

УДК 616.5-004.1-031.84-092-097

ОГРАНИЧЕННАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ: РОЛЬ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ И ПРОФИБРОЗНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ

К.В.Романенко

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

Ключевые слова: склеродермия, патогенез.

В последние десятилетия наблюдается увеличение числа больных ограниченной склеродермией (ОС) и развитие резистентности к существующим методам терапии [1, 5]. Этиология ОС изучена недостаточно. Полагают, что склеродермия относится к мультифакториальным болезням с генетической предрасположенностью [14]. В патогенезе ОС основное значение отводится иммунным, обменным и сосудистым нарушениям. Развитие патологического процесса может быть опосредовано нарушениями функционирования различных типов клеток (на уровне иммунокомпетентные клетки – фибробласты – эндотелий – клетки крови) или дефектами рецепторно-лигандных систем (с вовлечением молекул адгезии, интерлейкинов, факторов роста и других сигнальных молекул) [14]. Изменения различных иммунологических показателей в крови и коже больных свидетельствуют о важной роли в развитии ОС иммунной дисрегуляции [3, 20]. В настоящее время усилия исследователей направлены на выяснение механизмов иммунной агрессии: выявление природы антигенов, определение роли различных иммунных клеток и цитокинов в реализации патологического процесса [7, 21]. У больных склеродермией обнаруживаются нарушения как клеточного, так и гуморального иммунитета, включая изменение функции Т-клеток и появление в крови больных, особенно системной склеродермией (СС) специфических антител: антицентромерных, антитопоизомеразных, Scl-70 и др. [14].

Образование очагов склеродермии сопровождается хроническим воспалением, одним из проявлений которого является периваскулярная и/или диффузная клеточная инфильтрация кожи лимфоцитами, плазматическими клетками и гистиоцитами. Вместе с тем роль Т-клеточного звена иммунной системы в патогенезе ОС окончательно не установлена. Некоторые исследователи рассматривают наличие в инфильтратах кожи плазматических клеток как подтверждение важной роли в развитии ОС В-клеточного звена иммунной системы, однако другие авторы ведущую роль отводят активации Т-клеточных иммунных реакций. Согласно [2], в патогенезе ОС важное значение имеет активация Т- и В-клеточного звена иммунной системы, характеризующаяся активной пролиферацией клеток в периваскулярных инфильтратах кожи, увеличенным содержанием в них CD4+ и CD8+-лимфоцитов с преобладанием цитотоксических CD8+-лимфоцитов, а также повышенным содержанием в крови активированных CD23+, CD25+, CD95+-лимфоцитов, цитокинов ИЛ-4, ИЛ-8 и сывороточного интерферона. По данным [8], при ОС на стадии отека в периваскулярных инфильтратах, мононуклеарных скоплениях вокруг придатков кожи преобладают незрелые формы В-лимфоцитов (20-40%), среди последних Т-супрессоры. В инфильтратах присутствуют макрофаги (до 30%). Активность eNOS в эндотелии сосудов повышена. Синтез CD105+ наблюдался в дермальных дендроцитах, иммунных клетках инфильтратов и в единичных макрофагах. Среди иммунных макрофаги составляли наибольшее число CD105+ клеток. Количество CD34+ дендроцитов

было сниженным, а клеток Лангерганса (CD1 α +), виментин+ и α SMA+ дендритических клеток – повышенным. В участках вокруг придатков кожи изменения клеточного состава были более существенны. С участками иммунного воспаления связана повышенная пролиферация и апоптотическая активность, а также активация антиапоптотических программ, то-есть стадия отека характеризуется активными изменениями как со стороны иммунной системы, так и местных перестроек тканей кожи. Снижение количества В-лимфоцитов на фоне увеличения общего количества Т-лимфоцитов, особенно за счет CD4+, ИЛ-1, ИЛ-2 расценивается как диагностический маркер остроты процесса при ОС [12].

