

УДК: 616.72-002.772-57.083.3

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ММП-9 В НАРУШЕНИЯХ ПЕЧЁНОЧНОЙ
ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Каримов Ма'риф Шакирович – DSc, профессор, заведующий кафедрой
Пропедевтики внутренних болезней №2 Ташкентского Государственного Медицинского
Университета.

Хаджиматова Ирода Хамидуллаевна – базовый докторант кафедры
Пропедевтики внутренних болезней №2 Ташкентского Государственного Медицинского
Университета.

Цель исследования: изучение клинико-диагностическое значение матричной металлопротеиназы-9 в функциональной активности печени у пациентов с ревматоидным артритом.

Материалы и методы. Иммунофлюоресцентный и биохимический анализы крови выполнены у 40 больных ревматоидным артритом с различными активностями течения.

Заключение. Установлено, что патологические состояния печени выявляются более чем у половины обследованных больных с РА, причём печёночные симптомы могут присутствовать даже при низкой активности заболевания и минимальных субъективных жалобах. Это подчёркивает необходимость регулярного мониторинга функции печени у пациентов с РА, независимо от клинической стадии болезни, для своевременного выявления и коррекции сопутствующих нарушений.

Ключевые слова. Ревматоидный артрит, матриксная металлопротеиназа 9.

Тадқиқотнинг мақсади ревматоид артритли беморларда жигар функционал фаоллигида матрикс металлопротеиназа-9 нинг клиник-диагностик аҳамиятини аниқлашдан иборат.

Materiallar va usullar. Турли фаолликдаги ревматоид артрит билан оғриган 40 нафар беморда иммунофлюоресцент ва биохимёвий қон таҳлиллари ўтказилди.

Xulosa. Жигарнинг патологик ҳолатлари РА билан касалланган текширилган беморларнинг ярмидан кўпиди аниқланиши аниқланди, бунда жигар белгилари касалликнинг паст фаоллиги ва минимал субъектив шикоятлар билан ҳам мавжуд бўлиши мумкин. Бу РА билан оғриган беморларда касалликнинг клиник босқичидан қатъи назар, ёндош бузилишларни ўз вақтида аниқлаш ва тузатиш учун жигар фаолият

Kalit so'zlar. Revmatoid artrit, matriksli metalloproteinaza 9.

Purpose of the study: study of the clinical and diagnostic significance of matrix metalloproteinase-9 in the functional activity of the liver in patients with rheumatoid arthritis.

Materials and methods: Immunofluorescence and biochemical blood tests were performed in 40 patients with rheumatoid arthritis with different stages of disease activity.

Conclusion. It has been established that pathological conditions of the liver are detected in more than half of the examined patients with RA, and liver symptoms may be present even with low disease activity and minimal subjective complaints. This highlights the need for regular monitoring of liver function in patients with RA, regardless of the clinical stage of the disease, for timely detection and correction of concomitant disorders.

Key words: rheumatoid arthritis, matrix metalloproteinase 9.

Ревматоидный артрит — это хроническое аутоиммунное заболевание системного характера, основным мишенями которого являются суставы. В основе патологического процесса лежит влияние цитокинов, хемокинов и металлопротеиназ [1,2]. Заболевание проявляется воспалением преимущественно симметричных периферических суставов, таких как лучезапястные и пястно-фаланговые, что со временем приводит к разрушению суставных тканей. Возможны и симптомы системного поражения. Диагноз устанавливается на основании характерной клинической картины, а также лабораторных и рентгенологических данных. Основу терапии составляют базисные противоревматические препараты (БПРП), способные снижать выраженность симптомов и замедлять прогрессирование заболевания. Дополнительно применяются лечебная физкультура и, при необходимости, хирургическое лечение [1,3,8].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) — это цинк-зависимые эндопептидазы, относящиеся к суперсемейству металлопротеаз метцинцинов. Эти ферменты синтезируются различными клетками и тканями организма и участвуют в разрушении и ремоделировании внеклеточного матрикса (ВКМ). ММП играют ключевую роль в патогенезе ревматоидного артрита (РА), поскольку способны разрушать компоненты ВКМ, нарушая структуру синовиальной оболочки, хрящевой и костной ткани [1,5]. Помимо разрушения компонентов матрикса, матриксные металлопротеиназы (ММП) способны избирательно расщеплять нематричные молекулы, находящиеся во внеклеточном пространстве. К таковым относятся рецепторы на поверхности клеток, цитокины, хемокины, молекулы клеточной адгезии, факторы свертывания крови, а также другие белки и ферменты, вовлечённые в иммунные и воспалительные реакции при ревматоидном артрите (РА) [4]. Кроме того, ММП могут активировать сигнальные молекулы, включая фактор некроза опухоли (ФНО), усиливая тем самым иммунный ответ при данном заболевании [5]. В связи с этим всё больший интерес представляет роль ММП в развитии и функционировании иммунных клеток, а также в регуляции воспаления, что делает их перспективной мишенью для разработки новых терапевтических подходов при РА (Khokha и соавт., 2013; Cabral-Pacheco и соавт., 2020) [7]. Настоящий обзор посвящён рассмотрению функций и механизмов действия ММП-9 в патогенезе РА, а также их потенциалу как мишени для новых терапевтических стратегий [1,6].

