

## СОВРЕМЕННЫЕ БИОМАРКЕРЫ РАННЕГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Матюсупова С. Г.

Зикируллаев Ж. Д.

Ганиева Н. А.

Арипова Н. А.

Ташкентская медицинская академия

Tizimli sklerodermiya (TSD) — teri va ichki a'zolar tomonidan geterogen klinik belgilar bilan namoyon bo'ladigan tizimli kasallik hisoblanadi. Uning rivojlanishini qo'zg'atuvchi mexanizm bu tomirlarning boshlang'ich zararlanishi bo'lib, bunda yallig'lanish reaksiyalariga hujayradan tashqari matritsada kollagen va boshqa tarkibiy qismlarini to'planishi rivojlanishiga olib keladigan jarayondir. Maqolaning maqsadi sklerodermiyasi bo'lgan bemorlarda yurak va fibrotik biomarkerlarga e'tibor berishdir. Bularga o'sish omillari, sitokinlar va proteazlar, ularning ingibitorlari, shuningdek, TSD bilan kasallangan bemorlarning teri biopsiyalari va zardobi namunalari moslashtirilgan hujayradan tashqari matritsa oqsillari, ayniqsa kollagenlar kiradi. Invaziv bo'lmagan fizik va laborator tadqiqotlari bo'yicha umumiy ma'lumotlar taklif qilindi, bu yurak-qon tomir kasalliklari va fibrotik faollikni yaxshiroq tushunishga imkon beradi, potensial terapevtik javobni baholash uchun samarali ishlatilishi mumkin va TSD uchun samarali davolash usullarini tanlashda yordam beradi.

**Kalit so'zlar:** tizimli skleroz, ateroskleroz, yurak kasalligi, fibroz, endotelial disfunktsiya.

Системная склеродермия (ССД) — системное заболевание с гетерогенными клиническими проявлениями со стороны кожи и внутренних органов. Считается, что пусковым механизмом его развития является начальное поражение сосудов, которое приводит к воспалительным реакциям и развитию накопления коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса. Цель обзора сосредоточена на сердечных и фиброзных биомаркерах у пациентов со склеродермией. К ним относятся факторы роста, цитокины и протеазы, их ингибиторы, а также белки внеклеточного



матрикса, особенно коллагены, адаптированные к биоптатом кожи и образцам сыворотки больных ССД. Предложена обобщенная информация о неинвазивных физикальных и лабораторных исследованиях, которая позволяет лучше понять сердечно-сосудистые заболевания и фиброзную активность, может быть эффективно использована для оценки потенциального терапевтического ответа и помощи в выборе оптических вариантов лечения ССД.

**Ключевые слова:** системный склероз, атеросклероз, болезнь сердца, фиброз, эндотелиальная дисфункция.

Systemic scleroderma (SSC) is a systemic disease with heterogeneous clinical manifestations from the skin and internal organs. It is believed that the triggering mechanism of its development is the initial vascular lesion, which leads to inflammatory reactions and the development of the accumulation of collagen and other components of the extracellular matrix. The purpose of the review is to focus on cardiac and fibrotic biomarkers in patients with scleroderma. These include growth factors, cytokines and proteases, their inhibitors, as well as extracellular matrix proteins, especially collagens, adapted to skin biopsies and serum samples from patients with SSC. Generalized information on non-invasive physical and laboratory studies has been proposed, which allows a better understanding of cardiovascular diseases and fibrotic activity, can be effectively used to assess the potential therapeutic response and help in choosing optical treatment options for SSC.

**Keywords:** systemic sclerosis, atherosclerosis, heart disease, fibrosis, endothelial dysfunction.

Системная склеродермия (ССД) - хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, относится к группе системных заболеваний соединительной ткани и характеризуется прогрессирующим поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов и генерализованным поражением сосудов, занимающим ключевые позиции в патогенеза и клинической картины ССД и имеет прогностическое значение



