



Сирлибоев Исобек Анвар ўғли, Джураева Элнора Рустамовна

Ташкентский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Ташкент

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕТУИНА-А ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Сирлибоев Исобек Анвар ўгли, Джураева Элнора Рустамовна

Тошкент давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF FETUIN-A IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Sirliboev Isobek Anvar coals, Juraeva Elnora Rustamovna

Tashkent State Medical University, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: sirliboyev96@mail.ru

Резюме. Ревматоид артрит энг кенг тарқалган ва ижтимоий аҳамиятга эга бўлган тизимли касалликлардан биридир. Унинг ривожланиши эрта ногиронликка олиб келиб, бу унинг юқори ижтимоий-иқтисодий аҳамиятини белгилайди. Ушбу касаллик билан оғриган беморларни даволаш учун катта миқдордаги маблағ сарфланишига қарамасдан ўртача умр кўриш давомийлиги тегишли ёш гуруҳи билан солиштирганда 10-15 йилга қисқароқ. Ревматоид артритнинг патогенези ўта мураккаб жараён бўлиб, ҳозирда тўлиқ ўрганилмаганлиги боис ревматоид артрит билан боғлиқ биологик фаол моддалар жадал изланмоқда. Сўнгги йилларда ижобий ва салбий ўткир фазали оқсилларнинг хусусиятларини намоёниш этадиган фетуин-а хусусиятлари фаол ўрганиляпти. Фетуин-А нинг физиологик ва патофизиологик таъсирининг хилма-хиллигини ҳисобга олган ҳолда, ревматоид артритда яллиғланиш жараёнида унинг даражасини ўрганиш ушбу касалликнинг патогенези ҳақидаги тушунчани кенгайтиради ва касалликнинг патогенезидаги маълум босқичларни аниқлаштиришига, диагностика усулларини такомиллаштиришига имкон беради.

Калит сўзлар: Ревматоид артрит, Фетуин-А

Abstract. Rheumatoid arthritis is one of the most common and socially significant systemic diseases. Its development is associated with early disability, which determines its high socio-economic importance. Huge amounts of money are spent on treating patients with this disease, but the average life expectancy for rheumatoid arthritis is 10-15 years shorter than expected for the corresponding age group. The pathogenesis of rheumatoid arthritis is an extremely complex process that is currently not fully understood, and therefore there is an active search for biologically active substances associated with rheumatoid arthritis. In recent years, there has been an active study of the properties of fetuin-A, which exhibits the properties of both positive and negative acute phase proteins. Taking into account the variety of physiological and pathophysiological effects of fetuin-A, studying its level in the inflammatory process in rheumatoid arthritis will expand our understanding of the pathogenesis of this disease and will allow us to clarify individual links in the pathogenesis of the disease, improve its diagnostic methods.

Key words: Rheumatoid arthritis, Fetuin-A.

Ревматоид артрит (РА) сурункали яллиғланиш жараёни билан боғлиқ бўлган тизимли аутоиммун патология бўлиб, бу бўғимларга ҳам, бўғимлардан ташқари органларга, шу жумладан юрак, буйрак, ўпка, овқат ҳазм қилиш тизими, кўз, тери ва асаб тизимига зарар етказиши мумкин [7]. Унинг тарқалиши умумий популяцияда 0,5% дан 2% гача бўлиб аёллар, чекувчилар ва оилада касаллик тарихи бўлганларда кўп учрайди. Генетика, аутоиммунитет ва атроф-муҳит омиллари касалликда патоген рўл ўйнасада ҳали тўлиқ ўрганилмаган [9]. Сўнгги 30 йил ичида

кўплаб олимлар РА тарқалиши ва касалланиши турларини кенг ўрганишди. Ушбу тадқиқотлар шуни кўрсатдики, РА ирқи, жинси, миллати, этник келиб чиқиши, ёши ва ҳоказоларидан қатъи назар, бутун дунё бўйлаб тарқалган глоба касалликдир. Шу билан бирга, тарқалиш ва касалланиш ўлчов натижалари популяция хусусиятларига қараб фарқланади ва вақт ўтиши билан ўзгарди [15].

