

Современные подходы к иммунопатогенезу склеродермии (обзор литературы)

Н.П. Пивень¹, Е.А. Пивень²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Modern approaches to immunopathogenesis of scleroderma (review)

N.P. Piven¹, E.A. Piven²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Аннотация

В обзоре литературы представлены основные иммунопатогенетические характеристики различных форм склеродермии. Представлены результаты исследования показателей врожденного иммунитета в очагах поражения. Продемонстрированы доказательства того, что уровни микро-РНК, отражающие избыточную экспрессию коллагена, могут быть полезными биомаркерами тяжести склерозирования. Рассмотрены наиболее важные аутоантитела при склеродермии. Разобраны иммунологические отличия при склеродермии у взрослых и детей. Обсуждены возможные факторы, предрасполагающие к развитию онкопатологии у пациентов со склеродермией.

Ключевые слова

Склеродермия, иммунопатогенез, врожденный иммунитет, аутоантитела, онкопатология.

В патогенезе склеродермии ведущую роль играют такие факторы как фиброобразование, нарушение микроциркуляции, иммунные нарушения. Не вызывает сомнений прямая зависимость клинических проявлений от перечисленных патогенетических звеньев [1-3]. За последние десятилетия проведены многочисленные исследования состояния иммунной системы у больных очаговой склеродермией [4-9]. Обнаружены разнообразные изменения различных звеньев иммунной системы.

При очаговой склеродермии выявлено изменение уровня циркулирующих иммунных комплексов, провоспалительных цитокинов.

Summary

The review presents the main immunopathogenetic characteristics of different scleroderma forms. The results of the research of local innate immunity were presented. The evidence that micro-RNA levels may be important biomarkers of the severity of sclerosis was demonstrated. The most important autoantibodies were assessed. The immunologic differences between children and adults were explained. The different predisposing factors to oncopathology in scleroderma patients were discussed.

Keywords

Scleroderma, immunopathogenesis, innate immunity, autoantibodies, oncopathology.

Кроме того, снижено количество лимфоцитов CD3+, CD4+, CD11b+ на фоне повышения числа лимфоцитов CD8+, CD16+, а также маркеров активации – клеток CD25+, CD95+ и HLA-DR [4, 5].

Проведено исследование показателей врожденного иммунитета в очагах поражения. Обнаружен дисбаланс, проявляющийся в снижении экспрессии гена толл-подобного рецептора TLR2, увеличении экспрессии генов природного катионного пептида-бета-дефензина HBD-1 и опухоль некротизирующего фактора TNF-α. Подобные изменения со стороны показателей врожденного иммунитета позволяют предположить нарушение процессов распознавания пато-

генов и эндогенных лигандов, активацию местных воспалительных процессов за счет повышения экспрессии гена TNF-а и усиления фибробластических процессов, опосредуемых высоким уровнем противомикробного пептида HBD-1 [6, 7].

Повреждение эндотелиальных клеток вследствие инфекции, воспаления, аутоиммунной реакции или травматизации кожи приводит к секреции цитокинов и молекул адгезии (таких как молекула внутриклеточной адгезии, молекула адгезии сосудистых клеток, E-селектин, CXCL8), продукции основных факторов фиброзного роста (таких как трансформирующий фактор TGF β , фактор роста соединительной ткани (CNGF) и фактор роста тромбоцитов (PDGF), стимулируя таким образом активацию, пролиферацию и дифференцировку фибробластов [6-8].

Микро-РНК относятся к небольшим некодирующим РНК, которые представляют собой важнейшие регуляторы клеточной дифференцировки, пролиферации, апоптоза и иммунного ответа. Некоторые микро-РНК участвуют в регуляции процессов, приводящих к фиброзу, включая передачу сигналов трансформирующего фактора роста TGF β , пролиферацию и дифференцировку фибробластов, отложение белков внеклеточного матрикса. Повышенная регуляция некоторых профибротических микро-РНК приводит к фиброзу, тогда как антифибротические микро-РНК подавляют этот процесс. Было показано, что уровни микро-РНК могут быть полезными биомаркерами тяжести склерозирования, которые отражают избыточную экспрессию коллагена [9].

