

УДК: 616.72-002.77:577.27:615.27

РЕВМАТОИД АРТРИТНИНГ АВЖ ОЛИШИДА FETUIN-A ВА TLR4 ЭКСПРЕССИЯСИНИНГ КЛИНИК-ДИАГНОСТИК АҲАМИЯТИ ҲАМДА АДЕМЕТИОНИН АСОСИДАГИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЛАШГАН ДАВО САМАРАДОРЛИГИ

Каримов Маъриф Шакирович - т.ф.д., профессор, Тошкент давлат тиббиёт университети 2-сон ички касалликлар пропедевтикаси кафедраси мудури

Норматова Камола Шавкат қизи - Тошкент давлат тиббиёт университети 2-сон ички касалликлар пропедевтикаси кафедраси ассистенти, мустақил изланувчи

Шукурова Фазилят Нормаматовна - т.ф.д., Тошкент давлат тиббиёт университети 2-сон ички касалликлар пропедевтикаси кафедраси доценти

Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент шаҳри, Ўзбекистон Республикаси

Аннотация.

Тадқиқот **мақсади** – ревматоид артрит билан касалланган беморларда қон зардобидаги Fetuin-A миқдори ҳамда туғма иммун рецептори Toll-like 4 рецептори (TLR4) экспрессиясининг касаллик клиник шакли, фаоллик даражаси, рентгенологик босқичи ва даволашга жавоби билан ўзаро алоқадорлигини баҳолаш, шунингдек анъанавий базис давоотерапияга адеметионинни қўшишнинг патогенетик асосланган самарадорлигини ўрганишдан иборат. Тадқиқотга 2010 йил ACR/EULAR таснифий мезонлари асосида ташхиси тасдиқланган 140 нафар бемор (бўғим шакли – 86; бўғимдан ташқари шакли – 54) ва 36 нафар амалий соғлом шахс жалб этилди. Қон зардобидаги Fetuin-A миқдори ва TLR4 экспрессияси иммунофермент таҳлил усулида, касаллик фаоллиги DAS28-СРБ, CDAI, SDAI шкалалари ёрдамида, бўғим-суяк деструкцияси Стейнброкер таснифи бўйича рентгенологик баҳоланди. Беморларнинг 65,7% ида Fetuin-A референс диапазондан паст, 89,3% ида эса TLR4 меъёрдан юқори бўлгани аниқланди. Маркерлар ўртасида кучли манфий корреляция ($r_{xy} = -0,624$; $p < 0,001$) қайд этилди. Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, 400–800 мг/сут.) қўшилиши Fetuin-A миқдорини 1,74–1,95 баробар тиклади, TLR4 экспрессиясини эса 1,47–1,65 баробар пасайтирди; EULAR «яхши жавоб» 2,0–2,75 баробар, ремиссия эса 8 баробар кўпроқ қайд этилди. «Паст Fetuin-A + юқори TLR4» комбинациясининг прогностик ишончлилиги ROC-таҳлил асосида $AUC = 0,886-0,914$ ни ташкил этди.

Калит сўзлар: ревматоид артрит, Fetuin-A, TLR4, тизимли яллиғланиш, адеметионин, эпигенетик метилланиш, дифференциаллашган даво, ROC-таҳлил.

Аннотация.

Цель исследования – оценить взаимосвязь сывороточного уровня Fetuin-A и экспрессии рецептора врождённого иммунитета Toll-like 4 (TLR4) с клинической формой, степенью активности, рентгенологической стадией и ответом на терапию у больных ревматоидным артритом, а также обосновать патогенетическую эффективность включения адеметионина в стандартную базисную терапию. В исследование включены 140 больных РА (суставная форма – 86; внесуставная – 54), диагноз которых установлен на основании классификационных критериев ACR/EULAR 2010 г., и 36 практически здоровых лиц. Содержание Fetuin-A и TLR4 в сыворотке крови определялось иммуноферментным методом; активность заболевания – по шкалам DAS28-СРБ, CDAI, SDAI; рентгенологическая оценка – по Стейнброкеру. Установлено снижение Fetuin-A ниже референсного интервала у 65,7% и повышение TLR4 у 89,3% больных. Между показателями выявлена выраженная отрицательная корреляция ($r_{xy} = -0,624$; $p < 0,001$). Включение адеметионина (400–800 мг/сут.) обеспечило восстановление концентрации Fetuin-A в 1,74–1,95 раза и снижение TLR4 в 1,47–1,65 раза; «хороший ответ» по EULAR

регистировался в 2,0–2,75 раза чаще, ремиссия – в 8 раз чаще. Прогностическая значимость комбинации «низкий Fetuin-A + высокий TLR4» по данным ROC-анализа достигла AUC = 0,886–0,914.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, Fetuin-A, TLR4, системное воспаление, адеметионин, эпигенетическое метилирование, дифференцированная терапия, ROC-анализ.

Annotation.

