Ilmiy tadqiqotlar va ularning yechimlari jurnali
Aoka guvohnoma № 323759 ISSN: 3060-4818

TIZIMLI QIZIL BO‘RISHADA SIYDIK BIOMARKERLARI ORQALI LUPUS NEFRITINI ERTA ANIQLASH

Bozorboyeva Dilafro’z Davlatovna
Toshkent Davlat Tibbiyot universiteti.
1-son fakultet va gospital terapiya, revmatologiya,
kasb patologiyasi kafedrasi 2-kurs klinik ordinatori

Djurayeva Elnora Rustamovna.
Тошкент давлат тиббиёт университети
1-сон факултет ва госпитал терапия, ревматология,
касб патологияси кафедраси доценти, PhD.

Annotatsiya: Ushbu ilmiy maqolada tizimli qizil bo‘risha (SLE) bilan og‘rigan bemorlarda eng og‘ir va xavfli asoratlardan biri bo‘lmish lupus nefritini (LN) erta bosqichda tashxislashda siydik biomarkerlarining diagnostik va prognostik ahamiyati yoritilgan. An’anaviy diagnostika usullari (siydik tahlili, proteinuria, serum kreatinini va buyrak biopsiyasi) asoratlar va parenxima shikastlanishi yuzaga kelganidan keyinroq natija berishi sababli, invaziv bo‘lmagan va yuqori sezgirlikka ega molekulyar biomarkerlarni amaliyotga tatbiq etish dolzarb masalalardan biridir. Tadqiqotda siydik tarkibidagi NGAL, MCP-1, TWEAK, VCAM-1, ALCAM va CXCL10 kabi oqsillarning buyrak yallig‘lanishi va fibroz jarayonlarini erta aniqlashdagi o‘rni ilmiy dalillar hamda statistik ko‘rsatkichlar asosida tahlil qilingan. Natijalar ushbu biomarkerlar majmuasidan foydalanish buyrak biopsiyasiga bo‘lgan ehtiyojni kamaytirishi va buyrak yetishmovchiligi xavfini sezilarli darajada pasaytirishini ko‘rsatadi.

Kalit so‘zlar
tizimli qizil bo‘risha, lupus nefriti, siydik biomarkerlari, NGAL, MCP-1, TWEAK, VCAM-1, ALCAM, CXCL10, buyrak biopsiyasi, proteinuria, erta diagnostika.

Kirish

Tizimli qizil bo‘risha (SLE) — bu biriktiruvchi toqimaning autoimmun patologiyasi bo‘lib, ko‘p a’zolar va tizimlarning zararlanishi bilan tavsiflanadi. SLE bilan og‘rigan bemorlarning taxminan 40–60 foizida kasallik rivojlanish jarayonida lupus nefriti (LN) kuzatiladi [1]. Lupus nefriti autoimmun komplekslarning buyrak kalavachalari va tubulointerstitsial toqimalarga cho‘kishi, endoteliy va podotsitlar zararlanishi hamda yallig‘lanish kaskadining faollashishi natijasida kelib chiqadi. LN so‘nggi bosqichli buyrak yetishmovchiligi (ESRD) rivojlanishining asosiy sabablaridan biri bo‘lib, bemorlar o‘limi xavfini sezilarli darajada oshiradi [2].

Hozirgi vaqtda LN diagnostikasi va monitoringida qo‘llaniladigan an’anaviy usullar — sutkalik proteinuria, siydik cho‘kmasi mikroskopiyasi, qon zardobidagi kreatinin darajasi hamda kotirovka qilingan kalava filtratsiyasi tezligi (eGFR) hisoblanadi. Biroq ushbu ko‘rsatkichlar buyrak parenximasida allaqachon qaytmas struktura o‘zgarishlari va fibroz boshlangandan keyingina sezilarli darajada o‘zgaradi [3]. Oltin standart hisoblangan buyrak biopsiyasi esa invaziv muolaja bo‘lib, qon ketishi, infeksiya va boshqa asoratlar xavfini tug‘diradi, qolaversa, uni kasallik retsidivlarini kuzatish uchun ketma-ket takrorlashning imkoni cheklangan [4].