Кроме того, показано, что чрезвычайно важные при склеродермии HBD-1, интерлейкины 6 и интерлейкины 8 подавляются УФО-1 в очагах поражения кожи, что коррелирует с терапевтическим эффектом [10].

Особое внимание было уделено семейству факторов транскрипции протеинов, вовлеченных в трансдукцию TGF β с поверхности клеток к ядру (так называемые SMAD). Было показано, что ультрафиолетовая радиация влияет на TGF β /SMAD путь в коже человека [11].

По контрасту с УФО-Б влияние УФО-1 значительно снижает экспрессию TGF β /SMAD протеинов в коже человека *in vivo* [12].

Доказано, что показатели врожденного иммунитета непосредственно влияют на изменения сосудов и развитие склеродермии у человека, в то время как при экспериментальной склеродермии у мышей различные популяции миелоидных клеток имеют различные, иногда противоположные друг другу воздействия на фиброобразование.

Аналогично чувствительные к нуклеиновым кислотам TLR способствуют воспалению, в то время как TLR4, отвечающий за эндогенные и экзогенные сигналы, предрасполагает к фиброзу [13, 14].

В последние годы были существенно дополнены представления об аутоантителах при склеродермии. Хорошо известно, что у пациентов выявляются антитела к центромере, топоизомеразе-1, РНК-полимеразе-3. При обследовании пациентов, имевших антитела к протеинам центромеры А и В, была выявлена гетерогенность целевых эпитопов. Специфические иммунодоминантные эпитопы протеинов центромеры А локализовались на аминокислотных концевых участках и отделяли один или два коротких пептида в пределах этого эпитопа. Аутоантитела, распознающие эти 2 эпитопа, соотносятся с определенными вариантами клинического течения склеродермии. Необходимы дальнейшие исследования для того, чтобы выяснить, могут ли эти антитела сосуществовать, играть определенную роль в клинических проявлениях, влияют ли эти 2 эпитопа на клинический фенотип склеродермии.

Обосновано последующее исследование, направленное на установление того, какие именно компоненты процессинга митохондриальной РНК – РНК-аза MRP-комплекса – являются целевыми для иммунного ответа при склеродермии.

В последние годы были открыты ранее неизвестные антитела. В частности к ним относится эукариотический фактор инициации 2В (eIF2В). Это цитоплазматический мультимерный полимер, состоящий из 5 субъединиц, играющих роль в инициации синтеза протеинов, способствует связи транспортной РНК с рибосомами. Специфичность антител была установлена методом иммунопреципитации с последующей масс-спектрометрией. Пациенты из Великобритании, Северной Америки с выявленным eIF2В страдали диффузной склеродермией и интерстициальной болезнью легких.

В 2014 году были открыты АТФ-связывающие белки RUVBL1 и RUVBL2, которые участвуют в различных клеточных процессах, в том числе в регуляции транскрипции и репарации ДНК. Клинические ассоциации с ними включают диффузное поражение кожи с вовлечением скелетной мускулатуры, подобно склеродермии с выработкой РМ-Scl-антител.

Недавно сообщили о новом аутоантигене у больных склеродермией – анти-BCB2, который представляет собой внутриклеточный белок из семейства цитоскелетных моторных белков. В сыворотке 26% пациентов со склеродермией выявлены антитела к этому протеину. Пациенты были предрасположены к интерстициальной болезни легких и миозиту.

За последнюю декаду проводились исследования роли индуцируемого интерфероном протеина 16 в развитии склеродермии. У 25% пациентов со склеродермией выявлены соответствующие антитела.