В склеротической стадии ОС увеличено количество Т-лимфоцитов, особенно CD4+ (в 4,7 раза) и CD8+ (в 3,3 раза), активизирована функция макрофагов CD16+ (в 1,4 раза), что ведет к увеличению количества клеток продуцентов ИЛ-1 (в 5 раз) и ИЛ-2 (в 3 раза). Активация эндотелия увеличивает уровень эндотелина-1 (в 1,9 раза) в стенках сосудов, повышает их проницаемость, вызывает отек тканей и нарушение синтеза коллагена. Содержание характерного зрелого коллагена типа I снижается, а молодого коллагена типа III увеличивается в 2 раза, что сопровождается появлением его в составе эпидермальной базальной мембраны, а в дерме несвойственного коллагена IV типа [11]. Особенностью строомобразования при ОС является то, что преобладающим становится не общебиологический путь синтеза коллагена через пролиферацию фибробластов и секрецию ими элементов соединительной ткани, а биохимический путь синтеза патологических, несвойственных норме составляющих на фоне снижения клеточных элементов и сосудов в склерозирующейся дерме [13].

По данным [10], по мере ослабления воспалительных процессов при ОС происходят следующие изменения:

частичное замещение Т-лимфоцитов на В-лимфоциты, преобладание зрелых В-лимфоцитов, увеличение относительной доли Т-супрессоров. По мере развития склероза активность eNOS постоянно снижается. Маркер CD105+ преобладает в эндотелиальных клетках. Количество CD34+ дендритов в сосочковом и поверхностных участках сетчатого слоя дермы постоянно снижается, что приводит к формированию градиента. Количество CD1 α +, виментин+ и α SMA+ дендритических клеток максимально на стадии отека и уплотнения и снижается на стадии склероза. В участках вокруг придатков кожи изменения клеточного состава более существенны. К стадии склероза существенно снижается количество клеток, позитивных на Ki67, каспазу 3 и bcl27, как среди иммунных, так и дендритических клеток. Исследованиями последних лет установлено, что Т-лимфоциты могут влиять на процессы воспаления и фиброобразования как посредством межклеточных взаимодействий, так и путем высвобождения цитокинов, изменяющих функциональную активность клеток. Так в крови больных ОС выявлен повышенный уровень растворимых рецепторов интерлейкина (ИЛ)-2, величина которого зависела от активности кожного процесса [35], увеличенное содержание ИЛ-8 и молекулы ICAM-1 [26], а в пораженной коже – повышенная экспрессия mRNA ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 [29]. Таким образом, ОС большинством авторов рассматривается как своеобразный патологический процесс, при котором формируются комплексные нарушения иммунных реакций и процессов фиброгенеза в коже. Отличительной чертой фиброобразования при этом является избыточное отложение компонентов внеклеточного матрикса в коже в результате повышенной активации фибробластов. Однако, инициирующий стимул, приводящий к усилению пролиферативной активности фибробластов и повышению их

секреторной активности, до сих пор не установлен [7].

В ряде публикаций показано, что в процессах формирования фиброза в коже активное участие принимают различные факторы роста: трансформирующие (TGF- β), тромбоцитарные и фибробластные [4, 19]. Кроме того, ряд интерлейкинов (ИЛ 1, 2, 4, 6, 8 и 17) также может обладать фиброгенным действием [17, 26, 35]. Центральное место среди медиаторов фиброза занимает TGF- β и тромбоцитарный фактор роста [30]. TGF- β является одним из основных регуляторов продукции компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Он обладает широким спектром биологического действия: индуцирует фиброгенный фенотип фибробластов, обеспечивает дифференцировку миофибробластов, стимулирует синтез фибробластами коллагена I, II, VI, VII и X типов, фибронектина и протеогликанов, модулирует клеточную пролиферацию, участвует в дифференцировке мезенхимальных клеток, вызывает иммуносупрессивные эффекты, способствует снижению продукции ферментов (гепариназы, коллагеназы, стромелизина), которые разрушают экстрацеллюлярный матрикс, а также повышает синтез белков, ингибирующих эти ферменты (ингибитор активатора плазменогена I типа, тканевой ингибитор металлопротеиназ) [28]. При действии TGF- β на иммунную систему преобладают ингибирующие эффекты [33]. TGF- β подавляет гемопоэз, синтез провоспалительных цитокинов, ответ лимфоцитов на ИЛ-2, 4, 7, формирование цитотоксических NK и T-клеток [36], модулирует активность регуляторных субпопуляций лимфоцитов, а выключение гена TGF- β приводит к развитию фатальной генерализованной воспалительной патологии [25]. Таким образом, TGF- β является элементом обратной регуляции иммунного ответа и воспалительной реакции [27]. Источником TGF- β в очагах склеродермии могут

