

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЙ МЕДИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ**

**Магістерська робота
за спеціальністю 224 «Технології медичної діагностики та лікування»**

**на тему: «Лабораторні маркери при системних захворюваннях сполучної
тканини»**

Виконала: студентка 2 курсу, групи 4-24-089
4 медичного факультету,
224 «Технології медичної діагностики та
лікування»

Пасічна Альбіна Олександрівна

Керівник: к.мед.н., доц. Карабут Л. В.

Рецензент: д.мед.н., проф. Тюпка Т.І.

Харків 2026

ЗМІСТ

СПИСКИ УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ЇЇ РОЛЬ У РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЙ	8
1.1 Морфо-функціональні особливості сполучної тканин	8
1.2 Клітинні елементи сполучної тканини та їх участь у запальних і аутоімунних процесах.....	11
1.3 Висновки за розділом	15
РОЗДІЛ 2. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ТА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ СИСТЕМНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ	16
2.1 Особливості патогенезу ревматоїдного артрити	16
2.2 Особливості патогенезу системного червоного вовчак	19
2.3 Особливості патогенезу системної склеродермії	21
2.4 Диференційно-діагностичні критерії клінічних проявів досліджуваних захворювань.....	23
2.5 Висновки за розділом	26
РОЗДІЛ 3. ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ТА РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ У МОНІТОРИНГУ СИСТЕМНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ	27
3.1 Лабораторні біомаркери ревматоїдного артрити як модель системного аутоімунного захворювання	27
3.1.1 Запальні маркери при РА	27
3.1.2 Специфічні антитіла при ревматоїдному артриті	29
3.1.3 Нові та перспективні біомаркери РА.....	35
3.2 Лабораторна діагностика системного червоного вовчака.....	38

3.2.1. Основні серологічні маркери	38
3.2.2. Маркери активності та прогнозу	41
3.2.3. Перспективні біомаркери	44
3.3. Маркери діагностики та моніторингу системної склеродермії	50
3.3.1. Антитіла системної склеродермії	50
3.3.2. Маркери ураження органів	52
3.3.3. Специфічні біомаркери фіброзу	56
3.4 Обґрунтування оптимального алгоритму застосування маркерів для ранньої діагностики та моніторингу	58
ВИСНОВКИ	63
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	65

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ЗСТ - захворювання сполучної тканини

ІЛ - інтерлейкін

ПЗКМ - позаклітинний матрикс

РА - ревматоїдний артрит

РФ - ревматоїдний фактор

СЗСТ - системні захворювання сполучної тканини

ССД - системна склеродермія

СТ - сполучна тканина

СЧВ - системний червоний вовчак

ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів

АСА - антицентромерні антитіла (anti-centromere antibodies)

АСРА - антитіла до цитрулінованих білків (anti-citrullinated protein antibodies)

ANA - антинуклеарні антитіла (antinuclear antibodies)

Anti-CarP - антитіла до карбамільованих білків

Anti-dsDNA - антитіла до двоспінальної ДНК

Anti-RNAP3 - антитіла до РНК-полімерази III

Anti-RNP - антитіла до рибонуклеопротейнів

Anti-Sm - антитіла до антигену Сміта (Smith)

Anti-TopoI - антитіла до топоізомерази I

BAFF - фактор активації В-клітин

CRP - С-реактивний білок (C-reactive protein)

ET-1 - ендотелін-1

Ig - імуноглобулін (IgG, IgM, IgA)

MMP - матриксна металопротеїназа

TGF- β - трансформуючий фактор росту бета

TNF- α - фактор некрозу пухлини альфа

ВСТУП

Актуальність теми: Захворювання сполучної тканини (ЗСТ) становлять одну з найбільш складних та соціально значущих проблем сучасної медицини. Ця гетерогенна група хвороб, що об'єднує такі нозології, як системний червоний вовчак (СЧВ), ревматоїдний артрит (РА), системна склеродермія (ССД) та інші, характеризується хронічним, прогресуючим перебігом, високим ризиком ранньої інвалідизації пацієнтів та ураженням багатьох життєво важливих органів і систем, також це створює певний економічний тягар як для пацієнтів так і для системи охорони здоров'я.

