

Клинико-диагностическая характеристика биомаркеров периферической васкулопатии при системной склеродермии



Е. Д. Егудина¹, И. Ю. Головач²

¹ Днепропетровская медицинская академия, Днепр

² Клиническая больница «Феофания»
Государственного управления делами, Киев

Поражение сосудов является отличительным признаком системной склеродермии (ССД). Васкулопатия имеет место у каждого пациента с ССД. Она может быть самым ранним клиническим проявлением или вызывать основные угрожающие жизни осложнения заболевания и таким образом определять заболеваемость и смертность. При ССД прогрессирующее сосудистое повреждение характеризуется постоянной активацией/повреждением и апоптозом эндотелиальных клеток, утолщением интимы и сужением сосудов, приводящим к облитерации просвета. Ремоделирование сосудов вызывает нарушение их тонуса и снижение капиллярного кровотока с последующей ишемией ткани и хронической гипоксией. Эти явления часто сопровождаются измененными уровнями сосудистых факторов. Из наиболее значимых биомаркеров васкулопатии при ССД с наибольшей доказательной базой следует выделить анти-AT1R и анти-ETAR, молекулы растворимой межклеточной адгезии (sICAM-1), растворимые молекулы адгезии эндотелиальных клеток, плацентарный фактор роста (PlGF), проангиогенный ангиопоэтинподобный белок-3 (ANGPTL-3), апелин, хемокины (CXCL5), галектин-3, E-селектин, тканевой калликреин, интерлейкины-13 и -33, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF165b), матриксная металлопротеиназа-12, эндотелин-1, узловые молекулы адгезии, которые ассоциировались или с развитием дигитальных язв, или с типичными для ССД изменениями на видеокapилляроскопии, что свидетельствует об их активной роли в патогенезе ССД, особенно при манифестации этого заболевания.

Приведены данные относительно наиболее значимых сосудистых биомаркеров и основных связей между сосудистыми биомаркерами и капилляроскопическими параметрами и/или наличием дигитальных язв при ССД. Сосудистые биомаркеры могут стать прогностическими факторами сосудистого повреждения при ССД, позволяющими провести раннюю имплементацию лечения сосудистых осложнений.

Ключевые слова: системная склеродермия, ангиогенез, биомаркеры, васкулопатия, капилляроскопия, дигитальные язвы.

Системная склеродермия как манифестирующее сосудистое заболевание

Системная склеродермия (ССД) представляет собой системное заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии, характеризующееся распространенным повреждением и дисфункцией сосудов, нарушением ангиогенеза, иммунной регуляции и прогрессирующим фиброзом кожи и вну-

тренних органов [16]. Все больше доказательств подтверждают концепцию, что ССД — это, прежде всего, сосудистое заболевание, опосредованное аутоиммунными реакциями и способствующее фиброзу тканей [37]. Нарушение регуляции тонуса сосудов, клинически выраженное как феномен Рейно, и микроциркуляции является самым ранним клиническим проявлением ССД и может предшествовать поражению кожи и внутренних органов [41]. Интервал между манифестным феноменом Рейно и первыми не относящимися к этому синдрому признаками при ССД считают прогностическим признаком, поскольку короткий интервал (недели или месяцы) между дебютом этих симптомов ассоциирован с более агрессивным и тяжелым течением заболевания [41]. Клиниче-

Статья надійшла до редакції 22 травня 2019 р.

Егудіна Єлизавета Давидівна, д. мед. н., проф.,
доцент кафедри внутрішньої медицини №3
E-mail: elizavetaegudina@gmail.com

© С. Д. Егудіна, І. Ю. Головач, 2019

ские проявления васкулопатии — телангиэктазии, дигитальные рубчики и дигитальные язвы (ДЯ), легочная артериальная гипертензия, как правило, возникают позднее в значительной мере влияя на качество жизни пациентов с ССД [51].

При ССД прогрессирующее сосудистое повреждение характеризуется постоянной активацией/повреждением и апоптозом эндотелиальных клеток (ЭК), утолщением интимы и сужением сосудов, приводящим к облитерации просвета. Ремоделирование сосудов обуславливает нарушение их тонуса и снижение капиллярного кровотока с последующей ишемией ткани и хронической гипоксией. Порочный круг — ишемия-реперфузионные повреждения при ССД — усугубляется прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов [17].

В целом патогенетический процесс при ССД характеризуется неконтролируемым патологическим ремоделированием сосудистого русла с последующей потерей микрососудов вследствие дефектов их репарации и ангиогенеза [40]. Возникновение явного сосудистого воспаления наблюдается реже. В нескольких исследованиях была рассмотрена возможность использования специфических сосудистых биомаркеров для оценки развития васкулопатии, ее прогрессирования, а также для прогнозирования исходов и ответа на лечение [20]. В этом обзоре основное внимание уделено поражению микроциркуляторного русла при ССД, основным сосудистым биомаркерам, ассоциированным с васкулопатией, их связи с паттернами видеокapилляроскопии ногтевого ложа и развитием ДЯ.

Особенности периферической васкулопатии при системной склеродермии

Видеокapилляроскопия ногтевого ложа: «открытое окно» для обнаружения микроваскулопатии при системной склеродермии

Повреждение капилляров при ССД развивается постепенно вплоть до поздних стадий с морфологическими нарушениями, которые отчетливо видны при проведении видеокapилляроскопии (ВКС). Эти изменения часто сопровождаются аномальными уровнями ангиогенных и ангиостатических факторов, маркеров активации и повреждения ЭК. Картина ВКС соответствует степени сосудистых нарушений и повреждений при ССД [37].

На ранних стадиях ССД провоспалительное состояние (появление гигантских капилляров) и увеличение продукции проангиогенных факторов стимулируют ангиогенез — появление новых аномальных и извилистых капилляров. Этот проангиогенный ответ сопровождается значительными модификациями ангиогенного процесса под

действием ангиостатических факторов, в конечном итоге приводящего к нарушению ангиогенеза и уменьшению плотности капилляров, появлению обширных аваскулярных участков [32]. Наиболее часто наблюдаемые на ВКС изменения при ССД — это гигантские капилляры, кровоизлияния, бессосудистые области, ветвящиеся/кустовидные капилляры, так называемый паттерн склеродермии [44]. В разных комбинациях эти признаки позволяют отличить ранний, активный и поздний паттерн капилляроскопической картины при ССД (табл. 1) [10].

