

КОММЕРЦИЯЛЫ ЕМЕС АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМ  
«ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ»

8D10100 "Медицина"мамандығының  
Философия докторы дәрежесін алу үшін  
диссертациялық жұмыстың

**АННОТАЦИЯСЫ**

**Тақырыбы:** «Біріншілік өкпе артериалдық гипертензиясының даму қаупіндегі гендер полиморфизмі мен молекулалық маркерлердің ассоциациясы»

**Орындаушы:** докторант Нурписова Тоғжан Төлегенқызы

**Ғылыми кеңесшілер:**

Тайжанова Дана Жумағалиевна - м.ғ.д., «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ Ішкі аурулар кафедрасының профессоры. Қарағанды қ., Қазақстан.

Абильдинова Гульшара Жусоповна – м.ғ.д., дербес геномдық диагностика зертханасының меңгерушісі, Қазақстан Республикасы Президентінің Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы, Астана қ., Қазақстан.

**Шетелдік ғылыми кеңесші:**

Мартынюк Тамила Витальевна - м.ғ.д., профессор, өкпе гипертензиясы және жүрек аурулары кафедрасының бас ғылыми қызметкері, А.Л.Мясников атындағы кардиология институты, РФ Денсаулық сақтау министрлігі Е.И.Чазов атындағы Ұлттық медициналық кардиология ғылыми орталығы, Мәскеу қ., Ресей Федерациясы

Қарағанды - 2025 ж.

### **Тақырыптың өзектілігі:**

Өкпенің біріншілік гипертензиясы (ӨБГ), сондай-ақ идиопатиялық өкпелік артериялық гипертензия (ИӨАГ) деп те аталады, оң жақ қарынша жеткіліксіздігінің жылдам үдеуімен сипатталатын және ерте өлімге әкелетін белгісіз этиологиялы прогрессивті және қазіргі уақытта емделмейтін сирек ауру [1-3]. ИӨАГ аурушаңдығы 48-55 жағдайды құрайды, таралуы жылына 1 миллион ересек халыққа шаққанда 6 жағдайды құрайды [4]. ИӨАГ-дан болатын өлім көрсеткіші онкологиялық аурулармен салыстырмалы болып қалады және тіпті өкпелік артериялық гипертензияға (ӨАГ) арнайы ем жүргізгеннің өзінде 3 жыл ішінде 55%-ға жетеді [5]. Қазіргі уақытта Қазақстан Республикасында ИӨАГ бар науқастардың нақты тізілімі жоқ. Кейбір жоғары мамандандырылған орталықтар деректер базасы ашылған, бірақ өкпе гипертензиясымен (ӨГ) науқастарды тіркеудің бірыңғай жүйесі жоқ, бұл біздің еліміздегі ағымдағы жағдайды талдауды қиындатады.

ИӨАГ диагностикасы, әсіресе оның ерте кезеңдерінде, өте қиын, өйткені бұл аурудың клиникалық белгілері спецификалық емес. Бастапқы белгілерге еңтігу, шаршау, кеудедегі ауырсыну, бастың айналуы/синкопе және төменгі аяқтың ісінуі жатады. Дегенмен, клиникалық белгілер ауру асқынғанға дейін айқын болмайды. Бұл пациенттердің көпшілігінде орта есеппен 2 жылға диагностикасының кешігуіне әкеледі. ИӨАГ диагностикасы қиын, өлім-жітім деңгейі жоғары, өмір сүру кезеңдері диагноздан кейін 2-5 жылды құрайды.

ИӨАГ патогенезінде генетикалық мутациялар, метаболикалық және молекулалық бұзылулар маңызды рөл атқарады [6].

