

И.Ю. Головач¹, Е.Д. Егудина²¹Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, Киев²Медицинский центр «Клиника современной ревматологии», Киев

Возможности современных биомаркеров поражения кожи и фиброзной активности при системной склеродермии

Системная склеродермия (ССД) — это системное заболевание с гетерогенными клиническими проявлениями поражения кожи и внутренних органов. Считается, что пусковым механизмом его развития является инициальное повреждение сосудов, которое приводит к воспалительной реакции и развитию накопления коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса. Одним из важных аспектов ведения таких пациентов является идентификация больных с высоким риском поражения внутренних органов и контроль фиброзной активности в ответ на терапию. Диагностика и контроль поражения кожи при ССД осуществляется путем клинического наблюдения и с помощью таких методов, как кожный счет по шкале Rodnan (mRSS), дюрометрия, кутометрия и ультразвуковое определение толщины кожи. Однако чувствительность этих методов достаточно низкая, в настоящее время они не валидизированы для использования, являются достаточно трудоемкими и субъективными. Кроме того, эти методы не дают информации об активности фиброзного процесса.

Эти недостатки перечисленных методов могут быть компенсированы за счет исследования биомаркеров поражения кожи при ССД, которые отражают не только активность воспалительного и фиброзного процессов, но и могут быть использованы для оценки прогноза и эффективности лечения.

В этом обзоре основное внимание уделено биомаркерам поражения кожи у пациентов со склеродермией. К ним относятся факторы роста, цитокины и протеазы, их ингибиторы, а также некоторые белки экстрацеллюлярного матрикса, особенно коллагены, которые были определены при биопсии кожи и в образцах сыворотки крови пациентов с ССД. В обзоре обобщена информация о неинвазивных физических и лабораторных исследованиях, которые позволяют лучше понять фиброзную активность заболевания, могут быть эффективно использованы для оценки потенциального терапевтического ответа и помочь в выборе оптимальных вариантов лечения ССД.

Ключевые слова

Системная склеродермия, кожа, склередема, фиброз, воспаление, активность фиброзного процесса, биомаркеры поражения кожи.

Системная склеродермия (ССД) является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся избыточным накоплением внеклеточного матрикса в коже и внутренних органах. В патогенезе заболевания ведущую роль играют три основных фактора — аутоиммунные нарушения, васкулопатия и фиброз [12]. В зависимости от степени распространенности кожного фиброза ССД подразделяется на два основных фенотипа: ограниченная (лимитированная) кожная ССД (ЛТ-ССД) и диффузная кожная ССД (ДФ-ССД). При ЛТ-ССД утолщение (изменение) кожи ограничивается участками

дистальнее локтевых и/или коленных суставов. При ДФ-ССД поражения кожи более обширные, что сочетается с поражением внутренних органов разной интенсивности с развитием интерстициального заболевания легких и склеродермического почечного криза как наиболее серьезных и опасных проявлений болезни. ЛТ-ССД — более легкая форма заболевания, с редким вовлечением внутренних органов в патологический процесс, за исключением возможного развития легочной гипертензии. Данная классификация ССД полезна тем, что упрощает выбор метода лечения и прогнозирование

риска вовлечения в патологический процесс внутренних органов.

Нозологической особенностью ССД является развитие генерализованного прогрессирующего фиброза, который часто определяет неблагоприятный исход заболевания. Несмотря на прогресс современной фармакологии, возможности эффективного воздействия на развившийся фиброз весьма ограничены. Поэтому логичным является приоритетное использование профилактических подходов с целью предупреждения развития фиброза при ССД. Важное значение в лечении заболевания имеют изучение ранней стадии, начальных этапов фиброзирования, прогнозирование неблагоприятного быстро прогрессирующего варианта течения с помощью современных биомаркеров. На сегодняшний день окончательно доказано, что если в основе подострого течения ССД лежат механизмы аутовоспаления и нарушения аутоиммунитета, в основе хронического, медленно прогрессирующего варианта ССД — васкулопатия, то именно фиброз является патогенетической основой острого и быстро прогрессирующего течения заболевания. Проведение исследований для выявления биомаркеров поражения кожи при ССД, которые дают возможность спрогнозировать тяжесть течения фиброза и активность заболевания, является крайне необходимым в клинической практике.

В этом обзоре основное внимание уделяется обновленным и современным данным о новых результатах исследований биомаркеров фиброза кожи при ССД.

Физикальное и инструментальное обследование для мониторинга фиброза кожи

Фиброз кожи, являющийся отличительным признаком ССД, обусловлен избыточным отложением и накоплением внеклеточного матрикса в дерме. Существует ряд диагностических процедур для определения свойств кожи, которые позволяют оценить интенсивность фиброзного процесса и степень выраженности кожного фиброза. Наиболее широко используемым методом для характеристики и количественной оценки изменений кожи больных ССД является оценка толщины кожи. Данный метод был разработан и описан G.P. Rodnan в 1979 г. [40]. В настоящее время большинство клиницистов используют модифицированный кожный счет Rodnan (mRSS). На сегодняшний день именно этот метод остается золотым стандартом для оценки выраженности фиброза кожи. Однако этот метод имеет существенную изменчивость в про-

цессе измерения, является довольно субъективным и недостаточно чувствительным для обнаружения небольших, но важных изменений утолщений кожи.

Более надежным методом исследования, использование которого позволяет получить прямые количественные данные, является ультразвуковое определение толщины кожи при частоте 20 МГц. В нескольких исследованиях, в ходе которых использовались разные диапазоны частот (10–30 МГц), сделан вывод о том, что ультразвуковое исследование кожи повышает вероятность обнаружения небольших утолщений кожи. Ультразвуковые измерения могут визуализировать переход от отеочной к индуративной и склеротической стадии заболевания путем сочетанной оценки степени толщины кожи и экзогенности, что позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском диффузного поражения кожи на очень ранней стадии патологического процесса [27]. Преимуществом ультразвукового исследования кожи являются неинвазивность, мгновенный результат, возможность проведения неоднократных повторных исследований любого участка кожи с анализом микроструктуры кожи *in situ*. К недостаткам ультразвукового метода можно отнести низкую специфичность и необходимость высокой квалификации врача, поскольку при недостаточном опыте исследователя информативность метода значительно снижается.

Это также относится к использованию магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая является дорогостоящей процедурой и ее часто запрещено использовать в масштабных клинических испытаниях. До сих пор МРТ проводится в основном для определения и оценки поражения костно-мышечной системы при ССД, включая миозит, артрит и кальциноз кожи [17].