При ССД ВКС является полезным и информативным клиническим инструментом ранней диагностики, мониторинга прогрессирования заболевания и прогнозирования поражения органов [25]. Сосудистый узор склеродермических капиллярных изменений ногтевого ложа используют в качестве диагностического инструмента. Он позволяет врачам дифференцировать ассоциированный с ССД феномен Рейно от неосложненного первичного феномена Рейно. Кроме того, недавно было установлено, что значительные аваскулярные участки при ВКС являются независимым предиктором смерти при ССД [26], а у пациентов с поздним паттерном при ВКС частота поражения легких и пищевода была выше, чем у лиц с ранними/

Т а б л и ц а 1

Ранние, активные и поздние паттерны капиллярно-микроскопических изменений при системной склеродермии при видеокapилляроскопии ногтевого ложа (адаптировано по М. М. Chojnowski et al. [10])

	Ранний	Активный	Поздний
Особенности архитектуры	Отсутствие дезорганизации, сохранение распределения и плотности капилляров	Незначительная дезорганизация капиллярной сети	Выраженная дезорганизация капиллярной сети
Очаговое отсутствие капилляров	+	++	+++
Бессосудистые области	-	-	+++
Геморрагии	+	+++	+/-
Мегакапилляры (гигантские капилляры)	+	+++	+/-
Удлиненные капилляры	+	++	+++
Ветвящиеся / кустовидные капилляры	-	+	+++

активными сосудистыми изменениями [36]. Следовательно, изменения, выявляемые при ВКС, — это морфологическое воспроизведение эволюции ССД на микрососудистом уровне. У пациентов с ССД ВКС может быть использована для мониторинга изменений микроциркуляции, позволяя точно установить активность и тяжесть дигитального сосудистого заболевания.

Дигитальные язвы: ранние проявления васкулопатии

При ССД ДЯ являются ранним клиническим проявлением васкулопатии, обусловленным вазомоторной дисрегуляцией и сосудистыми изменениями [6]. ДЯ часто бывают чрезвычайно болезненными и вызывают значительное нарушение функции рук в повседневной деятельности, существенно снижая качество жизни. ДЯ при ССД встречаются часто, их распространенность согласно регистру EULAR Scleroderma Trials And Research (EUSTAR) составляет около 30% [50]. Они возникают в результате ишемии, вызванной спазмом сосудов, фибропролиферации интимы и тромбоза дигитальных артерий. Дополнительные сопутствующие факторы, такие как склеродактилия, кальциноз мягких тканей и местная травма, могут также усугублять тяжесть течения ДЯ. Наличие стойких и тяжелых ДЯ значительно увеличивает необходимость госпитализации пациентов и лечения антибиотиками [18]. Кроме того, считается, что ДЯ являются клиническим признаком тяжелой васкулопатии, который может быть связан с другими сосудистыми поражениями или прогнозировать их. Лечение ДЯ является сложной

задачей, поэтому выявление надежных предикторов этого осложнения — важная клиническая необходимость при ССД.

Сосудистые биомаркеры и их связь с изменениями, выявляемыми при видеокапилляроскопии, и дигитальными язвами

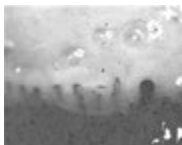
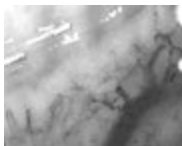
В настоящее время изучены некоторые сосудистые биомаркеры ССД, установлена их корреляция с изменениями ВКС и ДЯ (табл. 2). Изменения капилляроскопической картины ногтевого ложа соотносятся с разной степенью сосудистых нарушений при ССД: ранняя стадия, характеризующаяся активацией ЭК, воспалением и увеличенной продукцией проангиогенных факторов, постепенно сменяется состоянием сосудистой регрессии и ангиостаза, что в конечном итоге приводит к снижению плотности капилляров и формированию обширных бессосудистых областей.

Молекулы адгезии эндотелиальных клеток

Молекулы адгезии ЭК играют ключевую роль в ангиогенезе, действуя совместно с ангиогенными цитокинами [9]. Участвуя в межклеточных взаимодействиях, они определяют скорость сосудистых изменений при ССД на ранних стадиях процесса, поэтому были предложены в качестве потенциальных биомаркеров для ССД-ассоциированной васкулопатии [40]. Есть доказательства, что повышенные уровни растворимых молекул адгезии, высвобождаемые ЭК, такие как E-селектин, молекула адгезии растворимых сосудистых клеток

Т а б л и ц а 2

Связь капилляроскопических изменений ногтевого ложа с биомаркерами васкулопатии при системной склеродермии

Паттерн при видеокапилляроскопии	Патогенез	Маркеры васкулопатии
Ранний и активный	 Активация эндотелиальных клеток	↑sJAM-A, ↑sJAM-C
	Стимуляция лейкоцитов/периваскулярное воспаление	↑sJAM-A, ↑sJAM-C
	Ишемия/реперфузия	↑sJAM-A, ↑sJAM-C
	Проангиогенез	↑VEGF, ↑калликреин, ↑АТЭК
Поздний	 Проплиферация сосудистой стенки/фиброз	↑MMP-12, ↑ET-1
	Повреждение эндотелиальных клеток	↑АЭАТ
	Нарушение репарации сосудов	↑VEGF165 b, ↑MMP-12
	Анти-ангиогенез	↑VEGF165 b, ↑MMP-12
	Регрессия сосудистого русла и ангиостаз	↑sJAM-A, ↑sJAM-C, ↑ANG-2, ↑E-селектин, ↑IL-13

АЭАТ — анти-эндотелиальные антитела; ANG-2 — ангиопоэтин-2; ET-1 — эндотелин-1; IL — интерлейкин; JAM — узловые молекулы адгезии; MMP — матриксные металлопротеиназы; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов

(sVCAM)-1 и молекула растворимой межклеточной адгезии (sICAM)-1, могут отражать текущее состояние активации ЭК на ранних стадиях ССД и коррелировать с наличием и тяжестью поражения органов-мишеней [34]. Циркулирующий уровень sICAM-1 и содержание в плазме растворимой тромбоцитарной молекулы адгезии ЭК 1 (PECAM1) были значительно выше у пациентов с ДЯ по сравнению с лицами без ДЯ [43].

Повышенный сывороточный уровень растворимого E-селектина коррелирует с наличием бессосудистых участков на ВКС, которые выявляют в течение первых 48 мес после установления диагноза ССД. Таким образом, E-селектин может быть полезным биохимическим маркером для прогноза заболевания и скорости прогрессирования сосудистых изменений [52]. У пациентов с ранней ССД сывороточный уровень растворимого E-селектина повышен и коррелирует с типичными капиллярскопическими изменениями [48].

