

ТУРЛИ ЭТИОЛОГИЯЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗЛАРИДА САРКОПЕНИЯ РИВОЖЛАНИШИДА ЎСМА НЕКРОЗИ ОМИЛИ- α , ИНТЕРЛЕЙКИН-6 ВА D ВИТАМИНИ КЎРСАТКИЧЛАРИНИНГ АҲАМИЯТИ



Холикова Дилрабо Собиржонова, Жўраева Мохигул Азимжановна,
Ашуралиева Нилуфархон Дильшод кизи
Андижон давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Андижон ш.

ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- α , ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ САРКОПЕНИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Холикова Дилрабо Собиржонова, Жураева Мохигул Азимжановна,
Ашуралиева Нилуфархон Дильшод кизи
Андижанский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Андижан

SIGNIFICANCE OF TUMOR NECROSIS FACTOR- α , INTERLEUKIN-6, AND VITAMIN D IN THE DEVELOPMENT OF SARCOPENIA IN LIVER CIRRHOSIS OF DIFFERENT ETIOLOGIES

Kholikova Dilarabo Sobirjonovna, Juraeva Mohigul Azimjanovna, Ashuralieva Nilufarkhon Dilshod kizi
Andijan State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Andijan

e-mail: ya029727@gmail.com

Резюме. Тадқиқотнинг мақсади турли этиологияли жигар циррозларида саркопения ривожланишида ўсма некрози омили- α (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6) ва D витамини кўрсаткичларининг аҳамиятини баҳолашдан иборат. Тадқиқотга HBV-циррозли 100 нафар, HCV-циррозли 100 нафар, алкогол этиологияли циррозли 60 нафар бемор ҳамда 40 нафар амалий соғлом шахс жалб қилинди. Саркопения мавжуд беморларда барча этиологик гуруҳларда TNF- α ва IL-6 даражалари саркопения аниқланмаган беморларга нисбатан юқори, D витамини эса ишончли даражада паст бўлди. Энг паст D витамини миқдори алкогол этиологияли цирроз ва саркопения бирга келган беморларда қайд этилди (13.7 ± 0.75 нг/мл). Олинган натижалар тизимли яллиғланиш ва D витамини танқислиги циррозда саркопения ривожланиши билан bogлиқлигини кўрсатади.

Калим сўзлар: жигар циррози; саркопения; TNF- α ; интерлейкин-6; D витамини.

Abstract. The aim of the study was to assess the significance of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and vitamin D in the development of sarcopenia in liver cirrhosis of different etiologies. The study included 100 patients with HBV-related cirrhosis, 100 with HCV-related cirrhosis, 60 with alcohol-related cirrhosis, and 40 apparently healthy controls. In all etiological groups, patients with sarcopenia had higher TNF- α and IL-6 levels and significantly lower vitamin D concentrations than patients without sarcopenia. The lowest vitamin D level was observed in patients with alcohol-related cirrhosis and sarcopenia (13.7 ± 0.75 ng/mL). These findings indicate an association of systemic inflammation and vitamin D deficiency with sarcopenia development in liver cirrhosis.

Keywords: liver cirrhosis; sarcopenia; TNF- α ; interleukin-6; vitamin D.

Кириш. Жигар циррози дунё бўйича ўлимнинг етакчи сабабларидан бири бўлиб, унинг оғир оқибатлари орасида скелет мушак массаси ва функциясининг прогрессив пасайиши билан кечадиган саркопения алоҳида клиник аҳамиятга эга [3, 9]. Замонавий мета-таҳлил маълумотларига кўра, саркопения цирроз билан оғриган беморларда кенг тарқалган ва ўлим хавфини тахминан икки баробар оширувчи мустақил прогностик омил ҳисобланади [6, 9]. HBV, HCV ва алкогол

этиологияли циррозда саркопения яшовчанликни пасайтиради, инфекция асоратлар ва жигар энцефалопатияси хавфини оширади ҳамда жигар трансплантациясидан кейинги натижаларни ёмонлаштиради [3, 9].

