

## БИОМАРКЕРЫ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ - ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

<sup>1</sup>Головач И.Ю., <sup>2</sup>Егудина Е.Д.

<sup>1</sup>Клиническая больница «Феофания»  
Государственного управления делами, г. Киев  
<sup>2</sup>Государственное учреждение  
«Днепропетровская медицинская академия  
Министерства охраны здоровья Украины», г.  
Днепр

Системная склеродермия (ССД, системный склероз) - это аутоиммунное заболевание, характеризующееся фиброзом кожи и внутренних органов, с предшествующей сосудистой и иммунной дисфункцией [1]. В зависимости от степени кожного фиброза ССД подразделяется на два основных подтипа: ограниченная (лимитированная) кожная форма ССД (ЛТ-ССД) и диффузная кожная ССД (ДФ-ССД). При ЛТ-ССД наблюдается типичное утолщение кожи, ограниченное участками дистальнее локтевых и/или коленных суставов. При ДФ-ССД характерно более обширное поражение кожи, а также поражение внутренних органов. Для данных подтипов ССД характерна ассоциация с определенными аутоантителами, которые специфически определяют эти клинические фенотипы. Оба подтипа ССД могут быть осложнены тяжелой дисфункцией внутренних органов. Легочный фиброз и легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) являются двумя наиболее опасными осложнениями, представляющими основные причины смертности у пациентов с ССД [1]. Из-за своей сложной природы и неоднородности ССД остается одной из самых больших проблем как для исследователей, так и для врачей. Несмотря на постоянные исследования, пока только несколько биомаркеров ССД были полностью валидизированы, одобрены и имплементированы в клиническую практику. В настоящей работе представлен обзор литературы по перспективным прогностическим биомаркерам ССД, биомаркерам активности болезни с целью предоставления исчерпывающей информации о значимости биомаркеров и возможности их клинического применения в различных ситуациях.

### Диагностические и прогностические биомаркеры при ССД.

#### ССД-специфические аутоантитела

Присутствие аутоантител является центральным определяющим аспектом аутоиммунных заболеваний. Аутоантитела обнаруживаются при первоначальном диагнозе более чем у 95% пациентов с ССД и связаны с различными подтипами заболевания и степенью тяжести процесса. Из большого спектра аутоантител, ассоциированных с ССД, наиболее изучены семь, называемых «стандартным профилем». К ним относят антитела к центромерам (АЦА), к топоизомеразе 1 (АТА) и АНА - к

рибонуклеопротеазе III (АРНКП), Th/T0, Pm/Scl, а также аутоантитела к рибонуклеопротеинам (РНП) U1РНП и U3РН. Антитопоизомеразные I (АТА) или антитела против Scl-70 и антицентромерные (АЦА) антитела являются наиболее широко используемыми и известными диагностическими биомаркерами для ССД [2]. Они с наибольшей частотой встречаются при ССД и могут быть признаны как иммунологические маркеры основных клинических фенотипов заболевания.

**Антитопоизомеразные аутоантитела (АТА).** В качестве возможного аутоантигена к антитопоизомеразным антителам рассматривается топоизомераза I - внутриядерный фермент, высвобождающийся в процессе клеточного апоптоза и обладающий способностью связываться с поверхностью фибробластов [3]. Антитела вырабатываются против 70кДа продукта деградации ДНК топоизомеразы I. Он обозначается как антиген Scl-70 (ТОРО-1). В условиях *in vitro* комплекс топоизомеразы I с соответствующим антителом, который связан с поверхностью фибробласта, стимулирует адгезию и активацию моноцитов. Активированные мононуклеары выделяют цитокины, которые локально стимулируют фибробласты к секреции профиброзных медиаторов [3]. АТА ассоциируются с HLA-DRB1, -DQB1 и -DPB1 [4]. Среди этих антигенов носительство HLADRB1\* 1104 характерно для всех этнических групп (включая японскую) и встречается у 65% АТА-позитивных больных и только у 8% АТА-негативных. Носительство HLADRB1\* 1101 чаще встречалось у белых и афроамериканцев, а HLA-DRB1\*1502 - у испанцев [4].

АТА выявляются преимущественно у пациентов с ДФ-ССД, позитивно коррелируя с кожным счетом по шкале Rodnan, однако, их присутствие не полностью ограничено только этим клиническим фенотипом, так как было обнаружено, что подгруппа пациентов с ЛТ-ССД также является АТА-позитивной, хотя и в меньшей степени [5]. Присутствие АТА ассоциируется с худшим прогнозом, повышенной смертностью, развитием дигитальных язв, легочным фиброзом и поражением сердца [6]. Другое исследование клинических исходов у пациентов с ССД продемонстрировало, что у положительных по АТА пациентов раньше развивается феномен Рейно (ФР) и отмечается удвоение частоты фиброза легких по сравнению с АЦА-позитивными пациентами [7]. Течение же интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) у АТА-позитивных пациентов достаточно неблагоприятное - у пациентов с выраженным прогрессирующим легочным фиброзом декомпенсация дыхательной недостаточности развивается в течение нескольких лет при отсутствии патогенетического лечения. Кроме того, есть данные, что титры АТА в процессе болезни могут быть меняться и служить маркером прогноза активности и прогрессирования заболевания [7]. Описан клинический случай снижения уровня АТА и их исчезновения на фоне успешного лечения ССД [8].

Замечено, что пациенты, у которых АТА со временем исчезают, имеют более легкое течение болезни и лучшую выживаемость [6].

**Антицентромерные антитела (АЦА)** распознают центромерные белки от CENP-A до CENP-F, из которых CENP-B – ДНК-связывающий белок молекулярной массой 80 кДа, является основным аутоантигеном, реагирующим практически со всеми анти-CENP-позитивными сывороточными антителами ССД [6]. При других системных ревматических заболеваниях эти аутоантитела практически не встречаются, за исключением болезни Шегрена, также в невысоком титре АЦА может выявляться у людей пожилого возраста. Отмечена ассоциация между наличием АЦА и носительством человеческих лейкоцитарных антигенов – HLA (human leukocyte antigen) -DR1, -DR4, -DR8, -DR11 и -DQ7 (DQB1\*0301) [4]. Недавно был определен новый генетический маркер, не связанный с HLA, в полиморфизмах фактора некроза опухоли (ФНО), а именно аллели ФНО-863А и ФНО-1031С, ассоциированные с носительством АЦА [9]. АЦА обнаруживаются у 16-39% пациентов с ССД и до 90% пациентов с ЛТ-ССД [10]. Сообщалось, что у пациентов с феноменом Рейно (ФР) именно АЦА являются предиктором возникновения ЛТ-ССД, между появлением ФР и возникновением других проявлений ССД проходит несколько лет [11].

