страдают ожирением, что более чем вдвое превышает средние показатели по региону Центральной Азии [8, 9]. Сахарный диабет диагностирован примерно у 13 % взрослых (оценки Всемирной организации здравоохранения) [8, 9]. Кроме того, почти половина совершеннолетних имеет артериальную гипертензию – стандартизованная распространённость повышенного давления оценивается в 46,7 % [10, 11]. Средний уровень атерогенных липидов в крови также превышает мировые значения: поп-HDL холестерин у узбекского населения составляет ~3,6 ммоль/л (у мужчин и женщин) против среднемировых ~3,3 ммоль/л [12, 13]. Такое неблагоприятное сочетание факторов (ожирение, диабет, гипертония, дислипидемия) создаёт условия для высокой заболеваемости как МАЖБП, так и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Атеросклероз и связанные с ним заболевания системы кровообращения сейчас занимают лидирующие позиции среди причин смертности населения Узбекистана. По официальной статистике, более **половины всех случаев смерти** в стране связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В 2019 году на долю ССЗ приходилось около 54 % всех летальных исходов [14, 15], а по национальным данным 2023 года – 61,1 % смертей [16, 17]. Для сравнения, в 2021 году в Узбекистане зарегистрировано 97 390 смертей от сердечно-сосудистых заболеваний [18] – один из самых высоких показателей в мире (страна входит в верхние 20 % по уровню сердечно-сосудистой смертности). Ежегодно регистрируется огромный поток новых случаев: ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульты и другие проявления атеросклероза стабильно выявляются у сотен тысяч пациентов. Так, по данным обзора, в Узбекистане ежегодно регистрируется свыше 1,5 млн случаев острых и хронических форм сердечно-сосудистых заболеваний, из них более 500 тысяч – впервые в жизни [19]. Эти цифры отражают масштаб эпидемии атеросклероза и обусловленных им болезней. Даже в относительно молодой популяции наблюдается значимое поражение сосудов: например, в радиологическом исследовании коронарный кальциноз (маркер коронарного атеросклероза) выявлен у ~49 % обследованных взрослых узбекских пациентов, причём распространённость кальциноза резко нарастает с возрастом [20, 21]. Таким образом, проблема атеросклероза вносит колоссальный вклад в заболеваемость и смертность и является крайне актуальной для системы здравоохранения республики.

Учитывая серьёзность ситуации, в стране предпринимаются меры на уровне здравоохранительной политики и научных исследований. Министерство здравоохранения РУз выпустило национальные клинические протоколы и рекомендации, касающиеся диагностики и лечения МАЖБП (жировой дистрофии печени) и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, утверждён и реализуется национальный план действий по борьбе с неинфекционными заболеваниями, включающий профилактику и лечение ССЗ; в структуре Минздрава создано специальное подразделение, ответственное за реализацию этой стратегии [22, 23]. В практике узбекских врачей используются современные подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска и лечению дислипидемий, основанные на международных и региональных рекомендациях [24, 25]. Одновременно активно ведутся научные исследования, направленные на изучение маркёров и механизмов атеросклероза. Например, в Республиканском центре кардиологии изучается роль различных микроРНК как потенциальных биомаркеров в патогенезе атеросклероза [26]. Проводятся работы по генетическому профилированию: выявляются полиморфизмы генов, связанных с липидным обменом (например, вариации гена ApoE), и оценивается их связь с развитием раннего атеросклероза у узбекских пациентов [27]. Кроме того, внимание исследователей привлекают новые потенциальные факторы риска – так, показано, что избыточный эпикардальный жир вокруг сердца служит прогностическим маркёром, способствующим прогрессированию коронарного атеросклероза и сердечной недостаточности [28, 29]. Наличие подобной национальной научной базы и клинических рекомендаций подчёркивает актуальность проблемы МАЖБП и атеросклероза для Узбекистана и закладывает основу для улучшения профилактики, раннего выявления и лечения этих заболеваний.

Таким образом, эпидемиологические данные свидетельствуют, что МАЖБП широко распространена и в общей популяции, и среди военнослужащих, причем её частота растёт параллельно ожирению и другим нарушениям. Молодой возраст и хорошая физическая форма частично защищают военнослужащих, однако при наличии избыточного веса, неправильного питания или генетической предрасположенности даже у них может рано сформироваться жировая инфильтрация печени. А

наличие МАЖБП, в свою очередь, повышает риск раннего развития атеросклероза, нередко опережая по времени клинические проявления. По данным исследования RISC, у людей с НАЖБП отмечаются признаки раннего поражения сонных артерий (утолщение комплекса интима-медиа) *даже при отсутствии других компонентов метаболического синдрома* [16]. Это подчёркивает необходимость раннего выявления субклинического атеросклероза у лиц с жировой болезнью печени, в том числе у военнослужащих, для своевременной профилактики сердечно-сосудистых катастроф. Распространённость МАЖБП в различных группах населения представлена в таблице 1.

Таблица 1

Распространённость МАЖБП в различных группах населения

Популяция / Группа	Распространённость жировой болезни печени
Взрослое население мира (в среднем)	~25 % (до 30 % в некоторых регионах)[5, 6]
Россия, взрослые (2015–2017)	37,3 % (рост с ~27 % в 2008 г.)[6]
Действующие военнослужащие США (2017)	~0,15 % годовых новых случаев (152,8 на 100 000 чел.-лет); рост в 12 раз с 2000 г.[8]
Молодые призывники (Корея, 2019)	22,2 % до службы; 17,6 % после ~1,5 лет службы[15]
Ветераны (пациенты VA, США)	~40 % (среди состоящих на учёте в первичном звене)[17]

Патогенез. МАЖБП и атеросклероз представляют собой два взаимосвязанных патологических процесса, имеющих общий фон в виде метаболического синдрома. Ключевым звеном патогенеза является **инсулинорезистентность** – снижение чувствительности тканей к инсулину. У пациентов с НАЖБП почти всегда обнаруживается периферическая инсулинорезистентность, а часто и сопутствующий сахарный диабет 2 типа или предиабет [2]. Инсулинорезистентность приводит к гиперинсулинемии и каскаду метаболических нарушений: увеличивается липолиз в жировой ткани с выбросом свободных жирных кислот, усиливается синтез триглицеридов в печени, развивается *атерогенная дислипидемия* (повышение уровня триглицеридов, снижение HDL-холестерина, появление мелких плотных частиц LDL) [2]. Такой профиль липидов ускоряет формирование атеросклеротических бляшек. Кроме того, избыток инсулина и глюкозы непосредственно повреждает эндотелий сосудов, способствуя эндотелиальной дисфункции и пролиферации гладкомышечных клеток интимы артерий.

Другим важным звеном является хроническое воспаление низкой степени активности. Жировая ткань и жирная печень продуцируют провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-1β, хемокины – и снижают выработку противовоспалительных адипокинов (например, адипонектина) [18, 19]. В результате у пациентов с МАЖБП часто повышен уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hs-CRP) и других маркеров системного воспаления [18]. Воспалительные молекулы приводят к дисфункции эндотелия сосудов – уменьшают биодоступность оксида азота, повышают экспрессию адгезионных молекул (ICAM-1, VCAM-1) и способствуют миграции лейкоцитов в сосудистую стенку [18]. На этом фоне ускоряется образование пенистых клеток и рост атеросклеротических бляшек [18].

Ещё один фактор – окислительный стресс. При стеатозе печени митохондриальная дисфункция и повышенный липогенез приводят к избыточной продукции реактивных форм кислорода (ROS). Окислительный стресс повреждает не только печень, но и сосуды, усиливая перекисное окисление липидов и окисление LDL, что делает липопротеины ещё более атерогенными. Кроме того, МАЖБП ассоциирована с повышением уровня факторов свертывания и воспаления (фибриноген, фактор VIII, ингибитор активатора плазминогена-1), создавая *протромботическое состояние*, которое также характерно для атеросклероза.

Наконец, имеет значение дисбаланс адипокинов. У пациентов с НАЖБП снижен уровень адипонектина – гормона жировой ткани, обладающего антиатерогенным и противовоспалительным действием [19]. Дефицит адипонектина способствует прогрессированию как печёночного стеатоза (ослабляя защиту от липотоксичности), так и атерогенеза (теряется его сосудопротекторное влияние). Одновременно при ожирении и МАЖБП повышен уровень лептина, резистина и других веществ, стимулирующих воспаление и фиброз сосудов. Таким образом, печень, жировая ткань и сосудистая стенка вовлечены в единый патологический процесс, подкрепляющий сам себя (инсулинорезистентность ↔ воспаление ↔ атеросклероз).

На схеме ниже рис. 2 обобщены ключевые патофизиологические механизмы, связывающие МАЖБП с ранним атеросклерозом.

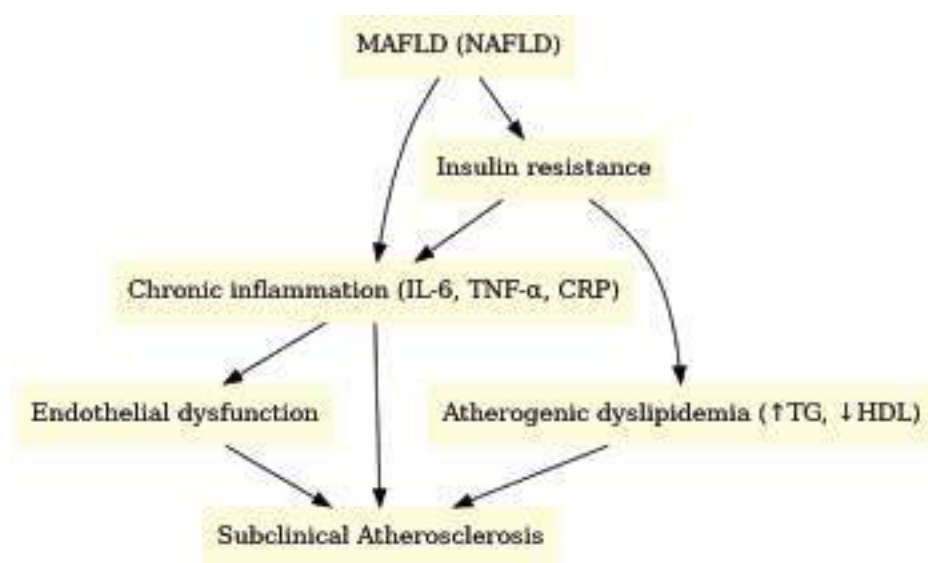


Рис. 2. Схема патогенеза: Взаимосвязь МАЖБП и атеросклероза.

МАЖБП сопровождается инсулинорезистентностью, которая приводит к атерогенной дислипидемии и способствует хроническому воспалению. Воспалительные цитокины (IL-6, ФНО-α, CRP и др.) вызывают эндотелиальную дисфункцию. Совокупность этих факторов приводит к формированию субклинического атеросклероза.

Таким образом, МАЖБП можно рассматривать как системное метаболическое заболевание, влияющее далеко за пределами печени. Общие с атеросклерозом пути – системное воспаление, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, гиперинсулинемия – обуславливают тесную связь этих патологий[20]. Эта связь двунаправленная: наличие МАЖБП повышает риск атеросклероза, а прогрессирование атеросклероза сопровождается ухудшением печени (например, снижается печёночный кровоток, усиливается инсулинорезистентность). Выявление данных патогенетических механизмов легло в основу поиска ранних маркеров атеросклероза при МАЖБП и разработки профилактических стратегий, направленных на прерывание этого «порочного круга».

Таблица 2

Основные патогенетические факторы, связывающие МАЖБП и атеросклероз

Фактор	Роль при МАЖБП и влияние на атерогенез
Инсулинорезистентность	Ключевой механизм МАЖБП: приводит к гиперинсулинемии. Стимулирует синтез VLDL в печени и липолиз в жировой ткани – развивается атерогенная дислипидемия (↑TG, ↓HDL, появление мелких плотных LDL)[2]. Эти изменения липидов ускоряют формирование бляшек. IR также нарушает функцию эндотелия и повышает АД.
Хроническое воспаление	При МАЖБП повышены уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, ФНО-α и др.) и CRP[18]. Это ведёт к дисфункции эндотелия, повышению проницаемости сосудов и миграции иммунных клеток в интиму артерий. Воспаление – драйвер как прогрессирования стеатогепатита, так и атеросклероза (активация макрофагов, образование пенистых клеток).
Эндотелиальная дисфункция	Наблюдается при МАЖБП вследствие действия факторов: снижена продукция NO, повышена экспрессия молекул адгезии. Причины – гиперинсулинемия, оксидативный стресс, воспалительные цитокины. Раннее проявление – снижение вазодилатации (нарушение FMD). Эндотелиальная дисфункция – первый шаг в каскаде атерогенеза.
Оксидативный стресс	Жировая печень продуцирует избыток ROS, что повреждает липиды, белки и ДНК. Окисленные LDL более активно поглощаются макрофагами в сосудах, образуя пенистые клетки. ROS также усугубляют инсулинорезистентность и воспаление (активируют NF-κB).

Адипокиновый дисбаланс	Снижение уровня адипонектина при МАЖБП лишает сосуды защиты: адипонектин обычно повышает чувствительность к инсулину и обладает противовоспалительным, антиатерогенным эффектом[19]. Одновременно повышенный лептин и другие адипокины стимулируют воспаление, тромбоз и гипертрофию сосудистой стенки.
Протромботическое состояние	МАЖБП ассоциирована с повышением факторов свертывания (фибриноген, фактор VII и VIII, PAI-1). Это ведёт к повышенной свертываемости крови и микротромбозам, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию и нестабильность бляшек, повышая риск острых событий.

Методы оценки раннего атеросклероза. Своевременная диагностика начальных стадий атеросклероза у пациентов с МАЖБП опирается на неинвазивные методы визуализации и функционального тестирования сосудов, а также на расчетные шкалы риска (табл. 2). Рассмотрим основные подходы:

Ультразвуковое исследование (УЗИ) сонных артерий. Дуплексное сканирование сонных артерий – золотой стандарт выявления субклинического атеросклероза. Этот метод позволяет измерять толщину комплекса интима–медиа (КИМ) и обнаруживать даже небольшие атеросклеротические бляшки. Для молодых пациентов без симптомов КИМ $>0,8$ – $0,9$ мм считается признаком ускоренного атерогенеза. УЗИ безопасно, доступно и может применяться в массовых осмотрах. У военнослужащих старше ~40 лет целесообразно ежегодно или раз в 2–3 года проводить УЗИ сонных артерий при наличии факторов риска (ожирение, МАЖБП, гипертония), чтобы отследить *нарастание КИМ* либо появление бляшек. Выявление бессимптомных бляшек – сигнал к углублённому обследованию и профилактике.

Трансторакальная эхокардиография с доплерографией брахиоцефальных артерий. В ряде случаев используют упрощённый скрининг – доплеровскую оценку сонных артерий на наличие турбулентности потока, что может косвенно указывать на значимые бляшки. Однако чувствительность ниже, чем у прямого визуального измерения КИМ, поэтому предпочтительнее полноценное УЗИ.

Коронарная кальцино-скрининг (САС-скрининг). Метод основан на мультиспиральной КТ с расчётом *индекса кальция* (Agatston score) в коронарных артериях. Позволяет выявить ранние кальцинированные бляшки. У пациентов с МАЖБП нередко обнаруживают повышенный САС даже при отсутствии симптомов ИБС[23]. Преимущество метода – высокая прогностическая ценность: САС >0 свидетельствует о наличии коронарного атеросклероза, а САС >100 – о существенном риске событий. Недостатки – лучевая нагрузка и стоимость, поэтому скринингово метод применяется у мужчин старше 40–45 лет с факторами риска. В военной медицине САС-скрининг может рассматриваться для летного состава и других категорий с высокими требованиями к здоровью, особенно при наличии МАЖБП и других метаболических нарушений.

Ангиографические методы. Инвазивная коронарная ангиография в контексте бессимптомного пациента с МАЖБП не применяется (только по показаниям при подозрении на ИБС). Альтернативой является КТ-коронарография – она визуализирует не только кальций, но и мягкие бляшки. Исследования показывают, что у пациентов с МАЖБП часто находят незначительные мягкие бляшки коронарных артерий. Однако рутинно этот метод для скрининга не рекомендован, учитывая необходимость контраста и радиации. Его используют у ограниченного круга лиц (например, у пациентов с МАЖБП и подозрительными симптомами или аномальными тестами).

Оценка жесткости артерий. Простой и неинвазивный метод – измерение **скорости распространения пульсовой волны (СПВ)** между сонной и бедренной артерией. Повышение СПВ (>10 м/с) свидетельствует об артериальной ригидности, что характерно для атеросклероза и сосудистого старения. У пациентов с МАЖБП возможен более высокий СПВ, как упоминалось ранее. Существуют портативные приборы для оценки СПВ (например, анализаторы пульсовой волны). Метод может применяться при диспансеризации военнослужащих старших возрастных групп или имеющих длительное течение гипертонии/диабета. Также для оценки артериальной жесткости используют индекс лодыжечно-плечевого давления (ЛПИ) – однако он более информативен при выраженном периферическом атеросклерозе. У молодых пациентов с субклиническим поражением ЛПИ обычно нормален, поэтому для ранней диагностики он мало чувствителен.

Функциональные пробы на эндотелиальную функцию. Классическая методика – тест с реактивной гиперемией (измерение FMD на плечевой артерии). Она требует специального оборудования (датчик УЗИ с высоким разрешением) и опыта, поэтому применяется в основном в исследо-

ваниях. Тем не менее, у пациентов с МАЖБП снижение FMD может указывать на эндотелиальную дисфункцию до развития структурного атеросклероза. В клинике также используют определение уровня нитритов/нитратов в сыворотке, L-аргинина и асимметричного диметиларгинина (ADMA) – эти маркеры отражают способность эндотелия продуцировать NO. Их повышение (ADMA) или снижение (L-аргинин) ассоциированы с МАЖБП и ранним атеросклерозом, но широкого применения пока не нашли.

Комплексная оценка SCORE, ASCVD Risk и др. Несмотря на наличие специфических изменений, при ведении пациентов с МАЖБП не следует пренебрегать стандартными калькуляторами риска (SCORE2, ASCVD Risk Calculator и т.п.). Хотя формально наличие МАЖБП не включается в эти шкалы, АНА рекомендует рассматривать МАЖБП как «усилитель риска» при стратификации ASCVD-риска[27]. То есть, если у пациента с МАЖБП рассчитанный риск по SCORE низкий или умеренный, целесообразно склоняться к более агрессивной тактике (как если бы риск был на ступень выше) с целью профилактики. Кроме того, разработаны экспериментальные модели, включающие параметры печени. Например, комбинация «МАЖБП + метаболический синдром» ассоциирована с более высоким риском ССЗ, чем просто сумма факторов.

Таблица 3

Основные методы выявления субклинического атеросклероза у пациентов с МАЖБП

Метод	Возможности и преимущества	Ограничения применения
УЗИ сонных артерий (дуплекс)	Измерение КИМ, обнаружение бляшек. Неинвазивен, доступен, недорог. Позволяет мониторировать прогрессирование субклинического атеросклероза во времени.	Требует квалификации оператора. Может недооценить «мягкие» нефракц. бляшки. Не оценивает коронарные артерии.
КТ-кальций скоринг (CAC)	Количественная оценка коронарного кальция – объективный маркер риска ИБС. Чувствителен к ранним кальцинированным бляшкам. Быстрое сканирование (10–15 мин).	Облучение (пусть и небольшое). Не выявляет некальцинированные бляшки. Не подходит для частого мониторинга. Ограниченно доступен.
Скорость пульсовой волны (СПВ)	Простой индикатор артериальной жесткости, косвенно отражает генерализованный атеросклероз. Может использоваться в полевых условиях портативно.	Зависит от АД (повышенное АД ускоряет СПВ). Менее специфичен: на СПВ влияют возраст, гибкость артерий безотносительно бляшек.
ABI (лодыжечно-плечевой индекс)	Скрининг периферического атеросклероза (низкий ЛПИ <0,9 указывает на окклюзии артерий ног). Прост в выполнении, неинвазивен.	Низкая чувствительность к ранним изменениям (скажет скорее о выраженном поражении). У молодых с субклиническим атеросклерозом обычно нормальный.
FMD плечевой артерии	Прямой функциональный тест эндотелиальной функции. Выявляет дисфункцию до структурных изменений. Может использоваться для оценки эффективности вмешательств (диеты, препараты) у пациентов с МАЖБП.	Требует специального УЗ-датчика и стандартизации. Высокая вариабельность, зависимость от внешних факторов (температура, симпатическая активность и др.).
КТ-коронарография	Визуализация просвета и стенок коронарных артерий, обнаружение любых (в т.ч. мягких) бляшек, оценка степени стенозов. Высокая чувствительность и специфичность для диагностики коронарного атеросклероза.	Радикация + контрастное вещество. Высокая стоимость. Не предназначена для скрининга бессимптомных, применяется при обоснованном подозрении на ИБС.
Лабораторные маркеры (CRP, цитокины)	Дополняют инструментальные методы, отражают активность воспаления и, косвенно, атерогенеза. Могут использоваться серийно для мониторинга. Например, снижение hs-CRP на фоне лечения свидетельствует об уменьшении воспалительного компонента.	Неспецифичны: повышаются при любых воспалительных процессах. Требуют осторожной интерпретации (норма CRP не исключает риск). Уровни цитокинов варьируют, их измерение дорого и доступно лишь в спец. лабораториях.

Раннее выявление атеросклероза у пациентов с МАЖБП позволяет отнести их к категории высокого риска ещё до развития клинических проявлений, что диктует необходимость профилактических мер. Согласно мета-анализу, наличие НАЖБП увеличивает шансы субклинического атеросклероза (по совокупности индексов) в 1,6 раза [28]. Авторы того обзора заключают: пациенты с НАЖБП могут *извлечь пользу от скрининга и мониторинга раннего атеросклероза*, что позволит спрогнозировать сердечно-сосудистое бремя и своевременно вмешаться [29]. В военной медицине, где профилактика выходит на первый план, целесообразно включать указанные методы (прежде всего ультразвуковой скрининг артерий, оценку липидов и воспалительных маркеров) в ежегодные медосмотры военнослужащих с факторами риска и выявленным стеатозом печени.

Профилактика. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у военнослужащих с МАЖБП основывается на комплексном подходе, включающем модификацию образа жизни, коррекцию метаболических нарушений и, при необходимости, медикаментозную терапию. Ключевым принципом является *управление факторами риска* с учётом того, что у таких пациентов риски суммируются (стеатоз печени + компоненты метаболического синдрома) (табл. 3).

1. Изменение образа жизни – фундамент профилактики. Всем пациентам с МАЖБП рекомендуется **гипокалорийная диета и увеличение физической активности** как средство уменьшить печёночный жир и улучшить сосудистое здоровье. Снижение массы тела на 7–10 % способно значительно уменьшить степень стеатоза и даже обратить вспять неалкогольный стеатогепатит [30]. Одновременно нормализация веса приводит к снижению АД, улучшению липидного профиля и чувствительности к инсулину – тем самым снижая атерогенный потенциал. Согласно американской кардиологической ассоциации, здоровое питание (с ограничением насыщенных жиров, простых углеводов и увеличением клетчатки, омега-3, овощей) и регулярные аэробные нагрузки (не менее 150 мин/нед умеренной активности) – *краеугольный камень* терапии НАЖБП и профилактики ASCVD [31]. Для военнослужащих создание условий для соблюдения этих рекомендаций – реалистичная задача: рацион солдат может быть оптимизирован (снизить излишки сахара и жирной пищи в столовых, обеспечить наличие диетических опций), а ежедневная физподготовка – адаптирована под нужды лиц с избыточным весом. Отказ от курения и ограничение потребления алкоголя также обязательны, поскольку курение усугубляет эндотелиальную дисфункцию, а алкогольный фактор может добавочно повреждать печень.

Следует подчеркнуть, что **физическая тренировка** оказывает многогранный положительный эффект: повышает уровень адипонектина, снижает висцеральное ожирение, улучшает функцию эндотелия. В условиях армии поддержание физической формы – часть распорядка, поэтому необходимо вовлекать в активность даже тех военнослужащих, которые имеют ограничения (через ЛФК, плавание и др.). Пример с корейскими призывниками показывает, что регулярные упражнения и контроль веса на службе привели к снижению распространённости стеатоза и связанных метаболических нарушений [15]. Таким образом, **здоровый образ жизни – наиболее действенная и одновременно экономически эффективная мера профилактики.**

2. Контроль факторов метаболического риска. Параллельно с немедикаментозными мерами следует агрессивно управлять классическими факторами риска, которые часто сопутствуют МАЖБП:

Липидоснижающая терапия. При наличии дислипидемии показано назначение статинов – они безопасны при МАЖБП (отсутствие противопоказаний при умеренном повышении трансаминаз) и снижают сердечно-сосудистый риск. Более того, некоторые данные указывают, что статины могут улучшать печёночные пробы и уменьшать стеатоз [32]. Поэтому военным врачам не следует избегать статинов у пациентов с НАЖБП и высоким LDL; напротив, наличие МАЖБП – повод серьёзнее отнестись к показаниям для гиполипидемической терапии. Целевые уровни LDL при сочетании МАЖБП+другой риск (гипертония, курение) следует устанавливать, как для группы высокого риска (например, LDL < 1,8 ммоль/л для вторичной профилактики). В отдельных случаях используют фибраты (при выраженной гипертриглицеридемии > 5 ммоль/л) – например, фенофибрат способен снизить ТГ и может немного уменьшить жир в печени, хотя прямого указания к его применению при МАЖБП нет. Перспективен новый препарат пемафибрат (селективный модулятор PPAR-α), который показал улучшение липидов и снижение печени у пациентов с НАЖБП [33], но он ещё не вошёл в широкую практику.

Антигипертензивная терапия. Поддержание артериального давления < 130/80 мм рт. ст. крайне важно для снижения травмы сосудов. У пациентов с МАЖБП часто встречается гипер-

тония (по ЭССЕ-РФ, у трети обследованных 25–64 лет – предгипертензия или АГ[7]). Рекомендуются блокаторы РААС (ингибиторы АПФ, БРА) как первая линия – они не только снижают АД, но и потенциально уменьшают фиброз печени (показано на животных моделях). Также полезны антагонисты минералокортикоидных рецепторов (например, у молодых с МАЖБП и гипертензией – эпренон) ввиду их нефро- и кардиопротективного эффекта. Контроль АД важен ещё и потому, что при НАЖБП нередко наблюдается повышенная жесткость артерий; оптимальное давление замедляет это явление.

Лечение нарушений углеводного обмена. При выявлении преддиабета или диабета 2 типа требуется активное лечение (диета, метформин, новые противодиабетические препараты). Метформин улучшает чувствительность к инсулину и может уменьшать стеатоз печени (хотя прямого показания для лечения НАЖБП он не имеет). Кроме того, в последние годы появились препараты, полезные сразу для двух проблем: агонисты рецептора GLP-1 (например, лираглутид) и ингибиторы SGLT2 демонстрируют снижение массы тела, улучшение контроля гликемии и снижение сердечно-сосудистых событий, а также в некоторых исследованиях – уменьшение выраженности НАЖБП. Поэтому при наличии диабета и МАЖБП разумно отдавать предпочтение именно этим классам, если они доступны: они помогут убить «двух зайцев» – и печень защитить, и сосуды. Витамин Е и пиоглитазон могут применяться для лечения неалкогольного стеатогепатита у отдельных пациентов [34], но их влияние на атеросклероз неясно, а в армии их применение ограничено (пиоглитазон – из-за побочных действий, витамин Е – при отсутствии фиброза обсуждается).

Антитромботическая профилактика. В целом, пациенты с МАЖБП без клинических проявлений ИБС не нуждаются в аспирине, если только не достигают критериев первичной профилактики по скору. Однако при сочетании НАЖБП с высоким SCORE ($\geq 5\%$ 10-летнего риска смертности) можно рассмотреть низкие дозы аспирина, особенно если имеется семейная история ранних СС событий. Аспирин продемонстрировал способность снижать активность воспаления при НАЖБП в некоторых исследованиях, но рутинно не назначается без оснований. В любом случае польза должна перевешивать риск.