Цель: изучить клинико-диагностическое значение матриксной металлопротеиназы-9 в функциональной активности печени у пациентов с ревматоидным артритом.

Материалы и методы. В исследование были включены 40 пациентов с ревматоидным артритом (РА), проходивших стационарное лечение в ревматологическом отделении многопрофильной клиники ТМА в период с 2022 по 2024 год. Из них у 15 человек (37,5 %) была зафиксирована высокая активность заболевания, у 15 пациентов (37,5 %) — средняя активность, и у 10 больных (25 %) — низкая активность заболевания. Возраст обследованных варьировал от 40 до 68 лет; средний возраст составил $46,5 \pm 4,5$ года.

Диагноз был установлен на основании следующих критериев:

- наличие суставного синдрома, проявляющегося в виде моно- или олигоартрита, а также одностороннего или двустороннего сакроилеита;
- наличие в анамнезе жалоб на общее состояние печени;

- возраст пациента и длительность РА;
- наличие внесуставных проявлений заболевания [1,9,10].

Течение ревматоидного артрита (РА) классифицировали следующим образом: острое - с длительностью заболевания до 1 года, затяжное - от 1 до 5 лет и хроническое - с длительностью более 10 лет.

Активность заболевания оценивали по выраженности болевого синдрома, наличию выпота в сустав, степени нарушения функции сустава, результатам лабораторных исследований: СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Степень синовита определяли рентгенологическими методами.

Длительность анамнеза у обследованных больных варьировала от менее одного года до более десяти лет. В зависимости от длительности заболевания больные распределились следующим образом: с анамнезом до 6 месяцев - 12%, до 1 года - 14%, от 1 до 5 лет - 37% и более 5 лет - также 37%. Самую большую группу составили пациенты с длительностью заболевания от одного до пяти лет. Всем больным проводилось клинико-лабораторное обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза (anamnesis morbi, anamnesis vitae), биохимический и иммунофлюоресцентный анализ сыворотки крови.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0. Показатели описательной статистики представлены в виде среднего значения ($M \pm m$) и медианы (Me). Для оценки параметрических данных использовали t-критерий Стьюдента.

Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона (r). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Полученные результаты и обсуждения. При проведении исследования мы разделили пациентов по активности ревматоидного артрита. (Рис. 1).

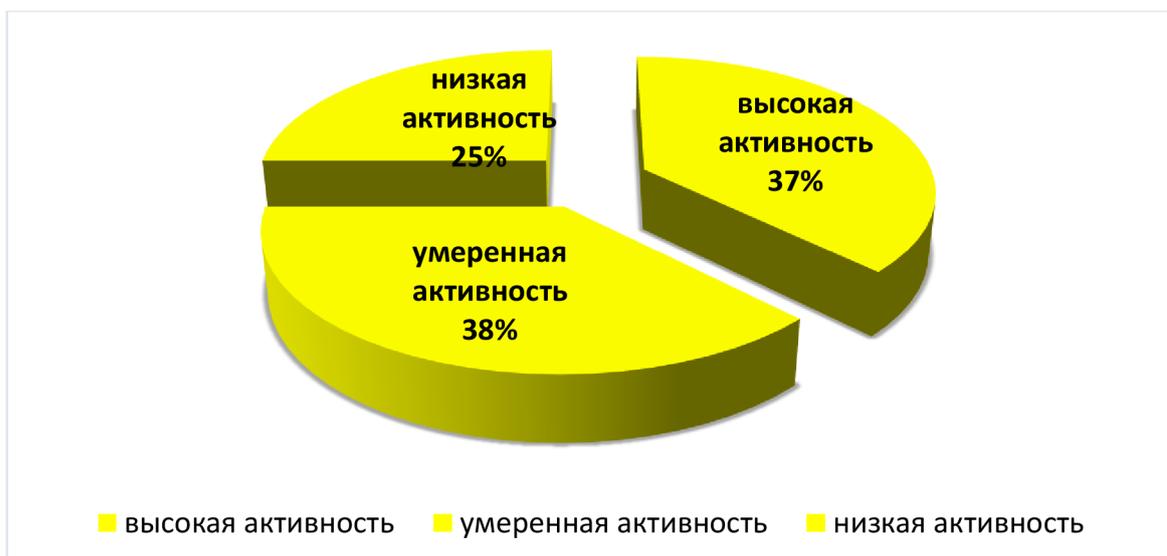


Рис. 1. Распределение больных по активности ревматоидного артрита

Длительность ревматоидного артрита у больных составлял от 6 месяцев до более 5 лет (рис.2).

