

Кудрова Юлия Айдаровна

студентка

Ерзукова Софья Вениаминовна

студентка

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный

университет им. И.Н. Ульянова»

г. Чебоксары, Чувашская Республика

АУТОАНТИТЕЛА И ЦИТОКИНЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ: ОТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ К КЛИНИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

***Аннотация:** системный склероз (SSc) – это редкое заболевание соединительной ткани, характеризующееся васкулопатией, ненормальной активацией иммунной системы с образованием аутоантител и развитием фиброза. В статье рассматриваются современные подходы к лечению SSc, включая использование препаратов метотрексата, тофацитиниба и зиритаксестата. Обсуждается влияние интерлейкина-17 (IL-17) на патогенез заболевания и роль бродалаумаба, ингибитора IL-17, в снижении модифицированной шкалы Роднана (mRss) и толщины кожи. Целью исследования является систематический анализ патогенеза, клинических проявлений и дерматологических изменений, связанных с SSc. Выводы. Исследование роли аутоантител и цитокинов в патогенезе системной склеродермии раскрывает молекулярные механизмы, лежащие в основе развития фиброза и хронического воспаления. Понимание этих процессов позволяет разрабатывать целенаправленные терапевтические стратегии, включая таргетное подавление провоспалительных цитокинов, блокаду аутоантител и коррекцию иммунных нарушений.*

***Ключевые слова:** системная склеродермия, биомаркер, топоизомераза, шкала Роднана, аутоантитела.*

Системный склероз (СС) – это редкое заболевание соединительной ткани, сложный и до конца не исследованный процесс [1]. Фиброз тканей и кожи является основным клиническим проявлением системного склероза и возникает в результате активации и нарушения функции фибробластов. В патогенезе системного склероза важнейшую роль играют фибробласты и факторы их роста: основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor (β FGF)), трансформирующий фактор роста (transforming growth factor ($\text{TGF}\beta 1$)), тромбоцитарный фактор роста (platelet derived growth factor (PDGF AA)). В условиях SSc происходит патологическая активация данных факторов роста аутоантителами, что приводит к изменению функций фибробластов: они начинают продуцировать во внеклеточную среду факторы роста [1]. В результате происходит непрерывное повреждение жизненно важных органов-мишеней.

При воспалении фибробласты активируются макрофагами, которые стимулируются факторами роста фибробластов (bFGF и PDGF), далее они активно мигрируют к месту повреждения, связываясь с фибриллярными структурами через фибронектин, параллельно синтезируя вещества внеклеточного матрикса. Для фибробласта характерно наличие коллагеназ – ферментов, разрушающих коллаген. Разрушая коллаген и синтезируя новый, фибробласт способствует его перестройке и образованию соединительной ткани в месте повреждения.

Целью исследования является обобщение данных о биохимических аспектах поражения кожи при системном склерозе и оценка эффективности существующих методов лечения кожных проявлений заболевания.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи: анализ биохимических механизмов фиброза кожи при системном склерозе, описание биохимических изменений, связанных с сухостью и гиперпигментацией кожи при системном склерозе, рассмотрение существующих подходов к лечению поражения кожи при системном склерозе с точки зрения биохимии.

Кожные проявления системного склероза можно выявить и оценить с помощью модифицированной шкалы Rodnan skin score (mRss). Этот метод позволяет оценить степень поражения кожи и различать различные подмножества кожных