служить различные типы клеток (иммунные, эндотелиальные и мезенхимальные). Данные об экспрессии TGF- β в биоптатах кожи больных ОС противоречивы. С одной стороны показан повышенный уровень, коррелирующий с содержанием mRNA $\alpha 2(1)$ коллагена [27], но выявляемый только в очагах воспаления, тогда как в склеротически измененной коже реакция была отрицательной [31], с другой – экспрессия как лиганда, так и рецепторов TGF- β в дермальных фибробластах и цитокинов TGF- $\beta 1$ и TGF- $\beta 2$ в биоптатах кожи не отличалась от таковых у здоровых добровольцев [32]. По мнению [24], TGF- $\beta 1$ вовлекается в патогенез СС и ОС на ранних стадиях заболевания (до начала развития фиброза). Вероятно, экспрессия TGF- β в клетках инфильтратов кожи не является специфическим признаком фиброза, а отражает состояние пролиферирующих клеток, выступая в качестве посредника в регуляции их роста [23]. В то же время, повышенная экспрессия на клетках дермы рецепторов TGF- β RI и PDGFR- α расценивается как ключевые медиаторы формирования фиброза [6]. Повышенная экспрессия эндоглина (несигнального рецептора TGF- β III типа) обнаружена в очагах СС, которая увеличивалась при прогрессировании заболевания, а внедрение его в фибробласты подавляло вызванную TGF- β индукцию активности фактора роста соединительной ткани [30]. Уровень экспрессии рецепторов TGF- β I и II типа в очагах склеродермии коррелирует с уровнем mRNA промотера коллагена $\alpha 2(1)$. Кроме того, TGF- β способен стимулировать на фибробластах больных СС экспрессию α -рецепторов тромбоцитарного фактора роста, не вызывая таковую на фибробластах здоровых лиц [27].

К ключевым медиаторам фиброза относится также тромбоцитарный фактор роста (PDGF). Этот фактор роста является сильным митогеном для клеток мезенхимального и нейроэктодермального

происхождения [15, 34] и участвует в стимуляции пролиферации и миграции фибробластов [15, 16, 34]. Существуют три изоформы PDGF: AA, BB и AB, которые отличаются по функциональным свойствам. К этим изоформам имеются 2 типа рецепторов: α (A-тип) и β (B-тип). Данные литературы об экспрессии PDGF и его рецепторов в коже больных склеродермией неоднозначны. Так, в биоптатах кожи больных СС и ОС констатирована повышенная экспрессия PDGF в эндотелии мелких капилляров, в периваскулярных инфильтратах, а также в цитоплазме макрофагов [22]. В коже здоровых добровольцев экспрессии изучаемых рецепторов не обнаружено. Экспрессия данных рецепторов была в наибольшей степени выражена внутри и вокруг кровеносных сосудов дермы, рядом с которыми присутствовали периваскулярные инфильтраты, состоявшие из Leu-4+ Т-лимфоцитов и HLA-DR+ клеток, а также RFD7+ активированных макрофагов. Кроме того, периваскулярные клеточные инфильтраты и экспрессия рецепторов PDGF-B наблюдались в видимо непораженной коже больных, т.е. выявленные фенотипические изменения в коже могут предшествовать макроскопически наблюдаемым признакам склеродермии [28]. У здоровых

добровольцев стимуляция TGF- β не влияла на синтез или экспрессию mRNA PDGFR- α в коже, тогда как у больных СС в ответ на стимуляцию TGF- β наблюдалась повышенная экспрессия данных рецепторов в дермальных фибробластах кожи. Экспрессия рецепторов PDGF- β значительно повышена в очагах склеродермии, в то время как в коже здоровых добровольцев она была невысокой. Кроме того, в культуре фибробластов, полученных из кожи больных склеродермией, выявляется более высокая экспрессия mRNA PDGF-B и PDGFR- β , по сравнению с контрольной группой, на основании чего делается вывод о возможном вовлечении сигнальных путей PDGF-B/PDGFR- β в развитие фиброза кожи. Вместе с тем другие авторы [32] не выявили различий в содержании PDGF-AA и PDGF-BB в коже больных СС и здоровых добровольцев.