Дополнительные инструментальные методы, которые могут быть использованы для оценки различных свойств кожи: кутометрия — для оценки эластичности кожи и дюрометрия — для оценки ее плотности и твердости [22]. Фиброз, присутствующий при склеродермическом поражении кожи, оказывает значительное влияние на упругость кожи. Деформация кожи в зоне приложения отрицательного давления позволяет количественно определить ее упругость. Результаты измерения существенно варьируют в зависимости от конструктивных особенностей прибора и плохо поддаются стандартизации. Дюрометрия, в отличие от кутометрии, измеряет не упругость кожи, а ее твердость. Изначально она применялась в промышленности для определения прочности предметов. Полученные

с помощью дюрометрии данные имеют слабую корреляцию с оценочными шкалами, поэтому данная методика редко используется при склеродермии. Можно использовать различные способы: последовательные измерения на разных участках тела (например, тестирование каждые 2 см по всей длине одного плеча) или только одно измерение в предварительно определенной конкретной области этих участков (например, параумбиликальная область живота) [22]. Однако последовательная оценка занимает очень много времени, если она выполняется для каждого участка тела, а при подходе с единичным измерением можно пропустить пораженную кожу.

С помощью термометрии можно определить абсолютные температурные показания на поверхности кожи в указанной точке, а также распределение температуры и усредненную температуру по исследуемой области. Достоверное различие показателей температуры между пораженными и здоровыми участками кожи позволяет косвенно судить о нарушениях микроциркуляции и, следовательно, об активности воспалительного процесса, однако не дает возможности оценить активность фибротического процесса. Чувствительность инфракрасной термографии достаточно высока, однако уровень ложноположительных результатов этого метода также высокий. Кроме того, физикальные методы исследования кожи не дают информации о фиброзной активности процесса, а только фиксируют участки измененной кожи. Следовательно, чувствительность этих методов достаточно низкая, и эти методы не были должным образом протестированы и валидизированы для использования в настоящее время. Таким образом, существует потребность в других специфических и более точных маркерах для оценки выраженности фиброза кожи при ССД.

Биомаркеры, коррелирующие с фиброзом кожи

Наличие специфических аутоантител — антипоизомеразных антител к топоизомеразе 1, антител к РНК-протеиназе III и антител к рибонуклеопротеинам (U3RNP) — ассоциируется с развитием ДФ-ССД. Важно отметить, что появление этих аутоантител в периферической крови предшествует развитию клинических симптомов ССД [22]. В австралийском когортном исследовании при участии 451 пациента с ССД наличие анти-РНК-полимеразы III было связано с развитием почечного склеродермического криза, диффузного утолщения кожи и контрактур суставов в течение 5 лет после выявления

этих антител [34]. Таким образом, указанные антитела рассматриваются не только как диагностические, но и как прогностические биомаркеры ДФ-ССД.

Согласно современному пониманию в основе патогенеза ССД лежит последовательность определенных патогенетических событий. Первоначальное повреждение стенки сосуда приводит к воспалительной реакции с индукцией ответа иммунной системы. Высвобождаются цитокины и хемокины: TGF- β (трансформирующий фактор роста), CTGF/CCN2 (фактор роста соединительной ткани), PDGF (тромбоцитарный фактор роста), эндотелин-1, интерлейкины, MCP (моноцитарный хемоаттрактантный белок)-1 и -3 и другие вещества, индуцирующие активность фибробластов. Считается, что цитокины и факторы роста также имеют решающее значение для рекрутирования циркулирующих клеток-предшественников в область повреждения, а также для экспансии и дифференциации популяций резидентных мезенхимальных клеток-предшественников в тканях.

Трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β) — это хорошо известный основной биомаркер, повышенный уровень которого приводит к фиброзу тканей у пациентов с ССД [3]. Повышенная экспрессия TGF- β и более высокие его уровни обнаруживались как в пораженной коже, так и в сыворотке крови [7]. Поэтому создание нейтрализующих анти-TGF- β антител, по-видимому, будет многообещающим открытием для лечения ССД.

Фактор роста соединительной ткани (CTGF/CCN2) способствует пролиферации фибробластов и продукции внеклеточного матрикса. Последовательные инъекции TGF- β и CTGF индуцировали фиброз кожи на животной модели [29]. В этой модели TGF- β транзитивно индуцировал подкожный фиброз, а последующие инъекции CTGF вызывали персистирующий фиброз. В серии исследований, в которых использовали мышиную модель, была предложена гипотеза двухэтапного развития фиброза у пациентов с ССД: TGF- β инициирует фиброз, а CTGF поддерживает фиброзное состояние, изменяя фенотип фибробластов [29]. Сообщалось, что сывороточные уровни CTGF у таких пациентов были значительно повышены, что отражает степень выраженности склероза кожи и тяжесть интерстициального поражения легких [26]. Недавнее открытое клиническое испытание фрезолимумаба (нейтрализующее антитело, нацеленное на все 3 изоформы TGF) продемонстрировало значительное уменьшение фиброза кожи у пациентов с ранней стадией ДФ-ССД

и значительное снижение экспрессии гена CTGF в коже пациентов [38]. Таким образом, TGF- β и CTGF являются главной терапевтической мишенью лечения ССД и одновременно биомаркерами прогрессирования фиброза кожи.

Хрящевой олигомерный белок 1 (СОМР) представляет собой неколлагеновый гликопротеин, синтезируемый хондроцитами, остеобластами, теноцитами, синовиальными и дермальными фибробластами. Этот белок, регулируемый TGF- β , не обнаруживается в коже здоровых лиц, но в избыточном количестве экспрессируется фибробластами пациентов с ССД, что выявляется при биопсии кожи [10]. Кроме того, было установлено, что уровень СОМР повышается и в сыворотке крови больных ССД и коррелирует со степенью выраженности поражения кожи. Для оценки последней используют mRSS и ультразвуковое исследование [10]. Недавнее исследование подтвердило высокий уровень СОМР в сыворотке крови пациентов с ССД, причем его уровень был выше в подгруппе ДФ-ССД, чем в подгруппе ЛТ-ССД [13].

Матриксные металлопротеиназы (ММР) ответственны за деградацию коллагенов и других белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), они также участвуют в высвобождении и активации многих цитокинов и факторов роста макрофагами, синовиоцитами и фибробластами [36]. Роль ММР-9, ММР-12 и их ингибиторов в патогенезе ССД была тщательно изучена. На основании полученных данных установлено, что обе ММР являются потенциальными маркерами фиброза кожи.

ММР-9, субстраты которых включают коллаген IV типа в базальной мембране, ассоциированы с хроническими воспалительными аутоиммунными заболеваниями, в том числе с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой (СКВ) [43]. Более того, сообщалось об избыточной экспрессии ММР-9 при различных патологических состояниях, характеризующихся чрезмерным фиброзом, включая идиопатический легочный фиброз [3] и хронический панкреатит [21]. Касательно пациентов с ССД, то у них обнаружена повышенная экспрессия ММР-9 фибробластами по сравнению с группой здоровых лиц. Сывороточный уровень ММР-9 также коррелировал с mRSS и был более значительно повышенный у пациентов с ДФ-ССД по сравнению с больными ЛТ-ССД [20].