ИӨАГ келесі генетикалық мутациялармен корреляцияланады: сүйек морфогенетикалық ақуыз рецепторының 2 типі (BMP2), декапентаплегия гомологы материялары 1 және 9 (SMAD 1 және 9), калий каналының субфамилиясының 3 мүшесі (KCNK3) және кавеолин 1 (CAV1). Генетикалық бейімділік (BMP2 мутациясы және басқа да генетикалық факторлар) эндотелий дисфункциясына әкеледі, бұл өз кезегінде көптеген жасушаішілік жолдарға әсер ететін эндотелий вазоактивті заттардың синтезін өзгертеді [7]. Негізгі жасушаішілік жолдар азот оксиді, эндотелин және простаглицлин жолдары болып табылады, бұл ӨАГ қан тамырларының өзгеруіне әкеледі. ИӨАГ дамуының генетикалық негізі болғанымен, патогенезге ықпал ететін молекулалық факторлар бар. ИӨАГ кезінде өкпе артериясының біріншілік тартылуы генетикалық бейімділіктің биомаркер әсерлерімен үйлесуі болуы мүмкін, бұл оқиғалар каскадына әкеледі, нәтижесінде тамыр қабырғаларының қайта құрылады [8]. Көптеген биомаркерлерге қарамастан, ИӨАГ үшін нақты маркер әлі табылған жоқ. Патофизиологияны, аурудың ауырлығын және емдеуге жауапты арнайы көрсететін биомаркерлер ИӨАГ диагностикасында, оның дамуын және терапияның тиімділігін бағалауда тамаша құрал болады.

Аспаптық, генетикалық және молекулярлық скринингті қамтитын уақтылы диагностика ерте дәрі-дәрмекпен емдеуге, болжам жасауға, аурудың асқынуының алдын алуға, ӨАГ қайталама профилактикасына және тәуекел топтарындағы науқастарды анықтауға мүмкіндік береді. Бұл жағдайда генетикалық полиморфизм ассоциациясының ерекшеліктерін және этникалық тегіге байланысты молекулалық маркерлердің ерекшелігін бағалау диагностикалық маңызды болып табылады. Жоғарыда аталған мәселелер күрделі этиологиясы мен патогенезі бар ИӨАГ дамуына әкелетін күрделі аспаптық, генетикалық және молекулалық механизмдерді зерттеуді жалғастыруды қажет етеді. Ғылыми зерттеулердің мұндай бағыттары өте өзекті ғылыми және медициналық проблема болып қала береді..

**Зерттеудің мақсаты:** VMРR2 гендік полиморфизмінің және эндотелий дисфункциясы мен қабыну биомаркерлерінің қазақтардың этникалық тобында идиопатиялық өкпе артериялық гипертензиясының даму қаупінде байланысын бағалау

#### **Зерттеудің міндеттері:**

1. Қазақстан Республикасында идиопатиялық өкпелік артериялық гипертензияның кеш диагностикасының себептеріне және дамуының болжаушыларына жүйелі талдау жүргізу.
2. Идиопатиялық өкпелік артериялық гипертензиясы бар науқастарда эндотелий дисфункциясы мен қабынудың молекулалық маркерлері арасындағы байланысты талдау.
3. Қазақ этникалық тобындағы идиопатиялық өкпе артериялық гипертензиясы бар науқастарда сүйек морфогенетикалық ақуыз рецепторының 2 типті генінің полиморфизмін бағалау (rs1061157, rs2228545, rs17199249, rs113305949).
4. VMРR2 генінің мутациясымен байланысына байланысты клиникалық және гемодинамикалық көрсеткіштерге және пациенттің өмір сүруіне салыстырмалы талдау жүргізу.
5. Ауруды болжаушылар негізінде идиопатиялық өкпелік артериялық гипертензияны ерте диагностикалаудың диагностикалық алгоритмін жасау.

#### **Зерттеу нысаны:**

Зерттеуге ИӨАГ (негізгі топ) бар этникалық қазақтар тобынан 53 науқас қатысты. Барлық науқастар өкпе гипертензиясының мамандандырылған орталығында кешенді клиникалық-функционалдық тексеруден өтті. Барлық емделушілерді мұқият клиникалық тексеру кезінде ӨАГ-ның басқа

белгілі себептері жоққа шығарылып дифференциалды диагноз қойылды. Бақылау тобына жасы мен жынысы бойынша салыстыруға болатын, отбасылық анамнезінде ӨАГ немесе басқа жүрек-қан тамырлары аурулары (туа біткен жүрек ақаулары, жүректің ишемиялық ауруы, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, артериялық гипертензия және т.б.) жоқ 125 іс жүзінде сау адам кірді.