Масштаб проблеми підтверджується даними медичної статистики. Наприклад, у 2020 році на РА у світі страждало приблизно 17,6 мільйона осіб [1]. В Україні симптоми РА спостерігаються у 0,6–0,9% дорослого населення, що становить понад 300 тисяч осіб. Ця патологія залишається однією з найважливіших причин втрати працездатності [2].

Системний червоний вовчак (СЧВ) також є ваговою глобальною проблемою. Згідно з оцінками, поширеність СЧВ становить 5,14 на 100 000 населення на рік, а щорічно діагностується близько 400 тисяч нових випадків [3].

В Україні станом на 2017 рік епідеміологічні показники були помітно нижчими за середньосвітові. Захворюваність на СЧВ становила лише 0,7 випадку на 100 тис. осіб, а поширеність - 17,1 на 100 тис. населення [4].

Загалом, зареєстрована глобальна захворюваність на СЧВ коливається в широких межах від 1,5 до 11 на 100 000 населення на рік [3].

Важливо відзначити, що вища захворюваність та поширеність СЧВ часто спостерігається у країнах та регіонах із вищим рівнем доходу. Ця закономірність, ймовірно, пояснюється низкою соціально-економічних факторів і особливостей систем охорони здоров'я. Кращі системи обліку, легший та швидший доступ до кваліфікованих медичних працівників, повноцінне страхове покриття та вищий рівень обізнаності можуть сприяти більш точному виявленню та реєстрації випадків СЧВ у цих країнах.

Поряд із РА та СЧВ, до системних аутоімунних захворювань сполучної тканини також належить системний склероз або склеродермія (ССД), який має значно нижчу, але все ще значущу поширеність. Глобальні оцінки показують, що поширеність становить приблизно 17,6 на 100 тис. населення [5].

Однією з ключових проблем сучасної ревматології залишається складність ранньої та диференційної діагностики ЗСТ. Це зумовлено, перш за все, значним поліморфізмом клінічних проявів, неспецифічністю багатьох симптомів на початкових етапах, а також частими випадками розвитку перехресних синдромів, що суттєво ускладнює своєчасне встановлення діагнозу та призначення адекватної терапії. У таких умовах вирішальну роль у діагностичному пошуку відіграє лабораторна діагностика. Сучасні лабораторні маркери є незамінними не лише для постановки діагнозу, але й для оцінки ступеня активності патологічного процесу, моніторингу ефективності та безпечності лікування, а також для прогнозування перебігу захворювання та ризику розвитку ускладнень. Відкриття нових аутоантитіл, вивчення ролі цитокінів, білків гострої фази та генетичних маркерів вимагає чіткого розуміння їхньої клінічної значущості та роль в патогенезі захворювання.

Мета роботи: провести комплексний аналіз діагностичної та прогностичної значущості сучасних лабораторних маркерів у верифікації, ранній та диференційній діагностиці системних захворювань сполучної тканини (на прикладі РА, СЧВ, ССД), а також обґрунтувати оптимальний алгоритм їхнього застосування для моніторингу активності патологічного процесу та прогнозування перебігу захворювання.

Завдання роботи:

Виконати систематизацію та аналіз морфологічних і клітинних елементів сполучної тканини та їхньої ролі у розвитку системної патології.

Оглянути та узагальнити сучасні погляди на патогенез системних аутоімунних захворювань (РА, СЧВ, ССД), підкресливши роль аутоімунних процесів та клінічних проявів як основи для диференційної діагностики.

Здійснити комплексний аналіз діагностичної та прогностичної значущості основних біомаркерів для верифікації РА, СЧВ та ССД.

Провести порівняльний аналіз лабораторних показників та обґрунтувати критерії їхнього застосування у диференційній діагностиці системних захворювань сполучної тканини.

Обґрунтувати науково обґрунтовані рекомендації щодо оптимізації алгоритму використання лабораторних маркерів для ранньої діагностики та моніторингу активності патологічного процесу.