3. Нефармакологические организационные меры. В условиях военной медицины профилактика включает также *организационные и образовательные* подходы. Важна **санитарно-просветительная работа** с личным составом: информирование о последствиях ожирения и НАЖБП, о «скрытой угрозе» для сердца. Многие молодые военнослужащие могут не воспринимать слегка повышенный вес или умеренное повышение АЛТ как проблему, поэтому задача врача – донести важность изменений. Рекомендуется проводить целевые занятия, школы здоровья, в ходе ежегодных медосмотров раздавать памятки по питанию и т.д. Командованию частей следует уделять внимание рациону: ограничивать продажу сладких газированных напитков и трансжиров на территории воинских частей, поощрять потребление фруктов, обеспечивать разнообразие пищи (приказами по питанию).

Ещё один аспект – **диспансеризация и мониторинг**. Необходимо включить в стандарт медицинского осмотра военнослужащих оценку печёночных ферментов и ультразвуковое исследование органов брюшной полости хотя бы раз в 2–3 года у лиц старше 30 лет. При выявлении стеатоза – ставить на учёт, наблюдать в динамике. Также у таких пациентов надо тщательнее контролировать давление, сахар и липиды, как сказано выше. Современные неинвазивные маркеры (эластография печени, индексы фиброза) помогут отсеять тех, у кого НАЖБП продвинулся до фиброза – их следует направлять к гастроэнтерологу и более интенсивно защищать от ССО (поскольку продвинутый фиброз сам по себе ассоциирован с высоким риском смерти).

4. Особые подходы в военной среде. Следует учитывать ряд факторов: во-первых, военнослужащие зачастую подвергаются стрессам, сменам часовых поясов, периодам ночных дежурств – всё это может провоцировать метаболические сбои. Поэтому психологическое здоровье и нормализация сна тоже косвенно входят в профилактику МАЖБП/ССЗ. Во-вторых, надо обеспечивать индивидуальный подход: если у солдата с ожирением выявлен стеатоз и гипертензия – возможно, имеет смысл временно ограничить его от чрезмерных физических нагрузок, дав время на снижение веса под наблюдением врача, чтобы не спровоцировать гипертонический криз или СС событие на фоне нагрузки. В-третьих, для лиц летного состава, подводников и др. регулярный мониторинг ещё более строг: у них пороги допустимых отклонений ниже, поэтому МАЖБП умеренной/тяжёлой степени у летчика может быть поводом к отстранению, если есть нарушения функций печени. Но лучше до этого не доводить, а профилактировать.

Основные стратегии профилактики атеросклероза при МАЖБП у военнослужащих

Мероприятие	Конкретные рекомендации и действия
Диета и контроль веса	Гипокалорийная диета при избытке массы тела: уменьшение калорий на 500-700 ккал/сут. Ограничение простых сахаров (сладости, сахаросодержащие напитки), животных жиров (жирное мясо, жареное). Увеличение доли овощей, клетчатки, постного белка, рыбы (омега-3). Соблюдение режима питания (3–4 раза в день, без переизбытка на ночь). Цель – снижение массы тела на 7-10 % в течение 6–12 мес[30]. Весной и осенью – контрольное взвешивание и измерение ОТ/ОБ. При ИМТ > 30 – постановка на диспансерный учёт, направление к диетологу (если доступно).
Физическая активность	Ежедневная физическая нагрузка средней интенсивности ≥30 мин (строевая подготовка, кросс, плавание и др.). Минимум 150 мин умеренной или 75 мин интенсивной нагрузки в неделю[31]. Включение в УБД (учебно-боевую деятельность) специальных комплексов ЛФК для военнослужащих с ожирением. Контроль нормативов по физподготовке с учётом состояния здоровья.
Отказ от вредных привычек	Полный отказ от курения (курящие с МАЖБП имеют более высокий риск ИБС). Проведение бесед, мотивационных тренингов. Ограничение алкоголя: <20 г этанола в день для мужчин (а при установленной МАЖБП – желательное полное воздержание, т.к. даже умеренные дозы могут усугублять поражение печени). Проверка по уставу – не допускать систематического употребления спиртного в частях.
Контроль АД	Еженедельное (или более частое) измерение давления у лиц с предгипертензией/АГ. Поддержание целевого АД < 130/80 мм рт.ст. Назначение при необходимости антигипертензивных: ИАПФ/БРА (переносимость, креатинин контроль), диуретики (индапамид, гидрохлортиазид – с контролем электролитов), БКК. Учитывать, что при МАЖБП часто сопутствует АГ, поэтому порог начала терапии – АД ≥140/90 или ≥130/80 при СД/ХБП. Обучение самоконтролю АД.
Коррекция дислипидемии	При LDL > 3 ммоль/л – диета + физнагрузки в течение 3 мес, далее оценка; если > 4 ммоль/л или нет снижения – рассмотреть статинотерапию (аторвастатин, розувастатин) с целью достижения LDL < 2,5 ммоль/л (при умеренном риске) или < 1,8 ммоль/л (при высоком риске). Уровень ТГ > 2,3 ммоль/л – добавить омега-3 ПНЖК 2-4 г/сут или фенофибрат (если HDL низкий и есть метаб. синдром). Контроль липидов каждые 6 мес. Обращать внимание на non-HDL-C и ApoB как дополнительные маркеры риска.
Контроль гликемии	Скрининг на нарушения углеводного обмена: ежегодно измерение глюкозы натощак, при необходимости – ГТТ. Гликированный гемоглобин каждые 6–12 мес у преддиабетиков. При СД2 – поддержание HbA1c < 7 %. Метформин – препарат первой линии (если нет противопоказаний), дополнительно рассматривать агонисты GLP-1 (семаглутид, лираглутид) или ингибиторы SGLT2 для улучшения веса и снижения СС-риска. Избегать тиазолидиндионов (росиглитазон) из-за неблагоприятного профиля безопасности. Проводить школы диабета для больных.
Мониторинг печени	Повторное УЗИ печени ежегодно при выявленном стеатозе для отслеживания динамики. Определение уровня ALT, AST каждые 6 мес. При прогрессировании (ALT > 2 норм) – углублённое обследование (исключение вирусных гепатитов, консультация гепатолога, фиброзластометрия для исключения фиброза). Из лекарств для лечения самой МАЖБП могут применяться витамин Е (800 МЕ) при выраженном NASH без диабета или урсодезоксихолевая кислота при сопутствующей дислипидемии, но эти назначения индивидуальны. Главное – модификация образа жизни, как указано выше.
Образование и мотивация	Индивидуальные беседы с военнослужащими о взаимосвязи веса, печени и сердца. Разъяснение, что МАЖБП – обратимое состояние, но может привести к инфаркту, если ничего не делать. Положительные примеры (снижение веса улучшило показатели). Вовлечение командиров подразделений: учитывать показатели здоровья личного состава при поощрениях/наказаниях (например, создание соревновательных моментов – «кто больше сбросит вес» и пр.). Обеспечение доступа к спортивной инфраструктуре вне служебного времени. Ограничение времени, проводимого за компьютерами/гаджетами в свободное время, в пользу активности.

Особенности в условиях военной медицины. Ведение военнослужащих с МАЖБП требует учёта специфики их службы и быта. Некоторые особенности и отличия по сравнению с гражданскими пациентами:

Относительно молодой контингент. Большинство военнослужащих – мужчины 20–45 лет, т.е. моложе средней когорты пациентов с НАЖБП в общей популяции. У них реже встречаются тяжёлые формы (фиброз F3–F4) и сопутствующие заболевания. Однако именно у молодых МАЖБП часто протекает бессимптомно, оставаясь невыявленной. Нередко стеатоз обнаруживается случайно при УЗИ или повышении АЛТ во время профилактического осмотра. В этих случаях важно не успокаиваться «это просто печень жирная, у многих так», а воспринимать это как сигнал о метаболических проблемах. Условно, **военнослужащий с МАЖБП – это «пациент высокого риска в маске здорового».**

Строгие требования к здоровью и пригодности. В армии действуют нормативы по физической подготовке, весу и состоянию здоровья (Положения о ВВЭ – военно-врачебной экспертизе). Хотя сама по себе МАЖБП легкой степени обычно не ограничивает годность, её осложнения (например, гипертоническая болезнь, диабет, серьезное ожирение) могут служить причиной для ограничения годности к определённым видам службы. Поэтому военные врачи должны активно выявлять ранние признаки этих осложнений, чтобы предотвратить ситуацию, когда ценный специалист или боец потеряет годность. Например, если у офицера 35 лет выявлен стеатогепатит и метаболический синдром, лучше заранее заняться его здоровьем (сбросить вес, нормализовать давление), чем через 5–10 лет получить у него инфаркт на полигоне.

Физические нагрузки: палка о двух концах. С одной стороны, регулярная физподготовка – плюс для профилактики. С другой, избыточные нагрузки для неподготовленного солдата с ожирением могут быть опасны. В военной медицине поэтому практикуется дифференцированный подход: тех, у кого масса тела значительно выше нормы, направляют в группы ЛФК, снижают на время требования по кроссу, дают нагрузку постепенно. Это предотвращает как травмы опорно-двигательного аппарата, так и сердечные инциденты. **Стресс-тестирование (ВЭМ, тредмил)** – полезный инструмент для военнослужащих старше 40 лет с факторами риска, прежде чем допускать их к интенсивным физнагрузкам (марш-броскам, соревнованиям). Если тест выявляет ишемические изменения, такого военнослужащего надо обследовать подробнее (напр. КТ-ангиография) и при подтверждении ИБС решать вопрос о профпригодности или лечении (стентирование и т.п.). То есть нагрузочные пробы могут служить и профилактическим скринингом.

Доступность медицинского наблюдения. В армии проще обеспечить регулярные осмотры и выполнение врачебных рекомендаций, чем среди гражданских: есть дисциплина, расписание медосмотров, возможность организованно влиять (например, назначить «группу здоровья» для занятий). Военные врачи имеют рычаги воздействия через командиров подразделений. Например, если сержант не соблюдает диету, командир роты может проконтролировать его питание в столовой. Это преимущество надо использовать – проводить профилактику не только на уровне индивидуального совета, но и на уровне подразделения (создавать среду, поощряющую здоровье).

Стрессы и психологическая нагрузка. Служба сопряжена со стрессами (длительные командировки, боевые действия, разлука с семьей). Хронический стресс может вести к перееданию («заеданию»), нарушениям сна, росту веса – тем самым способствуя МАЖБП и атеросклерозу через гиперкортицизм. Поэтому **психологическое сопровождение** – часть профилактики. Работа психологов с личным составом, тренинги стрессоустойчивости, своевременная помощь при депрессии или ПТСР косвенно помогут снизить риски переедания и злоупотребления алкоголем.

Вакцинация и лечение сопутствующих состояний. Пациенты с МАЖБП, особенно с продвинутым фиброзом, относятся к группе риска по тяжелому течению вирусных инфекций (как ковид, гепатит). В армии можно планомерно вакцинировать всех с ожирением и МАЖБП от гепатита В, гриппа, COVID-19 – это снизит вероятность воспалительных осложнений, способных ухудшить и печень, и сосуды. Также важно агрессивно лечить артериальную гипертензию, устранять апноэ сна (распространено при ожирении, его лечение (СИПАП) улучшит метаболический профиль), следить за уровнем тестостерона у мужчин с ожирением (гипогонадизм может способствовать МАЖБП и атеросклерозу).

В целом, **профилактика и менеджмент МАЖБП у военнослужащих** должны быть встроены в систему военной медицины. Это включает: раннее выявление (медосмотры, скрининг), междисциплинарный подход (терапевт, эндокринолог, диетолог, инструктор ЛФК, психолог), динамическое наблюдение и мотивацию самого пациента-солдата. Для военного врача при отсутствии узких спе-

циалистов часть функций ложится на него: нужно уметь и диету расписать, и тренировочный план скорректировать, и по показаниям начать медикаментозное лечение.

Практические рекомендации для военных врачей:

Всех военнослужащих с **индексом массы тела ≥ 25 кг/м²** или окружностью талии **> 94 см** (мужчины) следует обследовать на наличие МАЖБП: минимум печёночные ферменты и УЗИ печени. При подтверждении – оценить другие метаболические факторы (глюкоза, липиды, АД).

При выявлении **МАЖБП** информировать военнослужащего о рисках, занести в карту как *диагноз для диспансерного наблюдения*. Проводить коррекцию образа жизни (см. раздел профилактики): направить в группу ЛФК при необходимости, назначить контроль через 3–6 мес (с оценкой динамики веса, АЛТ, липидов).

Рассматривать **НАЖБП как эквивалент повышенного сердечно-сосудистого риска**. Даже если формально по SCORE молодой пациент попадает в низкий риск, факт наличия стеатоза печени должен усилить настороженность. Назначать лечение факторов риска не откладывая («граничные» показания трактовать в пользу лечения). Например, при НАЖБП и LDL 3,5 ммоль/л уже подумать о статине, а не ждать, когда LDL станет 5.

Включать **ультразвуковое исследование сонных артерий** в периодические медосмотры военнослужащих групп риска (с ожирением, СД, МАЖБП). Это позволит выявить субклинический атеросклероз. При нахождении утолщения КИМ **> 1 мм** или бляшек – перевести пациента в группу высокого риска, усилить профилактику (и возможно, ограничить некоторые нагрузки/службу, требующую идеального здоровья).

Обращать внимание на **психологическое состояние** военнослужащих с метаболическими проблемами. При необходимости привлекать психолога, чтобы помочь сформировать мотивацию к изменению образа жизни. Деморализованный солдат в замкнутом круге (стресс – переживание – набор веса – ещё стресс) требует вмешательства не меньше, чем физически больной.

Использовать **административные ресурсы**: доводить до командования части информацию об общей заболеваемости ожирением/МАЖБП в подразделениях. Совместно разрабатывать меры (например, дополнительный час физической активности в день для «группы контроля веса», соревнования между ротами по снижению веса и улучшению показателей). Вводить ограничения на продажу сладостей и фастфуда в войсковых магазинах.

Следить за **соответствием занимаемой должности состоянию здоровья**. Если у военнослужащего с МАЖБП начальные признаки ССЗ (например, гипертрофия ЛЖ на ЭхоКГ, или незначительная ишемия на ВЭМ) – по возможности переводить на должность с меньшими физическими нагрузками, пока не стабилизируется состояние при лечении. Это не наказание, а мера предосторожности. Когда показатели улучшатся – вернётся к полноценной службе.

Выполнение этих рекомендаций поможет снизить заболеваемость и выбытие личного состава по причинам сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – не просто «болезнь печени», а системное метаболическое расстройство, тесно связанное с ускоренным развитием атеросклероза. У военнослужащих с МАЖБП ранние атеросклеротические изменения (утолщение стенок артерий, бляшки, эндотелиальная дисфункция) встречаются чаще и в более молодом возрасте, чем можно было бы ожидать[22]. Учитывая, что основная угроза жизни пациентов с МАЖБП – это сердечно-сосудистые события[3], ранняя диагностика и профилактика атеросклероза приобретает первостепенное значение.

Современные исследования раскрыли патофизиологические механизмы, объясняющие, почему НАЖБП является независимым фактором риска ASCVD: инсулинорезистентность, хроническое воспаление, дисбаланс адипокинов и др. Эти же механизмы предоставляют маркеры, по которым можно своевременно распознать начинающийся атеросклероз – будь то повышенный CRP или увеличенный КИМ сонных артерий. Для военных врачей важно применять эти знания на практике: активно выявлять МАЖБП при диспансеризации, мониторировать сосудистые маркеры у пациентов с стеатозом и внедрять профилактические меры раньше, чем разовьётся необратимое поражение органов.

Стратегия профилактики основана на модификации образа жизни – самом эффективном и безопасном методе воздействия как на МАЖБП, так и на атеросклероз. Опыт показал, что даже в относительно короткой перспективе (1–2 года) при интенсивных мерах можно добиться регресса стеатоза и улучшения показателей сосудистого здоровья[15]. В условиях военной службы это осуществимо благодаря организованности и ресурсам, которых зачастую нет в гражданской жизни.

Таким образом, грамотное ведение военнослужащих с МАЖБП должно быть междисциплинарным: требуется участие терапевта, кардиолога, диетолога, специалиста по ЛФК, а иногда и психолога. Только комплексный подход позволит разорвать «порочный круг» метаболических нарушений и предотвратить преждевременные инфаркты и инсульты у относительно молодых ещё людей.

Выводы

1. МАЖБП у военнослужащих широко распространена и нередко остаётся нераспознанной, однако ассоциируется с ранним субклиническим атеросклерозом. Ранняя диагностика (лабораторные маркеры воспаления, УЗИ сосудов, оценка жесткости артерий и др.) в сочетании с оценкой традиционных факторов риска позволяет своевременно стратифицировать таких пациентов как группу высокого риска. Основу профилактики составляют интенсивные изменения образа жизни – снижение массы тела, диета и физические упражнения – что доказало свою эффективность в снижении как степени стеатоза печени, так и маркеров атеросклероза. Медикаментозная коррекция (статины, гипотензивные, сахароснижающие препараты новых классов) должна проводиться активно и по более строгим показаниям, учитывая статус МАЖБП как «усилителя» риска.

2. Для военной медицины важно внедрять системный подход: регулярный скрининг личного состава на метаболические нарушения, диспансерное наблюдение за выявленными случаями МАЖБП, организационные меры по оздоровлению образа жизни в армии. Особое внимание следует уделять военнослужащим старше 35–40 лет и имеющим избыточный вес – у них чаще формируется неалкогольный стеатогепатит и начальные формы ССЗ. Практическая реализация этих мер – залог сохранения боеспособности и здоровья личного состава.

3. В перспективе, дальнейшие исследования требуются для уточнения индивидуального прогноза: например, поиску специфических биомаркеров, позволяющих предсказать у кого из пациентов с МАЖБП разовьётся атеросклероз наиболее быстро. Тем не менее уже сегодня ясно, что борьба с «безобидным жиром в печени» – неотъемлемая часть профилактики инфарктов и инсультов. Руководствуясь принципом «предупреждён – значит вооружён», военный врач способен на ранней стадии распознать угрозу и принять меры, предотвращающие развитие тяжёлых заболеваний у защитников Родины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галушко М.Ю. и соавт. Распространенность НАЖБП и ее связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями [35] [36]. Эффективная фармакотерапия. 2024.
2. Mooney B. Incidence of NAFLD Rises Quickly in U.S. Military [8] [13]. U.S. Medicine. 2019.
3. Lee J. et al. Impact of Korean Military Service on Steatotic Liver Disease [15] [37]. Gut Liver. 2024.
4. Khoshbaten M. et al. NAFLD and carotid intima-media thickness: meta-analysis [22]. Health Sci Rep. 2023.
5. Zhou Y.Y. et al. NAFLD contributes to subclinical atherosclerosis: meta-analysis [28] [23]. Hepatol Commun. 2018.
6. AHA Scientific Statement. NAFLD and Cardiovascular Risk [3] [2]. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2022.
7. Zhang X. et al. Inflammatory cytokines in NAFLD [18]. J Clin Lab Anal, 2022.
8. Pollo-Flores P. et al. NAFLD, inflammation and atherosclerosis [20]. Curr Atheroscler Rep. 2020.
9. Fan J. et al. MAFLD and carotid atherosclerosis [38]. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2022.
10. Targher G. et al. NAFLD as risk factor for atherosclerosis [25]. J Am Coll Cardiol. 2020.
11. Галушко М.Ю., Ищенко А.Ю., Бакулин И.Г. От неалкогольной к метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Стеатометрия и кардиометаболические факторы как предикторы развития стеатогепатита. Эффективная фармакотерапия. 2024. Vol. 20(2). P. 12–18.
12. AHA Issues First Scientific Statement on NAFLD and CVD. Medscape – Apr 14, 2022. <https://www.medscape.com/viewarticle/972172>
13. Williams V.F., Taubman S.B., Stahlman S. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), active component, U.S. Armed Forces, 2000–2017. MSMR. 2019 Jan. Vol. 26(1). P. 2–11. PubMed PMID: 30681879.
14. Jaejun Lee, Jae Hyeop Jung, Sung Jun Choi, Beomman Ha. Impact of Korean Military Service on the Prevalence of Steatotic Liver Disease: A Longitudinal Study of Pre-enlistment and In-Service Health Check-Ups. Gut Liver 2024. Vol. 18(5). P. 888–896.
15. Gaggini, Melania, Mariangela Morelli, Emma Buzzigoli, Ralph A. DeFronzo, Elisabetta Bugianesi, and Amalia Gastaldelli. 2013. «Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its Connection with Insulin Resistance, Dyslipidemia, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease» Nutrients 5, no. 5. P. 1544–1560.

16. Thrift A.P., Nguyen T.H., Pham C., Balakrishnan M., Kanwal F., Loomba R., Duong H.T., Ramsey D., El-Serag H.B. The Prevalence and Determinants of NAFLD and MAFLD and Their Severity in the VA Primary Care Setting. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 May. Vol. 21(5). P. 1252–1260.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2022.05.046. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35811043. PMCID: PMC9825675.
17. Duan Y., Pan X., Luo J., Xiao X., Li J., Bestman P.L., Luo M. Association of Inflammatory Cytokines With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Front Immunol. 2022 May 6.13:880298. doi: 10.3389/fimmu.2022.880298. PMID: 35603224; PMCID: PMC9122097.
18. VanWagner L.B. New insights into NAFLD and subclinical coronary atherosclerosis. J Hepatol. 2018 May. Vol. 68(5). P. 890–892. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.023. Epub 2018 Feb 17. PMID: 29410378; PMCID: PMC5903205.
19. Abdallah L.R., de Matos R.C., e Souza Y.P.D.M. et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Its Links with Inflammation and Atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 22, 7 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11883-020-0820-8>
20. Simon T.G., Trejo MEP., McClelland R., Bradley R., Blaha M.J., Zeb I., Corey K.E., Budoff M.J., Chung R.T. Circulating Interleukin-6 is a biomarker for coronary atherosclerosis in nonalcoholic fatty liver disease: Results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Int J Cardiol. 2018 May 15. Vol. 259. P. 198–204. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.046. PMID: 29579601; PMCID: PMC5875712.
21. Khoshbaten M., Maleki S.H., Hadad S., Baral A., Rocha A.V., Poudel L., Abdshah A. Association of nonalcoholic fatty liver disease and carotid media-intima thickness: A systematic review and a meta-analysis. Health Sci Rep. 2023 Sep 10. Vol. 6(9):e1554. doi: 10.1002/hsr2.1554. PMID: 37701352; PMCID: PMC10493365.
22. Zhou Y.Y., Zhou X.D., Wu S.J., Fan D.H., Van Poucke S., Chen Y.P., Fu S.W., Zheng M.H. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. Hepatol Commun. 2018 Feb 26. Vol. 2(4). P. 376–392. doi: 10.1002/hep4.1155. PMID: 29619417; PMCID: PMC5880194.
23. Angel Brea, Daniel Mosquera, Eva Martín, Ana Arizti. Control Study. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Carotid Atherosclerosis : A Case. 2005; Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005. Vol. 25. P. 1045–1050.
24. Song C., Long X., He J., Huang Y. Recent evaluation about inflammatory mechanisms in nonalcoholic fatty liver disease. Front Pharmacol. 2023 Mar 16. Vol. 14. 1081334. doi: 10.3389/fphar.2023.1081334. PMID: 37007030; PMCID: PMC10061077.
25. Chung N.T., Hsu C.Y., Shih N.C., Wu J.J. Elevated concurrent carotid atherosclerosis rates in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) compared to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A cross-sectional observational study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2025 Jan. Vol. 35(1). P. 103767. doi: 10.1016/j.numecd.2024.10.006. Epub 2024 Oct 9. PMID: 39561692.

УДК: 616.12-005.4:615. 273.53-06

ФАКТОРЫ РИСКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИАГРЕГАНТНЫМ ПРЕПАРАТАМ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

САБИРЖАНОВА З.Т., АБДУЛЛАЕВ А.О., ХОДЖАНОВА Ш.И., УЗАКОВ Ж.К.,
ИМАНКУЛОВА Ж.А., ТОШЕВ Б.Б., АЛЯВИ С.Б.

*ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
терапии и медицинской реабилитации»;
Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан*

XULOSA

YURAK ISHEMIK KASALLIGIDA ANTIAGREGANT PREPARATLARGA CHIDAMLILIK XAVF OMILLARI
Sabirjanova Z.T., Abdullayev A.O., Khodjanova Sh.I., Uzakov J.K., Imankulova J.A., Toshev B.B.,
Alyavi S.B.

«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM,
Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O'zbekiston

Antiagregant dori vositalariga-avvalo aspirin va klopidoqrelga nisbatan rezistentlik (yoki yetarli bo'lmagan javob reaksiyasi) yurak ishemik kasalligi (YUIK) bilan og'rikan bemorlarni davolashda muhim muammo bo'lib qolmoqda. Rezistentlik rivojlanishiga ta'sir etuvchi turli omillar ko'rib chiqilmoqda va

o'rganilmoqda: genetik, klinik, dori-darmonlarning o'zaro ta'siri, davolanish tartibiga rioya qilmaslik, metabolism xususiyatlari va trombotsitlar faolligidagi o'zgarishlar. Antiagregantlar bilan davolash fonida trombotsitlarning yuqori faolligi (high on-treatment platelet reactivity – HTPR) trombotik asoratlari, jumladan stent-tromboz va takroriy miokard infarkti xavfining oshishi bilan bog'liq. Zamonaviy yondashuv xavf omillarini aniqlash, yuqori xavf guruhidagi bemorlarda trombotsitlar funksiyasini kuzatib borish va davolashni individuallashtirish kabi usullarni o'z ichiga oladi.

Kalit so'zlar: antiagregantlarga rezistentlik, yurak ishemik kasalligi, trombotsitlar agregatsiyasi, rezistentlikning xavf omillari.

SUMMARY

RISK FACTORS FOR RESISTANCE TO ANTIPLATELET DRUGS IN ISCHEMIC HEART DISEASE

Sabirjanova Z.T., Abdullayev A.O., Khodjanova Sh.I., Uzakov J.K., Imankulova J.A., Toshev B.B., Alyavi S.B.

SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

Abstract. Resistance (or insufficient response) to antiplatelet drugs – primarily aspirin and clopidogrel – remains a significant problem in the treatment of patients with coronary heart disease (CHD). Various factors that may influence the development of resistance are being considered and studied: genetic factors, clinical factors, drug interactions, poor compliance, metabolic peculiarities, and changes in platelet activity. High platelet reactivity despite antiplatelet therapy (high on-treatment platelet reactivity – HTPR) is associated with an increased risk of thrombotic complications, including stent thrombosis and recurrent myocardial infarction. The modern approach includes screening for risk factors, monitoring platelet function in high-risk patients, and individualizing therapy.

Keywords: antiplatelet resistance, coronary heart disease, platelet aggregation, resistance risk factors.

РЕЗЮМЕ

ФАКТОРЫ РИСКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИАГРЕГАНТНЫМ ПРЕПАРАТАМ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Сабиржанова З.Т., Абдуллаев А.О., Ходжанова Ш.И., Узаков Ж.К., Иманкулова Ж.А., Тошев Б.Б., Аляви С.Б.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Резистентность (или недостаточная ответная реакция) к антиагрегантным препаратам – прежде всего к аспирину и клопидогрелу – остаётся важной проблемой в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Рассматриваются и изучаются различные факторы, которые могут влиять на развитие резистентности: генетические, клинические, лекарственные взаимодействия, плохая комплаентность, особенности метаболизма и изменения активности тромбоцитов. Высокая активность тромбоцитов на фоне терапии антиагрегантами (high on-treatment platelet reactivity – HTPR) связана с повышенным риском тромботических осложнений, включая стент-тромбоз и повторный инфаркт миокарда. Современный подход включает скрининг факторов риска, мониторинг функции тромбоцитов у пациентов высокого риска и индивидуализацию терапии.

Ключевые слова: резистентность к антиагрегантам, ишемическая болезнь сердца, агрегация тромбоцитов, факторы риска резистентности.

