

# КЛИНИЧЕСКИЕ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Уролов Ш.С., Ахмедов Х.С., Халметова Ф.И.

Ташкентский государственный медицинский университет

## Аннотация

Системная склеродермия представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов, а также выраженными сосудистыми нарушениями. В последние годы особое внимание уделяется изучению генетических факторов, влияющих на развитие и тяжесть течения заболевания. Клинико-генетический анализ позволяет выявить предикторы неблагоприятного прогноза, что важно для персонализированного подхода к лечению и мониторингу пациентов. В работе рассматриваются клинические проявления, молекулярно-генетические маркеры и прогностические критерии, определяющие течение и исход системной склеродермии.

*Ключевые слова: системная склеродермия, клинические проявления, генетические маркеры, прогноз, аутоиммунные заболевания.*

# TIZIMLI SKLERODERMIYADA KLINIK, GENETIK VA PROGNOSTIK OMILLAR

Urolov Sh.S., Akhmedov Kh.S., Khalmetova F.I.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti

## Annotatsiya

Tizimli sklerodermiya teri va ichki a'zolarining progressiv fibrozlanishi hamda qon tomir tizimining chuqur buzilishlari bilan kechadigan surunkali autoimmun kasallikdir. So'nggi yillarda kasallikning rivojlanishi va og'irlik darajasiga ta'sir qiluvchi genetik omillarni o'rganishga alohida e'tibor qaratilmoqda. Klinik-genetik tahlil noxush prognoz omillarini aniqlash imkonini beradi, bu esa davolash va bemorlarni kuzatishda individual yondashuvni ta'minlaydi. Ushbu ishda tizimli sklerodermiyaning klinik ko'rinishlari, molekulyar-genetik markerlari va prognoz mezonlari ko'rib chiqiladi.

*Kalit so'zlar: tizimli sklerodermiya, klinik belgilari, genetik markerlar, prognoz, autoimmun kasalliklar.*

# CLINICAL, GENETIC AND PROGNOSTIC FACTORS IN SYSTEMIC SCLERODERMA

Urolov Sh.S., Akhmedov Kh.S., Khalmetova F.I.

Tashkent state medical university

## Abstract

Systemic sclerosis is a chronic autoimmune connective tissue disease characterized by progressive fibrosis of the skin and internal organs, as well as significant vascular abnormalities. In recent years, increasing attention has been given to genetic factors influencing disease development and severity. Clinical and genetic analysis helps identify predictors of unfavorable outcomes, which is essential for a personalized approach to treatment and patient monitoring. This study focuses on clinical manifestations, molecular genetic markers, and prognostic criteria determining the course and outcome of systemic sclerosis.

*Keywords: systemic sclerosis, clinical manifestations, genetic markers, prognosis, autoimmune diseases.*

Системная склеродермия (ССД) – это хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся утолщением кожи, феноменом Рейно, поражением внутренних органов и опорно-двигательного аппарата, что представляет собой серъ-

езную проблему в ревматологии и иммунологии [7, 8]. Патогенез системной склеродермии включает сложные взаимодействия между иммунной системой, сосудами и соединительной тканью, что обуславливает одновременную дисфункцию иммунной толерантности, эндотелиальной функции и обмена внеклеточного матрикса [5, 10]. Разнообразная клиническая картина системной склеродермии, варьирующая от ограниченного поражения кожи до диффузных системных проявлений, подчеркивает гетерогенный характер заболевания и необходимость персонализированных стратегий лечения [7, 15]. Несмотря на относительно низкую заболеваемость, примерно 13 случаев на 1 миллион человек в год, и распространенность около 200 на 1 миллион, влияние заболевания на заболеваемость и смертность пациентов значительно, что требует постоянных исследований его механизмов и терапевтических вмешательств [2,10]. Сложность заболевания усугубляется разнообразием аутоантител, связанных с системной склеродермией, включая анти-центромерные, анти-топоизомеразные I и анти-РНК-полимеразные III антитела, которые коррелируют с различными клиническими фенотипами и исходами заболевания.