В недавних исследованиях изучена возможная роль узловых молекул адгезии (JAM) в патогенезе ССД [34]. JAM способствуют аттракции лейкоцитов к участкам воспаления, ишемии-реперфузионному повреждению, повышенной проницаемости сосудов и ангиогенезу. JAM-A имеет решающее значение для правильной моторики ЭК, регулируя их направленное движение, формируя фокальный контакт во время ангиогенеза. JAM-C является проангиогенной молекулой [34]. Сывороточные уровни растворимых JAM-A и JAM-C были значительно выше у пациентов с ССД с ранним или активным паттерном на ВКС (по сравнению с поздним паттерном) и у лиц с активными ДЯ (по сравнению с пациентами без ДЯ). Эти результаты свидетельствуют об участии JAM в ранней активации ЭК и периваскулярных воспалительных процессах, дефектном ангиогенезе и потере микрососудов на более позднем этапе ССД.

Хемокины

Хемокины — это разновидность цитокинов, контролирующих процессы миграции и активации клеток врожденной и адаптивной иммунной системы. Хемокины опосредуют хемотаксис лейкоцитов и миграцию их через эндотелий в ткани органа, обуславливая взаимодействие между лейкоцитами и фибробластами [29]. Они активно участвуют в воспалении и накоплении экстрацеллюлярного матрикса. При ССД хемокины имеют решающее значение в инициации и развитии фиброза, привлекая в ткани лейкоциты и мононуклеарные клетки, которые выделяют профиброзные факторы роста [29]. При ССД хемотаксис также модулирует ангиогенез. Хемокины CXCL, содержащие мотив ELR (Glu-Leu-Arg), такие как интерлейкин (ИЛ)-8 (CXCL8) и связанные с ростом онкогены α , β и γ (CXCL1–3), оказывают значительное хемотаксис-

ческое действие на ЭК и могут вызывать неоваскуляризацию *in vivo*, даже в отсутствие лейкоцитов. Напротив хемокина CXCL, лишённые мотива ELR, такие как тромбоцитарный фактор 4 (CXCL4) и монокин, индуцированный интерфероном- γ (MIG, CXCL9), являются ингибиторами ангиогенеза [29]. CXCL16 способствует ангиогенезу, связывая его уникальный рецептор CXCR6 [42].

Несколько хемокинов были изучены при ССД в плане их возможной корреляции с периферической васкулопатией. Концентрации CXCL10 и CCL2 в сыворотке крови при ССД не коррелировали с поражением периферических сосудов [29]. Содержание анти-ангиогенных CXCL10 и CXCL9 было повышено в сыворотке пациентов с ССД. Они были высоко экспрессированы в коже, но их рецептор CXCR3 был снижен на ЭК в коже пациентов с ССД. Напротив, рецептор CXCR6 проангиогенного CXCL16, концентрация которого была также повышена в сыворотке крови пациентов с ССД, был сверхэкспрессирован на ЭК в коже [42]. При этом ни один из этих хемокинов не продемонстрировал корреляционной зависимости с наличием ДЯ.

Сывороточный уровень проангиогенного CXCL5 был значительно ниже у пациентов с ССД по сравнению со здоровыми лицами [23]. Это можно объяснить его ролью как нейтрофильного хемоаттрактанта, который не индуцируется во время фиброзного процесса при ССД (периваскулярная инфильтрация мононуклеарных клеток). При диффузной форме ССД (ДФ-ССД) снижение уровня CXCL5 в сыворотке крови было ассоциировано с развитием ДЯ и являлось маркером развития ДЯ в развернутой и поздней стадии ДФ-ССД [23]. CXCL5 супрессирован, по крайней мере, частично из-за дефицита Fli1 (член семейства транскрипционных факторов Ets) в ЭК при ССД. Поскольку дефицит Fli1 связан с aberrантным ангиогенезом при ССД, вероятно, что сывороточный уровень CXCL5 обратно пропорционально коррелирует с тяжестью васкулопатии при ССД [23].

В недавно проведенном исследовании обнаружено, что уровень CCL2 и CXCL8 повышен у всех пациентов с ССД по сравнению с контрольной группой и возрастает соответственно тяжести подтипа заболевания (ранняя ССД, лимитированная кожная ССД и ДФ-ССД) [49]. Не выявлено значимой корреляции уровней CCL2, CCL5 и CCL3 с наличием ДЯ, телеангиэктазий или паттернов на ВКС [29].

CCL23 взаимодействует со своим функциональным лигандом CCR1 и обладает хемотаксической активностью в отношении моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, лимфоцитов и ЭК. Считают, что он играет ведущую роль в ангиогенезе, поскольку усиливает активацию матриксной металлопротеиназы-2, индуцируя миграцию и пролиферацию ЭК [53]. Сывороточная концентрация CCL23

повышена у пацієнтів з ССД по сравнению со здоровыми лицами [53] и связана с большей активностью и меньшей длительностью заболевания.

Таким образом, среди хемокинов только снижение уровня CXCL5 в сыворотке крови было ассоциировано с развитием ДЯ.

Проангиогенные факторы

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) избыточно экспрессируется в коже и сыворотке пациентов с ССД вместе с рецепторами VEGF (VEGFR-1 и -2) при отсутствии эффективного ангиогенеза. VEGF играет важную роль в стимулировании роста новых кровеносных сосудов. Сывороточный уровень VEGF значительно повышен у пациентов с ССД и связан с развитием феномена Рейно, более короткой продолжительностью заболевания до появления ДЯ, более высоким систолическим давлением в легочной артерии и склерозом кожи при отсутствии ассоциации с активностью болезни [44]. Содержание VEGF в большей степени повышается на ранней стадии заболевания, а неконтролируемая хроническая избыточная экспрессия VEGF на разных стадиях ССД вызывает нарушение морфологии сосудов [7]. Более высокий уровень VEGF независимо связан с поздним паттерном на ВКС и наличием ДЯ, что также подчеркивает роль VEGF в повреждении эндотелия и нарушении репарации при ССД [4]. Предполагают, что активация VEGF может быть недостаточным компенсаторным механизмом для стимуляции ангиогенеза, а длительная сверхэкспрессия VEGF оказывает пагубное воздействие на сосудистую сеть. Таким образом, высокий уровень VEGF может быть суррогатным маркером повреждения капилляров при ССД. Однако противоречивые данные, полученные в недавних исследованиях, ставят под сомнение использование VEGF в качестве биомаркера васкулопатии при ССД. Системный обзор PRISMA выявил снижение уровня VEGF в сыворотке крови пациентов с ССД и ДЯ и его повышение у лиц без дигитальных ишемических проявлений [45]. Можно предположить, что VEGF защищает от ишемических проявлений, когда его концентрация превышает пороговый уровень. По сравнению с контрольной группой мононуклеарные клетки периферической крови больных с ССД продуцируют значительно большее количество VEGF так же, как и в группе пациентов без активных ДЯ и лиц с менее тяжелой капиллярскопической картиной [38]. На основании указанных данных можно предположить, что у пациентов с ССД с менее выраженным повреждением сосудов вырабатывается больше VEGF. Значительных различий в продукции VEGF между пациентами с ССД с большим и меньшим повреждением на ВКС не обнаружено. Таким образом, существует обратно пропорциональная корреляция между

уровнем VEGF и плотностью капилляров, а более высокое содержание VEGF независимо связано с поздним паттерном на ВКС и наличием ДЯ.

