UO'K: 616.72-002.77:577.112

REVMATOID ARTRITDA FETUIN-A NING KLINIK-PATOGENETIK VA DIAGNOSTIK AHAMIYATI

Normatova K.Sh. Shukurova F.N.
Toshkent davlat tibbiyot universiteti, O'zbekiston.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕТУИНА-А ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Норматова К. Ш., Шукурова Ф. Н.
Ташкентский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан.

CLINICAL, PATHOGENETIC, AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF FETUIN-A IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Normatova K.Sh. Shukurova F.N.
Tashkent State Medical University, Republic of Uzbekistan.

Annotatsiya. *Revmatoid artrit (RA) surunkali tizimli autoimmun yallig'lanish kasalligi bo'lib, bo'g'imlarning destruktiv shikastlanishi va funksional yetishmovchilik bilan kechadi. So'nggi yillarda RA patogenezida immun mexanizmlar bilan bir qatorda metabolik va gepatik boshqaruv tizimlarning ham muhim o'rni aniqlanmoqda. Ushbu maqolada jigar tomonidan sintezlanadigan muhim gepatokin – fetuin-A ning revmatoid artritdagi klinik, patogenetik va diagnostik ahamiyati tahlil qilindi. Adabiyotlar va klinik tadqiqotlar natijalari fetuin-A darajasining kasallik faolligi (DAS28), immunologik agressivlik, bo'g'im destruksiyasi hamda RA bilan bog'liq ikkilamchi osteoporoz bilan chambarchas bog'liq ekanini ko'rsatdi. Fetuin-A revmatoid artritda immun-metabolik buzilishlarni aks ettiruvchi istiqbolli biomarker sifatida baholandi.*

Kalit so'zlar: *revmatoid artrit, fetuin-A, gepatokinlar, yallig'lanish, DAS28, osteoporoz.*

Аннотация. *Ревматоидный артрит (РА) - хроническое системное аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся деструктивным поражением суставов и функциональной недостаточностью. В последние годы установлено, что в патогенезе РА наряду с иммунными механизмами важную роль играют метаболическая и гепатическая регуляторные системы. В данной статье проанализировано клиническое, патогенетическое и диагностическое значение важного гепатокина - фетуина-А, синтезируемого печенью, при ревматоидном артрите. Результаты литературных и клинических исследований показали, что уровень фетуина-А тесно связан с активностью заболевания (DAS28), иммунологической агрессивностью, деструкцией суставов и вторичным остеопорозом, связанным с РА. Фетуин-А был оценен как перспективный биомаркер, отражающий иммуно-метаболические нарушения при ревматоидном артрите.*

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, фетуин-А, гепатокины, воспаление, DAS28, остеопороз.*

Abstract. *Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune inflammatory disease characterised by destructive joint involvement and functional deficiency. In recent years, along with immune mechanisms, the important role of metabolic and hepatic regulatory systems in the pathogenesis of RA has been established. In this article, the clinical, pathogenetic, and diagnostic significance of the important hepatocin - fetuin-A, synthesized by the liver, in rheumatoid arthritis was analyzed. The results of literature and clinical studies have shown that the level of fetuin-A is closely related to disease activity (DAS28), immunological aggressiveness, joint destruction, and secondary osteoporosis associated with RA. Fetuin-A was assessed as a promising biomarker reflecting immunometabolic disorders in rheumatoid arthritis.*

Keywords: *rheumatoid arthritis, fetuin-A, hepatokines, inflammation, DAS28, osteoporosis.*

Revmatoid artrit revmatologiya amaliyotida eng muhim ijtimoiy-tibbiy muammolardan biri hisoblanadi. Kasallik surunkali kechishi, barqaror yallig'lanish va bo'g'imlarning destruktiv shikastlanishi bilan bemorlarning mehnatga layoqatini pasaytiradi.

So'nggi yillarda RA patogenezida nafaqat adaptiv immunitet buzilishlari, balki tug'ma immun mexanizmlar, metabolik disbalans va jigar tomonidan sintezlanadigan regulyator oqsillar — gepatokinlarning o'rni ham aniqlanmoqda. Shu jihatdan fetuin-A alohida qiziqish uyg'otadi.

Tadqiqot maqsadi. Revmatoid artritda fetuin-A ning klinik, patogenetik va diagnostik ahamiyatini zamonaviy adabiyotlar asosida tahlil qilish.