European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2) янгиланган консенсусига кўра, саркопения мушак кучи, мушак массаси ва жисмоний фаолиятнинг пасайиши билан тавсифланадиган прогрессив мушак касаллигидир

[1]. Жигар циррозида унинг ривожланиши кўп омилли жараён бўлиб, оксил синтези ва парчаланishi ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши билан боғлиқ [2, 3]. Муҳим патогенетик омиллардан бири сурункали тизимли яллиғланишдир. Ичак тўсиқ функциясининг бузилиши ва эндотоксемия натижасида қон зардобиди TNF- α , IL-1 ва IL-6 каби проинфламатор цитокинлар миқдори ортиб, мушак катаболизмини кучайтиради [3].

TNF- α цирроз билан боғлиқ саркопениянинг муҳим патогенетик медиаторларидан бири ҳисобланади. У NF- κ B сигнал йўли ва убиквитин-протеасома тизимини, жумладан MuRF-1 ни фаоллаштириш орқали мушак оксилларининг парчаланishiни кучайтиради ҳамда миостатин экспрессиясини оширади [2, 5]. Шу сабабли TNF- α саркопения оғирлигини баҳолашда эҳтимолий биомаркер сифатида қаралиши мумкин [5].

Интерлейкин-6 (IL-6) ҳам саркопения патогенезида иштирок этувчи муҳим проинфламатор цитокиндир. У JAK/STAT3 сигнал йўли орқали мушак атрофиясини кучайтиради ва IGF-1/Akt/mTOR анаболик йўлини сусайтириб, оксил синтезини камайтиради [4]. Циррозда IL-6 даражасининг ошиши тизимли яллиғланиш ва мушак массасининг йўқолиши билан боғлиқ [3, 4].

D витамини жигар циррозида алоҳида аҳамиятга эга. Жигарда 25-гидроксилланиш жараёнининг бузилиши, терида синтезнинг камайиши ва ичакда сўрилишнинг ёмонлашуви туфайли D витамини етишмовчилиги циррозли беморларда кенг тарқалган; унинг даражаси касаллик оғирлиги (Child–Pugh ва MELD) билан тескари боғлиқ бўлиб, айниқса алкоғол этиологияли жигар касалликларида яққол намоён бўлиши мумкин [7, 10]. Мушак толаларида D витамини рецептори (VDR) мавжуд бўлиб, у мушак толаларининг пролиферацияси ва дифференциациясини қўллаб-

қувватлайди, мушак кучи ва жисмоний фаолиятни сақлашда иштирок этади [8].

Шундай қилиб, TNF- α , IL-6 ва D витамини саркопения ривожланишининг ўзаро боғлиқ патогенетик йўналишларини - сурункали яллиғланиш ва нутритив-метаболик етишмовчиликни - акс эттиради. Уларни турли этиологияли жигар циррозида биргаликда баҳолаш хавф остидаги беморларни эрта аниқлаш ва патогенетик жиҳатдан асосланган профилактик ҳамда даволаш чораларини режалаштиришга ёрдам бериши мумкин. Бу кўрсаткичларнинг саркопения билан ўзаро боғлиқлиги турли цирроз этиологиялари кесимида етарлича ўрганилмагани мазкур тадқиқотнинг долзарблигини белгилайди.

Тадқиқотнинг мақсади. Турли этиологияли жигар циррозларида саркопения ривожланишида TNF- α , IL-6 ва D витамини кўрсаткичларининг аҳамиятини ўрганиш.