Об'єкт дослідження: системні захворювання сполучної тканини (ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, системна склеродермія).

Предмет дослідження: діагностична та прогностична значущість сучасних лабораторних маркерів у верифікації діагнозу, диференційній діагностиці та моніторингу перебігу зазначених захворювань.

Магістерська робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел. Загальний обсяг роботи становить 70 сторінок. Робота ілюстрована 2 таблицями. Список літератури налічує 57 найменувань.

РОЗДІЛ 1

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ЇЇ РОЛЬ У РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЙ

1.1 Морфо-функціональні особливості сполучної тканини

Сполучна тканина (СТ) є одним із чотирьох основних типів тканин організму. Її головна роль полягає у з'єднанні, підтримці та формуванні структурного каркасу інших тканин і органів, а також у забезпеченні трофічної, захисної та репаративної функції. До групи сполучних тканин належать власне сполучна, хрящова, кісткова тканини та сполучні тканини зі спеціалізованими властивостями [6]. Незважаючи на значне морфологічне різноманіття, усі види СТ побудовані за загальним принципом: вони складаються з клітинних елементів та значної кількості міжклітинної речовини (позаклітинного матриксу, ПЗКМ), яка включає фібрилярні структури й аморфний матрикс [7].

Загальноприйнята класифікація поділяє сполучну тканину (СТ) на дві основні категорії: власну сполучну тканину та спеціалізовану сполучну тканину. Власна сполучна тканина поділяється на пухку та щільну, причому їхня відмінність визначається кількісним співвідношенням і орієнтацією волокнистих структур у позаклітинному матриксі [8].

Пухка сполучна тканина виконує функцію зв'язування та фіксації органів, анатомічних структур і тканин; її характерною рисою є відносно невеликий вміст волокон, які розташовані з великими проміжками, заповненими позаклітинним матриксом [7].

Щільна сполучна тканина відзначається значно більшою щільністю волокнистих елементів і, залежно від орієнтації волокон, поділяється на кілька типів: оформлена, де волокна розташовані паралельно (наприклад, у сухожиллях і зв'язках), що забезпечує високу опірність односпрямованому розтягуванню. Неоформлена, з різноспрямованим розташуванням волокон (наприклад, у перикарді або дермі), що надає міцності при розтягуванні в різних напрямках. Та еластична, яка містить значну кількість еластину (наприклад, у стінках артерій) і забезпечує тканині пружні властивості [9].

Спеціалізована сполучна тканина на відміну від власне сполучної тканини, має унікальні клітинні популяції та спеціалізований ПЗКМ, що дозволяє їм виконувати високоспецифічні функції в організмі [10].

До цієї категорії входять: жирова складається переважно з адипоцитів, виконує критично важливі функції ті як зберігання та вивільнення енергії, терморегуляцію, механічний захист органів та ендокринну функцію (секреція гормонів).

Хрящова - клітинний склад представлений хондроцитами, матрикс є унікальним, оскільки він багатий на протеоглікани, що забезпечують його пружність, функціонує як гнучка, але міцна опорна структура. Її ключова роль - захист кісток та суглобів (амортизаційна функція) і зменшення тертя.

Кісткова - клітинний склад включає остеобласти (синтез матриксу), остецити (підтримання матриксу) та остеокласти (резорбція кістки). Вважається жорсткою та міцною опорною тканиною, що має мінералізований позаклітинний матрикс (завдяки солям кальцію). Крім опорної та захисної функцій (наприклад, для органів), вона бере участь у забезпеченні руху, слугує депо мінералів і є місцем кровотворення.

Кровоносна та лімфатична тканини - ці тканини є унікальними тим, що їхні клітини циркулюють у рідкому позаклітинному матриксі (плазмі). Кров з'єднує всі системи організму, забезпечуючи транспортування кисню, поживних речовин, гормонів та відходів. Лімфа функціонує для підтримки балансу рідини в тканинах, транспортування речовин та є ключовим елементом імунної відповіді [7, 8].

