

## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 573

## СИСТЕМНАЯ И ЛОКАЛИЗОВАННАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ

Гречнева Е.В., Шаронова Ю.В.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары,

e-mail: lizakisonka@mail.ru, y-sharonova@list.ru

Склеродермия подразделяется на системную форму, называемую системным склерозом, и локализованную форму, также называемую морфесой. Биопсия кожи рекомендуется только в случае диагностических сомнений при других склеродермоподобных заболеваниях (склеромикседема, склередема, нефрогенный системный фиброз). В гистологической картине кожи при локализованной и системной склеродермии вначале обнаруживаются микрососудистые изменения и хроническое воспаление, а в более поздних стадиях преобладает фиброз кожи. Локализованная склеродермия (LS), или морфеса, включает ряд подтипов, которые классифицируются больше в соответствии с их клиническими проявлениями, чем гистопатологическими картинами. Однако некоторые гистопатологические изменения могут быть полезны для дифференциации одного объекта от других и от других склеродермоподобных заболеваний. Лучшее понимание клеточного и молекулярного патогенеза, генетического риска и отличительных особенностей SSc-ILD и идентификация надежных прогностических биомаркеров необходимы для оптимального ведения заболевания. Патогенез фиброза при SSc-ассоциированном ILD (SSc-ILD) включает клеточное повреждение, активацию/дифференцировку мезенхимальных клеток и морфологические/биологические изменения в эпителиальных/эндотелиальных клетках. Факторы риска прогрессирования SSc-ILD включают пожилой возраст, мужской пол, степень поражения легких на базовой компьютерной томографии с высоким разрешением. Регуляторные Т-клетки (Tregs) имеют первостепенное значение для поддержания иммунологической самотолерантности и иммунного гомеостаза, хотя они составляют лишь около 5–10% периферического CD4+ Т-клетки у человека.

**Ключевые слова:** склеродермия, системная склеродермия, локализованная склеродермия, факторы риска, биомаркеры

## SYSTEMIC AND LOCALIZED SCLERODERMA

Grechneva E.V., Sharonova Yu.V.

Chuvash State Medical University n.a. I.N. Ulyanov, Cheboksary,

e-mail: lizakisonka@mail.ru, y-sharonova@list.ru

Scleroderma is divided into a systemic form, called systemic sclerosis, and a localized form, also called morphea. Skin biopsy is recommended only in case of diagnostic doubts in other scleroderma-like diseases (scleromyxedema, scleredema, nephrogenic systemic fibrosis). In the histological picture of the skin with localized and systemic scleroderma, microvascular changes and chronic inflammation are initially detected, and in later stages, fibrosis of the skin prevails. Localized scleroderma (LS) or morphea includes a number of subtypes that are classified more according to their clinical manifestations than histopathological patterns. However, some histopathological changes may be useful for differentiating one object from others and from other sclerodermoid diseases. A better understanding of cellular and molecular pathogenesis, genetic risk and distinctive features of SSc-ILD and identification of reliable prognostic biomarkers are necessary for optimal disease management. The pathogenesis of fibrosis in SSc-associated ILD (SSc-ILD) includes cellular damage, activation/differentiation of mesenchymal cells, and morphological/biological changes in epithelial/endothelial cells. Risk factors for the progression of SSc-ILD include old age, male gender, and the degree of lung damage on basic high-resolution computed tomography. Regulatory T cells (Treg) are of paramount importance for maintaining immunological self-tolerance and immune homeostasis, although they account for only about 5–10% of peripheral CD4+ T cells in humans.

**Keywords:** scleroderma, systemic scleroderma, localized scleroderma, risk factors, biomarkers

Склеродермия – хроническое заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии, которая вызывает обширное микрососудистое повреждение и избыточное отложение коллагена в коже и внутренних органах. Склеродерию можно разделить на локализованную и системную. Локализованная склеродермия, или морфеса, характеризуется первичным склерозом, ограниченным кожей, иногда вовлекающим жировую ткань, мышцы и фасции. Системная склеродермия характеризуется поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки), в основе ко-

торого лежит нарушение микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз [1].

Цель работы – анализ источников научной медицинской литературы, актуальных материалов научно-исследовательских работ, посвященных склеродермии.

Материалы и методы исследования: зарубежные и российские научные источники по теме «Системная и локализованная склеродермия».