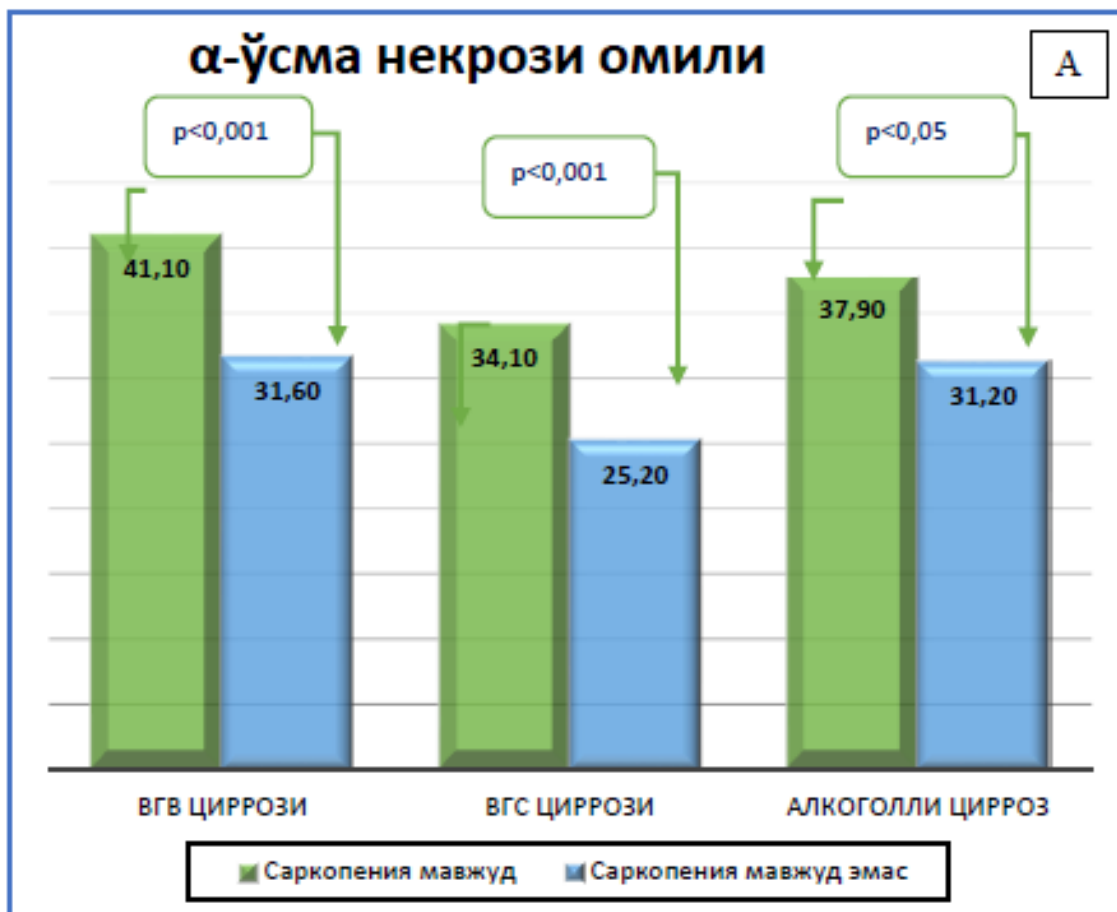
Материаллар ва усуллар. Тадқиқот Андижон вилояти кўп тармоқли клиникасининг умумий терапия бўлимида 2024–2025 йилларда стационар шароитда даволанган беморларда ўтказилди. Тадқиқотга жами 260 нафар жигар циррози бўлган бемор ва 40 нафар амалий соғлом шахс жалб қилинди. Барча иштирокчилар тадқиқотда қатнашиш учун ёзма равишда хабардор қилинган розилик бердилар. Жигар циррози ташхиси шикоятлар, анамнез, объектив кўрик ҳамда лаборатор-асбобий текширувлар, жумладан эластография ва серологик тестлар натижалари асосида қўйилди.

Асосий гуруҳ 260 нафар бемордан иборат бўлиб, этиологияга кўра уч гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ - HBV этиологияли жигар циррози (n=100), 2-гуруҳ - HCV этиологияли жигар циррози (n=100), 3-гуруҳ - алкоғол этиологияли жигар циррози (n=60).