Позаклітинний матрикс є складною мультикомпонентною структурою. Аморфна основна речовина являє собою гідратований, гелеподібний матеріал, що заповнює простір між клітинами та волокнами. ПЗКМ є середовищем для дифузії, транспортування метаболітів та сигнальних молекул. Основними її компонентами є глікозаміноглікани та протеоглікани, які здатні зв'язувати велику кількість води, забезпечуючи тургор тканини [8, 11]. Волокнистий

компонент ПЗКМ гістологічно класифікується на три основні типи: колагенові, ретикулярні та еластичні волокна [8].

Колагенові волокна є домінуючим білковим компонентом, переважно утворений колагеном I типу. Їхня функція - забезпечення високої механічної міцності та резистентності до розтягування. Структурна субодиниця, тропоколаген, синтезується переважно фібробластами [9].

Ретикулярні волокна являють собою тонкі волокна малого діаметра, які утворюють делікатний тривимірний сітчастий каркас (ретикулум).

Біохімічно вони складаються переважно з колагену III типу, асоційованого з глікопротеїнами. Їхня основна функція - не протидія розтягуванню, а формування підтримуючої стромы для паренхіматозних органів (наприклад, печінка, селезінка, ендокринні залози), а також для кровотворних та лімфоїдних тканин, де вони створюють мікрооточення для міграції клітин. Вони синтезуються ретикулярними клітинами (спеціалізований тип фібробластів)[7].

Еластичні волокна надають тканинам здатності до зворотної деформації - вони можуть розтягуватися у відповідь на механічну силу і повертатися до своєї початкової форми. Ця властивість є життєво необхідною для функціонування стінок великих артерій, легень, шкіри та еластичного хряща.

Вони складаються з двох білкових компонентів: аморфної серцевини (білок еластин), яка забезпечує пружність, та оточуючого мікрофібрилярного компоненту (переважно білок фібрин). Ця властивість життєво необхідна для артерій, легень та шкіри [12].

Динамічний баланс між синтезом та деградацією компонентів ПЗКМ, який підтримується клітинними елементами, є критичним для здоров'я. Порушення у цьому балансі - чи то надмірний синтез колагену та еластину, чи їхня патологічна деградація - лежать в основі розвитку більшості захворювань сполучної тканини, включаючи фіброз, атеросклероз та запальні процеси. Таким чином, молекулярні зміни в ПЗКМ є прямим об'єктом для вивчення та ідентифікації біологічних маркерів захворювань.

1.2 Клітинні елементи сполучної тканини та їх участь у запальних і аутоімунних процесах

Сполучна тканина є складною системою, де клітинні елементи виконують не лише підтримувальну, але й регуляторну роль. Їхня морфологічна та функціональна гетерогенність визначає здатність тканини до регенерації, участі в імунних реакціях та розвитку патологічних процесів, таких як фіброз чи хронічне запалення. Фібробласти є найбільш чисельною популяцією клітин пухкої волокнистої сполучної тканини [6].

Зрілі фібробласти мають численні відростки, а їхнє ядро округлої форми з багатою еухроматином структурою локалізоване в центрі. Цитоплазма поділяється на внутрішню (ендоплазму) і периферійну (екзоплазму) частини: ендоплазма багата на органели, серед яких добре розвинена гранулярна ендоплазматична сітка та комплекс Гольджі, що забезпечує високу біосинтетичну активність; екзоплазма містить мікрофіламенти зі скорочувальними білками, такими як актин і міозин, що надають клітинам рухливість [7]. Ці клітини активно беруть участь у синтезі та секреції компонентів міжклітинної речовини, а також здійснюють регенерацію тканини та формування рубців у відповідь на пошкодження. Їхня міграція до вогнищ ушкодження регулюється наявністю на плазмолемі рецепторів, які реагують на продукти розпаду, що стимулює позитивний хемотаксис.