Диагностика системного склероза может быть простой у пациентов с классическими проявлениями, такими как синдром Рейно, дисфагия и уплотнение кожи, но может представлять клинические трудности, когда эти симптомы не проявляются вместе. В таких случаях подтверждающие лабораторные тесты могут помочь, однако их отсутствие не исключает диагноз [2, 11]. Системный склероз – это гетерогенное заболевание с разнообразными клиническими проявлениями. Классификационные критерии системного склероза, разработанные в 2013 году Американской коллегией ревматологов и Европейской антиревматической лигой, включают различные клинические и серологические параметры для диагностики и классификации [4, 10]. Эти критерии присваивают баллы таким клиническим признакам, как утолщение кожи, феномен Рейно и профили аутоантител, что повышает точность диагностики и способствует ее ранней постановке. Наличие определенных аутоантител, таких как анти-топоизомераза I (anti-Scl-70), антицентромерные и анти-РНК-полимераза III, связано с отдельными клиническими подтипами и исходами заболевания. Ранняя диагностика и стратификация риска имеют решающее значение для оптимизации стратегий лечения и улучшения исходов у пациентов с системным склерозом. Недавние данные указывают на то, что "склеромиозит," новый подтип заболевания, следует рассматривать в спектре системного склероза и аутоиммунного миозита [2, 10]. К классическим ССД-специфическим аутоантителам относятся антицентромерные, анти-топоизомераза I, анти-РНК-полимераза III, анти-Th/To и анти-U3RNP, в то время как аутоантитела, характерные для перекрестных синдромов ССД, включают анти-U1RNP, анти-PM-Scl и анти-Ku [2,11]. Анти-PM/Scl антитела обнаруживаются примерно у 2% пациентов с ССД, но их присутствие более характерно для ССД с перекрестным синдромом миозита [2, 6].

Системный склероз считается относительно редким заболеванием, однако его влияние на заболеваемость и смертность пациентов значительно высоко. Современные эпидемиологические данные указывают на примерную заболеваемость 13 новых случаев на 1 миллион человек в год, при этом распространенность оценивается примерно в 200 случаев на 1 миллион человек [8, 13]. Разнообразная клиническая картина заболевания, варьирующая от ограниченного поражения кожи до диффузных системных проявлений, подчеркивает его гетерогенную природу и указывает на необходимость персонализированных стратегий лечения. Ранняя диагностика и стратификация риска имеют решающее значение для оптимизации исходов у пациентов с ССД [15].

Генетические факторы вносят значительный вклад в предрасположенность к системной склеродермии, причем полногеномные ассоциативные исследования выявляют множество локусов риска, связанных с развитием заболевания. Эти генетические варианты затрагивают гены и пути, связанные с иммунной системой, что дает представление об иммунопатогенезе системной склеродермии. Однако одной только генетической предрасположенности недостаточно для возникновения заболевания, что подчеркивает важность факторов окружающей среды в патогенезе системной склеродермии. Установлено, что воздействие таких факторов окружающей среды, как кварцевая пыль, органические растворители и некоторые вирусные инфекции, может быть потенциальным триггером системной склеродермии у генетически предрасположенных людей. Эти факторы окружающей среды могут активировать иммунную систему, способствовать воспалению и инициировать фиброзные процессы, характерные для системной склеродермии [2, 5]. Необходимы дальнейшие исследования для полного выяснения сложного взаимодействия между генетической предрасположенностью и факторами окружающей среды в патогенезе системной склеродермии.

Генетические факторы существенно влияют на предрасположенность человека к системному склерозу. Полногеномные ассоциативные исследования сыграли ключевую роль в выявлении множественных локусов риска, связанных с развитием заболевания [4, 11]. Эти генетические варианты часто затрагивают гены и пути, связанные с иммунной системой, что дает ценную информацию об иммунопатогенезе системного склероза. Однако одной только генетической предрасположенности недостаточно для возникновения заболевания, что подчеркивает критическую роль факторов окружающей среды в общем патогенезе заболевания [2].

Недавние исследования, как указано в вашем документе, начали выявлять специфические генетические факторы, способствующие развитию системного склероза. Например, гены из семейства интегринов, такие как ITGA5, ITGB2 и ITGB5, были идентифицированы как участники патологических процессов при системном склерозе [7,10]. Это указывает на их вовлеченность в механизмы проявления заболевания, хотя для полного понимания их точных ролей необходимы дальнейшие исследования [2, 13].

Системная склеродермия характеризуется широким спектром клинических проявлений, затрагивая различные системы органов и приводя к разнообразным клиническим фенотипам. Степень и тяжесть поражения кожи, наличие специфических аутоантител и характер вовлечения органов определяют отдельные клинические подтипы системной склеродермии. Лимитированная кожная форма системной склеродермии, характеризующаяся утолщением кожи, ограниченным дистальными отделами конечностей и лицом, обычно ассоциирована с антицентромерными антителами и меньшим риском тяжелого поражения внутренних органов. Диффузная кожная форма системной склеродермии, характеризующаяся распространенным утолщением кожи с вовлечением туловища и проксимальных отделов конечностей, связана с антителами к топоизомеразе I и РНК-полимеразе III и повышенным риском развития фиброза легких и почечного криза. Интерстициальное заболевание легких является частым и тяжелым осложнением, встречающимся у большого процента пациентов с системной склеродермией, становясь основной причиной смертности в этой популяции [9, 13]. Внедрение компьютерной томографии высокого разрешения улучшило диагностику и мониторинг SSc-ILD [4]. Поражение сердца, включая фиброз миокарда, перикардит и легочную гипертензию, является значительной причиной заболеваемости и