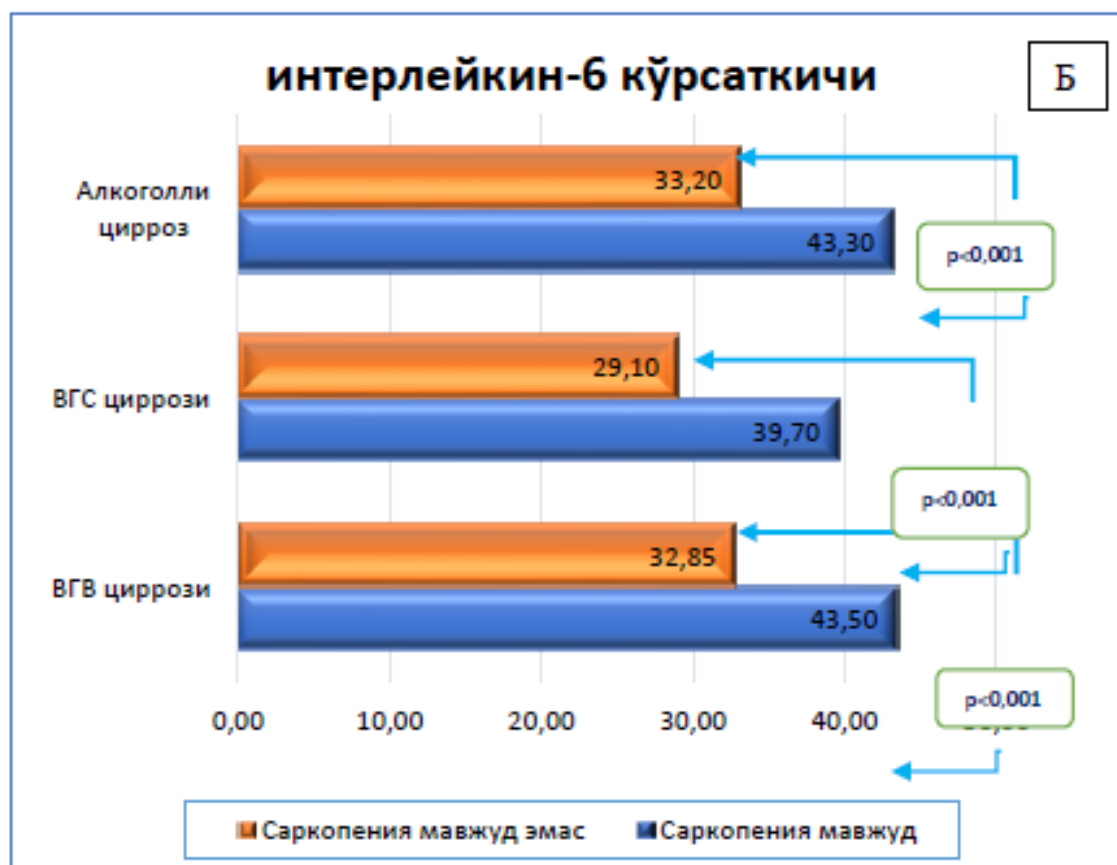
Жадвал 1. Тадқиқотга жалб этилганларнинг клиник тавсифи

Кўрсаткичлар	1-гуруҳ: HBV-ЖЦ, n=100	2-гуруҳ: HCV-ЖЦ, n=100	3-гуруҳ: алкоғол ЖЦ, n=60	Назорат, n=40
Ўртача ёш, йил	52,8 $\pm$ 1,4	57,6 $\pm$ 1,2	51,9 $\pm$ 1,5	50,7 $\pm$ 1,3
Эркаклар, n (%)	38 (59,4)	37 (54,4)	50 (86,2)	24 (60,0)
Аёллар, n (%)	26 (40,6)	31 (45,6)	8 (13,8)	16 (40,0)
Касаллик давомийлиги, йил	6,2 $\pm$ 0,5	7,4 $\pm$ 0,6	5,8 $\pm$ 0,4	-
Саркопения мавжуд, n (%)	40 (40,0)	40 (40,0)	20 (33,3)	-
Саркопения мавжуд эмас, n (%)	60 (60,0)	60 (60,0)	40 (66,7)	-
Child–Pugh A, n (%)	16 (25,0)	15 (22,1)	11 (19,0)	-
Child–Pugh B, n (%)	31 (48,4)	34 (50,0)	26 (44,8)	-
Child–Pugh C, n (%)	17 (26,6)	19 (27,9)	21 (36,2)	-

