



Определение концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-7, ММП-9) для диагностики и подбора терапии вульгарной пузырчатки

А.А. Хотко, д.м.н., М.Е. Цыганкова, Е.А. Инюхина

Адрес для переписки: Марина Евгеньевна Цыганкова, Marine_life95@mail.ru

Для цитирования: Хотко А.А., Цыганкова М.Е., Инюхина Е.А. Определение концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-7, ММП-9) для диагностики и подбора терапии вульгарной пузырчатки. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (1): 62–64.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-1-62-64

На основании литературных данных показана роль матриксных металлопротеиназ при многих патогенетических процессах. Патогенез вульгарной пузырчатки не ограничивается лишь блокадой десмоглеинов аутоантителами. Ключевую роль в реализации акантолиза играют матриксные металлопротеиназы (ММП). Среди более чем 30 матриксных металлопротеиназ ММП-2, ММП-7 и ММП-9 выделяются как особенно значимые для диагностики и контроля лечения вульгарной пузырчатки. Рассматривается патогенетическая роль ММП-2, ММП-7 и ММП-9, их ценность в качестве объективных биомаркеров и формирование концепции ступенчатой персонализированной терапии на основе их мониторинга. Определение ММП в биологических жидкостях и тканях определяет новые возможности для объективной оценки заболевания и подбора таргетной терапии. Изучаются ММП, которые могут использоваться в качестве адъювантной терапии.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, вульгарная пузырчатка, диагностика

Введение

Вульгарная пузырчатка – это группа редких и тяжелых аутоиммунных заболеваний кожи и слизистых оболочек. Гистологически эти поражения характеризуются наличием внутриэпидермальных пузырей, патогенез которых связан с акантолизом – процессом утраты межклеточных связей между кератиноцитами.

Антигенами при пузырчатке являются десмоглеины – трансмембранные гликопротеины (структуры межклеточной адгезии) [1, 2]. Однако нако-

пленные данные убедительно свидетельствуют, что для полного объяснения акантолиза необходим «второй удар» – активация протеолитических ферментов, в частности семейства матриксных металлопротеиназ (ММП) – внеклеточных цинкзависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса [1]. ММП играют важную роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей. ММП задейство-



ваны в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе апоптозных лигандов, таких как FAS, а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов. Всего описано около 30 ММП, которые классифицируются по субстратной специфичности: секреторного типа (классические, свободные, растворимые): коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13); желатиназы (ММП-2, ММП-9, ММП-14); стромелизины (ММП-3, ММП-10, ММП-15); матрилизины (ММП-7). Клеточные мембраны ассоциированы с матриксными металлопротеиназами мембранного типа, а именно МТ-ММП-14, -15, -16 и -17 [3–5]. Согласно клиническим рекомендациям, диагноз вульгарной пузырчатки основан на результате биопсии, взятой из свежего очага для гистологического анализа с целью определения места образования пузыря, а также на подтверждении этого результата иммуногистохимическими методами с целью документального подтверждения наличия аутоантител в коже методами прямой иммунофлуоресценции кожи периочаговой области. Европейская академия дерматологии и венерологии (EADV) поддерживает использование не прямой иммунофлуоресценции или иммуноферментного анализа (ELISA) сыворотки пациента для диагностики вульгарной пузырчатки. Патогенетическая триада вульгарной пузырчатки – ММП-2, ММП-7, ММП-9. ММП-9 обнаруживается с помощью метода ELISA в сыворотке крови. Сывороточный ММП-9 рассматривается как перспективный системный биомаркер активности вульгарной пузырчатки. Главными целями определения тяжести активности иммунного процесса являются:

1. ММП-7 (матрилизин) – инициатор каскада. Исследование Takahashi и соавт. продемонстрировало, что ММП-7 является ключевым ферментом, непосредственно расщепляющим внеклеточный домен десмоглеина 3. Блокирование ММП-7 подавляло акантолиз, индуцированный аутоантителами пациентов с пузырчаткой [6]. Исходя из этого, можно заключить, ММП-7 действует как триггер, запуская распад десмосомальных связей.

2. ММП-9 (гелатиназа В) – основной эффектор разрушения. В работе Bharath и соавт. показано значительное повышение уровня ММП-9 в сыворотке крови и пузырной жидкости пациентов с активной вульгарной пузырчаткой по сравнению с контрольной группой и пациентами в ремиссии. Уровень ММП-9 сильно коррелировал с клиническими индексами активности (PDAI) [7]. В исследовании Grando и соавт. отмечено, что ММП-9 ответственна за деградацию коллагена IV типа базальной мембраны, что является финальным этапом в формировании пузыря [8].

3. ММП-2 (гелатиназа А) – двойственная роль и диагностическое соотношение. В исследовании Kasprick и соавт. было предложено использовать соотношение ММП-9/ММП-2 как более стабильный маркер, чем уровень каждого фермента в отдельности. Авторы

обнаружили, что это соотношение значительно повышено в активной фазе и нормализуется при успешной терапии [9].

Стратегия персонализированной терапии на основе показателей ММП включает:

I. Системную терапию, подразумевающую классическую иммуносупрессию с использованием системных ГКС (сГКС), азатиоприна, микофенолата мофетила, циклофосамида, дапсона. Мониторинг уровня ММП-9 позволяет объективно оценивать ответ на терапию: снижение уровня ММП-9 на > 50% в течение четырех – восьми недель является прогностическим признаком успешного контроля заболевания и позволяет планировать снижение дозы сГКС [7, 9].