Эндоглин является трансмембранным вспомогательным рецептором трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и экспрессируется преимущественно на ЭК. Хотя основная функция эндоглина связана с поддержанием целостности сосудов и функционирования эндотелия, растворимый эндоглин действует как антиангиогенный белок, препятствующий связыванию TGF- β . Уровень растворимого эндоглина был значительно повышен у пациентов с ССД и ассоциирован с кожными изъязвлениями и развитием ДЯ [20]. Уровни VEGF и растворимого эндоглина можно рассматривать в качестве прогностических биомаркеров периферической васкулопатии.

Важную роль в патогенезе ССД играют эндотелины и, в частности, эндотелин-1 (ЕТ-1) — мощный эндогенный вазоконстриктор и медиатор пролиферации, фиброза и воспаления сосудистой стенки [12]. Значимые корреляции установлены между уровнем ЕТ-1 в плазме крови и развитием ДЯ у пациентов с ССД, а также со специфическими паттернами на ВКС [2]. Уровень ЕТ-1 в плазме был значительно ниже у пациентов с ранней картиной по сравнению с лицами с поздним паттерном на ВКС [2]. Эти результаты подтверждают роль ЕТ-1 в прогрессировании микрососудистого и фиброзного повреждения при ССД. Учитывая изменения концентрации ЕТ-1 у пациентов с ДЯ и легочной артериальной гипертензией, можно предположить тесную связь данного биомаркера с прогрессированием и тяжестью ССД [28].

Рецепторы тирозинкиназ Tie-1 и Tie-2, специфичные для ЭК, и их лиганды ангиопоэтин-1 (Ang-1) и Ang-2 регулируют как васкулогенез, так и ангиогенез. Ang-1-опосредованная передача сигналов Tie-2 задействована в созревании сосудов и контролирует ремиссию васкулопатии. Ang-2 противодействует Ang-1 и может быть основным «переключателем», управляющим переходом от состояния покоя ЭК к активированию эндотелия, тем самым способствуя возникновению воспалительного ответа [38]. Считается, что рецептор Tie-1 ограничивает способность Ang-1/-2 связываться и активировать Tie-2. У больных с ССД обнаружен более низкий сывороточный уровень Ang-1 и более высокое содержание в сыворотке крови Ang-2 по сравнению со здоровыми лицами. Наибольшая концентрация Ang-2 отмечена у пациентов с поздним паттерном на ВКС [38]. Независимая обратно пропорциональная корреляция между ДЯ и уровнем Ang-2 при ССД позволяет предположить, что повышенное содержание Ang-2 отражает текущие процессы ангиогенеза [38].

J. V. Dunne и соавт. [14] выявили большую величину соотношения растворимого Ang-2/Ang-1

и растворимого Ang-2/Tie-2 у пациентов с ССД, что указывает на провоспалительное состояние в активной эндотелии, сдвиг в сторону регрессии сосудов и возможный ангиостаз. Уровни растворимого Tie-1 в сыворотке крови пациентов с ССД и здоровых лиц были сопоставимы [39]. Снижение уровня растворимого Tie-1 в сыворотке у пациентов с длительностью болезни более 6 лет, вероятно, связано с более высокой распространенностью поражения органов вследствие пролиферативной васкулопатии [39].

Не обнаружена корреляция между сывороточным уровнем плацентарного фактора роста (PlGF) и сосудистыми изменениями на ВКС [4]. Есть данные, что более высокий уровень PlGF в сыворотке крови является предиктором новых ДЯ при ССД, подчеркивая критическую роль ангиогенеза в патогенезе васкулопатии при ССД [3]. Этот маркер может улучшить стратификацию риска ДЯ и, возможно, способствовать более раннему терапевтическому вмешательству.

Клиническое значение проангиогенного ангиопэтин-подобного белка-3 (ANGPTL-3), секретирующего гликопротеин, структурно сходный с ангиопэтинами, но не связывающий Tie-1 и -2, при ССД также было предметом исследований [24]. Хотя не обнаружено достоверных различий в концентрациях этого биомаркера между пациентами с ССД и контрольной группы, распространенность ДЯ оказалась значительно выше у пациентов с повышенным уровнем ANGPTL-3 в сыворотке. Следовательно, можно предположить участие ANGPTL-3 в развитии пролиферативной васкулопатии при ССД.

Возможно, что RBP-4 — адипоцитокин, ассоциированный с фиброзом, вазодилатацией и ангиогенезом при ССД [47]. Хотя не обнаружено ассоциаций с ДЯ и капиллярскопической картиной, сниженный уровень RBP-4 в сыворотке коррелировал с распространенностью феномена Рейно и степенью поражения легочных сосудов при лимитированной форме ССД, что позволяет рассматривать RBP-4 в качестве возможного сосудистого биомаркера ССД.

Уровень сывороточного тканевого калликреина, являющегося мощным ангиогенным агентом, был выше у пациентов с ССД по сравнению с контрольной группой. Он изменялся в зависимости от выявленных паттернов на ВКС и был связан с наличием гигантских капилляров и микрогеморагий [13]. Исследователи предполагают, что повышенное содержание калликреина в тканях коррелирует с ранними нарушениями микроциркуляции и может быть реакцией на хроническую ишемию и неэффективный ангиогенез при ССД.

Повышенный уровень ИЛ-13 был ассоциирован с более частым активным паттерном на ВКС, наличием кровоизлияний и внутрисосудистых тром-

бов, а также с большим общим диаметром артериальных капилляров, что указывает на участие этого цитокина не только в иммунных процессах и процессах фиброобразования [21].

Интерлейкин-33 относится к семейству ИЛ-1 и индуцирует экспрессию генов Th2-ассоциированных цитокинов [31]. ИЛ-33 индуцирует ИЛ-13-зависимый фиброз кожи, стимулирует ангиогенез и увеличивает проницаемость сосудов. L. Li и соавт. (2018) установили статистически значимое повышение концентрации ИЛ-33 в сыворотке крови при ССД [31]. «Активный» паттерн на ВКС был ассоциирован с более высоким уровнем ИЛ-33 (по сравнению с «поздним» паттерном). Предполагают, что этот биомаркер может участвовать в инициации нарушений микроциркуляции при ССД, вероятно, в ответ на провоспалительные триггеры и последующую активацию и повреждение ЭК. В большой группе пациентов с ССД выявлена сильная корреляция между уровнем ИЛ-33 в сыворотке и частотой возникновения ДЯ [31].