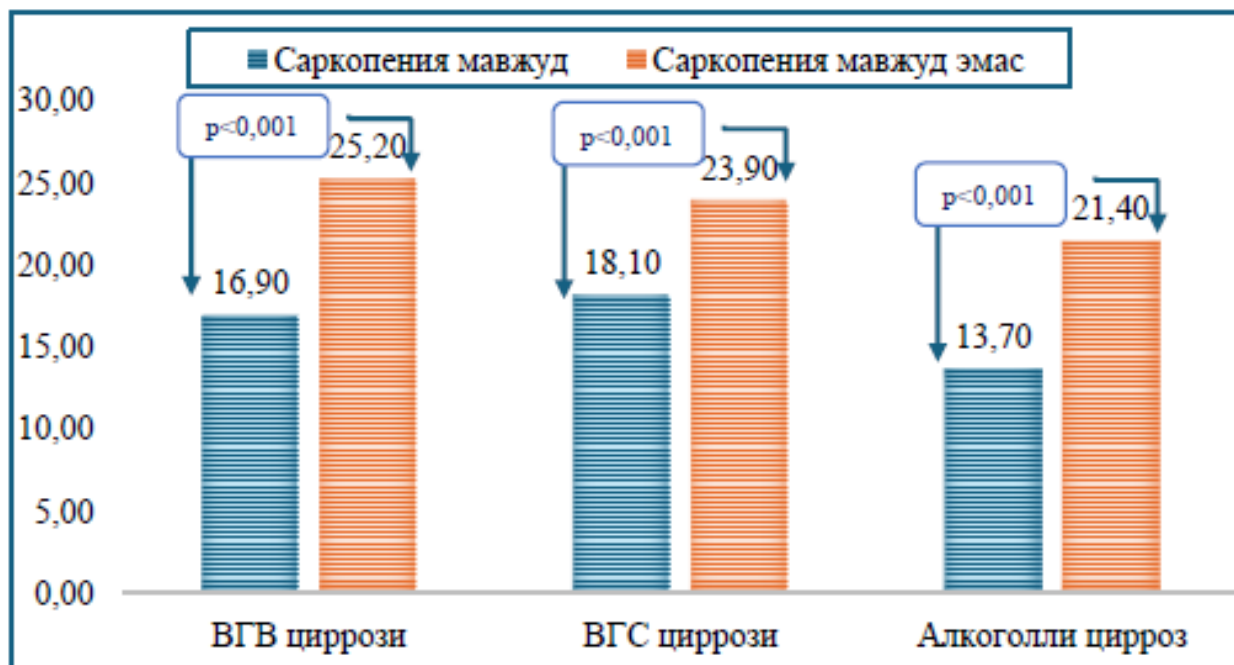
Изоҳ. Дастлабки материалда жинс ва Child–Pugh синфлари бўйича келтирилган абсолют сонлар гуруҳларнинг умумий n қийматларига тўлиқ мос келмайди; ушбу маълумотлар бирламчи база бўйича қайта текширилиши лозим.



Расм 1. Турли этиологияли жигар циррозида саркопения мавжуд ва мавжуд бўлмаган беморларда TNF- α кўрсаткичлари



Расм 2. Турли этиологияли жигар циррозида саркопения мавжуд ва мавжуд бўлмаган беморларда IL-6 кўрсаткичлари



Расм 3. Турли этиологияли жигар циррозида саркопения мавжуд ва мавжуд бўлмаган беморларда D витамини кўрсаткичлари

Ҳар бир гуруҳ саркопения мавжуд ва саркопения аниқланмаган кичик гуруҳларга ажратилди. Назорат гуруҳини 40 нафар амалий соғлом шахс ташкил этди.