Materiallar va usullar. Ilmiy ish doirasida xorijiy manbalar asosida tahliliy adabiyotlar sharhi o'tkazildi. Revmatoid artrit va fetuin-A o'rtasidagi bog'liqlikni o'rgangan klinik va eksperimental tadqiqotlar natijalari umumlashtirildi.

Muhokama va natijalar. Revmatoid artrit (RA) surunkali tizimli autoimmun yallig'lanish kasalligi bo'lib, sinovial bo'g'imlarning progressiv destruksiyasi, bo'g'imdan tashqari ko'p tizimli zararlanishlar hamda barqaror funksional yetishmovchilik bilan tavsiflanadi. Kasallikning surunkali va nazorat qilish qiyin bo'lgan kechishi bemorlarning erta mehnatga layoqatsizlanishi va nogironlik darajasining oshishiga olib kelib, RA ni revmatologiya amaliyotida eng muhim ijtimoiy-tibbiy muammolardan biriga aylantiradi [1,2]. Epidemiologik tadqiqotlarga ko'ra, RA aholining 0,5–1,0 % ida uchraydi va ayollarda erkaklarga nisbatan 2–3 barobar ko'proq qayd etiladi, bu esa kasallik patogenezida gormonal va immun-regulyator mexanizmlarning ahamiyatini ko'rsatadi [3,4].

An'anaviy patogenetik konsepsiyalarda RA asosan adaptiv immunitetning buzilishi, autoreaktiv T- va B-limfotsitlarning faollashuvi hamda revmatoid faktor va ACCP kabi autoantitanachalarning hosil bo'lishi bilan izohlangan [3]. Biroq so'nggi yillarda o'tkazilgan fundamental va translatsion tadqiqotlar RA patogenezida tug'ma immunitet mexanizmlari, xususan Toll-like receptor

(TLR) signal yo‘llari, shuningdek metabolik disbalans va gepatik kelib chiqishga ega regulyator mediatorlarning muhim rol o‘ynashini ko‘rsatdi [4,5].

Mazkur ma’lumotlar RA ni faqat autoimmun yallig‘lanish kasalligi sifatida emas, balki immun javob, metabolik regulyatsiya va to‘qima destruksiyasi o‘rtasidagi murakkab o‘zaro ta’sirlar natijasida shakllanadigan immun-metabolik destruktiv sindrom sifatida talqin qilish imkonini beradi [5,6]. Aynan shu konseptual yondashuv jigar tomonidan sintezlanadigan gepatokinlarning, jumladan fetuin-A ning, RA patogenezidagi o‘rnini chuqur o‘rganish zaruratini asoslaydi.

1. Gepatokinlar va fetuin-A: biologik va patogenetik ahamiyati

So‘nggi yillarda immun-yallig‘lanish kasalliklari patogenezini o‘rganishda metabolik va gepatik regulyator tizimlarning roli tobora ko‘proq e’tirof etilmoqda. Shu nuqtai nazardan, gepatokinlar asosan gepatotsitlarda sintezlanadigan va tizimli metabolik hamda immun jarayonlarga masofadan ta’sir ko‘rsatuvchi biologik faol oqsillar — surunkali yallig‘lanish bilan kechuvchi kasalliklarning patogenezida muhim integrativ vositachilar sifatida qaralmoqda [7].

Gepatokinlar organizmda immun javob, energiya almashinuvi, lipid va mineral metabolizmi o‘rtasidagi murakkab o‘zaro bog‘liqlikni ta’minlaydi. Surunkali yallig‘lanish sharoitida gepatik oqsil sintezi qayta dasturlanib, ayrim gepatokinlarning ishlab chiqarilishi kuchayadi, boshqalarining esa (negativ o‘tkir faza oqsillari) sintezi susayadi [13]. Ushbu jarayonlar immun faollik va metabolik disbalans o‘rtasidagi uzviy aloqani aks ettiradi.

Fetuin-A (α2-Heremans–Schmid glikoproteini) gepatokinlarning eng muhim vakillaridan biri bo‘lib, asosan jigar tomonidan sintezlanadi va qon zardobida yuqori konsentratsiyada aniqlanadi. Fetuin-A o‘tkir faza javobining negativ oqsili hisoblanadi, ya’ni TNF-α, IL-6 va IL-1β kabi yallig’lanish oldi sitokinlar ta’sirida uning sintezi pasayadi [13]. Shu sababli fetuin-A darajasining kamayishi surunkali yallig‘lanishning metabolik ifodasi sifatida baholanadi.