[1]. В патогенезе заболевания ведущую роль играют три основных фактора - аутоиммунные нарушения, васкулопатия и фиброз [2]. Основные клинические признаки ССД обусловлены распространенными нарушениями микроциркуляции, фиброзом кожи и внутренних органов. Эндотелиальная дисфункция рассматривается как центральное звено патогенеза синдрома Рейно и других сосудистых нарушений. При ССД объектом иммуновоспалительного поражения является микроциркуляторное русло, приводящее к нарушению сосудистого тонуса, сосудистой архитектоники и кровотока в пораженных органах. На клеточном уровне эндотелиальная дисфункция характеризуется изменением фенотипа эндотелиальных клеток в сторону провоспалительного и проконстрикторного компонентов их метаболизма. Синдром Рейно, обязательный клинический признак системного склероза (СС), является следствием этого патогенетического механизма. Эндотелиальная гипотеза предполагает снижение продукции медиаторов вазодилатации (простациклин, оксид азота - NO) и повышение синтеза сосудосуживающих средств (эндотелин) в патогенезе синдрома Рейно. Повышение уровня эндотелина у больных ССД отмечается многими исследователями, однако снижение концентрации нитратов (являющихся метаболитами NO) обнаруживается нечасто. Наряду с дефицитом у части больных выявлялись его избыточные концентрации, что сопоставимо с физиологическими эффектами NO - как положительными (вазодилатация), так и отрицательными (повреждение тканей) [3].

ССД различается по степени тяжести и прогрессированию. У большинства пациентов развиваются висцеральные осложнения, которые обычно являются причиной смерти [4]. Первичное поражение сердца, развивающееся как прямое следствие СС, может проявляться изменениями миокарда, перикарда и клапанного аппарата. У больных ССД кардиальная патология также может быть вторичной при острой склеродермии почек и легочной артериальной гипертензии. Васкулопатия при ССД характеризуется прогрессирующей структурной перестройкой микроциркуляторного русла, что может способствовать развитию разнообразных сердечно-сосудистых изменений. Эндотелиальная дисфункция и гемореологические нарушения, характерные для СС, также считаются факторами риска раннего развития АС. Общие патогенетические механизмы ССД и атеросклероза (АС)



предполагают высокую вероятность атеросклеротического поражения сосудов у больных ССД [5]. Г. С. Нгиан и др. предположили, что АС у больных ССД вносит определенный вклад в макро- и микрососудистые повреждения миокарда [10]. У больных ССД отмечается четырехкратное увеличение смертности по сравнению с общей популяцией, при этом сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют треть причин смертности [9]. При СС ведущей причиной смерти, не связанной с болезнью сосны, являются ССЗ, на долю которых приходится от 20 до 30% летальных исходов. АС представляет собой сложный патологический процесс, частью которого является воспаление, лежащее в основе всех стадий эволюции атеросклеротических бляшек (АСБ) [11]. При аутоиммунных воспалительных ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), первичный антифосфолипидный синдром, системные васкулиты, одной из основных причин инвалидизации и смертности являются ССЗ, связанные с ускоренным развитием АС. По сравнению с общей популяцией развитие АС при РА и СКВ происходит в более раннем возрасте и часто протекает бессимптомно [6]. Помимо традиционных факторов риска (ТРФ) при системных заболеваниях соединительной ткани важное значение имеют дополнительные факторы риска: хроническое воспаление, длительность и активность аутоиммунного заболевания, иммуносупрессивная терапия. На роль хронического воспаления указывает тот факт, что медиаторы воспаления, такие как С-реактивный белок и белки теплового шока, также участвуют в патогенезе АС [7]. При ревматических заболеваниях хроническое воспаление может ускорить образование АСП как за счет прямого воздействия на стенки артерий, так и опосредованно, влияя на липидный профиль. Наряду с воспалением антитела, вырабатываемые при аутоиммунных заболеваниях, также могут приводить к изменению липидного спектра крови. Развитию преждевременного АС могут способствовать и другие специфические факторы (снижение количества и функции эндотелиальных клеток-предшественников, ускоренный апоптоз эндотелиальных клеток, эпигенетические изменения) [8].

В последние десятилетия наряду с патофизиологическими основами СС в мире изучаются отдельные клинико-лабораторные параметры его