The aim of the study was to assess the relationship between serum Fetuin-A and the expression of innate immunity Toll-like 4 receptor (TLR4) with clinical form, activity, radiographic stage and therapeutic response in patients with rheumatoid arthritis, as well as to substantiate the pathogenetic efficacy of adding ademetionine to standard basic therapy. The study included 140 patients with RA (articular form – 86; extra-articular – 54) diagnosed according to the ACR/EULAR 2010 classification criteria, and 36 apparently healthy individuals. Serum concentrations of Fetuin-A and TLR4 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay; disease activity was assessed using DAS28-CRP, CDAI and SDAI indices; radiographic damage was graded according to the Steinbrocker classification. Fetuin-A was below the reference range in 65.7% of patients and TLR4 was above the reference range in 89.3%. A strong negative correlation was revealed between the markers ($r_{xy} = -0.624$; $p < 0.001$). The addition of ademetionine (400–800 mg/day) restored Fetuin-A by 1.74–1.95-fold and decreased TLR4 by 1.47–1.65-fold; EULAR good response was recorded 2.0–2.75-fold more often and remission 8-fold more often. The prognostic significance of the combination "low Fetuin-A + high TLR4" by ROC analysis reached AUC = 0.886–0.914.

Key words: rheumatoid arthritis, Fetuin-A, TLR4, systemic inflammation, ademetionine, epigenetic methylation, differentiated therapy, ROC analysis.

Кириш. Ревматоид артрит (РА) нафақат синовиал тўқималарга, балки ҳар қандай орган ёки тизимга таъсир қилиши мумкин бўлган аутоантитаналарга эга сурункали яллиғланишли аутоиммун тизимли касаллик бўлиб, унинг оғир прогрессив кечиши ва кўп ҳолларда беморларда эрта ногиронликка сабаб бўлиши муаммоларнинг долзарблигини кўрсатади ҳамда ушбу патологияни эрта ташхислаш ва асоратларни олдини олиш мақсадида патогенези, клиник кечиши ва диагностикасини янада чуқур ўрганиш зарурлигини белгилайди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти ва Global Burden of Disease маълумотларига кўра, ушбу касаллик аҳолининг 0,5–1% ида учрайди, унинг тарқалиши кейинги ўн йилликда 30%га яқин ошган ҳамда беморларнинг қарийб 50% и касаллик бошланганидан кейинги 10 йил давомида меҳнатга лаёқатини сезиларли йўқотади [3, 8, 14]. «Treat-to-target» стратегияси ҳамда касалликни модификация қилувчи антиревматик дориларнинг (DMARD) кенг қўлланилиши бўйича сезиларли ютуқларга қарамасдан, беморларнинг 30–40%ида касаллик авжланиши ҳамда базис давога нисбатан етарлича жавоб олинмаслиги сақланиб қолмоқда. Бу эса касалликнинг патогенетик механизмларини ва клиник кечиш фенотипларини акс эттирувчи янги биомаркерларни ҳамда патогенетик асосланган қўшимча даво ёндашувларини излаб топиш заруратини белгилайди.

Сўнгги йилларда РАнинг патогенетик механизмларида туғма иммунитет тизими, хусусан Toll-like 4 рецептор (TLR4) орқали юзага келадиган сигнал йўллариининг ўрни кенг муҳокама қилинмоқда. Ушбу рецепторнинг липополисахарид ва эндоген «хавф» сигналлари (HMGB1, S100A8/A9, гиалурон кислотаси фрагментлари, фибриноген) орқали фаоллашиши MyD88-боғлиқ NF-κB ва MAPK сигнал йўллариини рағбатлантириб, ўз навбатида тизимли яллиғланиш медиаторлари – TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-17 ва матрикс металлопротеиназалар (MMP-3, MMP-9) синтезини оширади. Шунингдек, ушбу каскад

остеокластогенезни кучайтириб, бўғим-суяк деструкциясига бевосита олиб келади [5, 7, 11]. Шу билан бирга, жигар томонидан синтезланувчи 59 кДа маса оғирлигига эга манфий ўткир фаза гликопротеини – Fetuin-A ($\alpha 2$ -Heremans-Schmid гликопротеин, AHSG) тизимли яллиғланиш фаоллашуви фонида унинг қон зардобидаги миқдори IL-6/STAT3 ва TNF- α /NF- κ B сигналлари орқали гепатоцитларда транскрипциясининг тормозланиши эвазига пасаяди. Айни вақтда Fetuin-A суяк-минерал гомеостази, эктопик кальцификациянинг ингибирланиши ва TLR4-ёғ кислоталари ўзаро таъсирини юмшатиш орқали полифункционал ҳимоя оқсил хусусиятини намоён қилади [4, 9, 12, 13].

РАнинг бўғим ва бўғимдан ташқари клиник фенотиплари ўртасида ушбу маркерларнинг дифференциал-диагностик аҳамияти, уларнинг базис давога жавобини башоратлашдаги прогностик имкониятлари, шунингдек гепатопротектив-метилазаловчи қўллаб-қувватловчи воситалар фонида ўзгариш динамикаси етарли даражада ўрганилмаган. Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAdMe) – универсал метил-донор бўлиб, унинг иштирокида ДНК ва гистонларнинг метилланиш реакциялари, глутатион синтези ҳамда мембрана фосфолипидларининг ремоделланиши амалга оширилади. Ушбу хусусиятлари туфайли SAdMe DNMT1 фаоллиги орқали яллиғланишга алоқадор генларнинг (TLR4, TNF- α , IL-6, MMP-9) промотор соҳаларида қайта метилланишни юзага келтириб, эпигенетик «дам олиш» ҳолатини юзага келтириши мумкин [6, 10, 11]. Шу боис РАнинг патогенетик звеноларини эпигенетик даражада тузатиш имконини берадиган дифференциаллашган даво стратегиясини шакллантиришда Fetuin-A ва TLR4 нинг мажмуавий мониторинги ҳамда адеметионин асосидаги қўшимча даво самарадорлигини ўрганиш долзарб илмий-амалий вазифа сифатида юзага чиқади.