смертности при системной склеродермии. Ювенильная системная склеродермия – редкое мультисистемное аутоиммунное заболевание, характеризующееся васкулопатией и мультиторганным фиброзом [8, 9]. Было обнаружено, что гены семейства интегринов, такие как ITGA5, ITGB2 и ITGB5, участвуют в патологических процессах системной склеродермии, хотя требуются дальнейшие исследования [1, 6].

Патогенез системного склероза включает в себя сложное взаимодействие нарушения иммунной регуляции, повреждения сосудов и активации фибробластов, что приводит к чрезмерному отложению коллагена и фиброзу тканей [3, 15]. Активация иммунных клеток, таких как Т-клетки, В-клетки и макрофаги, способствует формированию воспалительной среды при системном склерозе, стимулируя высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые поддерживают фиброзный процесс [2, 9]. Трансформирующий фактор роста  $\beta$  играет ключевую роль в процессе фибропролиферации, и в этот процесс вовлечены многие цитокины, такие как фактор роста соединительной ткани, интерлейкины и хемокины [5, 10]. Аномальная активация фибробластов, основных клеток, продуцирующих коллаген в коже и внутренних органах, приводит к чрезмерному отложению компонентов внеклеточного матрикса, что вызывает фиброз тканей и дисфункцию органов [1, 4]. Окислительный стресс был выявлен в патогенезе системного склероза, с увеличением выработки активных форм кислорода и нарушением антиоксидантной защиты, что способствует активации фибробластов и повреждению тканей [5]. Эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК и ацетилирование гистонов, были обнаружены в регуляции экспрессии генов в фибробластах при системном склерозе, что способствует сохранению фиброзного фенотипа. Макрофаги – это важные клетки, которые выполняют функции врожденного и адаптивного иммунитета [9, 14]. Однако неспособность разрешить активацию макрофагов может привести к хроническому воспалению и фиброзу [6, 12].

Ряд клинических и лабораторных параметров был определен как важные прогностические факторы при системном склерозе, позволяющие стратифицировать риск и прогнозировать исходы заболевания. Степень поражения кожи, наличие специфических аутоантител и характер вовлечения органов являются важными предикторами прогрессирования заболевания и выживаемости при системном склерозе [1, 4]. Пациенты с диффузной кожной формой системного склероза, анти-топоизомеразными I антителами и легочным фиброзом имеют худший прогноз по сравнению с пациентами с ограниченной кожной формой системного склероза, антицентромерными антителами и отсутствием поражения органов. Повышение уровня определенных биомаркеров, таких как С-реактивный белок и скорость оседания эритроцитов, связано с повышенной активностью заболевания и более высоким риском поражения органов. Выявление надежных прогностических факторов имеет решающее значение для определения тактики лечения и оптимизации ведения пациентов с системным склерозом.

Современные терапевтические подходы к системному склерозу направлены на контроль симптомов, подавление воспаления и предотвращение или замедление прогрессирования заболевания. Иммуносупрессивные препараты, такие как метотрексат и микофенолата мофетил, обычно используются для уменьшения воспаления и предотвращения дальнейшего повреждения органов при системном склерозе. В некоторых случаях применяются циклофосфамид и ритуксимаб [2, 9]. Представление о том, что фиброз является необратимым изменением структуры органов, было опровергнуто как в доклинических, так и в клинических исследованиях [1, 3]. Воздействие на интерлейкин-10 может иметь потенциал

в качестве антифибротической терапии благодаря его противовоспалительным свойствам [7, 8]. Новые терапевтические стратегии, нацеленные на специфические молекулярные пути, участвующие в фиброзе, такие как сигнальный путь трансформирующего фактора роста- $\beta$  и активация фибробластов, находятся на стадии разработки и обещают улучшить результаты лечения системного склероза. Появление антифибротических препаратов, изначально изученных и одобренных для лечения идиопатического легочного фиброза, открыло новые возможности для лечения интерстициальной болезни легких, связанной с системным склерозом [10, 15]. Терапевтический плазмообмен изучался как стратегия лечения, основанная на идее, что удаление циркулирующих факторов, таких как аутоантитела или иммунные комплексы, может улучшить симптомы [5, 12]. CAR T-клеточная терапия, направленная на CD19, появилась как потенциальная стратегия для нормализации нарушенного аутоиммунитета при системном склерозе путем глубокого истощения В-клеток [2, 11].