Учитывая, что тяжелый интерстициальный фиброз легких и почечный криз возникают редко у АЦА-позитивных пациентов, то эти аутоантитела можно рассматривать как «протективные» биомаркеры для прогрессирующего легочного фиброза и острой склеродермической почки. ЛАГ встречается примерно у 20% пациентов с АЦА [10]. Для пациентов позитивных по АЦА типично развитие дигитальных ишемических язв, частота развития которых колеблется от 40–60% у европейцев и африканцев и только у 11–17% случаев осложняет течение болезни у японцев [10].

Анти-CENP часто ассоциированы с другими антителами, такими как антиген А (anti-Ro), характерные для синдрома Шегрена, или антимитохондриальными антителами [11]. Более того, сообщалось, что позитивность по АЦА коррелирует с более благоприятным прогнозом и более низкой смертностью по сравнению с позитивностью по другим аутоантителам, ассоциированным с ССД [6].

**Антитела против РНК-полимеразы III** (анти-RNP III) являются высокоспецифичными для пациентов с ССД и выявляются у 98–100% больных [12]. Наличие этих аутоантител ассоциируется с носительством HLADRB1\*0301 [4]. Анти-RNP III ассоциированы с ДФ-ССД, дебютом в пожилом возрасте, склеродермическим почечным кризом и чаще встречаются у мужчин [12]. Согласно результатам недавних исследований, установлено, что присутствие анти-RNP III связано с более быстрым дебютом заболевания и значительным поражением кожи - быстрым прогрессированием тяжелого кожного синдрома с быстрым

формированием контрактур. Следовательно, они являются одними из лучших прогностических маркеров, доступных для оценки скорости прогрессирования поражения кожи [13]. Эти пациенты могут также иметь более высокий риск возникновения симптома трения сухожилий, синовита, миозита, контрактуры суставов и имеют высокий риск развития злокачественной опухоли [14]. Сформулирована гипотеза, согласно которой аутоантитела к опухоль-ассоциированному антигену (мутантная РНК протеиназа III в опухолевой клетке) возникают как противоопухолевый иммунитет и, таким образом, иницируют иммунный ответ к специфическим мишеням в здоровых тканях, способствуя тканевому повреждению [14].

Анти-RNP III являются предиктором острого склеродермического почечного криза (СПК), который развивается в течение 1 года от начала поражения кожи у 26–43% больных [12]. Несмотря на распространенность поражения почек, выживаемость у пациентов с анти-RNP III лучше, чем у пациентов с АТА или анти-U3RNP. Десятилетняя выживаемость составляет около 70% [5]. У носителей анти-RNP III выраженное поражение паренхимы легких развивается редко [14].

Аутоантитела к RNP II встречаются редко и не являются специфичными для ССД, поскольку их также можно обнаружить в сыворотке крови пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и перекрестном синдроме [13].

**Аутоантитела Th/To (анти-Th/To)** направлены против субъединицы РНКазы Р и РНКазы для обработки митохондриальной РНК [15]. Они обнаруживаются у всего у 2–5% пациентов с ССД, но являются высокоспецифичными и клинически связаны с ЛТ-ССД (24% пациентов с ЛТ-ССД, 0,6% - с ДФ-ССД) [2]. Среди пациентов с ЛТ-ССД анти-Th/To являются маркером наихудшей выживаемости, возможно, связанной с тяжелой тромбоземболией легочной артерии (ТЭЛА), предшествующей легочной гипертензией, ИЗЛ и почечным кризом [16]. Кроме того, есть данные, что наличие анти-Th/To может помочь в выявлении висцеральной формы ССД без кожных проявлений (sine scleroderma) у пациентов с легочным фиброзом [17]. Пациенты с этими аутоантителами имеют высокую распространенность легочного фиброза и легочной гипертензии, а также тяжелое поражение желудочно-кишечного тракта [14]. По сравнению с АЦА, у пациентов с ЛТ-ССД с антителами против Th/To наблюдается менее тяжелый фиброз кожи, менее выраженная дигитальная васкулопатия и более высокая распространенность ИЗЛ [16].

**Антитела против U3 RNP (анти-U3 RNP)** нацелены на фибриллярин - небольшой белок, принадлежащий к комплексу малых ядерных U3 рибонуклеопротеинов (RNP). Хотя анти-U3 RNP считаются специфическим маркером ССД, они обнаруживаются менее чем у 7% пациентов с ССД [18]. Чаще всего эти аутоантитела встречаются у мужчин и афроамериканцев с ССД и ассоциированы с ДФ-ССД, вовлечением мышц, повышенным риском

развития ЛАГ, поражением тонкого кишечника, почек и сердца и, в общем, с плохим жизненным прогнозом [5]. Около 25–33% больных с этими аутоантителами имеют проксимальную мышечную слабость в сочетании как минимум с одним из нижеперечисленных признаков: повышение уровня креатининфосфокиназы, миопатические изменения на электромиограмме и в биоптатах мышц [19]. У больных с анти-U3 RNP часто развиваются все характерные для ССД поражение внутренних органов, включая вовлечение почек и желудочно-кишечного тракта с псевдообструкцией и мальабсорбцией, а также ЛАГ. Необычное и достаточно редкое сочетание ЛАГ и СПК при ДФ-ССД встречается только у анти-U3 RNP-позитивных пациентов. Необходимо отметить, что данные антитела описаны также при системной красной волчанке.

**Антитела к U1RNP** выявляются преимущественно у африканцев, афроамериканцев и лиц восточных национальностей. Антитела к U1RNP направлены против белков А, С и К, входящих в состав рибонуклеопротеина, содержащего U1 малую ядерную РНК в составе сплайсосомы. Считается, что эти антитела специфичны для гетерогенной группы больных с признаками склеродермии – это пациенты с СКВ, полимиозитом и болезнью Шегрена. Больные с антителами к U1RNP часто бывают позитивны и по антителам к Ro/SSA, La/SSB и Sm-антигену [18]. Присутствие антител к U1RNP ассоциируется не только с ССД, но и с СКВ, ревматоидным артритом, миозитом, многие больные, носители анти-U1RNP, имеют критерии смешанного заболевания соединительной ткани [12]. У пациентов с ССД позитивных по анти-U1RNP заболевание начинается в более молодом возрасте, часто подостро, с признаками воспалительной артропатии и миопатии, ФР и отеком кистей на ранней стадии болезни [4]. Со временем болезнь эволюционирует в типичную ССД, преимущественно лимитированную форму. Поражение внутренних органов менее характерно, для анти- U1RNP позитивных пациентов, чем для других субтипов ССД, однако такие поражения легких как ЛАГ и ИЗЛ может иметь тяжелое течение.