### **Зерттеу әдістері:**

Қойылған мақсаттарға қол жеткізу үшін ауру тарихы мен сауалнама деректерінен ИӨАГ бар науқастардың демографиялық, клиникалық сипаттамалары мен гемодинамикалық параметрлері зерттелді. Биомаркерлер (С-реактивті ақуыз, эндотелин-1 (ЕТ-1) және интерлейкин-6 (ИЛ-6) ферментке байланысты иммуносорбенттік талдау (ИФА) арқылы талданды, ал VMPR2 полиморфизмінің генотипі нақты уақыт режимінде полимеразды тізбекті реакция (ПТР) арқылы орындалды. VMPR2 генінің локустарының жалғыз нуклеотидті полиморфизмін (ЖНП) талдау үшін флангтық праймерлер және ыдырайтын флуоресцентті зондтар әзірленді. ЖНП таңдау әдебиетті шолу деректеріне, аллель жиіліктеріне және геномның функционалдық жағдайына негізделген. Зерттеу материалы ИӨАГ бар науқастардың (негізгі топ, n=53) және іс жүзінде сау адамдардың (бақылау тобы, n=125) веноздық қаны болды.

Ғылыми зерттеу Қарағанды медицина университетінің Этика комитетімен бекітілген (12.04.2021 ж. № 62 хаттама).

### **Ғылыми жаңалығы:**

- ИӨАГ кеш диагностикасын, олардың демографиялық сипаттамасын және қазақтардың этникалық тобындағы клиникалық ағымының ерекшеліктерін анықтайтын жүйелік талдау нәтижелері ұсынылған (Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы авторлық куәлік, 17.01.2025 ж. № 53552 «Идиопатиялық гипертензиясы бар науқастарға сауалнама»).
- Алғаш рет VMPR2 генінің полиморфизмінің генетикалық нұсқаларының идиопатиялық өкпе артериясының гипертензиясының даму қаупімен байланысы қазақ этникалық тобына жататын науқастарда анықталды (rs1061157, rs2228545, rs17199249, rs11430).
- Алғаш рет VMPR2 генетикалық полиморфизмі мен қазақтардың этникалық тобындағы ИӨАГ бар науқастарда өліммен аяқталу қаупі арасындағы байланыс анықталды.

- Алғаш рет ИӨАГ прогрессивті ағымының және қолайсыз нәтижесінің тәуекелдерін болжауға мүмкіндік беретін биомаркерлер жиынтығы анықталды. .

- Диссертациялық материалдар негізінде авторлық құқық объектісіне құқықтарды тіркеу туралы куәлік алынды: Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы анықтама, KZ 03.06.2025 ж. №59143. «ИӨАГ диагностикалық алгоритмі», авторлары Нурписова Т.Т., Тайжанова Д.Ж.

### **Практикалық маңыздылығы:**

- Ауру динамикасында ЭТ-1 және ИЛ-6 сарысу концентрациясының деңгейін анықтау ағымның ауырлығын бағалауға және аурудың қолайсыз нәтижесінің қаупін болжауға мүмкіндік береді.

- Генетикалық тестілеу бірінші дәрежелі туыстары арасында ИӨАГ даму қаупі бар науқастар тобын ерте анықтау үшін жағдай жасайды.

- Гендік полиморфизмнің ерекшеліктерімен байланысты кеш диагностиканың алғышарттарын анықтау ИӨАГ ерте диагностикасының алгоритмін жасауға мүмкіндік береді. .

### **Тәжірибеге енгізу:**

Диссертациялық зерттеудің нәтижелері Қазақстан Республикасы Президенті Әкімшілігінің Медициналық орталығының Дербестендірілген және геномдық медицина зертханасының жұмысына енгізілді (Астана қ., Қазақстан Республикасы) (№1 Іске асыру актісі, Г қосымша), «Мирас клиникасы» жауапкершілігі шектеулі серіктестігі (Қарағанды, Қазақстан Республикасы) (№2 Іске асыру актісі, Д қосымша) және «Қарағанды қаласының №1 көпсалалы ауруханасы» коммуналдық мемлекеттік қазыналық кәсіпорны (Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы) (№ 3 Іске асыру актісі, Е қосымша).