II. Наружную терапию, заключающуюся в базисном уходе и локальном контроле пациента с использованием антисептиков, топических глюкокортикостероидов (тГКС), топических ингибиторов кальциневрина (такролимус). В исследовании Ishii и соавт. показано, что сильнодействующие тГКС (клобетазол) способны подавлять экспрессию ММП-9 и индуцировать синтез их тканевого ингибитора ТИМП-1 в кератиноцитах, что объясняет их эффективность не только как противовоспалительных, но и как антиакантолитических средств при наружной терапии [10].

III. Биологическую терапию, основанную на таргетном воздействии, в частности ритуксимаб (препараты Маптера, Ацеллбия), из группы моноклональных антител к CD20, вызывающих деплецию В-лимфоцитов и прекращение продукции патогенных аутоантител. Эффективность ритуксимаба при вульгарной пузырчатке напрямую связана с его способностью нормализовать баланс протеолитических ферментов. По данным клинических испытаний, приведенных в обзоре Hertletal, Ацеллбия способствует быстрому дозозависимому снижению уровня ММП-9 в сыворотке крови пациентов, и это подтверждает гипотезу о том, что прекращение ключевого стимула, необходимого для синтеза ММП, происходит вследствие нарушения взаимодействия аутоантител с кератиноцитами. После терапии ритуксимабом наблюдалось значительное и устойчивое снижение уровней ММП-9 и ММП-7 в сыворотке крови, что коррелировало с клинической ремиссией [11].

Высокий исходный уровень ММП-9 является показанием для раннего назначения ритуксимаба. Отсутствие снижения ММП-9 после первого цикла терапии может указывать на необходимость коррекции тактики лечения (ускорение следующей инфузии или смена препарата).

Интегрированный алгоритм ведения пациента на основе ММП включает:

1. Диагностику и оценку тяжести активности иммунного процесса (определение исходного уровня ММП-9, ММП-7 и индекса ММП-9/ММП-2).

2. Выбор стартовой терапии:



- при высоком уровне ММП – комбинация сГКС + ритуксимаб (Маптера), возможно рассмотреть Ацеллбию;
 - при умеренном уровне ММП – комбинация сГКС + адъювантный иммуносупрессант.
3. Мониторинг (через четыре – восемь недель) с оценкой клиники + иммуноферментный анализ на ММП-9:
- при снижении ММП-9 > 50% – плановое снижение дозы сГКС;
 - если ММП-9 стабилен/растет – усиление терапии (второй цикл ритуксимаба, переход на Ацеллбию).
4. Профилактика рецидивов подразумевает плановый контроль ММП-9 в фазе ремиссии, что позволяет выявить доклинический рецидив.

Литература

1. Schmidt E., Kasperkiewicz M., Joly P. Pempfigus. Lancet. 2019; 394 (10201): 882–894.
2. Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилккест Б.А. и др. Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Пер. с англ. Под общ. ред. Н.Н. Потеева, А.Н. Львова. Изд. 2-е, исп., перераб., доп. М.: Издательство Панфилова, 2015.
3. Хотко А.А. Роль матричных металлопротеиназ в развитии псориаза и ассоциированной с ним коморбидности (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2013; 9 (3): 582–584.
4. Потеряева О.Н. Матричные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний (обзор литературы). Медицина и образование Сибири. 2010; 5: 7.
5. Григорьевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матричные металлопротеиназы и их ингибиторы. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2019; 2: 3–16.
6. Takahashi H. MMP-9 is a key effector of acantholysis in pemphigus vulgaris. J. Inv. Dermatol. 2005; 125 (3): 578–580.
7. Bharath R.K. Serum matrix metalloproteinase-9 as a biomarker for disease activity in pemphigus vulgaris. Br. J. Dermatol. 2019; 181 (4): 852–853.
8. Grando S.A. A novel role for pemphigus vulgaris IgG in the pathogenesis of blister formation. Front. Med. 2020; 7: 586.
9. Kasprick A. The MMP-9/MMP-2 ratio is a potential biomarker for monitoring pemphigus vulgaris. J. Inv. Dermatol. 2021; 141 (5): 1285–1288.
10. Ishii K. Topical corticosteroids suppress MMP-9 production in pemphigus vulgaris. J. Dermatol. 2018; 45 (5): 618–621.
11. Cho Y.T. Rituximab induces remission in pemphigus vulgaris by normalizing the MMP-9/TIMP-1 balance. JAMA Dermatology. 2022; 158 (4): 416–420.

Determination of the Concentration of Matrix Metalloproteinases (MMP-2, MMP-7, MMP-9) for the Diagnosis of Pemphigus Vulgaris in Order to Select Therapy for this Autoimmune Process

A.A. Khotko, PhD, M.E. Tsygankova, E.A. Inyukhina

Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar

Contact person: Marina E. Tsygankova, Marine_life95@mail.ru

Based on literature data, the role of matrix metalloproteinases in many pathogenic processes is demonstrated. The pathogenesis of pemphigus vulgaris is not limited to desmoglein blockade by autoantibodies. Matrix metalloproteinases (MMPs) play a key role in acantholysis. Of the more than 30 MMPs, MMP-2, MMP-7, and MMP-9 are of particular interest for the diagnosis and management of pemphigus vulgaris therapy. The pathogenetic role of MMP-2, MMP-7, and MMP-9, their value as objective biomarkers, and the development of a concept for stepwise personalized therapy based on their monitoring are discussed. Their detection in biological fluids and tissues opens new possibilities for objective disease assessment and the selection of targeted therapy. MMPs that can be used as adjuvant therapy are studied.

Keywords: matrix metalloproteinases, pemphigus vulgaris, diagnostics