проявлений при данном заболевании. Применение данного метода позволяет оценить толщину кожи и служит основным показателем результатов в большинстве клинических исследований [2]. Оригинальная оценка была разработана в 1979 году и включает две основные формы системного склероза, которые можно формально классифицировать: 1 – ограниченная кожная форма limited scleroderma (lcSSc), характеризующаяся преимущественно дистальным утолщением кожи и наличием антицентромерных антител; 2 – диффузная кожная форма diffuse scleroderma (dcSSc), при которой наблюдаются диффузные изменения как в дистальных, так и в проксимальных участках кожи, ассоциированные с антителами к топоизомеразе, антителами к полимеразе РНК-III или другими антителами с антинуклеарным рисунком. Антинуклеарные антитела (ANA) обнаруживаются более чем у 90% пациентов с системным склерозом, в то время как антитела к центромеру, антитела к тиреоглобулину (Th), тиреопероксидазе (To) и антитела к топоизомеразе I считаются классическими биомаркерами, выявляемыми у 60% пациентов с этим заболеванием [3]. Эти антитела играют важную роль в определении точных клинических классификаций. Другие аутоантитела, обнаруживаемые у пациентов с системным склерозом, включают антитела, направленные против эндотелия или фибробластов, а также антитела к рецептору ангиотензина II типа 1, рецептору эндотелина-1 типа A, рецептору фактора роста тромбоцитов (анти-PDGFR) и белкам внеклеточного матрикса [3].

Как было отмечено ранее, поражение кожи является одним из основных симптомов системной склеродермии и используется для классификации пациентов в обычной клинической практике на две различные подгруппы: ограниченное поражение кожи (lcSSc), диффузное поражение кожи (dcSSc) [5]. Модифицированная шкала Роднана (mRss) представляет собой валидированный метод для оценки степени поражения кожи при системной склеродермии. Этот инструмент позволяет различать пациентов с ограниченной формой склеродермии и тех, кто страдает от диффузной формой заболевания. Модифицированная шкала Роднана skin score (mRss) представляет собой сумму оценок, полученных при

клинической пальпации 17 участков кожи, включая скулы, пальцы, тыльную сторону кистей, предплечья, грудь, живот, бедра, голени и ступни. Толщина кожи оценивается с помощью пальпации и классифицируется по шкале от 0 (нормальная) до 3 (значительное утолщение кожи), с промежуточными значениями 1 (незначительное утолщение) и 2 (умеренное утолщение) [2]. Поражение кожи у пациентов с системной склеродермией существенно влияет на качество жизни, так как может вызывать зуд, депигментацию, отек, тракционные язвы и затруднения при передвижении; однако оно не связано с увеличением смертности. Изначально поражение кожи происходит из-за отека, вызванного микрососудистыми повреждениями и воспалением, а впоследствии – из-за повышенного отложения коллагена. В результате этого кожа утолщается, и ее невозможно защемить в нормальной кожной складке.

При биопсии кожи у пациентов с системной склеродермией выявляется увеличение толщины дермы и повышенное количество коллагена. Утолщение кожи является универсальным признаком системного склероза и часто требуется для постановки окончательного диагноза [5]. В начальной фазе «опухшего пальца» преобладают воспаление и непроникающий отек рук, которые могут сохраняться в течение нескольких месяцев. Часто сообщаются такие симптомы, как зуд, жгучая боль и эритема. Отек может привести к сдавливанию нижележащих структур, что приводит к распространенным компрессионным невропатиям, таким как синдром запястного канала. Так же наблюдается сухость и дискомфорт кожи. После начинается фиброзная фаза.

Во время этой второй продолжительной фазы развивается фиброз кожи и утолщения, которые начинаются дистальнее пястно-фаланговых суставов и постепенно продвигаются проксимально. Фиброз более глубоких подкожных структур способствуют постоянным контрактурам и снижению подвижности периферических суставов. Может произойти дальнейшая потеря придатков кожи и подкожной жировой ткани (липодистрофия). Окончательная фаза размягчения кожи может возникать через много лет после первоначального проявления. Во время этой фазы кожа, особенно на туловище и плечах, может размягчаться и

возвращаться к клинически нормальному виду, хотя лежащая под ней подкожная ткань остается фиброзной. Это ставит под сомнение результаты многих интервенционных исследований.