Данные реальной клинической практики подтверждают эффективность и безопасность нинтеданиба в лечении интерстициального заболевания легких, связанного с системной склеродермией (SSc-ILD), особенно на ранней стадии заболевания при наличии не менее 10% фиброза легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) [3, 8]. Лечение интерстициальных заболеваний легких, связанных с болезнями соединительной ткани, представляет трудности из-за ограниченного количества доказанно эффективных методов лечения [2, 13].

#### Использованная литература:

1. Akhmedov K. et al. Changes in the immune system with rheumatoid arthritis in the background of the influence of environmental factors of the external environment //International Journal of Advanced Science and Technology. – 2020. – Т. 29. – №. 5. – С. 1907–1917.
2. Buranova, S. N. "Akhmedov Kh. S., Razakova FS Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in early diagnosis of osteoarthritis." The Chinese Journal of Occupational Diseases of Labor and Health 7.39 (2021): 93-100.
3. Buranova, S. N. "Akhmedov Kh. S., Razakova FS The Importance of Treatment Aimed at the Dynamics of Cartilage Oligomer Matrix Protein (COMP) in Patients with the Knee Joint Osteoarthritis." American Journal of Medicine and Medical Sciences. -2021 11.2 (2021): 148-153.
4. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. Lancet. 2017 Oct 7;390(10103):1685-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28413064.
5. Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The pathogenesis of systemic sclerosis. Annu Rev Pathol. 2011;6:509-37. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130312. PMID: 21090968.
6. Khalmetova, F. I., X. S. Akhmedov, and G. A. Alibekova. "Features of the course of the joint syndrome in various forms of reactive arthritis." Galaxy International Interdisciplinary Research Journal 11.4 (2023): 832-837.
7. Lurje I, Gaisa NT, Weiskirchen R, Tacke F. Mechanisms of organ fibrosis: Emerging concepts and implications for novel treatment strategies. Mol Aspects Med. 2023 Aug;92:101191. doi: 10.1016/j.mam.2023.101191. Epub 2023 May 24. PMID: 37236017.
8. Madina B. Rakhimova. (2023). IMPARED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN COVID-19: AN OVERVIEW OF EVIDENCE, BIOMARKERS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS.

- IMRAS, 6(7), 20–27. Retrieved from <https://journal.imras.org/index.php/sps/article/view/427>
9. Misra DP, Singh K, Rathore U, Patro P, Tomelleri A, Campochiaro C, Agarwal V, Sharma A. The effectiveness of tocilizumab and its comparison with tumor necrosis factor alpha inhibitors for Takayasu Arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2023 Mar;22(3):103275. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103275. Epub 2023 Jan 15. PMID: 36652977.
  10. Müller, C., J. Jägermeyr, J.A. Franke, A.C. Ruane, J. Balkovic, P. Ciais, M. Dury, P. Falloon, C. Folberth, T. Hank, M. Hoffmann, C. Izaurralde, I. Jacquemin, N. Khabarov, W. Liu, S. Olin, T.A.M. Pugh, X. Wang, K. Williams, F. Zabel, and J.W. Elliott, 2024: Substantial differences in crop yield sensitivities between models call for functionality-based model evaluation. *Earth's Future*, 12, no. 3, e2023EF003773, doi:10.1029/2023EF003773.
  11. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Front Immunol.* 2015 Jun 8;6:272. doi: 10.3389/fimmu.2015.00272. PMID: 26106387; PMCID: PMC4459100.
  12. Rakhimova, M., et al. "Endothelin-1 biomarker Features In Patients With Ankylosing Spondylitis After COVID-19." *Journal of positive school psychology* 6 (2022): 6.
  13. Soskis A, Hallowell R. Antifibrotic Therapy: Is There a Role in Myositis-Interstitial Lung Disease? *Respiration.* 2021;100(9):923-932. doi: 10.1159/000515607. Epub 2021 May 5. PMID: 33951665.
  14. van Caam A, Vonk M, van den Hoogen F, van Lent P, van der Kraan P. Unraveling SSc Pathophysiology; The Myofibroblast. *Front Immunol.* 2018 Nov 13;9:2452. doi: 10.3389/fimmu.2018.02452. PMID: 30483246; PMCID: PMC6242950.
  15. Абдурахимов А.Г., Халметова Ф.И. Нестероидные противовоспалительные препараты у пациентов с деформирующим остеоартрозом и артериальной гипертензией: анализ влияния целекоксиба и мелоксикама на антигипертензивные средства. Оптимизация лечения. *Атеросклероз.* 2023;19(3):186-187. <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2023-19-3-186-187>