Тадқиқот мақсади. Ревматоид артрит билан касалланган беморларда қон зардобидаги Fetuin-A миқдори ва Toll-like 4 рецептори экспрессиясининг касаллик клиник шакли, фаоллик даражаси, бўғим-суяк деструкцияси ҳамда базис даво терапияга жавоби билан ўзаро алоқадорлигини ўрганиш ҳамда анъанавий базис давога адеметионин қўшилишининг клиник-патогенетик ва прогностик асосланган самарадорлигини баҳолаш.

Материаллар ва усуллар. Тадқиқотга 2023–2025 йиллар давомида Миллий тиббиёт марказининг ревматология бўлимида стационар шароитда даволанган, 2010 йил ACR/EULAR таснифий мезонлари асосида ташхиси тасдиқланган 140 нафар бемор жалб этилди. Беморларнинг 86 нафари (61,4%) касалликнинг бўғим шаклига (1-гуруҳ), 54 нафари (38,6%) бўғимдан ташқари кўринишлар билан кечган тизимли шаклига (2-гуруҳ) эга эди. Назорат гуруҳига 36 нафар амалий соғлом кўнгилли (ўртача ёш $41,3 \pm 10,4$ йил, аёллар – 80,6%) киритилди. Аёллар асосий гуруҳда $84,29 \pm 3,07\%$ ни ташкил этиб, аёл/эркак нисбати 5,4:1 бўлди, ўртача ёш $48,8 \pm 10,9$ йилни ташкил этди. Касалликнинг ўртача давомийлиги бўғим шаклида $8,4 \pm 0,46$ йилни, бўғимдан ташқари шаклда эса $10,7 \pm 0,71$ йилни ташкил этди ($p < 0,05$).

Беморларда умумий клиник кўрик, бўғим статуси (NTJ, NSJ), эрталабки қарахтлик давомийлиги, ВАШ-боғрик), фаоллик кўрсаткичлари (DAS28-CPB, CDAI, SDAI), функционал ҳолат (HAQ-DI) ва ҳаёт сифати (SF-36 PCS, MCS) баҳоланди. Лаборатория тадқиқотлари умумий қон таҳлили, биокимёвий профил (АЛТ, АСТ, ГГТ, билирубин, альбумин, креатинин, мочевино, липид профили), ўткир фаза кўрсаткичлари (CPB, ЭЧТ), серологик статус (РФ – латекс-агглютинация ва иммунотурбидиметрия, антициклик цитруллинланган пептид антитаналари – АСРА) ҳамда яллиғланиш цитокинлари (IL-1 β , IL-6, TNF- α) аниқланишини ўз ичига олди. Қон зардобидаги Fetuin-A миқдори ва TLR4 экспрессияси иммунофермент таҳлил усулида (DRG diagnostics Germany тижорат

тўпламлари ёрдамида) аниқланди. Соғлом шахслар учун $M \pm 2\sigma$ формуласи бўйича референс диапазон Fetuin-A учун 1208,6–2071,8 нг/мл, TLR4 учун эса 1,97–7,65 нг/мл оралиғида аниқланди. Бўғим-суяк деструкцияси Штейнброкер таснифи бўйича рентгенологик баҳоланди.

Беморлар даволашга жавобини ўрганиш мақсадида тўрт кичик гуруҳга рандомизация йўли билан тақсимланди: 1А (n = 43) – бўғим шакли, стандарт базис даво терапия (метотрексат 15 мг/ҳафта, фолий кислотаси 5 мг/ҳафта, НСЯҚ воситалар); 1Б (n = 43) – бўғим шакли, стандарт давога адеметионин қўшилган (400–800 мг/сут. 5–10 кун инъекцион, кейин 6–8 ҳафта 400–800 мг/сут. перорал); 2А (n = 27) – бўғимдан ташқари шакли, стандарт даво терапия; 2Б (n = 27) – бўғимдан ташқари шакли, стандарт даво + адеметионин. Кичик гуруҳлар даволаш бошидаги клиник-лаборатор кўрсаткичлари бўйича статистик жиҳатдан гомоген бўлдилар. Натижалар Statistica 10.0 (StatSoft, АҚШ) дастурий пакетида қайта ишланди; гуруҳлараро фарқлар Студент t-мезони, χ^2 мезони, ANOVA воситасида баҳоланди, корреляцион таҳлил Пирсон бўйича амалга оширилди, прогностик ишонччилик ROC-таҳлил усули билан Юден индекси асосида оптимал чегаравий нуқталар билан ҳисобланди. Натижалар $p < 0,05$ бўлганда статистик жиҳатдан ишончли деб қабул қилинди.