В начале 2000-х было показано, что аутоантитела к ангиотензин 2 первому типу рецепторов и эндотелин-1 А-типу рецепторов имели связь с фенотипом склеродермии и наиболее часто с сосудистыми осложнениями. В последующем были проведены исследования с противоречащими этому положению результатами [15].

Мускариновые 3-рецепторы долгое время ассоциировались с изучением периферической нервной системы и нарушениями перистальтики желудочно-кишечного тракта. В последующем было показано, что IgG, полученный от пациентов со склеродермией, приводит к нейропатии и миопатии путем ингибирования мускаринового 3-рецептора на холинэргических нейронах. Также IgG, полученный от пациентов со склеродермией, ингибирует контрактуру гладких мышц кишечника и снижает высвобождение ацетилхолина [15].

Противоречивые данные были получены в отношении антител к полученному из тромбоцитов фактору роста [15].

Клиническая картина склеродермии в детском возрасте разворачивается на фоне динамических изменений иммунной системы. Иммунный фенотип у детей с ограниченной склеродермией в определенной степени напоминает иммунный фенотип у здоровых взрослых, что может предопределять существенные различия в клинической картине очаговой склеродермии у взрослых и детей. Чаще, чем у взрослых, у детей, помимо кожи, поражается мышечная и нервная ткань [16, 17].

У детей, страдающих очаговой склеродермией либо ювенильной системной склеродермией, выявляется более высокое содержание CD4+ клеток-хелперов периферической крови. Повышение содержания CD4+ тесно связано с показателями активности очаговой склеродермии [18].

В некоторых случаях изменения иммунной системы предрасполагают к появлению и развитию онкологических процессов [19]. Показано, что у пациентов, страдающих склеродермией, имеется более высокий риск возникновения всех видов рака по сравнению с населением в целом. Этот риск был выше у мужчин, чем у женщин. Антитела к РНК-полимеразе 3 косвенно свидетельствуют о вероятности короткого временного интервала между злокачественным заболеванием и склеродермией [15, 19]. Представлены данные о более частом развитии видов рака, зависящих от пола и возраста, у больных склеродермией по

сравнению с населением в целом. Склеродермия на фоне онкологического заболевания, как правило, приобретает атипичное течение [20, 21].

У пациентов, страдающих склеродермией, наиболее часто возникал рак легкого, желчного пузыря (реже – желчных протоков [22]), печени, онкогематологические заболевания, немеланомный рак кожи. Рассматривается связь склеродермии с развитием рака пищевода, языка и другой орофарингеальной локализации [21].

Если ранее считалось, что склеродермия вторична по отношению к опухоли [20], то в настоящее время описаны случаи карциномы эндометрия, карциномы простаты, аденомы надпочечников, развившихся как до, так и после дебюта склеродермии [22].

В редких случаях сочетания склеродермии и грибовидного микоза происходит стимуляция выработки коллагена и скопления экстрацеллюлярного матрикса. При грибовидном микозе также высвобождается фактор роста фибробластов (FGF) и трансформирующий фактор роста β (TGF β). FGF и TGF β стимулируют дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в фибробласты. Предполагается, что TGF β способствует формированию особого фенотипа фибробластов склеродермии. Таким образом, различные звенья фиброобразования при грибовидном микозе способствуют возникновению изменений, сходных со склеродермией [23].

Описано сочетание быстро прогрессирующей склеродермии и папиллярной карциномы почек. В этом наблюдении были представлены данные 75-летнего мужчины, у которого, несмотря на применение метотрексата и преднизона, быстро прогрессировала склеродермия. Вскоре после установления диагноза «Склеродермия» был поставлен диагноз «Папиллярная карцинома почек». В то же время известны случаи, когда диагноз карциномы почек был поставлен через несколько лет после выявления склеродермии. В дальнейшем необходимо решить, может ли склеродермия располагать к развитию карциномы почек [24].