Галектин-3 считают многофункциональным белком, участвующим в фиброзе, проангиогенезе и иммунной активации. T. Taniguchi и соавт. (2012) [46] обнаружили низкий сывороточный уровень галектина-3 у пациентов с ССД, особенно при ДЯ [15]. Галектин-1, еще один представитель семейства β-галактозид-связывающего лектина, недавно был изучен при ССД. Более низкий уровень галектина-1 ассоциировался с наличием ДЯ [54], что предполагает ангиопротективную роль галектина-3 и -1, реализуемую путем предотвращения апоптоза ЭК.

Апелин является биоактивным пептидом с проангиогенным и профиброзным эффектами, роль которого в патогенезе васкулопатии при ССД была недавно изучена. У пациентов с длительностью болезни более 10 лет распространенность тяжелой васкулопатии (трудноизлечимые ДЯ, почечный склеродермический криз и легочная артериальная гипертензия) была значительно выше на фоне повышенного уровня этого сывороточного белка [55]. Полученные данные могут быть объяснены потенцированием нарушений и активацией ангиогенеза на ранних стадиях ССД, индуцированных апелином, и ассоциацией этого белка с развитием пролиферативной васкулопатии на поздних стадиях болезни.

TNF-подобный слабый индуктор апоптоза (TWEAK) является многофункциональным цитокином, который регулирует воспаление, ангиогенез и ремоделирование тканей. Продукция TWEAK периферическими мононуклеарами значительно снижена у пациентов с ССД с более тяжелыми микрососудистыми повреждениями, о чем свидетельствует наличие «активного» паттерна на ВКС у таких пациентов по сравнению с пациентами с «ранней» картиной и контрольной группой [30]. При ССД кластер дифференциации

(CD) 163 связывает TWEAK и тормозит его действие. В недавнем исследовании высокий уровень в сыворотке растворимого CD163 и высокое значение соотношения растворимый CD163/растворимый TWEAK были связаны с более высоким риском развития ДЯ при ССД [30], что позволяет допустить ведущую роль повышенной экспрессии CD163 в этом процессе.

Антиангиогенные факторы

Эндостатин является основным ингибитором ангиогенеза. У пациентов с ССД выявлена значительно повышенная концентрация циркулирующего эндостатина в сыворотке крови по сравнению со здоровыми лицами [4]. Более высокий уровень эндостатина также зарегистрирован у пациентов с ДЯ. Чем выше была концентрация этого маркера, тем активнее протекал язвенный процесс [4]. При этом корреляции с изменениями на ВКС не обнаружено.

Проангиогенные (VEGF165) и антиангиогенные (VEGF165b) изоформы VEGF генерируются альтернативными механизмами сплайсинга в терминальном экзоне пре-мРНК VEGF. Переход от проангиогенных к антиангиогенным изоформам VEGF может играть ведущую роль в дефектных процессах ангиогенной и сосудистой репарации при ССД [7]. Уровень VEGF165b в плазме крови при ССД повышен [7]. Почти весь VEGF, обнаруженный в коже и крови при ССД, представлен изоформой антиангиогенного VEGF165b. Ее повышенный уровень является ранним и стойким признаком заболевания. Последующие исследования выявили значительно более высокий уровень VEGF165b у пациентов с ССД с «поздним» паттерном ССД на ВКС (по сравнению с «ранним» и «активным» паттернами), что предполагает активное участие варианта сплайсинга VEGF165b в потере микрососудов [35]. Повышенный уровень VEGF165b в плазме стойко коррелировал с отсутствием микрогеморрагий и наличием ветвящихся/кустовидных капилляров и бессосудистых областей.

Матриксные металлопротеиназы, разрушая коллаген, внеклеточные макромолекулы, цитокины, факторы роста и их рецепторы, оказывают разные биологические эффекты на миграцию клеток, экстрацеллюлярный матрикс и ремоделирование сосудов, а также на воспалительные и иммунные процессы. Хорошо известен факт участия MMP в ремоделировании aberrantных фиброзных тканей [33]. MMP-12 коррелирует с нарушением пролиферации и миграцией ЭК [33]. Ее антиангиогенная роль зависит от способности превращать плазминоген в ангиостатин — мощный ингибитор ангиогенеза, а также от расщепления рецептора активатора плазминогена эндотелиального типа — урокиназы. M. Manetti и соавт. исследова-

ли диагностическую ценность MMP-12 при ССД-ассоциированной васкулопатии [33]. Циркулирующий уровень MMP-12 был значительно повышен у пациентов с ССД по сравнению с контрольной группой и связан с наличием ДЯ и выраженностью аномалий на ВКС, что позволяет предположить активное участие MMP-12 в нарушении периферической микроциркуляции при ССД.

Аутоантитела

Аутоантитела против ядерных, цитоплазматических и внеклеточных аутоантигенов являются серологическим признаком ССД и имеют высокую диагностическую и прогностическую ценность.

Антитела против эндотелиальных клеток (АТЭК) были идентифицированы при ССД. Их циркуляция ассоциируется с выраженными сосудистыми нарушениями: тяжелым синдромом Рейно, дигитальными рубчиками и язвами, легочной гипертензией и легочным фиброзом [27]. Высокие титры АТЭК связаны также с тяжелой микроангиопатией по данным капилляроскопии [20]: уровень АТЭК в сыворотке был значительно выше при «позднем» паттерне изменений капилляров на ВКС по сравнению с «ранним» и «активным». Более выраженные и тяжелые изменения на ВКС чаще обнаруживали при АТЭК-положительных случаях с более высоким уровнем этих антител независимо от длительности заболевания.

Полагают, что после связывания аутоантител с поверхностью эндотелия начинаются процессы активации микрососудистых эндотелиальных клеток и, возможно, развитие антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [1]. Под действием АТЭК на поверхности эндотелиальных клеток усиливается экспрессия молекул адгезии (ICAM1, VCAM1, E-селектина), а в результате активации повышается продукция ИЛ-1 [8]. Эти изменения способствуют инфильтрации моноцитарными клетками участков тканевого повреждения, индуцируют апоптоз ЭК и инициируют тем самым фиброз [11]. Антиген, к которому синтезируются АТЭК, не определен. Полагают, что молекулярной мишенью (аутоантигеном) для АТЭК на ЭТ является топоизомераза-1. Установлено связывание АТЭК с ядерным центромерным протеином В (CENTR-B), который, экспрессируясь на клеточной поверхности, индуцирует антитело-опосредованный апоптоз [11].