Фіброцити є кінцевою, високодиференційованою формою фібробластів. Це веретеноподібні клітини з овальним ядром, багатим на гетерохроматин, та редукованими органелами. Вони втратили здатність до поділу, проте виконують функцію "контролерів" стану матриксу і за екстремальних умов можуть дедиференціюватися назад у фібробласти. Фіброцити виконують роль «контролерів» стану міжклітинної речовини, передаючи відповідну інформацію фібробластам [13].

Міофібробласти є різновидом клітин, що морфологічно подібні до фібробластів, але відзначаються здатністю синтезувати не тільки колагенові волокна, а й скоротливі білки, що обумовлює їх здатність до контрактильної активності, подібної до гладком'язових клітин. Ці клітини відіграють суттєву роль у процесах загоєння ран, беручи участь у стягуванні сполучної тканини та формуванні рубця [14].

Фіброкласти є спеціалізованою формою фібробластів, основною функцією яких є резорбція та фагоцитоз компонентів міжклітинної речовини. Їхня цитоплазма міститься велика кількість лізосом з ферментами колагеназою та еластазою, які забезпечують деградацію колагенових і еластичних волокон як позаклітинно, так і внутрішньоклітинно. Таким чином, фіброкласти відповідають за лізис структурних компонентів сполучної тканини, підтримуючи її динамічний баланс у тканинному середовищі [13].

Ці клітини також відіграють вирішальну роль у таких процесах, як загоєння ран та імунна модуляція в нормальних тканинах та різних хворобливих станах, включаючи фіброз, аутоімунітет. Наприклад, при запальних захворюваннях, таких як РА відомо, що фібробласти є ключовим клітинним джерелом запальних цитокінів та хемокінів, які сприяють хронічному запаленню[15]. Також вони є ключовими факторами, що сприяють фіброзу у пацієнтів із системним склерозом (ССД) [15].

Також існує група мігруючих клітин, до якої можна віднести макрофаги, мастоцити, плазматичні клітини, лейкоцити, які походять зі стовбурових клітин червоного кісткового мозку.

Макрофаги є ключовими клітинами імунної системи, що походять з моноцитів крові. Залежно від локалізації, вони мають різні назви (гістіоцити у СТ, клітини Купфера в печінці)але всі вони виконують схожі фундаментальні функції. Вони забезпечують неспецифічний захист шляхом фагоцитозу та подальшого перетравлення як екзогенних, так і ендогенних частинок [7]. Крім того, макрофаги здатні безпосередньо знезаражувати чужорідний матеріал шляхом екзоцитозу лізосомальних ферментів та інших біологічно активних

речовин, таких як інтерферони та пірогени. Специфічний захист вони забезпечують, беручи участь в імунних реакціях, зокрема через презентацію антигенів імунокомпетентними клітинам на основі антигенних детермінант. Макрофаги продукують величезну кількість біологічно активних речовин, насамперед цитокінів (як-от інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин-альфа). Ці речовини діють як сигнали, що регулюють запальний процес [16].

У контексті патології порушення функції макрофагів або їхня надмірна активація лежать в основі багатьох захворювань. При хронічному запаленні макрофаги персистують у тканині, постійно виділяючи цитокіни та фактори росту. Це підтримує запальний процес і стимулює фібробласти до надлишкового синтезу колагену, що призводить до фіброзу та склерозу (рубцювання) органу [16]. При деяких інфекціях (наприклад, туберкульозі) макрофаги не можуть знищити збудника, оточують його і зливаються, формуючи гігантські клітини та утворюючи гранульоми.

Мастоцити є важливим компонентом імунної системи, що походить із гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку, вони переважно розташовані в периваскулярному просторі (навколо дрібних кровоносних судин) та у сполучній тканині слизових оболонок, де виконують функцію першої лінії захисту. У цитоплазмі цих клітин візуалізуються великі базофільні гранули, які є депо потужних біологічно активних медіаторів, включаючи: гепарин важливий антикоагулянт. Гістамін: ключовий вазоактивний медіатор, який підвищує проникність судин і є центральним елементом запалення та алергічних реакцій. Різноманітні хемотаксичні фактори та цитокіни: залучають інші клітини імунної системи [11].