### **Диссертанттың жеке үлесі:**

Осы ғылыми-зерттеу жұмысының барлық негізгі бөлімдері (зерттелетін мәселе бойынша отандық және шетелдік әдебиеттерге аналитикалық шолу, бастапқы материалды жинау және өңдеу, мәліметтер базасын қалыптастыру, сауалнамалар, ИФА әдісімен молекулалық талдау, қолмен ДНҚ экстракциясы, молекулалық-генетикалық талдау, статистикалық

өңдеу, алынған нәтижелерді талдау және ұсыну) зерттеудің барлық кезеңдерінде автордың тікелей қатысуымен жүзеге асырылды.

### **Диссертация апробациясы:**

Диссертацияның негізгі нәтижелері ұсынылды және талқыланды:

1. Кардиологтардың X Еуразиялық конгресі. Баяндама: «Өкпелік артериялық гипертензияның генетикалық аспектілері», 16-17 мамыр 2022 ж..
2. Қазақстан Республикасы кардиологтарының XIV конгресі, 2-3 маусым, 2022 ж. Конгресс аясында өткен жас ғалымдар байқауында «Идиопатиялық өкпелік артериялық гипертензия: уақытты қалай босқа өткізбеу керек?» баяндамасы ұсынылды..
3. X мерейтойлық Бүкілресейлік конгресі «Өкпе гипертензиясы – 2022», 5-6 желтоқсан, 2022 ж. Ауызша баяндама: «Өкпе гипертензиясының генетикалық аспектілері: тұқым қуалайтын АҚҚ бар науқастарды басқарудың диагностикалық міндеттері мен тактикасы».
4. «Ғылым және жастар әлемі: дәстүрлер мен инновациялар» Ғылым күніне арналған жас ғалымдардың, магистранттар мен докторанттардың ғылыми-практикалық конференциясы, 12 сәуір 2023 ж. Баяндама: «Идиопатиялық өкпе артериялық гипертензия».
5. С.Д.Асфендияровтың 135 жылдығына арналған халықаралық қатысумен XVI Ұлттық кардиологтар конгресі, 6-7 маусым, 2024 ж. Конгресс аясында өткен жас ғалымдар байқауында баяндама ұсынылды: «BMPR2 гендік полиморфизмнің идиоидариялық гипертензия тобының өкпелік гипертензияның даму қаупімен ассоциациясы» Қазақтар».
6. 9<sup>th</sup> World Congress on Cancer and Heart, 12 – 13 наурыз 2025 ж., Лондон, Ұлыбритания. Постерлі баяндама «Genetic polymorphisms in BMPR2 is associated with susceptibility to PAH in Kazakhstan».

### **Жарияланымдар:**

11 ғылыми жұмыс, оның ішінде 4 мақала және 7 тезис жарияланған. Оның ішінде 1 мақала Scopus және Web of Science: Diagnostics, 2024, 14.2687, Scopus 62%, CiteScore 3.0, Web of Science Q2 халықаралық дерекқорларында индекстелген журналда. Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті

ұсынған журналдарда 3 мақала жарияланған. Халықаралық және отандық конгресстер мен конференциялардың жинақтарында 7 тезисі жарияланған.

### **Алынды:**

- Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы анықтама KZ 17.01.2025 № 53552. «Идиопатиялық өкпе артериялық гипертензиясы бар науқастарға арналған сауалнама».

- Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтерді енгізу туралы анықтама KZ 03.06.2025 ж. № 59143. «ИӨАГ диагностикалық алгоритмі».