**Антитела к Ku (анти-Ku).** Комплекс Ku представляет собой гетеродимер, состоящий из субъединиц p70 и p80, которые играют основную роль в репарации ДНК, регуляции транскрипции и репликации, а также участвуют в поддержании теломера. Ku встречается повсеместно в ядре; однако он также локализован в цитоплазме, а также на клеточных поверхностях. Хотя антитела против антигена Ku (анти-Ku) были первоначально описаны у пациентов с перекрестным синдромом перекрытия склеродермия-полимиозит более 20 лет назад, исследования показали, что анти-Ku-антитела обнаруживаются также при многих заболеваниях, в частности, у пациентов с СКВ, ССД и недифференцированным заболеванием соединительной ткани [20]. Есть незначительные данные о специфичности этих антител для пациентов с ССД, исследования подтвердили ассоциацию анти-

Ku с миозитом при ССД [21, 22]. В исследовании В. Rozman с соавт. [23] сообщалось, что наличие анти-Ku-антител было связано с синовитом, суставными контрактурами и клиническими признаками миозита и отрицательно связано с сосудистыми проявлениями заболевания. Однако, большинство исследователей считают, что анти-Ku-антитела указывают на смешанное системное заболевание соединительной ткани, которое включает симптомы ССД, СКВ и полимиозита. Интерстициальная болезнь легких, миозит, суставные симптомы, феномен Рейно и «сухой» синдром представляют основные клинические признаки у анти-Ku-позитивных пациентов.

Недавно было обнаружено, что **аутоантитела к рецептору ангиотензина II типа 1 (AT1R) и рецептору эндотелина-1 типа А (ETAR)** повышены в сыворотке большинства пациентов с ССД и связаны с сосудистыми и фиброзными осложнениями [24]. Полагают, что они индуцируют профиброзный ответ фибробластов [24]. Эти аутоантитела также коррелировали с сосудистыми проявлениями и плохим прогнозом болезни. Дальнейшее изучение показало, что AT1R и ETAR экспрессируются на поверхности периферических мононуклеаров человека (моноциты, Т- и В-клетки), однако эта экспрессия была снижена у больных ССД по сравнению со здоровыми людьми и продолжала снижаться на протяжении болезни. Аутоантитела, направленные против AT1R и ETAR, ассоциируются с ведущими поражениями при ССД – васкулопатией, воспалительными и фиброзными нарушениями, что позволяет думать об их участии в патогенезе болезни. Фракция IgG больных ССД, позитивных по AT1R и ETAR, *in vitro* активировала эндотелиальные клетки человека, в результате чего повышались уровни провоспалительного ИЛ8 и VCAM1. Более того, активация клеток эндотелия сопровождалась усилением миграции нейтрофилов через эндотелиальный слой и активацией реактивных кислородных радикалов. Фракция IgG больных ССД стимулировала фибробласты к выработке коллагена I типа. Все обнаруженные эффекты отсутствовали при применении IgG здоровых доноров [25]. Результаты этих работ представляют интерес как для обоснования патогенетической роли анти-AT1R- и анти-ETAR-антител при ССД, так и для выбора новой мишени терапевтического воздействия. Аутоантитела к AT1R и ETAR чаще встречаются при легочной артериальной гипертензии при ССД (ССД-ЛАГ) по сравнению с другими формами легочной гипертензии. Следовательно, эти антитела могут служить новыми предиктивными и прогностическими биомаркерами ЛАГ при ССД. Кроме того, эти антитела также связаны с более высокой смертностью у пациентов с ССД [24].

Относительно недавно были обнаружены **аутоантитела к рецепторам эстрогенов  $\alpha$**  (анти-ER $\alpha$ ) в сыворотке 40-42% пациентов с ССД и не выявлены у здоровых лиц в группе контроля. Анти-ER $\alpha$  антитела были в значительной степени ассоциированы с активностью заболевания,

определялись, в основном, среди пациентов с диффузной формой заболевания, позитивной по ANA и характерной поздней капилляроскопической картиной. Тем не менее, важно отметить, что анти-ERα-антитела не являются специфичными для ССД, поскольку они также были обнаружены у пациентов с СКВ [26].

Другие аутоантитела, имеющие отношение к ССД, но обнаруживающиеся намного реже (3-3,2%), включают **анти-U11/U12 RNP антитела**. Они тесно связаны с феноменом Рейно, поражением желудочно-кишечного тракта, тяжелым фиброзом легких и более высоким риском смертности [27].

**Антитела к PM/Scl** встречаются у около 2% больных с ССД. Аутоантитела PM-Scl впервые были описаны в 1977 г. у пациента с полимиозитом и названы антителами анти-PM. В дальнейшей эти антитела с высокой частотой (50-70%) были обнаружены у пациентов с перекрестным синдромом (overlap syndrome), который соединяет симптомы полимиозита (PM), дерматомиозита и прогрессирующего системного склероза (Scl), и названы анти-PM/Scl. Позитивные по анти-PM/Scl больные часто имеют в клинической картине воспалительную миопатию на фоне классических проявлений феномена Рейно, поражения кожи, артритов, кальциноза и типичной картины для ЛТ-ССД. Около 1/4 больных ССД и миозитом позитивны по этим аутоантителам, при чем миозит протекает относительно легко, хорошо отвечая на терапию. Тяжелое поражение внутренних органов не характерно, поэтому прогноз у пациентов благоприятный [28].

**Антитела к фибробластам (АФА)** обнаруживаются у 26–58% больных ССД. Наличие АФА при ССД ассоциируется с позитивностью по АТА и легочным фиброзом. Связывание АФА с поверхностью фибробластов стимулирует у них усиленную продукцию профиброзных и проангиогенных хемокинов, что может прямо или косвенно влиять на процесс фиброобразования [29]. Взаимодействуя *in vitro* с поверхностными молекулами фибробластов, АФА стимулируют продукцию интерлейкина-(ИЛ)-1 и ИЛ-6, вследствие чего фибробласты приобретают провоспалительный фенотип [29, 30]. Было показано, что аутоантигеном-мишенью для АФА является альфа-энолаза [30]. Связывание АФА с фибробластами может также стимулировать выработку металлопротеиназ и деградацию матрикса, потенцируя тканевое воспаление [31].