Биомаркер панелларини аниқлаш ва оптималлаштириш уларнинг диагностик, прогностик, ва терапевтик роли туфайли истиқболли

тиббиётга замин яратади [14]. Хозирги кунда кенг ишлатиладиган биомаркерларнинг барчаси маълум чекловларга ега. Шунинг учун Фетуин-А (ФА) каби янги биомаркерларни ўрганиш давр талабидир. 62 килодалтонли гликопротеин, ФА, цистатин оиласи аъзоси ҳисобланади. Жигардан ажратилганлиги туфайли 349 та аминокислота оксиди бириккан ва боғланган оғир ва енгил занжирдан иборат. Оғир занжирнинг N-томонида иккита цистатин домени, D1 ва D2, мавжуд. D1 доменидаги кислотали аминокислоталар ФА нинг калций ва фосфорни бириктириб қолиш қобилияти учун жавобгардир. Ҳозирги вақтда ФА томирлар ичидаги остеогенезнинг фаол регулятор сифатида тан олинган. ФА калций иштирокида хужайра юзаларида annexin II ва I билан боғланади. Ушбу боғланиш натижасида ФА томир силлиқ мушак эндосомаларига кириши мумкин. Бундан ташқари, ФА калсификация қилувчи қон томир хужайраларининг трансдифференциациясини қўзғатадиган асосий остеоген оксидни (суяк морфогенетик оксид-2) ингибирлайди [8]. ФА кўплаб ижобий ва салбий омиллар таъсирида жигардан қон оқимида чиқарилади. ФА чиқарилишини кучайтириш учун қонда глюкоза ва эркин ёғ кислотаси даражасининг ошиши каби эндоген омиллар муҳимдир. Қонда юқори глюкоза даражаси хужайрадан ташқари сигнал билан тартибга солинадиган киназа 1/2 ни рағбатланириш орқали ФА ишлаб чиқарилишини оширади [11]. Яна бир муҳим жиҳати шундаки, ФА яллиғланишга қарши ва уни кучайтирувчи хусусиятларни бир вақтнинг ўзида намоён этиши мумкин. У макрофаглар томонидан чиқариладиган ИЛ-1, TNF- α , ва ИЛ-6 каби проинфламатор цитокинлар синтезини сусайтириши ёки баъзи ҳолатларда TLR-4 орқали яллиғланиш сигнализациясини фаоллаштириши аниқланган. Бу икки томонлама таъсир РА каби тизимли касалликларда унинг ўрганилишини долзарб қилади [6].

Бу гликопротеин, айниқса, РА каби сурункали яллиғланишли касалликларда аҳамиятга ега. РА билан оғриган беморлар организмда ФА нинг иммуномодулятор хусусиятлари ва суяк тўқималаридаги метаболик таъсири туфайли унинг миқдоридаги ўзгаришлар клиник диагностика ва прогнозда фойдали биомаркер сифатида фойдаланилишини таъминлайди [4]. ФА даражалари РА билан оғриган беморларда соғлом одамларга нисбатан сезиларли даражада паст экани кўплаб тадқиқотлар билан исботланган. 110 нафар РА билан касалланган бемор ва 30 нафар соғлом шахс иштирок етган тадқиқотда, РА беморларининг ўртача ФА даражаси $765,67 \pm 120,66$ мкг/мл бўлиб, бу соғлом назорат гуруҳининг кўрсаткичидан ($812,95 \pm 76,21$ мкг/мл) статистик жиҳатдан паст эканлиги қайд етилган ($p=0,0437$)