Тадқиқот натижалари ва уларнинг муҳокамаси. Касаллик клиник фаоллигини миқдорий баҳолашда DAS28-СРБ индекси бўғим шаклида $4,77 \pm 0,07$ баллни, бўғимдан ташқари шаклда эса $5,42 \pm 0,09$ баллни ($p < 0,001$) ташкил этди. CDAI ва SDAI индекслари ҳам шу йўналишда статистик ишончли тарзда ўзгариб борди. HAQ-DI шкаласи бўйича функционал чекланиш тизимли шаклда сезиларли яққолроқ ифодаланди ($1,76 \pm 0,072$ ва $1,28 \pm 0,045$; $p < 0,001$), SF-36 PCS кўрсаткичи 2-гуруҳда $22,0 \pm 1,56$ балл, 1-гуруҳда эса $34,6 \pm 1,27$ балл ($p < 0,001$) ни ташкил этди. Эрталабки 60 дақиқадан ортиқ қарахтлик 2-гуруҳ беморларининг 88,9% ида, 1-гуруҳда – 52,3% ($\chi^2 = 20,84$; $p < 0,001$) ҳолатда учради. Бўғимдан ташқари тизимли намоён бўлишлар – анемия синдром ($70,4\%$ vs $39,5\%$), серозит ($24,1\%$ vs $1,2\%$), лимфаденопатия ($33,3\%$ vs $4,7\%$), иккиламчи Шегрен синдроми ($18,5\%$ vs $2,3\%$), периферик нейропатия ($16,7\%$ vs $1,2\%$), ўпка фибрози ($11,1\%$ vs 0%) ва тери васкулити ($9,3\%$ vs 0%) – 2-гуруҳда сезиларли кўп учрашиб, гуруҳлараро фарқлар ишончли ($p < 0,01$ – $0,001$) ифодаланди.

Ўткир фаза реакцияси ва серологик статус таҳлили шуни кўрсатдики, СРБ миқдори бўғим шаклида $18,4 \pm 0,79$ мг/л, тизимли шаклда эса $27,5 \pm 1,33$ мг/л ($p < 0,001$) ни ташкил этди. Ревматоид омил ўртача титри тизимли шаклда $154,8 \pm 12,14$ ХЭ/мл бўлиб, бўғим шаклига нисбатан 1,5 баробар юқори чиқди. АСРА нинг ўртача миқдори тизимли шаклда $198,4 \pm 13,89$ Б/мл ни ташкил этган бўлса, унинг юқори титри (> 200 Б/мл) тизимли шаклдаги беморларнинг 66,7% (n = 36) ида, бўғим шаклида эса 44,2% (n = 38) ҳолатда қайд этилди ($\chi^2 = 7,01$; $p < 0,01$). Яллиғланиш цитокинлари – IL-1 β , IL-6 ва TNF- α – тизимли шаклда бўғим шаклига қараганда 1,7–1,8 баробар юқори бўлиб, цитокин дисрегуляциясининг чуқурлашганини намоён қилди. Штейнброкер бўйича II–III босқичли деструктив-эрозив ўзгаришлар беморларнинг 75,7% ида учрашиб, 87,1% ида витамин D танқислиги қайд этилди.

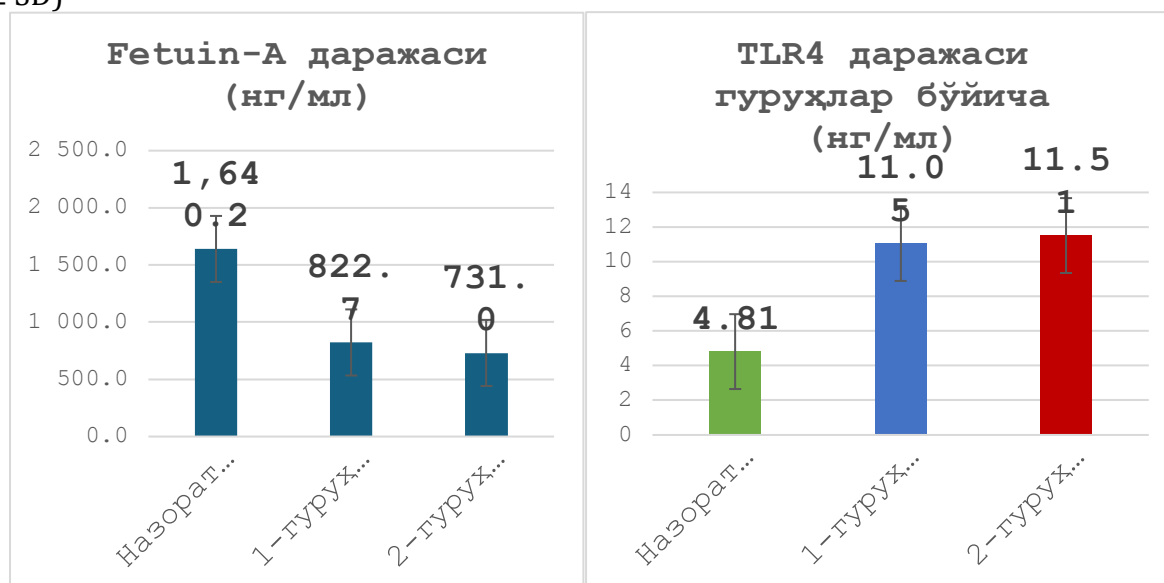
1-жадвал. Тадқиқот гуруҳларининг асосий клиник-лаборатор кўрсаткичлари ($M \pm SD$; n, %)