**Антиэндотелиальные антитела (АЭАТ)** обнаруживают у 44–84% больных ССД, однако не являются высокоспецифичными, так как обнаруживаются при других системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ). Известно, что при ССД циркуляция АЭАТ ассоциируется с выраженными сосудистыми нарушениями: тяжелым синдромом Рейно, дигитальными рубчиками и язвами, легочной гипертензией, а также с легочным фиброзом. Высокие титры АЭАТ связаны также с тяжелой

микроангиопатией по данным капилляроскопии [31]. Полагают, что после связывания аутоантител с поверхностью эндотелия начинаются процессы активации микрососудистых эндотелиальных клеток и, возможно, развитие антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [22,29]. Под действием АЭАТ на поверхности эндотелиальных клеток усиливается экспрессия молекул адгезии (ICAM1, VCAM1, E-селектина), а в результате активации повышается продукция ИЛ-1 [18]. Эти изменения способствуют инфильтрации мононуклеарными клетками участков тканевого повреждения, индуцируют апоптоз эндотелиальных клеток и инициируют тем самым фиброз [32]. Антиген, к которому синтезируются АЭАТ, до сих пор не определен. Полагают, что молекулярной мишенью (аутоантигеном) для АЭАТ на эндотелиальных клетках является топоизомераза 1, возможно с экспрессией неоэпитопов. Установлено связывание АЭАТ с ядерным центромерным протеином В (CENTR-B), который экспрессируется на клеточной поверхности, индуцирует антитело-опосредованный апоптоз [33].

В то же время возможное патогенетическое значение АЭАТ подтверждается новыми данными. Так, недавно показано, что иммуноглобулины G (IgG) больных ССД и СКВ с ЛАГ и позитивных по АЭАТ (в отличие от негативных больных и здоровых лиц) вызывали повышение экспрессии на поверхности этих клеток молекул адгезии (ICAM1 и VCAM1) и E-селектина, а также повышение синтеза ИЛ-6, ИЛ-8 и СС-хемокинового лиганда 2 (CCL2). Таким образом, АЭАТ могут играть патогенетическую роль, индуцируя воспалительные повреждения эндотелия – ключевой момент в инициации и прогрессировании сосудистых нарушений и ЛАГ [34].

**Антитела к рецептору фактора роста тромбоцитарного происхождения (анти-РТФР).** Антитела к РТФР, связываясь с лигандом, активируют фибробласты, кроме того анти-РТФР обладают способностью гиперпродуцировать реактивные кислородные радикалы, последние, в свою очередь, поддерживают фибробласты в состоянии активации, стимулируя пролиферацию клеток и синтез компонентов внеклеточного матрикса. Таким образом осуществляется стимуляторный профиброзный эффект антител к РТФР [35]. В исследовании Varoni SS, et al. антитела к РТФР обнаружены практически у всех больных с ССД, идиопатическим легочным фиброзом и первичным феноменом Рейно [36]. Таким образом, анти-РТФР может быть присуща патофизиологическая роль в стимуляции коллагенообразования, и эти аутоантитела могут быть примером связи между иммунными нарушениями и фиброобразованием [29]. Однако данные о высокой специфичности и ассоциации с нарушенной сигнальной активностью анти-РТФР остаются противоречивыми и не получили подтверждения в других работах [29]. Поэтому их роль в патогенезе ССД требует уточнения.

В таблице 1 представлен спектр основных аутоантител при ССД, клинические ассоциации и их прогностическое значение.

**Таблица 1. Диагностические и прогностические биомаркеры – аутоантитела при ССД**

Биомаркер	Частота, %	Подтип заболевания	Клинические ассоциации	Прогноз
Антитела к топоизомеразе I (АТА)	15-42	ДФ-ССД	Фиброз легких, поражение сердца	Плохой прогноз, высокая смертность
Антицентромерные антитела (АЦА)	90	ЛТ-ССД	ЛАГ	Более благоприятный прогноз, более низкая смертность
Анти-РНК-полимераза III (анти-RNP III)	10-25	ДФ-ССД	Поражения кожи, почечный криз, симптом трения сухожилий, синовит, миозит, контрактуры суставов, высокий риск развития злокачественной опухоли	Менее благоприятный прогноз, быстрое прогрессирование процесса, повышенная смертность
Анти-Th/To	2-5	ЛТ-ССД	Вовлечение мышц, ЛАГ, легочный фиброз	Маркер наихудшей выживаемости
Анти-U3 RNP	4-7	ДФ-ССД	Высокая активность болезни с вовлечением сердца, мышц, ЖКТ. Необычное сочетание ЛАГ и СПК	Неблагоприятный
Анти-UI RNP	2-14	ЛТ-ССД	Молодой возраст начала заболевания, подострое течение. Перекрестный синдром, смешанное заболевание соединительной ткани, ФР, склеродактилия, артриты, миозиты	Прогноз благоприятный
Антитела к PM/Scl	2	Перекрестный синдром ССД/миозит ЛТ-ССД	ФР, артрит, миозит, кальциноз, «сухой» синдром	-
Антитела к Ki	2-4	Перекрестный синдром, поражение мышц при ССД	Интерстициальная болезнь легких, миозит, суставные симптомы, контрактуры суставов, ФР и «сухой» синдром	-
Анти-AT1R, анти-ETAR	82-83	ССД-ЛАГ	Высокая активность, ЛАГ, сосудистые и фиброзные осложнения, васкулопатия	Неблагоприятный прогноз, более высокая смертность
Анти-ERα	40-42	ДФ-ССД	Высокая активность, позитивность по АНА, сосудистые поражения	-
Анти-U11 / U12 RNP	3-3,2	-	Тяжелый фиброз легких	-
Антитела к фибробластам (АФА)	26-58	-	Прогрессирующий легочной фиброз, ФР, ЛАГ. Позитивность по АНА	Неблагоприятный
Антиэндотелиальные антитела (АЭАТ)	44-84	-	Выраженные сосудистые нарушения, тяжелый ФР, дигитальные язвы, ЛАГ, ИЗЛ	-

Примечание. ССД – системная склеродермия, ДФ-ССД - диффузная форма ССД, ЛТ-ССД - ограниченная (лимитированная) кожная ССД, ИЗЛ - интерстициальное заболевание легких, ЛАГ - легочная артериальная гипертензия, ФР – феномен Рейно, СПК – склеродермический почечный криз, АНА – антинуклеарные антитела.

### Циркулирующая микроРНК как биомаркер при ССД

Микро-РНК представляют собой класс эндогенных и эволюционно консервативных коротких некодирующих РНК, которые связываются с 3'-нетранслируемой областью генов-мишеней. После связывания микро-РНК репрессируют трансляцию гена-мишени или способствуют дестабилизации и деградации митохондриальной РНК. Они экспрессируются ткане-специфическим и клеточно-специфическим образом, но также могут циркулировать в кровотоке, и такие циркулирующие микроРНК остаются стабильными [38]. Это повысило вероятность того, что микроРНК могут быть исследованы в сыворотке крови и служить новыми диагностическими маркерами ССД. Было показано, что повышенная экспрессия профиброзных микроРНК и сниженная экспрессия антифиброзных микроРНК являются важными факторами развития и прогрессирования фиброза при ССД. Кроме того, несколько исследований уже продемонстрировали, что уровни отдельных микроРНК были изменены в сыворотке пациентов с ССД [39].