ММР-12, известная также как металлоэстаза макрофагов, обладает широкой субстратной специфичностью к матричным макромолекулам, распознавая эластин, коллаген IV типа, фибронектин или витронектин. ММР-12 участ-

вует в развитии различных патологических состояний, включая атеросклероз, рак и заболевания кожи [41]. У пациентов с ССД дермальные фибробласты экспрессируют и высвобождают ММР-12; сывороточные уровни ММР-12 значительно повышены у пациентов с ССД и тесно коррелируют с фиброзом кожи, при этом пациенты с ДФ-ССД имеют более высокие показатели ММР-12, чем больные ЛТ-ССД [30].

Лизилоксидаза (ЛОХ) представляет собой внеклеточный фермент меди, который образует межмолекулярную связь между коллагеном и эластином, стабилизируя тем самым коллагеновые фибриллы. Вследствие его повышенной экспрессии в коже и фибробластах уровни ЛОХ были повышены и в сыворотке пациентов с ССД по сравнению со здоровыми лицами группы контроля [39]. Углубленный статистический анализ выявил взаимосвязь концентрации ЛОХ с кожным счетом у пациентов без фиброза легких, что указывает на его специфическую ассоциацию именно с фиброзом кожи. Более того, уровни ЛОХ были выше у пациентов с ДФ-ССД, чем у больных ЛТ-ССД, что отражает более распространенный фиброзный процесс [39].

МСР-1 и МСР-3 (моноцитарные хемоаттрактантные белки), которые при ССД в избыточном количестве экспрессируются на фибробластах, играют важную роль в развитии фиброза кожи и коррелируют со степенью тяжести легочного фиброза. М. Hasegawa и соавт. (2011) сообщили, что у пациентов с ССД сывороточные уровни МСР-1 были достоверно связаны с утолщением кожи и снижением жизненной емкости легких [15].

Концентрация **пентраксина 3 (РТХ3)** в сыворотке крови пациентов с ССД, особенно с диффузной формой, была повышена. Увеличение концентрации РТХ3 в сыворотке крови положительно коррелировало с mRSS и, кроме того, было ассоциировано с фиброзом легких, поражением сердца и дигитальными язвами [16].

Е. Ogawa и соавт. (2008) провели исследование, в котором изучали **белок теплового шока 70 (HSP70)** в качестве маркера клеточного стресса в сыворотке крови пациентов с ССД. Они сообщили об увеличении концентрации HSP70 у пациентов с фиброзом легких, утолщением кожи, повреждением почечных сосудов, васкулопатией, а также при более тяжелом течении заболевания [35].

Интерлейкин-6 (IL-6) представляет собой многофункциональный цитокин, продуцируемый множеством типов клеток, таких как моноциты, Т-клетки, В-клетки, НК-клетки и фибробласты. Сообщалось, что экспрессия IL-6 была

повышена в фибробластах, мононуклеарных и эндотелиальных клетках кожи у пациентов с ранней ДФ-ССД [18]. Уровни сывороточного IL-6 были устойчиво повышены у пациентов с ДФ-ССД и ассоциированы с выраженностью склеродемы. Введение анти-IL-6R антител мышам линии Scl-cGVHD уменьшало фиброз кожи на модели склеродермии, вызванной блеомицином [25].

В литературе описано значительное улучшение состояния и уменьшение степени выраженности фиброза кожи у 2 пациентов с ДФ-ССД на фоне лечения тоцилизумабом (рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к человеческому рецептору ИЛ-6), а клиническое исследование тоцилизумаба во II фазе выявило значительное уменьшение фиброза кожи у пациентов с ССД [19]. Сегодня продолжается международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы эффективности использования тоцилизумаба у пациентов с ССД. Таким образом, IL-6 является возможной мишенью лечения ССД и одновременно чувствительным биомаркером тяжести фиброза кожи у таких пациентов.

Интерлейкин-1 α играет важную роль в регуляции воспалительного ответа и продукции проколлагена фибробластами. IL-1 α mRNA и белковые формы IL-1 α продуцируются дермальными фибробластами пораженной кожи пациентов с ССД, тогда как нормальные фибробласты не вырабатывают IL-1 α в стационарном состоянии [31]. IL-33 является членом семейства IL-1, ему отведена критическая роль в регуляции высвобождения цитокинов тучными и дендритными клетками, макрофагами и фибробластами. Повышенные уровни IL-1 α , IL-33 и ST2 (рецептор IL-33) выявлены в сыворотке крови пациентов с ССД, установлена их ассоциация с ранней стадией ССД, тяжестью и выраженностью склероза кожи [45]. В свою очередь уровень растворимого ST2 в сыворотке крови оказался повышенным у пациентов с ЛТ-ССД с продолжительностью заболевания более 9 лет [37]. Таким образом, члены семейства IL-1 играют важную роль в развитии фиброза кожи, а сывороточные уровни IL-33 и ST2 являются биомаркерами тяжести фиброза.

В-клеточный активирующий фактор (BAFF; также известен как BlyS) принадлежит к семейству факторов некроза опухоли TNFSF13B, участвует в выживании и созревании В-клеток. Сывороточные уровни BAFF повышены у пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как СКВ, ревматоидный артрит и синдром Шегрена. В исследовании V.N. Minhetal (2019) было

установлено значительное повышение сывороточных уровней BAFF у пациентов с ССД, особенно с выраженным кожным склерозом, кроме того, уровень этого маркера уменьшался на фоне терапии [32]. Результаты еще одного исследования также подтвердили, что у пациентов с ССД сывороточные уровни BAFF и CXCL13-хемокина, который отвечает за миграцию В-клеток в место воспаления, были увеличены [47]. Сообщалось также, что сывороточные уровни BAFF были увеличены при истощении В-клеток у больных ССД [4]. Уровни сывороточного BAFF оказались значительно повышены у мышей TSK/+ (модель ССД), аналогично тому, что наблюдалось у пациентов с ССД [4]. Более того, введение антагониста BAFF тормозило развитие фиброза кожи и продукцию аутоантител у TSK/+ мышей. Следовательно, уровень BAFF в сыворотке крови является биомаркером степени тяжести фиброза кожи у пациентов с ССД.

Хемокин CCL2 (хемоаттрактный белок-1 моноцитов, MCP-1) вырабатывается различными иммунными клетками, такими как макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки, и опосредует миграцию и активацию моноцитов и Т-клеток. Уровни CCL2 были устойчиво повышены у пациентов с ССД [48], и увеличение этого показателя достоверно коррелировало с увеличением модифицированного показателя толщины кожи Роднана (mRSS) и активностью фиброза кожи у больных ССД.