Biologik jihatdan fetuin-A ko‘p qirrali funksiyalarga ega. U kalsiy-fosfat komplekslarini bog‘lab, ektopik kalsifikatsiyani cheklaydi, suyak to‘qimasida mineralizatsiya jarayonlarini tartibga soladi hamda TGF-β va SMZ signal yo‘llari orqali osteoblast va osteoklast faolligi muvozanatini saqlashda ishtirok etadi [11]. Bundan tashqari, fetuin-A hujayra membranalarining barqarorligini ta’minlab, immun hujayralarning haddan tashqari faollashuvini cheklovchi regulyator sifatida ham qaraladi [12].

2. Revmatoid artritda fetuin-A darajasi

So‘nggi eksperimental tadqiqotlar fetuin-A ning tug‘ma immunitet mexanizmlari bilan, xususan Toll-like receptor 4 (TLR4) orqali amalga oshadigan signal yo‘llari bilan funksional bog‘liqligini ko‘rsatdi. Fetuin-A normal sharoitda TLR4–NF-κB signal kaskadini tormozlovchi endogen modulyator sifatida ishtirok etadi. Uning yetishmovchiligi esa NF-κB faolligining ortishi va proinflamator sitokinlar ishlab chiqarilishining kuchayishiga olib keladi [13].

Mazkur mexanizmlar fetuin-A ni revmatoid artrit patogenezida alohida ahamiyatga ega molekula sifatida ko‘rsatadi. Surunkali yallig‘lanish sharoitida fetuin-A sintezining pasayishi immun faollikni yanada kuchaytirib, suyak-tog‘ay destruksiyasi va osteoimmunologik buzilishlarning rivojlanishiga sharoit yaratadi. Shu sababli fetuin-A ni RA da immun, metabolik va strukturaviy jarayonlarni birlashtiruvchi markaziy patogenetik bo‘g‘in sifatida baholash ilmiy jihatdan asosli hisoblanadi [9].

So‘nggi yillarda fetuin-A ning surunkali yallig‘lanish kasalliklaridagi o‘rni faol o‘rganilmoqda va klinik tadqiqotlar ushbu gepatokinning revmatoid artritda sezilarli darajada o‘zgarishini ko‘rsatmoqda. Ko‘plab mustaqil tadqiqotlar RA bilan og‘rigan bemorlarda fetuin-A ning zardob darajasi sog‘lom shaxslarga nisbatan ishonchli ravishda past ekanini tasdiqlaydi [14,15].

Papichev va hammualliflar tomonidan o‘tkazilgan klinik tadqiqotda RA bemorlarida fetuin-A ning o‘rtacha zardob konsentratsiyasi 765,67±120,66 mkg/ml ni tashkil etib, nazorat guruhidagi 812,95±76,20 mkg/ml ko‘rsatkichga nisbatan statistik jihatdan ishonchli past bo‘lgan ($p<0,05$) [15]. Ushbu natija fetuin-A ning RA uchun xos laborator o‘zgarishlardan biri ekanini ko‘rsatadi.

Mualliflar tomonidan fetuin-A ning fiziologik diapazoni (M±2σ) 653,55–972,19 mkg/ml etib belgilangan bo‘lib, ushbu chegaradan past ko‘rsatkichlar asosan kasallikning og‘ir va tez progressiv shakllarida qayd etilgan [15,16]. Bu holat fetuin-A darajasining nafaqat diagnostik, balki klinik-prognostik ahamiyatga ega ekanini ko‘rsatadi.

Boshqa klinik kuzatuvlarda ham shunga o‘xshash natijalar olingan. Sag va hammualliflar RA bemorlarida fetuin-A darajasi pasayishi yallig‘lanish faolligi va o‘tkir faza ko‘rsatkichlari bilan bog‘liqligini aniqlagan [17]. Shuningdek, meta-tahlil natijalari fetuin-A ning revmatik kasalliklar, jumladan RA da barqaror ravishda kamayishini va uning yallig‘lanish markerlari bilan teskari bog‘liqligini tasdiqlaydi [17,18].