Работ, посвященных изучению содержания рецепторов тромбоцитарного фактора роста в коже больных ОС, в доступной литературе нам не встретилось. Дальнейшие исследования в области патогенеза склеродермии должны выявить новые факторы активации и прогрессирования фиброза, их взаимодействия с различными клеточными популяциями кожи и иммунной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бутов Ю.С., Тогузов Р.Т. Некоторые аспекты патогенеза, клиника и терапия склеродермии // Рос. журн. кожных и вен. бол. – 2002. – №4. – С. 15-19.
2. Волнухин В.А. Фотохимиотерапия больных ограниченной склеродермией с учетом изменений структуры кожи, состояния иммунной системы и метаболизма соединительной ткани. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.11/ЦКВИ. - М., 2004. - 30 с.
3. Довжанский С.И. Клинико-иммунологические параллели при ограниченной и системной склеродермии // Рос. журн. кожных и вен. бол. – 2002. – №4. – С. 26-29.
4. Зубова С.Г., Окулов В.Б. Молекулярные механизмы действия фактора некроза опухолей α и трансформирующего фактора роста β в процесс ответа макрофага на активацию // Иммунология. – 2001. – №5. – С. 18-21.
5. Молочков В.А., Романенко Г.Ф., Сухова Т.Е. и др. Течение и современное лечение ограниченной склеродермии // Рос. журн. кожных и вен. бол. – 2002. – №4. – С. 38-42.
6. Мурадян Н.Л. Влияние длинноволнового ультрафиолетового излучения УФА-1 диапазона на клинические и иммуноморфологические показатели у больных ограниченной склеродермией. Автореф. дис....канд. мед. наук: 14.00.11/ЦКВИ. – М., 2010. – 22 с.

7. Романенко К.В. Перспективи вивчення патогенезу склеродермії з використанням імуногістохімічних методів дослідження // *Арх. клин. и эксперим. мед.* – 2009. – Том 18, № 1. – С. 102-106.
8. Романенко К.В. Состояние клеточных популяций и факторов развития склероза при ограниченной склеродермии на стадии отека: иммуногистохимическое исследование // *Морфология.* – 2009. – Том III, №4. – С. 79-84.
9. Романенко К.В. Иммуногистохимическая характеристика клеточных популяций и факторов развития склероза на поздних стадиях ограниченной склеродермии // *Морфология.* – 2010. – Том IV, №1. – С. 40-46.
10. Романенко К.В. Иммуногистохимическая характеристика пораженной кожи при ограниченной склеродермии в стадии отека и уплотнения и стадии склероза // *Журн. дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва.* – 2010. – №1-2 (20). – С. 45-50.
11. Савенкова В.В. Морфогенез кожи больных очаговой склеродермией в склеротической стадии // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* – 2008. – №34. – С. 14-17.
12. Савенкова В.В. Особенности морфо- и патогенеза кожи больных очаговой склеродермией в острой стадии заболевания // *Дерматол. та венерол.* – 2008. – №4 (42). – С. 26-30.
13. Савенкова В.В. Стромально-сосудистые изменения в коже больных ограниченной склеродермией на различных стадиях заболевания // *Дерматол. та венерол.* – 2009. – №2 (44). – С. 16-20.
14. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани. – М.: Медицина. – 2004. – 636 с.
15. Alvarez R.H. Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease // *Mayo Clinical Proceeding.* – 2006. – Vol. 81. – P. 1241-1257.
16. Andrae J. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine // *Genes and Dev.* – 2008. – Vol. 22. – P. 1276-1312.
17. Black C.M. Scleroderma in children // In «*Rheumatic Dermatology*». NY: Kluwer Academic. – 1999. – P. 35-48.
18. Bonner J.C. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases // *Cytokine Growth Factor Review.* – 2004. – Vol. 15. – P. 255–273.
19. Chen Y., Shi-wen X., Beek J. et al. Matrix contraction by dermal fibroblasts requires transforming growth factor- β (activin-linked kinase 5, heparan sulfate-containing proteoglycans, and MEK) / ERK. A. // *J. Pathology.* – 2005. – Vol. 167 – P. 1699-1711.
20. Connolly M.K. Scleroderma // *Dermatol. Therapy.* – 2001. – Vol. 14. – P. 81-94.
21. Filemon K.T. Autoantibodies against PDGF receptor in scleroderma // *New England J. Med.* – 2006. – Vol. 6. – P. 2709-2711.
22. Gay S., Trabandt A., Moreland L.W., Gay R.E. Growth factors, extracellular matrix, and oncogenes in scleroderma // *Arthritis & Rheumatism.* – 1992. – Vol. 35. – P. 304 – 310.
23. Gruschwitz M., Hornstein O.P., Von-Den-Driesch P. Correlation of soluble adhesion molecules in the peripheral blood of scleroderma patients with their in situ expression and with disease activity // *Arthritis and Rheumatism.* – 1995. – Vol. 38. – P. 184-189.
24. Higley H., Persichitte K., Chu S. et al. Immunocytochemical localization and serologic detection of transforming growth factor beta 1. Association with type I procollagen and inflammatory cell markers in diffuse and limited systemic sclerosis, morphea, and Raynaud's phenomenon // *Arthritis and Rheumatism.* – 1994. – Vol. 37. – P. 278-288.
25. Jelaska A., Korn J.H. Role of apoptosis and transforming growth factor β 1 in fibroblast selection and activation in systemic sclerosis // *Arthritis and Rheumatism.* – 2000. – Vol. 43. – P. 2230-2239.
26. Ihn H., Sato S., Fujimoto M. et al. Demonstration of interleukin-2, interleukin-4 and interleukin-6 in sera from patients with localized scleroderma // *Arch. Dermatol. Res.* – 1995. – Vol. 287. – P. 193-197.