Фактор некроза опухоли (TNF)- α играет критическую роль в воспалительных реакциях, нарушение его регуляции установлено при различных заболеваниях. Эффект передачи сигналов TNF- α опосредуется двумя типами рецепторов TNF и зависит от экспрессии на поверхности клеток. Сывороточные уровни растворимого рецептора TNF- α (srTNF- α) повышены у пациентов с ССД и ассоциированы с выраженностью уплотнения кожи [33]. Кроме того, повышение сывороточных уровней srTNF- α коррелирует с наличием клинических и лабораторных признаков воспаления и прогрессированием ССД [44]. Согласно результатам проведенных исследований, srTNF- α является еще одним чувствительным биомаркером тяжести и активности фиброза кожи при ССД.

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) представляет собой димерный пептид, который вырабатывается и экспрессируется тромбоцитами, фибробластами и гладкомышечными клетками. PDGF вызывает миграцию, дифференциацию и трансформацию различных клеток и играет важную роль в онкогенезе, развитии

легочной артериальной гипертензии, фиброза легких. При ССД активируются аутоантитела, направленные против двух структурно родственных тирозинкиназ PDGF рецепторов — PDGFR-A и -B [24]. Повышенные уровни PDGF обнаруживались у пациентов с ССД со значительным фиброзом кожи и легких, кроме того, увеличение этого показателя коррелировало с активностью заболевания. Исследования показывают, что при склеродермии аутокринная петля PDGF-A/PDGFR-B фибробластов стимулирует IL-1 α и IL-6 [44].

Тромбоцитарный фактор 4 (CXCL4) в основном рассматривается как провоспалительный хемокин, он, помимо своей хемоаттрактивной активности, регулирует множество иммунных клеток, включая Т-клетки, моноциты, дендритные клетки, а также неиммунные, например, эндотелиальные клетки. L. Van Bon и соавт. (2014) в своем исследовании использовали протеомный подход и идентифицировали CXCL4 в качестве потенциального биомаркера, связанного с поражением многих органов при ССД. Уровень циркулирующих CXCL4 тесно коррелировал со степенью выраженности фиброза кожи в большей степени у пациентов с ДФ-ССД и являлся предиктором более быстрого прогрессирования поражения кожи [42]. CXCL4, в дополнение к его антиангиогенной активности, стимулирует продукцию профиброзных цитокинов, таких как IL-4 и IL-13, уменьшая при этом продукцию антифиброзных цитокинов, таких как интерферон (IFN)- γ . Таким образом, CXCL4 может иметь прогностическое значение при ССД, поскольку позволяет спрогнозировать прогрессирование фиброза кожи.

Адипонектин является распространенным адипокином и играет основную роль в развитии инсулинорезистентности и атеросклероза. Адипонектин оказывает антифиброзное действие на рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (PPAR) [9]. Было обнаружено, что сывороточные уровни адипонектина отрицательно связаны с mRSS и в продольных исследованиях обратно коррелируют с тяжестью фиброза кожи [23]. Таким образом, адипонектин также можно зачислить к прогностическим биомаркерам тяжести и активности фиброза кожи при ССД.

OX40 и его партнер по связыванию **OX40L** являются членами суперсемейства TNF и экспрессируются как на активированных Т-клетках, так и на других лимфоидных и нелимфоидных клетках. OX40-OX40L-сигнальный каскад является важной составляющей частью поздней ко-стимуляторной передачи сигналов Т-клеток.

TNF-SF4, кодирующий OX40L, имеет ген восприимчивости к ССД [14]. Сообщалось, что сывороточные уровни растворимого OX40 были повышены у пациентов с ССД и связаны с ранним началом заболевания. К тому же сывороточная концентрация OX40L значительно увеличивалась у пациентов с ДФ-ССД [8]. Продольное исследование показало, что высокие уровни OX40L в сыворотке крови на исходном уровне были предикторами тяжелого фиброза кожи и легких, что было подтверждено при последующих наблюдениях [8]. Одновременно блокада сигнала OX40-OX40L уменьшала прогрессирование фиброза кожи и легких на мышинной модели ССД [46].

CXCL10 (IFN- γ -индуцируемый белок 10; IP-10) и **CXCL11** (IFN- γ -индуцируемый Т-клеточный хемоаттрактант I-TAC) продуцируются несколькими типами клеток в ответ на высвобождение IFN- γ . CXCL10 играет важную роль в хемоаттракции моноцитов, Т-клеток, НК-клеток и дендритных клеток. CXCL11 также действует как хемоаттрактант для активированных Т-клеток. Суммарные значения плазменных уровней CXCL10 и CXCL11 были повышены у пациентов с ССД и коррелировали с экспрессией гена IFN, тяжестью фиброза кожи и легких [28]. Следует обратить внимание, что аутоантитела против IFI-16 и IFN- γ -индуцируемого гена были обнаружены у пациентов с ЛТ-ССД, но не с ДФ-ССД [6]. Таким образом, уровни CXCL10 могут быть биомаркерами тяжести ССД, в то время как наличие анти-IFI16 аутоантител является биомаркером, который может быть использован для определения подтипа заболевания.

Анализ уровня экспрессии генов

Анализ уровня экспрессии генов по данным биопсии кожи является еще одним перспективным подходом для определения биомаркеров фиброза кожи. Биопсия кожи позволяет непосредственно проанализировать особенности фиброзного процесса. Более того, с помощью этого метода исследования были обнаружены гены, специфичные для различных фенотипов ССД, что дает возможность спрогнозировать развитие более тяжелых форм заболевания. Например, S. Assassi и соавт. (2015) сообщили о фибро-воспалительном и кератиновом профилях экспрессии генов, ассоциированных с тяжестью вовлечения кожи в подгруппе пациентов с ДФ-ССД [2]. Эта идентификация не только позволяет лучше понять патогенез заболевания, но также предоставляет важную информацию для выбора терапевтических целей лечения.

