UOT: 616.61-008.6

Böyrəklərin xronik xəstəliyinin ilkin mərhələlərində fibroblastin böyümə faktoru 23 endotel disfunksiyasinin proqnozlaşdirici amilidirmi?

V.Ə. Əzizov, Ş.Q.İsmayılova, A.Y.Məmmədzadə, K.F.Məmmədyarova, S.M. Məmmədli, A.K.Ələkbərova
Azərbaycan Tibb Universiteti, I Daxili xəstəlikər kafedrası, Bakı

Müəllifin elektron poçt ünvanı: ismailovashalala@mail.ru

Açar sözlər: böyrəklərin xronik xəstəliyi, fibroblast böyümə amili 23, endotelin disfunsiyası
Ключевые слова: хроническая болезнь почек, фактор роста фибробластов 23, эндотелиальная дисфункция
Keywords: chronic kidney disease, fibroblast growth factor 23, endothelial dysfunction

Son 30 ildə Böyrəklərin xronik xəstəliyi (BXX) dünya əhalisinin ölüm yükünə cavabdeh olan xəstəliklərin reytinq siyahısında yüksəlmişdir. 2016-cı ildə bu xəstəlik ölüm səbəbləri siyahısında 13-cü olmasına baxmayaraq, 2040-cı ildə isə 5-ci ölüm səbəbi olacağı proqnozlaşdırılır [1]. 850 milyon insanın böyrək xəstəliklərindən əziyyət çəkməsi ilə BXX artıq qlobal ictimai sağlamlıq problemi olaraq qəbul edilir [2].

Damar endotel funksiyasının pozulması, ümumi populyasiyada və BXX xəstələrində (hemodializə qədər ki dövrdə və müntəzəm dializ alanlar daxil olmaqla) ürək-damar xəstəliklərindən yaranan ağırlaşmalrın və ölümün əsas risk amilidir. Endotel disfunksiyası (ED), aterosklerozun əsas səbəbi olaraq, BXX xəstələrində erkən mərhələlərdə müəyyən edilir və bu dəyişikliklərin yayılması xəstəliyin son mərhələ böyrək xəstəliyinə doğru irəlilədikcə artmaqdadır [3,4,5]. Ümumi populyasiyadan əsasən ənənəvi risk faktorları endotel disfunksiyasının əsas səbəbi olsa da, BXX xəstələrində ümumi populyasiyadan fərqli olaraq bu problemə səbəb olan qeyri-ənənəvi risk amilləri də mövcuddur. Məsələn, azot oksid sintetazı inhibitorlarının, C-reaktiv protein, adiponektin və visfatin kimi yüksək səviyyələrini əhatə edən amilləri qeyd etmək olar. Əlavə olaraq, BXX ilə əlaqəli sümük mineral xəstəliyi ilə endotel disfunksiyası arasında bir əlaqə aşkar edilib. Məsələn, fetuin-A və paratiroid hormon (PTH), bu kateqoriyadan olan xəstələrdə sümük xəstəliyinə təsir edən faktorlardır və bunlar endotel funksiyasının pozulması ilə əlaqəlidir. Bu amillərdən biri fibroblast böyümə faktoru 23-dür (FGF-23) ki, bu da BXX xəstələrində fosfaturiya prosesini idarə edir [5]. Araşdırmalar göstərmişdir ki, FGF-23 böyrək funksiyasının azalması ilə əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlir və yüksək FGF-23 səviyyələri vaskulyar kalsifikasiya ilə yanaşı iltihabı da artırır [6,7,8]. BXX-nin ilkin mərhələlərindən etibarən endoteldən asılı vazodilatsiya EAVD azalır [9]. Böyrək xəstəliklərində endotelin funksional vəziyyəti ilə FGF-23 arsında əlaqə öyrənilərkən alınmış nəticələr ziddiyyətlidir. Belə ki, BXX-nin əsas səbəblərindən biri olan diabet nefropatisaı xəstələrində FGF-23 və axın əlaqəli vazodilatasiya arasında əlaqə təyin olmamış, lakin 3-4 mərhələ BXX xəstələrində isə bu iki göstərici arasında əks əlaqə təyin olunmuşdur. Bu ziddiyətli nəticələri nəzərə alaraq BXX-nin başlanğıc mərhələlərində FGF-23-ün EAVD arasında əlaqnənin olub-olmamsını öyrənmək tədqiqatımın əsas məqsədi seçilmişdir [10,11].