Ключовим механізмом функціонування мастоцитів є експресія на їхній клітинній мембрані Fc-рецепторів, які мають високу спорідненість до антитіл класу імуноглобуліну E (IgE). Зв'язування IgE з антигеном та подальша агрегація цих комплексів на поверхні клітини ініціює дегрануляцію, що призводить до масивного викиду вищезазначених медіаторів [17].

Цей процес є фундаментальним у розвитку запальних реакцій, які лежать в основі патогенезу при системних захворюваннях сполучної тканини.

Плазматичні клітини або плазмоцити є ефекторними клітинами гуморального імунітету, які утворюються внаслідок антигензалежного диференціювання В-лімфоцитів. Вони мають округлу або овальну форму з ексцентрично розташованим ядром. Основна функція плазмоцитів полягає у забезпеченні специфічного імунітету через синтез імуноглобулінів (антитіл). Існує п'ять основних класів імуноглобулінів людини: IgG, IgM, IgA, IgE та IgD. Кожен із цих класів виконує певні функції, наприклад, IgA забезпечує імунітет слизових оболонок, IgG відповідає за тривалий захист після інфекції чи вакцинації, IgM є першою лінією захисту при гострих інфекціях, IgE залучений у реакції алергії і паразитарні захворювання, а IgD, хоча і менш вивчений, може регулювати активність В-клітин [7,18].

1.3 Висновок за розділом

Сполучна тканина (СТ) є багатофункціональною системою організму, життєво важлива роль реалізується через тісну взаємодію її клітинних елементів та позаклітинного матриксу.

Порушення у будь-якій ланці цієї системи - чи то патологічна деградація компонентів ПЗКМ, чи порушення функції імунних клітин - неминуче викликає системні патологічні зміни. Патогенетичний потенціал СТ обумовлений тим, що її клітини не лише реагують на пошкодження, а й активно підтримують хронічний процес. Наприклад, макрофаги та фібробласти при хронічному запаленні, як-от ревматоїдний артрит, спільно продукують прозапальні цитокіни, що утворює патологічне коло між запаленням та фіброзом.

Таким чином, глибоке розуміння функціональної гетерогенності та патогенетичної ролі клітин СТ є прямим методологічним підґрунтям для пошуку та верифікації біологічних маркерів, що відображають ступінь запалення, фіброзу та порушення імунної рівноваги при системних захворюваннях сполучної тканини.

РОЗДІЛ 2

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОПАТОГЕНЕЗ ТА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ СИСТЕМНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

В основі системних захворювань сполучної тканини лежить спільний аутоімунний механізм. Проте саме детальне розуміння патогенезу окремих нозологій дозволяє пояснити закономірності змін лабораторних показників, що є критично важливим для точної діагностики. У межах цього розділу увагу буде зосереджено на трьох ключових патологіях: ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку та системній склеродермії.

2.1 Патогенез ревматоїдного артриту

Ревматоїдний артрит (РА) - це хронічне запальне аутоімунне захворювання, що характеризується прогресуючою деградацією хряща та підлеглої кісткової тканини [19].

В основі патогенезу РА лежить складний аутоімунний процес, що проявляється у вигляді синовіту - запалення капсули суглоба, яка включає синовіальну оболонку та синовіальну рідину. Запалення ініціюється та підтримується через порушення імунної толерантності та каскадну взаємодію між різними типами імунних клітин: дендритними клітинами, Т- і В-лімфоцитами, макрофагами, нейтрофілами, а також клітинами сполучної тканини - фібробластами та остеокластами [19, 20].

Хронічне запалення призводить до гіперплазії синовіальної оболонки та формування так званого «паннусу» - агресивної грануляційної тканини. Паннус інвазує в періартикулярну кістку в зоні хрящово-кісткового з'єднання, що спричиняє ерозію кістки та незворотну деструкцію хряща. Клінічно цей процес проявляється набряком, болем та обмеженням рухливості суглобів [19].