Таблица. Основные биомаркеры фиброза кожи и фиброзной активности при ССД

Биомаркер	Источник	Ассоциация	Литература
TGF-β	Кожа, сыворотка крови	Фиброз тканей	[3, 7]
CTGF/CCN	Кожа	Склероз кожи и тяжесть ИЗЛ	[26, 29, 38]
COMP	Кожа, сыворотка крови	ДФ-ССД, фиброз кожи	[10, 13]
MMP-9, MMP-12	Кожа, сыворотка крови	ДФ-ССД, фиброз кожи	[20, 21, 30, 36, 43, 41]
LOX	Кожа, сыворотка крови	ДФ-ССД, фиброз кожи	[39]
MCP-1 и MCP-3	Сыворотка крови	Фиброз кожи	[15]
PTX3	Сыворотка крови	ДФ-ССД, фиброз кожи	[16]
IL-6, IL-33, ST2 IL-1α	Сыворотка крови	Выраженность фиброза кожи	[18, 19, 25, 31, 37, 45]
BAFF	Сыворотка крови	ДФ-ССД, фиброз кожи	[4, 32, 47]
CCL2	Сыворотка крови	Фиброз кожи	[48]
srTNF-α	Сыворотка крови	Фиброз кожи	[33, 44]
PDGF	Сыворотка крови	Фиброз кожи	[24, 44]
CXCL4	Сыворотка крови	ДФ-ССД, фиброз кожи	[42]
Адипонектин	Сыворотка крови	Обратная связь с выраженностью и активностью фиброза кожи	[9, 23]
OX40-OX40L	Сыворотка крови	ДФ-ССД, фиброз кожи	[8, 28, 46]
CXCL10, 11	Сыворотка крови	ЛТ-ССД, фиброз кожи	[6, 28]
TSP-1, IFI44, Siglec-1	Кожа	Фиброз кожи	[11]
LH-2	Кожа	Активность фиброза кожи	[5]

Примечание. BAFF — фактор активации В-клеток; CCL2 — хемоаттрактный белок-1 моноцитов; COMP — хрящевой олигомерный белок 1; CTGF — фактор роста соединительной ткани; CXCL4 — тромбоцитарный фактор 4; CXCL10 — IFN-γ-индуцируемый белок 10; CXCL11 — IFN-γ-индуцируемый T-клеточный хемоаттрактант; IL — интерлейкин; LH-2 — лизилгидроксилаза-2; LOX — лизилоксидаза; MCP — моноцитарный хемоаттрактантный белок; MMP — матриксные металлопротеиназы; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; PTX3 — пентраксин 3; srTNF-α — сывороточные уровни растворимого рецептора TNF-α; TGF-β — трансформирующий фактор роста; TSP-1 — тромбоспондин-1; ДФ-ССД — диффузная системная склеродермия; ЛТ-ССД — лимитированная системная склеродермия. Также в рисунке.

TGF-β является одним из наиболее мощных профиброзных цитокинов при ССД, а также одним из сильнейших стимуляторов дифференцировки фибробластов в активированные миофибробласты. Исследование экспрессии генов с высокой активацией TGF-β позволило установить, что некоторые из них тесно коррелировали с тяжестью фиброза кожи. В результате была получена комбинация как TGF-β, так и IFN-регулируемых генов, а именно COMP и тромбоспондина-1 (TSP-1) (TGF-β-регулируемый ген), и IFN-индуцируемого 44 (IFI44) и сиалоадгезина (Siglec-1) [11]. Было обнаружено, что уровень лизилгидроксилазы-2 (LH-2), фермента, участвующего в биосинтезе коллагена, повышается в фибробластах кожи пациентов с ССД и может

являться маркером фиброзной активности кожи. Избыточная экспрессия LH-2 сопровождается увеличением числа поперечных связей пиридинолина, присутствующих в накопленном коллагене у таких больных. Эти поперечные связи пиридинолина имеют решающее значение для механической стабильности и прочности коллагена [5].

В таблице обобщены современные данные литературы и представлены основные биомаркеры фиброза кожи и фиброзной активности при ССД. На рисунке проиллюстрирован патогенез фиброза, ассоциированный с определенными биомаркерами. Активация фибробластов запускается факторами роста, цитокинами и хемокинами с последующей избыточной про-

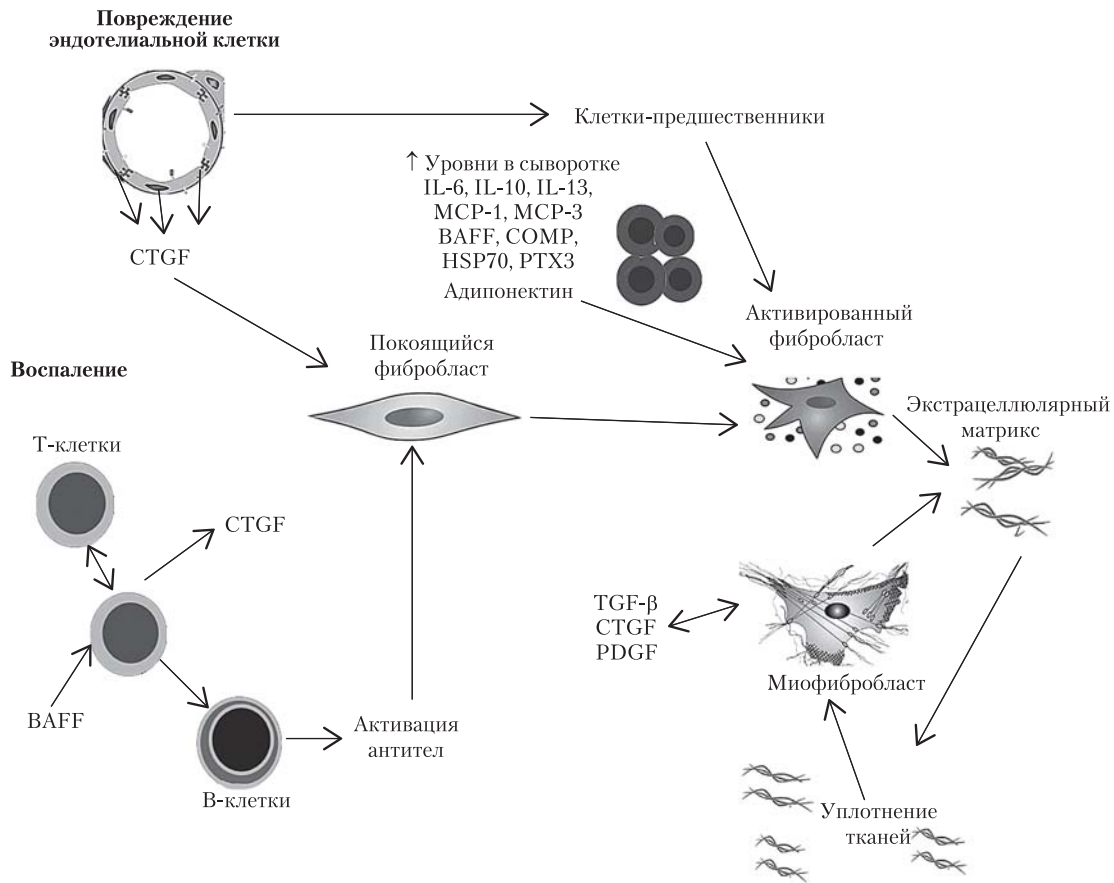


Рисунок. Патогенез фиброза при ССД

дукцией внеклеточного матрикса, которая, как известно, является главным событием в развитии фиброза.