Для оценки по mRSS важно положение пациента. Все исследуемые участки кожи должны находиться в расслабленном состоянии, чтобы избежать ложной оценки толщины кожи из-за напряжения мышц. Рекомендуется использовать смотровую рубашку или свободную одежду, а также простыни или накидки. Для оценки верхних конечностей, лица и передней части грудной клетки пациенту следует сидеть в расслабленной позе с опущенными вдоль тела руками. При осмотре брюшной полости и нижних конечностей пациенту лучше лечь на спину на смотровом столе или кровати, согнув ноги в тазобедренных суставах под углом 45 градусов и вытянув стопы.

Для определения толщины кожи можно использовать два метода пальпации. Первый метод заключается в аккуратном сжатии кожи указательным и большим пальцами. Второй метод предполагает формирование складки кожи между выступающими краями двух больших пальцев. Этот способ может быть более удобным для участков, где кожа покрывает кость, например, на пальцах и тыльной стороне ладони. Важно учитывать распределение подкожного жира и расположение костно-мышечных структур в различных анатомических областях, так как это может повлиять на оценку толщины кожи. Состояние кожи следует оценивать по тактильным ощущениям, а не по внешнему виду. Например, блестящая или аномально пигментированная кожа не обязательно указывает на ее утолщение [2].

В клинической практике существуют различные методы оценки mRSS, и рекомендуется стандартизировать их в клинических испытаниях. Три основных подхода включают максимальную оценку, репрезентативную область и среднее значение по всей области. Рекомендуется использовать метод «репрезентативной области» или «глобального среднего», так как максимальная оценка может не отражать улучшения в других участках. Например, если максимальная оценка

остаётся высокой, несмотря на улучшения в других областях, это может ограничивать чувствительность к изменениям. Если утолщение кожи не превышает 1 мм, выставляется оценка 1, что также учитывается при расчёте глобального среднего [2].

Оценка состояния каждой отдельной области кожи проводится по шкале от 0 до 3. При mRSS = 0 кожа считается «нормальной», при которой заметны мелкие морщинки, но не видны утолщения кожи. При mRSS = 1 определяется «лёгкая» толщина кожи, при которой можно легко собрать кожу в складки между двумя пальцами; допустимы мелкие морщины. При mRSS = 2 определяется «умеренная» толщина кожи, при которой трудно образовывать складки и отсутствуют морщины. При mRSS = 3 определяется «сильная» утолщенность кожи с невозможностью собрать кожу в складки между двумя пальцами. Эти объективные изменения кожных покровов напрямую связаны с иммунопатологическими процессами, лежащими в основе системной склеродермии (СС).

Заболевание характеризуется дисбалансом иммунной системы, в частности, преобладанием Th17-клеток над Treg (Т-регуляторными клетками). Этот дисбаланс играет ключевую роль в развитии воспаления и фиброза, характерных для СС [1]. Th17-клетки – это подмножество Т-хелперов, которые секретируют цитокины, в том числе интерлейкин-17 (IL-17). IL-17 является мощным противовоспалительным цитокином, который стимулирует выработку других цитокинов и хемокинов, способствующих привлечению и активации иммунных клеток, а также стимулирует пролиферацию и активацию фибробластов, что приводит к фиброзу. Исследования показали, что у пациентов с СС наблюдается повышенный уровень IL-17 в крови и тканях, что коррелирует с тяжестью заболевания и прогрессированием фиброза [3]. Кроме того, IL-17 влияет на другие иммунные клетки, такие как Т-клетки и В-клетки, усиливая воспалительные реакции и способствуя выработке аутоантител. На фоне углубленного понимания этих иммунопатологических механизмов особый клинический интерес представляет сравнительная эффективность различных терапевтических стратегий. Традиционно

применяемый метотрексат, который несмотря на свою эффективность, представляет определенную проблему при лечении системной склеродермии, поскольку в некоторых случаях может вызывать воспаление легких, которое можно спутать с интерстициальным легочным заболеванием, связанным с системной склеродермией (SSc-ILD) [5]. Недавно было показано, что тофацитиниб, хотя и не одобрен для лечения СС, более эффективен, чем метотрексат, в снижении mRss, толщины кожи при ультразвуковом исследовании и симптомов со стороны опорно-двигательного аппарата, а также в снижении экспрессии генов биомаркеров, регулируемых интерфероном [4].