Барча иштирокчиларнинг қон зардобида TNF- α , IL-6 ва D витамини даражалари аниқланди. Олинган кўрсаткичлар жигар циррозининг этиологияси ва саркопения мавжудлигига қараб қиёсий таҳлил қилинди. Натижалар ўртача қиймат $\pm$ хатолик кўринишида тақдим этилди; гуруҳлар ўртасидаги фарқлар $p<0,05$ бўлганда статистик аҳамиятли деб қабул қилинди.

Тадқиқот натижалари. Тизимли яллиғланиш цитокинлари, хусусан TNF- α ва IL-6, мушак оксиллари катаболизмини кучайтириб, мушак массаси ва кучининг пасайишига олиб келиши мумкин. Шу нуқтаи назардан турли этиологияли жигар циррозларида саркопения мавжудлигига қараб TNF- α ва IL-6 кўрсаткичлари қиёсий баҳоланди (1- ва 2-расмлар).

HBV этиологияли жигар циррозида саркопения мавжуд беморларда TNF- α $41,1\pm1,9$ пг/мл, IL-6 эса $43,5\pm2,5$ пг/мл ни ташкил этди. Саркопения аниқланмаган беморларда ушбу кўрсаткичлар мос равишда $31,6\pm0,96$ ва $32,85\pm1,3$ пг/мл бўлиб, фарқлар статистик жиҳатдан юқори аҳамиятли эди ($p<0,001$). HCV этиологияли циррозда саркопения мавжуд кичик гуруҳда TNF- α ва IL-6 мос равишда $34,1\pm0,61$ ва $39,7\pm0,67$ пг/мл, саркопения аниқланмаган кичик гуруҳда эса $25,2\pm0,4$ ва $29,1\pm0,4$ пг/мл ни ташкил этди ($p<0,001$). Алкогол этиологияли циррозда саркопения мавжуд беморларда TNF- α $37,9\pm1,4$ пг/мл ва IL-6 $43,3\pm2,5$ пг/мл, саркопения мавжуд

бўлмаган беморларда эса мос равишда $31,2\pm2,6$ ва $33,2\pm3,4$ пг/мл бўлди ($p<0,05$). Назорат гуруҳида TNF- α $8,2\pm0,6$ пг/мл ва IL-6 $3,6\pm0,2$ пг/мл ни ташкил этди; бу қийматлар барча бемор кичик гуруҳларидаги кўрсаткичларга нисбатан ишончли даражада паст эди ($p<0,001$).

Олинган натижалар жигар циррозида тизимли яллиғланиш маркерларининг ошиши саркопения ривожланиши билан боғлиқ эканини кўрсатади.

D витамини танқислиги жигар циррози ва саркопения патогенезида муҳим аҳамиятга эга. D витамини мушак ҳужайраларида кальций алмашинуви, оксил синтези ва нейромушак функциясини қўллаб-қувватлайди; унинг етишмовчилиги мушак массаси ва кучининг пасайишига олиб келиши мумкин. Фарғона водийси шароитида турли этиологияли циррозда D витаминининг саркопения билан боғлиқлиги етарлича ўрганилмагани сабабли беморлар қон зардобидаги D витамини даражаси қиёсий баҳоланди (3-расм).

Назорат гуруҳида D витамини даражаси $34,3\pm0,8$ нг/мл ни ташкил этиб, барча бемор гуруҳларига нисбатан ишончли даражада юқори бўлди ($p<0,001$). HBV этиологияли жигар циррозида саркопения мавжуд беморларда D витамини $16,9\pm0,5$ нг/мл, саркопения мавжуд бўлмаган беморларда $25,2\pm0,5$ нг/мл ни ташкил этди ($p<0,001$). HCV этиологияли циррозда бу кўрсаткичлар мос равишда $18,1\pm1,1$ ва $23,9\pm0,8$ нг/мл, алкоголь этиологияли циррозда эса $13,7\pm0,75$ ва $21,4\pm0,8$ нг/мл бўлди (барча таққослашларда $p<0,001$). D витаминининг энг паст даражаси алкоголь этиологияли цирроз ва

саркопения бирга келган беморларда қайд этилди. Бу ҳолат уларда мушак заифлиги, нутритив етишмовчилик ва саркопениянинг эрта ривожланиш хавфи юқорилигини кўрсатади.