27. Kawakami T., Ihn H., Xu W. et al. Increased expression of TGF-beta receptors by scleroderma fibroblasts: evidence for contribution of autocrine TGF-beta signaling to scleroderma phenotype // *J. Invest. Dermatol.* – 1998. – Vol. 110. – P. 47-51.
28. Klareskog L., Gustafsson R., Scheynius A., Hallgren R. Increased expression of platelet-derived growth factor type B receptors in the skin of patients with systemic sclerosis // *Arthritis and Rheumatism.* – 1990. – Vol. 33. – P. 1534-1541.
29. 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 // *Brit. J. Dermatol.* – 2007. – Vol. 155. – P. 600-608.
30. Leask A., Abraham D.J., Finlay D.R. et al. Dysregulation of transforming growth factor beta signaling in scleroderma: overexpression of endoglin in cutaneous scleroderma fibroblasts // *Arthritis and Rheumatism.* – 2002. – Vol. 46. – P. 1857.
31. Querfeld C., Eckes B., Huerkamp C. et al. Expression TGF- β 1, - β 2 and - β 3 in localized and systemic scleroderma // *J. Dermatol. Science.* – 1999. – Vol. 21. – P. 13-22.
32. Restrepo J.F., Guzmán R., Rodríguez G., Iglesias A. Expression of transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor in linear scleroderma // *Biomédica.* – 2003. – Vol. 23. – P. 408-415.
33. Svegliati S.B., Santino M. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis: // *The New England J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2667-2676.
34. Trojanowska M. Role of PDGF in fibrotic diseases and systemic sclerosis // *Rheumatology.* – 2008. – Vol. 47. – P. v2-v4.
35. Uziel Y., Krafchik B.R., Feidman B. et al. Serum levels of soluble interleukin-2 receptor. A marker of disease activity in localized scleroderma // *Arthritis and Rheumatism.* – 1994. – Vol. 37. – P. 898-901.
36. Yin L., Morita A.I., Tsuji T. The crucial role of TGF-b in the age-related alterations induced by ultraviolet A irradiation // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – Vol. 120. – P. 703-705.

ОБМЕЖЕНА СКЛЕРОДЕРМІЯ: РОЛЬ ІМУННИХ МЕХАНІЗМІВ ТА ПРОФІБРОЗНИХ ЦИТОКІНІВ В ПАТОГЕНЕЗІ

К.В.Романенко

Надано огляд літератури щодо ролі порушень імунних механізмів та про фіброзних цитокінів в патогенезі склеродермії.

LOCALIZED SCLERODERMA: ROLE OF IMMUNE MECHANISMS AND PROFIBROTIC CYTOKINES

K.V.Romanenko

The review of the literary data about pathogenesis of scleroderma, role of immune mechanisms and cytokines regulation.