Кўрсаткич	Назорат (n=36)	1-гуруҳ – бўғим шакли (n=86)	2-гуруҳ – бўғимдан ташқари (n=54)	p
Ўртача ёш, йил	41,3 $\pm$ 10,4	47,9 $\pm$ 10,8	50,3 $\pm$ 11,0	> 0,05
Касаллик давомийлиги, йил	–	8,4 $\pm$ 0,46	10,7 $\pm$ 0,71	< 0,05
DAS28-CPB, балл	–	4,77 $\pm$ 0,07	5,42 $\pm$ 0,09	< 0,001
HAQ-DI, балл	–	1,28 $\pm$ 0,045	1,76 $\pm$ 0,072	< 0,001
CPB, мг/л	2,8 $\pm$ 0,9	18,4 $\pm$ 0,79	27,5 $\pm$ 1,33	< 0,001
РФ, ХЭ/мл	< 14	102,6 $\pm$ 7,37	154,8 $\pm$ 12,14	< 0,001
АСРА, Б/мл	< 20	124,3 $\pm$ 8,47	198,4 $\pm$ 13,89	< 0,001
IL-6, пг/мл	3,2 $\pm$ 0,6	16,3 $\pm$ 1,06	27,7 $\pm$ 1,80	< 0,001
TNF- α , пг/мл	2,9 $\pm$ 0,5	13,9 $\pm$ 0,92	23,9 $\pm$ 1,70	< 0,001

Қон зардобидаги Fetuin-A миқдори таҳлили. Назорат гуруҳида Fetuin-A нинг ўртача миқдори 1640,2 $\pm$ 215,8 нг/мл ни ташкил этди; референс диапазон 1208,6–2071,8 нг/мл оралиғида аниқланди. Тадқиқот гуруҳидаги беморларда (n = 140) Fetuin-A нинг ўртача миқдори 787,33 $\pm$ 195,71 нг/мл бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан 2,08 баробар паст эди (p < 0,001). Беморларнинг 65,7% (n = 92) ида ушбу кўрсаткич референс диапазондан паст бўлди. Клиник шакли бўйича таҳлил Fetuin-A концентрациясининг 1-гуруҳдаги 822,7 $\pm$ 193,5 нг/мл дан 2-гуруҳдаги 731,0 $\pm$ 187,5 нг/мл гача босқичма-босқич ва статистик ишончли тарзда (p < 0,001) пасайишини намоён этди. Мутлақ камайиш 91,7 нг/мл (11,1%) ни ташкил қилди. Бу натижа РАнинг тизимли фенотипида яллиғланиш интенсивлиги ва жигар функционал стрессининг бўғим шаклига нисбатан чуқурроқ ифодаланганини акс эттиради ҳамда Fetuin-A ни манфий ўткир фаза оқили сифатида клиник тасниф этиш патогенетик асосини тасдиқлайди [12, 13].

Қон зардобидаги TLR4 экспрессияси таҳлили. Назорат гуруҳида TLR4 нинг қон зардобидаги ўртача концентрацияси 4,81 $\pm$ 1,42 нг/мл (референс диапазон 1,97–7,65 нг/мл) ни ташкил этди. РА беморларида (n = 140) TLR4 нинг ўртача миқдори 11,23 $\pm$ 2,30 нг/мл бўлиб, назорат гуруҳига нисбатан 2,33 баробар (p < 0,001) юқори эди. Клиник шакли бўйича таҳлил TLR4 даражаси 1-гуруҳда 11,05 $\pm$ 2,06 нг/мл ва 2-гуруҳда 11,51 $\pm$ 2,56 нг/мл бўлганлигини кўрсатди (t = -1,15; df = 138; p = 0,253). Шу икки шакл оралиғида TLR4 даражасида статистик ишончли фарқ топилмаганлиги ушбу маркернинг РАда умумий иммун-яллиғланиш индикатори эканлигини, лекин клиник шаклга боғлиқ дифференциациянинг бу маркер орқали юзага чиқмаслигини тасдиқлайди. Беморларнинг 89,3% (n = 125) ида TLR4 меъёрдан юқори бўлгани аниқланди. Бирлаштирилган «паст Fetuin-A + юқори TLR4» патологик профилнинг учраш частотаси 1-гуруҳда 51,2%, 2-гуруҳда эса 77,8% ни ташкил этди ($\chi^2 = 9,97$; p = 0,002), бу икки маркернинг биргаликда мониторингининг диагностик имкониятини намоён этади.

1-расм. Тадқиқот гуруҳларида қон зардобидаги Fetuin-A ва TLR4 кўрсаткичлари (M ± SD)



Изоҳ: *** – $p < 0,001$ назорат гуруҳига нисбатан; ### – $p < 0,001$ 1-гуруҳга нисбатан.