Хулоса. Турли этиологияли жигар циррозларида саркопения мавжуд беморларда TNF- α ва IL-6 даражаларининг ошиши тизимли яллиғланиш ва мушак катаболизми жараёнларининг фаоллашувини акс эттиради. Ушбу цитокинларнинг саркопения мавжуд бўлмаган беморларга нисбатан юқори бўлиши уларни саркопения хавфи ва оғирлигини комплекс баҳолашда қўшимча лаборатор кўрсаткичлар сифатида қўллаш имкониятини кўрсатади.

D витамини даражасининг пасайиши саркопения билан ишончли боғлиқ бўлиб, энг яққол танқислик алкоголь этиологияли жигар циррозида кузатилди. Шу сабабли жигар циррози бўлган беморларда TNF- α , IL-6 ва D витаминини биргаликда баҳолаш саркопенияни эрта аниқлаш, хавфни стратификация қилиш ва нутритив-метаболик коррекция чораларини асослашда клиник аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

Адабиётлар:

1. Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J., et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. doi:10.1093/ageing/afy169.
2. Dasarthy S., Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *J Hepatol*. 2016;65(6):1232–1244. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.040.
3. Ebadi M., Bhanji R.A., Mazurak V.C., Montano-Loza A.J. Sarcopenia in cirrhosis: from pathogenesis to interventions. *J Gastroenterol*. 2019;54(10):845–859. doi:10.1007/s00535-019-01605-6.
4. Fan J., Kou X., Yang Y., Chen N. MicroRNA-regulated proinflammatory cytokines in sarcopenia. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016:1438686. doi:10.1155/2016/1438686.
5. Han J.W., Kim D.I., Nam H.C., Chang U.I., Yang J.M., Song D.S. Association between serum tumor necrosis factor- α and sarcopenia in liver cirrhosis.

Clin Mol Hepatol. 2022;28(2):219–231. doi:10.3350/cmh.2021.0082.

6. Kim G., Kang S.H., Kim M.Y., Baik S.K. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186990. doi:10.1371/journal.pone.0186990.

7. Konstantakis C., Tselekouni P., Kalafateli M., Triantos C. Vitamin D deficiency in patients with liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol*. 2016;29(3):297–306. doi:10.20524/aog.2016.0037.

8. Remelli F., Vitali A., Zurlo A., Volpato S. Vitamin D deficiency and sarcopenia in older persons. *Nutrients*. 2019;11(12):2861. doi:10.3390/nu11122861.

9. Tantai X., Liu Y., Yeo Y.H., et al. Effect of sarcopenia on survival in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2022;76(3):588–599. doi:10.1016/j.jhep.2021.11.006.

10. Trépo E., Ouziel R., Pradat P., et al. Marked 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2013;59(2):344–350. doi:10.1016/j.jhep.2013.03.024.

ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- α , ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 И ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ САРКОПЕНИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Холикова Д.С., Жураева М.А., Аишуралиева Н.Д.

Резюме. Цель исследования - оценить значение фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6) и витамина D в развитии саркопии при циррозе печени различной этиологии. Обследованы 100 пациентов с HBV-циррозом, 100 - с HCV-циррозом, 60 - с циррозом алкогольной этиологии и 40 практически здоровых лиц. Во всех этиологических группах у пациентов с саркопией уровни TNF- α и IL-6 были выше, а концентрация витамина D - достоверно ниже, чем у пациентов без саркопии. Наиболее низкий уровень витамина D выявлен при алкогольном циррозе, сочетавшемся с саркопией ($13,7 \pm 0,75$ нг/мл). Полученные данные свидетельствуют о связи системного воспаления и дефицита витамина D с развитием саркопии при циррозе печени.

Ключевые слова: цирроз печени; саркопения; TNF- α ; интерлейкин-6; витамин D.