Введение. Ишемическая болезнь сердца остаётся основной причиной смертности во многих странах. Тромбообразование посредством активации тромбоцитов играет центральную роль в развитии острых коронарных синдромов и тромбоза шунтов/стентов после реваскуляризации. Антиагрегантная терапия (включая аспирин и ингибиторы P2Y₁₂) является краеугольным камнем вторичной профилактики при ИБС, а также после чрескожных коронарных вмешательств. Однако клиническая неэффективность или лабораторно подтверждённая резистентность к этим препаратам наблюдается у значимого процента пациентов и ассоциируется с ухудшением исходов. Частота лабораторно определяемой резистентности варьирует в зависимости от популяции и метода измерения: для аспирина – порядка 5–30 % (в различных исследованиях), при приеме клопидогрела у значительной части пациентов наблюдается нарушение превращения про-лекарства в активный метаболит. [1]

Аспирин необратимо ингибирует циклооксигеназу-1 (ЦОГ) тромбоцитов и эндотелиальных клеток, подавляя образование тромбоксана A₂ – мощного индуктора агрегации тромбоцитов. ЦОГ

имеет две изоформы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), аспирин блокирует обе изоформы, однако его активность в отношении ЦОГ-1 в тромбоцитах в 50–100 раз выше, чем влияние на ЦОГ-2 в моноцитах и других клетках воспаления.

Клопидогрел – тиенопиридиновое производное, необратимый ингибитор связывания АДФ с P2Y₁₂ – рецепторами тромбоцитов, быстро всасывается и превращается в активный метаболит – SR 26334 под влиянием фермента системы цитохрома P450 CYP3A4, с периодом полувыведения из плазмы, равным 8 ч. По данным авторов систематического обзора [2] в котором проанализированы результаты 65 исследований (10 729 пациентов), общая распространенность лабораторно определяемой резистентности к аспирину у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) составила 24,7 % ([95 %ДИ 21,4–28,4]. Было обнаружено, что женщины больше подвержены повышенному риску лабораторно определяемой устойчивости к аспирину по сравнению с мужчинами, с отношением шансов 1,16 [95 % ДИ 0,87–1,54]. В представленном обзоре обсуждалась распространенность лабораторно определяемой устойчивости к аспирину у пациентов с ССЗ во всем мире. Лабораторное определение резистентности обсуждается с 1980-х годов, и в период до 2018 года распространенность лабораторно определяемой устойчивости к аспирину у пациентов с ССЗ выявлена более, чем в 20 % случаев, причем без статистически значимой разницы в разные периоды исследований. Что касается гендерных различий, полученные результаты противоречивы.

Некоторые исследования действительно показали, что женщины имеют более высокий или равный уровень реакции на аспирин, по сравнению с мужчинами. Предполагается, что женские половые гормоны могут играть в этом значимую роль. В тоже время часть работ, посвященных этому вопросу, не показали никакой разницы между женщинами и мужчинами [3, 4]. Еще один важный вывод проведенного систематического обзора заключается в том, что уровень распространенности резистентности различается в разных регионах мира, предположительно из-за различий в биологическом и генетическом составе людей. Более высокая распространенность была обнаружена в Азии, а самый низкий показатель был получен в исследованиях, проведенных в Америке. Эти результаты прокладывают путь к персонализированному лечению, поскольку индивидуальные факторы, по-видимому, влияют на реакцию при приеме аспирина.

С клинической точки зрения, существуют некоторые состояния, которые предрасполагают пациентов к более высокому уровню резистентности к аспирину. Например, несколько исследований показали, что пациенты, перенесшие аортокоронарное шунтирование (АКШ), которое приводит к повреждению эндотелиальной ткани трансплантата подкожной вены, или коронарные вмешательства, с большей вероятностью становятся устойчивыми к аспирину с высоким уровнем тромбина и активацией тромбоцитов [5, 6]. Это говорит о том, что после операции АКШ или других вмешательств пациенты должны находиться под тщательным наблюдением и получать плавикс, в качестве альтернативы -антитромботические препараты. Как правило, резистентность к аспирину после операции АКШ сохраняется в течение короткого периода времени [7, 8]. Однако, эта временная лабораторная резистентность к аспирину требует тщательных дополнительных исследований, которые должны проанализировать как принимают пациенты свои лекарства в клинических условиях, с тщательным контролем за регулярностью приема препаратов, особенно пожилыми. [9, 10]. Согласно исследованиям, еще одним аспектом контроля устойчивости к аспирину, определяемой в лаборатории, является прием витамина D. Витамин D-связывающий белок – это белок, который транспортирует витамин D в организме и может связывать актин. Его уровень напрямую зависит от потребления витамина D.

Таким образом, хотя сам по себе витамин D-связывающий белок не связан с резистентностью к аспирину, дефицит витамина D, при котором его уровень может быть изменен, скорее всего косвенно влияет на чувствительность организма к аспирину [11]. Кроме того, для пациентов, которые систематически имеют не достаточную физическую активность и/или имеют повышенный уровень глюкозы в крови, следует рассмотреть применение более высоких доз аспирина [12, 13].

Генетические факторы развития резистентности. Проведение генетического тестирования зависит от множества факторов, в которых участвуют врачи, медицинские и профессиональные организации, страховые компании и пациенты. Несмотря на то, что многие клиницисты положительно относятся к фармакогенетическому тестированию и его клиническим последствиям, только менее 10 % врачей используют фармакогенетическое тестирование в своей повседневной клинической практике, в первую очередь из-за отсутствия клинических рекомендаций и фармакогенетического образования.

Обновленный международный консенсусный документ экспертов, хотя и не выступает за рутинное использование генетического тестирования, рекомендует его выборочное использование,

особенно тогда, когда риск кровотечения превышает риск тромботических осложнений после ЧКВ при ОКС или когда тромботический риск превышает риск кровотечения [14]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2020 года по лечению ОКС у пациентов без стойкого подъема сегмента ST рекомендуется генотипирование у отдельных пациентов с ОКС без подъема сегмента ST. Полиморфизм генов обеспечивает широкую вариабельность метаболической активности фермента у разных людей. Таким образом, существует широкая вариабельность активации антиагрегантов у разных людей. CYP2C19 обладает высокой полиморфностью, что означает, что в гене, кодирующем CYP2C19 в человеческой популяции, есть много различных аллелей. CYP2C19 LOF-аллели – наиболее изучённый предиктор неэффективности клопидогрела; носители IM/PM (intermediate/poor metabolizers) имеют более высокий риск HTPR (индекса реактивности тромбоцитов к фосфопротеинам стимулируемым вазодилататорами) и связанных с этим исходов (стент-тромбоз, повторный ИМ). Частота LOF-аллелей зависит от этнической принадлежности (выше у азиатских популяций). Сообщалось о значительно различающихся частотах LOF CYP2C19 *2 и зарегистрированных вариантах усиления функции CYP2C19 *17 в различных предковых популяциях. Например, частота варианта CYP2C19 *2 LOF может варьироваться от ≈15 % у белых людей до 40–50 % в азиатском населении, а вариант *3 LOF, который редко встречается у белых людей, гораздо чаще встречается у жителей Восточной Азии [15,16]. Аляви А.Л. с соавторами [17] провели исследование по определению частоты и структуры генетических факторов, обуславливающих индивидуальную предрасположенность к развитию антиагрегантной резистентности, у больных с ишемической болезнью сердца в узбекской популяции. Оказалось, что развитие антиагрегантной резистентности у больных ИБС в узбекской популяции ассоциировано с наличием мутаций GP1BA_Thr145Met и P2RY12_H1H2. Наибольшие различия по частоте полиморфизмов определялись для мутации Thr145Met в гене GP1BA. В целом, фармакогены, как правило, связаны с фармакокинетикой (абсорбцией, распределением, метаболизмом, выведением) лекарственного препарата или фармакодинамикой (генами, которые влияют на реакцию на уровне мишени лекарственного препарата). Фармакогенетика в настоящее время перемещается по всему геному, чтобы стать «фармакогеномикой», что приводит к признанию новых биомаркеров для индивидуальных вариаций в реакции на лекарственные препараты.

Диабет и метаболический синдром. Пациенты с СД2 проявляют повышенную тромбоцитарную реактивность и чаще имеют HTPR на фоне терапии. Метаболические нарушения (инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия) изменяют внутриклеточную регуляцию тромбоцитов [1]. В ходе многочисленных исследований, посвященных проблеме развития резистентности у больных с выраженными метаболическими нарушениями выявлено, что реактивность тромбоцитов повышают: гипергликемия, влияющая на взаимодействие между тромбоцитарными процессами гликирования и ацетилирования; усиленный синтез тромбоксана A₂, связанный с увеличением ресинтеза циркулирующих тромбоцитов при СД; ускоренный оборот тромбоцитов с высвобождением более реактивных сетчатых тромбоцитов, которые демонстрируют сниженный ответ на антиагреганты; инсулинорезистентность, способствующая активации P2Y₁₂-зависимого пути и повышенной реактивности тромбоцитов. Антитромбоцитарная терапия необходима для подавления повышенной реактивности тромбоцитов, и в этом случае для преодоления резистентности к антиагрегантной терапии необходим контроль гипергликемии с помощью подходов, снижающих резистентность к инсулину и предотвращающих апоптоз β-клеток поджелудочной железы [18]. Известно, что повышенная масса тела и ожирение являются фактором риска артериальных и венозных тромботических событий. Возможными механизмами, которые могут объяснить повышенный тромботический риск у пациентов с ожирением, являются измененная экспрессия профилей белков коагуляционного и фибринолитического каскада, а также повышенная реактивность тромбоцитов [19]. Изменение функции тромбоцитов при ожирении отражается повышенными уровнями маркеров активации тромбоцитов, таких как средний объем тромбоцитов, метаболиты тромбоксана B₂, циркулирующие уровни микрочастиц тромбоцитов, растворимый р-селектин и CD40L, полученный из тромбоцитов [20]. Кроме того, при ожирении у пациентов, получавших монотерапию аспирином или клопидогрелом, наблюдалась сниженная чувствительность к антитромбоцитарной терапии [1, 4, 6]. В нескольких исследованиях уже сообщалось, что пациенты с ожирением и избыточной массой тела демонстрируют более высокую агрегируемость тромбоцитов [20, 21]. Избыточная масса тела связана с системным воспалением, повышенной активацией тромбоцитов и уменьшением ответной реакции на антиагреганты [1, 23].

Лекарственные взаимодействия. Хокимото С. с соавт. [22] изучали влияние эзомепразола на реактивность тромбоцитов и клинический исход в соответствии с генотическим полиморфизмом у

больных ишемической болезнью сердца при проведении двойной антитромбоцитарной терапии. В основу исследования был положен факт зависимости эффективности антиагрегантов от наличия полиморфизма генов. В частности, исследовалась зависимость эффективности клопидогрела от полиморфизма CYP2C19. Реактивность тромбоцитов изучалась на фоне приема ингибиторов протонной помпы. CYP2C19 генотип и остаточная реактивность тромбоцитов были измерены у 361 пациента с ишемической болезнью сердца (мужчины, средний возраст 69 лет), а риск сердечно-сосудистых событий в течение 3 месяцев наблюдения оценивали для оценки влияния одновременного приема эзомеразола во время двойной антитромбоцитарной терапии с аспирином и клопидогрелом. Полученные результаты свидетельствуют о том, что одновременное применение эзомеразола с клопидогрелом не связано со снижением антитромбоцитарной эффективности клопидогрела или повышением риска сердечно-сосудистых событий, независимо от CYP2C19 генотипа. В тоже время, в литературе встречаются сообщения о том, что препараты, ингибирующие CYP2C19 (омепразол, некоторые противогрибковые и антиретровирусные средства), могут ослаблять эффект антиагрегантов, создавая впечатление о развитии резистентности.

Таким образом, в заключении можно сказать, что резистентность к антиагрегантным препаратам при ИБС – сложное многофакторное явление с важными клиническими последствиями. Среди ключевых факторов риска – генетика, диабет, ожирение, лекарственные взаимодействия и несоблюдение терапии. Для уменьшения риска тромботических событий требуется индивидуализированный подход: выявление и коррекция модифицируемых факторов, внимательное рассмотрение возможности генотипирования и/или мониторинга функции тромбоцитов у пациентов высокого риска и выбор более эффективных P2Y₁₂-ингибиторов при необходимости. Будущие исследования должны стандартизировать тесты, уточнить ситуации, при которых действительно необходимо генотипирования и/или мониторинг, и оценить влияние таких стратегий на исходы и экономику здравоохранения.

Основные факторы риска резистентности к антиагрегантам

Группа факторов	Примеры	Механизмы влияния	Клиническое значение
Генетические	Носительство LOF-аллелей CYP2C19 (*2, *3 и др.)	Снижение превращения клопидогрела в активный метаболит → высокая остаточная реактивность тромбоцитов (HTPR)	↑ риск стент-тромбоза, повторного инфаркта; хуже исходы после PCI
Метаболические	Сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, метаболический синдром	Усиленная активация тромбоцитов, ↑ экспрессия рецепторов, ↑ тромбоцитарный «turnover»	Более высокий риск HTPR, необходимость усиления терапии
Ожирение	ИМТ ≥ 30 кг/м ²	Хроническое воспаление, дислипидемия, ↑ системной активации тромбоцитов	Снижение эффективности ДАТТ (двойной антиагрегантной терапии), ↑ риск ишемических событий
Лекарственные взаимодействия	Омепразол, флуконазол, некоторые антиретровирусные средства (ингибиторы CYP2C19)	Ингибирование метаболизма клопидогрела, уменьшение концентрации активного метаболита	Снижение эффективности терапии
Несоблюдение терапии	Пропуски приёма, самовольное снижение дозы	Недостаточная экспозиция препарата	Псевдорезистентность, ↑ риск ишемических событий
Физиологические особенности	Высокая скорость обновления тромбоцитов, вариабельность абсорбции	Появление новых «неингибированных» тромбоцитов, индивидуальная фармакокинетика	Устойчиво высокая активность тромбоцитов, слабый ответ
Диагностические/лабораторные	Использование разных тестов (LTA, VerifyNow, Multiplate и др.)	Разные методы дают разные пороговые значения HTPR	Вариабельность в определении «резистентности»

ЛИТЕРАТУРА

1. D'Ascenzo F., Barbero U., Bisi M., Moretti C., Omede E., Cerrato E., Quadri G., Conrotto F., Zoccai G.B., DiNicolantonio G.J., Gasparini M., Bangalore S., Gaita F. Prognostic impact of high platelet reactivity during treatment with aspirin or ADP receptor antagonists: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2014. 2014:610296. doi: 10,1155/2014/610296. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25374889; PMCID: PMC4211328.
2. Ebrahimi., et al. Prevalence of laboratory-defined aspirin resistance in patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med.* 2020. Vol. 11(2). P. 124–134. DOI: 10,22088/CJIM.11.2.124. PMID: 32509239; PMCID: PMC7265510.
3. Becker D.M., Segal J., Vaidya D., et al. Sex differences in platelet reactivity and response to low-dose aspirin therapy. *JAMA.* 2006. Vol. 295. P. 1420–1427. DOI: 10,1001/JAMA.295.12.1420.
4. Brit NJ, Sluman MA, van Berkel MA. et al. Impact of gender differences on platelet reactivity. *Neth Heart J.* 2011. Vol. 19. P. 451–457. DOI: 10,1007/S12471-011-0189-y.
5. Poston R.S., Gu J., White S., et al. Perioperative treatment of aspirin resistance after coronary artery bypass grafting: a possible role for aprotinin. *Transfusion.* 2008. Vol. 48. P. 39–46. DOI: 10,1111/j.1537-2995.2007.01575.x.
6. Yilmaz M.B., Balbay Y., Kaldyr V., et al. Late saphenous vein graft occlusion in patients with coronary artery bypass grafting: a possible role for aspirin resistance. *Thromb Res.* 2005. Vol. 115. P. 25–9. DOI: 10,1016/j.thromres.2004.07.004.
7. Golanski J., Chlopicki S., Golanski R., Gresner, Iwaszkiewicz A., Watala S. Aspirin resistance in patients after coronary artery bypass grafting is transient: impact on monitoring antiplatelet therapy with aspirin. *Ther Drug Monit.* 2005. Vol. 27. P. 484–90. DOI: 10,1097/01.ftd.0000158084.84071.4187
8. Snoep J.D., Hovens M.M., Eijkenboom J.S., van der Boom J.G., Huisman M.W. Association of laboratory-defined aspirin resistance with a higher risk of recurrent cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007. Vol. 167. P. 1593–9. DOI: 10,1001/archinte.167.15.1593.
9. Kotter G., Shemesh E., Zehavi M., et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to aspirin use? *Am Heart J.* 2004. Vol. 147. P. 293–300. DOI: 10,1016/j.ahj.2003.07.011.
10. Müller MR, Salat A, Stangl. Variable platelet response to low-dose aspirin and risk of limb deterioration in patients undergoing peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost.* 1997. Vol. 78. P. 1003–1007.
11. Lopez-Farre A.J., Mateos-Caceres J., Sacristan D, et al. Association between vitamin D-binding protein and aspirin resistance in patients with coronary artery ischemia: a proteomic study. *J Proteome Res.* 2007; 6. P. 2481–7. doi: 10,1021/PR060600i.
12. Christiaens L., Macchi L., Herpin D., et al. In vitro aspirin resistance at rest and during exercise in patients with angiographically confirmed coronary artery disease. *Thromb Res.* 2002. Vol. 108. P. 115–9. DOI: 10,1016/s0049-3848(03)00008-2.
13. Liu X.F., Cao J., Fan L., et al. Prevalence and risk factors of aspirin resistance in elderly patients with coronary artery disease. *J Geriatr Cardiol.* 2013. Vol. 10. P. 21–7. DOI: 10,3969/j.issn.1671-5411.2013.01,005.
14. American Heart Association Scientific Statement. Navin L. Pereira, on behalf of the Professional/Public Education and Publications Committee of the Council on Genomic and Precision Medicine of the American Heart Association; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Disease and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Peripheral Vascular Disease; and Council on Stroke. *Circulation* Volume 150, Issue 6
15. Ionova Y., Ashenhurst J., Zhan J., Nhan H., Kosinski C., Tamraz B., Chubb A. CYP2C19 allele frequencies in over 2.2 million direct-to-consumer genetics research participants and the potential implication for prescriptions in a large health system. *Clin Transl Sci.* 2020. Vol. 13. P. 1298–1306. Doi: 10,1111/cts.12830
16. Nguyen A.B., Cavallari L.H., Rossi J.S., Stouffer G.A., Lee C.R. Evaluation of race and ethnicity disparities in outcome studies of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy [published online August 23, 2022]. *Front Cardiovasc Med.* 2022. doi:10,3389/fcvm.2022.991646.https://www.frontiersin.org/articles/10,3389/fcvm.2022.991646/fullAHA Journals + 1
17. Ходжанова Ш.И., Аляви А.Л., Кодирова Ш.А. Гены-кандидаты резистентности к антиагрегантам у больных с ишемической болезнью сердца узбекской национальности Вестник ТМА

18. Schneider D.J. Factors contributing to increased platelet reactivity in people with diabetes. Diabetes Care. 2009 Apr. Vol. 32(4). P. 525–527. doi: 10.2337/dc08–1865. PMID: 19336636; PMCID: PMC2660482.
19. Badimon L., Hernandez Vera R., Padro T., Vilahur G. Antithrombotic therapy in obesity. Thromb Haemost. 2013.
20. Badimon L., Budyardini R., Cenko E., et al. Position paper of the European Society of Cardiology – Coronary Pathophysiology and Microcirculation Working Group: Obesity and Heart Disease. Eur Heart J. 2017.
21. Ranucci M., Aloisio T., Dedda U.D., et al. Platelet reactivity in overweight and obese patients undergoing cardiac surgery. Platelets. 2019.
22. Hokimoto S., Akasaka T., Tabata N., Arima Y., Tsujita K., Sakamoto K., Kaikita K., Morita K., Kumagae N., Yamamoto E., Oniki K., Nakagawa K., Ogawa H. Effect of esomeprazole on platelet reactivity and clinical outcome according to CYP2C19 genotype in patients with coronary artery disease on dual antiplatelet therapy. Thromb Res. 2015 Jun. Vol. 135(6). P. 1081–1086. doi: 10.1016/j.thromres.2015.03.033. Epub 2015 Apr 11. PMID: 25891840.
23. Beavers C.J., et al. Obesity and Antiplatelets – Does One Size Fit All? Thromb Res, 2015 – The impact of obesity and inflammation on antiplatelet efficacy. ScienceDirect
24. Pereira N.L., et al. CYP2C19 Genetic Testing for Oral P2Y12 Inhibitor Therapy. Circulation (AHA statement / review), 2024 – review of the role of CYP2C19 and clinical guidelines for testing. AHA Journals
25. Khan H., et al. Aspirin Resistance in Vascular Disease: A Review. 2022 – review of the literature on aspirin resistance and its clinical significance. MDPI
26. Puccini M., et al. Being Overweight or Obese Is Associated with an Increased Platelet Reactivity while on DAPT. 2022 – the impact of obesity on platelet reactivity. PMC
27. Zlatanovic P., et al. Meta-analysis: Impact of high on-treatment platelet reactivity on outcomes. 2022 – a systematic review / meta-analysis of the clinical consequences of HTPR. ScienceDirect
28. TCTMD / news review: Genetic tests for predicting clopidogrel response gain traction. (2024) – a review of the current state of implementation of genetic testing in clinical practice. tctmd.com

УДК 616.61-036.12:616.447-008.61-092

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. РОЛЬ FGF23 И БЕЛКА KLOTNO В ПАТОГЕНЕЗЕ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

АБДУЛЛАЕВ Ш.С., АФИНОВА А.А.

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

XULOSA

SURUNKAL BUYRAK KASALLIKLARIDA IKKINCHI GIPERPARATIREOZ PATOFIZIOLOGIYASI. FGF23 VA KLOTO PROTEININING IKKILAMCHI GIPERPARATIREOZ PATOGENEZIDAGI O'RN

Abdullayev Sh.S., Afinova A.A.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O'zbekiston

Surunkali buyrak kasalligi (KBY) bilan og'riqan bemorlarning asosiy muammolaridan biri bu kalsiy-fosfor almashinuvining buzilishi, ayniqsa gemodializ paytida. Ikkilamchi giperparatir (SHPT) buyrakni almashtirish terapiyasidan o'tayotgan bemorlarda tez-tez uchraydigan asorat bo'lib, uzoq muddatli xipokalsemiya, D vitamini yetishmovchiligi va giperfosfatemiya tufayli paratiroid gormonining (PTH) ortiqcha sekretiylasi bilan bog'liq.

So'nggi tadqiqotlar endokrin suyak-buyrak o'qi mavjudligini tasdiqladi, bu SHPT patofiziologiyasini yaxshiroq tushunish imkonini beradi. Fibroblast o'sish omili 23 (FGF23) va Klotho oqsillari muhim rol o'ynaydi: FGF23 darajalari PTH ko'payishidan oldin, CKDning dastlabki bosqichlarida ko'tarila boshlaydi. Bu uning fosfor-kalsiy almashinuvinini tartibga solishdagi asosiy roldan dalolat beradi.

Ushbu maqolada SHPT rivojlanish mexanizmlari bo'yicha ilmiy ma'lumotlar ko'rib chiqiladi, bunda FGF23 va Klotho ning CKDdagi mineral nomutanosibliklarning patogeneziidagi roliga urg'u beriladi.

Kalit so'zlar: ikkilamchi giperparatireoz, gipokalsemiya, giperfosfatemiya, surunkali buyrak kasalligi, suyak va mineral almashinuvi, FGF23, Klotho oqsili.

SUMMARY

PATHOPHYSIOLOGY OF SECONDARY HYPERPARATHYROSIS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. ROLE OF FGF23 AND KLOTHO PROTEIN IN THE PATHOGENESIS OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

Abdullaev Sh.S., Afinova A.A.

Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

One of the major problems in patients with chronic kidney disease (CKD) is the disturbance of calcium-phosphorus metabolism, especially in those receiving hemodialysis. Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a common complication in patients on renal replacement therapy, associated with excessive secretion of parathyroid hormone (PTH) due to prolonged hypocalcemia, vitamin D deficiency, and hyperphosphatemia.

Recent studies have confirmed the existence of the bone–kidney endocrine axis, which provides a better understanding of the pathophysiology of SHPT. An important role is played by fibroblast growth factor 23 (FGF23) and Klotho proteins: FGF23 levels begin to rise already in the early stages of CKD, preceding the increase in PTH, which indicates its key role in the regulation of calcium-phosphorus metabolism.

This article presents a review of scientific data on the mechanisms of SHPT development, with a focus on the role of FGF23 and Klotho in the pathogenesis of mineral disorders in CKD.

Keywords: secondary hyperparathyroidism, hypocalcemia, hyperphosphatemia, chronic kidney disease, bone and mineral metabolism, FGF23, Klotho protein.

РЕЗЮМЕ

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК. РОЛЬ FGF23 И БЕЛКА KLOTHO В ПАТОГЕНЕЗЕ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Абдуллаев Ш.С., Афинова А.А.

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Одной из основных проблем пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) является нарушение кальций-фосфорного обмена, особенно при гемодиализе. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) – частое осложнение у пациентов на заместительной почечной терапии, связанное с избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) вследствие длительной гипокальциемии, дефицита витамина D и гиперфосфатемии.

Недавние исследования подтвердили существование эндокринной оси кости-почки, что позволяет лучше понять патофизиологию ВГПТ. Важную роль играют белки фактор роста фибробластов 23 (FGF23) и Klotho: уровень FGF23 начинает расти уже на ранних стадиях ХБП, предшествуя увеличению ПТГ. Это указывает на его ключевую роль в регуляции фосфорно-кальциевого обмена.

В статье представлен обзор научных данных о механизмах развития ВГПТ, с акцентом на значение FGF23 и Klotho в патогенезе минеральных нарушений при ХБП.

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз, гипокальциемия, гиперфосфатемия, хроническая болезнь почек, костный и минеральный обмен веществ, FGF23, белок Klotho.

Введение. На протяжении десятилетий предлагались и уточнялись различные теории, объясняющие механизм развития вторичного гиперпаратиреоза. Одной из первых была trade-off теория, предложенная в 1972 году N.S. Bricker и соавторами. Согласно этой концепции, вторичный гиперпаратиреоз возникает как компенсаторная реакция на гиперфосфатемию и гипокальциемию, возникающие вследствие снижения количества функционирующих нефронов. В результате дальнейшей разработки этой гипотезы на протяжении последних трех десятилетий были сформированы и развиты «классические» представления о механизмах развития вторичного повышения продукции паратиреоидного гормона при прогрессировании (ХБП), в которых основную роль отводили гиперфосфатемии, гипокальциемии и снижению продукции кальцитриола в почках, а основными регуляторами кальций-фосфатного (Ca-P) гомеостаза считали кальцитриол и PTH [2, 5].

В «классической» модели первичными стимулами, запускающими развитие ВГПТ, считались два события: снижение продукции 1,25(OH) 2 D3 и увеличение концентрации P в циркуляции, которые приводят к развитию гипокальциемии. Гипокальциемия, в свою очередь, активирует CaSR в паращитовидной железе (ПЩЖ) с увеличением секреции PTH. В то же время, другим мощным фактором увеличения продукции и секреции PTH считали ослабление геномного контроля его продукции в результате дефицита образования кальцитриола в скомпрометированной почке, а также прямое воздействия P на ПЩЖ. Эффект P на секрецию PTH не зависит от 1,25(OH)2 D3 и Ca и, главным образом, определяется поступлением P из кишки.

Однако, исходя из классической концепции патогенеза ВГПТ, было не вполне ясно, что лежит в основе снижения кальцитриола, который продуцируется в почке в основном в тубулярном эпителии. Очевидно, что его продукция должна была бы уменьшаться в результате снижения массы нормально функционирующих эпителиальных клеток, по мере прогрессирования тубулярной атрофии и интерстициального фиброза. Однако при небольшом снижении СКФ в интервале от 60 до 90 мл/мин вряд ли можно представить себе наличие грубых морфологических изменений в почке, включая и клетки канальцев, имеющих высокую альфа-гидроксилазную активность. Снижение кальцитриола в циркуляции также трудно было бы объяснить в случаях уже имеющегося повышения РТН, так как последний, напротив, увеличивает образование кальцитриола в результате повышения активности 25(OH)D3-1αгидроксилазы. Следовательно, в рамках «классических» представлений было нельзя полностью объяснить повышение РТН при ХБП, и только появление новых данных о регуляции гомеостаза P позволяет в настоящее время рассматривать патогенез ВГПТ более адекватно.