Muhim jihati shundaki, fetuin-A darajasining pasayishi faqat yallig‘lanishning ikkilamchi oqibati sifatida emas, balki surunkali yallig‘lanish sharoitida gepatik metabolik javobning qayta dasturlanishini aks ettiruvchi patogenetik jarayon sifatida qaralmoqda [8]. TNF-α, IL-6 va IL-1β kabi proinflamator sitokinlar ta’sirida fetuin-A sintezining bostirilishi RA da immun-metabolik muvozanatning buzilishiga olib keladi.

Shu tariqa, mavjud klinik dalillar fetuin-A ning revmatoid artritda barqaror pasayishini va uning kasallikning mavjudligi hamda kechish og‘irligi bilan bog‘liqligini ko‘rsatadi. Ushbu holat fetuin-A ni RA da immun-metabolik holatni aks ettiruvchi laborator biomarker sifatida baholash uchun ilmiy asos yaratadi.

Revmatoid artritning klinik kechishi va uzoq muddatli prognozini belgilovchi asosiy omillardan biri immunologik agressivlik darajasi bo‘lib, u asosan siklik sitrullinlangan peptidlarga qarshi antitanachalar (ACCP) va revmatoid omil (RO) mavjudligi bilan tavsiflanadi. ACCP musbatlik revmatoid artritning og‘ir, eroziyali va tez progressiv shakllari bilan chambarchas bog‘liq bo‘lib, bo‘g‘im destruksiyasining mustaqil prognostik prediktori sifatida e’tirof etilgan [1,2].

Klinik tadqiqotlar natijalari fetuin-A darajasining RA ning immunologik agressivligi bilan bevosita bog‘liqligini ko‘rsatadi. Xususan, ACCP musbat bemorlarda fetuin-A ning zardob darajasi ACCP manfiy bemorlarga nisbatan sezilarli darajada past bo‘lishi aniqlangan [14,15]. Ushbu holat ayniqsa III–IV rentgenologik bosqich, eroziyali jarayon va yuqori funksional sinf bilan kechuvchi RA holatlarida yaqqol namoyon bo‘ladi [15,16].

Immunopatogenetik nuqtai nazardan, fetuin-A ning pasayishi autoimmun javobning kuchayishi bilan izohlanadi. ACCP musbat RA da sitrullinatsiya jarayonlarining faollashuvi, NETosis kuchayishi hamda autoreaktiv T- va B-limfotsitlar javobining ortishi kuzatiladi [20]. Fetuin-A

normal sharoitda tug‘ma immunitetning Toll-like receptor 4 (TLR4) orqali amalga oshadigan signal yo‘llarini modulyatsiya qilib, NF-κB faollashuvini cheklovchi endogen regulyator vazifasini bajaradi. Uning yetishmovchiligi ushbu nazorat mexanizmlarining buzilishiga olib kelib, yallig’lanish oldi sitokinlar ishlab chiqarilishini kuchaytiradi [13,20].

Shuningdek, fetuin-A darajasining pastligi RA ning klinik va strukturaviy og‘irligi bilan ham mos keladi. ACCP musbat va fetuin-A darajasi past bo‘lgan bemorlarda bo‘g‘im destruksiyasi tezroq rivojlanadi, eroziyalar soni ortadi va funksional yetishmovchilik chuqurlashadi [15,25]. Bu holat fetuin-A ni RA da immunologik agressivlik, destruktiv jarayonlar va kasallik prognozini birlashtiruvchi integrativ laborator biomarker sifatida baholash imkonini beradi.

Shu tariqa, fetuin-A va anti-CCP o‘rtasidagi o‘zaro bog‘liqlik revmatoid artrit patogenezida immun va metabolik mexanizmlar uzviy integratsiyalashganini ko‘rsatadi. ACCP musbatlik fonida fetuin-A darajasining pasayishi RA ning og‘ir va tez progressiv kechishini aks ettiruvchi noqulay prognostik belgilar kombinatsiyasini shakllantiradi. Ushbu kombinatsiyani klinik amaliyotda qo‘llash yuqori xavf guruhidagi bemorlarni erta aniqlash va individual davolash strategiyalarini tanlash imkonini beradi [21,1].

Revmatoid artritning muhim klinik-patogenetik xususiyatlaridan biri bo‘g‘imlarning destruktiv shikastlanishi va suyak metabolizmining buzilishi hisoblanadi. Surunkali yallig‘lanish fonida tog‘ay va subxondral suyakning eroziyasi, shuningdek umumiy suyak mineral zichligining (SMZ) pasayishi RA bilan og‘rigan bemorlarda erta va tez-tez rivojlanadigan asorat — ikkilamchi osteoporozga olib keladi [1,2].