Антитела-агонисты, направленные на рецепторы ангиотензина II типа 1 (AT1R) и рецепторы ET-1 типа А (ETAR), были выявлены у большинства пациентов с ССД [5]. Кроме ЭТ, AT1R и ETAR экспрессируются на фибробластах, эпителиальных и иммунных клетках и представляют собой связь между аутоиммунитетом, эндотелиальным повреждением и фиброзом. Пациенты с повышенным уровнем антител анти-AT1R и анти-ETAR

в сыворотке крови имели более высокий риск развития ДЯ, а также более серьезные проявления заболевания [27]. Фракция IgG у больных с ССД, позитивных по AT1R и ETAR, *in vitro* активировала ЭК человека, в результате чего повышался уровень провоспалительного ИЛ-8 и VCAM1. Активация ЭТ сопровождалась усилением миграции нейтрофилов через эндотелиальный слой и активацией реактивных кислородных радикалов. Кроме того, уровень AT1R и ETAR является предиктором смертности.

Аннексины представляют собой группу из 12 высококонсервативных белков, которые выполняют несколько регуляторных функций в клеточной биологии. Аннексин V экспрессируется в сосудистых ЭК, где играет антитромботическую роль [22]. Антитела против аннексина V (AAVA) были обнаружены у пациентов с ССД [22]. Они ассоциировались с ДЯ и тяжелыми ишемическими проявлениями и были обнаружены у 75% пациентов с ССД, позитивными по AAVA, по сравнению с 24% пациентов без этого антитела в сыворотке крови [19]. AAVA отсутствовали у пациентов с «ранним» паттерном на ВКС и выявлялись у всех пациентов с «активным» и «поздним» паттернами на ВКС [19].

Микрососудистые аномалии являются самыми ранними и ключевыми признаками ССД, ответственными за клинические проявления периферической васкулопатии, которая является основой угрожающих жизни осложнений заболевания.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование — И. Г.; сбор и обработка материала, написание текста — Е. Е.

ССД-микроангиопатия, вероятно, тесно связана с нарушением определенных факторов, отражающих нарушения ангиогенеза и повреждения эндотелия. Многие из маркеров коррелируют с нарушенной архитектурой капилляров на ВКС и/или возникновением ишемических нарушений в виде ДЯ. Так, повышение уровня анти-AT1R и анти-ETAR, sICAM-1, растворимой молекулы адгезии ЭК тромбоцитов-1, плацентарного фактора роста (PlGF), проангиогенного ангиопоэтин-подобного белка-3 (ANGPTL-3), апелина и пониженными уровнями CXCL5 и галектина-3 и -1 в сыворотке ассоциировалось с более высоким риском развития ДЯ. В свою очередь содержание E-селектина, тканевого калликреина, ИЛ-13, ИЛ-33 и VEGF165b было значительно выше у пациентов с ССД со специфическим паттерном на ВКС. Более высокий уровень MMP-12, эндотелина-1, узловых молекул адгезии и антител против аннексина-V у пациентов с ССД ассоциировался как с ДЯ, так и с типичными для ССД изменениями на ВКС, что свидетельствует об их активной роли в патогенезе ССД, особенно при манифестации этого заболевания. Выявление сосудистых медиаторов и их патогенетических путей клинически является актуальным, поскольку они могут стать мишенями для новых специфических методов лечения, направленных на предотвращение дальнейшего повреждения сосудов и стимулирование восстановления сосудов.

Литература

1. Ананьева Л. П., Александрова Е. Н. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54, № 1. — С. 86–99.
2. Aghaei M., Gharibost F., Zayeni H. et al. Endothelin-1 in systemic sclerosis // Indian Dermatol. Online J. — 2012. — Vol. 3 (1). — P. 14–16. doi: 10.4103/2229-5178.93484.
3. Avouac J., Meune C., Ruiz B. et al. Angiogenic biomarkers predict the occurrence of digital ulcers in systemic sclerosis // Ann. Rheum. Dis. — 2012. — Vol. 71 (3). — P. 394–399.
4. Avouac J., Vallucci M., Smith V. et al. Correlations between angiogenic factors and capillaroscopic patterns in systemic sclerosis // Arthritis Res. Ther. — 2013. — Vol. 15 (2). — P. 55. https://doi.org/10.1186/ar4217.
5. Becker M. O., 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.
6. Bruni C., Guiducci S., Bellando-Randone S. et al. Digital ulcers as a sentinel sign for early internal organ involvement in very early systemic sclerosis // Rheumatology (Oxford). — 2015. — Vol. 54 (1). — P. 72–76. doi: 10.1093/rheumatology/keu296.
7. Cantatore F. P., Maruotti N., Corrado A., Ribatti D. Angiogenesis dysregulation in the pathogenesis of systemic sclerosis // BioMed. Res. International. — 2017. — Vol. 5345673. — P. 6.
8. Castellino F. V., Varga J. Current status of systemic sclerosis biomarkers: applications for diagnosis, management and drug development // Exp. Rev. Clin. Immunol. — 2013. — Vol. 9 (11). — P. 1077–1090.
9. Cerutti C., Ridle A. J. Endothelial cell-cell adhesion and signaling // Experimental Cell Research. — 2017. — Vol. 358 (1). — P. 31–38. https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.06.003.
10. Chojnowski M. M., Felis-Giemza A., Olesińska M. Capillaroscopy — a role in modern rheumatology // Reumatologia. — 2016. — Vol. 54 (2). — P. 67–72. doi: 10.5114/reum.2016.60215.
11. 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.
12. Cozzani E., Javor S., Laborai E. et al. Endothelin-1 levels in scleroderma patients: a pilot study // ISRN Dermatol. — 2013. — Vol. 2013. — P. 125632. doi: 10.1155/2013/125632.
13. Del Rosso A., Distler O., Milia A. F. et al. Increased circulating levels of tissue kallikrein in systemic sclerosis correlate with microvascular involvement // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64 (3). — P. 382–387.
14. Dunne J. V., Keen K. J., Van Eeden S. F. Circulating angiopoietin and Tie-2 levels in systemic sclerosis // Rheumatol. Int. — 2013. — Vol. 33 (2). — P. 475–484. doi: 10.1007/s00296-012-2378-4.
15. Faludi R., Nagy G., Tökés-Füzesi M. et al. Galectin-3 is an independent predictor of survival in systemic sclerosis // Int. J. Cardiol. — 2017. — Vol. 15 (233). — P. 118–124.