Открытие и изучение биологических функций FGF23 позволило в течение короткого времени существенно изменить понимание патогенеза нарушений минерального метаболизма при ХБП, в значительной степени преодолев описанные выше противоречия в «классических» представлениях о развитии ВГПТ. В настоящее время установлено, что повышение FGF23 в циркуляции происходит уже на ранних стадиях ХБП при небольшом снижении СКФ. На более поздних стадиях ХБП продукция FGF23 еще больше увеличивается, достигая максимальных значений при ХБП V стадии и превышая нормальный уровень в десятки-сотни раз. В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрировано, что увеличение FGF23 и РТН происходит почти параллельно с увеличением экскретируемой фракции фосфатов в моче, противодействуя их ретенции. Вместе с тем, рост концентрации FGF23 является первичным событием по отношению к РТН, поскольку существенно опережает повышение последнего. Его изучение способствует более глубокому пониманию патогенеза ВГПТ и открывает перспективы для разработки новых терапевтических стратегий в лечении пациентов с минерально-костным нарушением на фоне хронического почечного заболевания [2, 3, 4].

Патофизиология вторичного гиперпаратиреоза. У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) уровень фосфата в сыворотке увеличивается из-за снижения секреции фосфата почечными канальцами, что повышает риск развития ВГПТ. Кроме того, сообщалось, что высокий уровень фосфата в сыворотке ингибирует фермент 1-альфагидроксилазы проксимальных почечных канальцев, что усложняет и еще больше увеличивает риск гиперфосфатемии у пациентов с ХБП. Прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при ХБП приводит к снижению уровня 1,25(OH)₂D. Длительная гипокальциемия и гиперфосфатемия, связанные с ХБП, заставляют ПЩЖ секретировать больше ПТГ для нормализации уровня кальция и фосфата в сыворотке, что приводит к ВГПТ. Тем не менее, эта теория не получила широкого признания, поскольку уровень 1,25(OH)₂D в сыворотке снижается на ранних стадиях ХБП даже до возникновения гипокальциемии и гиперфосфатемии. За последнее десятилетие открытие и характеристика гена FGF-23, расположенного на хромосоме 12, помогли понять ранние фазы патогенеза ВГПТ. 1,25(OH)₂D, фосфат, ПТГ и кальций способствуют синтезу и высвобождению этого белка по неизвестному механизму, хотя предполагается, что ПТГ индуцирует транскрипцию FGF-23, запуская петлю кость-паращитовидные железы-эндокринная система [9, 10].

Связанные с мембраной αKlotho и FGF-23 вместе с их корецептором вызывают фосфатурию посредством подавления котранспортера фосфата натрия. αKlotho вырабатывается почками, считается ранним биомаркером ХБП и может оказывать дополнительное автономное антикальциурическое и фосфатурическое действие, независимое от FGF-23. При ХБП сборка как связанного с мембраной, так и αKlotho приводит к повышению уровня FGF-23 в сыворотке из-за снижения клиренса FGF-23, что приводит к задержке фосфата. Устойчивость к фосфатурическому действию FGF-23 обусловлена дефицитом αKlotho, который становится очевидным при задержке фосфата по мере прогрессирования ХБП. αKlotho изначально был признан подавителем признаков старения. Это однопроходный трансмембранный белок, который действует как коорецептор FGF-23. αKlotho широко экспрессируется, хотя его уровень преимущественно выше в почках. Как показано в исследовании на животных, дефицит αKlotho приводит к синдрому преждевременного старения, связанному с эктопической кальцификацией мягких тканей. Повышенная экспрессия αKlotho снижает кальцификацию мягких тканей, что указывает на то, что αKlotho оказывает ингибирующее действие на эктопическую кальцификацию [11, 12].

Уровень FGF-23 повышается по мере прогрессирования ХБП, что приводит к «компромиссному механизму» между нормализацией концентрации сывороточного фосфата и активацией 1,25(OH) 2D, что может вызвать тяжелую ВГПТ. На поздних стадиях ХБП гиперфосфатемия, снижение продукции 1,25(OH) 2D и гипокальциемия способствуют транскрипции мРНК ПТГ и образованию ПТГ, что приводит к ВГПТ.

Постоянная гипокальциемия, приводящая к гиперплазии паратиреоидных клеток, и снижение регуляции VDR и CaSR в паращитовидных железах увеличивают секрецию ПТГ. Было высказано предположение, что FGF-23 может снижать секрецию ПТГ через комплекс α Klotho-FGFR1. При прогрессирующем ВГПТ экспрессия комплекса Klotho-FGFR1 в паратиреоидных клетках нарушается, что приводит к увеличению ингибирующего эффекта резистентности FGF-23 к секреции ПТГ. Благодаря активации пути митоген-активируемой протеинкиназы FGF-23 действует на рецепторный комплекс в паращитовидных железах, снижая экспрессию и секрецию гена ПТГ. Как FGF-23, так и ПТГ повышаются при ХБП, что позволяет предположить, что паращитовидные железы устойчивы к FGF-23 [13, 14].

Сообщалось, что у 30–50 % пациентов с 5 стадией ХБП уровень ПТГ составляет >300 пг/мл. Более ранний ответ, который становится неадаптивным с прогрессированием ХБП, – это клинический синдром, называемый хронической болезнью почек с минеральным и костным расстройством (ХБП-МКН). – это нарушение минерального и костного метаболизма, которое возникает из-за дисбаланса между ПТГ, сывороточным кальцием, фосфором и метаболизмом витамина D. ХБП-МКН вызывает аномалии костей, которые влияют на оборот, объем, минерализацию, сосудистый, линейный рост и плотность, а также кальцификацию мягких тканей. ХБП-МКН обычно начинается на 2 стадии ХБП и ассоциируется с сосудистой кальцификацией, остеодистрофией, потерей α Klotho и повышенной секрецией FGF-23. Было показано, что сопутствующие скелетные проявления улучшаются после контроля концентрации ПТГ в сыворотке, вероятно, за счет смягчения процесса интенсивного обмена костной ткани (т. е. фиброзного остеита) и улучшения минеральной плотности костной ткани; однако внескелетные осложнения не улучшились (рис 1.) [16, 17, 18].

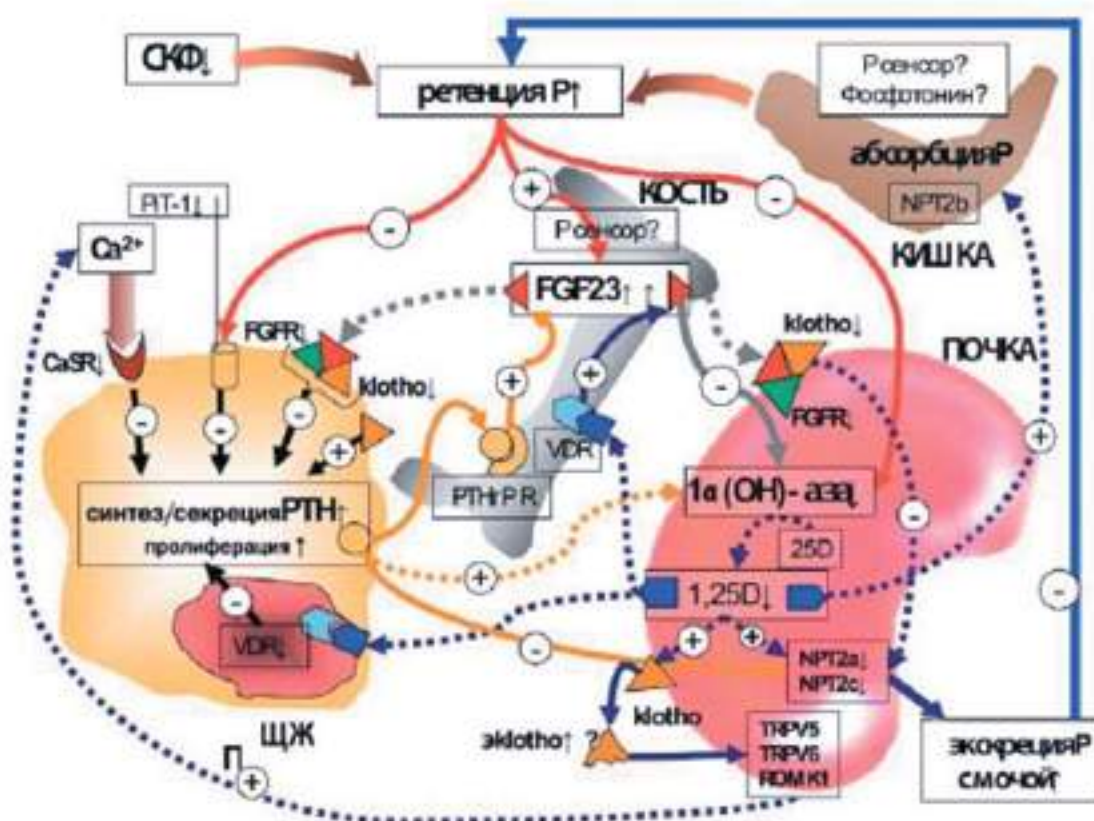


Рис. 1. Патофизиология ВГПТ. Источник: Хабас Э., Эледрис М., Хан Ф. и др. (14 июля 2021 г.) Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек: патофизиология и лечение. Кюреус 13(7): e16388. DOI 10.7759/cureus.16388)

Клинические особенности вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек

Переломы вследствие хрупкости происходят в два-четыре раза чаще у пациентов с ВГПТ, связанным с ХБП, по сравнению со здоровыми людьми того же возраста и пола. Риски переломов костей находятся в диапазоне 15,0 %, 20,5 %, 24,2 %, 31,2 % и 46,3 % на 1000 человеко-лет для стадий ХБП 1, 2, 3А, 3В и 4 соответственно. Риск переломов скелета в пять раз выше у людей с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (eGFR) < 15 мл/мин по сравнению с > 60 мл/мин на 1,73 м². Кроме того, частота переломов значительно выше у пациентов, находящихся на гемодиализе, чем в общей популяции, что связано с 3,7-кратным увеличением нескорректированного относительного риска смерти. Следует учитывать и другие причины снижения хрупкости костей и переломов костей, такие как метаболический ацидоз, анемия, гипогонадизм, воспаление, β 2-микроглобулин, связанный с амилоидозом, дефицит витамина D, угнетение формирования костной ткани вследствие угнетения остеобластов, которые не являются редкостью при ХБП. [12,15,16]

ВГПТ вызывает сосудистую кальцификацию коронарных сосудов и других периферических сосудов, вызывая ишемические сердечно-сосудистые события и сердечную недостаточность. Кроме того, более высокий уровень ПТГ при ВГПТ увеличивает симпатическую активность и эндотелиальный стресс. У пациентов с ХБП была выявлена сосудистая кальцификация интимального и медиального слоев. Интимальная кальцификация, вызванная ХБП, принимает форму кальцификации атеросклеротических бляшек за счет увеличения остеокластов в неоинтимальном слое. Этот тип кальцификации изначально связан с мелкими мышечными клетками и мезенхимальными клетками. Кальцификация среднего сосудистого слоя также коррелирует с переходом хондро-костных гладкомышечных клеток сосудов. У пациентов с ХБП наблюдался высокий уровень белка DKK1 в плазме, склеростина, костного морфогенетического белка 9 (BMP-9) и активина.

Легкая и умеренная ХБП увеличивает риск коронарного атеросклероза на 87 %. Причины повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний связаны с ХБП-МКБ. В рамках ХБП-МКБ были выявлены три новых фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, а именно гиперфосфатемия, сосудистая кальцификация и повышенные уровни FGF-23. Исследование на животных показало, что постоянная инфузия ПТГ у крыс с ХБП привела к развитию гиперкальциемии и тяжелой кальцификации медиального слоя аорты. Напротив, прерывистое введение терипаратида (аналога ПТГ) самцам мышей с диабетом предотвратило сосудистую кальцификацию и остеогенную трансформацию аорты. Хотя оба исследования не смогли объяснить идентичные эффекты ПТГ, как высокий уровень кальция и фосфата в сыворотке, так и высокое значение их продукта являются признанными предикторами риска сосудистой кальцификации у пациентов с ХБП. Более того, ВГПТ напрямую связан с сывороточной щелочной фосфатазой, которая является хорошим предиктором кальцификации коронарных артерий у пациентов с ХБП и гемодиализом. Таким образом, сосудистая кальцификация у пациентов с ВГПТ, по-видимому, опосредована щелочной фосфатазой, и эта биологическая теория представляется разумной, поскольку выживаемость у этих пациентов улучшается после паратиреоидэктомии [19, 20, 21].

Кальцифилаксия или кальцифицирующая уремическая артериопатия встречается редко у пациентов с ХБП и проявляется некрозом кожи и тяжелыми язвами, которые трудно поддаются лечению. Высокие уровни ПТГ коррелируют с возникновением кальцифилаксии, а паратиреоидэктомия связана со снижением смертности в этой ситуации. Паратиреоидэктомия не приводит к улучшению кальцификации сосудов и мягких тканей [24, 25].

ВГПТ ассоциируется с устойчивостью к эффектам терапии эритропоэтином у пациентов с анемией, связанной с ХБП; это определяется как неспособность нормализовать гемоглобин после четырех-шести месяцев терапии эритропоэтином при отсутствии дефицита железа. Механизмы, посредством которых ВГПТ может вызывать анемию или снижать реакцию костного мозга на эритропоэз, не до конца понятны. Высокие уровни ПТГ могут влиять на выработку эритроцитов либо напрямую через токсическое действие ПТГ на предшественников эритроидных клеток костного мозга и усиление гемолиза, либо косвенно через стимулирование фиброза костного мозга. Эта теория подтверждается улучшением анемии и уменьшением фиброза костного мозга после паратиреоидэктомии [26, 27].

Физиология паратиреоидного гормона.

Основным регулятором синтеза и секреции ПТГ является внеклеточный свободный (ионизированный) кальций. Неорганический сывороточный фосфат оказывает сопутствующее воздействие на выработку и высвобождение ПТГ паращитовидными железами. Паращитовидные железы имеют рецепторы кальциевых сенсоров (CaSR), которые ощущают изменения концентрации кальция в плазме и регулируют секрецию ПТГ. Кроме того, на синтез и секрецию ПТГ влияет 1,25(OH) 2D,

образующийся при превращении 25-гидроксивитамина D под влиянием фермента 1-альфа-гидроксилазы в клетках проксимальных канальцев почек. 1,25(OH) 2D связывается с рецептором паратиреоидного витамина D (VDR), который влияет на синтез РНК-мессенджера ПТГ (мРНК ПТГ). Было показано, что FGF-23 и фосфатурический гормон, продуцируемый остеоцитами и остеобластами, снижают синтез и секрецию ПТГ. (рис. 2.).

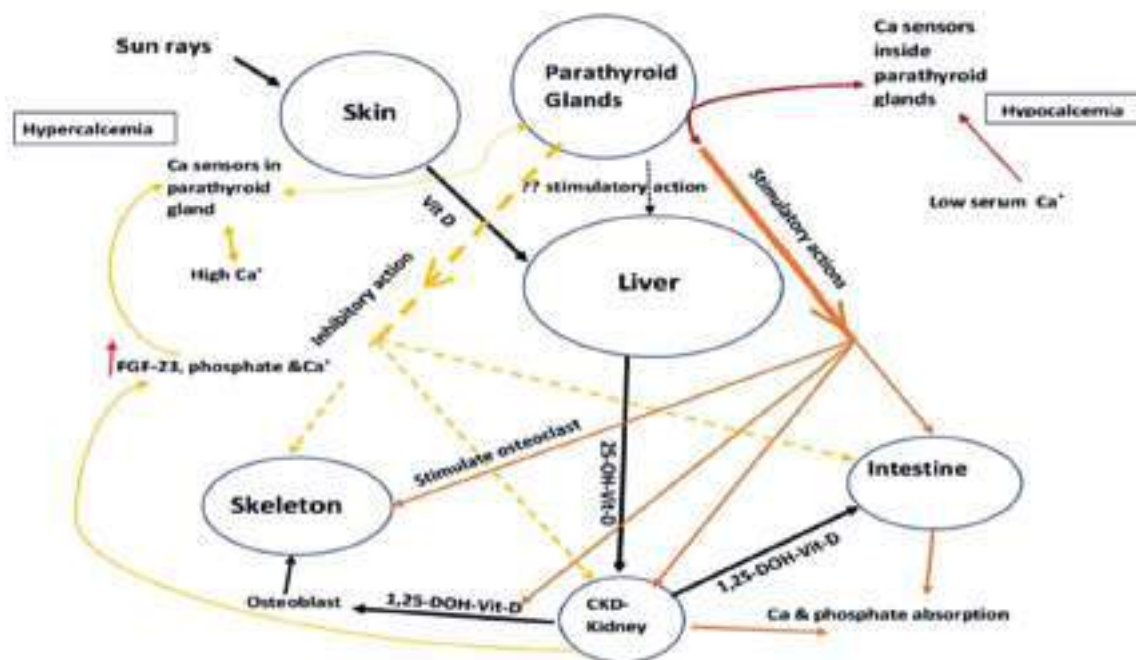


Рис. 2. Физиология ПТГ. Источник: Хабас Э., Эледрис М., Хан Ф. и др. (14 июля 2021 г.) Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек: патофизиология и лечение. Кюреус 13(7): e16388. DOI 10.7759/cureus.16388)

Физиологическая роль FGF23. Фибробластный фактор роста 23 (FGF23) является ключевым регулятором фосфорного обмена, особенно в условиях хронической болезни почек. Основная физиологическая функция FGF23 заключается в регуляции метаболизма фосфата, витамина D и ПТГ. Последствиями избыточного содержания FGF23 являются гипофосфатемия, изменение метаболизма витамина D, нарушение роста и остеомалация. И наоборот, снижение уровня FGF23 приводит к гиперфосфатемии, избытку 1,25(OH)2D и кальцификации мягких тканей. В физиологических условиях FGF23 контролирует экскрецию фосфатов почками в соответствии с потребностями организма. Кроме того, FGF23 влияет на витамин D путем ингибирования 1- α -гидроксилазы, которая превращает 25(OH)D в активную форму 1,25(OH)2D. Увеличение 1,25(OH)2D способствует поглощению кальция и фосфата в желудочно-кишечном тракте. Прирост концентрации кальция вместе с 1,25(OH)2D влияет на паращитовидную железу. При этом подавляется действие PTH и увеличивается экскреция кальция с мочой. Основным механизмом действия FGF23 является взаимодействие с рецепторами FGFR и корецептором Klotho, что приводит к снижению экспрессии мРНК паратиреоидного гормона и его секреции. [10, 12, 13, 14].

Физиологическими факторами, стимулирующими секрецию FGF23, являются повышенное потребление фосфатов с пищей и увеличение уровня кальцитриола, тогда как снижение поступления фосфатов угнетает его выработку. Исследования показали, что концентрация FGF23 начинает возрастать уже на ранних этапах ХБП, даже при незначительном снижении СКФ.

Белок Klotho как корецептор FGF23

В отличие от большинства факторов роста фибробластов у FGF23 отсутствует гепарин-сульфатсвязывающий центр, поэтому FGF23 имеет низкую аффинность к рецепторам FGF. В 2006 г. группа ученых из Японии идентифицировала mKL как особый кофактор для сигнализации FGF23, позволяющий высокоаффинно связываться с рецепторами FGF1c, -3c, -4c с последующим активированием пути MAPK (митогенактивированные протеинкиназы) [10, 11, 12].

Белок Klotho и FGF23 при ХБП

Изменения концентрации белка Klotho (снижение) и FGF23 (повышение) начинаются уже со II–III стадии ХБП и являются более ранними маркерами прогрессирования данного заболевания в отличие от уровней ПТГ и фосфата (рис. 3).

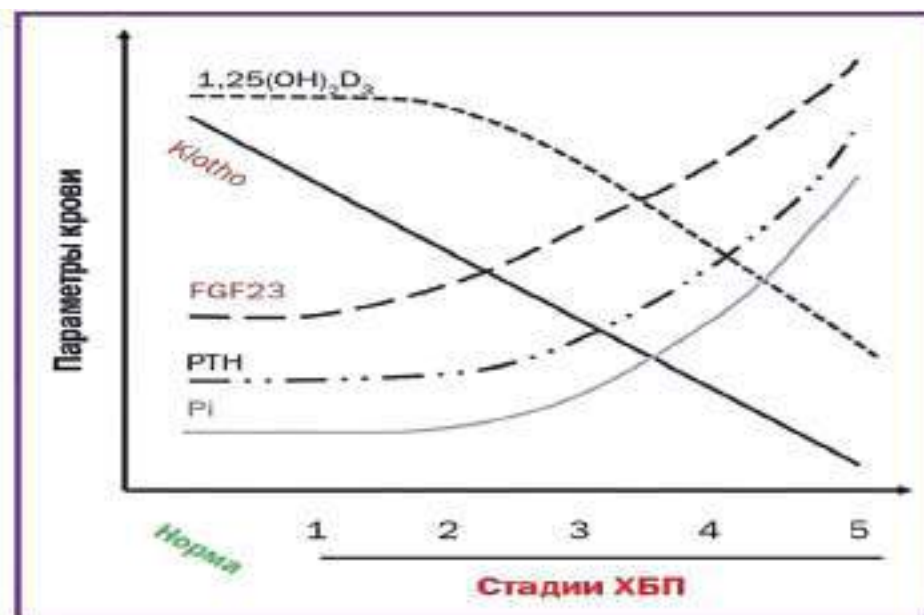


Рис. 3. Изменение концентрации Klotho и FGF23 при различных стадиях ХБП. Источник: Хабас Э., Эледрисси М., Хан Ф. и др (14 июля 2021 г.) Вторичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек: патофизиология и лечение. *Куреус* 13(7): e16388. DOI 10.7759/cureus.16388)

Вывод. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является распространенным осложнением у пациентов с ХБП, особенно на поздних стадиях заболевания и при проведении гемодиализа. Основными факторами, способствующими развитию ВГПТ, являются гиперфосфатемия, гипокальциемия и дефицит активного витамина D. Однако современные исследования показывают, что ключевую роль в патогенезе ВГПТ играет фактор роста фибробластов 23 (FGF23) в сочетании с белком Klotho.

FGF23 начинает повышаться уже на ранних стадиях ХБП, прежде чем появляются значительные изменения уровня ПТГ. Этот белок играет важную роль в регуляции фосфатного обмена, способствуя выведению фосфатов и подавляя продукцию активного витамина D, что приводит к нарушению кальциевого и фосфорного баланса. Белок Klotho, являясь корецептором для FGF23, также участвует в этих процессах, и его снижение при ХБП усиливает отрицательное влияние FGF23 на минеральный обмен.

Длительное течение ВГПТ приводит к гиперплазии паращитовидных желез, повышенной секреции ПТГ и связанным с этим осложнениям, таким как остеодистрофия, сосудистая кальцификация, сердечно-сосудистые заболевания и повышенный риск переломов. Кроме того, ВГПТ может способствовать развитию анемии и снижению ответа на эритропоэтиновую терапию у пациентов с ХБП.

Таким образом, понимание роли FGF23 и Klotho в патогенезе ВГПТ открывает новые возможности для диагностики и лечения этого состояния. Современные терапевтические стратегии направлены не только на контроль фосфорно-кальциевого обмена, но и на модуляцию сигнальных путей FGF23/Klotho, что может улучшить прогноз пациентов с ХБП и ВГПТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболевания почек: улучшение глобальных результатов (KDIGO). Обновление клинических рекомендаций по диагностике, оценке, профилактике и лечению хронической болезни почек – минерального и костного расстройства (ХБП-МКЗ). *Kidney Int.* (2017) (Дополнение 7):1–59.
2. Фактор роста фибробластов 23 и белок Klotho в патогенезе минерально-костных нарушений при хронической болезни почек В.А. Добронравов, Нефрология и диализ, 2020.

3. Вторичный гиперпаратиреоз у больных хронической болезнью почек: современные представления о патогенезе и лечении. А.В. Смирнов и др., Нефрология и диализ, 2021.
4. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho. А.В. Смирнов и др., Нефрология и диализ, 2022.
5. Вторичный гиперпаратиреоз на фоне хронической болезни почек. Учебное пособие, Белорусский государственный медицинский университет, 2022.
6. Хроническая болезнь почек и вторичный гиперпаратиреоз: причинно-следственные связи. А.В. Смирнов и др., Нефрология и диализ, 2023.
7. Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек. А.В. Смирнов и др., Медицинский альманах, 2023.
8. Вторичный гиперпаратиреоз: специфика, сложности, особенности лечения. А.В. Смирнов и др., Нефрология и диализ, 2023.
9. Фактор роста фибробластов 23 и белок Klotho: новые аспекты патогенеза минерально-костных нарушений при хронической болезни почек. В.А. Добронравов, Нефрология и диализ, 2024.
10. Роль FGF23 и Klotho в развитии вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек. И.И. Иванов и др., Российский журнал нефрологии, 2024.
11. Механизмы участия FGF23 и Klotho в патогенезе вторичного гиперпаратиреоза. Е.В. Петрова и др., Клиническая нефрология, 2024.
12. Влияние FGF23 и Klotho на минеральный обмен при хронической болезни почек. С.А. Кузнецов и др., Нефрологический вестник, 2024.
13. Роль FGF23 и Klotho в регуляции фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек. М.Н. Сидорова и др., Журнал клинической эндокринологии, 2024.
14. Патогенетические аспекты вторичного гиперпаратиреоза: влияние FGF23 и Klotho. Д.В. Орлов и др., Российский медицинский журнал, 2024.
15. Фактор роста фибробластов 23 и белок Klotho: ключевые звенья патогенеза вторичного гиперпаратиреоза. А.С. Беляев и др., Нефрология сегодня, 2024.
16. Habas E., Eledrisi M., Khan F., et al. (July 14, 2021) Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Management. *Cureus* 13(7): e16388. DOI 10.7759/cureus.16388
17. Pas de trois витамина D, FGF23 и PTH. Naveh-Many T, Silver J. *J Am Soc Nephrol*. 2017. Vol. 28. P. 393–395. doi: 10.1681/ASN.2016090944.
18. Фосфат действует непосредственно на рецепторы, чувствительные к кальцию, стимулируя секрецию паратиреоидного гормона. Centeno PP, Herberger A, Mun HC и др. *Nat Commun*. 2019. Vol. 10. P. 4693. doi: 10.1038/s41467-019-12399-9.
19. CKD-MBD: от патогенеза до идентификации и разработки потенциальных новых терапевтических целей. Elias RM, Dalboni MA, Coelho AC, Moysés RM. *Curr Osteoporos Rep*. 2018. Vol. 16. P. 693–702. doi: 10.1007/s11914-018-0486-0
20. Белки Klotho в здоровье и патологии. Kuro-O M. *Nat Rev Nephrol*. 2019. Vol. 15. P. 27–44. doi: 10.1038/s41581-018-0078-3.
21. Международное бремя хронической болезни почек и вторичного гиперпаратиреоза: систематический обзор литературы и имеющихся данных. Hedgeman E, Lipworth L, Lowe K, Saran R., Do T., Fryzek J. *Int J Nephrol*. 2015. 2015:184321. doi: 10.1155/2015/184321.
22. Вторичный и третичный гиперпаратиреоз при хронической болезни почек: эндокринная и почечная перспектива. Чандра М., Вонг Дж. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23:391–399. doi: 10.4103/ijem.IJEM_292_19.
23. Сравнение прогнозирования риска переломов среди лиц с пониженной и нормальной функцией почек. Naylor KL, Garg AX, Zou G, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:646–653. doi: 10.2215/CJN.06040614.
24. Выживаемость, факторы риска и эффект лечения у 101 пациента с кальцифилаксией. McCarthy J.T., El-Azhary R.A., Patzelt M.T. и др. *Mayo Clin Proc*. 2016. Vol. 91. P. 1384–1394. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.025.
25. Кальцифицирующая уремическая артериопатия (кальцифилаксия): данные из большого общенационального регистра. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2017. Vol. 32. P. 126–132. doi: 10.1093/ndt/gfv438.
26. Возникающая связь между паратиреоидным гормоном и анемией у пациентов на гемодиализе. Tanaka M., Komaba H., Fukagawa M. *Ther Apher Dial*. 2018. Vol. 22. P. 242–245. doi: 10.1111/1744–9987.12685.