Tədqiqatın material və metodları. Bu araşdırmada mərhələ 1-2 BXX olan 57 kişi, 63 qadın olmaqla 120 xəstə tədqiqata cəb edilmişdir. Bütün xəstələrdə YFS CKD-EPİ düsturu ilə hesabalnamış KDİGO-2024 (KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease) protokoluna əsasən müvafiq mərhələ təyin olunmuşdur. BXX-nin mərhələsindən asılı olaarq xətələr 2 qrupa bölünmüşdür. I qrup -BXX mərhələ 1, II qrupa isə BXX mərhələ 2 olan xəstələr daxil edilmişdir. 60 nəfər praktik sağlam şəxs isə nəzarət qrupu kimi götürülmüşdür. Bütün xəstələrdə qanda kreatinin, sidik cövhəri, sidikdə, albumin kreatinin nisbəti ölçülməklə yanaşı FGF-23-də ölçülmüşdür. Tam FGF-23 səviyyələri, istehsalçının protokoluna uyğun olaraq, enzimlə bağlı immunosorbent analiz (ELISA) metodu ilə ölçülüb (Kainos Laboratories International, Tokio, Yaponiya). Bu ikinci nəsil, iki saylı, monoklonal anticisim ilə aparılan ELISA testinin, biologiya baxımından aktiv olan, tam FGF-23'ü tanıdığı daha əvvəl sübut edilib. Kainos Intact FGF-23 testinin aşkar etmə üçün minimum həddi 3 pg/ml-dir və sınaq içi və sınaq arası

dəyişkənlikləri 5%-dən azdır. Hesablanmış ümumi sınaq işi dəyişkənliyi 2.5%, ümumi sınaqlar arası dəyişkənliyi isə 2.8%-dir.

Bu metodun yüksək dəqiqliyi və etibarlılığı, FGF-23 səviyyələrinin düzgün ölçülməsi və nəticələrin etibarlılığını təmin edir. Endotelin funsional vəziyyəti qeyri-invaziv metodla bazu arteriyasında endoteldən asılı vazodilatsiyanı ölçməklə aparılmışdır (Celemajer metodu).

Nəticələr. Ümumilikdə 1-2-ci mərhələ BXX olan 120 xəstənin 53.3%-i qadın, 46.7% - kişi olmuşdur. 1-ci qrupda xəstələrdə orta yaş – 52,5±8,3 və 2-ci qrupda - BXX mərhələ 2 inkişaf etmiş xəstələrdə isə bu göstərici 55,3±9,1 müəyyən edilmişdir. Xəstələrin ilkin klinik və demoqrafik xüsusiyyətləri Cədvəl 1-də təqdim olunur.

Cədvəl 1
Qruplar üzrə müayinələrin nəticələri

Göstəricilər	Qrup I	Qrup II	p
Yaş	52,5±8,3	55,3±9,1	0,123
Cins (Q/K)	31/27	33/29	0,175
Qlükoza (mg/dL)	104,35±6,87	107,69±8,91	0,116
Kreatinin (mg/dL)	1,17±0,84	1,25±1,07	0,012
Kalsium (mg/dL)	9,46±0,28	9,52±0,45	0,461
PTH (pg/mL)	163,6 (27,9-233)	155,25 (17-148,2)	0,244
Total xolesterin (mg/dL)	198,5 (108-235)	283,5 (180-323)	0,037
YSL xolesterin (mg/dL)	46,7 (29-85)	46 (30-94)	0,801
ASL xolesterin (mg/dL)	1201 (61-162)	116 (64-238)	0,768
Triqliserid (mg/dL)	185 (36-293)	206,5 (31-511)	0,108
FGF23 (pg/ml)	280,5±75,2	390,2±90,3	0,025
Hs-CPR	16,3±0,59 (11,8-19,8)	18,6±1,77(11,7-31,8)	0,032

Qeyd: p<0,05 olduqda fərq statistik dürüst hesab olunur

Xəstə qruplara arası müqayisə zamanı xəstələr yaş, cins, qanda aclıq şəkər və qanda kalisum, YSLP, ASLP, triqliseridlərin nəticələrinə görə bir birindən statistik olaraq fərqlənməmişdir (p>0,05). Qruplara arsı fərq FGF-23, Hs -CRP, total xolesterol və kreatinin göstəricilərində aşkar edilmişdir (p<0,05). Tədqiqatda həmçinin FGF-23 ilə bəzi göstəricilər arasında korrelyasiya əlaqəsi də aparılmışdır və nəticələr öz əksini cədvəl 3-də tapmışıdır. Pearson korrelyasiya analizi serum FGF23 və bazu arteriyasında EAVD dəyərləri arasında əlaqə olmasına baxmayaraq, həm qrup I (R = -0,381, p>0,05), həm də qrup II-də (r = -0,396, p>0,05), bu əlaqə stastik dürüst olmamışdır.

Cədvəl 2
Qruplar üzrə əsas göstəricilərin təhlili

Qruplar	n	Yaş (il)	FGF23 (pg/mL)	eGFR (mL/min/1.73m²)	EAVD (%)
BXX 1	58	52,5±8,3	280,5±75,2	95,6±5,4	9,8±1,1
BXX 2	62	55,3±9,1	390,2±90,3	69,4±6,8	8,4±1,0
Nəzarət qrupu	60	58,7±10,2	40,8±10,5	128,7±8,1	14,6±0,9

Cədvəl 3
FGF-23 ilə sidik turşusu, albumin/kreatinin, PTH və BA-EAVD arsında korrelyasiya əlaqəsi

Dəyişənlər	FGF-23			
	Qrup I		Qrup II	
	R	P	R	P
Sidik turşusu	-0,065	0,150	-0,149	0,084
Sidikdə albumin/kreatinin	0,174	0,102	0,153	0,072
PTH	-0,085	0,068	-0,102	0,039*
BA-EAVD	0,381	0,063	0,396	0,051

Qeyd: p <0.05 olduqda fərq statistik dürüst hesab olunur

FGF-23 mineral balansın əsas tənzimləyicisi olan bir maddə olub BXX xəstələrində ölüm, sol mədəcik hipertrofiyası və xəstəliyin pisləşməsi ilə yüksək səviyyədə əlaqələndirilmişdir. FGF-23, Klotho ilə birlikdə endotel funksiyası və damar kalkifikasiyasında mühüm rol oynayır.