Выводы

Как показали многолетние наблюдения, ССД является гетерогенным заболеванием, с различными клиническими формами и вариантами течения. Еще в 1960–1970-е гг., когда ССД была впервые детально изучена с терапевтических позиций и стали очевидны системность, клинический полиморфизм и различия в эволюции болезни, были выделены три основных варианта ее течения: острое (быстро прогрессирующее), подострое и хроническое (медленно прогрессирующее). Именно острое, быстро прогрессирующее, течение ССД ассоциируется с преобладающим поражением кожи (плотный отек пальцев, кисти, лица) диффузного характера, нередко в сочетании с маломанифестным синдромом Рейно, общей симптоматикой и развитием уже в первые 1–2 года заболевания висцеральной патологии, что определяет неблагоприятный прогноз и обуславливает необходимость ранней диагностики и активной терапии заболевания [1]. При ССД отсутствуют четко очерченные периоды обостре-

ния и ремиссии. Разграничить потенциально обратимые воспалительные изменения, определяющие активность ССД, от необратимых фиброзных, характеризующих степень тяжести заболевания, можно при патоморфологическом исследовании, но клинически это крайне сложно, так как они имеют однотипные клинические проявления и нередко сосуществуют в одном органе; кроме того, воспалительная стадия процесса быстро переходит в фиброзную. В последние десятилетия в мире наряду с патофизиологическими основами ССД изучались отдельные клинические и лабораторные параметры ее активности, однако проблема остается не решенной, главным образом из-за выраженной гетерогенности и сложного патогенеза заболевания. Сочетанное использование инструментальных методов и полуколичественных шкал (индексов) позволяет более корректно диагностировать стадию заболевания, оценить эффективность терапевтического вмешательства (но не степень прогрессирования фиброза), спрогнозировать скорость развития фиброза и связь с поражением внутренних органов, прежде всего легких и почек.

Лабораторные показатели воспалительной активности являются малоинформативными,

могут быть значительно повышенными при подостром течении и менее выраженными при остром прогрессирующем течении ССД с преобладанием фиброза. В этой связи существенно возрастает роль биомаркеров, которые могут быть легко обнаружены, являются чувствительными и воспроизводимыми и коррелируют с фиброзной активностью. Определение циркулирующих фрагментов коллагена, его предшественников или продуктов распада является перспективным и хорошо себя зарекомендовало. Эти исследования отражают не только особенности фиброзного процесса в соединительной ткани, но и сложные патогенетические механизмы, позволяющие оценить фиброзную активность и осуществить прогноз заболевания.

Так, высокие показатели сывороточных уровней металлопротеиназ, хрящевого олигомерного белка 1 (COMP1), различных цитокинов семейства TNF- α и их лигандов (OX40, OX40L), тромбоцитарного фактора 4 (CXCL4), лизилоксидазы (LOX), BAFF четко коррелируют с диффузным характером поражений кожи и могут быть предикторами развития определенных фенотипов

заболевания, в частности ДФ-ССД. CXCL10 и 11, напротив, ассоциированы с развитием ЛТ-ССД. Другие биомаркеры — трансформирующий фактор роста β (TGF- β), пентраксин 3 (PTX3), фактор роста соединительной ткани (CTGF/CCN), хемоаттракторный белок-1 моноцитов (CCL2), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и другие — связаны с фиброзом кожи и адекватно отображают активность фиброзного процесса не только в коже, но и в легких. Такие цитокины, как ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α , свидетельствуют об активности фиброзного процесса и также коррелируют с фиброзными изменениями кожи.

Комплексное и последовательное использование новых сывороточных биомаркеров позволит на ранней стадии ССД адекватно оценить активность воспалительного и фиброзного процессов в коже, а также определить фенотип заболевания, спрогнозировать скорость поражения органов и развития фиброзных изменений. Однако существует необходимость в проведении дальнейших клинических исследований с целью поиска биомаркеров для комплексной оценки фиброза при ССД.

Список литературы

1. Гусева Н.Г., Невская Т.А., Старовойтова М.Н. Проблема активности при системной склеродермии // Научно-практич. ревматология.— 2013.— Т. 2.— С. 18–24.
2. 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, N 11.— P. 3016–3026. doi: 10.1002/art.39289.
3. Ayers N.B., Sun C.M., Chen S.Y. Transforming growth factor- β signaling in systemic sclerosis // *J. Biomed. Res.*— 2018.— Vol. 32, N 1.— P. 3–12. doi: 10.7555/JBR.31.20170034.
4. 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.*— 2010.— Vol. 12, N 2.— P. 54. doi: 10.1186/ar2965.
5. Brinckmann J., Kim S., Wu J. et al. Interleukin 4 and prolonged hypoxia induce a higher gene expression of lysyl hydroxylase 2 and an altered cross-link pattern: important pathogenetic steps in early and late stage of systemic scleroderma? // *Matrix Biol.*— 2005.— Vol. 24.— P. 459–468. doi: 10.1016/j.matbio.2005.07.002.
6. Costa S., Mondini M., Caneparo V. et al. Detection of anti-IFI16 antibodies by ELISA: clinical and serological associations in systemic sclerosis // *Rheumatol.*— 2011.— Vol. 50, N 4.— P. 674–681. doi: 10.1093/rheumatology/keq372.
7. Dantas A.T., Goncalves S.M., de Almeida A.R. et al. Reassessing the Role of the Active TGF-beta1 as a Biomarker in Systemic Sclerosis: Association of Serum Levels with Clinical Manifestations // *Dis. Markers.*— 2016.— Vol. 2016.— P. 6064830. doi: 10.1155/2016/6064830.
8. Elhai M., Avouac J., Hoffmann-Vold A.M. et al. OX40L blockade protects against inflammation-driven fibrosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2016.— Vol. 113, N 27.— P. 3901–3910. doi: 10.1073/pnas.1523512113.
9. Fang F., Liu L., Yang Y. et al. The adipokine adiponectin has potent anti-fibrotic effects mediated via adenosine monophosphate-activated protein kinase: novel target for fibrosis therapy // *Arthritis Res Ther.*— 2012.— Vol. 14, N 5.— P. 229. doi: 10.1186/ar4070.
10. 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.
11. 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.
12. Fett N. Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies // *Clin. Dermatol.*— 2013.— Vol. 31, N 4.— P. 432–437. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.010.
13. 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.*— 2012.— Vol. 79.— P. 51–56. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.02.022.
14. Gourh P., Arnett F.C., Tan F.K. et al. Association of TNFSF4 (OX40L) polymorphisms with susceptibility to systemic sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.*— 2010.— Vol. 69, N 3.— P. 550–555. doi: 10.1136/ard.2009.116434.
15. Hasegawa M., Fujimoto M., Matsushita T. et al. Serum chemokine and cytokine levels as indicators of disease activity in patients with systemic sclerosis // *Clin. Rheum.*— 2011.— Vol. 30, N 2.— P. 231–237. doi: 10.1007/s10067-010-1610-4.
16. Iwata Y., Yoshizaki A., Ogawa F. et al. Increased serum pentraxin 3 in patients with systemic sclerosis // *J. Rheumatol.*— 2009.— Vol. 36.— P. 976–983. doi: 10.3899/jrheum.080343.
17. Kang T., Abignano G., Lettieri G. et al. Skin imaging in systemic sclerosis // *Eur. J. Rheumatol.*— 2014.— Vol. 1, N 3.— P. 111–116. doi: 10.5152/eurjrheumatol.2014.036.
18. Khan K., Xu S., Nihtyanova S. et al. Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic

- sclerosis // *Ann. Rheum. Dis.*— 2012.— Vol. 71, N 7.— P. 1235–1242. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200955.
19. Khanna D., Denton C.P., Jhreis A. et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial // *Lancet.*— 2016.— Vol. 387 (10038).— P. 2630–2640. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4.
 20. Kim W.-U., Min S.-Y., Cho M.-L. et al. Elevated matrix metalloproteinase-9 in patients with systemic sclerosis // *Arthritis Res. Ther.*— 2005.— Vol. 7.— P. 71–79. doi: 10.1186/ar1454.
 21. Knapinska A.M., Estrada C.A., Fields G.B. The Roles of Matrix Metalloproteinases in Pancreatic Cancer // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*— 2017.— Vol. 148.— P. 339–354. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.03.004.
 22. Kumánovics G., Péntek M., Bae S. et al. Assessment of skin involvement in systemic sclerosis // *Rheumatol.*— 2017.— Vol. 56, N 5.— P. 53–66. doi: 10.1093/rheumatology/keu202.
 23. Lakota K., Wei J., Carns M. et al. Levels of adiponectin, a marker for PPAR-gamma activity, correlate with skin fibrosis in systemic sclerosis: potential utility as biomarker? // *Arthritis Res. Ther.*— 2012.— Vol. 14, N 3.— P. 102. doi: 10.1186/ar3827.
 24. Le Huu D., Matsushita T., Jin G. et al. IL-6 blockade attenuates the development of murine sclerodermatous chronic graft-versus-host disease // *J. Invest. Dermatol.*— 2012.— Vol. 132, N 12.— P. 2752–2761. doi: 10.1038/jid.2012.226.
 25. Le Huu D., Matsushita T., Jin G. et al. IL-6 blockade attenuates the development of murine sclerodermatous chronic graft-versus-host disease // *J. Invest. Dermatol.*— 2012.— Vol. 132, N 12.— P. 2752–2761. doi: 10.1038/jid.2012.226.
 26. Leask A., Sunil K., Parapuram N. et al. Connective tissue growth factor (CTGF, CCN2) gene regulation: a potent clinical bio-marker of fibroproliferative disease? // *J. Cell Commun. Signal.*— 2009.— Vol. 3, N 2.— P. 89–94. doi: 10.1007/s12079-009-0037-7.
 27. Li H., Furst D.E., Jin H. et al. High-frequency ultrasound of the skin in systemic sclerosis: an exploratory study to examine correlation with disease activity and to define the minimally detectable difference // *Arthritis Res. Ther.*— 2018.— Vol. 20.— P. 181. doi: 10.1186/s13075-018-1686-9.
 28. Liu X., Mayes M.D., Tan F.K. et al. Correlation of interferon-inducible chemokine plasma levels with disease severity in systemic sclerosis // *Arthritis and rheumatism.*— 2013.— Vol. 65, N 1.— P. 226–235. doi: 10.1002/art.37742.
 29. Makino K., Makino T., Stawski L. et al. Anti-connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) monoclonal antibody attenuates skin fibrosis in mice models of systemic sclerosis // *Arthritis Res. Ther.*— 2017.— Vol. 19, N 1.— P. 134. doi: 10.1186/s13075-017-1356-3.
 30. Manetti M., Guiducci S., Romano E. et al. Increased serum levels and tissue expression of matrix metalloproteinase-12 in patients with systemic sclerosis: correlation with severity of skin and pulmonary fibrosis and vascular damage // *Ann. Rheum. Dis.*— 2012.— Vol. 71.— P. 1064–1072. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200837.
 31. Matsushita T., Takehara K. An update on biomarker discovery and use in systemic sclerosis // *Expert. Rev. Mol. Diagn.*— 2017.— Vol. 17, N 9.— P. 823–833. doi: 10.1080/14737159.2017.1356722.
 32. Minh V.N., Hau K.T., Takashi M. et al. Efficacy of BAFF in Monitoring Treatment Response in Early Vietnamese Systemic Sclerosis Patients // *Open Access Maced. J. Med. Sci.*— 2019.— Vol. 7, N 2.— P. 264–268. doi: 10.3889/oamjms.2019.070.
 33. Murdaca G., Spanò F., Contatore M. et al. Potential use of TNF- α inhibitors in systemic sclerosis // *Immunotherapy.*— 2014.— Vol. 6, N 3.— P. 283–289. doi: 10.2217/imt.13.173.
 34. Nikpour M., Hissaria P., Byron J. et al. Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort // *Arthritis Res. Ther.*— 2011.— Vol. 13, N 6.— P. 211.
 35. Ogawa F., Shimizu K., Hara T. et al. Serum levels of heat shock protein 70, a biomarker of cellular stress, are elevated in patients with systemic sclerosis: association with fibrosis and vascular damage // *Clin. Exp. Rheum.*— 2008.— Vol. 26.— P. 659–662.
 36. Pardo A., Cabrera S., Maldonado M., Selman M. Role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis // *Respir. Res.*— 2016.— Vol. 17.— P. 23. doi: 10.1186/s12931-016-0343-6.
 37. Rice L.M., Mantero J.C., Stifano G. et al. A Proteome-Derived Longitudinal Pharmacodynamic Biomarker for Diffuse Systemic Sclerosis Skin // *J. Invest. Dermatol.*— 2017.— Vol. 137, N 1.— P. 62–70. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.027.
 38. Rice L.M., Padilla C.M., McLaughlin S.R. et al. Fresolimumab treatment decreases biomarkers and improves clinical symptoms in systemic sclerosis patients // *J. Clin. Invest.*— 2015.— Vol. 125, N 7.— P. 2795–2807.
 39. Rimar D., Rosner I., Nov Y. et al. Brief report: lysyl oxidase is a potential biomarker of fibrosis in systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.*— 2014.— Vol. 66.— P. 726–730. doi: 10.1002/art.38277.
 40. Rodnan G.P., Lipinski E., Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma // *Arthritis Rheum.*— 1979.— Vol. 22.— P. 130–140.
 41. Said A.H., Raufman J.P., Xie G. The role of matrix metalloproteinases in colorectal cancer // *Cancer (Basel).*— 2014.— Vol. 6, N 1.— P. 366–375. doi: 10.3390/cancers6010366.
 42. Van Bon L., Affandi A.J., Broen J. et al. Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis // *N. Engl. J. Med.*— 2014.— Vol. 370.— P. 433–443. doi: 10.1056/NEJMoa1114576.
 43. Vira H., Pradhan V., Umare V. et al. Role of polymorphisms in MMP-9 and TIMP-1 as biomarkers for susceptibility to systemic lupus erythematosus patients // *Biomark. Med.*— 2019.— Vol. 13, N 1.— P. 33–43. doi: 10.2217/bmm-2018-0169.
 44. Viswanath V., Phiske M.M., Gopalani V.V. Systemic Sclerosis: Current Concepts in Pathogenesis and Therapeutic Aspects of Dermatological Manifestations // *Indian J. Dermatol.*— 2013.— Vol. 58, N 4.— P. 255–268. doi: 10.4103/0019-5154.113930.
 45. Wagner A., Kohm M., Nordin A. et al. Increased Serum Levels of the IL-33 Neutralizing sST2 in Limited Cutaneous Systemic Sclerosis // *Scand. J. Immunol.*— 2015.— Vol. 82, N 3.— P. 269–274. doi: 10.1111/sji.12317.
 46. Webb G.J., Hirschfield G.M., Lane P.J. OX40, OX40L and Autoimmunity: a Comprehensive Review // *Clin. Rev. Allergy Immunol.*— 2016.— Vol. 50, N 3.— P. 312–332. doi: 10.1007/s12016-015-8498-3.
 47. Wutte N., Kovacs G., Berghold A. et al. CXCL13 and B-cell activating factor as putative biomarkers in systemic sclerosis // *Br. J. Dermatol.*— 2013.— Vol. 169, N 3.— P. 723–725. doi: 10.1111/bjd.12411.
 48. Yalcinkaya Y., Cinar S., Artim-Esen B. et al. The relationship between vascular biomarkers and disease characteristics in systemic sclerosis: elevated MCP-1 is predominantly associated with fibrotic manifestations // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 2016.— Vol. 34, N 5.— P. 110–114.