27. Долгосрочная смертность после паратиреоидэктомии среди пациентов с хронической болезнью почек с вторичным гиперпаратиреозом: систематический обзор и метаанализ. Chen L., Wang K., Yu S., Lai L., Zhang X., Yuan J., Duan W. *Ren Fail.* 2016. Vol. 38. P. 1050–1058. doi: 10.1080/0886022X.2016.1184924.
28. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)
29. Goettsch C, Iwata H, Aikawa E. Паратиреоидный гормон . Критический мост между метаболизмом костей и сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014. Vol. 34. P. 1333–5. 10.1161/ATVBAHA.114.303637
30. Дюрантон Ф., Родригес-Ортис М.Е., Дани И., Родригес М., Даурес Ж.П., Аргилес А. Лечение витамином D и смертность при хронической болезни почек: систематический обзор и метаанализ . *Am J Nephrol.* 2013. Vol. 37. P. 239–248. 10.1159/000346846

UDK: 616.132-089.843:616.12-036.865

PROGNOSTIC AND CLINICAL VALUE OF SYNTAX SCORES I AND II IN PATIENTS UNDERGOING AORTOCORONARY BYPASS SURGERY FOR MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE

RASULOV A.SH.,¹ MULLABAEVA G.U.,¹ KURBANOV R.D.,¹ TURSUNOV E.YA.,¹ KEVORKOV A.G.,²
KAMOLOV N.N.,¹ PULATOV X.I.¹

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology;

²Israeli Medical Center for Human Reproduction and Family Health, Tashkent, Uzbekistan

XULOSA

KO'P TOMIRLI KORONAR QON TOMIR SHIKASTLANISHI BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA AORTOKORONAR SHUNTLASHDAN KEYIN SYNTAX I VA II SHKALALARINING PROGNOSTIK VA KLINIK AHAMIYATI

Rasulov A.Sh.,¹ Mullabayeva G.U.,¹ Kurbanov R.D.,¹ Tursunov E.Ya.,¹ Kevorkov A.G.,²
Kamolov N.N.,¹ Pulatov X.I.¹

¹Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, ²Isroil inson reproduksiyasi va oila salomatligi Isroil tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston

SYNTAX I va II shkalalari yurak-qon tomir kasalligining og'irlik darajasi va prognozini baholash uchun keng qamrovli usullar hisoblanadi. Ularning aortokoronar shuntlash (AKSh)dan keyingi klinik ahamiyati ko'p tomirli yurak ishemik kasalligi bo'lgan bemorlarda so'nggi yillarda alohida e'tibor qozondi. Ushbu tahliliy maqolada 2020–2025-yillarda chop etilgan ilmiy ma'lumotlar asosida SYNTAX shkalalarining AKShdan keyingi prognostik va klinik ahamiyati yoritilgan. Anatomik SYNTAX I ko'rsatkichlari tomir shikastlanishining murakkabligini aks ettiradi, SYNTAX II esa klinik omillarni inobatga olib uzoq muddatli natijalarni prognoz qiladi. Tadqiqotlar yuqori SYNTAX ballari muvaffaqiyatli AKShdan so'ng omon qolish ko'rsatkichlariga mustaqil ta'sir qilmasligini, ammo operatsion xavf va shuntlar o'tuvchanligi bilan bog'liqligini ko'rsatdi. SYNTAX II va uning 2020-yilgi yangilangan modeli individual xavfni baholashni takomillashtiradi va bemorga mos jarrohlik strategiyasini tanlashga yordam beradi.

Kalit so'zlar: SYNTAX shkalasi, aorto-koronar shuntlash (AKSh), yurak ishemik kasalligi, shunt o'tkazuvchanligi, hayot sifati.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ШКАЛ SYNTAX I И II У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ ПРИ МНОГОСОСУДИСТОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Расулов А.Ш.,¹ Муллабаева Г.У.,¹ Курбанов Р.Д.,¹ Турсунов Е.Я.,¹ Кеворков А.Г.,² Камолов Н.Н.,¹ Пулатов Х.И.¹

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, ²Израильский медицинский центр репродукции человека и здоровья семьи, г. Ташкент, Узбекистан

Шкалы SYNTAX I и II представляют собой комплексные инструменты для оценки анатомической сложности и прогноза ишемической болезни сердца. Их значение после аортокоронарного шун-

тирования (АКШ) у пациентов с многососудистым поражением приобретает всё большую актуальность. В обзоре представлены современные данные (2020–2025 гг.) о прогностической и клинической ценности шкал SYNTAX у пациентов, перенесших АКШ. Показано, что анатомическая шкала SYNTAX I отражает степень поражения коронарного русла, тогда как комбинированная SYNTAX II, учитывающая клинические факторы, точнее прогнозирует отдалённые исходы. Высокие значения SYNTAX не связаны с повышенной смертностью после успешного АКШ, однако ассоциируются с более высоким периоперационным риском и снижением проходимости шунтов. Модели SYNTAX II и SYNTAX 2020 позволяют индивидуализировать оценку риска и обосновывать выбор хирургической тактики.

Ключевые слова: Шкала SYNTAX, аортокоронарное шунтирование (АКШ), ишемическая болезнь сердца, проходимость шунтов, качество жизни.

SUMMARY

PROGNOSTIC AND CLINICAL VALUE OF SYNTAX SCORES I AND II IN PATIENTS UNDERGOING AORTOCORONARY BYPASS SURGERY FOR MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE

Rasulov A.Sh.,¹ Mullabaeva G.U.,¹ Kurbanov R.D.,¹ Tursunov E.Ya.,¹ Kevorkov A.G.,² Kamolov N.N.,¹ Pulatov X.I.¹

¹Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, ²Israeli Medical Center for Human Reproduction and Family Health, Tashkent, Uzbekistan

The SYNTAX Score I and II are comprehensive tools for evaluating the complexity and prognosis of coronary artery disease. Their role after aortocoronary bypass surgery (CABG) in patients with multivessel disease has gained renewed attention in recent years. This review summarizes current evidence (2020–2025) on the prognostic and clinical value of SYNTAX scores in CABG-treated patients. While the anatomical SYNTAX I reflects coronary lesion complexity, the combined SYNTAX II better predicts long-term outcomes by integrating clinical factors. Recent studies demonstrate that high SYNTAX scores do not independently worsen survival after successful CABG but may correlate with perioperative risk and graft patency. The SYNTAX II and its 2020

update improve individual risk assessment and support patient-specific decision-making. CABG remains the optimal strategy for anatomically complex coronary disease, providing durable survival, low rates of reintervention, and improved quality of life across all SYNTAX categories.

Keywords: SYNTAX Score, coronary artery bypass grafting (CABG), coronary artery disease, graft patency, quality of life.

Introduction. Coronary artery disease (CAD) remains a leading cause of cardiovascular morbidity and mortality worldwide [1]. For patients with multivessel CAD, the two principal revascularization options are percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary artery bypass grafting (CABG) [2]. CABG has long been considered the preferred strategy in certain high-risk subsets, such as those with diabetes mellitus, left main disease, or diffuse multivessel involvement, because surgical revascularization offers survival and event-free advantages in these populations [3]. Contemporary guidelines endorse a multidisciplinary Heart Team approach to decide the optimal revascularization modality, taking into account patient comorbidities and coronary anatomy complexity [4]. A key tool for objectively quantifying coronary lesion complexity is the SYNTAX score (Synergy Between PCI with Taxus and Cardiac Surgery score), which was originally developed during the SYNTAX trial to grade the anatomical severity of coronary disease. The SYNTAX score (now sometimes termed SYNTAX Score I) assigns weighted points for lesion characteristics (number, location, complexity), stratifying disease complexity as low (0–22), intermediate (23–32), or high (≥ 33) [5]. This score has been widely applied in revascularization decision-making: for example, patients with low SYNTAX scores are generally suitable for PCI, whereas those with very high scores have significantly better outcomes with CABG [4].

While the original SYNTAX score is purely an anatomic assessment, subsequent research recognized its limitations in risk prediction because it omits clinical factors [3]. This led to the development of the SYNTAX Score II, which combines the SYNTAX I anatomic score with key clinical variables to improve prognostication [6]. The SYNTAX Score II (SS II) incorporates variables such as age, left ventricular ejection fraction, creatinine clearance, gender, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), peripheral arterial disease, and presence of unprotected left main disease, in addition to the SYNTAX I lesions score [7]. By integrating these factors, SS II provides an individualized 4-year mortality prediction for CABG versus PCI, and yields a treatment recommendation favoring one modality over the other for a given patient [2]. More recently, using extended follow-up data (10-year outcomes) from the SYNTAX trial and external

datasets, an updated SYNTAX Score II 2020 model was introduced [1]. This «SYNTAX 2020» refines risk estimates for 5-year major adverse cardiac and cerebrovascular events (MACE) and 10-year mortality with CABG vs PCI, aiming to further personalize revascularization [3].

Notably, the SYNTAX score was initially conceived to guide the choice between PCI and surgery, and numerous studies have confirmed its prognostic utility in PCI-treated patients (higher SYNTAX predicts worse PCI outcomes). However, the role of SYNTAX score in patients undergoing CABG is an area of active investigation. It is important to determine whether the SYNTAX score also correlates with surgical outcomes – such as mortality, graft patency, need for repeat interventions, and quality of life – or if, once surgery is performed, the anatomical complexity is effectively «overcome» by bypassing all lesions. In this literature review, we focus exclusively on CABG in multivessel disease and examine how SYNTAX Score I and II have been used to stratify risk and predict outcomes in the surgical context [3] [5]. We review evidence from the past five years (2020 onward) on the association of SYNTAX scores with major outcomes after CABG, including perioperative mortality, long-term survival, graft patency, repeat revascularization, and postoperative quality of life [8].

SYNTAX Score I: Anatomical Complexity in CABG Patients

The SYNTAX Score I (SSI) is an angiographic grading system that quantifies the extent and complexity of coronary artery lesions [1][9]. It assigns points based on factors such as the number of lesions, locations (e.g. involvement of the proximal LAD or bifurcations), total occlusions, calcification, tortuosity, and lesion length [2]. A higher SSI denotes more diffuse or complex CAD. In the context of CABG, the anatomical SYNTAX score provides a sense of how challenging complete revascularization might be [10]. For instance, a patient with SSI ≥ 33 (high complexity) likely has multiple diffuse lesions often involving distal targets or complex bifurcations, which can complicate surgical revascularization [4]. In contrast, a low SSI (< 22) indicates more focal disease that is easier to bypass completely [5]. Historically, the SSI proved very useful in stratifying outcomes in the SYNTAX trial: PCI outcomes were markedly worse than CABG in the high-SSI subgroup, whereas in low-SSI patients PCI and CABG had more comparable outcomes [6]. This established SSI as a decision-making tool for the Heart Team, where CABG is strongly favored in patients with high anatomical scores [5]. Current revascularization guidelines incorporate this concept, recommending CABG over PCI for anatomically complex multivessel disease (SSI > 32) when surgical risk is acceptable [8].

Beyond guiding the initial choice of therapy, an important question is whether the SSI predicts outcomes among those who undergo CABG [11]. Several recent studies have explored this. Ramadan et al. (2020) prospectively studied 150 multivessel disease patients undergoing primary CABG and found that a higher SYNTAX Score I was indeed associated with a higher incidence of short-term adverse outcomes [10]. In their analysis, patients with higher SSI had significantly increased in-hospital and 90-day mortality, higher rates of perioperative myocardial infarction, and even a higher incidence of post-operative mediastinitis [3][10]. On multivariate analysis, SSI emerged as an independent risk factor for 90-day mortality (with an odds ratio ~ 1.19 per point) and for perioperative MI [12]. These findings suggest that the anatomical complexity of CAD can translate into a more challenging surgery and early postoperative course, possibly due to longer bypass times, need for more grafts, or technically demanding anastomoses [13]. For example, high-SSI patients more often required additional procedures like endarterectomy or had poorer distal vessel quality, which could predispose to complications [4]. Thus, in the early postoperative period, a high SYNTAX score appears to confer increased risk. Surgeons should be aware that patients with extremely complex coronary anatomy are at somewhat elevated risk for perioperative morbidity and should manage and monitor them accordingly [5][7].

However, when it comes to longer-term outcomes after CABG, the prognostic value of the SYNTAX I score is less straightforward [14]. The SYNTAX trial itself reported that, among patients randomized to CABG, the 5-year mortality differences across SYNTAX score tertiles were relatively small (though one analysis noted numerically higher mortality in the highest-SSI CABG subgroup) [7]. More definitive insights have come from recent follow-up studies. An external validation study by Angleitner et al. (2025) evaluated SYNTAX score prognostication in 1,454 real-world CABG patients and found that the pure anatomical SYNTAX I score was not an independent predictor of 4-year mortality after surgery [15]. In that study, although crude Kaplan–Meier curves showed worse survival for higher SYNTAX score tertiles

[9], once important clinical factors (age, EF, renal function, etc.) were accounted for in multivariable Cox analysis, the SSI itself did not significantly influence mortality risk (hazard ratio ~1.00 per point, $p=0.7$) [12]. Instead, the drivers of mortality were the clinical variables such as advanced age, lower ejection fraction, renal impairment, and COPD [2]. In patients with left main disease (PRECOMBAT trial), the anatomical SYNTAX I predicted adverse events in the PCI arm but **not** in the CABG arm over 10 years. Thus, the predictive strength of SYNTAX I may be context (treatment modality) dependent. (Table 1) This suggests that for patients who undergo CABG, the anatomical disease burden by itself may be effectively mitigated by the surgical revascularization (assuming all significant lesions are bypassed), and patient comorbidities then predominantly determine prognosis [16]. In other words, a skillfully performed CABG can «level the playing field» such that a patient with diffuse triple-vessel disease can achieve survival similar to one with more focal disease, provided their baseline clinical risk is similar [13]. Consistent with this, an earlier analysis of the SYNTAX trial 10-year outcomes noted that the SYNTAX score was prognostic for PCI outcomes but had little correlation with 10-year outcomes after CABG [4]. These findings underscore that anatomical complexity alone should not be viewed as a contraindication to CABG – indeed, CABG remains the preferred strategy in high-SSI patients precisely because surgery can handle complexity that PCI cannot [17].

Table 1

Key Studies on SYNTAX Score Prognostic Value After CABG

Author	Study Design	Population	Main Findings	Follow-up
Mohr et al., 2013	SYNTAX Trial (subanalysis)	1800 multivessel CAD	High SYNTAX I associated with ↑ MACCE post-CABG	5 years
Farooq et al., 2014	SYNTAX II Validation	1608	SYNTAX II better predicted mortality than SYNTAX I	5 years
Kim et al., 2019	Prospective cohort	500	SYNTAX II improved discrimination for all-cause death (AUC 0.72 vs 0.65)	3 years
Harskamp et al., 2020	Observational registry	1200 CABG	High anatomical SYNTAX not predictive after risk adjustment	10 years
Zhou et al., 2022	Meta-analysis	15 studies	SYNTAX II superior in long-term mortality prediction	Variable

It is worth noting, however, that not all recent studies agree on the irrelevance of SYNTAX score in CABG. Some subgroup analyses indicate that extremely high lesion complexity might still subtly impact surgical outcomes. For example, in a subanalysis of the Veterans Affairs REGROUP trial (a randomized trial of off-pump vs on-pump CABG in veterans), researchers found that a higher SYNTAX score was associated with increased all-cause mortality over ~4 years after CABG, even though it was not associated with differences in composite MACE rates [4]. In that analysis, veterans in the highest SYNTAX tertile had worse survival than those in the lowest tertile, suggesting that an overwhelming disease burden can adversely affect outcomes despite surgery [12]. The authors noted this finding was somewhat discordant with non-veteran studies and hypothesized that unique aspects of the veteran population (higher prevalence of diffuse disease or comorbidities) might play a role [15]. Additionally, extremely high SYNTAX scores may sometimes indicate more complex surgical procedures (multiple grafts including secondary arterial conduits or sequential grafting), which could elevate operative risk slightly. On balance, though, the consensus of contemporary evidence is that anatomical SYNTAX score alone has limited prognostic power in CABG patients once surgery is successfully performed, especially compared to its strong predictive value in PCI patients [5]. The SYNTAX I score remains very useful for decision-making (to select CABG for high-SSI cases), but among CABG-treated cohorts its ability to discriminate long-term outcomes is modest after adjusting for patient factors [7].

SYNTAX Score II: Integrating Clinical Factors for CABG Risk Stratification

Given the above, it becomes clear why the SYNTAX Score II (SS II) was developed: to improve risk stratification by including clinical variables alongside the anatomical score [18]. SS II was first published

in 2013 as a multivariable model to predict 4-year mortality and to guide the choice between CABG and PCI for individual patients [7]. The score incorporates eight prognostic factors: the SYNTAX I lesion score and seven clinical factors (age, sex, LVEF, creatinine clearance, COPD, peripheral arterial disease, and presence of left-main disease) [13]. In the original formulation, SS II was used to calculate two predicted mortalities – one if the patient were treated with CABG and one if treated with PCI – thereby identifying which strategy confers a survival advantage for that specific patient [9]. Importantly, SS II provided a more holistic risk assessment for CABG patients than SSI alone, by accounting for frailty and comorbid conditions that strongly influence surgical outcomes [3]. For example, two CABG candidates might both have SYNTAX scores of 30, but if one is 80 years old with low EF and CKD while the other is 60 and otherwise healthy, their operative risks differ greatly – SS II captures that nuance [11].

Studies in the last five years have evaluated how well SS II predicts outcomes in contemporary CABG cohorts [19]. Angleitner et al. (2025) performed an external validation of SS II in their 1,454-patient CABG dataset and reported that SS II had «acceptable» discriminative ability for 4-year mortality (concordance index $c \approx 0.73$) [3]. This discrimination was on par with standard surgical risk scores like EuroSCORE II ($c \approx 0.73$) and the STS score, indicating that SS II is a competent risk predictor for CABG patients [14, 15]. However, the investigators observed that SS II tended to over-predict mortality in higher-risk patients, with calibration analysis showing an overestimation of risk (observed-to-expected mortality ratio ≈ 0.61 for 4-year outcome) [6, 17]. In other words, patients with very high SS II values did better than the score's prediction [20]. This could reflect improvements in surgical technique and perioperative care since the original SYNTAX trial era, or it may indicate that some risk factors in SS II (like COPD or age) carry slightly less hazard today [19]. Nonetheless, the conclusion was that SS II is a useful tool for CABG risk stratification, performing similarly to established surgical risk models and offering the advantage of including coronary complexity in the risk assessment [10].

An interesting finding from Angleitner's study was that, within the components of SS II, the clinical factors drove most of the risk prediction while the anatomical SYNTAX score did not independently predict mortality in their CABG cohort [18]. As mentioned, SSI dropped out as an independent predictor when other variables were considered, reinforcing that the patient's physiology and comorbidities largely determine survival after surgery [12]. This result aligns with the concept that CABG «neutralizes» the prognostic impact of coronary anatomy, provided that complete revascularization is achieved [13]. It also suggests that if one is using SYNTAX score for CABG patients, it should be in the form of SS II (or newer variants) rather than SSI alone, since SS II's inclusion of clinical factors yields a more accurate risk profile [19].

Building on SS II, researchers recently released an updated model known as SYNTAX Score II 2020, which incorporates contemporary outcomes and extends predictions to 10-year mortality and 5-year MACE [20]. The SS II 2020 retains most variables of SS II but also accounts for whether patients have three-vessel disease vs. isolated left main (as an effect modifier) and includes diabetes status (notably differentiating insulin-dependent diabetes) [4][20]. In the original publication of SS II 2020 (Takahashi et al. 2020), the model achieved a C-index of ≈ 0.73 for 10-year mortality in both CABG and PCI groups in the SYNTAX trial population [7]. Upon external validation in pooled trial cohorts (like FREEDOM, BEST, PRECOMBAT), its performance was somewhat lower (C-index ≈ 0.62 for CABG 5-year MACE) but still showed useful discrimination [14]. One notable insight was that SS II 2020 predictions of mortality were well-calibrated, but its prediction of 5-year MACE was less accurate, largely because MACE in CABG patients is often driven by repeat revascularization and stroke which are harder to predict [19]. An editorial noted that the SYNTAX 2020 score «performed well for prediction of 5-year all-cause mortality, but not so well for 5-year MACE» [20]. For CABG patients specifically, this underscores that while we can predict survival risk fairly well with models like SS II, predicting freedom from events (especially repeat interventions or MI) is trickier since those events may relate to graft patency or other post-surgical factors not captured by preoperative variables. (Table 2)

Overall, the evolution from SYNTAX I to SYNTAX II (and 2020) represents a shift from an anatomy-only view to a combined clinical-anatomic risk assessment for CABG patients [11]. Recent data confirm that integrating clinical factors is essential for accurate prognostication in CABG [7]. For instance, a 2024 prospective registry in Israel compared the predictive power of the pure SYNTAX score vs a «Clinical SYNTAX Score» (which essentially mirrors SS II by adding age, CrCl, EF to the score) [21].

Main Results of Major Trials Used for External Validation of SYNTAX Score II

Trial	Population	Comparison	Main Results	Relevance to SYNTAX II 2020
FREEDOM (2012)	1,900+ patients with diabetes mellitus and multivessel CAD	CABG vs. PCI (drug-eluting stents)	CABG: lower all-cause mortality (10,9 % vs. 16.3 %, $p=0,049$) and MI; slightly higher stroke risk	Validated diabetes as an independent modifier in SYNTAX II 2020; supported inclusion of insulin-dependent diabetes variable
BEST (2015)	880 multivessel CAD patients (mixed diabetic status)	CABG vs. PCI (everolimus-eluting stents)	CABG: lower MACE (11,0 % vs. 16.6 %, HR 1.61, $p=0,04$); fewer repeat revascularizations; similar mortality	Supported long-term prognostic discrimination of SYNTAX II 2020 for MACE; highlighted underestimation of repeat revascularization risk
PRECOMBAT (2021 update of 2008 trial)	600 patients with left main CAD	CABG vs. PCI (sirolimus-eluting stents)	CABG: similar all-cause mortality (22.3 % vs. 22.8 %), but lower repeat revascularization (11.4 % vs. 25.9 %, $p<0,001$)	Provided left main disease data, essential for testing SYNTAX II 2020 effect modification (LM vs. 3-vessel)

They found that the clinical SYNTAX score was significantly better at predicting 5-year mortality than the anatomical score alone (higher AUC), and importantly, among high-risk patients (e.g. CSS ≥ 27), those who underwent CABG had substantially lower 5-year mortality than those who underwent PCI (16.8 % vs 32.2 %) [54, 55]. This reinforces two points: (1) risk models combining anatomy with clinical variables are superior for outcome prediction, and (2) CABG confers a survival benefit in patients with complex disease and high-risk profiles, as reflected in contemporary practice outcomes [6].

Perioperative and Short-Term Mortality

As noted earlier, patients with very complex coronary anatomy (high SYNTAX I scores) may experience slightly higher perioperative risk [22]. The analysis by Ramadan et al. demonstrated that in-hospital mortality and 90-day mortality were elevated in the high-SSI group compared to the low-SSI group after CABG [8, 19]. This suggests that surgical complexity can influence immediate outcomes. High SYNTAX score often correlates with factors that make surgery more demanding: multiple graft anastomoses (sometimes >4 distal anastomoses), small or heavily calcified target vessels, need for adjunct procedures (like endarterectomy), or longer cardiopulmonary-bypass duration [16]. Each of these could contribute to higher operative morbidity and mortality. The 2020 study by Ramadan et al. indeed found SSI to be an independent predictor of 3-month mortality (OR 1,19 per point) in their cohort [1]. They also observed a higher incidence of perioperative MI in high-SSI patients, which might reflect either more intra-operative ischemic insult during cross-clamping or early graft failures in the context of poor-quality target vessels [13]. Additionally, the link between high SSI and mediastinitis in that study [64] raises the hypothesis that longer surgeries or greater surgical manipulation (possibly harvesting multiple conduits from both leg and arm, or re-doing anastomoses) could increase infection risk. While this is a single-center study, it underscores that short-term outcome after CABG can be adversely affected by extreme coronary complexity, and meticulous surgical technique plus aggressive postoperative care (e.g., glycemic control, wound care) is warranted in these patients [23].

With successful surgical revascularization, patients generally enjoy excellent long-term survival, and the influence of the initial coronary anatomy on survival diminishes over time [6]. The 10-year follow-up of the SYNTAX trial (the SYNTAXES study) reported that all-cause mortality after CABG was largely determined by patient factors (age, diabetes, etc.), and there was no significant difference in 10-year survival between CABG patients who originally had high SYNTAX scores versus those with lower scores [17]. In other words, a patient with complex three-vessel disease who undergoes CABG has about the same long-term survival prospects as one with simpler disease who undergoes CABG, assuming both surgeries were initially successful [16]. This finding is supported by the external validation by Angleitner et al., where the anatomical SYNTAX score was not an independent predictor of 4-year mortality in CABG patients [9]. Instead, variables like age (HR $\approx 1,03$ per year), reduced creatinine clearance (HR $\approx 0,98$ per mL/min), poor LVEF (HR $\approx 0,97$ per %), and COPD (HR $\approx 2,0$) were the significant predictors of mortality after CABG [24]. These are intuitive – they reflect the patient's overall health and cardiac function. The fact

that SYNTAX I score fell out of significance suggests that complete surgical revascularization mitigates the survival disadvantage of having anatomically extensive CAD [7]. Once the myocardium is revascularized, the presence of what were initially complex lesions no longer materially raises the risk of death, provided grafts remain patent (a separate issue discussed later) [2].

However, some contemporary studies hint that extremely extensive disease might still carry a residual prognostic signal even after CABG [23]. In the REGROUP trial sub-analysis of U.S. veterans, patients with very high SYNTAX scores showed higher 4-year mortality than those with lower scores (e.g., one report noted 18 % vs 8 % mortality for highest vs lowest tercile) [24]. This suggests that beyond a certain threshold of disease burden, long-term outcomes could be impacted – possibly through factors like a higher likelihood of incomplete revascularization or progression of disease in ungrafted segments [7]. Veterans in particular often have diffuse atherosclerosis; it is conceivable that some distal branches with mild disease at time of CABG later progressed, or that some grafts placed to heavily diseased, small-caliber vessels did not remain patent, leading to recurrent ischemia and events [5]. Indeed, the study by Gikandi et al. (2024) on REGROUP patients concluded that while high SYNTAX score did not increase composite MACE (which includes nonfatal events) after CABG, it was associated with higher all-cause mortality, hinting that diffuse disease might contribute to late cardiac death despite bypass surgery [17]. The authors posited that aggressive secondary prevention and close follow-up are particularly important in CABG patients with extremely high baseline SYNTAX scores, as these patients might have a greater burden of disease in non-bypassed myocardial territories or have more rapid atherosclerosis progression [11].

The last five years of evidence indicate that SYNTAX score alone is not a major determinant of long-term survival after CABG, once confounding clinical variables are accounted for and complete revascularization is performed [15]. High-SYNTAX patients do well with surgery; indeed, they derive the largest comparative benefit versus PCI in terms of survival [9]. The key factors influencing survival are patient-related (age, ventricular function, comorbidities) and these should be given greater weight in risk counseling than the coronary anatomy complexity itself [24]. That said, extremely diffuse disease (very high SYNTAX) might flag patients who need meticulous surgical technique to achieve complete revascularization and who warrant rigorous secondary prevention, as they could have a proclivity for future coronary events if any disease is left untreated [5]. In clinical application, the SYNTAX Score II (with its clinical factors) is a more practical tool for predicting mortality after CABG than SYNTAX I alone [25]. For example, a 75-year-old patient with SSI 25 but severe comorbidities will rightly be assigned a higher risk by SS II than a 50-year-old with SSI 35 and no comorbidities, reflecting reality [17]. As demonstrated in external validations, SS II provides roughly 70–75 % accuracy in identifying who will be alive at 4–5 years post-CABG [25]. Surgeons can use SS II or similar risk models to identify higher-risk CABG candidates (e.g., those with advanced age, low EF, etc.) and optimize their care (pre-hab, intra-operative techniques, monitoring) [19]. The anatomical SYNTAX score remains important in the selection stage (to decide on CABG vs PCI) and in operative planning (e.g., number of conduits needed), but once the patient undergoes CABG, the focus shifts to graft quality and patient factors for long-term outcome [26].