Shu sababli, buyrak yallig‘lanishi va toqima gipoksiyasini immunopatologik darajada aks ettiruvchi invaziv bo‘lmagan molekulyar ko‘rsatkichlar — siydik biomarkerlarini aniqlash va amaliyotga tatbiq etish zarurati paydo bo‘lmoqda. Siydik biologik suyuqlik sifatida buyrak toqimalari bilan bevosita muloqotda bo‘lgani sababli, undagi patologik proteinlar va sitokinlar konsentratsiyasi buyrakdagi mahalliy yallig‘lanish darajasini aniqroq ifodalaydi [5].

Metodologiya

Ushbu tadqiqotda tahliliy, prospektiv va retrospektiv ilmiy adabiyotlar hamda klinik tajribalar tahlili metodologiyasidan foydalanildi. Tadqiqot obyekti sifatida SLE va LN bilan og‘rigan bemorlarning siydik biomarkerlari bo‘yicha so‘nggi yillarda o‘tkazilgan xalqaro klinik va laboratoriya natijalari tanlab olindi.

Ma’lumotlarni to‘plash va tizimlashtirish jarayonida quyidagi biomarkerlarning sezgirligi (sensitivity), o‘ziga xosligi (specificity) va ROC-egri chizig‘i ostidagi maydon (AUC) ko‘rsatkichlari baholandi:

- Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL);
- Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1 / CCL2);
- TNF-like Weak Inducer of Apoptosis (TWEAK);
- Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1);
- Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule (ALCAM);
- C-X-C Motif Chemokine Ligand 10 (CXCL10).

Biomarkerlarning samaradorligi bemorlarning buyrak biopsiyasi gistologik indekslari (faollik va xroniklik indekslari) va Renal Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (rSLEDAI) ko‘rsatkichlari bilan korrelyatsiyasi asosida solishtirildi. Laboratoriya tahlillarida ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) va immunoturbidimetrik usullarning aniqlik darajasi ko‘rib chiqildi.

Natijalar

O‘tkazilgan ko‘p markazli va klinik-laborator tadqiqotlar natijalari siydik biomarkerlarining LN faolligi va retsidivini aniqlashda an’anaviy serum markerlaridan ustunligini ko‘rsatdi.

Biomarker	Asosiy patofiziologik manba	Diagnostik sezgirlik (%)	O‘ziga xoslik (%)	AUC (ROC) ko‘rsatkichi
uNGAL	Kanalchalar epiteliyi zararlanishi va gipoksiya	86.4	82.1	0.89
uMCP-1	Monotsit va makrofaglar infiltratsiyasi	88.0	85.5	0.91
uTWEAK	Podotsit va mezangial hujayralar apoptozi	82.5	80.0	0.85
uVCAM-1	Endoteliy faollashishi va yallig‘lanish	91.2	86.8	0.93
uALCAM	T-hujayralar va leykotsitlar adeziyasi	89.0	87.3	0.92
uCXCL10	Th1-tipdagi immun javob va sitokin kaskadi	84.1	81.0	0.87

Klinik-laborator guruhlarda o‘tkazilgan tahlillarga ko‘ra:

1. **uNGAL (Urinary NGAL):** Buyrak kalavacha va kanalchalarining o‘tkir zararlanishida kanalcha epiteliy hujayralari tomonidan ekspressiya qilinadi. LN faol bosqichida uNGAL darajasi nazorat guruhiga va LN bo‘lmagan SLE bemorlariga nisbatan 4,5-6 barobar yuqori ekanligi qayd etildi ($p<0.001$).

2. **uMCP-1 (CCL2):** Mezangial va kanalcha epiteliy hujayralari tomonidan ishlab chiqariladi. Kasallik retsididan 2-4 oy oldin siydikda uMCP-1 darajasining keskin ko‘tarilishi kuzatilgan. Uning rSLEDAI bilan korrelyatsiya koeffitsiyenti r=0.74 ni tashkil etdi.

3. **uVCAM-1 va uALCAM:** Ushbu adgeziya molekulalari renal endoteliy va leykotsitlar o‘zaro ta’sirini aks ettiradi. Biopsiyada IV va III sinf LN (diffuz va fokal proliferativ nefrit) tashxisi qo‘yilgan bemorlarda uVCAM-1 va uALCAM darajasi I, II va VI sinfga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo‘lgan.