Было обнаружено, что уровни микро-РНК-150 снижаются в сыворотке пациентов с ССД по сравнению со здоровыми пациентами группы контроля и коррелируют с более тяжелыми клиническими проявлениями. Например, более

высокая частота появления АТА и более высокая распространенность дигитальных рубчиков наблюдалась у пациентов с более низким уровнем микро-РНК-150. Таким образом, у пациентов с более низкими уровнями микро-РНК-150 был установлен более высокий риск развития ДФ-ССД, чем ЛТ-ССД и более высокий модифицированный показатель по шкале Роднана (mRSS) по сравнению с пациентами с нормальными уровнями микро-Р-150 [40]. Аналогичная корреляция наблюдалась и для других микро-РНК – микро-РНК-196а, микро-РНК-155: была показана более высокая распространенность дигитальных рубчиков [41]. Другие исследования продемонстрировали, что сывороточные уровни микро-РНК-196а-30b [42] и let-7a [43] были значимо снижены у пациентов с ССД по сравнению со здоровыми группы контроля. В группе пациентов с ДФ-ССД наблюдалось более существенное снижение обеих микроРНК по сравнению с пациентами с ЛТ-ССД. Интересно, что микроРНК-30b и let-7a обратно коррелировали с mRSS [43].

Напротив, сывороточные уровни микроРНК-92а и микроРНК-142-3p [43] были заметно выше при ССД по сравнению со здоровыми пациентами или пациентами с СКВ/дерматомиозитом. Следовательно, микроРНК могут служить полезными диагностическими маркерами для дифференцировки ССД от других склеродермоподобных состояний (таблица 2).

**Таблица 2. Клиническое и прогностическое значение циркулирующих микроРНК при системной склеродермии**

Биомаркер	Тенденция показателя	Клинические ассоциации
МикроРНК-150	Снижение	ДФ-ССД, фиброз кожи
МикроРНК-196а	Снижение	ДФ-ССД, фиброз кожи, более высокая распространенность дигитальных рубчиков
МикроРНК-30b	Снижение	ДФ-ССД, обратно коррелирует со степенью выраженности кожного фиброза
let-7a	Снижение	ДФ-ССД, обратно коррелирует со степенью выраженности кожного фиброза
МикроРНК-92а	Повышение	ССД
МикроРНК-142-3p	Повышение	ССД

Примечание. ДФ-ССД – диффузная системная склеродермия, ССД – системная склеродермия

### Биомаркеры активности заболевания

Одной из основных задач проводимых исследований, посвященных ССД, является разработка диагностического инструмента для глобального измерения активности заболевания, которое отражало бы текущую активность и/или реакцию на лечение. В отличие от других аутоиммунных заболеваний, таких как СКВ или ревматоидный артрит, для многих пациентов с ССД трудно оценить наличие текущего воспаления, достаточно нелегко определить фиброз сосудов и

тканей, особенно на ранней стадии заболевания. В настоящее время индекс активности болезни Valentini, разработанный Европейской исследовательской группой по склеродермии (European Scleroderma Study Group - EScSG), является наиболее широко используемой шкалой для оценки активности в исследованиях по ССД [45]. Этот индекс включает модифицированный кожный счет Роднана (по G. Rodnan), диффузионную способность легких по оксиду углерода (DLCO), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), дигитальные некрозы и гипокмплементемию, не учитывая какие-

либо специфические серологические биомаркеры. Шкала тяжести болезни Medsger также часто используется в качестве оценки активности болезни [45]. Тем не менее, эта шкала больше отражает степень повреждение тканей или тяжесть заболевания, но не текущую активность.

Тест на обширный фиброз печени (ELF-Enhanced Liver Fibrosis Test) разработан в виде алгоритма и предложен для оценки клинического уровня тяжести и активности хронических заболеваний печени на основе сывороточных маркеров, включая проколлаген-3-аминотерминальный пропептид (PIIINP), тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 (TIMP-1) и гиалуроновой кислоты. Каждый из этих трех сывороточных маркеров повышен у пациентов с ССД по сравнению со здоровыми пациентами группы контроля и связан с более тяжелыми осложнениями или повышенной смертностью [46]. Недавно тест ELF был апробирован у пациентов с ССД и продемонстрировал значительную корреляцию как с активностью, так и с тяжестью заболевания [47]. Показатель ELF также коррелировал с кожным счетом (mRSS), индексом инвалидизации по опроснику оценки состояния здоровья (HAQ-DI) и обратно коррелировал с DLCO, однако корреляции с васкулопатиями, а именно – с ЛАГ, не было обнаружено [47].

Другие биохимические маркеры-кандидаты для оценки активности и тяжести заболевания при ССД были получены, исходя из наличия ассоциации с поражением органов-мишеней. Так, сывороточный фактор Виллебранда (vWF) [48] и гликопротеин Krebs von den Lungen-6 (KL-6) [49] были в значительной степени связаны с тяжестью и активностью заболевания поражения легких при ССД. Как известно, KL-6 является дополнительным маркером для диагностики и лечения интерстициальных заболеваний легких. Он представляет собой муциноподобный гликопротеин с высокой молекулярной массой, экспрессируемый на поверхностной мембране альвеолярных эпителиальных клеток (АЕС-II) и бронхиолярных эпителиальных клеток.

Уровень олигомерного матриксного белка хряща (COMP), молекулы, которая была связана с

фиброзом кожи и легких, также коррелирует с тяжестью и активностью заболевания [50]. Ангиопоэтин - Tie2 приобрел определенный интерес как прогностический маркер при ССД вследствие его роли в ангиогенезе. Показано, что сывороточные уровни ангиопоэтина-2 (Ang-2), но не ангиопоэтина-1, коррелируют с активностью ССД [51]. Другое исследование обнаружило более сильную корреляцию с активностью заболевания, используя соотношение Ang-2 и его растворимого рецептора Tie2 [52].

Классический воспалительный цитокин ИЛ-6 повышен в сыворотке пациентов с ССД и связан с поражением нескольких органов, включая кожу и легкие (легочной фиброза) и повышенной смертностью [53]. Было обнаружено, что уровень ИЛ-6 в плазме крови выше у АТА- и анти-RNP III-позитивных пациентов, но не у АЦА-позитивных пациентов с ССД [54]. Сывороточный ИЛ-6 также коррелирует с активностью заболевания [55], а при исследовании генетической ассоциации полиморфизм ИЛ-6 у пациентов с ССД был связан с активностью заболевания и HAQ-DI [55].

Среди новых биомаркеров активности ССД также следует отметить фактор роста и дифференциации 15 (GDF-15), который, являясь членом суперсемейства трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), повышен у пациентов с ССД по сравнению со здоровыми группы контроля [56]. Сывороточные уровни GDF-15 продемонстрировали сильную корреляцию с mRSS, активностью и тяжестью заболевания, особенно с легочным поражением [56].