Отмечено, что у взрослых пациентов со склеродермией с аутоантителами к анти-РНК полимеразе 3 имеется достоверно высокий риск развития рака легкого [25].

Известен случай рецидивирующего рака молочной железы у больной склеродермией [26]. С другой стороны, радиационная терапия, назначаемая по поводу рака молочной железы, противоопухолевая терапия могут спровоцировать развитие склеродермии [21].

Таким образом, склеродермия развивается на фоне выраженных изменений в разных звеньях иммунитета (рис. 1). Повреждение эндотелиаль-



Рис. 1. Иммунопатогенез склеродермии [6-8, 15, 18, 19]

ных клеток вследствие инфекции, воспаления, аутоиммунной реакции или травматизации кожи приводят к секреции цитокинов и молекул адгезии, продуцируют основные факторы фиброзного роста. У пациентов со склеродермией выявляются антитела к центромере, топоизомеразе-1, РНК-полимеразе-3. Роль некоторых аутоантител

(например, в отношении антител к полученному из тромбоцитов фактору роста, аутоантител к ангиотензин 2 первому типу рецепторов и эндотелин-1 А-типу рецепторов) исследуется. В некоторых случаях изменения иммунной системы предрасполагают к появлению и развитию онкологических процессов.

Литература

1. Bali G., Hidvégi B. Diagnostic and Treatment Strategies of Dermatologists for Treating Morphea in Hungary. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2018 Apr; 26(1): 21-24. PMID: 29782295.
2. Rongioletti F, Ferrelli C., Atzori L. et al. Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation. *G Ital Dermatol Venerol.* 2018 Apr; 153(2): 208-215. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05922-9.
3. Krasowska D., Chodorowska G., Rudnicka L. et al. Localized scleroderma (morphea). Diagnostic and therapeutic recommendations of the polish dermatological society. *Przegląd Dermatologiczny.* 2019; T. 106, №4: 333-353.
4. Дворников А.С., Хамаганова И.В., Скрипкин Ю.К. и др. Современные подходы к терапии ограниченной склеродермии. *Иммунология.* 2006; Том 27, №2: 126-128.
5. Florez-Pollack S., Kunzler E., Jacobe H.T. Morphea: Current concepts. *Clin Dermatol.* 2018 Jul-Aug; 36(4): 475-486. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.04.005.
6. Романова Н.В., Шилкина Н.П., Капрельянц Е.Ю. и др. Иммунопатологические нарушения и цитокиновый профиль при системной и ограниченной склеродермии. *Терапевтический архив.* 2012; Том 84, №5: 28-31.
7. Ганковская Л.В., Свитич О.А., Хамаганова И.В. и др. Изменение показателей врожденного иммунитета при очаговой склеродермии. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2015: 20-23.
8. Florez-Pollack S., Kunzler E., Jacobe H.T. Morphea: Current concepts. *Clin Dermatol.* 2018 Jul-Aug; 36(4): 475-486. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.04.005.
9. Wolska-Gawron K., Bartosińska J., Krasowska D. MicroRNA in localized scleroderma: a review of literature. *Arch Dermatol Res.* 2020 Jul; 312(5): 317-324. doi: 10.1007/s00403-019-01991-0.
10. Kreuter A., Hyun J., Skrygan M. et al. Ultraviolet A1-induced downregulation of human beta-defensins and interleukin-6 and interleukin-8 correlates with clinical improvement in localized scleroderma. *Br J Dermatol.* 2006 Sep; 155(3): 600-607. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07391.x.
11. Kreuter A., Hyun J., Skrygan M. et al. Ultraviolet A1 phototherapy decreases inhibitory SMAD7 gene expression in localized scleroderma. *Arch Dermatol Res.* 2006 Nov; 298(6): 265-272. doi: 10.1007/s00403-006-0695-8.
12. Gambichler T., Skrygan M., Tomi N.S. et al. Significant downregulation of transforming growth factor-beta signal transducers in human skin following ultraviolet-A1 irradiation. *Br J Dermatol.* 2007 May; 156(5): 951-956. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07802.x.
13. Chia J.J., Lu T.T. Update on macrophages and innate immunity in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2015 Nov; 27(6): 530-536. doi: 10.1097/BOR.0000000000000218.
14. Brown M., O'Reilly S. Innate immunity and Toll-like receptor signaling in the pathogenesis of scleroderma: advances and opportunities for therapy. *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Nov; 30(6): 600-605. doi: 10.1097/BOR.0000000000000542.
15. Mecoli C.A., Casciola-Rosen L. An update on autoantibodies in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Nov; 30(6): 548-553. doi: 10.1097/BOR.0000000000000550.