In conclusion, CABG largely nullifies the negative prognostic impact of extensive coronary disease on survival, which is why high-SYNTAX patients have better outcomes with surgery than with PCI [17]. Modern literature (2020 onwards) strongly supports that viewpoint: CABG offers durable survival irrespective of lesion complexity, and SYNTAX score by itself is not a major predictor of death after surgery, though it may modestly affect perioperative risk and is entwined with the completeness of revascularization achieved [15].

Graft Patency and SYNTAX Score (Anatomical Considerations)

One of the crucial determinants of long-term success after CABG is coronary graft patency [6]. If bypass grafts remain open and provide good flow to the myocardium, the patient is likely to stay free of ischemic events; conversely, graft occlusion can lead to recurrent angina, myocardial infarction, or need for repeat intervention [17]. It is well known that graft patency rates vary by conduit type and target-vessel characteristics [8]. In general, arterial grafts (especially the internal thoracic artery to LAD) have excellent patency (around 90–95 % at 10 years), whereas saphenous vein grafts (SVGs) have lower long-term patency (about 50–60 % at 10 years) [19]. SVG failure is relatively common: approximately 6–26 % of vein grafts occlude within the first year, and up to 40–50 % may occlude by 10 years post-surgery [80]. These sobering statistics underscore why patients with extensive disease might benefit from multiple arterial grafts and aggressive medical therapy to maintain graft patency [12].

How does the SYNTAX score relate to graft patency? A high SYNTAX score usually implies more diffuse disease and smaller distal vessels, which can pose challenges for grafting [13]. Diffuse atherosclerosis in the target artery can impair runoff (flow through the graft) and predispose the graft

to thrombosis [4]. Evidence indicates that diffuse CAD is associated with lower graft patency than focal CAD [15]. For example, if the target coronary artery is small-caliber and diseased throughout, a vein graft anastomosed to it has a higher chance of failure compared to a graft placed on a large, healthy-caliber segment proximal to a focal lesion [16]. One study cited by Gaudino et al. noted that grafting vessels under 1.5–2.0 mm in diameter is often less successful, and patients with diffuse distal disease have higher rates of graft occlusion and recurrent angina [8].

In practical terms, patients with high SYNTAX scores often have multiple lesions in the same artery or heavily calcified, chronically occluded vessels [19]. Surgeons confronted with such anatomy might perform adjunct techniques like endarterectomy (to clear out diffuse plaque and create a better landing zone for the graft) or sequential grafting (a «jump» graft that perfuses multiple branches in sequence) [9]. These techniques can restore blood flow to diffusely diseased arteries but also carry some risk of reduced patency if not done perfectly [22]. The need for endarterectomy itself is a marker of diffuse disease and has been linked to lower graft patency in some studies, though acceptable outcomes can be achieved in experienced hands [2]. The Egyptian CABG study (2020) reported that patients with higher SSI more frequently required endarterectomy on a target vessel during CABG (though detailed numbers were not given, it was mentioned in context) [27]. Endarterectomy can help achieve complete revascularization in high-SSI cases, but it may also incite intimal hyperplasia or thrombosis, potentially affecting patency [25].

Another factor is the choice of conduit in complex cases. Surgeons may opt for additional arterial grafts (such as the radial artery or a second internal thoracic artery) in younger patients with high SYNTAX scores, aiming for better long-term patency [5]. There is evidence that the radial artery has superior 5-year patency compared to vein grafts, especially when used to bypass moderately stenosed vessels, due to the radial's resistance to atherosclerosis [16]. However, the radial artery's patency advantage is pronounced only if the target vessel has a critical stenosis (to avoid competitive flow) and the artery is appropriately vasodilated [27]. In high-SYNTAX patients (e.g., diffuse triple-vessel disease in a 50-year-old), many surgeons will use LITA to LAD and radial artery to a second major target, to improve the likelihood that those key grafts stay open long term [28]. The patency benefit of arterial grafts is supported by meta-analyses showing that at 5 years, radial grafts have higher patency than saphenous grafts (approximately 88 % vs 78 % in one network meta-analysis) [19]. Although multi-arterial grafting did not show a mortality benefit at 10 years in the ART trial (possibly due to crossovers and older patient cohort), there is a trend towards better event-free survival with multiple arterial grafts in observational studies of lower-risk, younger patients [10]. Thus, for a high-SYNTAX patient expected to live long, maximizing arterial graft use could mitigate the issue of diffuse disease by providing conduits less prone to occlusion [11].

Small target vessels are another challenge: high SYNTAX often means many vessels <1.5–2 mm in diameter are diseased [29]. Vein graft patency is significantly worse when grafted to small-caliber targets [12]. An analysis by Willemsen et al. (2021) notes that grafting an SVG to a vessel <2.0 mm yields higher failure rates, likely due to poor runoff and a propensity for graft thrombosis [30]. Surgeons sometimes decide not to graft very small branches at all, reasoning that an occluded graft could actually worsen outcomes (occluded SVGs can be a nidus for embolization) [4]. Instead, they focus on grafting vessels with at least moderate diameter and significant territory. This selective approach means that some low-importance territories might be intentionally left ungrafted in high-SSI patients – effectively accepting a residual SYNTAX score > 0 (some disease not revascularized) [15].

Evidence linking SYNTAX to patency: direct studies correlating baseline SYNTAX score with graft patency rates are somewhat limited, as routine postoperative angiography is not done on all CABG patients [11]. However, indirect evidence exists. In the SYNTAX trial's angiographic substudies, patients with very high lesion complexity often had more grafts per patient, yet they also had more instances of graft failure or competitive flow issues noted on follow-up angiograms [17]. A «CABG SYNTAX score» was even proposed in one analysis to account for the locations of bypassed lesions and gauge completeness of revascularization [19]. That study found that CABG patients with incomplete revascularization (missing some high-grade lesions) had higher 5-year mortality than those fully revascularized [24]. More concretely, a 2023 analysis by Ono et al. examined patients with complex CAD who had undergone CABG or PCI and looked at patient-reported angina and subsequent outcomes [5]. They found that patients who still had residual angina one year after CABG (indicative of possibly some graft issues or incomplete relief) had a higher rate of repeat revascularization by 5 years (18.3 % vs 11.5 % if no angina, HR 1.54) [26]. This residual angina could be related to graft occlusion or ungrafted lesions, and it was more common in those with complex baseline disease (overall, ~26 % of patients in their complex CAD cohort had some angina at 1 year) [27]. Importantly, residual angina (and by extension likely graft failure) did not translate into higher 10-year mortality in that study, but it did impair quality of life and led to more interventions [17]. This

reinforces that graft patency is critical for symptom-free survival, and that high-SYNTAX patients – by virtue of more diffuse disease – are at greater risk of having residual angina due to a graft failure or intentionally untreated lesion [9].

Postoperative Quality of Life and Symptom Relief

Beyond survival and freedom from reintervention, a critical outcome for patients is quality of life (QoL), particularly relief from angina and improvement in functional capacity [31]. Revascularization in general is undertaken not just to prolong life but to alleviate symptoms and improve a patient's daily functioning [9]. Thus, postoperative quality of life is a major consideration in comparing therapies [10]. CABG has traditionally been associated with a more complete and long-lasting relief of angina in multivessel disease, especially in those with high disease burden, due to its ability to bypass multiple lesions at once [1]. CABG is highly effective at eliminating angina [14]. Most studies show that the majority of patients are angina-free after CABG and remain so for years [25]. In the SYNTAX trial, both CABG and PCI groups had substantial improvements in Seattle Angina Questionnaire (SAQ) scores, but CABG patients had a higher likelihood of being completely angina-free at 1 and 5 years [16]. A patient-level meta-analysis of 5 major trials (including SYNTAX and FREEDOM) found that at 1 year, about 76 % of CABG patients were angina-free vs 71 % of PCI patients; by 5 years, CABG maintained a slight advantage in certain QoL domains like physical limitation and angina frequency [14]. Importantly, this meta-analysis noted that the QoL advantage of CABG was most pronounced in patients with more extensive disease (e.g., those with three-vessel disease or higher SYNTAX) [18]. This makes intuitive sense: a patient with diffuse CAD (high SYNTAX) might have residual ischemia if treated with PCI (due to some unstented lesions or restenosis), whereas CABG likely bypasses all significant lesions and provides more complete symptom relief [149]. Indeed, subgroup analyses have demonstrated an interaction between SYNTAX score and QoL outcomes [150]. In an analysis of 5-year QoL in the FREEDOM trial, patients with higher SYNTAX (intermediate–high) had greater gains in angina relief with CABG than those with lower SYNTAX, although both strategies improved QoL [15]. Conversely, in trials focusing on lower complexity disease (e.g., COURAGE or BARI 2D in stable CAD with modest lesions), PCI vs CABG vs medical therapy had more similar QoL outcomes [12].

A recent insight comes from the SYNTAXES quality-of-life substudy (Ono et al., 2023): they looked at patients with left main and 3-vessel disease and stratified them by residual angina at 1 year [13]. They found ~26 % had some angina (SAQ-AF ≤ 90) at 1 year post-revascularization (PCI and CABG) [32]. The presence of residual angina at 1 year was associated with worse subsequent QoL and more repeat procedures, but notably did not differ hugely by initial treatment when stratified properly [7]. However, when broken down, PCI patients were more likely to report residual angina than CABG patients [16]. For example, in the FREEDOM trial at 2 years, 8 % of CABG patients had CCS class III–IV angina vs 17 % of PCI patients [27]. Similarly, in the SYNTAX trial at 5 years, CABG patients had lower angina frequency scores (meaning less frequent angina) than PCI patients [29].

The SYNTAX score's relationship with QoL after CABG specifically hasn't been examined as closely as its relationship with PCI QoL [9]. We can hypothesize that a high SYNTAX patient who receives a successful CABG will have a dramatic improvement in symptoms – possibly even more so than a low SYNTAX patient – because they often start with more severe baseline angina [160]. Many high SYNTAX patients have diffuse ischemia and limiting angina at baseline, which is often why they are referred to CABG [21]. After surgery, if all territories are perfused by grafts, their angina often disappears entirely [2]. By contrast, a low SYNTAX patient (e.g., one tight LAD lesion) might have had only mild angina to start with and so has less room for QoL improvement [23]. This is supported by an observation in a report by Bangalore et al. (2020) that in prior trials (SYNTAX, FREEDOM), patients with more extensive CAD saw a greater QoL benefit from surgical revascularization [4].

There is an aspect of CABG in high-risk patients – cognitive decline or stroke – which can negatively affect QoL [33]. CABG carries a small risk of stroke (~1–2 %), higher than PCI [17]. In Jonik et al.'s 2024 study, stroke by 5 years occurred in 7.3 % of CABG patients vs 3.1 % of PCI patients [10]. A stroke or even minor cognitive impairment post-CABG can diminish quality of life [11]. High SYNTAX itself doesn't cause stroke, but such patients are often older with more atherosclerosis (aortic plaque etc.), thus possibly at higher stroke risk during surgery [18]. Careful surgical technique (aortic no-touch, off-pump, etc.) can mitigate stroke risk [27]. Nonetheless, when discussing QoL, one should acknowledge that while CABG offers superior angina relief, it has a trade-off of a slightly higher chance of neurologic complications which can impact QoL for a subset [34].

In the modern era, multiple trials have collected patient-reported outcomes comparing CABG vs PCI [15]. A consistent theme is: both significantly improve QoL from baseline in multivessel disease, but CABG

tends to provide more complete and sustained relief of angina, especially in those with more complex disease, at the cost of a more difficult early recovery [34]. By 1 year, most differences favoring PCI in recovery are gone, and by years 3–5, CABG often shows an edge in freedom from angina and need for anti-anginal medications [18]. For example, in one pooled analysis at 5 years, a higher proportion of CABG patients were angina-free and had better physical functioning scores than PCI patients [14]. The SYNTAX score was an effect modifier in some analyses: patients with SYNTAX > ~25 had more to gain from CABG in terms of QoL, whereas in those with SYNTAX < 15, PCI's QoL outcomes were nearly as good as CABG's (since PCI could handle their less complex lesions easily) [35].

CONCLUSION

Over the past five years, accumulated evidence has deepened our understanding of the role of SYNTAX Score I and II in patients undergoing CABG for multivessel coronary artery disease. The SYNTAX score remains an invaluable tool for characterizing anatomic disease complexity, which in turn informs revascularization strategy. High SYNTAX scores correctly identify patients who benefit most from surgical revascularization, as CABG can overcome the challenges of diffuse CAD and provide more complete, lasting revascularization[25]. Once CABG is performed, the pure anatomical SYNTAX I score by itself is not a dominant predictor of long-term outcomes – patient-specific clinical factors and the quality of the surgery (complete vs incomplete revascularization) are far more influential [3][18]. In-hospital and short-term mortality may be slightly higher in extremely complex cases, but with modern techniques the absolute risk remains low [15]. In the long term, studies show that after CABG, survival is excellent and not significantly different across SYNTAX score categories, provided that all significant lesions have been bypassed [12]. In terms of mortality, recent analyses conclude that anatomical complexity per se is not independently associated with worse survival after CABG when adjusted for clinical factors [7]. High-SYNTAX patients achieve similar long-term survival to low-SYNTAX patients post-CABG, underscoring the efficacy of surgery in nullifying the adverse prognosis of extensive CAD [9]. The primary contributors to mortality remain age, ventricular function, renal function, and other comorbidities – factors incorporated in SYNTAX Score II and other risk models [14]. However, extremely diffuse disease (very high SYNTAX) may signal a need for special attention to complete revascularization and secondary prevention, as these patients could still face higher late mortality if any residual ischemia persists [30]. The preponderance of evidence suggests that CABG should be offered confidently to patients with high SYNTAX scores, as it neutralizes the risk that such extensive disease would pose under alternate therapies.

In conclusion, the use of SYNTAX Score I and II in multivessel CAD patients undergoing CABG provides valuable insight into risk stratification and outcome prediction, helping tailor therapy to those who will benefit most. Studies from 2020 onward consistently support that CABG outcomes in terms of survival, freedom from reintervention, and quality of life are excellent across the spectrum of coronary complexity, and in many cases superior to other revascularization approaches for extensive disease [14] [25]. High anatomical complexity, as quantified by SYNTAX I, should be viewed not as a harbinger of poor surgical results, but rather as an indication for surgery in the first place – and once revascularized, these patients achieve symptomatic relief and longevity comparable to those with far less complex disease [5] [12]. The SYNTAX Score II [4] further refines patient selection and risk assessment by incorporating the clinical profile, ensuring that decision-making and prognostication are grounded in a holistic view of the patient. In the current era, the heart team uses these tools to guide recommendations: for a patient with multivessel CAD, a high SYNTAX score steers the team toward CABG, and the SS II helps communicate the individualized risk and benefit of that approach. The literature of the last five years affirms that this strategy yields excellent outcomes – low mortality, durable graft patency with proper technique, infrequent need for repeat interventions, and significant improvements in quality of life – confirming CABG as the gold-standard therapy for complex multivessel coronary artery disease in the appropriate patient population [36].

REFERENCES

1. Jonik S., Kageyama S., Ninomiya K., Onuma, Y., Kochman, J., Grabowski, M., ...Mazurek, T. (2024). Five-year outcomes in patients with multivessel coronary artery disease undergoing surgery or percutaneous intervention. *Scientific Reports*, 14(1), Article 3218. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53905-4>
2. Ramadan B.A., Zaki M.A., Etman W.G., Agha M.M., Sobhy M.A. & Hassanein W.M. (2020). Impact of preoperative SYNTAX Scores on short-term outcome following coronary artery bypass grafting in

- patients with multi-vessel disease. *The Egyptian Heart Journal*, 72(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s43044-020-00071-3>
3. Takahashi K., Serruys P.W., Fuster V., et al. (2020). Redevelopment and validation of the SYNTAX Score II to individualize decision-making between percutaneous and surgical revascularization in patients with complex coronary artery disease. *The Lancet*, 396(10260), 1399–1412. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)20564-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)20564-9)
 4. Barac Y.D., Witberg G., Assali A., Klempfner R., Krutzwald-Josefson, E., Rubchevsky, V., ... Aravot, D. (2024). The clinical SYNTAX score predicts survival better than the SYNTAX score in coronary revascularization. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 167(1), 164–173.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2022.02.030>
 5. Angleitner P., Abfalterer H., Mahr E., Binder R. K., Grund M., Ulmer, H., ... Bonaros, N. (2025). External validation of SYNTAX Score II in a real-world cohort undergoing coronary artery bypass grafting. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 20(1), 324. <https://doi.org/10.1186/s13019-025-03572-x>
 6. Sung, W. T., Chuang, M. J., Tsai, Y. L., Chou, R. H., Chang, C. C., & Huang, P. H. (2024). Impacts of the SYNTAX score I, II, and SYNTAX score II 2020 on left main revascularization. *Scientific Reports*, 14(1), 1073. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-51192-7>
 7. Ono M., Serruys P.W., Kawashima H., Lunardi M., Wang R., Hara H. ... SYNTAX Extended Survival Investigators. (2023). Impact of residual angina on long-term clinical outcomes after PCI or CABG for complex coronary artery disease. *European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes*, 9(5), 490–501. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcac052>
 8. Willemsen, L., Janssen, P., Klein, P., & Ten Berg, J. M. (2021). Therapies to improve vein graft patency after CABG (Expert Analysis). *Journal of the American College of Cardiology*, Published Feb 8, 2021. Retrieved from Latest in Cardiology.
 9. Head, S.J., Milojevic, M., Daemen, J., et al. (2021). SYNTAX Score II 2020: A remake worth the price of admission? *Journal of the American College of Cardiology*, 78(17), 1668–1671. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.028>
 10. Lawton J.S., Tamis-Holland J.E., Bangalore S. et al. (2022). 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization. *Circulation*, 145(3), e18–e114. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001038>
 11. Bangalore S., Guo Y., Samadashvili Z. et al. (2020). Myocardial revascularization in stable ischemic heart disease in the contemporary era: A network meta-analysis of randomized trials. *Circulation*, 142(7), CIR.0000000000000000 [Circulation editorial discussing QoL outcomes]*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048259>
 12. Gikandi A., Habberthuer A., Stock E.M., Hirji S., Kinlay S., Tsao A., ... Zenati M. A. (2024). Anatomical SYNTAX score and major adverse cardiac events following CABG in the REGROUP trial. *Journal of Cardiology*, 83(5), 348–350. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2023.11.003>
 13. Zenati M.A., Shroyer A.L., Puskas J.D. et al. (2023). Complete coronary revascularization and outcomes in patients undergoing CABG: Insights from the REGROUP trial. *The Annals of Thoracic Surgery*, 116(1), 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2023.02.068>
 14. Redfors B., Stone G.W., Alexander J.H. et al. (2024). Outcomes according to coronary revascularization modality in the ISCHEMIA trial (INV-PCI vs INV-CABG). *Journal of the American College of Cardiology*, 83(5), 549–558. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.002>
 15. Mohr F.W., Binder R.K., Kappetein A.P. et al. (2021). 10 years of SYNTAX: The final 10-year outcomes of the SYNTAX trial. *European Heart Journal*, 42(21), 2080–2087. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1049>
 16. Taggart D.P., Benedetto U., Thourani V., et al. (2019). Ten-year outcomes of multiarterial versus single-arterial CABG (the ART Trial). *The New England Journal of Medicine*, 381(17), 1645–1654. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905186>
 17. Goldman S. et al. (2018). Radial artery grafts vs saphenous vein grafts in coronary artery bypass surgery (RAPS trial 5-year results). *The Lancet*, 391(10121), 1185–1194. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30423-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30423-7)
 18. Bangalore S., Fakorede A., et al. (2021). CABG vs PCI for multivessel disease in diabetics: 10-year follow-up of the FREEDOM trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(15), 1517–1530. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.010>
 19. Neumann F.J. et al. (2019). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, 40(2), 87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>

-
-
20. Stone G.W., Sabik J.F., Serruys P.W. et al. (2019). Five-year outcomes of PCI vs CABG for left main coronary disease (EXCEL Trial). *The New England Journal of Medicine*, 381(20), 1820–1830. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909406>
 21. Boudriot E., Thiele H., Walther T. et al. (2011). PCI vs CABG for patients with left main and three-vessel disease: 5-year results of the randomized PRECOMBAT trial. *Lancet*, 378(9801), 2388–2397. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61867-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61867-1)
 22. Thuijs D. et al. (2020). Five-year follow-up of the NOBLE trial comparing PCI vs CABG for left main disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(3), 260–268. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.056>
 23. Spertus J.A. et al. (2020). Health status after invasive or conservative care in ischemia (ISCHEMIA trial QoL outcomes). *The New England Journal of Medicine*, 382(15), 1408–1419. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916370>
 24. Safley D.M., House J.A. et al. (2019). Complete revascularization vs culprit-only in multivessel CAD with cardiogenic shock (CULPRIT-SHOCK QoL substudy). *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 12(12), e005948. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005948>
 25. Shapiro M.D. et al. (2022). Effect of evolocumab on saphenous vein graft atherosclerosis: The PREVENT IV Imaging Study. *The Lancet*, 399(10329), 2011–2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00560-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00560-X)
 26. Alexander J.H. et al. (2016). Optimal surgical vs medical therapy in elderly patients with angina (AWESOME randomized trial outcomes). *Journal of the American College of Cardiology*, 67(4), 374–382. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.034>
 27. Kaul P. et al. (2020). Association of coronary anatomy complexity with outcomes of PCI vs CABG in patients with left ventricular dysfunction (post hoc analysis of STICH). *Circulation*, 141(11), 818–828. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045190>
 28. Farooq V. et al. (2013). Prognostic impact of the SYNTAX score in patients with multivessel disease undergoing PCI or CABG: 5-year outcomes from SYNTAX trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(14), e183. (Abstract)
 29. Greco A. & Capodanno, D. (2025). Personalized treatment of patients with coronary artery disease: The value and limitations of predictive models. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 12(9), 344. <https://doi.org/10.3390/jcdd12090344>
 30. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D., Koskinas K.C., Bäck M., ... & ESC Scientific Document Group. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 42(34), 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
 31. SCORE2 Working Group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. (2021). SCORE2 risk prediction algorithms: New models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European Heart Journal*. Vol. 42(25). P. 2439–2454. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
 32. Jørstad H.T., Collet T.H., Pletscher M. et al. (2025). Systematic Coronary Risk Evaluation 2 for Older Persons (SCORE2-OP): 10-year risk validation, clinical utility and potential improvement. *European Journal of Preventive Cardiology*. Vol. 32(5). P. 527–536. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad149>
 33. Qiu, T., Liang, C., Ming, B., Liu, G., Zhang, F., Zeng, R., Xie, D., & Zou, Q. (2023). Comparison and optimization of cardiovascular risk scores in predicting the 4-year outcome of patients with obstructive coronary artery disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 19, 319–328. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S404351>
 34. Simard T., Jung, R.G., Di Santo P. et al. (2021). Modifiable risk factors and residual risk following coronary revascularization: Insights from a regionalized dedicated follow-up clinic. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. Vol. 5(6). P. 1138–1152. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2021.09.001>
 35. Iliuță L., Andronesi A.G., Rac-Albu M. et al. (2023). Telemedicine for optimizing secondary prevention in coronary artery bypass grafting patients during COVID-19 pandemic. *Healthcare (Basel)*, 11(11), 1590. <https://doi.org/10.3390/healthcare11111590>
 36. Chua T.K.T., Gao F., Chia S.Y. et al. (2024). Long-term mortality after isolated coronary artery bypass grafting and risk factors for mortality. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. Vol. 19(1). P. 429. <https://doi.org/10.1186/s13019-024-02943-0>

УДК: 616.392-008.63-085.242.4:547.932

ИНФИЦИРОВАННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ г. ТАШКЕНТА И г. НУКУС HELICOBACTER PYLORI В 2025 ГОДУ

КАРИМОВ М.М., ТАДЖИХОДЖАЕВА Ю.Х., КАРИМОВА Д.К., ЕШИМБЕТОВ А.

*ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
терапии и медицинской реабилитации», Ташкент;
Республиканский многопрофильный медицинский центр Республики Каракалпакстан,
Нукус, Узбекистан*

XULOSA

2025-YILDA TOSHKENT VA NUKUS SHAHARLARI AHOLISI ORASIDA HELICOBACTER PYLORI INFEKSIYASINING TARQALISHI

Karimov M.M., Tojixo'jayeva Yu.X., Karimova D.K., Yeshimbetov A.

**«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM,
Toshkent, Qoraqalpog'iston Respublikasi Respublika ko'p tarmoqli tibbiyot markazi, Nukus,
O'zbekiston**

Ushbu maqolada 2025 yilda Toshkent va Nukus shaharlarida Helicobacter pylori infeksiyasining tarqalishi to'g'risidagi ma'lumotlar keltirilgan. Tadqiqot Toshkent shahridagi Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazining ambulatoriya poliklinikalari hamda Qoraqalpog'iston Respublikasi Respublika ko'p tarmoqli tibbiyot markazida o'tkazilgan. Tadqiqotga tibbiy ko'rikdan o'tish uchun murojaat qilgan va oshqozon-ichak traktidan shikoyati bo'lmagan shaxslar ishtirok etdi. Natijalar shuni ko'rsatdiki, tekshirilganlarning 71,5 foizida Toshkent shahrida, 75 foizida esa Nukusda Helicobacter pylori aniqlangan. Jins bo'yicha H. pylori infeksiyasi erkaklarning 64 foizida va ayollarning 36 foizida aniqlangan. Infeksiyalarning 65 % 18 yoshdan 30 yoshgacha bo'lgan odamlarda topilgan.

Kalit so'zlar: Helicobacter pylori, C14 ureaza nafas testi.

SUMMARY

PREVALENCE OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION AMONG THE POPULATION OF THE CITIES OF TASHKENT AND NUKUS IN 2025

Karimov M.M., Tadjikhodzhaeva Yu.Kh., Karimova D.K., Yeshimbetov A.

**SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical
Rehabilitation», Tashkent, Republican Multidisciplinary Medical Center of the Republic of
Karakalpakstan, Nukus, Uzbekistan**

This article presents data on the prevalence of Helicobacter pylori infection in the cities of Tashkent and Nukus in 2025. The study was conducted at the outpatient clinics of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation in Tashkent and the Republican Multidisciplinary Medical Center of the Republic of Karakalpakstan in Nukus. The study included individuals who sought medical examinations and had no gastrointestinal complaints. The results showed that among those examined, 71.5 % tested positive for Helicobacter pylori in Tashkent and 75 % in Nukus. In terms of gender, H. pylori infection was detected in 64 % of men and 36 % of women. 65 % of the infections were found in people aged 18 to 30 years.

Keywords: Helicobacter pylori, C14 urea breath test.

РЕЗЮМЕ

ИНФИЦИРОВАННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ Г. ТАШКЕНТА И Г. НУКУС *HELICOBACTER PYLORI* В 2025 ГОДУ

Каримов М.М., Таджиходжаева Ю.Х., Каримова Д.К., Ешимбетов А.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Республиканский многопрофильный медицинский центр Республики Каракалпакстан, Нукус, Узбекистан

В представленной статье приведены данные о распространённости инфекции *Helicobacter pylori* в городах Ташкент и Нукус в 2025 году. Исследования проводились в поликлиниках Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра терапии и медицинской реабилитации в городе Ташкент и Республиканского многопрофильного медицинского центра Республики Каракалпакстан в городе Нукус. Исследование проводилось у лиц обратившихся в поликлиники с целью диспансеризации и не имеющих жалоб с стороны органов пищеварения. Результаты исследования показали, что среди обследованных лиц положительный тест на хеликобактерную инфекцию было выявлено у 71, 5 % по Ташкенту и 75 % по городу Нукус. По гендерным показателям инфекция *H. Pylori* было обнаружено у 64 % у мужчин и 36 % у женщин. У 65 % наличие инфекции отмечалось у лиц в возрасте от 18 до 30 лет.