Фиброз может возникать как на ранних, так и на поздних стадиях SSc, имеет переменную клиническую прогрессию и, как правило, плохо реагирует на терапию. Гистологические исследования кожи,

легких, сердца и других органов при склеродермии демонстрируют увеличение количества фибробластов, но обычно наиболее заметно наличие плотных отложений коллагена и внеклеточного матрикса. Фиброзный процесс основан на сверхактивации, пере-программировании и потере нормальных гомеостатических свойств фибробластов, что приводит к их трансдифференцировке в пролиферативные и метаболически активные миофибробласти в периферической ткани.

Фиброз может возникать почти во всех органах при SSc, но наиболее заметно отмечается в коже, легких, сердце и желудочно-кишечном тракте. Первичный признак заболевания, фиброз кожи, обычно проявляется как утолщение и уплотнение кожи и может проявляться либо в ограниченной (обычно кожа дистальнее локтей и коленей), либо в диффузной (более агрессивной и широко распространенной) картине [2]. У пациентов с ограниченным заболеванием кожи течение фиброза обычно доброизвестное и не вызывает значительной инвалидности, хотя эти пациенты часто страдают от большего количества сосудистых осложнений. В диффузной подгруппе пациентов фиброз кожи имеет тенденцию быстро ускоряться в первые пять лет клинического заболевания, и фиброз других органов обычно начинается в этом же окне [3].

#### *Создание миофибробласта склеродермии*

Фибробласти представляют собой мезенхимальные матриксы клетки, которые обычно не обладают высокой метаболической активностью, но обладают способностью активироваться, дифференцироваться в миофибробласти и продуцировать матрикс в ответ на повреждение ткани. Миофибробласти регулируют ремоделирование соединительной ткани, участвуя в синтезе внеклеточного матрикса, а также демонстрируя цитоскелетные характеристики сократительных гладкомышечных клеток. Миофибробласти вносят значительный вклад в ремоделирование соединительной ткани, оказывая тяговые силы и синтезируя компоненты внеклеточного матрикса (ECM). Они регрессируют или умирают путем апоптоза при эпителизации раны, но сохраняются в фиброзных ситуациях, таких как SSc, где они являются ключевыми факторами в постоянном цикле повреждения органов [3]. Остается ряд важных вопросов о фибробластах SSc относительно того, почему они имеют характерный фиброзный фенотип. Эти вопросы включают в себя, откуда берутся миофибробласти, как активируются фибробласти, что поддерживает

ст постоянную активацию фибробластов, конкретные типы фибробластов, наиболее важные для SSc, и различия между фибробластами в разных органах [4].

#### *Патогенез*

Причина как локализованной склеродермии (морфеи), так и системной склеродермии неизвестна. Генетический фон в сочетании с экзогенными триггерами, такими как вирусные (ВЭБ, ветряная оспа) и бактериальные (*Borrelia Burgdorferi*) инфекции, местные травмы, хирургические операции и прививки (БЦЖ), предположительно играют роль в морфее [5]. При системной склеродермии некоторые экологические триггеры, такие как винилхлорид, диоксид кремния, некоторые углеводороды, эпоксидные смолы и рапсовое масло, лекарства или некоторые лекарства, такие как блеомицин, триптофан и средства, подавляющие аппетит или инфекционные агенты, включая вирусы (ЦМВ, ВЭБ, парвовирус B19), бактерии (хеликобактер пилори), могут начать болезнь на предрасположенном генетическом фоне.

Другой возможный патогенетический механизм — микрохимеризм. Микрохимеризм — это длительное выживание аллотипических лимфоцитов (фетальные Т-клетки, приобретенные во время беременности, или Т-клетки, полученные путем переливания крови или органов трансплантата) в циркулирующей крови. Фетальные микрохимерные клетки чаще встречаются у пациентов с DCSS и обнаруживаются в клеточных инфильтратах очагов склеродермии. Хотя морфея и системная склеродермия — состояния с различным клиническим выражением, они разделяют общий патологический и патогенетический механизм, что приводит к повреждению сосудов, аутоиммунитету (активации иммунитета) и избыточному отложению коллагена [6]. Активация иммунной системы является еще одним важным шагом в патогенезе как морфея, так и системной склеродермии. Преобладают CD4+ Т-лимфоциты, мононуклеарные инфильтраты кожи, вызывающие высвобождение интерлейкины (ИЛ-2, профибротический ИЛ-4, ИЛ-6 и receptor ИЛ-2) и факторы роста, такие как трансформирующие ростовые бета-факторы (TGF- $\beta$ ), которые инициируют и/или увековечивают процесс фиброза и повреждения сосудов.