Tahlil va muhokama

Tizimli qizil bo‘rishada buyrak shikastlanishining erta bosqichida glomerulyar filtratsiya chegarasidan immun komplekslarning o‘tishi va mezangium hamda subendotelial bo‘shliqda to‘planishi ro‘y beradi. Bu jarayon komplement tizimini faollashtiradi va leykotsitlar recruitment (jalb etilishi) jarayonini ishga tushiradi.

An’anaviy ravishda qo‘llaniladigan proteinuria darajasi buyrak filtratsiyasi buzilganidan keyingina oshadi. Biroq proteinuria har doim ham yallig‘lanishning faol (o‘tkir) bosqichini bildirmaydi; u o‘tmishdagi zararlanishlar natijasida hosil bo‘lgan xronik fibroz va skleroz oqibati ham bo‘lishi mumkin. Siydik biomarkerlari esa bevosita o‘tkir yallig‘lanish va toqima immunologik faolligini aks ettirishi bilan farqlanadi [6].

- **NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin):** NGAL — bu 25 kDa og‘irlikdagi glikoprotein bo‘lib, o‘tkir buyrak shikastlanishining noinvaziv indikatori hisoblanadi. LNda uNGAL darajasi nafaqat o‘tkir tubulointerstitsial zararlanishni, balki immun javobning o‘tkir fazasini ham ko‘rsatadi [7]. Pitash va hammualliflarining tadqiqotlariga ko‘ra, uNGAL darajasining oshishi proteinuria rivojlanishidan o‘rtacha 3 oy oldin aniqlanadi [8].
- **MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1):** MCP-1 chemoattraktant sitokin bo‘lib, makrofaglarning glomerulalarga va tubulointerstitsial sohaga migratsiyasini ta’minlaydi. uMCP-1 darajasi va buyrak biopsiyasidagi interstitsial yallig‘lanish indeksi o‘rtasida to‘g‘ridan-to‘g‘ri va kuchli bog‘liqlik ($r=0.68, p<0.001$) mavjudligi tasdiqlangan [9]. Bu esa uMCP-1 ni immunsupressiv terapiya samaradorligini monitoring qilishda qimmatli vositaga aylantiradi.
- **VCAM-1 va ALCAM:** Adgeziya molekulalari buyrak tomir endoteliyi va leykotsitlar o‘zaro ta’sirini boshqaradi. uVCAM-1 darajasi buyrakdagi vaskulit va proliferativ o‘zgarishlar darajasiga to‘g‘ridan-to‘g‘ri mutanosibdir. So‘nggi ko‘p markazli tadqiqotlar uALCAM ko‘rsatkichi LN bo‘lmagan SLE va LN mavjud bemorlarni ajratishda 89% sezgirlik va 87.3% o‘ziga xoslik berishini isbotladi [10].
- **TWEAK va CXCL10:** TWEAK sitokini Fn14 retseptori bilan bog‘lanib, podotsitlar apoptozini va yallig‘lanishga qarshi sitokinlar ajralishini rag‘batlantiradi. Siydikdagi TWEAK (uTWEAK) LN faol bosqichida kaskin ko‘tarilib, muvaffaqiyatli dori terapiyasidan so‘ng me’yoriy ko‘rsatkichlarga qaytadi [11]. CXCL10 esa Th1 immun javobini aks ettirib, buyrakdagi xronik fibroz jarayonining oldini olishda diagnostik ahamiyatga ega [12].

Ushbu biomarkerlarning birlashtirilgan paneli (multimarker panel) alohida olingan ko‘rsatkichlarga qaraganda yuqori diagnostik aniqlikni ta’minlaydi (AUC = 0.96). Bu esa LN o‘tkir retsidivlarini erta aniqlash va o‘z vaqtida maqsadli immunsupressiv davolashni (masalan, kortikosteroidlar yoki mikofenolat mofetil dozasini korreksiya qilish) boshlash imkonini beradi.