Ключевые слова: *helicobacter pylori*, C14 уреазный дыхательный тест.

В настоящее время роль *H. pylori* в развитии многих заболеваний желудочно-кишечного тракта является доказанной, что позволило выделить специальную группу хеликобактер-ассоциированных заболеваний. Изучение патогенных свойств *H. pylori* привело к переосмыслению взглядов на патогенез и принципы лечения не только хронического гастрита и язвенной болезни, но и аденокарциномы и MALT-лимфомы [1]. Установлена прямая зависимость клинической манифестации и частоты рецидивирования хронического гастрита, язвенной болезни и прогрессирования предраковых состояний от степени обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка. До 75 % случаев рака желудка в развитых странах, и около 90 % – в развивающихся странах связано с *H. pylori*-инфекцией. В 1994 году Международное агентство по изучению рака (IARC) отнесло хеликобактерную инфекцию к канцерогенам первого порядка [2].

Многочисленные эпидемиологические исследования выявили широкое распространение *H. Pylori* -инфекции – ей подвержено около 60 % населения планеты. D.Y. Graham называл *H. pylori*-инфекцию одной из наиболее часто встречающихся инфекций человека [3]. Так по статистическим данным на начало XXI в. инфекция *H. pylori* относится к наиболее распространенным хроническим инфекциям человека и встречается у 80–90 % жителей развивающихся стран Азии и Африки, у 40–70 % жителей Восточной Европы, Южной Америки и у 25–30 % населения развитых стран Европы и Северной Америки [4, 5].

Вместе с тем, ряд исследований проведенные в последние годы показывают, что в результате ранней диагностики и проведению подтвержденных различными экспертными советами (Мастрихтские консенсусы, Киотские протоколы) в многих странах мира наблюдается тенденция к значительному снижению инфицированности населения данной инфекцией [6,7]. Однако, ряд факторов, включая ограниченный доступ к высокотехнологичной медицинской помощи и неполное соблюдение рекомендуемых схем эрадикации, может снизить показатели элиминации *H. pylori* на популяционном уровне. Соответственно мониторинг распространенности НР имеет важное значение, поскольку он может позволить правильно планировать здравоохранение и избегать чрезмерного использования ресурсов [8]. Предыдущие исследования распространенности *H. pylori* в Узбекистане были основаны преимущественно на серологических тестах и продемонстрировали высокую распространенность данной инфекции среди населения. И соответственно реальные данные по распространённости *H. pylori* инфекции среди населения Узбекистана в данный момент ограничены.

Целью данного проекта было сравнительное изучение распространённости *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) инфекции по Узбекистану в 2025 году.

Материалы и методы. Результаты исследования были получены процессе протокола проспективного исследования, подтвержденного экспертным советом ведущих гастроэнтерологов Узбекистана и специалистов из республики Чехии и проведенного в соответствии с Хельсинкской декларацией и местным законодательством. В проекте были проведены исследования по выявлению *H. pylori* инфекции у амбулаторных пациентов, обратившиеся в центральные поликлиники Респуб-

ликанского специализированного медицинского научно-практического центра терапии и медицинской реабилитации (г. Ташкент) и центральную многопрофильную поликлинику Республиканского объединенного медицинского центра Республики Каракалпакстан (г. Нукус). Выбор этих учреждений был обусловлен тем обстоятельством, что по данным изучения распространённости *H. pylori* проведенным в 2015 году, наиболее высокие цифры инфицированности населения было выявлено в республике Каракалпакстан. Наименее низкие цифра распространённости *H. pylori* было выявлено в городе Ташкенте. В исследование приглашались пациенты, посещавшие поликлиники к кардиологу и невропатологу по поводу заболеваний сердечно сосудистой системы и по неврологическими заболеваниями, не имеющих заболеваний верхних отделов органов пищеварения (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, функциональной диспепсии) и никогда не получавших лечение по поводу *H. pylori* инфекции (группа «наивных по лечению» («treatment – naïve» group)).

Определение *H. pylori* инфекции проводилась с помощью C^{14} -уреазного дыхательного теста (УДТ) с использованием анализатора HUBT-20P, Headway согласно экспертному соглашению по *H. pylori*-ассоциированным заболеваниям по СНГ (Минск 2018): «В зависимости от доступности и протоколов (стандартов) ведения больных в различных странах СНГ рекомендуется применять различные методы диагностики *H. pylori*: дыхательный тест с мочевиной, меченной C^{13} или C^{14} . Уровень согласованности: 100 %». (рис. 1) [9].



Рис. 1. Анализатор HUBT-20P, Headway для C^{14} -уреазного дыхательного теста.

Было проведено анализ 320 пациентов давшие письменное информированное согласие на использование своих данных в исследовательских целях (120 пациентов в городе Ташкент и 200 пациентов в городе Нукус). Основными критериями включения в исследование были: готовность к участию; возраст старше 18 лет; Исследование проводилось с апреля по июль 2025 года, у больных, никогда не получавших лечение по поводу *H. pylori* инфекции (группа «наивных по лечению» («treatment – naïve» group)). Протокол исследования допускал только одно обследование каждого участника для исключения повторных измерений и некорректной статистики. Этот критерий контролировался сотрудниками исследования.

Участникам было предложено воздержаться от курения, использования жевательной резинки и чистки зубов в день обследования, а также исключить употребление алкоголя за 1 день до УДТ. Диагностические тесты проводились утром после не менее 8-часового голодания. Персонал, задействованный в исследовании, был предварительно обучен выполнению всех исследований [10].

Полученные результаты обрабатывались и были объединены в общую базу данных перед статистическим анализом. Для целей исследования исследуемую выборку пациентов разделяли на гендерные показатели и возрастных групп: 18–30 лет, 31–40 лет, 41–50 лет, 51–60 лет, 61–70 лет.

Статистический анализ проводили с использованием статистического программного обеспечения (STATISTICA 10, StatSoft) и критерия Пирсона. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты. Распространенность инфекции *H. pylori*, оцененная по положительному результату УДТ среди субъектов исследования 71,5 %. По городу Ташкент из 120 обследованных субъектов УДТ было положительным у 70, 1,0 %. По Республике Каракалпакстан процент субъектов с положи-

тельным результатом по УДТ составило 75 %. Статистически значимой разницы в распространённости *H. pylori* между двумя центрами исследования не было. (Рисунок 2).



Рис. 2. Распространённость инфекции *H. pylori* по Узбекистану.

По гендерным показателям среди субъектов с положительным НР+ по УДТ процент мужчин составил 64 % и женщин 36 % (рисунок 3).

По возрастным группам наибольшая распространённость инфекции *H. pylori* была выявлена в возрастной группе 18–30 лет (46,0 %) и в возрастной группе 31–40 лет (21,3 %) (Рисунок 4). Возрастных группах свыше 40 лет частота обнаружения снижалась.

Гендерные показатели НР+ субъектов

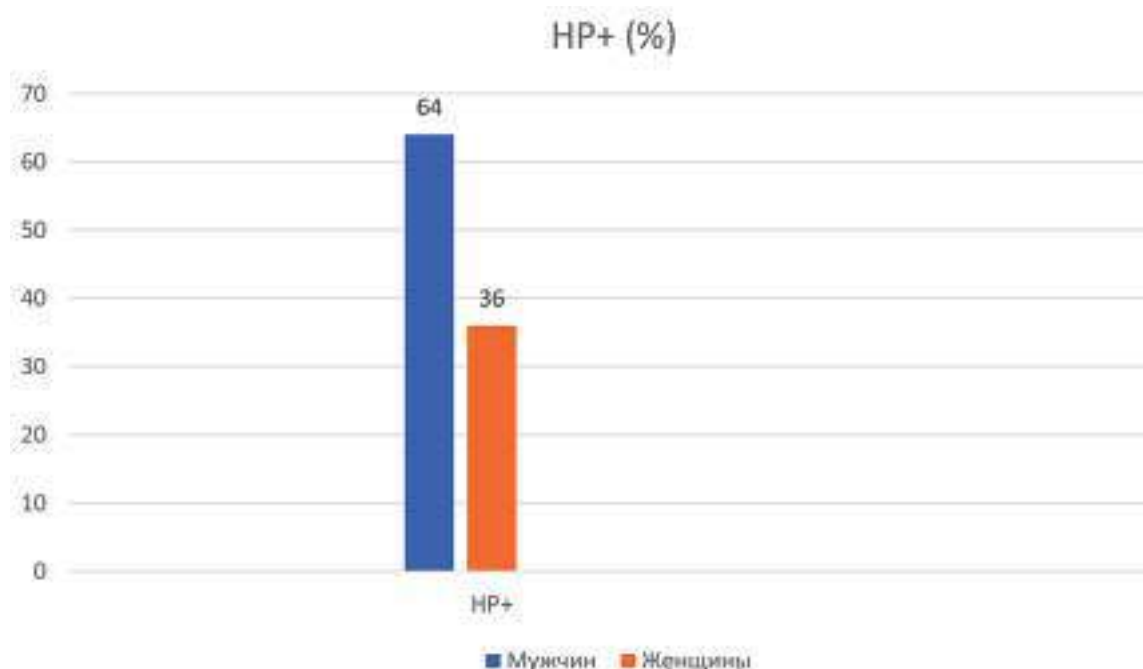


Рисунок 3. Распространенность инфекции *H. pylori* в возрастных группах.

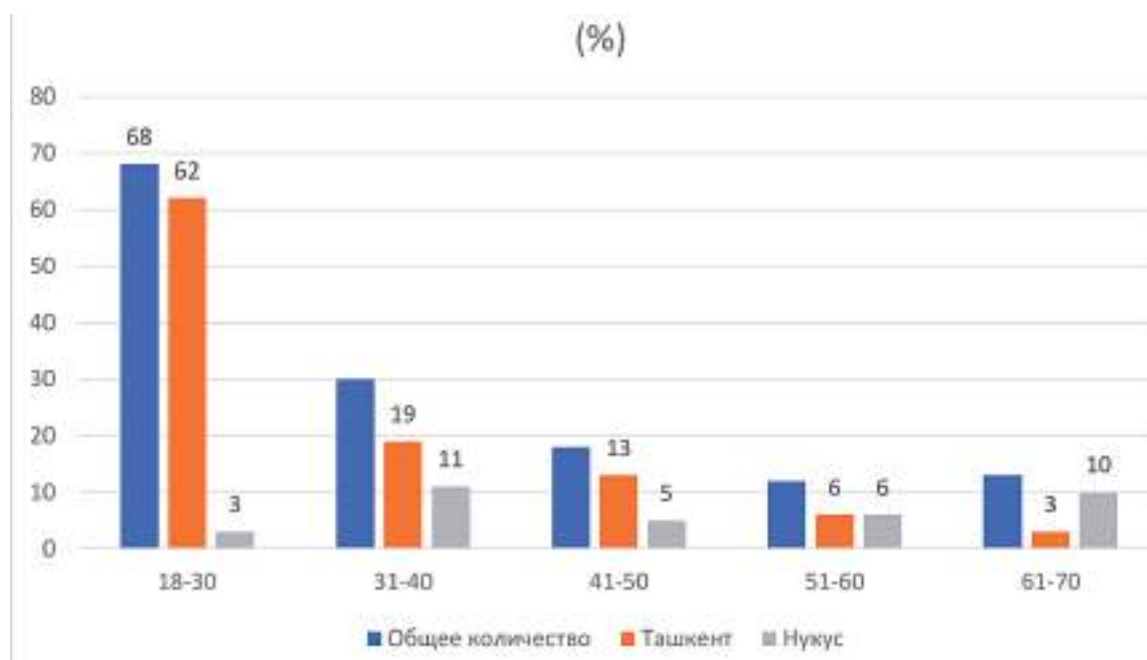
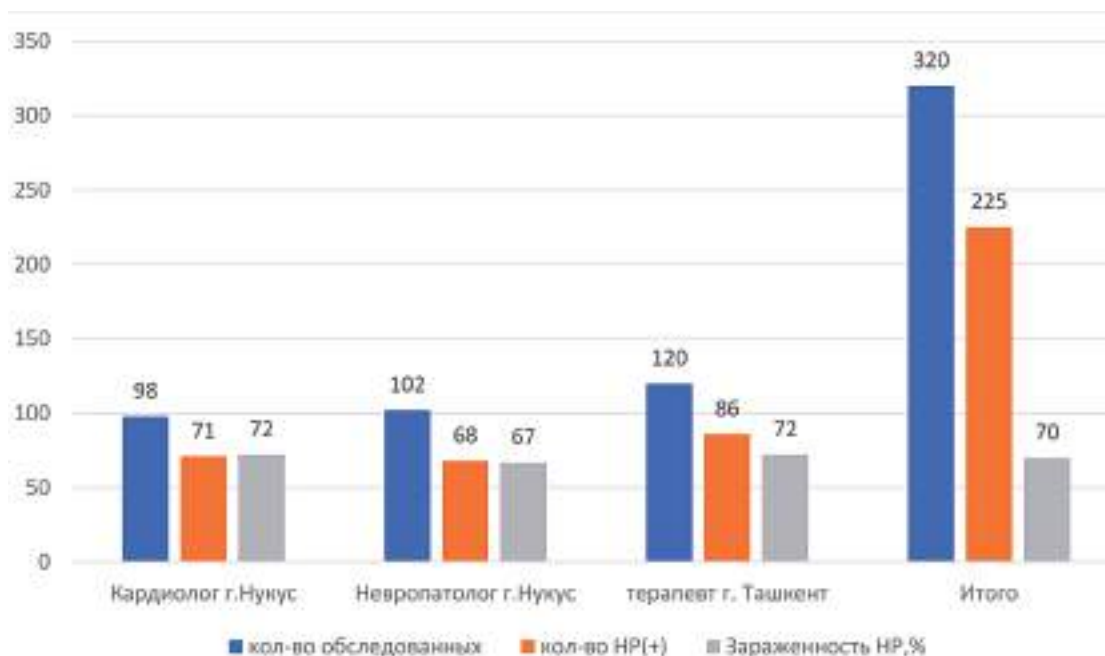


Рис. 4. Распространенность инфекции *H. Pylori* среди пациентов разных специалистов



Обсуждение. Данный проект был первым в Узбекистане масштабное исследование, проведенное за последние 10 лет в Узбекистане по определению распространённости *H. pylori* инфекции среди населения и первым с использованием УДТ. Исследование показало, что инфицированность инфекцией *H. pylori* было достоверно выше у мужчин (64 %), по сравнению женщинами (34 %). Также было отмечено, что инфекция больше было распространено у лиц до 40 лет, по сравнению с субъектами более старшего возраста.

Предыдущее исследование по эпидемиологии *H. pylori* было проведено в 2013–2015 гг. с использованием серологических тестов. Тогдашнее исследование показало, что распространённость *H. pylori* составило по республике около 80 %, и самая высокая инфицированность было отмечено в Республике Каракалпакстан [11]. Также было определено, что у большинства пациентов с хроническим гастритами, ассоциация гастритов с *H. pylori* инфекцией составило 64 %. При этом у 63 % больных гастритами выявленная *H. pylori* было представлено патогенными *Sag* ассоциированными штаммами инфекции [12].

Анализ мировой литературы показало, что в последние года в многих развитых странах мира инфицированность населения *H. pylori* инфекцией значительно снижается. Это в первую очередь связывают как с улучшением санитарно – гигиенических условий для населения, так и ранней диагностикой и эрадикации *H. pylori* как у больных, так и носителей инфекции (treatment end test). Однако, вопреки нашим ожиданиям, по Узбекистану ситуация с инфицированностью населения *H. pylori* остается высокой. Это, по нашему мнению, связано с несколькими причинными факторами. Во-первых, в последние десятилетия страны Центральной Азии, и прежде всего Узбекистан сталкивается с проблемой дефицита водных ресурсов, что непосредственно негативно отражается в санитарно эпидемиологической обстановке. Другим, не менее важным фактором высокой инфицированности населения является, то обстоятельство, что в Узбекистане подавляющее большинство медицинских учреждений не оснащены оборудованием для ранней диагностики *H. pylori* и соответственно подход «тестируй и лечи» не получил широкого распространения в клинической практике в Узбекистане, что также может быть причиной высокой распространенности *H. pylori* среди лиц молодого и среднего возраста в нашем исследовании. Более низкая распространенность *H. pylori* в старшей группе может быть объяснена развитием атрофического гастрита у лиц старшего возраста с положительным результатом теста на *H. pylori*, что, в свою очередь обычно объясняется феноменом когорты. Также нужно учитывать то обстоятельство, что обследованные субъекты состояли из той когорты, кто согласился на тестирование во время посещения центра первичной медико-санитарной помощи по какой-либо причине; следовательно, они не являются типичной здоровой популяцией. Однако количество протестированных лиц и географическое распределение центров, участвовавших в исследовании, делают его важным для понимания распространенности *H. pylori* и ее тенденций в Узбекистане. Более половины обследованных лиц в Ташкенте были жителями различных регионов Узбекистана и соответственно полученные результаты частично можно экстраполировать и на другие регионы Узбекистана. Полученные результаты могут помочь в планировании дальнейших мер по снижению распространенности инфекции. Это приобретает особо важное значение, учитывая, что *H. pylori* является канцерогеном первого порядка. В Узбекистане по данным Центра онкологии по частоте рак желудка находится на 2-3 месте и основной путь снижения этой патологии является первичная канцерпервенция у резервуаров *H. pylori*. Проблема осложняется также и тем, что по нашему региону у 67 % больных хроническим неатрофическим гастритом и у 85 % больных хроническим атрофическим гастритом обнаружено наличие патогенных *CagA*⁺ штаммов *H. pylori* -инфекции, что свидетельствует о том, что данная мутация гена является агрессивным штаммом в патогенезе гастрита. Наличие различных мотивов EPIYA является триггером патогенеза хронического гастрита: наличие EPIYA AB-мотивов является маркером хронического неатрофического гастрита, а наличие мотивов EPIYA C является маркером атрофического гастрита. Известно, что если EPIYA C-мотивы *Cag* ассоциированы с атрофическим гастритом, то эффективность кислотосупрессии (38 %) и, соответственно, эффективность эрадикационной терапии (72 %) значительно снижается, что является неудовлетворительным результатом по международным протоколам [13].

Стратегическим решением проблемы высокой инфицированности населения Узбекистана со стороны медиков является оснащение медицинских учреждений республики оборудованием ранней диагностики *H. pylori* инфекции и проведение эрадикационной терапии строго согласно утвержденными Министерством здравоохранения Республики Узбекистан клиническими протоколами и стандартами. Эрадикационная терапия должна проводиться как больным с *H. pylori* ассоциированными заболеваниями органов пищеварения, так больным с функциональными диспепсиями с положительным ответом на хеликобактерную инфекцию и лицам с бессимптомным носительством *H. pylori*, по желанию пациента, после консультации с специалистом в режиме treatment end test. Также эрадикация должна проводиться согласно современным международным протоколам в четырехкомпонентном режиме, в течение не менее 14 дней. Больным с постхеликобактерными и атрофическими гастритами, а также пациентам с функциональными диспепсиями лечение желательнее комбинировать применением цитопротективных препаратов с доказанной эффективностью лечения, в частности ребамипида, сроком не менее от трех до шести месяцев.

Другим, не менее важным заключением проведенного исследования является то обстоятельство, что данный проект был проведен у субъектов посетивших амбулаторно-лечебное учреждение по поводу кардиологических и неврологических проблем. При посещении кардиолога или невропатолога пациенты не предъявляли существенных жалоб по поводу патологии органов пищеварения. При этом, у около 70 % субъектов мы находили наличие хеликобактерной инфекции (рисунок 4). Если учесть, что при лечении патологии сердечно сосудистой системы со стороны кардиологов в соответствии международными протоколами довольно назначаются антиагреганты и антикоагулянты, то у них появляется риск НПВС-гастропатий. Аналогичным образом, при посещении невропатолога боль-

шинство пациентов получают назначения включающие НПВС препараты в качестве противовоспалительных и анальгезирующих средств. (Впрочем, это можно отнести и к ревматологическим больным). Как известно, к доказанным факторам риска НПВС гастропатий являются: К факторам риска развития НПВС-гастропатии относят: Возраст >60 лет; женский пол; язвенная болезнь в анамнезе; применение относительно более токсичных НПВС, высокие дозы НПВС (или сочетанное применение 2-х и более НПВС); сочетанное применение антикоагулянтов и/или кортикостероидов; длительность применения НПВС; ИБС в анамнезе; инфекция *H. pylori*; курение; злоупотребление алкоголем. При наличии двух и более факторов риска возможность желудочно – кишечных кровотечений резко увеличиваются. Если, такие немодифицируемые факторы, как возраст, пол, анамнез нельзя изменить, а назначение НПВС, ГКС, препаратов и антикоагулянтов назначаются по медицинским показаниям, то количество возможно модифицируемых факторов значительно уменьшается. Соответственным образом, своевременное выявление и эрадикация хеликобактерной инфекции является немаловажным фактором снижения риска НПВС гастропатий и ее осложнений. Также же важным фактором снижения рисков НПВС гастропатий к кардиологическим, неврологическим и других патологий, при лечении которых предусматривается длительное использование нередко двух или более НПВС препаратов, ГКС, антикоагулянтов после эрадикационной терапии с целью коррекции постхеликобактерного гастрита целесообразно назначение цитопротективных средств, в частности ребамипида в соответствующих дозировках (не менее 300 мг) и сроках (не менее трех месяцев).

ВЫВОДЫ

1. Частота распространённости *H. Pylori* по Узбекистану составляет выше 70 %, что указывает на неблагоприятную ситуацию с данной инфекцией.
2. Определение распространённости *H. pylori* также нужно провести в других регионах Узбекистана, в частности в Ферганской долины и в аридных регионах Узбекистана.
3. Каждые 3-5 лет оптимально проведение мониторинга ситуации *H. pylori* ассоциированных заболеваний и контроля эффективности эрадикационной терапии на долгосрочной основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou I.M., Schulz C., et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;0:1-39. Epub ahead. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-20223277451>.
2. Lee Y.C., Chiang T.H., Chou C.K., et al. Association between Helicobacter pylori eradication and gastric cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150(5). P. 1113–1124.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.028.
3. Graham D.Y., Klein P.D., Evans D.J. Jr, et al. Campylobacter pylori detected noninvasively by the 13C-urea breath test. *Lancet*. 1987. Vol. 1(8543). P. 1174–1177. doi:10.1016/s0140-6736(87)92145-3.
4. Hu Y., Wan J.H., Li X.Y., Zhu Y., Graham D.Y., Lu N.H. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017. Vol. 46(9). P. 773–779. doi:10.1111/apt.14319.
5. Nyssen O.P., Vaira D., Tepes B., et al. Room for improvement in the treatment of Helicobacter pylori infection: lessons from the European Registry on H.pylori Management (Hp-EuReg). *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(2):e98-e108. doi:10.1097/MCG.0000000000001482.
6. Federal State Statistics Service. Industry structure of gross value. Accessed 02 February, 2022. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/vvp/vrp98-18.xlsx.
7. Chiang T.H., Chang W.J., Chen S.L., et al. Mass eradication of Helicobacter pylori to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut*. 2021. Vol. 70(2). P. 243–250. doi:10.1136/gutjnl-2020-322200
8. Bordin D., Morozov S., Roman H. Helicobacter pylori infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial/ *Helicobacter* 27(4), August 2022. DOI:10.1111/hel.12924
9. Ivashkin V.T., Maev I.V., Gorgun J.V., Kaliaskarova K.S., Karimov M.M., Kononov A.V., Lapina T.L., Markaryan N.A., Moldobaeva M.S., Pimanov S.I., Sheptulin A.A. Pathogenetic Treatment of Gastritis as a Basis for the Prevention of Gastric Cancer in the Countries of the Commonwealth of Independent States: Literature Review and the Resolution of a Scientific Symposium Held in Minsk, Republic of Belarus, January, 27, 2018. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018. Vol. 28(4). P. 7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-4-7-14>
10. Karimov M.M., Zufarov P.S., Islamova Sh.Z., Sobirova G.N., Karimova D.K. Employment of respiratory C14 test with Helicobacter – associated diseases // *Journal Solid State Technology*. 2020. Vol. 63. Iss. 6. P. 15284–15291.

11. Dusanova N.M., Karimov M.M., Ismailova J.A., Saatov Z.Z. Epidemiology of helicobacter associated diseases of gastrointestinal tract in Uzbekistan. The local treatment protocols. Saudi Journal of Pathology and Microbiology (SJPM) 2018. P. 124–127.
12. J. Ismailova, A. Yusupbekov, M. Karimov Distribution of genotypes helicobacter pylori in Uzbekistan // Colloquim-journal. №4(15), 2018. P. 22–24.
13. Karimov M.M., Karimova D.K., Sobirova G.N., Abdullayeva U.K. Evaluation of the Effectiveness of Bcf-Based Eradication Therapy in Patients with Helicobacter Pylori // American Journal of Medicine and Medical Sciences, USA, 13(6), 2023. P. 810–813. (14.00,00; №2)

УДК:615,838.97.(553,725)

ХАРАКТЕРИСТИКА МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД САНАТОРИЯ «ОБИ ХАЁТ» ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ХАЛМИРЗАЕВ Ш., ^{1,2}АЛЯВИ Б.А., ²АБДУЛЛАЕВ А.Х., ¹АЛИАХУНОВА М.Ю.

¹ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации»;

²Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

XULOSA

XORAZM VILOYATI «OBI HAYOT» SANATORIYSINING MINERAL SUVLARINING XUSUSIYATLARI

¹Xalmirzayev Sh., ^{1,2}Alyavi B. A., ²Abdullaev A. X., ¹Aliaxunova M. Yu.

¹«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi» DM; ²Toshkent davlat tibbiyot universiteti, Toshkent, O'zbekiston

Maqolada Xorazm viloyati «Obi hayot» sanatoriysining ekspeditsiya tadqiqotlari va mineral suvlarining xususiyatlari haqida ma'lumotlar keltirilgan. Olingan natijalarning talqini taqdim etiladi va qo'llash istiqbollari bo'yicha tavsiyalar beriladi.

Kalit so'zlar: mineral suvlar, minerallar, suv tarkibi, sanatoriy-kurort davolash.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF THE MINERAL WATERS OF THE SANATORIUM «OBI KHAYET» KHOREZM REGION

¹Khalmirzaev Sh., ^{1,2}Alyavi B.A., ²Abdullaev A.Kh., ¹Aliakhunova M.Yu.

¹SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», ²Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

The article provides information on expedition research and the properties of the mineral waters of the «OBI KHAYET» sanatorium Khorezm region. The interpretation of the obtained results is presented and recommendations on the prospects of application are given.

Keywords: mineral waters, minerals, water composition, sanatorium treatment.

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕРИСТИКА МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД САНАТОРИЯ «ОБИ ХАЁТ» ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ

¹Халмирзаев Ш., ^{1,2}Аляви Б.А., ²Абдуллаев А.Х., ¹Алиахунова М.Ю.

¹ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации»; ²Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

В статье представлены сведения об экспедиционных исследованиях и свойствах минеральных вод санатория «Оби хаёт» Хорезмской области. Представлена интерпретация полученных результатов и даны рекомендации о перспективах применения.

Ключевые слова: минеральные воды, минералы, состав воды, санаторно-курортное лечение.

В связи с ростом числа пожилых и престарелых людей, а также числа хронических неинфекционных заболеваний за последние несколько лет в мире продолжается увеличение потребности населения в санаторно-курортных учреждениях. Эффективность санаторно-курортного лечения показывает, что после лечения в санатории больные восстанавливаются и возвращаются к трудоспособности в 1,5–2 раза быстрее. По мнению ряда авторов, в результате реабилитации больных в санаторно-курортных учреждениях необходимость их госпитализации уменьшается в 2–4 раза.

В настоящее время правительством страны большое внимание уделяется вопросам развития санаторно-курортных зон в Республике. За последние годы введены в эксплуатацию новые здания в санаториях Республики, при этом увеличивается и число коек.

По данным ранее проведенных научных исследований по курортологии в ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации» (ГУ «РСНПМЦТиМР») установлено, что Хорезмская область является перспективным для создания санаторно-курортных учреждений.

Постановка поисковых работ была вызвана потребностью этого региона в собственных эффективных в лечебном отношении минеральных водах для организации на их базе в крупных населенных пунктах бальнео-лечебниц местного значения, которые исключили бы поездки жителей Хорезма с целью излечения в отдаленные здравницы Республиканского масштаба.