So‘nggi yillarda olib borilgan tadqiqotlar fetuin-A ning suyak metabolizmini tartibga soluvchi muhim molekula ekanini ko‘rsatdi. Fetuin-A kalsiy-fosfat komplekslarini bog‘lash orqali ektopik kalsifikatsiyani cheklaydi hamda suyak to‘qimasida mineralizatsiya jarayonlarining fiziologik muvozanatini saqlashda ishtirok etadi [22,23]. Shu bilan birga, u TGF-β va BMP signal yo‘llari orqali osteoblast va osteoklast faolligini muvozanatlashtiruvchi regulyator sifatida ham qaraladi [10,11].

Klinik tadqiqotlar natijalari revmatoid artritli bemorlarda fetuin-A darajasining pasayishi suyak destruksiyasi va SMZ ning kamayishi bilan chambarchas bog‘liq ekanini ko‘rsatadi. Papichev va hammualliflar tomonidan o‘tkazilgan tadqiqotlarda fetuin-A darajasi past bo‘lgan RA bemorlarida son suyagi va umurtqa pog‘onasida suyak mineral zichligi sezilarli darajada kamaygani aniqlangan [16,23]. Ushbu holat fetuin-A ning suyak to‘qimasini himoyalovchi ta’sirining susayishi bilan izohlanadi.

Patogenetik jihatdan, fetuin-A yetishmovchiligi osteoimmunologik muvozanatning buzilishiga olib keladi. Surunkali yallig‘lanish sharoitida TNF-α, IL-6 va IL-1β kabi sitokinlar osteoklastogenezni kuchaytirib, suyak rezorbsiyasini tezlashtiradi. Fetuin-A ning pasayishi ushbu jarayonlarni tormozlovchi mexanizmlarning zaiflashishiga olib kelib, osteoklast faolligining ustunlashuvi va osteoblast faolligining susayishini ta’minlaydi [24,25].

Bundan tashqari, RA bilan og‘rigan bemorlarda glyukokortikoid terapiyasining uzoq muddat qo‘llanilishi ham suyak metabolizmini salbiy ta’sirga uchratadi. Fetuin-A darajasining pastligi ushbu dori vositalarining osteopenik ta’sirini yanada kuchaytirishi mumkin, bu esa yuqori sinish xavfi bilan kechuvchi osteoporoz rivojlanishiga olib keladi [26].

Shu tariqa, fetuin-A ning pasayishi revmatoid artritda nafaqat yallig‘lanish faolligi va immunologik agressivlikni, balki suyak destruksiyasi va ikkilamchi osteoporoz rivojlanish xavfini ham aks ettiruvchi muhim patogenetik ko‘rsatkich sifatida baholanishi mumkin. [22,23]. Fetuin-A ni RA bilan og‘rigan bemorlarda suyak holatini kompleks baholashda qo‘shimcha laborator marker sifatida qo‘llash klinik jihatdan maqsadga muvofiqdir.

3. Fetuin-A ning revmatoid artrit patogenezidagi markaziy mexanizmlardagi o‘rni (TLR4–NF-κB o‘qi)

So‘nggi yillarda o‘tkazilgan eksperimental va klinik tadqiqotlar fetuin-A ning tug‘ma immunitet mexanizmlari bilan, xususan Toll-like receptor 4 (TLR4) orqali amalga oshadigan signal yo‘llari bilan funksional bog‘liqligini ishonchli tarzda ko‘rsatmoqda [13,27]. TLR4 tug‘ma immunitetning asosiy retseptorlaridan biri bo‘lib, u mikrobial lipopolisaxaridlar (LPS), shuningdek endogen zarar signallari (DAMPs) orqali faollashadi va yallig‘lanish kaskadining markaziy regulyatori hisoblanadi [13,27].

Normal fiziologik sharoitda fetuin-A TLR4–NF-κB signal yo‘lining faolligini cheklovchi endogen modulyator sifatida ishtirok etadi. U TLR4 bilan bog‘liq ligandlar va hujayra membranasi o‘rtasidagi o‘zaro ta’sirni susaytirib, NF-κB ning yadrogacha translokatsiyasini tormozlaydi hamda proinflamator sitokinlar — TNF-α, IL-6 va IL-1β ishlab chiqarilishini chegaralaydi [8,9].