Важно отметить, что многие из этих исследований, оценивающих активность заболевания, являются поперечными и ограничены небольшими группами в отдельных центрах. Необходимы дальнейшие многоцентровые и продольные исследования для оценки чувствительности биомаркеров к изменениям во времени в большей популяции. Следует также учитывать мультибиомаркерный подход, такой как шкала оценки ELF. В таблице 3 просуммированы основные вышеупомянутые биомаркеры для оценки активности ССД.

**Таблица 3. Биомаркеры для верификации и подтверждения активности ССД**

Биомаркер	Ассоциация
ELF тест	Активность, степень тяжести
vWF	Степень тяжести
KL-6	Активность
Ang-2	Активность
COMP	Активность
ИЛ-6	Активность
GDF-15	Активность, степень тяжести

Примечание. Ang-2 – ангиопоэтин-2, COMP – олигомерный матриксный белок хряща, ELF – тест на обширный фиброз печени, GDF-15 – фактор роста и дифференциации 15, KL-6 –гликопротеин Krebs von den Lungen 6, vWF – фактора Виллебранда.

## Выводы

Таким образом, сывороточные аутоантитела являются важными биомаркерами для ранней и

точной диагностики ССД и связаны с определенными клиническими фенотипами заболевания, а также имеют разную прогностическую ценность. Хотя связанные с ССД аутоантитела ранее считались взаимоисключающими, в последних исследованиях с использованием более чувствительных методов было показано частое сосуществование нескольких различных аутоантител у пациентов с ССД. Продемонстрировано, что некоторые аутоантитела, направленные против определенных мишеней-аутоантигенов, играют важную патогенетическую роль при ССД, индуцируя воспаление, активируя фибробласты, способствуя синтезу и отложению коллагена, а также принимая участие в активации эндотелиальных клеток. Четкое выяснение патогенетической роли и диагностической ценности аутоантител при ССД поможет выявить новые терапевтические мишени для этого сложного заболевания.

#### Список литературы

1. Fett N. Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies. // *Clin Dermatol*. 2013. Vol.31. N4. P.432-437. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.010.
2. Graf SW, Hakendorf P, Lester S [et al.] South Australian Scleroderma Register: autoantibodies as predictive biomarkers of phenotype and outcome. // *Int J Rheum Dis*. 2012. Vol.15. P.102–109. doi:10.1111/j.1756-185X.2011.01688.x
3. Henault J, Tremblay M, Clement I, [et al.] Direct binding of anti-DNA topoisomerase I autoantibodies to the cell surface of fibroblasts in patients with systemic sclerosis. // *Arthritis Rheum*. 2004. Vol.50. P.3265-74. doi: 10.1002/art.20515
4. Assassi S, Arnett FC, Reveille JD, [et al.] Clinical, immunologic and genetic features of systemic sclerosis. // *Arthritis Rheum*. 2007. Vol.56. P.2031-7. doi: 10.1002/art.22647
5. Walker UA, Tyndall A, Czirják L [et al.] Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. // *Ann Rheum Dis*. 2007. Vol. 66. P.754–763. doi:10.1136/ard.2006.062901
6. Matsushita T, Takehara K. An update on biomarker discovery and use in systemic sclerosis. // *Expert Rev Mol Diagn*. 2017. Vol.7. N9. P.823-833. doi: 10.1080/14737159.2017.1356722.
7. Denton CP, Krieg T, Guillevin L [et al.] Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry. // *Ann Rheum Dis*. 2012. Vol.71. P.718–721. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200631
8. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Hasegawa M, [et al.] Re-emergence of anti-topoisomerase I antibody with exacerbated development of skin sclerosis in a patient with systemic sclerosis. // *J Am Acad Dermatol*. 2010. Vol.62. P.142-4. doi: 10.1016/j.jaad.2009.01.032 63.
9. Sato H, Lagan AL, Alexopoulou C, [et al.] The TNF-863A allele strongly associates with anticentromere antibody positivity in scleroderma. // *Arthritis Rheum*. 2004. Vol.50. P.558-64. doi: 10.1002/art.20065
10. Koenig M, Dieudé M, Senécal JL. Predictive value of antinuclear autoantibodies: the lessons of the systemic sclerosis autoantibodies. // *Autoimmun Rev*. 2008. Vol.7. P.588–593. doi:10.1016/j.autrev.2008.06.010
11. Miyawaki S, Asanuma H, Nishiyama S, Yoshinaga Y. Clinical and serological heterogeneity in patients with anticentromere antibodies. // *J Rheumatol*. 2005. Vol.32. P.1488–1494.
12. Hasegawa M. Biomarkers in systemic sclerosis: Their potential to predict clinical courses. // *J Dermatol*. 2016. Vol.43. N1. P.29-38. doi: 10.1111/1346-8138.13156.
13. Cavazzana I, Angela C, Paolo A. [et al.] Anti-RNA polymerase III antibodies: a marker of systemic sclerosis with rapid onset and skin thickening progression. // *Autoimmun Rev*. 2009. Vol.8. P.580–584. doi: 10.1016/j.autrev.2009.02.002
14. SteenVD. Autoantibodies in systemic sclerosis. // *Semin Arthritis Rheum*. 2005. Vol.35. P.35–42. doi: 10.1016 /j.semarthrit.2005.03.005
15. Esakova O, Krasilnikov AS. Of proteins and RNA: The RNase P/MRP family. // *RNA*. 2010. Vol.16. N9. P.1725–1747. doi: 10.1261/rna.2214510
16. Mitri GM, Lucas M, Fertig N. [et al.] A comparison between anti-TH/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. // *Arthritis Rheum*. 2003. Vol.48. P.203–209. doi:10.1002/art.10760
17. Bonella F, Costabel U. Biomarkers in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. // *Semin Respir Crit Care Med*. 2014. Vol.35. N2. P.181-200. doi: 10.1055/s-0034-1371527.
18. Castelino FV, Varga J. Current status of systemic sclerosis biomarkers: applications for diagnosis, management and drug development. // *Expert Rev Clin Immunol*. 2013. Vol.9. N11. P.1077-90. doi: 10.1586/1744666X.2013.848792.
19. Aggarwal R, Lucas M, Fertig N. [et al.] Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. // *Arthritis Rheum*. 2009. Vol.60. P.1112-8. doi: 10.1002/art.24409
20. Takeda Y, Dynan WS. Autoantibodies against DNA double strand break repair proteins. // *Front Biosci*. 2001. Vol.6. P.1412-22. doi:10.2741/Takeda
21. Franceschini F, Cavazzana I, Generali D. [et al.] Anti-Ku antibodies in connective tissue diseases: clinical and serological evaluation of 14 patients. // *J Rheumatol*. 2002. Vol.29. P.1393-7
22. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. // *Autoimmun Rev*. 2013. Vol.12. P.340–54. doi:10.1016/j.autrev.2012.05.011
23. Rozman B, Cucnik S, Sodin-Semrl S. [et al.] Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR-initiated multi-centre case-control study // *Ann Rheum Dis*. 2008. Vol.67. N9. P.1282-1286. doi: 10.1186/ar3550
24. Becker MO, Kill A, Kutsche M. [et al.] Vascular receptor autoantibodies in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. // *Am J*