#### *Локализованная склеродермия*

Бляшковидная морфея — наиболее частый вариант проявляется приподнятым или вдавленным коричневатым или желтым беловатым налетом, окруженным си-

не-багровыми эритемами (сиреневое кольцо) на туловище или конечностях. По мере инфильтрации кожи наступает атрофия, проявляется выпадением волос и сальных желез и гипер- или гипопигментацией. Линейная склеродермия характеризуется линейными полосами склероза, которые могут распространяться на дерму, подкожный слой, мышцы и кости, вызывающие деформации. Это наиболее распространенный подвид у детей и подростков с поражением преимущественно конечностей и туловища, особенно у девочек школьного возраста. Генерализованная морфия, характеризующаяся диссеминированным склерозом кожи у взрослых, начинается на туловище и вызывает контрактуры и деформации конечностей. Поверхностная морфия – это недавно описанный вариант, встречающийся у мужчин, при котором уплотнение, гипер- или гипопигментированные пятна минимальны к атрофии.

#### *Системная склеродермия*

При системной склеродермии уплотнение затрагивает дистальные и проксимальные части конечностей, лица и туловища и системное вовлечение происходит на ранних стадиях заболевания. Другие изменения лица включают микростомию, клювовидный нос и периоральные борозды, капиллярные аномалии проксимального ногтевого валика руки присутствуют почти у всех пациентов с системной склеродермии и лучше визуализируются при дерматоскопии. Также наблюдается поражение опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, сердечно-легочной системы и почек [7]. Артриты, шум трения сухожилий и мышечная слабость, общие нарушения моторики пищевода с рефлюксом и дисфагия затрагивают желудочно-кишечный тракт [8].

Легочная гипертензия (ЛГ) является частым и тяжелым осложнением системного склероза. Это сложное заболевание, характеризующееся поражением кожи и различной степенью поражения органов, включая как легкие, так и сердце. Как следствие, РН при данном заболевании может быть обусловлен изолированным ЛАГ, поражающим мелкие легочные артерии (группа 1 обновленной классификации РН). Недостаточное поступление в организм витамина А приводит к гистопатологическим изменениям в альвеолах легких, нарушающим физиологические процессы в легких и предрасполагающим к развитию тканевой гипоксии. Ретиноиды участвуют во многих физиологических процессах. Дефицит витамина А вызывает плоскоклеточную метаплазию

респираторного эпителия, реснитчатые эпителиальные клетки заменяются сквамозным эпителием, при этом происходит снижение выработки слизи [8].

#### *Дифференциальная диагностика*

Обычно морфия невозможно гистологически отличить от системной склеродермии. Однако воспалительный инфильтрат на ранних стадиях морфии более выражен, чем при системной склеродермии, и сосудистые изменения, характеризующиеся утолщением и гиалинизацией стенок сосудов и сужением просвета, более выражены при системной склеродермии [9]. Затвердевшая кожа может быть проявлением состояний, называемых склеродермоподобными расстройствами или имитаторами склеродермии. Склеромикседема проявляется диффузным высыпанием воскообразных мелких папул на утолщенный и уплотненный кожный фон в сочетании с моноклональным белком. Чаще всего страдают взрослые люди среднего возраста. Биопсия кожи часто является диагностической, демонстрируя типичную микроскопическую триаду отложения муцина, пролиферации фибробластов и фиброза или более редко – интерстициальную кольцевидную гранулему. Склередема характеризуется твердым, симметричным уплотнением на шее, плечах и верхней части спины у пациентов с диабетом, инфекцией верхних дыхательных путей или парапротеинемией. Она также может быть идиопатической. Лицо редко вовлекается, в то время как пальцы сохранены. Фиброз может возникать почти во всех органах при системном склерозе, но наиболее заметно отмечается в коже, легких, сердце и желудочно-кишечном тракте [10]. Основной признак заболевания, фиброз кожи, обычно проявляется как утолщение и уплотнение кожи и может протекать либо в ограниченном (обычно кожа дистальнее локтей и коленей), либо в диффузном (более агрессивном и распространенном) виде. У пациентов с ограниченным заболеванием кожи течение фиброза обычно доброкачественное и не вызывает значительной инвалидности, хотя эти пациенты часто страдают от большего количества сосудистых осложнений. В диффузной подгруппе пациентов фиброз кожи имеет тенденцию быстро ускоряться в первые пять лет клинического заболевания, и фиброз других органов обычно начинается в этом же окне. Имеются рентгенологические доказательства фиброза легких более чем у 90% пациентов с системным склерозом, и он становится клинически значимым у 25% пациентов. По сравнению с фиброзом кожи, где течение

обычно прекращается и улучшается после начального периода, фиброз легких при системном склерозе обычно прогрессирует.