Biroq revmatoid artritda surunkali yallig‘lanish sharoitida ushbu himoya mexanizmi izdan chiqadi. TNF-α va IL-6 ning uzoq muddat yuqori konsentratsiyalari jigar tomonidan sintezlanadigan negativ o‘tkir faza oqsillari, jumladan fetuin-A ishlab chiqarilishini bostiradi [6]. Natijada fetuin-A yetishmovchiligi yuzaga kelib, TLR4–NF-κB signal yo‘lining nazoratsiz faollashuvi sodir bo‘ladi.

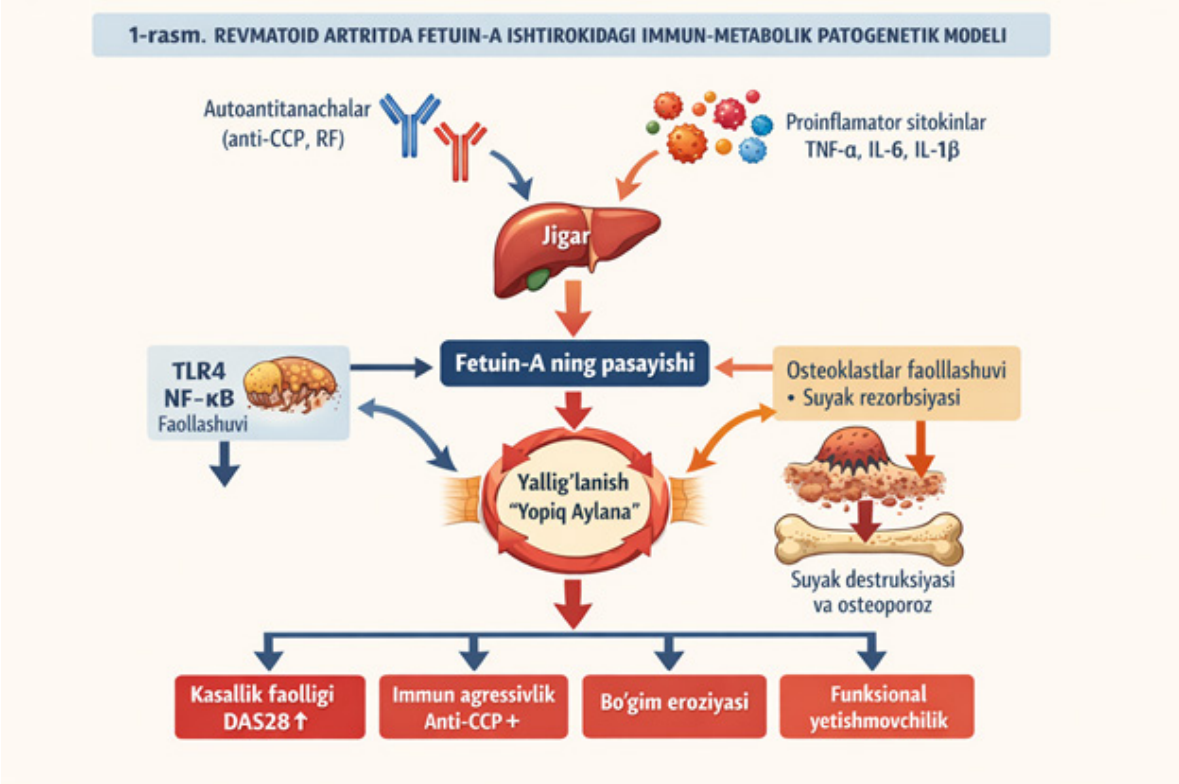
Ushbu holat RA patogenezida “yopiq yallig‘lanish aylanası” (self-perpetuating inflammatory loop) shakllanishiga olib keladi. Ya’ni:

1. fetuin-A darajasining pasayishi TLR4 faollashuvini kuchaytiradi;
2. NF-κB orqali proinflamator sitokinlar ishlab chiqarilishi ortadi;
3. sitokinlar jigar funksiyasini yana-da bostirib, fetuin-A sintezini yanada kamaytiradi;
4. yallig‘lanish jarayoni o‘z-o‘zini qo‘llab-quvvatlovchi holatga o‘tadi.

Mazkur mexanizm RA da yallig‘lanishning surunkali, terapiyaga nisbatan rezistent va progressiv kechishini patogenetik jihatdan izohlab beradi [4,21].