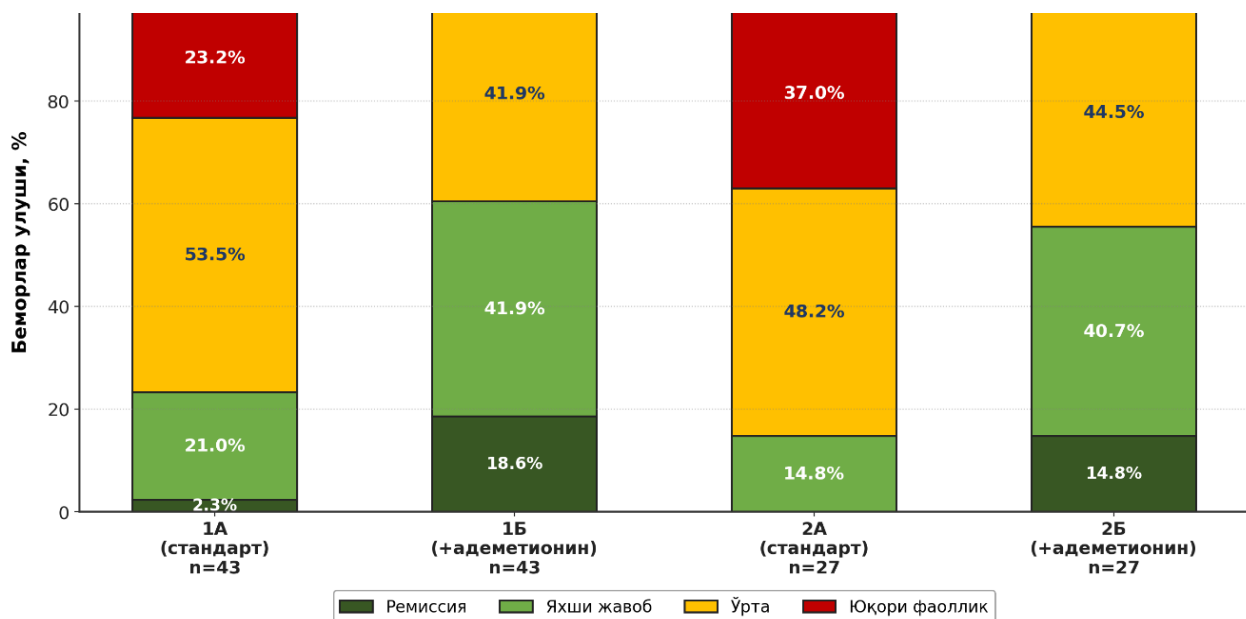
Корреляцион таҳлил ва прогностик имкониятлар. РА беморларида ($n = 140$) Fetuin-A ва TLR4 ўртасида Чеддок шкаласи бўйича «сезиларли» даражадаги манфий корреляция аниқланди: $r_{xy} = -0,624$; $p < 0,001$. Бу боғлиқлик ҳам бўғим клиник шакли ($r_{xy} = -0,548$; $p < 0,001$), ҳам бўғимдан ташқари шакли ($r_{xy} = -0,672$; $p < 0,001$) гуруҳларида сақланди ҳамда 2-гуруҳда янада кучлироқ ифодаланди. Назорат гуруҳида ушбу боғлиқлик статистик ишончсиз бўлди ($r_{xy} = -0,154$; $p = 0,371$) – бу TLR4 ва Fetuin-A ўртасидаги патогенетик ўзаро таъсирнинг асосан касалликнинг фаол яллиғланиш фониди юзага келишини тасдиқлайди. Олинган корреляция Fetuin-A нинг TLR4 рецептори учун эндоген функционал лиганд эканлиги ва эркин ёғ кислоталари фониди TLR4–NF-κB сигналлашув каскадини юзага келтириш қобиляти ҳақидаги замонавий молекуляр концепция [9, 11] билан тўла мувофиқ келади. Шу билан бирга, Fetuin-A миқдорининг пасайиши DAS28-СРБ, СРБ, ЭЧТ, TNF-α ва IL-6 кўрсаткичлари билан тескари корреляцияда ($p < 0,001$) бўлгани, TLR4 экспрессияси эса айти параметрларнинг ўсиб бориши билан изчил равишда кучайгани қайд этилди. Юқори фаоллик гуруҳида (DAS28 > 5,1) Fetuin-A $575,3 \pm 124,5$ нг/мл гача пасайди – назорат қийматидан 64,9% га ва паст фаоллик гуруҳидан 35,9% га камроқ; TLR4 эса $13,43 \pm 2,66$ нг/мл гача ўсди.

Даволаш самарадорлигини баҳолаш. Беморлар иккита даво режимининг қиёсий самарадорлигини баҳолаш мақсадида рандомизация йўли билан тўрт кичик гуруҳга ажратилди (1А, 1Б, 2А, 2Б). Кичик гуруҳлар даволаш бошида клиник-лаборатор кўрсаткичлари бўйича статистик жиҳатдан гомоген бўлдилар. Даволашдан 3 ой ўтгач адеметионин қўшилган 1Б ва 2Б кичик гуруҳларида клиник-функционал ва иммунометаболик яхшиланиш сезиларли даражада кучлироқ ифодаланди. 1Б кичик гуруҳида DAS28-СРБ кўрсаткичи $4,79 \pm 0,64$ балл дан $3,38 \pm 0,82$ балл гача ($\Delta = -1,41$; $p < 0,001$) пасайди – 1А кичик гуруҳига нисбатан 1,93 баробар кучлироқ камайиш. CDAI $21,7 \pm 7,9$ балл дан $9,6 \pm 5,4$ балл гача ($\Delta = -12,1$), SDAI эса $24,1 \pm 8,6$ балл дан $10,8 \pm 5,9$ балл гача ($\Delta = -13,3$) камайди – фарқ 1,68 баробар. HAQ-DI функционал кўрсаткичи 1Б да $1,30 \pm 0,43$ балл дан $0,72 \pm 0,32$ балл гача ($\Delta = -0,58$) пасайди – функционал тикланиш 2,52 баробар яхшироқ амалга оширилди.