Ключову роль у запуску імунної відповіді відіграють дендритні клітини. Вони захоплюють, обробляють та презентують антигени наївним Т-клітинам. Зрілі дендритні клітини, мігруючи до суглоба, продукують цитокіни IL-12 та IL-23, сприяючи диференціації Th17-лімфоцитів [21].

Т-лімфоцити (зокрема Th1 та Th17), що мігрують до синовіальної оболонки, взаємодіють з макрофагами та остеокластами. Через секрецію прозапальних цитокінів (IL-2, IFN- γ , TNF- β) вони активують макрофаги та В-клітини.

Тим самим ініціюючи та підтримуючи запальні реакції в синовіальній оболонці [20]. Цитокіни виступають основними сигнальними молекулами в патогенезі РА. До ключових медіаторів належать: фактор некрозу пухлини (TNF- α), що продукується макрофагами, Т-, В- та NK-клітинами. Він є критичним медіатором запалення та посилює секрецію RANK-L остеоцитами, що стимулює остеокластогенез і руйнування кістки. Інтерлейкіни (IL-1 β , IL-6, IL-17A), продукуються активованими макрофагами, сприяють залученню нейтрофілів до вогнища запалення.

RANK-L безпосередньо відповідає за активацію остеокластів та резорбцію кісткової тканини [22]. Активовані фібробласти синовіальної оболонки також продукують RANK-L та матриксні металопротеїнази (MMP), і здатні мігрувати між суглобами, що пояснює симетричний характер ураження при РА [20].

Важливою ланкою патогенезу, що має діагностичне значення, є продукція аутоантитіл активованими плазматичними клітинами. Ревматоїдний фактор (РФ) у синовіальній рідині бере участь у формуванні імунних комплексів, що активують систему комплементу та сприяють інфільтрації лейкоцитів у суглоб [19]. При РА було охарактеризовано широкий спектр класів антитіл, що зв'язуються з різними модифікаціями білків, включаючи цитрулінування, карбамілювання та ацетилювання.

Важливим фактором схильності до розвитку РА є генетична складова. Значну роль у розвитку РА відіграє генетична схильність (до 60% ризику). Головним маркером є ген HLA-DRB1. Певні варіанти цього гена містять ділянку,

яку називають «спільним епітопом». Наявність «спільного епітопу» робить імунну систему надмірно чутливою до змінених (цитрулінованих) білків. Вона швидше розпізнає їх як чужорідних, презентує Т-клітинам і запускає агресивну атаку на власні тканини, що призводить до вироблення антитіл [23].

Антитіла до цитрулінованих білків (АСРА), виникають внаслідок процесу цитрулінування - посттрансляційної модифікації, при якій аргінін перетворюється на цитрулін під дією ферментів пептидиларгініндеіміназ (PAD), зокрема PAD2 та PAD4. При запаленні експресія PAD4 зростає, що призводить до накопичення цитрулінованих білків (віментину, фібриногену тощо), які розпізнаються імунною системою як чужорідні. Це призводить до зміни структури білків та порушення їх функцій [19].

Антитіла до карбамільованих білків (Anti-CarP). Карбамільовання є неферментативною модифікацією. Anti-CarP можуть виявлятися ще до клінічного дебюту РА і корелюють з більш тяжким перебігом захворювання та деструкцією суглобів. Нещодавно було показано, що існування анти-CarP антитіл корелює з підвищеною активністю захворювання та значною інвалідністю у пацієнтів з РА з часом [20].

Таким чином, патогенез РА є багатофакторним процесом, де клітинна інфільтрація та цитокіновий каскад призводять до специфічних модифікацій білків і продукції аутоантитіл.

2.2 Системний червоний вовчак патогенез

Системний червоний вовчак (СЧВ) – це хронічне мультисистемне аутоімунне захворювання, що характеризується значною клінічною поліморфністю, ураженням життєво важливих органів [24].

В основі патогенезу СЧВ лежить фундаментальне порушення імунної толерантності, що призводить до безконтрольної активації імунної системи та продукції широкого спектру аутоантитіл проти ядерних антигенів (ANA) - зокрема нуклеїнових кислот і пов'язаних з ними білків, а також компонентів клітинних мембран.