- Respir Crit Care Med. 2014. Vol.190. P.808–817. doi: 10.1164/rccm.201403-0442OC
25. Kill A, Tabeling C, Undeutsch R. [et al.] Autoantibodies to angiotensin and endothelin receptors in systemic sclerosis induce cellular and systemic events associated with disease pathogenesis. // *Arthritis Res Ther*. 2014. Vol. 16. N1. P. 29. doi: [10.1186/ar4457](https://doi.org/10.1186/ar4457)
26. Giovannetti A, Maselli A, Colasanti T. [et al.] Autoantibodies to estrogen receptor  $\alpha$  in systemic sclerosis (SSc) as pathogenetic determinants and markers of progression. // *PLoS One*. 2013. Vol.8. N9. P.74332. doi:10.1371/journal.pone.0074332
27. Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T. [et al.] Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: a new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. // *Arthritis Care Res*. 2009. Vol.61. P.958–965. doi:10.1002/art.24586
28. D'Aoust J, Hudson M, Tatibouet S. [et al.] Clinical and serologic correlates of anti-PM/Scl antibodies in systemic sclerosis: a multicenter study of 763 patients. // *Arthritis Rheum*. 2014. Vol.66. N6. P.1608-15. doi: 10.1002/art.38428
29. Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic sclerosis: spectrum, clinical associations, and prognostic value. // *Rheumatology Science and Practice*. 2016. Vol.54. N1. P.86-99. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-86-99>
30. Fineschi S, Goffin L, Rezzonico R. [et al.] Antifibroblast antibodies in systemic sclerosis induce fibroblasts to produce profibrotic chemokines, with partial exploitation of toll-like receptor 4. // *Arthritis Rheum*. 2008. Vol.58. N12. P.3913-23. doi:10.1002/art.24049
31. Terrier B, Tamby MC, Camoin L. [et al.] Antifibroblast antibodies from systemic sclerosis patients bind to  $\{\alpha\}$ -enolase and are associated with interstitial lung disease. // *Ann Rheum Dis*. 2010. Vol.69. N2. P.428-33. doi: 10.1136/ard.2008.104299
32. Corallo C, Franci B, Lucani B. [et al.] From microvasculature to fibroblasts: contribution of antiendothelial cell antibodies in systemic sclerosis. // *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2015. Vol.28. P.93–103.
33. Laplante P, Raymond MA, Gagnon G. [et al.] Novel fibrogenic pathways are activated in response to endothelial apoptosis: implications in the pathophysiology of systemic sclerosis. // *J Immunol*. 2005. Vol.174. P.5740-9. doi: 10.4049/jimmunol.174.9.5740
34. Servettaz A, Tamby MC, Guilpain P. [et al.] Anti-endothelial cell antibodies from patients with limited cutaneous systemic sclerosis bind to centromeric protein B (CENP-B). // *Clin Immunol*. 2006. Vol.120. P.212-9. doi: 10.1016/j.clim.2006.02.006106.
35. Arends SJ, Damoiseaux JG, Duijvestijn AM. [et al.] Functional implications of IgG anti-endothelial cell antibodies in pulmonary arterial hypertension. // *Autoimmunity*. 2013. Vol.46. N7. P.463-70. doi: 10.3109/08916934.2013.812080
36. Svegliati S, Amico D, Spadoni T. [et al.] Agonistic Anti-PDGF Receptor Autoantibodies from Patients with Systemic Sclerosis Impact Human Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells Function In Vitro. // *Front Immunol*. 2017. Vol.8. P.75. doi: 10.3389/fimmu.2017.00075
37. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F. [et al.] Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. // *N Engl J Med*. 2006. Vol.354. P.2667-76. doi: 10.1056/NEJMoa052955
38. Iwayama T, Lorin E, Olson Involvement of PDGF in Fibrosis and Scleroderma: Recent Insights from Animal Models and Potential Therapeutic Opportunities *Curr Rheumatol Rep*. // *Curr Rheumatol Rep*. – 2013. Vol.15. N2. P.304. doi: 10.1007/s11926-012-0304-0
39. Hammond SM. An overview of microRNAs. // *Adv Drug Deliv Rev*. 2015. Vol.87. P.3–14. doi: 10.1016/j.addr.2015.05.001
40. Zhu H, Li Y, Qu S. [et al.] MicroRNA expression abnormalities in limited cutaneous scleroderma and diffuse cutaneous scleroderma. // *J Clin Immunol*. 2012. Vol.32. P.514–522. doi:10.1007/s10875-011-9647-y
41. Honda N, Jinnin M, Kira-Etoh T. [et al.] MiR-150 downregulation contributes to the constitutive type I collagen overexpression in scleroderma dermal fibroblasts via the induction of integrin  $\beta 3$ . // *Am J Pathol*. 2013. Vol.182. P.206–216. doi:10.1016/j.ajpath.2012.09.023
42. Eissa MG, Artlett CM. The MicroRNA miR-155 Is Essential in Fibrosis. // *Noncoding RNA*. 2019. Vol.12. P.5. doi: 10.3390/ncrna5010023
43. Tanaka S, Suto A, Ikeda K. [et al.] Alteration of circulating miRNAs in SS: miR-30b regulates the expression of PDGF receptor  $\beta$ . // *Rheumatology (Oxford)*. 2013. Vol.52. P.1963–1972. doi:10.1093/rheumatology/ket254
44. Makino K, Jinnin M, Hirano A. [et al.] The downregulation of microRNA let-7a contributes to the excessive expression of type I collagen in systemic and localized scleroderma. // *J Immunol*. 2013. Vol.190. P.3905–3915. doi:10.4049/jimmunol.1200822
45. Makino K, Jinnin M, Kajihara I. [et al.] Circulating miR-142-3p levels in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Dermatol*. 2012. Vol.37. P.34–39. doi:10.1111/j.1365-2230.2011.04158.x
46. Valentini G, Bencivelli W, Bombardieri S. [et al.] European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. III. Assessment of the construct validity of the preliminary activity criteria. // *Ann Rheum Dis*. 2003. Vol.62. P.901–903. doi:10.1136/ard.62.9.901
47. Nagy Z, Czirják L. Increased levels of amino terminal propeptide of type III procollagen are an unfavourable predictor of survival in systemic sclerosis. // *Clin Exp Rheumatol*. 2005. Vol.23. P.165–172.
48. Abignano G, Cuomo G, Buch MH. [et al.] The enhanced liver fibrosis test: a clinical grade, validated serum test, biomarker of overall fibrosis in systemic sclerosis. // *Ann Rheum Dis*. 2014. Vol.73. P.420–427. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202843
49. Barnes T, Gliddon A, Doré CJ, [et al.] Baseline vWF factor predicts the development of elevated pulmonary artery pressure in systemic sclerosis. // *Rheumatology (Oxford)*. 2012. Vol.51. P.1606–1609. doi:10.1093/rheumatology/kes068