### **Қорғауға ұсынылатын негізгі ережелер:**

- Клиникалық симптомдар пайда болған сәттен бастап ИӨАГ клиникалық диагнозын қойғанға дейінгі диагностикалық кезеңнің ұзақтығы орта есеппен  $7,1 \pm 6,0$  жылды құрайды. ИӨАГ ерте дамуының болжаушыларына жас және әйел жынысы жатады. ИӨАГ бар науқастар психопатологиялық бұзылыстарды сезінеді: мазасыздық (32,6%), депрессия (38,0%), стресс (40%), ауруға байланысты табысын жоғалту қорқынышы (65%)..

- Қазақтардың этникалық тобында аурудың басталуы жас (35,0 – 51,0 жас) тіркеледі, әйелдер мен еркектердің арақатынасы 6,5:1 құрайды. Ерте клиникалық белгілерге физикалық жүктеме кезінде енгізу (95%), әлсіздік (85%) және шаршау (69%) жатады. ИӨАГ клиникалық диагнозын тексеру сатысында пациенттерде жөтел (OR = 4,67, 95% CI = 1,17 - 25,14) және жүрек соғу жиілігінің жоғарылауы (OR = 2,83, 95% CI = 1,29 - 11,60) сияқты айқын белгілердің болуы тіркелді. Аурудың көрінісі үшін ең маңызды триггерлер жедел респираторлық ауру және психоэмоционалды стресс болды..

- Нақты клиникалық тәжірибеде алғашқы клиникалық симптомдардың көріну сатысында ОАГ эхокардиографиялық белгілері науқастардың 56% - ында ғана диагноз қойылады, бұл зерттеуге мақсатты көрсеткіштерді анықтау қажеттілігін көрсетеді.

- Жоғары ЭТ-1 деңгейлері аурудың болжамына әсер ететін орташа оң жүрекше қысымы ( $r = 0,728$ ;  $p < 0,001$ ) және өкпе тамырларының кедергісі ( $r = 0,360$ ;  $p = 0,008$ ) сияқты негізгі гемодинамикалық параметрлермен байланысты. ИЛ-6 деңгейінің үдемелі жоғарылауы жүрек жеткіліксіздігінің (ЖЖ) функционалдық класымен (ФК) сәйкес келеді (H (3) = 16,12;  $p = 0,001$ ). ИЛ-6 деңгейі ФК III (W = 11;  $p = .0415$ ) және ФК IV

( $W = 0$ ;  $p = .036$ ) бар ЖЖ пациенттерінде ИӨАГ ФК II және I ( $W = 128,5$ ;  $p = 0,011$ ) пациенттерге қарағанда айтарлықтай жоғары.

- Қазақтардың этникалық тобында *BMPR2* генінің полиморфизмінің болуы (*rs17199249*) ИӨАГ даму қаупін арттырады ( $T = 70,75\%$ ,  $G = 29,24\%$ ,  $MAF = 0,2925$ ,  $\chi^2 = 0,001$ ,  $HWE p = ,975$ ); *rs17199249* генінің полиморфизмі кодоминантта ( $OR = 0,17$ ,  $95\% CI (0,06 - 0,52)$ ;  $p = 0,001$ ) және рецессивті модельдерде ( $OR = 0,14$ ,  $95\% CI = 0,0, 0,0$ ) ИӨАГ даму қаупімен сенімді байланыс анықталды.

- *BMPR2* генінің мутациясын ИӨАГ-мен тасымалдау диагноз қойылған күннен бастап келесі 5 жыл ішінде өлімге әкелетін нәтиженің даму қаупімен байланыстың жоғары дәрежесін көрсетеді ( $OR = 2,896$ ,  $95\% CI (1,165 - 7,065)$ ;  $p = 0,022$ ). Сонымен қатар, *BMPR2* генінің мутациясын алып жүретін әйелдердің ерлерге қарағанда өліммен аяқталу ықтималдығы жоғары ( $OR = 3,142$ ,  $95\% CI (1,212 - 8,143)$ ;  $p = 0,019$ ) ( $OR = 1,414$ ,  $95\% CI (0,084); = 06. p = 20$ ).