16. Fett N. Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies // *Clin. Dermatol.* – 2013. – Vol. 31 (4). – P. 432–437.
17. Gilbane A. J., Denton C. P., Holmes A. M. Scleroderma pathogenesis: a pivotal role for fibroblasts as effector cells // *Arthritis Res. Ther.* – 2013. – Vol. 15 (3). – P. 215. DOI:10.1186/ar4230.
18. Guillemin L., Hunsche E., Denton C. P. et al. Functional impairment of systemic scleroderma patients with digital ulcerations: results from the DUO Registry // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 31 (2). – P. 71–80.
19. Habeeb R. A., Mansour H. E., Abdeldayem A. M. et al. Anti-annexin v antibodies: association with vascular involvement and disease outcome in patients with systemic sclerosis. *Clin Med Insights // Arthritis Musculoskelet Disord.* – 2010. – Vol. 3. – P. 15–23.
20. Hasegawa M. Biomarkers in systemic sclerosis: Their potential to predict clinical courses // *J. Dermatol.* – 2016. – Vol. 43 (1). – P. 29–38. doi: 10.1111/1346-8138.13156.
21. Huang X. L., Wang Y. J., Yan J. W. et al. Role of anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-13 in systemic sclerosis // *Inflamm. Res.* – 2015. – Vol. 64 (3–4). – P. 151–159.
22. Iaccarino L., Ghirardello A., Canova M. et al. Anti-annexins autoantibodies: their role as biomarkers of autoimmune diseases // *Autoimmun. Rev.* – 2011. – Vol. 10 (9). – P. 553–558. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.007.
23. Ichimura Y., Asano Y., Akamata K. et al. Fli1 deficiency contributes to the suppression of endothelial CXCL5 expression in systemic sclerosis // *Arch Dermatol. Res.* – 2014. – Vol. 306 (4). – P. 331–338. doi: 10.1007/s00403-013-1431-9.
24. Ichimura Y., Asano Y., Akamata K. et al. Serum angiopoietin-like protein 3 levels: possible correlation with progressive skin sclerosis, digital ulcers and pulmonary vascular involvement in patients with systemic sclerosis // *Acta Derm. Venereol.* – 2014. – Vol. 94 (2). – P. 157–162. doi: 10.2340/00015555-1680.
25. Ingegnoli F., Gualtierotti R. A systematic overview on the use and relevance of capillaroscopy in systemic sclerosis // *Exp. Rev. Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 9 (11). – P. 1091–1097.
26. Kayser C., Sekiyama J. Y., Próspero L. C. et al. Nailfold capillaroscopy abnormalities as predictors of mortality in patients with systemic sclerosis // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 31 (2). – P. 103–108.
27. Kill A., Tabelaing 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 (1). – P. 29. doi: 10.1186/ar4457.
28. Kim H. S., Park M. K., Kim H. Y. et al. Capillary dimension measured by computer-based digitalized image correlated with plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis // *Clin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 29 (3). – P. 247–254.
29. King J., Abraham D., Stratton R. Chemokines in systemic sclerosis // *Immunol. Lett.* – 2018. – Vol. 195. – P. 68–75. doi: 10.1016/j.imlet.2017.12.001.
30. Kowal-Bielecka O., Bielecki M., Guiducci S. et al. High serum sCD163/sTWEAK ratio is associated with lower risk of digital ulcers but more severe skin disease in patients with systemic sclerosis // *Arthritis Res. Ther.* – 2013. – Vol. 15 (3). – P. 69.
31. Li L., Zhu H., Zuo X. Interleukin-33 in systemic sclerosis: expression and pathogenesis // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2663. doi: 10.3389/fimmu.2018.02663.
32. Manetti M., Guiducci S., Ibba-Manneschi L., Matucci-Cerinic M. Mechanisms in the loss of capillaries in systemic sclerosis: angiogenesis versus vasculogenesis // *J. Cell. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 14 (6A). – P. 1241–1254. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01027.x.
33. 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 (6). – P. 1064–1072.
34. Manetti M., Guiducci S., Romano E. et al. Differential expression of junctional adhesion molecules in different stages of systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65 (1). – P. 247–257.
35. Manetti M., Guiducci S., Matucci-Cerinic M. The crowded crossroad to angiogenesis in systemic sclerosis: where is the key to the problem? // *Arth. Res. Ther.* – 2016. – Vol. 18. – P. 36.
36. Marino C. L., Knobel E., Takashima L. et al. Organ involvement in Argentinian systemic sclerosis patients with «late» pattern as compared to patients with «early/active» pattern by nailfold capillaroscopy // *Clin. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 32 (6). – P. 839–843. doi: 10.1007/s10067-013-2204-8.
37. Matucci-Cerinic M., Kahaleh B., Wigley F. M. Review: Evidence that systemic sclerosis is a vascular disease // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65 (8). – P. 1953–1962. doi: 10.1002/art.37988.
38. Michalska-Jakubus M., Cutolo M., Smith V., Krasowska D. Imbalanced serum levels of Ang1, Ang2 and VEGF in systemic sclerosis: Integrated effects on microvascular reactivity // *Microvasc. Res.* – 2019. – Vol. 7 (125). – P. 103881. doi: 10.1016/j.mvr.2019.103881.
39. Noda S., Asano Y., Aozasa N. et al. Clinical significance of serum soluble Tie1 levels in patients with systemic sclerosis // *Arch. Dermatol. Res.* – 2013. – Vol. 305 (4). – P. 325–331. doi: 10.1007/s00403-012-1307-4.
40. Pattanaik D., Brown M., Postlethwaite B. C., Postlethwaite A. E. Pathogenesis of systemic sclerosis // *Front. Immunol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 272. doi: 10.3389/fimmu.2015.00272.
41. Prete M., Fatone M. C., Favoino E., Perosa F. Raynaud's phenomenon: from molecular pathogenesis to therapy // *Autoimmun. Rev.* – 2014. – Vol. 13 (6). – P. 655–667. doi: 10.1016/j.autrev.2013.12.001.
42. Rabquer B. J., Tsou P. S., Hou Y. et al. Dysregulated expression of MIG/CXCL9, IP-10/CXCL10 and CXCL16 and their receptors in systemic sclerosis // *Arthritis. Res. Ther.* – 2011. – Vol. 13 (1). – P. 18. doi: 10.1186/ar3242.
43. Riccieri V., Stefanantoni K., Vasile M. et al. Abnormal plasma levels of different angiogenic molecules are associated with different clinical manifestations in patients with systemic sclerosis // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 46–52.
44. Shenavandeh S., Haghghi M. Y., Nazarinia M. A. Nailfold digital capillaroscopic findings in patients with diffuse and limited cutaneous systemic sclerosis // *Reumatologia.* – 2017. – Vol. 55 (1). – P. 15–23. doi: 10.5114/reum.2017.66683.
45. Silva I., Teixeira A., Oliveira J. et al. Predictive value of vascular disease biomarkers for digital ulcers in systemic sclerosis patients // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 33 (4). – P. 127–130.
46. Taniguchi T., Asano Y., Akamata K. et al. Serum levels of galectin-3: possible association with fibrosis, aberrant angiogenesis, and immune activation in patients with systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39 (3). – P. 539–544. doi: 10.3899/jrheum.110755.
47. Toyama T., Asano Y., Takahashi T. et al. Clinical significance of serum retinol binding protein-4 levels in patients with systemic sclerosis // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2013. – Vol. 27 (3). – P. 337–344. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04413.x.
48. Valentini G., Marcocchia A., Cuomo G. et al. Early systemic sclerosis: marker autoantibodies and videocapillaroscopy patterns are each associated with distinct clinical, functional and cellular activation markers // *Arthritis Res. Ther.* – 2013. – Vol. 15 (3). – P. 63. doi: 10.1186/ar4236.
49. Vettori S., Cuomo G., Iudici M. et al. Early systemic sclerosis: serum profiling of factors involved in endothelial, T-cell, and fibroblast interplay is marked by elevated interleukin-33 levels // *J. Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 34 (6). – P. 663–668.
50. Walker U. A., Tyndall A., Czirkák 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 (6). – P. 754–763.
51. Wangkaew S., Phiriyakrit P., Sawangduan V. et al. Differences in clinical presentation and incidence of cardiopulmonary involvement in late-onset versus early-onset systemic sclerosis: inception cohort study // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2018. – Vol. 21 (5). – P. 1082–1092. doi: 10.1111/1756-185X.13307.
52. Wodok-Wieczorek K., Salwowska N., Sygula E. et al. The correlation between serum E-selectin levels and soluble interleukin-2 receptors with relation to disease activity in localized scleroderma // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2018. – Vol. 35 (6). – P. 614–619.
53. Yanaba K., Yoshizaki A., Muroi E. et al. Serum CCL23 levels are increased in patients with systemic sclerosis // *Arch. Dermatol. Res.* – 2011. – Vol. 303 (1). – P. 29–34.
54. Yanaba K., Asano Y., Akamata K. et al. Circulating galectin-1 concentrations in systemic sclerosis: potential contribution to digital vasculopathy // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 19 (6). – P. 622–627. <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.12288>.
55. Yokoyama Y., Sekiguchi A., Fujiwara C. et al. Inhibitory regulation of skin fibrosis in systemic sclerosis by apelin/APJ Signaling // *Arthritis Rheumatol.* – 2018. – Vol. 70 (10). – P. 1661–1672.