Bundan tashqari, fetuin-A yetishmovchiligi faqat yallig‘lanish kaskadini kuchaytirish bilan cheklanmay, osteoimmunologik muvozanatga ham salbiy ta’sir ko‘rsatadi. NF-κB faollashuvi RANKL ekspressiyasini kuchaytirib, osteoklastogenezni rag‘batlantiradi va bo‘g‘im destruksiyasi hamda suyak rezorbsiyasini tezlashtiradi [24]. Shu sababli fetuin-A ning pasayishi RA da yallig‘lanish va suyak destruksiyasi o‘rtasidagi patogenetik ko‘prik sifatida qaraladi.

Shu tariqa, fetuin-A ning TLR4–NF-κB signal yo‘llari orqali amalga oshadigan regulyator roli uni revmatoid artrit patogenezida markaziy immun-metabolik modulyator sifatida baholash imkonini beradi. Fetuin-A yetishmovchiligi RA da nafaqat yallig‘lanishning kuchayishini, balki uning surunkali davom etishini, destruktiv jarayonlarning tezlashishini va kasallikning noqulay prognozini belgilovchi muhim patogenetik omil hisoblanadi.



1-rasm.

Taklif etilgan patogenetik sxema revmatoid artritda fetuin-A ning immun va metabolik mexanizmlarni birlashtiruvchi markaziy regulyator bo‘g‘in ekanini ko‘rsatadi. Fetuin-A yetishmovchiligi tug‘ma immunitetning TLR4–NF-κB signal yo‘llari orqali faollashuvini kuchaytirib, yallig‘lanish jarayonining surunkali davom etishini ta’minlaydi hamda suyak destruksiyasi va ikkilamchi osteoporoz rivojlanishiga olib keladi.

Mazkur tadqiqot va adabiyotlar tahlili revmatoid artritni (RA) patogenezini kengroq biologik kontekstda talqin qilish zarurligini ko‘rsatadi. Olingan dalillar RA ni faqat adaptiv autoimmun yallig‘lanish kasalligi sifatida emas, balki immun, metabolik va suyak-tog‘ay destruktiv mexanizmlar uzviy integratsiyalashgan immun-metabolik destruktiv sindrom sifatida baholash ilmiy jihatdan asosli ekanini tasdiqlaydi.

Ushbu konsepsiya doirasida jigar tomonidan sintezlanadigan gepatokin — fetuin-A ning roli alohida ahamiyat kasb etadi. Klinik va patogenetik tahlillar fetuin-A darajasining revmatoid artritda barqaror pasayishini hamda uning kasallik faolligi (DAS28), yallig‘lanish markerlari (CRO, EChT), immunologik agressivlik (ACCP musbatlik), bo‘g‘im destruksiyasi va RA bilan bog‘liq ikkilamchi osteoporoz bilan chambarchas bog‘liqligini ko‘rsatdi. Fetuin-A ning pasayishi surunkali yallig‘lanish sharoitida gepatik javobning qayta dasturlanishi va tug‘ma immunitetning TLR4–NF-κB signal yo‘llari orqali nazoratsiz faollashuvi bilan patogenetik jihatdan izohlanadi.

Muhim jihati shundaki, fetuin-A nafaqat yallig‘lanishning oqibati, balki RA da yallig‘lanishning davomiyligi, immun agressivlik va suyak destruksiyasini qo‘llab-quvvatlovchi faol regulyator bo‘g‘in sifatida namoyon bo‘ladi. Fetuin-A yetishmovchiligi sharoitida “yopiq yallig‘lanish aylanasi” shakllanib, kasallikning og‘ir, tez progressiv va terapiyaga nisbatan rezistent kechishini ta’minlaydi.

Shu nuqtai nazardan, fetuin-A ni revmatoid artritda integrativ immun-metabolik biomarker sifatida baholash mumkin. Uning zardobdagi darajasini aniqlash klassik yallig‘lanish markerlarini to‘ldiradi, kasallik faolligi va prognozini yanada aniqroq baholash imkonini beradi hamda yuqori xavf guruhidagi bemorlarni erta aniqlashga xizmat qiladi.

4. Xulosalar, ilmiy va klinik istiqbollar

Tahlil qilingan adabiyotlar asosida quyidagi xulosalar shakllantirildi:

– Revmatoid artritda fetuin-A darajasi ishonchli pasayadi.

– Fetuin-A kasallik faolligi va immunologik agressivlik bilan bog‘liq.