### **Зерттеу нәтижелеріне негізделген қорытындылар:**

- Идиопатиялық өкпелік артериялық гипертензияның болжаушыларына анамнестикалық және клиникалық-генетикалық факторлардың комбинациясы жатады: орташа жас (35,0–51,0 жас), әйел жынысы және *BMPR2* генінде мутацияның болуы. Ең жиі кездесетін бастапқы шағымдар физикалық жүктеме кезінде енгізу (95%), әлсіздік (85%) және шаршау (69%). Аурудың пайда болуының триггері - алдыңғы жедел респираторлық ауру және психоэмоционалды стресс. ИӨАГ диагностикалық кезеңінің ұзақтығы орта есеппен  $7,1 \pm 6,0$  жылды құрайды. Алғашқы клиникалық симптомдардың көріну кезеңінде өкпелік артериялық гипертензияның эхокардиографиялық белгілері науқастардың 56% -ында ғана диагноз қойылған.

- Повышение уровня эндотелина-1 ассоциируется с ключевыми гемодинамическими показателями: среднее давление в правом предсердии ( $r = 0,728$ ,  $p < 0,001$ ) и легочно-сосудистое сопротивление ( $r = 0,360$ ,  $p = 0,008$ ), влияющих на прогноз заболевания; увеличение уровня интерлейкина 6 коррелирует с прогрессированием функционального класса (ФК) сердечной недостаточности (СН) ( $H(3) = 16,12$ ,  $p = 0,001$ ) при ИЛАГ. ИЛ-6 при СН ФКIII ( $W=11$ ,  $p = .0415$ ) и СН ФКIV ( $W=0$ ,  $p = .036$ ) значительно выше, чем при СН ФКИ по NYHA. ИЛ-6 значительно выше у пациентов с СН ФКIII ( $W=128,5$ ,  $p=0,01$ ) и СН ФКIV ( $W = 5$ ,  $p = .004$ ), чем при СН ФК II. Сравнительная оценка ИЛ-6 в зависимости от ФК III и IV показывают, что ИЛ-6 ниже у пациентов с ИЛАГ ФК III, чем у пациентов

с ФК IV ( $W = 22, p = .017$ ). Эндотелин-1 деңгейінің жоғарылауы негізгі гемодинамикалық көрсеткіштермен байланысты: оң жақ жүрекшенің орташа қысымы ( $r = 0,728, p < 0,001$ ) және өкпе тамырларының кедергісі ( $r = 0,360, p = 0,008$ ), бұл аурудың болжамына әсер етеді; Интерлейкин 6 деңгейінің жоғарылауы жүрек жеткіліксіздігінің функционалдық класының (ФК) прогрессиясымен ( $H(3) = 16,12, p = 0,001$ ) ИӨАГ-да корреляцияланады. ИЛ-6 ЖЖ ФКІІІ ( $W = 11, p = .0415$ ) және ЖЖ ФКІV ( $W = 0, p = .036$ ) NYHA сәйкес ЖЖ ФКІ-ге қарағанда айтарлықтай жоғары. ИЛ-6 ЖЖ ФК ІІІ ( $W=128,5, p=0,01$ ) және ЖЖ ФКІV ( $W=5, p=.004$ ) бар науқастарда ЖЖ ФК ІІ-ге қарағанда айтарлықтай жоғары. ИЛ-6 ФК ІІІ және IV-ке байланысты салыстырмалы бағалау ИЛ-6 ФК IV бар науқастарға қарағанда ЖЖ ФКІІІ ИӨАГ бар науқастарда төмен екенін көрсетеді ( $W=22, p=.017$ ).

- Қазақтардың этникалық тобында ИӨАГ даму қаупінің жоғары болуын болжау BМPR2 генінің полиморфизмін (rs17199249) анықтаумен байланысты ( $T = 70,75\%, G = 29,24\%, MAF = 0,2925, \chi^2 = 0,001, HWE = HWE$ ). Rs17199249 генінің полиморфизмі кодоминантта ( $OR = 0,17, 95\% CI (0,06 - 0,52); p = 0,001$ ) және рецессивті үлгілерде ( $OR = 0,14, 95\% CI (0,05) (0,05)$ ) ИӨАГ қаупімен сенімді байланысқа ие. Сонымен қатар, BМPR2 полиморфизмдері (rs1061157, rs113305949) қазақтардың этникалық тобында ИӨАГ даму қаупімен байланысын көрсетпеді.