лохой аппети	8	0	1	,37%	--	--				
-----------------	---	---	---	------	----	----	--	--	--	--

Характеристика жалоб больных на печень

Со стороны печени пациенты предъявляли жалобы на общую слабость, быструю утомляемость, снижение работоспособности, тошноту, снижение аппетита, а также на неинтенсивные ноющие боли в правом подреберье, не связанные с приёмом пищи.

Болевой синдром отмечался у 29 из 40 пациентов (72,5%). При этом у 21 больных (52,5%) боль была слабо выраженной, у 8 пациентов (20%) — умеренно выраженной.

В ходе физикального обследования были выявлены такие симптомы, как увеличение размеров печени и её болезненность при пальпации. Увеличение печени на 1–2 см наблюдалось у 92 пациентов (61,3%), а увеличение на 3–4 см — у 23 пациентов (15,3%).

По данным лабораторных анализов мы определили, что чем выше активность болезни, тем выше показатели крови, и тем самым мы выявили, чем выраженнее показатели ММП 9 тем выраженнее симптомы снижения функциональной активности печени (таб.2).

Таблица 2

Показатель	Умеренный акт (n=15)	Высокий акт (n=15)	Низкий акт (n=10)
ММП 9	15,53 мг/л	19,67 мг/л	12,31 мг/л
АЛТ	35±2,4 5U/l	37±2,86U/l	32±1,32
АСТ	34±2,3 3U/l	37±1,96U/l	31±0,65
Амилоидный белок А	136,88 ng/ml	168,84 ng/ml	109,22 ng/ml

Заключение

1. Проведённое исследование показало, что у пациентов с ревматоидным артритом (РА), особенно при умеренной и высокой активности заболевания, нередко развиваются патологические изменения со стороны печени.
2. Выраженность печёночной дисфункции коррелировала с уровнем биомаркеров деструкции суставов, в частности с показателями матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), что указывает на возможную патогенетическую связь между суставным воспалением и поражением гепатобилиарной системы.

3. Установлено, что патологические состояния печени выявляются более чем у половины обследованных больных с РА, причём печёночные симптомы могут присутствовать даже при низкой активности заболевания и минимальных субъективных жалобах. Это подчёркивает необходимость регулярного мониторинга функции печени у пациентов с РА, независимо от клинической стадии болезни, для своевременного выявления и коррекции сопутствующих нарушений.

Литература.

1. Алексеев Д.Л., Никишина И.П. Ультразвуковое исследование опорно-двигательного аппарата в диагностике и мониторинге активности болезни при ювенильных артритах. // Научно-практическая ревматология – 2017. - С. 647–654.
2. Бабаева А. Р., Калинина Е.В., Бакумов П.А. Инновационная терапия ревматоидного артрита: алгоритмы и цели лечения. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. - С. 66 -69.
3. Бедина С. А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С., Зборовская И. А. Активность ферментов комплекса ксантиноксидаза/ксантиндегидрогеназа в плазме крови и лизатах лимфоцитов у больных с серопозитивной и серонегативной формами ревматоидного артрита. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. - № 6. - С. 61-64.
4. Воронина Е. В., Лобанова Н. В., Яхин И.Р. Роль фактора некроза опухоли-альфа в иммунопато-генезе заболеваний различной этиологии и его значимость в развитии антицитокиновой терапии моноклональными антителами. // Медицинская иммунология. - 2018. - Т. 20. - № 6. - С. 797-806.
5. Ally, M. Serum matrix metalloproteinase-3 in comparison with acute phase proteins as a marker of disease activity and radiographic damage in early rheumatoid arthritis / M. Ally [et al.] // Mediators of Inflammation: [site]. — 2013. — URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2013/183653/>
6. Burrage, P. Matrix metalloproteinases: role in arthritis / P. Burrage, K. Mix, C. Brinckerhoff // Frontiers in bioscience. — 2006. — Vol. 11. — No 1. — P. 529-543.
7. Dinarello, C.A. Anti-inflammatory agents: present and future // Cell. — 2010 — Vol. 140. — No 6. — P. 935-950.
8. Fransen, J. Rheumatoid arthritis measures / J. Fransen, G. Stucki, P.L.C.M. van Reil // Arthritis Care and Research. — 2003. — Vol. 49. — No 5S. — P. 214-224.
9. Green, M. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis / M. Green [et al.] // Rheumatology. — 2003. — Vol. 42. — No 1. — P. 83-88.
10. Nasonov, E.L. Methods for assessing joint damage, disease activity and functional state of patients with rheumatoid arthritis: Method. manual for doctors / [E.L. Nasonov et al.]. - M.: Krasnaya Zvezda, 2001. - 32 p.
11. Novikov, A.A. Creation and application of a diagnostic index based on multiparameter analysis of biomarkers to determine the activity of rheumatoid

- arthritis / A.A. Novikov, E.N. Aleksandrova, E.L. Nasonov // Scientific and practical rheumatology. - 2014. - V. 52. - No. 1. - P. 72-78.
12. Xadjimatova I.X., Karimov M.Sh., Azimova M.M. Clinical functional state of the liver in rheumatoid arthritis// Medicine and Sport 2024/4 ISSN 2181-998X