Xulosa

Tizimli qizil bo‘risha asorati bo‘lmish lupus nefritini erta aniqlash va uning kechishini prognoz qilishda siydik biomarkerlari yuqori ilmiy va amaliy diagnostik qiymatga ega. uNGAL, uMCP-1, uVCAM-1, uALCAM, uTWEAK va uCXCL10 kabi biomarkerlar buyrakdagi gistologik yallig‘lanish va struktura zararlanishlarini an’anaviy laborator usullardan (proteinuria, serum kreatinini) ko‘ra ancha vaqtliroq va aniqroq aks ettiradi.

Siydik biomarkerlaridan klinik amaliyotda foydalanish quyidagi imkoniyatlarni yaratadi:

1. Lupus nefritini subcliniq (alomatlarsiz) bosqichda erta aniqlash va buyrak parenximasining qaytmas fibrozga uchrashining oldini olish.
2. Invaziv muolaja hisoblangan buyrak biopsiyasini takroran o‘tkazish zaruriyatini kamaytirish.
3. Immunsupressiv va patogenetik terapiya samaradorligini real vaqt rejimida baholash va davolash rejasini shaxsiylashtirilgan holda korreksiya qilish.

Kelgusida ushbu biomarkerlarni tahlil qilish uchun standartlashtirilgan tezkor (point-of-care) test-tizimlarini ishlab chiqish va keng klinik amaliyotga tatbiq etish LN bilan og‘rigan bemorlarning yashash sifatini yaxshilash va nogironlik ko‘rsatkichlarini pasaytirishda muhim bosqich bo‘lib xizmat qiladi.

Foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxati

1. Tsokos, G. C. Systemic lupus erythematosus. New England Journal of Medicine, 2011, 365(22), pp. 2110–2121.
2. Hanly, J. G., O'Keeffe, A. G., Su, L., Urowitz, M. B., Gordon, C., Bae, S. C., ... & Isenberg, D. A. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. Rheumatology, 2016, 55(2), pp. 252–262.
3. Parikh, S. V., Almaani, S., Brodsky, S., & Rovin, B. H. Update on lupus nephritis: core curriculum 2020. American Journal of Kidney Diseases, 2020, 76(2), pp. 265–281.
4. Almaani, S., Meara, A., & Rovin, B. H. Update on lupus nephritis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2017, 12(5), pp. 825–835.
5. Brunner, H. I., Bennett, M. R., Mina, R., Suzuki, M., Petri, M., Kiani, A. N., ... & Devarajan, P. Association of noninvasive biomarkers with renal vulnerability in pediatric lupus nephritis. Arthritis & Rheumatology, 2012, 64(8), pp. 2787–2797.
6. Mok, C. C. Biomarkers for lupus nephritis: a critical appraisal. Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2010, 2010, pp. 1–11.
7. Suzuki, M., Wiers, K. M., Brooks, E. B., Greis, K. D., Haines, K. A., Klein-Gitelman, M. S., ... & Brunner, H. I. Initial description of informative clinical biomarkers for lupus nephritis. Arthritis Research & Therapy, 2009, 11(3), pp. R87–R98.
8. Pitashny, M., Schwartz, N., Qing, X., Hojaili, B., Aranow, C., Mackay, M., & Putterman, C. Urinary lipocalin-2 is associated with clinical disease activity in human lupus nephritis. Journal of Rheumatology, 2010, 37(8), pp. 1627–1635.
9. Rovin, B. H., Song, H., Birmingham, D. J., Hebert, L. A., Yu, C. Y., & Nagaraja, H. N. Urine chemokines as biomarkers of human systemic lupus erythematosus activity. Journal of the American Society of Nephrology, 2005, 16(2), pp. 467–473.
10. Ding, H., Lin, C., Cai, J., Guo, Q., Dai, M., Mohan, C., & Shen, N. Urinary VCAM-1 as a biomarker of lupus nephritis disease activity. Arthritis Research & Therapy, 2012, 14(2), pp. R39–R50.
11. Schwartz, N., Su, L., Gao, X. X., Li, Q. Z., Zhou, X. J., & Putterman, C. Urinary TWEAK is a biomarker of lupus nephritis activity. Journal of Autoimmunity, 2009, 32(3-4), pp. 227–232.
12. Abujam, B., Cheekatla, S. S., & Aggarwal, A. Urinary CXCL10/IP-10 and MCP-1 as biomarkers to assess disease activity in systemic lupus erythematosus. Lupus, 2013, 22(14), pp. 1419–1427.