- ИӨАГ бар науқастардың өмір сүру талдауы BМPR2 генінің мутациясын тасымалдаушылар диагноз қойылған күннен бастап келесі 5 жылда өлімнің жоғары дәрежесін көрсететінін көрсетті ( $OR = 2,896, 95\% CI (1,165 - 7,065); p = 0,022$ ). BМPR2 генінің мутациясын тасымалдайтын әйелдерде ерлерге қарағанда ( $OR = 1,414, 95\% CI (0,088 - 22,60)$ ) салыстырғанда өлімнің жоғары ықтималдығы анықталды ( $OR = 3,142, 95\% CI (1,212 - 8,143); p = 0,019$ ).

- Идиопатиялық өкпелік артериялық гипертензия ерте диагностикалау, диагнозын қоюға кететін уақытты қысқарту және патогенетикалық терапияны уақтылы тағайындау үшін дербестендірілген алгоритм әзірленді.

### **Практикалық ұсыныстар:**

1. Физикалық жүктеме кезінде ентігу, жөтел, жүрек соғу жиілігінің жоғарылауы, жедел вирустық инфекциядан және психоэмоционалды стресстен кейін дамитын клиникалық белгілер, сондай-ақ жас және әйел жынысы, диагностикалық эхокардиографияға пациенттерді

жіберу және VMPR2 генінің полиморфизмін анықтау үшін генетикалық тестілеуге арналған көрсеткіштерді анықтайтын ИӨАГ даму қаупін болжауға мүмкіндік береді..

2. ИӨАГ бар науқастарда ИЛ-6 және ЭТ-1 аурудың ауырлығы мен болжамын бағалау үшін диагностикалық алгоритмге қосылуы мүмкін. ЭТ-1 биомаркерінің жоғары деңгейі аурудың болжамымен, ал ИЛ-6 биомаркері аурудың нәтижесімен байланысты..
3. ИӨАГ науқастарында rs17199249 гендік полиморфизмін анықтау диагноздан кейін 5 жыл ішінде өліммен аяқталатын нәтижемен жоғары байланысты көрсетеді.
4. Терапевтикаға маманданған дәрігерлер (кардиолог, терапевт, жалпы тәжірибелік дәрігер, пульмонолог) ИӨАГ ерте диагностикасының алгоритмі әзірленді және клиникалық тәжірибеде қолдану үшін ұсынылды.

#### ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ:

1. Fouad J., Joseph P. The Evolution in Nomenclature, Diagnosis, and Classification of Pulmonary Hypertension // Clin Chest Med. – 2021. – V. 42 (1). – P. 1-8.
2. Prins K.W., Thenappan T. World Health Organization Group I Pulmonary Hypertension: Epidemiology and Pathophysiology // Cardiol Clin. – 2016. – V. 34 (3). – P. 363-374.
3. Southgate L., Machado R.D., Gräf S. Molecular genetic framework underlying pulmonary arterial hypertension // Nature Reviews Cardiology. – 2020. – V. 17 (2). – P. 85-95.
4. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RM, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension // Eur. Respir. J. – 2023. – V. 61. – P. 9.
5. Chang K.Y., Duval S., Badesch D.B. Mortality in pulmonary arterial hypertension in the modern era: Early insights from the pulmonary hypertension association registry // J. Am. Heart. Assoc. – 2022. – V. 11. – e024969.
6. Levine D.J. Pulmonary arterial hypertension: updates in epidemiology and evaluation of patients // Am. J. Manag. Care. – 2021. – V. 27. – P. 35-41.
7. Southgate L., Machado R.D., Gräf S. et al. Molecular genetic framework underlying pulmonary arterial hypertension // Nature Reviews Cardiology. – 2020. – V. 17 (2). – P. 85-95.  
Krowl L., Anjum F., Kaul P. Pulmonary Idiopathic Hypertension // Stat. Pearls. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 27, 2023.