Lakin bizim araşdırmamız göstərdi ki, BXX -nin ilkin mərhələri olan xəstələrdə EAVD sağlam şəxslərlə müqayisədə nisbətən aşağıdır. Lakin, BXX mərhələ 1və 2 olan xəstələrədə FGF-23 ilə EAVD arsında əlaqə aşkarlanmadı Bu nəticə, gələcək tədqiqatlarda FGF-23-dən əvvəl ortaya çıxan və endotel disfunksiyasına səbəb olan başqa bir faktorun rolu olduğunu göstərir.

ƏDƏBİYYAT

1. Foreman K.J. et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories // Lancet, 2018, 392 (10159), p.2052-2090.
2. Jager K.J et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases." Nephrology, dialysis, transplantatio: official publication of the European Dialysis and Transplant Association // European Renal Association, 2019, 34 (11), p.1803-1805.
3. Yilmaz M.I. et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine // American journal of kidney diseases, 2006, 47 (1), p.42-50.
4. Bernadette T. et al. "Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR // Journal of the American Society of Nephrology, 2017, 28 (7), p.2167-2179.
5. Исмайлова Ш.Г., Мусаева Т.М., Мамедзаде А.Я. и др. Взаимосвязь между показателями липидного обмена и эндотелиальной дисфункцией на начальных стадиях хронической болезни почек // Медицинские новости, 2022, 3 (330), p. 73-75.
6. Myles W. Fibroblast growth factor 23 and the future of phosphorus management // Current opinion in nephrology and hypertension, 2009, 18 (6), p. 463-8.
7. Fliser D. et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study // J. American Society of Nephrology, 2007, 18(9), p. 2600-8
8. Jimbo R. et al. Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification in the absence of Klotho deficiency // Kidney international, 2014, 85 (5), p. 1103-11.
9. Мамедзаде А.Ш., Исмайлова В., Мамедова А. и др. Оценка сосудистой эндотелиальной функции неинвазивным методом на различных стадиях хронической болезни почек // Azerbaijan Medical Journal, 2022, вып. 1, с. 71-74
10.Yilmaz M.I et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease // Kidney international, 2010, 78 (7), p.679-85.
11.Fayed A. et al. Study of Serum Fibroblast Growth Factor 23 as a Predictor of Endothelial Dysfunction among Egyptian Patients with Diabetic Kidney Disease //Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 2023, 34(4), p.305-312

Резюме

Является ли фактор роста фибробластов 23 прогностическим показателем эндотелиальной дисфункции на ранних стадиях хронической болезни почек?

В.А.Азизов, Ш.Г.Исмайлова, А.Я.Мамедзаде, К.Ф.Мамедьярова, С.М.Мамедли, А.К.Алекперова

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одной из ведущих причин роста смертности во всем мире. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) возникает на ранних стадиях ХБП и усиливается по мере прогрессирования заболевания. FGF-23 признан важным биомаркером в патофизиологии ХБП. Целью данного исследования было определить взаимосвязь между уровнями FGF-23 и эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД) на ранних стадиях ХБП. В исследование были включены 120 пациентов с 1-2 стадией ХБП и 60 здоровых участников контрольной группы. Результаты показали снижение уровня ЭЗВД у пациентов с ХБП по сравнению со здоровыми лицами. Однако статистически значимой связи между уровнями FGF-23 и ЭЗВД выявлено не было. Эти данные предполагают, что в развитии эндотелиальной дисфункции могут играть роль другие факторы, предшествующие повышению FGF-23.

Summary
Is fibroblast growth factor 23 a predictive factor for endothelial dysfunction in the early stages of chronic kidney disease?
V.A.Azizov, Sh.G Ismayilova, A.Y.Mammadzada, K.F.Mammadyarova, S.M.Mammadli, A.K. Alekberova

Chronic kidney disease (CKD) is one of the leading contributors to the global burden of mortality. Endothelial dysfunction (ED) manifests in the early stages of CKD and progresses with disease advancement. FGF-23 is recognized as a key biomarker in CKD pathophysiology. This study aimed to assess the relationship between FGF-23 levels and endothelium-dependent vasodilation (EDV) in the early stages of CKD. A total of 120 patients with stage 1-2 CKD and 60 healthy controls were included in the study. The results demonstrated that EDV levels were reduced in CKD patients compared to healthy individuals. However, no statistically significant correlation was found between FGF-23 levels and EDV. These findings suggest that other factors preceding FGF-23 elevation may play a role in the development of endothelial dysfunction.

Daxil olub: 20.10.2024