Иммунометаболик маркерлар динамикаси адеметионин қўшилишининг патогенетик асосли афзаллигини рақамли тасдиқлади. Fetuin-A концентрацияси 1А кичик гуруҳида $841,8 \pm 175,4$ дан $1078,3 \pm 168,2$ нг/мл гача – 28,1% ($\Delta = +236,5$ нг/мл; $p <$

0,001) тикланди. 1Б кичик гуруҳида эса $832,9 \pm 181,8$ дан $1294,8 \pm 173,5$ нг/мл гача – 55,46% ($\Delta = +461,9$; $p < 0,001$) ўсди. Адеметионин қўшилишининг қўшимча самараси Fetuin-A ни 1,95 баробар кучлироқ тиклашда намоён бўлди. TLR4 концентрацияси 1А да $10,48 \pm 2,07$ дан $7,84 \pm 1,62$ нг/мл гача – 25,19% ($\Delta = -2,64$) пасайди, 1Б да эса $10,57 \pm 2,15$ дан $6,22 \pm 1,41$ нг/мл гача – 41,15% ($\Delta = -4,35$; $p < 0,001$) камайди. Адеметионин қўшимча равишда TLR4 ни 1,65 баробар кучлироқ сусайтирди.

Адеметионин қўшилишининг патогенетик жиҳатдан асосли афзаллиги жигар синамаларининг тескари йўналишли динамикасида ҳам ажралди. 1А кичик гуруҳида метотрексат узайган қўлланилиши натижасида АЛТ $22,8 \pm 8,6$ дан $28,4 \pm 9,7$ У/л гача (+24,56%), АСТ – $21,6 \pm 7,8$ дан $26,9 \pm 8,9$ У/л гача (+24,54%), ГГТ эса $26,8 \pm 8,9$ дан $32,6 \pm 10,4$ У/л гача (+21,64%) ошди. 1Б кичик гуруҳида адеметионин қўшилиши натижасида айни кўрсаткичлар тескари йўналишда – соғлом тикланишгача – ўзгарди: АЛТ –15,63%, АСТ –14,02%, ГГТ –16,29% га пасайди (барчаси Δ -фарқ $p < 0,001$). Альбумин миқдори 1Б да $39,4 \pm 3,0$ дан $41,7 \pm 2,5$ г/л гача ($p < 0,001$) тикланди, билирубин эса $15,7 \pm 3,1$ дан $13,8 \pm 2,7$ мкмоль/л гача пасайди. Триглицеридлар ҳамда атерогенлик коэффиценти ҳам адеметионинли кичик гуруҳларда статистик ишончли яхшиланди. Яллиғланиш цитокинлари – IL-1 β , IL-6, TNF- α – 1Б ва 2Б кичик гуруҳларида 2,45–3,16 баробар кучлироқ камайди.



2-расм. Тўрттала кичик гуруҳда (1А, 1Б, 2А, 2Б) даволашдан кейинги EULAR жавоб ва DAS28 фаоллик даражасининг тақсимооти

EULAR мезонлари бўйича «яхши жавоб» 1А да 21,0% ($n = 9$), 1Б да 41,9% ($n = 18$), 2А да 14,8% ($n = 4$), 2Б да эса 40,7% ($n = 11$) ҳолатда қайд этилди ($\chi^2 = 4,12$ –4,80; $p = 0,03$ –0,04). Ремиссия (DAS28 < 2,6) кўрсаткичида адеметионин самараси янада яққолроқ намоён бўлди: 1Б да 18,6% vs 1А да 2,33% (8 баробар фарқ), 2Б да эса 14,81% vs 2А да 0,0% ($p < 0,05$). ROC-таҳлил натижаларига кўра, даволаш бошидаги Fetuin-A < 750 нг/мл чегаравий қиймати адеметионинли даво самарасини AUC = 0,792 (Se 76,4%, Sp 73,1%), TLR4 > 11,8 нг/мл чегаравий қиймати эса AUC = 0,808 (Se 78,9%, Sp 74,8%) билан башоратлади. Иккала маркерни биргаликда логистик регрессия модели орқали баҳолаш AUC = 0,886 (Se 84,3%, Sp 82,7%) гача оширди. Δ Fetuin-A $\geq +350$ нг/мл ва Δ TLR4 $\leq -3,5$ нг/мл чегаравий қийматларининг биргаликда баҳоланиши EULAR «яхши жавоб» ва ремиссияни AUC = 0,914 (Se 87,2%, Sp 85,4%) билан башоратлади – бу клиник амалиётда «ажойиб» даражадаги диагностик-прогностик имкониятни намоён қилди.

Адеметионин таъсирининг патогенетик механизмлари. Адеметионин (S-аденозил-L-метионин) организмда метионин ва АТФ иштирокида MAT1A/MAT2A ферменти ёрдамида синтезланади ва ҳужайра ичида метил гуруҳнинг универсал донори вазифасини бажаради: барча трансметилланиш реакцияларининг қарийб 95% и айнан S-AdoMe ҳисобидан амалга оширилади. Метил гуруҳни бериб бўлгач, S-AdoMe S-аденозил-гомоцистеинга (SAH) айланади, кейин эса гомоцистеин ҳосил қилиб, ундан транссульфурация йўли орқали цистеин ва глутатион (GSH) синтезланади – ҳужайраларнинг асосий эндоген антиоксидант захираси шу йўл билан қайта тикланади. Шу боис РА каби сурункали оксидатив зўриқиш ҳолатида ҳужайра ичи GSH захираларини тиклаш адеметионин таъсирининг асосий метаболик жиҳати сифатида юзага чиқади ва тадқиқотимизда қайд этилган IL-1 β , IL-6, TNF- α сатҳларининг кучлироқ камайишини изоҳлайди. Эпигенетик жиҳатдан S-AdoMe ДНК-метилтрансферазалар (DNMT1, DNMT3A/3B) ва гистон-метилтрансферазалар (EZH2, G9a, SUV39H1) учун субстрат таъминлаш орқали NF- κ B (RELA), TLR4, TNF- α , IL-6 ҳамда MMP-9 генларининг промотор соҳаларидаги CpG-оролчаларда қайта метилланишни юзага келтиради ва уларнинг экспрессиясини камайтиради. Бу натижа TLR4 нинг 41,15–46,63% га камайишига молекуляр шарҳ беради [6, 10].