50. Bonella F, Volpe A, Caramaschi P. [et al.] Surfactant protein D and KL-6 serum levels in systemic sclerosis: correlation with lung and systemic involvement. // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2011. Vol.28. P.27–33
51. Gheita TA, Hussein H. Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in systemic sclerosis (SSc): role in disease severity and subclinical rheumatoid arthritis overlap. // *Joint Bone Spine.* 2012. Vol.79. P.51–56. doi:10.1016/j.jbspin.2011.02.022
52. Milam KE, Parikh SM. The angiopoietin-Tie2 signaling axis in the vascular leakage of systemic inflammation. // *Tissue Barriers.* 2015. Vol.3. N.1-2. P.957508. doi: 10.4161/21688362.2014.957508.
53. Dunne JV, Keen KJ, Van Eeden SF. Circulating angiopoietin and Tie-2 levels in systemic sclerosis. // *Rheumatol Int.* 2013. Vol.33. P.475–484. doi:10.1007/s00296-012-2378-4
54. De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P. [et al.] Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. // *J Rheumatol.* 2013. Vol.40. P.435–446. doi:10.3899/jrheum.120725
55. Jurisic Z, Martinovic-Kaliterna D, Marasovic-Krstulovic D. [et al.] Relationship between interleukin-6 and cardiac involvement in systemic sclerosis. // *Rheumatology (Oxford).* 2013. Vol.52. P.1298–1302. doi:10.1093/rheumatology/ket131
56. Codullo V, Baldwin HM, Singh MD. [et al.] An investigation of the inflammatory cytokine and chemokine network in systemic sclerosis. // *Ann Rheum Dis.* 2011. Vol.70. P.1115–1121. doi:10.1136/ard.2010.137349
57. Lambrecht S, Smith V, De Wilde K. [et al.] Growth differentiation factor 15, a marker of lung involvement in systemic sclerosis, is involved in fibrosis development but is not indispensable for fibrosis development. *Arthritis Rheum.* 2014. Vol.66. P.418–427. doi:10.1002/art.38241

## BIOMARKERS FOR SYSTEMIC SCLEROSIS - TOOLS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT Golovach I.Yu., Yehudina Ye.D.

**Introduction.** Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease characterized by skin and internal organ fibrosis with prior vascular and immune dysfunction. Depending on the cutaneous fibrosis degree, SSc is divided into two main subtypes: limited skin SSc (LT-SSc) and diffuse skin SSc (DF-SSc). This classification is characterized by association with certain autoantibodies that specifically define these clinical phenotypes. Despite ongoing research, so far only a few biomarkers of SSc have been fully validated, approved and implemented into practice.

**Material and methods.** This paper presents a literature review of promising SSc prognostic biomarkers, biomarkers of disease activity, skin fibrosis and internal organ lesion with the aim of providing comprehensive information on the applicability of biomarkers for research and clinical use. A literature search was conducted in the PubMed, MedLine, Scopus and Embase databases from 2000–2018. Keywords used for

search: systemic sclerosis, anti-nuclear autoantibodies, non-specific autoantibodies, biomarkers.

**Results and discussion.** The presence of autoantibodies is the central determining aspect of autoimmune diseases. Autoantibodies are found in the initial diagnosis of more than 95% of SSc patients and associated with different disease subtypes and the clinical course severity. Antitopoisomerase I (ATA), or anti-Scl-70 antibodies, and anticentromere (ACA) antibodies are the most widely used SSc diagnostic biomarkers. ATA is observed mainly in patients with DF-SSc, associated with a worse prognosis, increased mortality, the digital ulcer development, pulmonary fibrosis and heart damage. ACA is detected in 90% of patients with LT-SSc. In patients with Raynaud's phenomenon, ACA predicts the occurrence of LT-SSc. ACA positivity correlates with a more favorable prognosis and lower mortality compared with positivity for other autoantibodies associated with SSc. Antibodies against RNA polymerase III (anti-RNP III) are highly specific for patients with SSc (98–100%). Anti-RNP III is associated with DF-SSc, debut in old age, a renal crisis and a high risk of a malignant tumor developing. Anti-Th/To are clinically associated with LT-SSc and are the marker for the worst survival. Anti-U3RNP is often associated with DF-SSc, the visceral organ involvement, especially kidneys and heart. The presence of UI RNP antibodies is associated not only with SSc, but also with systemic lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), myositis, many patients have criteria for mixed connective tissue disease. More recently, autoantibodies to type 1 angiotensin II receptor (AT1R) and type A endothelin-1 receptor (ETAR) have been found to be elevated in the serum of most patients with SSc and are associated with vascular and fibrous complications. Relatively rare and less specific antibodies are anti-U11/U12 RNP, PM/Scl antibodies, antibodies against estrogen receptors  $\alpha$ , anti-endothelial cell antibodies, anti-fibroblast antibodies, anti-platelet-derived growth factor receptor antibodies. It has been shown that the elevated expression of pro-fibrotic miRNAs and reduced expression of antifibrotic miRNAs are important factors in the developments of fibrosis in SSc. Unlike other autoimmune diseases, such as SLE or RA, for many patients with SSc it is difficult to assess the presence of current inflammation, it is not easy to determine the blood vessel and tissue fibrosis, especially at an early stage of the disease. Biochemical markers candidates for assessing the activity and severity of the disease in SSc were obtained based on the presence of an association with target organ damage. Serum von Willebrand factor, glycoprotein Krebs von den Lungen 6, procollagen-III aminoterminal-propeptide, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, IL-6, growth factor differentiation 15, the serum level of cartilage oligomeric matrix protein, angiopoietin/Tie2 and hyaluronic acid showed a significant correlation with both the activity and the severity of the disease.

**Conclusion.** Thus, serum autoantibodies are considered important biomarkers for early and accurate diagnosis of SSc and are associated with distinctive clinical subgroups and various prognostic signs of this disease.

It has been demonstrated that some autoantibodies directed against autoantigen specific targets induce inflammation, activate fibroblasts, promote the synthesis and deposition of collagen, and activate endothelial cells, participating in the pathogenesis of SSc. Understanding the pathogenic role of autoantibodies in SSc can help identify new therapeutic targets for this complex disease.

**Key words:** systemic sclerosis, biomarkers, antinuclear antibodies, non-specific autoantibodies, fibrosis, pulmonary hypertension, prognosis.