В свою очередь, зиритаксестат, селективный ингибитор малого аутоаксина, также продемонстрировал снижение mRss при СС и рассматривается как многообещающее новое средство, проходящее клинические испытания [4]. В недавнем исследовании была оценена фармакокинетика, безопасность и эффективность бродалумаба у японских пациентов с СС. Бродалумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело против рецептора Интерлейкин 17А (IL-17А). У всех исследуемых пациентов наблюдалось значительное снижение mRss и уменьшение толщины кожи [4]. Поскольку IL-17 способствует пролиферации фибробластов и выработке коллагена, бродалумаб может уменьшать толщину кожи и mRss за счет прямого ингибирования действия IL-17 на фибробласты.

Бродалумаб – это полностью человеческое моноклональное антитело, которое ингибирует активность IL-17, связываясь с его рецептором. Несколько клинических исследований продемонстрировали эффективность бродалумаба в лечении СС. В частности, у пациентов, получавших бродалумаб, наблюдалось значительное снижение модифицированной шкалы Роднана (mRss), которая оценивает степень поражения кожи, а также уменьшение толщины кожи и улучшение других клинических проявлений СС [4]. Механизм действия бродалумаба заключается в прямом ингибировании IL-17, что приводит к снижению воспалительных реакций и уменьшению активности фибробластов. Кроме того, бродалумаб

может влиять на другие иммунные клетки, восстанавливая дисбаланс между Th17- и Treg-клетками.

Заключение

Несмотря на наличие традиционных методов лечения системного склероза, кожные проявления заболевания остаются одной из наиболее сложных и болезненных проблем для пациентов. Современные исследования патогенеза системного склероза (СС) выявили ключевую роль аутоантител и цитокиновых сетей в развитии и прогрессировании заболевания. Полученные данные демонстрируют сложное взаимодействие между гуморальными и клеточными иммунными механизмами, приводящее к развитию характерной триады – васкулопатии, фиброза и аутоиммунного воспаления. Важно продолжать работать над созданием новых препаратов, направленных на облегчение симптомов и улучшение состояния кожи.

Список литературы

1. Allanore Y., Simms R., Distler O. [et al.]. Systemic sclerosis // Nat Rev Dis Primers. 2015. Vol. 1. Article 15002. DOI: 10.1038/nrdp.2015.2. EDN YYBTZB
2. Denton C.P., Khanna D. Systemic sclerosis // Lancet. 2017. Vol. 390. No. 10103. Pp. 1685–1699. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9. EDN YEVPGE
3. Di Maggio G., Confalonieri P., Salton F. [et al.]. Biomarkers in Systemic Sclerosis: An Overview // Curr Issues Mol Biol. 2023. Vol. 45. No. 10. Pp. 7775–7802. DOI: 10.3390/cimb45100490. EDN EUATCX
4. Ефремов М.И. Прогноз фармакологической активности гваянолида артабсина / М.И. Ефремов, Е.Н. Шамитова, Н.Е. Гималдинова // Донецкие чтения 2023: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности: материалы VIII Международной научной конференции (Донецк, 25–27 октября 2023 года). – Донецк: Донецкий государственный университет, 2023. – С. 220–222. – EDN GLPNVJ.
5. Журавлева Н.В. Трудности диагностики системной склеродермии / Н.В. Журавлева, Е.Н. Шамитова, Н.А. Комелягина // Современная кардиология и вопросы междисциплинарного взаимодействия: материалы Республиканской

научно-практической конференции (Чебоксары, 23 мая 2018 года) / под ред. Е.И. Бусалаевой. – Чебоксары: Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 2018. – С. 154–158. – EDN UQWTJS.