[4]. ФА даражаси РА ли беморларда касаллик фаоллигини баҳоловчи асосий лаборатор ва клиник кўрсаткичлар билан сезиларли даражада боғлиқ. Айниқса, ДАС28, СРО (С-реактив оксид) ва ЭЧТ (эритроцитлар чўкиш тезлиги) билан салбий корреляциялар бир неча тадқиқотлар орқали тасдиқланган. Папичев бошчилигида олиб борилган тадқиқотда ФА даражаси ДАС28 билан $r=-0.4334$ ($p<0.001$), СРО билан $r=-0.3146$ ($p<0.001$), ЭЧТ билан эса $r=-0.344$ ($p<0.001$) даражасида теккари корреляцияда эканлиги аниқланди [4]. Шунингдек, Испанияда 199 нафар РА ли бемор иштирокида ўтказилган йирик кагорт тадқиқотда ҳам шунга ўхшаш натижалар қайд етилди. Бу йерда ФА даражаси аёл беморларда ДАС28 билан ($\beta=-0.29$, $p=0.01$), ЭЧТ билан ($\beta=-0.25$, $p=0.004$) ва фибриноген билан ($\beta=-0.22$, $p=0.01$) салбий боғлиқ бўлиб чиққан. Бу еса нафақат яллиғланиш даражаси, балки тромбоз хавфи ва юрак-қон томир касалликларига мойилликда ҳам ФА биомаркери фойдали бўлиши мумкинлигини кўрсатади [12]. Қизиқарли томони шундаки, яллиғланиш билан боғлиқ бўлган бу ўзгаришлар серологик белгилар (масалан, циклик цитрулинланган пептидга антитана (ЦЦПА) ва ревмоомил (РО)) мавжуд бўлган беморларда янада яққол кўзга ташланган. Айниқса, ЦЦПА мусбат ва ДАС28 ≥ 3.2 бўлган беморлар орасида ФА даражаси анча паст бўлиб, бу унинг касаллик фаоллигини реал акс эттирувчи маркер сифатида амалий аҳамиятга эга эканини кўрсатади [4]. РА билан касалланган беморларда суякларнинг минерал зичлиги пасайиши кенг учрайди ва бу кўпинча остеопороз ва патологик синишлар билан яқунланади. ФА, суяк матрицасининг таркибий қисми сифатида, бу жараёнларда муҳим рол ўйнайди. 110 нафар РА беморида олиб борилган тадқиқотда, остеопорозга эга бўлган беморларнинг ўртача ФА даражаси $733,65 \pm 135,84$ мкг/мл бўлиб, остеопорозсиз беморларникидан статистик жиҳатдан паст ($794,37 \pm 97,7$ мкг/мл; $p=0,0044$) бўлган. Шунингдек, остеопоротик синишларга ега беморларда бу даража $694,79 \pm 110,47$ мкг/мл ни ташкил етган [3]. Бундан ташқари, ФА даражаси D витамини билан ижобий ($r=0,259$; $p=0,006$) ва С-телопептид билан салбий ($r=-0,203$; $p=0,033$) боғлиқликда бўлгани аниқланган. Бу кўрсаткичлар суяк яллиғланишининг фаоллашуви ва суяк парчаланишининг кучайиши билан ФА камайишини бир вақтнинг ўзида тасдиқлайди [3].

Шунингдек, бошқа мақолаларда ҳам ФА даражасининг камайиши билан остеопороз хавфининг ортиши ўртасида мустақкам боғлиқлик қайд етилган. Унинг TGF- β ва суяк морфогенетик оксид каби суяк ремоделлашувига таъсир қилувчи омиллар билан ўзаро таъсири, айниқса, юқори даражадаги TGF- β ни боғлаб, суяк тўқималарининг ҳаддан ортиқ деструкциясини

чеклаши ҳақида илмий далиллар мавжуд [6]. Суяк ва мушак тўқималари билан боғлиқ бўлган ревматик кахексияда ФА даражасининг аҳамияти алоҳида ўрганилган. Тадқиқот натижаларига кўра, ФА даражаси танадаги умумий суяк массаси, пастки оёқ-кўллар, гавда ва тос соҳалардаги суяк массаси билан ижобий корреляция қилган ($p < 0.05$). Айнан ревматик кахексияга ега бўлган беморлар орасида суяк массаси анча паст бўлиб, уларнинг кўпчилиги фаол ишчи ёшда экани хавотирни янада кучайтиради [2]. Бундан ташқари, танадаги ёғ массаси, мушак массаси ва суяк массаси ўртасидаги балансни сақлаб туришда ФА нинг ролини аниқлаш орқали ревматик кахексияни ерта аниқлаш ва индивидуал терапия йўналишларини белгилаш мумкин. Айниқса, суяк йўқотилишини олдини олиш, физик фаолликни ошириш ва метаболоик ҳолатни нормаллаштиришда ФА мониторинги долзарб ҳисобланади [2].