Хулоса. Ревматоид артрит билан касалланган беморларда қон зардобидеги Fetuin-A миқдорининг назорат гуруҳига нисбатан 2,08 баробар пасайиши, TLR4 экспрессиясининг 2,33 баробар ошиши ва улар ўртасида Чеддок шкаласи бўйича «сезиларли» манфий корреляция ($r_{xy} = -0,624$; $p < 0,001$) мавжудлиги ушбу маркерларни касалликнинг яллиғланиш фаоллиги, клиник шакли ва структуравий прогрессивланиш хавфини баҳолашда қўлланиладиган қўшимча клиник-диагностик ва прогностик мезон сифатида тавсия этиш имконини беради. «Паст Fetuin-A + юқори TLR4» биомаркер комбинациясининг ROC-таҳлил асосида ҳисобланган ишончлилиқ кўрсаткичи AUC = 0,886, динамик ўзгаришлар учун AUC = 0,914 ни ташкил этиб, унинг юқори башоратлаш қувватини намоён қилади. Анъанавий базис давоотерапияга адеметионин (400–800 мг/сут.) қўшилиши Fetuin-A миқдорини 1,74–1,95 баробар тиклаб, TLR4 ни 1,47–1,65 баробар пасайтириш, EULAR «яхши жавоб» ни 2,0–2,75 баробар ва ремиссия частотасини 8 баробаргача ошириш, шунингдек жигар синамалари, цитокин кўрсаткичлари ва ҳаёт сифатини сезиларли яхшилаш орқали РАни патогенетик асосда даволашнинг истиқболли йўналиши сифатида амалиётга жорий этилиши мумкин. Олинган маълумотлар «Fetuin-A – TLR4 – DAS28» мажмуавий мониторинг алгоритмининг клиник амалиётга тавсия этишга асос бўлади.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В. Динамика распространённости ревматических заболеваний в России за 2017–2021 гг. // Современная ревматология. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 78–85.
2. Балмасова И.П., Левентов В.А., Юшук Н.Д. Эпигенетические механизмы в патогенезе аутоиммунных заболеваний // Вестник РАМН. – 2019. – Т. 74, № 5. – С. 311–319.
3. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространённость ревматических заболеваний в России // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 1. – С. 32–39.
4. Шукурова Ф.Н. Клинико-патогенетические особенности ревматоидного артрита и пути оптимизации терапии. – Ташкент: ТМА, 2021. – 184 с.
5. Almutairi K., Nossent J., Preen D., Keen H., Inderjeeth C. The global prevalence of rheumatoid arthritis: A meta-analysis based on a systematic review // Rheumatology International. – 2021. – Vol. 41, № 5. – P. 863–877.

6. Anstee Q.M., Day C.P. S-Adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility // *Journal of Hepatology*. – 2012. – Vol. 57, № 5. – P. 1097–1109.
7. Ara A., Ahmed K.A., Xiang J. Methylation of TNF- α -promoting CpG sites by S-adenosylmethionine in macrophages // *Immunology*. – 2008. – Vol. 125, № 1. – P. 63–73.
8. Arleevskaya M.I., Larionova R.V., Brooks W.H., Bettacchioli E., Renaudineau Y. Toll-like receptors, infections, and rheumatoid arthritis // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2020. – Vol. 58, № 2. – P. 172–181.
9. Avouac J., Gossec L., Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: A systematic literature review // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2006. – Vol. 65, № 7. – P. 845–851.
10. Choy E. Understanding the dynamics: Pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2012. – Vol. 51, Suppl. 5. – P. v3–v11.
11. Cross M., Smith E., Hoy D., et al. The global burden of rheumatoid arthritis: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73, № 7. – P. 1316–1322.
12. Di Lorenzo C., Vitale M., Ferraris D., et al. Fetuin-A as a multifunctional hepatokine: Implications in immune-metabolic disorders // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, № 4. – P. 1452.
13. Laurindo L.F., Barbalho S.M., Guiguer É.L., et al. Fetuin-A: An adipokine with biological implications in metabolic and inflammatory diseases // *Cells*. – 2022. – Vol. 11, № 12. – P. 1924.
14. Sari I., Solmaz D., Senturk B., et al. Reduced serum fetuin-A levels in rheumatoid arthritis: Correlation with disease activity and bone destruction // *Modern Rheumatology*. – 2020. – Vol. 30, № 3. – P. 471–476.
15. Smolen J.S., Aletaha D., Barton A., et al. Rheumatoid arthritis (Primer) // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2018. – Vol. 4. – Art. 18001.