### Заключение

Диагностика склеродермии трудна: необходимо анализировать клинические симптомокомплексы, комбинировать результаты морфологического, инструментального, клинического и иммунологического исследований. Гистопатология может быть неотличима от образцов истинного морфея или системного склероза, но диагноз ставится на основании клинического контекста. Системный склероз (SSc, склеродермия) является сложным мультисистемным заболеванием, характеризующимся аутоиммунитетом, васкулопатией и, прежде всего, фиброзом [11].

Несмотря на количество зарегистрированных ассоциаций, генетические биомаркеры, относящиеся к риску ILD у пациентов с SSc, еще не установлены с уверенностью. Многие отдельные исследования, сообщающие об ассоциациях генетических вариантов с SSc-ILD, были небольшими, а последующие исследования конкретных ассоциаций либо отсутствуют, либо содержат противоречивые данные. Поэтому необходимы согласованные усилия с участием большого числа пациентов разной этнической принадлежности для установления более определенных генетических факторов риска развития SSc-ILD и его прогрессирования. Факторы риска, связанные с прогрессирующим ILD среди пациентов с SSc, включают диффузный кожный SSc, мужской пол, афроамериканскую расу. Другие показатели тяжести SSc также были связаны с прогрессирующим заболеванием, включая степень заболевания при компьютерной томографии с высоким разрешением [12]. Аналогично, факторы риска смертности при SSc включают пожилой возраст, мужской пол, степень заболевания при визуализации HRCT. Биомаркеры сыворотки крови или бальной жидкости (BALF) могут быть полезны в диагностике SSc-ILD и в прогнозировании. Был идентифицирован ряд потенциальных биомаркеров, которые могут указывать на поражение легких у пациентов с SSc. Аутоантитела являются единственными маркерами крови, доступными в настоящее время в рутинной клинической практике. Наличие антител против Scl-70 и отсутствие антицентромных антител в SSc указывают на повышенную вероятность прогрессирования ILD. Ассоциации этих антител с основными антигенами комплекса гистосовместимости II поддерживают генетическую основу SSc-ILD [13].

Регуляторные Т-клетки человека (Tregs), экспрессирующие фактор транскрипции FoxP3, играют решающую роль в поддержании иммунологической самотолерантности и иммунного гомеостаза. Потеря доминирующей периферической толерантности, проявляемая Tregs, может привести к аутоиммунным заболеваниям, иммунопатологии, аллергии или метаболическим заболеваниям. Хотя патогенез SSc сложен и остается не полностью понятым, исследования в этой области подтвердили, что иммунная дисфункция является одним из важнейших компонентов патогенеза. Можно наблюдать врожденные и адаптивные иммунные нарушения, которые завершаются выработкой аутоантител и активацией клеточно-опосредованного аутоиммунитета. Кроме того, иммунные клетки могут вызывать сложные биохимические и молекулярные изменения, которые способствуют васкулопатии и фиброзу. Действительно, появляется все больше доказательств того, что иммунная активация является причиной, а не следствием васкулопатии и фиброза. Во-первых, гистологические исследования показывают, что воспалительный инфильтрат присутствует на очень ранних стадиях, предшествующих началу фиброза [14]. Эти клеточные инфильтраты состоят в основном из Т-клеток, которые преимущественно являются клетками CD4+. Во-вторых, фибробласты с повышенной экспрессией мРНК проколлагена I и III типов часто можно идентифицировать в областях, прилегающих к инфильтрирующим мононуклеарам. В-третьих, Т-клетки в коже и в периферической крови пациентов с SSc экспрессируют репертуар олигоклональных Т-клеточных рецепторов (TCR), что сильно указывает на пролиферацию и клональную экспансию этих клеток в ответ на специфический Ag(s). Кроме того, несколько исследований продемонстрировали ассоциацию конкретных аллелей HLA с SSc, который поддерживает концепцию Ag-управляемого Т-клеточного ответа в SSc. Поэтому среди этого аберрантного иммунного ответа Т-лимфоциты, по-видимому, имеют особое значение в патогенезе SSc. Эти клетки преимущественно представляют собой CD4+-клетки, демонстрирующие маркеры активации, с преобладающим Th2-цитокиновым профилем, характеризующимся высокими уровнями IL-4, IL-5 и IL-13 в коже, легких и периферической крови. Эта ключевая роль пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов в SSc предполагает, что это состояние может быть связано с дефектным контролем активации Т-клеток. При изучении Treg-клеток при таких заболеваниях не-

обходимо учитывать разность потенциалов между Treg-клетками, полученными из периферической крови, и воспаленными органами (кожа, легкие) с точки зрения функции и частоты. В отличие от легких, резидентные в коже Tregs активно исследуются, вероятно, из-за относительной легкости доступа к образцам тканей [15].