РА да сурункали яллиғланиш жараёни РА ли беморларида ўлимнинг иккиламчи асосий сабаби ҳисобланган ўпка, кўз, гематологик ва юрак-қон томир касалликларини (ЮҚТК) ўз ичига олган экстраартикуляр асоратларга олиб келади [10]. ЮҚТК РА билан оғриган беморлар орасида касалланиш ва ўлимнинг асосий сабабини ҳисобланади. РА ли беморларда ЮҚТК ривожланиш хавфи умумий аҳолига нисбатан тахминан 50% га юқори еканлиги тахмин қилинмоқда [5]. ФА нинг серологик даражасининг кўтарилиши ЮҚТК бўлган одамларда барча сабабларга кўра ўлимнинг камайиши билан боғлиқ [16]. Аксинча, ФА нинг паст даражаси ва СРО даражасининг ошиши ўткир коронар синдромни бошдан кечириётган беморларда билан ЮҚТК боғлиқ ўлим хавфининг ошиши билан боғлиқ. ФА бу контекстда анти-калцификацион ва анти-яллиғланиш хусусиятларга эга юрак биомаркери сифатида муҳим ўрин тутати. Тадқиқотда 199 нафар РА беморида ФА даражаси юрак-қон томир маркерлари, айниқса фибриноген ($\beta = -0.22$, $p = 0.01$) ва ЭЧТ ($\beta = -0.15$, $p = 0.037$) билан салбий боғлиқ бўлган. Айниқса, аёл беморларда ФА даражасининг DAS28(ЭЧТ) билан салбий корреляцияси ($\beta = -0.29$, $p = 0.01$) юрак-қон томир ҳолатининг РА фаоллиги билан бевосита боғлиқлигини англатади [12]. Бундан ташқари, ФА даражаси паст зичликли липопроteid ($r = 0.17$, $p = 0.01$) билан ижобий боғлиқ бўлиб, бу уни липид алмашинуви маркерларидан бири сифатида ҳам кўрсатади. Айниқса, эркак беморларда ФА ва паст зичликли липопроteid ўртасидаги боғлиқлик анча юқори даражада бўлган ($r = 0.34$, $p = 0.004$), бу юрак касалликлари билан боғлиқ хавфларни аниқлашда индивидуал жинсга оид ёндашув зарурлигини билдиради [12]. ФА даражаси ва юрак-қон томир калсификацияси ўртасидаги боғлиқликликнинг корреляцион таҳлили ўтказилганда қонда ФА даражаси пасай-

иши билан юрак-қон томир калсификациясининг ошиши ($r = -0.70$, $p < 0.001$), шунингдек юрак клапанларининг калсификацияси ($r = -0.63$, $p < 0.001$) ва аортанинг калсификацияси ($r = -0.78$, $p < 0.001$) ошиши аниқланди [1]. ФА бу контекстда икки томонлама таъсир кўрсатади: у бир томондан яллиғланишга қарши восита сифатида юрак касалликларига қарши ҳимоя қилади, бошқа томондан, унинг паст даражалари юрак қон-томир касалликлари хавфини кучайтиради [12].