16. Torok K.S., Li S.C., Jacobe H.M. et al. Immunopathogenesis of Pediatric Localized Scleroderma. *Front Immunol.* 2019 Apr 30; 10: 908. doi: 10.3389/fimmu.2019.00908.
17. Coit P., Schollaert K.L., Mirizio E.M. et al. DNA methylation patterns in juvenile systemic sclerosis and localized scleroderma. *Clin Immunol.* 2021 Jul; 228: 108756. doi: 10.1016/j.clim.2021.108756.
18. Mirizio E., Liu C., Yan Q. et al. Genetic Signatures From RNA Sequencing of Pediatric Localized Scleroderma Skin. *Front Pediatr.* 2021 Jun 7; 9: 669116. doi: 10.3389/fped.2021.669116.
19. Mecoli C.A., Rosen A., Casciola-Rosen L. et al. Advances at the Interface of Cancer and Systemic Sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2021 Feb 1; 6(1): 50-57. doi: 10.1177/2397198320905983.
20. Дворников А.С. Склеродермия как болезнь, ассоциированная со злокачественными заболеваниями. *Вестник новых медицинских технологий.* 2011; Том 18, №2: 419-420.
21. Shah A.A., Casciola-Rosen L. Cancer and scleroderma: a paraneoplastic disease with implications for malignancy screening. *Curr Opin Rheumatol.* 2015 Nov; 27(6): 563-570. doi: 10.1097/BOR.000000000000222.
22. Jedlickova H., Durčanská V., Vašků V. Paraneoplastic Scleroderma: Are There Any Clues? *Acta Dermatovenerol Croat.* 2016 Apr; 24(1): 78-80. PMID: 27149136.
23. Queen D., Lopez A., Geskin L.J. Paraneoplastic scleroderma in the setting of CD30+ large cell transformation of mycosis fungoides. *JAAD Case Rep.* 2019 Jan 31; 5(2): 201-204. doi: 10.1016/j.jidcr.2018.11.014.
24. Patel H.S., Aggarwal V., Thapa R. Scleroderma associated with renal cell carcinoma: A case report and literature review. *J Scleroderma Relat Disord.* 2021 Oct; 6(3): 316-319. doi: 10.1177/23971983211013973.
25. Betteridge Z.E., Priest L., Cooper R.G. et al. Investigation of myositis and scleroderma specific autoantibodies in patients with lung cancer. *Arthritis Res Ther.* 2018 Aug 9; 20(1): 176. doi: 10.1186/s13075-018-1678-9.
26. Reynolds T.D., Knights S.E. Recurrent metastatic breast cancer presenting with paraneoplastic scleroderma. *BMJ Case Rep.* 2014 Mar 11; 2014: bcr2014203575. doi: 10.1136/bcr-2014-203575.

Сведения об авторах

Пивень Николай Петрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии имени академика Ю.К. Скрипкина лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. [https:// orcid.org/0000-0002-3480-4838](https://orcid.org/0000-0002-3480-4838).

Пивень Елена Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации г. Москва, Российская Федерация. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-4688-0926>.

Поступила 20.01.2022 г.