– Past fetuin-A darajasi suyak destruksiyasi va osteoporoz xavfi bilan assotsiatsiyalangan.

– Fetuin-A RA da istiqbolli immun-metabolik biomarker sifatida qo‘llanishi mumkin.

Kelgusida fetuin-A ning revmatoid artrit patogenezidagi molekulyar mexanizmlarini yanada chuqur o‘rganish, xususan uning biologik terapiya (TNF-α, IL-6 ingibitorlari) fonida dinamik o‘zgarishini baholash muhim ilmiy ahamiyatga ega. Shuningdek, fetuin-A ni kasallik kechishini prognozlash, suyak destruksiyasi va osteoporoz xavfini baholashda mustaqil biomarker sifatida qo‘llash imkoniyatlarini aniqlash bo‘yicha prospektiv va ko‘p markazli tadqiqotlar o‘tkazish maqsadga muvofiqdir.

Umuman olganda, fetuin-A revmatoid artritda immun yallig‘lanish, metabolik disbalans va suyak destruksiyasini birlashtiruvchi markaziy patogenetik bo‘g‘in bo‘lib, uni klinik amaliyotga joriy etish RA ni monitoring qilish va individual davolash strategiyalarini takomillashtirish uchun yangi imkoniyatlar yaratadi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Akira S., Takeda K. Toll-like receptor signalling. Nat Rev Immunol. 2004;4:499–511.

2. Aletaha D., Smolen J.S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. BMJ. 2018;363:k4550.

3. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. Lancet. 2018;391:238–248.

4. Cross M., Smith E., Hoy D., et al. The global burden

of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2014;73(7):1316–1322.

5. Di Lorenzo B., et al. Circulating fetuin-A concentrations in rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Invest. 2024.

6. Firestein G.S., McInnes I.B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. Immunity. 2017;46(2):183–196.

7. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006;444(7121):860–867.

8. Jahnen-Dechent W., Heiss A., Schafer C. Fetuin-A regulation of mineralization. Calcif Tissue Int. 2011;88:97–109.

9. Khandpur R., Carmona-Rivera C., Vivekanandan-Giri A., et al. NETosis and rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2013;9(11):613–620.

10. Khovidhunkit W., Kim M.S., Memon R.A., et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism. J Lipid Res. 2004;45:1169–1196.

11. Komsa-Penkova R., et al. Fetuin-A as an anti-inflammatory mediator. J Biomed Clin Res. 2014;7:1–7.

12. Li W., Zhu S., Li J., et al. Fetuin-A inhibits Toll-like receptor 4-mediated inflammatory signaling. Mol Cell Endocrinol. 2011;343(1–2):51–60.

13. McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2011;365(23):2205–2219.

14. Pal D., Dasgupta S. Fetuin-A and inflammation: a review. Clin Chim Acta. 2014;433:197–205.

15. Raterman H.G., Lems W.F. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: pathogenesis and management. Arthritis Res Ther. 2019;21:2.

16. Sag S., Koseoglu M., Kaya E., et al. Fetuin-A levels in rheumatoid arthritis and their association with inflammation. Cytokine. 2016;83:51–56.

17. Schafer C., Heiss A., Schwarz A., et al. The serum protein α2-Heremans–Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. J Clin Invest. 2003;112:357–366.

18. Schett G. Bone marrow edema. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):433–435.

19. Schett G., Gravallese E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. Nat Rev Rheumatol. 2012;8:656–664.

20. Schett G., Neurath M.F. Resolution of chronic inflammatory disease. Nat Rev Immunol. 2018;18(3):193–204.

21. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2016;388(10055):2023–2038.

22. Stefan N., Häring H.U. The role of hepatokines in metabolism. Nat Rev Endocrinol. 2013;9:144–152.

23. van der Helm-van Mil A.H.M., Huizinga T.W.J. Advances in the genetics of rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2018;14(2):76–87.

24. Walsh M.C., Choi Y. Biology of the RANKL–RANK–OPG system in immunity, bone, and beyond. Immunity. 2014;40(4):517–530.

25. Papichev E.V., et al. Fetuin-A as a novel hepatokine in rheumatoid arthritis diagnostics. Klin Lab Diagn. 2018.

26. Papichev E.V., et al. Serum fetuin-A levels in patients with rheumatoid arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya. 2019.

27. Papichev E.V. Clinical and functional significance of fetuin-A in rheumatoid arthritis: PhD thesis. Volgograd; 2021.