Клініко-діагностична характеристика біомаркерів периферичної васкулопатії при системній склеродермії

Є. Д. Єгудіна¹, І. Ю. Головач²

¹ Дніпропетровська медична академія, Дніпро

² Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, Київ

Ураження судин є відмітною ознакою системної склеродермії (ССД). Васкулопатія має місце у кожного пацієнта із ССД. Вона може бути найраннішим клінічним виявом або спричиняти основні загрози для життя ускладнення захворювання, і таким чином визначати захворюваність та смертність. При ССД судинне ушкодження, яке прогресує, характеризується постійною активацією/пошкодженням і апоптозом ендотеліальних клітин, потовщенням інтими та звуженням судин, що призводить до облітерації просвіту. Ремодельовання судин спричиняє порушення їх тонуусу і зниження капілярного кровотоку з подальшою ішемією тканини та хронічною гіпоксією. Ці явища часто супроводжуються зміненими рівнями судинних факторів. Із найбільш значущих біомаркерів васкулопатії при ССД з найбільшою доказовою базою слід виділити анти-AT1R і анти-ETAR, молекули розчинної міжклітинної адгезії (sICAM-1), розчинні молекули адгезії ендотеліальних клітин, плацентарний фактор росту (PlGF), проангіогенний ангіопоетинподібний білок-3 (ANGPTL-3), апелін, хемокіни (CXCL5), галектин-3, E-селектин, тканинний калікреїн, інтерлейкіни-13 і -33, фактор росту ендотелію судин (VEGF165b), матриксну металопротеїназу-12, ендотелін-1, вузлові молекули адгезії, які асоціювалися або з розвитком дигітальних виразок, або з типовими для ССД змінами на відеокапіляроскопії, що свідчить про їх активну роль у патогенезі ССД, особливо при маніфестації цього захворювання.

Наведено дані щодо найбільш значущих судинних біомаркерів та основних зв'язків між судинними біомаркерами і капіляроскопічними параметрами та/або наявністю дигітальних виразок при ССД. Судинні біомаркери можуть стати прогностичними чинниками судинного ушкодження при ССД, що дає змогу провести ранню імплементацію лікування судинних ускладнень.

Ключові слова: системна склеродермія, ангіогенез, біомаркери, васкулопатія, капіляроскопія, дигітальні виразки.

Clinical and diagnostic characteristics of peripheral vasculopathy biomarkers in systemic scleroderma

Ye. D. Yehudina¹, I. Yu. Golovach²

¹ Dnipropetrovsk Medical Academy, Dnipro

² Clinical Hospital *Feofaniya*, Kyiv

Vascular lesion is a hallmark of systemic scleroderma (SS). Vasculopathy occurs in every patient with SS. It can be the earliest clinical manifestation or cause the main life-threatening complications of the disease, and thus determine morbidity and mortality. In SS, progressive vascular damage is characterized by constant activation/damage and apoptosis of endothelial cells, intimal thickening and vasoconstriction, leading to the lumen obliteration. Vascular remodeling leads to a violation of their tone and a decrease in capillary blood flow, followed by tissue ischemia and chronic hypoxia. These phenomena are often accompanied by altered levels of vascular factors. Among the most significant biomarkers of vasculopathy in SS with the greatest evidence base we define anti-AT1R and anti-ETAR, soluble intercellular adhesion molecules (sICAM-1), soluble molecules of adhesion of thrombocyte endothelial cells, placental growth factor (PlGF), pro-angiogenic angiopoietin-like protein-3 (ANGPTL-3), apelin, chemokines (CXCL5), galectin-3, E-selectin, tissue kallikrein, interleukins (IL)-13 and -33, vascular endothelial growth factor (VEGF165b), matrix metalloproteinases-12, endothelin-1, nodal adhesion molecules which are associated with the development of either digital ulcers or changes on videocapillaroscopy typical for SS. This shows their active role in the pathogenesis of SS, especially during the disease manifestation.

Data is presented on the most significant vascular biomarkers and the main connections between vascular biomarkers and capillaroscopic parameters and/or the presence of digital ulcers in SS. Vascular biomarkers can become prognostic factors of vascular damage at SS, which allows early treatment of vascular complications.

Key words: systemic scleroderma, angiogenesis, biomarkers, vasculopathy, capillaroscopy, digital ulcers.