I.Ю. Головач¹, Є.Д. Єгудіна²

¹Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, Київ

²Медичний центр «Клініка сучасної ревматології», Київ

Можливості сучасних біомаркерів ураження шкіри та фіброзної активності при системній склеродермії

Системна склеродермія (ССД) — це системне захворювання, яке характеризується гетерогенними клінічними виявами ураженнями шкіри та внутрішніх органів. Вважається, що пусковим механізмом його розвитку є ініціальні пошкодження судин, що призводить до запальної реакції та накопичення колагену й інших компонентів екстрацелюлярного матриксу. Одним з важливих аспектів ведення таких пацієнтів є ідентифікація хворих з високим ризиком ураження внутрішніх органів і контроль фіброзної активності у відповідь на терапію. Діагностика і контроль ураження шкіри при ССД здійснюється шляхом клінічного спостереження та використання таких методів, як шкірний рахунок за шкалою Rodnan (mRSS), дюрометрія, кутометрія та ультразвукове визначення товщини шкіри. Однак чутливість цих методів досить низька, на сьогодні вони не валідизовані для використання, є досить трудомісткими та суб'єктивними. Крім того, ці методи не дають інформації про активність фіброзного процесу.

Ці недоліки перерахованих методів можуть бути компенсовані за рахунок дослідження біомаркерів ураження шкіри при ССД, які відображають не тільки активність запального та фіброзного процесів, а й можуть бути використані для оцінки прогнозу та ефективності лікування.

У цьому огляді головну увагу приділено біомаркерам ураження шкіри у пацієнтів зі склеродермією. До них належать фактори росту, цитокіни та протеази, їх інгібітори, а також деякі білки екстрацелюлярного матриксу, особливо колаген, які були визначені при біопсії шкіри і в зразках сироватки крові пацієнтів із ССД. В огляді узагальнено інформацію про неінвазивні фізичні та лабораторні дослідження, які дають змогу краще зрозуміти фіброзну активність захворювання, можуть бути ефективно використані для оцінки потенційної терапевтичної відповіді та допомогти у виборі оптимальних варіантів лікування хворих на ССД.

Ключові слова: системна склеродермія, шкіра, склередема, фіброз, запалення, активність фіброзного процесу, біомаркери ураження шкіри.

I.Yu. Golovach¹, Ye.D. Yehudina²

¹«Feofaniya» Clinical Hospital State Management of Affairs, Kyiv

²Medical Center «Clinic of Modern Rheumatology», Kyiv

Potentials of contemporary biomarkers in assessing skin lesions and fibrous activity in systemic scleroderma

Systemic scleroderma (SSD) is a systemic disease with heterogeneous clinical manifestations of skin and internal organs lesions. It is believed that the trigger for its development is the initial damage of the blood vessels leading to an inflammatory reaction and accumulation of collagen and other extracellular matrix components. One of the important aspects of managing these patients is the identification of patients with a high risk of internal organ and skin damage and control of fibrotic activity in response to therapy. Diagnosis and control of skin lesions in SSD is performed by clinical observation and the use of methods such as skin count on the Rodnan scale (mRSS), durometry, goniometry, and ultrasonic skin thickness determination. However, the sensitivity of these methods is quite low, they are not validated for use at present and are rather laborious and subjective. In addition, these methods do not provide information about the fibrotic activity.

These disadvantages of the above mentioned methods can be compensated by studying the biomarkers of skin lesions in SSD which reflect not only the inflammatory and fibrotic activity, but also can be used for evaluating the prognosis and effectiveness of the treatment. This review focuses on biomarkers of skin lesions in patients with scleroderma.

These include the growth factors, cytokines and proteases, their inhibitors, as well as some proteins of the extracellular matrix, especially collagens, which were identified in skin biopsies and in serum samples of patients with SSD. The review summarizes noninvasive physical and laboratory studies that provide a better understanding of the fibrotic activity of the disease, can be effectively used to evaluate a potential therapeutic response and find best treatment options for patients with SSD.

Key words: systemic scleroderma, skin, sclerydema, fibrosis, inflammation, activity of the fibrous process, biomarkers of skin lesions.

Дані про авторів:

Головач Ірина Юрївна, д. мед. н., проф., засл. лікар України, керівник Центру ревматології клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, Київ

Єгудіна Єлизавета Давидівна, д. мед. н., проф., керівник медичного центру «Клініка сучасної ревматології», Київ

<https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

04070, м. Київ, вул. Спаська, 5

E-mail: elizavetaegudina@gmail.com;