### Список литературы

1. Kopeć-Mędrek M. *Adv Clin Exp Med. Systemic sclerosis sine scleroderma*. Kucharcz EJ 2017. No. 26 (5). P. 875–880. DOI: 10.17219/acem/64334.
2. Rongioletti F., Ferrel C., Atzori L., Bottoni U., Soda G.G. *Ital Dermatol Venereol. Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation* 2018. No. 153 (2). P. 208–215. DOI: 10.23736/S0392-0488.18.05922-9.
3. Cottin V., Brown K.K. *Respir Res. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD)* 2019. No. 20 (1). P. 13. DOI: 10.1186/s12931-019-0980-7.
4. Long Y., Chen W., Du Q., Zuo X., Zhu H. *Front Immunol. Ubiquitination in Scleroderma Fibrosis and Its Treatment*. 2018. No. 9. P. 2383. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02383.
5. Distler O., Assassi S., Cottin V., Cutolo M., Danoff S.K., Denton C.P., Distler J.H.W., Hoffmann-Vold A.M., Johnson S.R., Müller-Ladner U., Smith V., Volkmann E.R., Maher T.M. *Eur Respir J. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease*. 2020.
6. Vona R., Giovannetti A., Gambardella L., Malorni W., Pietraforte D., Straface E.J. *Cell Mol Med. Oxidative stress in the pathogenesis of systemic scleroderma: An overview*. 2018. No. 22 (7). P. 3308–3314. DOI: 10.1111/jcmm.13630. Epub 2018 Apr 17.
7. Launay D., Sobanski V., Hachulla E., Humbert M. *Eur Respir Rev. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis*: different phenotypes. 2017. No. 26 (145). P. 170056. DOI: 10.1183/16000617.0056-2017.
8. Шамитова Е.Н., Викторович Н.Н. Изучение влияния дефицита витамина А на физиологическое состояние легких // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29001> (дата обращения: 15.06.2022).
9. Korman B. Evolving insights into the cellular and molecular pathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. *Transl Res*. 2019. No. 209. P. 77–89. DOI: 10.1016/j.trsl.2019.02.010.
10. Hesselvig J.H., Kofoed K., Wu J.J., Dreyer L., Gislason G., Ahlehoff O. *Acta Derm Venereol. Localized Scleroderma, Systemic Sclerosis and Cardiovascular Risk: A Danish Nationwide Cohort Study*. 2018. Vol. 13. No. 98 (3). P. 361–365. DOI: 10.2340/00015555-2842.
11. Журавлева Н.В., Шамитова Е.Н., Комелягина Н.А. Трудности диагностики системной склеродермии // Современная кардиология и вопросы междисциплинарного взаимодействия: материалы Республиканской научно-практической конференции / Под ред. Е.И. Бусалаевой. 2018. С. 154–158.
12. Khanna D., Tashkin D.P., Denton C.P., Renzoni E.A., Desai S.R., Varga J. *Am J Respir Crit Care Med. Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease*. 2020. No. 201 (6). P. 650–660. DOI: 10.1164/rccm.201903-0563CI. PMID: 31841044 Free PMC article.
13. Frantz C., Auffray C., Avouac J., Allanore Y. *Front Immunol. Regulatory T Cells in Systemic Sclerosis*. 2018. No. 9. P. 2356.
14. Weatherald J., Montani D., Jevnikar M., Jaïs X., Savale L. *Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis*. 2019. Print 2019 Sep 30. PMID: 31366460.
15. Vera-Lastra O., Saucedo-Casas C.A., Domínguez M.D.P.C., Alvarez S.A.M., Sepulveda-Delgado J. *Reumatol Clin (Engl Ed). Systemic Sclerosis Sine Scleroderma in Mexican Patients. Case Reports*. 2018. No. 14 (4). P. 230–232. DOI: 10.1016/j.reuma.2016.11.004. Epub 2017 Jan 3.