активности, однако проблема остается нерешенной, в основном в связи с выраженной гетерогенностью и сложным патогенезом заболевания. Сочетанное использование инструментальных методов и полуколичественных шкал (индексов) позволяет более корректно диагностировать стадию заболевания, оценивать эффективность терапевтического вмешательства (но не степень прогрессирования фиброза), прогнозировать скорость развития фиброз и связь с поражением внутренних органов, прежде всего легких и почек. Лабораторные показатели активности воспаления малоинформативны, могут быть значительно повышены при подостром течении и менее выражены при остро-прогрессирующем течении ССД с преобладанием фиброза. В связи с этим значительно возрастает роль биомаркеров, которые легко выявляются, чувствительны и воспроизводимы, коррелируют с фиброзной активностью. Определение циркулирующих фрагментов коллагена, его предшественников или продуктов деградации перспективно и хорошо зарекомендовало себя. Эти исследования отражают не только особенности фиброзного процесса в соединительной ткани, но и сложные патогенетические механизмы, позволяющие оценить фиброзную активность и прогнозировать течение заболевания. Таким образом, высокие уровни сывороточных уровней металлопротеиназ, хрящевого олигомерного белка 1 (COMP1), различных цитокинов TNF-семейства и их лигандов (OX40, OX40L), тромбоцитарного фактора 4 (PLF4), лизилоксидазы (LOX), VCAF четко коррелируют с диффузным характером поражения. кожи и могут быть предикторами развития некоторых фенотипов заболевания, в частности ДФ-ССД. Напротив, CXCL 10 и 11 связаны с развитием СС. Комплексное и последовательное использование новых сывороточных биомаркеров позволит на ранней стадии СС адекватно оценить активность воспалительных и фиброзных процессов в коже, а также определить фенотип заболевания, прогнозировать скорость поражения сосудов и сердца.

### Литература:

1. Assassi S., Swindell W.R., Wu M. et al. Dissecting the heterogeneity of skin gene expression patterns in systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* – 2015. - Vol. 67, №11. – P. 3016-3026. DOI: 10.1002/art.39289.



2. Ayers N.B., Sun C.M., Chen S.Y. Transforming growth factor-signaling in systemic sclerosis // *J. Biomed. Res.* – 2018. - Vol. 32, №1. – P. 3-12. DOI: 10.7555/JBR.31.20170034.
3. Bosello S., de Santis M., Lama G. et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: Safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial // *Arthritis Res. Ther.* – 2015. - Vol. 12, №2. – P. 54. DOI: 10.1186/ar2965.
4. Ganiyeva N.A, Rizamukhamedova M.Z., Nabiyeva D.A., Aripova N.A. Clinic - Diagnostic Aspects of Modern Biomarkers of Early Atherosclerosis and Fibrotic activity of Systemic Scleroderma // *Asian Journal of Medical Principles and Clinical Practice.* – 2021. - Vol. 4, №3. – P. 1-13.
5. Costa S., Mondini M., Caneparo V. et al. Detection of anti IFI 16 antibodies by ELISA: Clinical and serological associations in systemic sclerosis // *Rheumatol.* – 2016. - Vol. 50, №4. – P. 674-681. DOI: 10.1093/rheumatology/keq372.
6. Farina G., Lafyatis D., Lemaire R. et al. A four-gene biomarker predicts skin disease in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* – 2010. - Vol. 62. - P. 580-588. DOI: 10.1002/art.27220.
7. Fett N. Scleroderma: Nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis and treatments: Facts and controversies // *Clin. Dermatol.* – 2013. - Vol. 31, №4. - P. 432-437. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.010.
8. Gheita T.A., Hussein H. Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) in Systemic Sclerosis (SSc): Role in disease severity and subclinical rheumatoid arthritis overlap // *Joint Bone Spine.* – 2016. - Vol. 79. - P. 51-56. DOI:10.1016/j.jbspin.2011.02.022.
9. Pizzorni C., Sulli A., Smith V., Ruaro B., Trombetta A.C., Cutolo M., Paolino S. Primary Raynaud's phenomenon and nailfold videocapillaroscopy: Age-related changes in capillary morphology // *Clin Rheumatol.* – 2017. - Vol. 36. - P. 1637-1642.
10. Ruaro B., Nallino M.G., Casabella A., Salton F., Confalonieri P., De Tanti A., Bruni C. Monitoring the microcirculation in the diagnosis and follow-up of systemic sclerosis patients: Focus on pulmonary and peripheral vascular manifestations // *Microcirculation.* – 2020. DOI: 10.1111/micc.12647.
11. Smith V., Thevissen K., Trombetta A.C., Pizzorni C., Ruaro B., Piette Y., Paolino S., De Keyser F., Sulli A., Melsens K., Cutolo M.N. Capillaroscopy and clinical applications in Systemic Sclerosis // *Microcirculation.* – 2016. - Vol. 105. P. 119-124.