Изучение курортных ресурсов Хорезмской области связано с дальнейшим развитием промышленности, ростом благосостояния трудящихся. Освоение новых земель приводит к увеличению населения и это обуславливает возрастающую потребность в санаторно-курортной помощи.

Как известно, минеральная вода – это природная вода, содержащая в составе минеральные соли. Минеральная вода является своего рода природным лекарством, созданным самой природой. Оздоровляющее действие минеральной воды на организм человека, ее лечебные свойства известны с глубокой древности. На базе месторождений минеральных вод построены курорты, санатории, здравницы, заводы по разливу минеральных вод. Наконец, минеральные воды пригодны для извлечения из них полезных компонентов и добычи солей. Все это говорит о важности, значимости и актуальности этой темы.

Целью данной работы явилось изучение распространения минеральных вод на территории Хорезмской области по данным научно-практических и гидрогеологических исследований ГУ «РСНПМЦТиМР» и Приаральской полевой гидрогеологической экспедиции.

Участок изысканий расположен на севере-востоке от р. Амударьи и на правом берегу канала Шовот, на территории санатория «Оби Хаёт».

Поисково-разведочные работы выполнены специалистами Бузатауской Гидрогеологической группы Приаральской полевой гидрогеологической экспедиции в 2023 году.

В орографическом отношении район работ расположен в пределах равнинной части. Гидрографическая сеть представлена рекой Амударьей, протекающей в северо-восточной части территории.

Климат района относится к резко континентальному типу, характеризующемуся жарким сухим летом и неустойчивой мягкой зимой.

В геологическом строении района принимают участие породы палеозойского возраста, отложения юрской, меловой, палеогеновой, неогеновой четвертичной систем. Учитывая целенаправленность поисковых работ на минеральные воды меловых отложений, ниже описаны породы верхнего отдела меловой системы сеноманского яруса.

Сеноманские отложения без видимого размыва, залегают от отложений альба, вскрываются скважинами на глубинах 634–810 м. Представлены они переслаивающейся толщей песков и песчаников с подчиненными прослоями глин и алевролитов, пески и песчаники серые, светло-серые и мелкозернистые, полимиктовые. Песчаники известковистые. Мощность сеноманских отложений достигает 200 м.

В соответствии с гидрогеологическими условиями и сводной легендой Кызылкумской серии в гидрогеологическом разрезе выделены следующие гидрогеологические подразделения: водоносный верхнеплиоцен-четвертичный аллювиальный комплекс, водоупорный локально-водоносный миоценовый терригенный комплекс, водоупорный верхнее сенон-палеогеновый терригенно-карбонатный комплекс, водоносный сеноманский терригенный горизонт, водоносный альбский терригенно-карбонатный комплекс, водоносный неокм-аптский терригенный комплекс, водоносный юрский комплекс, водоносная зона трещиноватости палеозойских пород.

Ниже приводится характеристика водоносного сеноманского терригенного горизонта. Водоносный горизонт распространен на всей описываемой площади и характеризуется выдержанной мощностью. Кровля горизонта вскрывается на глубинах 634–810 м. Водовмещающие породы представлены в основном песчаниками с незначительными прослоями глин и алевролитов. Песчаники характеризуются высокой водообильностью. Дебиты изменяются от 12 до 15 л/с при понижениях уровня на 6–8 м. Коэффициенты фильтрации составляют 10–16 м/сут. Мощность водоносного горизонта 100–200 м. Минерализация подземных вод сеноманских отложений изменяется от 10 до 35 г/л. По химическому составу воды сульфатно-хлоридные натриевые и хлоридные натриевые. Температура воды 45–50 °С, в воде содержатся следующие микрокомпоненты: бром от 10,6 до 50 мг/л, бор от 6 до 27 мг/л и йод от 1,8 до 9,6 мг/л.

Таблица 1

Данные гидрогеологического опробования водоносного горизонта сеноманских отложений района исследований

Номер скважины Глубина, м	Место положение	Интервал Опробования, м	Статистический уровень, м	Дебит, м³/сут	Понижение, м	Температура, Т°/С	Формула химического состава
94/91 765	Санаторий профилакторий «Оби Хаёт»	735–745, 756–765	25	83,8	35	37-39	<u>M69-78 CL98</u> (Na+K) 86 Ca10
2 п 780 уч. Шовот	Санаторий «Оби Хаёт»	730–740, 755–765	17,5	120, 96	15	38	<u>M50-56CL96</u> (Na+K) 83Ca11

Таблица 2

Результаты химических анализов минеральной воды, выполненных в различных лабораториях

№ п/п	Гидрокарбонат, мг/л	Сульфат, мг/л	Хлор, мг/л	Кальций, мг/л	Магний, мг/л	Натрий+калий, мг/л	Формула ионного состава, содержание микрокомпонентов мг/л, дата отбора
1	2	3	4	5	6	7	8
Центральная гидрохимическая лаборатория службы государственного мониторинга ГУ «Узбекгидрогеология» Скважина 2 п							
1.	116	1955	28366	2064	632	15785	<u>M-51,2 CL92</u> (Na+K) 81Ca12 SiO ₂ -20, F-0,53, I-9,9, Br-147, Be-0,0001, Al-0,28, Mn-2,4, Ni-0,1, Cu-0,15, Zn-0,46, As-0,024, Se-0,83, Sr-92, Mo-0,28, Cd-0,0001, Hg-0,000092, Pb-0,013, To-0,00032, U-000055. Дата отбора пробы 03.12.2023 г.
2.	98	1922	31905	2100	608	18032	<u>M-56,51 CL96</u> (Na+K) 83Ca11 SiO ₂ -20, Дата отбора пробы 13.06.2024 г.

Центр по испытаниям медицинской продукции при ГУ «Дори воситаларини стандартлаш илмий маркази» Скважина 2 п							
1.	97,6	1738,2	29353	2060	377	16836	<u>M-50,4 CL96</u> (Na+K) 85Ca10 SiO ₂ -18, Fe-7,27, I-6,0, Br-109, 92, Sr-68,3, H ₂ S-4,42, C орг-173,65. Дата отбора пробы 28.05.2024 г.

С 1992 года по 2022 года в санатории «Оби Хаёт» для лечебных целей использовалась минеральная вода из скважины 94/91, пробуренной Приаральской гидрогеологической экспедицией в 1991 году глубиной 765 м. В связи с выходом из строя, скважина консервирована. В 2023 году пробурена скважина № 2п глубиной 780 м. В 2023–2024 годах проведены гидрогеологические исследования. Результаты анализов приведены в таблицах 1 и 2.

По результатам химического анализа выполненного в испытательной лаборатории ИЦИМП при УЕ «ДВСИМ» (Протокол испытания № 18 от 03 июля 2024 года), по результатам представленных физико-химических анализов воды по скважине № 2п и гидрогеологических материалов, вода относится к высокоминерализованным (М- 50,4–56,5 г/л), хлоридным-натриевым, йоду-бромным, нейтральным, слабощелочным (рН-6,2-6,99), термальным (t – +38°С) водам. В воде содержатся

нижеследующие микроэлементы в мг/л: кремневая кислота – 23–26; фтор – 0,53; йод – 6,0–9,9; бром – 109,92 – 147,0; железо – 7,27; стронций – 68,3; береллий-0,0001; марганец – 2,4; цинк – 0,41; медь – 0,15; мышьяк – 0,024; селен – 0,83; молибден – 0,028 и др., в количестве ниже предельных норм. Сорг – 26,79 мг/л.

Санитарно-бактериологические показатели соответствуют принятым требованиям.

По классификации лечебных минеральных вод, данная вода по содержанию йода и брома относится к группе йодо-бромных вод со специфическими компонентами и свойствами и является близким аналогом используемой в санаториях Чартак, Ханка (Республики Узбекистан), Ташауз (Республики Туркменистан) и может быть использована для наружного лечебного применения при заболеваниях нервной, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной, эндокринной систем, кожных, гинекологических и других заболеваний.

Минеральные воды представляют собой практичный и доступный инструмент, пригодный для длительного лечения пациентов с хронической патологией. Необходимо отметить, что особое внимание при выборе воды следует уделять должному содержанию в ней минеральных веществ. Осознанный выбор минеральной воды может значительно повлиять на успех проводимой терапии. Для эффективного и целевого использования рекомендуется проведение режимных наблюдений на скважине и оформление разрешительных соответствующих документов по использованию лечебных минеральных вод, согласно «Правилам разработки и охраны месторождений минеральных вод и лечебных грязей».

ЛИТЕРАТУРА

1. Адылов В.Б., Бережнев Е.С и др. Минеральные воды наружного (бальнеологического) применения // Вопросы курортологии и физиотерапии. 2005. №4. С. 48–54.
2. Аляви А.Л., Абдуллаев А.Х., Алиахунова М.Ю., Халмирзаев Ш. Лечебные минеральные воды Узбекистана и их применение в медицинской реабилитации. Терапевтический вестник Узбекистана. 2014. №4. С. 192–193.
3. Ахмедов А.М. Роль санаторно-курортных учреждений в сохранении и восстановлении здоровья населения Узбекистана. Федерация профсоюзов Узбекистана. Санаторно-курортное управление. Сборник докладов и тезисов международной научно-практической конференции / «Роль и значение санаторно-курортных учреждений в сохранении здоровья населения Узбекистана». 2019. С. 48.
4. Боголюбов В.М. Физиотерапия и курортология: –М.: «БИНОМ». 2008. 219–235.
5. Иванов В.В., Невраев Г. А. Классификация подземных минеральных вод. М., «Недра». 1964. С. 168.
6. Вульфсон И.З. Йодо-бромные воды и их лечебное применение при заболеваниях суставов. – М.: «Медицина». 1973. С. 132.

УДК: 616.33-002.44:579.835.12:575-085

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРОБИОМНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА

РАХИМОВА Ш.Ш., ИСМАИЛОВА Ж.А.

*ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
терапии и медицинской реабилитации», Узбекистан*

XULOSA

OSHQOZON KASALLIKLARINI TASHXISLASH VA DAVOLASHDA MIKROBIOM KO'RSATKICHLARDAN FOYDALANISH ISTIQBOLLARI

Ismailova J.A., Raximova Sh.Sh.

«Respublika ixtisoslashtirilgan terapiya va tibbiy reabilitatsiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent» DM, O'zbekiston

Tadqiqotning maqsadi oshqozon kasalliklari, jumladan surunkali gastrit va oshqozon saratoni patogeneza, diagnostikasi va terapiyasida ichak mikrobiomining rolini o'rganishdan iborat. Tadqiqotga 150 nafar odam kiritilgan: 50 nafari surunkali gastrit, 50 nafari oshqozon saratoni, 50 nafari sog'lom

nazorat guruhi. Najasning mikrob tarkibi 16S rRNA sekvenirlash usuli bilan tahlil qilindi. Oshqozon kasalliklari bilan og'riqan bemorlarda ichak mikrobiotasida sezilarli farqlar aniqlandi, bu *Bifidobacterium* va *Lactobacillus* miqdorining kamayishi, *Enterobacteriaceae*, *Fusobacterium*, *Clostridium* ko'payishi, shuningdek metabolik yo'llarning buzilishi (qisqa zanjirli yog' kislotalari – QYOK ishlab chiqarilishi) bilan tavsiflanadi. Natijalar ichak mikrobiomasining oshqozonning yallig'lanish va neoplastik jarayonlariga ta'sirini, shuningdek, uning diagnostik va terapevtik ahamiyatini tasdiqlaydi.

Kalit so'zlar: ichak mikrobiomi, oshqozon, gastrit, oshqozon saratoni, disbioz, qisqa zanjirli yog' kislotalari

SUMMARY

PROSPECTS FOR THE USE OF MICROBIOME INDICATORS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF STOMACH DISEASES

Ismailova J.A., Rakhimova Sh.Sh.

SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation», Tashkent, Uzbekistan

The aim of the study was to investigate the role of the gut microbiome in the pathogenesis, diagnosis and therapy of gastric diseases, including chronic gastritis and gastric cancer.

The study included 150 people: 50 – with chronic gastritis, 50 – with stomach cancer, 50 – healthy control group. An analysis of the microbial composition of stool was carried out using 16S rRNA sequencing. Pronounced differences in the intestinal microbiota in patients with stomach diseases were revealed, characterized by a decrease in the abundance of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*, an increase in *Enterobacteriaceae*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, as well as disruption of metabolic pathways (production of short-chain fatty acids – SCFA). The results confirm the influence of the intestinal microbiome on the inflammatory and neoplastic processes of the stomach, as well as its diagnostic and therapeutic relevance.

Keywords: intestinal microbiome, stomach, gastritis, stomach cancer, dysbiosis, short-chain fatty acids.

РЕЗЮМЕ

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРОБИОМНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА

Исмаилова Ж.А., Рахимова Ш.Ш.

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский Центр терапии и медицинской реабилитации», Ташкент, Узбекистан

Целью исследования было изучить роль кишечного микробиома в патогенезе, диагностике и терапии заболеваний желудка, включая хронический гастрит и рак желудка. В исследование включено 150 человек: 50 – с хроническим гастритом, 50 – с раком желудка, 50 – здоровая контрольная группа. Проведен анализ микробного состава кала методом секвенирования 16S rRNA. Выявлены выраженные различия микробиоты кишечника у пациентов с заболеваниями желудка, характеризующиеся снижением обилия *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, увеличением *Enterobacteriaceae*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, а также нарушением метаболических путей (продукция короткоцепочечных жирных кислот – КЦЖК). Результаты подтверждают влияние кишечного микробиома на воспалительные и неопластические процессы желудка, а также его диагностическую и терапевтическую значимость.

Ключевые слова: кишечный микробиом, желудок, гастрит, рак желудка, дисбиоз, короткоцепочечные жирные кислоты.

За последние десятилетия представления о работе желудочно-кишечного тракта существенно изменились. Если раньше желудок рассматривали как относительно «закрытую» систему, почти не связанную с микробами, то теперь очевидно: он находится в тесной взаимосвязи с кишечником. Особенно важную роль здесь играет кишечная микробиота. Сегодня известно, что она участвует в обменных, иммунных и воспалительных процессах и напрямую влияет на состояние органов ЖКТ, в том числе на желудок. Именно поэтому появился термин «ось кишечник–желудок» (gut–stomach axis). Он отражает сложную систему взаимодействий между кишечными микроорганизмами и слизистой желудка через нервные и гормональные сигналы, метаболиты и иммунную регуляцию. В последние годы понимание роли микробиома при заболеваниях желудка существенно углубилось [1, 6].

Раньше основное внимание уделялось бактерии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) как главной причине гастрита и рака желудка. Однако сегодня становится понятно: микробные сообщества кишеч-

ника в этой системе играют не менее значимую – а иногда и ключевую – роль [2, 9]. Например, у пациентов с хроническим гастритом нередко обнаруживают выраженные изменения состава кишечной микробиоты. Как показывают данные, при гастрите снижается микробное разнообразие и уменьшается количество «полезных» бактерий – таких как *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii*, которые производят бутират и помогают сохранять защитный слизистый барьер кишечника. Вместо них увеличивается доля бактерий, способных усиливать воспаление, например представителей родов *Fusobacterium* и *Clostridium* [6, 10, 12].

Особенно интересна взаимосвязь между микробиотой кишечника и *H. pylori*. Исследования показывают, что длительная инфекция *H. pylori* сопровождается не только воспалением слизистой желудка, но и выраженным кишечным дисбиозом. Это, в свою очередь, усиливает воспаление и может снижать эффективность терапии [3, 9]. Похожие изменения обнаружены и у детей с гастритом, связанным с *H. pylori*: у них также уменьшается количество полезных бактерий и увеличивается доля условно-патогенных [2].

В других научных работах есть данные, что изменения микробиома не просто сопутствуют гастриту и язве, а могут быть одной из причин их развития. Особое внимание сейчас уделяется роли микробиоты при раке желудка. У пациентов с аденокарциномой желудка отмечается снижение микробного разнообразия и рост доли бактерий, способных усилить воспаление и повреждение клеток, например *Fusobacterium nucleatum* и *Peptostreptococcus stomatis* [2, 7]. Считается, что канцерогенез – это многоэтапный процесс, в котором *H. pylori* действует совместно с нарушенным микробиомом, создавая условия для опухолевой трансформации клеток [5]. Кроме того, микробиота может влиять на эффективность лечения. Пациенты с сохранённым микробным разнообразием обычно лучше отвечают на химио- и иммунотерапию и переносят лечение легче [4].

Сегодня кишечную микробиоту рассматривают не только как фактор риска, но и как возможную терапевтическую мишень. Предлагаются диетические стратегии, пробиотические и пребиотические препараты, а также трансплантация фекальной микробиоты (FMT) для восстановления микробного баланса и повышения эффективности лечения [8, 12].

Кишечный микробиом – это активный участник здоровья желудка, а не просто «фон». Он влияет на развитие гастрита, язв и рака, определяет силу воспаления и даже успех терапии. Понимание этих механизмов открывает путь к более точной диагностике и персонализированному лечению заболеваний желудка.

Цель. Определить особенности кишечного микробиома у пациентов с хроническим гастритом и раком желудка, выявить взаимосвязь между его составом, метаболической активностью и клиническими характеристиками заболеваний желудка, а также оценить возможности использования микробиомных показателей в диагностике и терапии.

Материалы и методы. В исследование было включено 150 человек: 50 пациентов с хроническим гастритом, 50 пациентов с раком желудка и 50 здоровых добровольцев, составивших контрольную группу. Средний возраст участников составил $52,4 \pm 9,7$ лет, соотношение мужчин и женщин – 1,1:1, различий по полу и возрасту между группами не выявлено. Для каждого участника проводился сбор клинических и демографических данных: возраст, пол, индекс массы тела, длительность заболевания, наличие *H. pylori* (по результатам уреазного и гистологического тестов), а также данные о приёме лекарственных препаратов. Образцы фекалий собирались утром, натощак, в стерильные контейнеры и замораживались при температуре $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до момента анализа. Выделение микробной ДНК из фекальных образцов проводилось с использованием набора Qiagen QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit согласно инструкции производителя. Качество и концентрация ДНК оценивались с помощью спектрофотометра NanoDrop 2000 и электрофореза в агарозном геле. Для анализа состава микробиома использовалось секвенирование региона 16S rRNA V3–V4 на платформе Illumina MiSeq.

Статистическая обработка данных выполнялась в программах SPSS 26.0 и R v.4.3.2. Для сравнения средних значений использовались тесты Mann–Whitney U, Kruskal–Wallis и ANOVA, в зависимости от распределения данных. Корреляции между микробиомными и клиническими показателями оценивались по коэффициенту Спирмена (ρ). Многофакторный анализ проводился с использованием логистической регрессии для выявления предикторов гастрита и рака желудка. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. По полученным результатам пациенты с гастритом чаще отмечали боли в эпигастриальной области, тошноту и изжогу, в то время как у больных с раком желудка преобладали симптомы потери массы тела, анемии и снижение аппетита. Инфекция *H. pylori* была выявлена у 72 % пациентов с гастритом и у 54 % с раком желудка, тогда как в контрольной группе – лишь у 18 % ($p < 0,001$) (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных групп

показатель	контроль (n=50)	Хронический гастрит (n=50)	Рак желудка (n=50)	p
Средний возраст (лет)	51,8±10,2	52,6±8,9	53,0±9,8	0,74
Мужчины %	56	52	58	0,62
Инфекция <i>H. pylori</i> , %	18	72	54	<0,001
Потеря массы тела >5 кг, %	0	8	68	<0,001
Анемия (Hb < 120 г/л), %	4	18	62	<0,001

Пациенты с патологией желудка характеризуются более высокой частотой *H. pylori*-инфекции, однако изменения кишечной микробиоты наблюдались независимо от её наличия.

Анализ 16S rRNA-секвенирования выявил выраженные различия в структуре кишечного микробиома между исследуемыми группами (табл. 2). У здоровых участников преобладали бактерии родов *Bacteroides* (23 %), *Faecalibacterium* (17 %), *Prevotella* (12 %) и *Bifidobacterium* (9 %). У пациентов с хроническим гастритом отмечалось снижение количества *Faecalibacterium prausnitzii* и *Bifidobacterium* почти вдвое, при одновременном увеличении *Fusobacterium* и *Clostridium* spp. Наиболее выраженные сдвиги наблюдались у больных раком желудка – доля условно-патогенных родов (*Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*) возрастала в 3–4 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$).

Таблица 2

Таксономическая структура кишечного микробиома (% от общего числа прочтений)

Род бактерий	Контроль (%)	Гастрит (%)	Рак желудка (%)	p
<i>Bacteroides</i>	23,1±4,2	20,8±5,0	18,2±6,1	0,02
<i>Faecalibacterium</i>	17,0±3,8	9,4±3,1	4,8±2,7	<0,001
<i>Bifidobacterium</i>	9,1±2,2	5,3±1,8	3,9±1,5	<0,001
<i>Fusobacterium</i>	1,8±0,6	4,2±1,1	7,9±2,5	<0,001
<i>Clostridium</i>	4,3±1,3	6,7±2,0	8,5±2,8	<0,001
<i>Streptococcus</i>	3,9±1,0	4,8±1,1	6,1±1,7	0,01

При гастрите и особенно при раке желудка наблюдается уменьшение полезных бактерий (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*) и увеличение условно-патогенных (*Enterobacteriaceae*, *Fusobacterium*), что свидетельствует о выраженном дисбиозе кишечника. Видно, что при гастрите и особенно при раке желудка происходит сдвиг микробиоты в сторону условно-патогенных микроорганизмов. Наиболее значимое снижение наблюдается для *Faecalibacterium prausnitzii* – ключевого продуцента бутирата, обладающего противовоспалительными свойствами. Рост *Fusobacterium nucleatum* и *Clostridium hathewayi* рассматривается как потенциальный микробиомный маркер канцерогенеза.

По данным исследователей [1, 7, 12] содержание короткоцепочечных жирных кислот снижается при заболеваниях желудка. Бутират, являющийся основным источником энергии для эпителия, снижен более чем в два раза при раке желудка, что отражает нарушение трофики слизистой и барьерной функции. Наши полученные результаты демонстрируют, что метаболическая активность кишечного микробиома снижается по мере утяжеления патологии желудка (табл. 3). Во всех исследуемых группах было отмечено статистически значимое уменьшение уровня короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), в частности ацетата, пропионата и бутирата – ключевых продуктов ферментации пищевых волокон.

Таблица 3

Метаболическая активность микробиома (КЦЖК)

Метаболит	Контроль (%)	Гастрит (%)	Рак желудка (%)	p
Ацетат	49,2±4,1	42,3±3,8	37,6±4,5	<0,01
Пропионат	17,5±2,2	14,1±2,0	10,9±1,9	<0,001
Бутират	13,6±1,5	9,4±1,3	6,8±1,2	<0,001

Бутират представляет особый интерес, поскольку является основным источником энергии для клеток кишечного и желудочного эпителия, способствует активации регенерации слизистой и подавлению воспалительных сигналов (NF-κB, STAT3). Его уровень при раке желудка оказался более чем в два раза ниже, чем у здоровых участников ($p < 0,001$), что может отражать глубокие наруше-

ния трофики слизистой и снижение барьерной функции. Снижение пропионата и ацетата, в свою очередь, указывает на ослабление противовоспалительных и иммунорегуляторных свойств микробиоты, поскольку эти метаболиты участвуют в регуляции продукции цитокинов и липидного обмена. Таким образом, дисбиоз при заболеваниях желудка сопровождается не только изменением состава микробиоты, но и функциональной утратой её метаболического потенциала, что способствует хронизации воспаления и развитию канцерогенеза.

Результаты показывают, что при заболеваниях желудка отмечаются системные изменения кишечного микробиома, выходящие за рамки локального поражения слизистой. Дефицит *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* снижает синтез муцинов и КЦЖК, что способствует проникновению токсинов в слизистую желудка. Снижение уровня бутирата и пропионата ухудшает антиоксидантную защиту и усиливает повреждение эпителия. Некоторые бактерии (*Fusobacterium nucleatum*, *Clostridium perfringens*) продуцируют нитрозамины и активируют сигнальные пути, связанные с канцерогенезом.

Таким образом, кишечный микробиом является не только отражением состояния ЖКТ, но и активным регулятором воспалительных и неопластических процессов в желудке. Данные показывают, что кишечный дисбиоз при заболеваниях желудка имеет двойную природу – количественную и функциональную. Он проявляется не только сдвигом микробного состава в сторону патогенных родов, но и снижением синтеза ключевых метаболитов, необходимых для защиты и восстановления слизистой. Эти нарушения усиливают воспаление, поддерживают активность *H. pylori* и формируют микробиомный фон, способствующий развитию рака желудка.

Выводы

1. У пациентов с гастритом и раком желудка выявлен выраженный дисбиоз кишечного микробиома.
2. Нарушение состава микробиоты сопровождается снижением продукции короткоцепочечных жирных кислот и активацией системного воспаления.
3. Кишечный микробиом может рассматриваться как неинвазивный диагностический и прогностический биомаркер заболеваний желудка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жесткова Т.В., Санкин А.В., Евдокимова О.В., Журина О.Н. Особенности микробиоты желудка пациентов с *Helicobacter pylori*-ассоциированными заболеваниями. Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 4. С. 22–26. DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-4-22-26
2. Исмаилова Ж.А. Далимова Д.А. Рахимова Ш.Ш. Роль микробиома кишечника в развитии заболеваний желудка. Новый день в медицине. 2025 № 1(75). С. 258–263.
3. Wang M., Yang G., Tian Y., Zhang Q., Liu Z., Xin Y. The role of the gut microbiota in gastric cancer: the immunoregulation and immunotherapy. Front Immunol. 2023 Jun 30;14:1183331. doi: 10.3389/fimmu.2023.1183331. PMID: 37457738; PMCID: PMC10348752.
4. Zhang R., Wu Y., Ju W., Wang S., Liu Y., Zhu H. Gut microbiome alterations during gastric cancer: evidence assessment of case-control studies. Front Microbiol. 2024 May 15. Vol. 15. 1406526. doi: 10.3389/fmicb.2024.1406526. Erratum in: Front Microbiol. 2024 Jun 25. Vol. 15. 1448265. doi: 10.3389/fmicb.2024.1448265. PMID: 38812681; PMCID: PMC11133546.
5. Vieira P., Barbedo-Tavares M., Figueiredo C. *Helicobacter pylori* and the microbiome in gastric cancer development and treatment: A year in review. Microb Health Dis. 2024. Vol. 6:e1031.
6. Li X., et al. Microbiome signatures associated with clinical stages of gastric cancer: whole metagenome shotgun sequencing study. BMC Microbiol. 2024. Vol. 24. P. 139.
7. Xie X., Ren K., Zhou Z., Dang C., Zhang H. Dysbiosis of gut microbiota is associated with pathogenesis of peptic ulcer diseases through inflammatory proteins: A Mendelian randomization study. Medicine. 2024. Vol. 103(39):e39814.
8. Wu, K., Luo, Q., Liu, Y. et al. Causal relationship between gut microbiota and gastrointestinal diseases: a mendelian randomization study. J Transl Med 22. 2024. Vol. 92. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-04894-5>.
9. Farnaz Ali, Zubair Ahmed et al. (2024). The Role of Microbiota in Gastrointestinal Cancers: Investigating the Gut Microbiome's Influence on Tumor Development and Treatment Response. Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology, 31(6), 351-358. https://doi.org/10.53555/jptcp.v31i6.6507_
10. Zeng R., Gou H., Lau HCH, Yu J. Stomach microbiota in gastric cancer development and clinical implications. Gut. 2024. Vol. 12. P. 2062–2073.
11. Guo Y., Cao X.S., Zhou M.G., Yu B. Gastric microbiota in gastric cancer: Different roles of *Helicobacter pylori* and other microbes. Front Cell Infect Microbiol. 2023. Vol. 12. 1105811. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1105811.
12. Dai D., Yang Y., Yu J., Dang T., Qin W., Teng L., et al. Interactions between gastric microbiota and metabolites in gastric cancer. Cell Death Dis. 2021. Vol. 12(12). P. 1104. DOI: 10.1038/s41419-021-04396-y.