Бундан ташқари, Фетуин-А суяк метаболизмида калций-фосфат комплексларини боғлаб, калсификацияни олдини олувчи хусусияти билан анти-остеопоротик терапевтик нишон сифатида ҳам қизиқиш уйғотмоқда. У TGF- β ва суяк морфогенетик оксигени боғланиб, ортиқча остеоген ва фибротик фаолликни бостиради, бу еса суяк йўқотилишини чекловчи механизм сифатида қаралмоқда [6]. Ревматоид кахексияда тананинг ёғсиз массаси ва суяк массасининг камайиши фониди ФА даражасининг пасайиши қайд этилган. Бу эса тананинг композициясига оид динамикани кузатишда уни кўллашга асос беради. Келажакда, бу оксилни асосланган ҳолда қамровли метаболоик ва иммун ҳолатни таҳлил қилиш алгоритмларига киритиш мумкин [13].

Хулоса: Шундай қилиб, ФА даражаси РА билан оғриган беморларда фақат яллиғланиш даражасини емас, балки юрак-қон томир тизимидаги дисфункцияларни ерта кўрсатиб берувчи маркер сифатида ҳам алоҳида клиник аҳамиятга ега. ФА ҳозирги кунда РА да фақат патофизиологик жараёнларни тушуниш воситаси емас, балки диагностика ва прогностик биомаркер сифатида ҳам эътиборни тортмоқда. Унинг яллиғланишга жавобан ўзгарувчи даражаси, DAS28, ЭЧТ, СРО ва фибриноген билан статистик боғлиқлиги, касаллик фаоллиги ва юрак-қон томир хавфини баҳолашда реал имкониятлар яратади [12]. Шунингдек, юрак-қон томир хавфини башорат қилишда ФА ни катестатин, IL-32, Gal-3 каби бошқа биомаркерлар билан комбинациялаб ишлатиш уни мултимаркерли диагностика ёндашувларида муҳим бўғин сифатида киритиш имконини беради. РА беморларида бу маркерлар билан биргаликда юрак етишмовчилиги ва атеросклероз хавфини ерта аниқлашга замин яратади. Унинг анти-калцификацион, анти-яллиғланиш ва остеопротектив хусусиятлари РА кечишидаги суяк йўқотилиши, юрак-қон томир хавфи ва мушак массасининг пасайиши каби кўплаб асоратларни бир вақтнинг ўзида аниқлаш имконини беради [12]. Шу сабабли, ФА-нафақат ревматоид артритнинг кечишини англашда, балки диагностикаси, прогноз ва терапевтик мониторингида ҳам қўлланилиши мумкин бўлган истикболли ва комплекс биомаркер сифатида қаралмоқда.

Адабиётлар:

1. Махиева А.Т., А.М.Мамбетова А.М.. Роль фетуина А в предотвращении развития сердечно-сосудистой кальцификации при хронической болезни почек С5Д. Трудный пациент №6–7, ТОМ 18, 2020. DOI: 10.24411/2074-1995-2020-10044
2. Папичев Е.В. ва бошқалар, “Композитный состав тела и сывороточный уровень фетуина-А у пациентов с ревматоидным артритом”, Сибирский научный медицинский журнал, 2020;40(5):92–97. DOI:10.15372/SSMJ20200511
3. Папичев Е.В. ва бошқалар, “Фетуин-А и вторичный остеопороз у больных ревматоидным артритом”, Российский медико-биологический вестник им. И.П. Павлова, 2019;27(3):360–366. DOI:10.23888/PAVLOVJ2019273360-366
4. Папичев Е.В. ва бошқалар, “Фетуин-А. Новый гепатокин в диагностике ревматоидного артрита”, Клиническая лабораторная диагностика, 2018;63(12):756–760. DOI:10.18821/0869-2084-2018-63-12-756-760
5. Castañeda, S.; Martín-Martínez, M.A.; González-Juanatey, C.; Llorca, J.; García-Yébenes, M.J.; Pérez-Vicente, S.; Sánchez-Costa, J.T.; Díaz-Gonzalez, F.; González-Gay, M.A.; CARMA Project Collaborative Group. Cardiovascular morbidity and associated risk factors in Spanish patients with chronic inflammatory rheumatic diseases attending rheumatology clinics: Baseline data of the CARMAProject. Semin. Arthritis Rheum. 2015, 44, 618–626
6. Chekol Abebe E. et al., “The structure, biosynthesis, and biological roles of fetuin-A: A review”, Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2022;10:945287. DOI:10.3389/fcell.2022.945287
7. Conforti, A.; di Cola, I.; Pavlych, V.; Ruscitti, P.; Berardicurti, O.; Ursini, F.; Giacomelli, R.; Cipriani, P. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. Autoimmun. Rev. 2021, 20, 102735
8. Dan Wang, XiuLin Chu, JuHua Cao, YunHua Peng. Correlation of serum Klotho, fetuin-A, and MGP levels with coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients. Clinics2024, 79, 100417.doi.org/10.1016/j.clinsp.2024.100417
9. Emeline Minichiello, Luca Semerano, Marie-Christophe Boissier. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. Joint Bone Spine 2016, 83, 625–630.doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.07.007
10. Figus, F.A.; Piga, M.; Azzolin, I.; McConnell, R.; Iagnocco, A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidity ties. Autoimmun. Rev. 2021, 20, 102776
11. Icer, M. A., and Yildiran, H. (2020). Effects of nutritional status on serum fetuin A level. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 60 (11), 1938–1946. doi:10.1080/10408398.2019.1631751
12. Pàmies, A.; Llop, D.; Ibarretxe, D.; Rosales, R.; Girona, J.; Masana, L.; Vallvé, J.-C.; Paredes, S. Enhanced Association of Novel Cardiovascular Biomarkers Fetuin-A and Catestatin with Serological and Inflammatory Markers in Rheumatoid Arthritis Patients. Int. J. Mol. Sci. 2024, 25, 9910. https://doi.org/10.3390/ijms2518991
13. Papichev, E.; Zavadovsky, B.; Seewordova, L.; Polyakova, J.; Akhverdyan, Y.; prevalence of rheumatoid cachexia and its association with serum fetuin-a levels in caucasian patients with rheumatoid arthritis. annrheumdis-2021-eular.568 2021. DOI: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.568
14. Radu, A.-F.; Bungau, S.G. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. Cells 2021, 10, 2857. https://doi.org/10.3390/cells10112857
15. Safiri, S.; Kolahi, A.A.; Hoy, D.; Smith, E.; Bettampadi, D.; Mansournia, M.A.; Almasi-Hashiani, A.; Ashrafi-Asgarabad, A.; Moradi-Lakeh, M.; Qorbani, M.; et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: A systematic analysis of the global burden of disease study 2017. Ann. Rheum. Dis. 2019, 78, 1463–1471
16. Xie, W.; Ran, L.; Jiang, J.; Chen, Y.; Ji, H.; Quan, X. Association between fetuin-A and prognosis of CAD: A systematic review and meta-analysis. Eur. J. Clin. Investig. 2019, 49, e13091

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕТУИНА-А ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Сирлибоев И.А., Джураева Э.Р.

Резюме. Ревматоидный артрит - одно из наиболее распространенных и социально значимых системных заболеваний. Его развитие связано с ранней инвалидизацией, что определяет его высокую социально-экономическую значимость. На лечение пациентов с этим заболеванием тратятся огромные суммы денег, но средняя продолжительность жизни при ревматоидном артрите на 10-15 лет меньше, чем ожидалось для соответствующей возрастной группы. Патогенез ревматоидного артрита представляет собой чрезвычайно сложный процесс, который в настоящее время до конца не изучен, и поэтому ведется активный поиск биологически активных веществ, связанных с ревматоидным артритом. В последние годы ведется активное изучение свойств фетуина-А, который проявляет свойства как положительных, так и отрицательных белков острой фазы. Принимая во внимание разнообразие физиологических и патофизиологических эффектов фетуина-А, изучение его уровня при воспалительном процессе при ревматоидном артрите расширит наше понимание патогенеза этого заболевания и позволит уточнить отдельные звенья в патогенезе заболевания, усовершенствовать методы его диагностики.

Ключевые слова: Ревматоидный артрит, Фетуина-А.