Ключовим пусковим механізмом захворювання вважається дефект процесів клітинної смерті (апоптозу та нетозу) та зниження ефективності елімінації залишків загиблих клітин (апоптотичних тілець). Накопичення ядерного матеріалу в позаклітинному просторі сприймається імунною системою як сигнал небезпеки. Вільні нуклеїнові кислоти активують Toll-подібні рецептори (зокрема TLR-7 та TLR-9) на клітинах вродженого імунітету, що запускає каскад запальних реакцій [25]. Активація TLR призводить до гіперпродукції інтерферонів I типу (IFN- α/β). Цей феномен, відомий як «інтерфероновий підпис», виявляється у більшості пацієнтів із СЧВ і відіграє центральну роль у патогенезі. Інтерферони I типу сприяють дозріванню дендритних клітин, посилюючи їх здатність презентувати аутоантигени, а також знижують поріг активації В-лімфоцитів, стимулюючи їх диференціювання в плазматичні клітини, що підтримує хронічне запалення [26]. Патологічний процес підтримується порушенням взаємодії між Т- і В-лімфоцитами. Відбувається презентація аутоантигенів CD4⁺ Т-лімфоцитам через головний комплекс гістосумісності (МНС). Це призводить до дисбалансу субпопуляцій Т-хелперів: зростає активність прозапальних Th1 та Th17 клітин при одночасному зниженні кількості та функціональної активності Т-регуляторних клітин (Treg). Дефіцит Treg унеможливорює пригнічення автореактивних клонів, що замикає хибне коло аутоімунітету [25]. Під впливом цитокінів (зокрема BAFF) та

гіперактивних Т-хелперів, В-лімфоцити проходять клональну експансію та диференціюються у довгоживучі плазматичні клітини. Останні продукують високоафінні аутоантитіла (зокрема антитіла до двоспіральної ДНК - anti-dsDNA), які є специфічним маркером СЧВ [25].

Органні пошкодження при СЧВ реалізуються переважно за механізмом гіперчутливості III типу. Утворення імунних комплексів «антиген-антитіло» та їх відкладення в судинах дрібного калібру (нирок, шкіри, суглобів) викликає активацію системи комплементу, залучення нейтрофілів та розвиток васкуліту, що веде до ішемії та некрозу тканин.

2.3 Патогенез склеродермії

Патогенез системної склеродермії (ССД) є складним, багатостадійним процесом, в основі якого лежить тріада взаємопов'язаних порушень: генералізована васкулопатія, імунна дисрегуляція та генералізований фіброз шкіри і внутрішніх органів [27].

Пусковим механізмом захворювання вважається пошкодження ендотеліальних клітин мікроциркуляторного русла. Це призводить до їх активації та набуття прозапального фенотипу. Ендотеліюцити починають посилено експресувати молекули адгезії, що сприяє прикріпленню лейкоцитів та їх міграції у стінку судини та периваскулярні тканини. Наслідком ендотеліальної дисфункції є порушення балансу вазоактивних речовин: зниження синтезу вазодилаторів (оксиду азоту, простацикліну) та підвищення рівня вазоконстрикторів, зокрема ендотеліну-1 [27]. Це призводить до стійкого вазоспазму (феномен Рейно) та тканинної гіпоксії. Хронічна гіпоксія, своєю чергою, запускає патологічний ангиогенез та процес, відомий як ендотеліально-мезенхімальний перехід, коли ендотеліальні клітини трансформуються у міофібробластоподібні клітини, безпосередньо сприяючи фіброзу.

Аутоімунні механізми виступають сполучною ланкою між пошкодженням судин та фіброзом. У пацієнтів спостерігається активація як клітинного, так і гуморального імунітету. Т-лімфоцити (переважно Th2-профілю) інфільтрують шкіру та органи, виділяючи профібротичні цитокіни (інтерлейкіни IL-4, IL-13). В-лімфоцити продукують специфічні аутоантитіла, які підтримують хронічне запалення [27].

Фіброз є кінцевим результатом патологічних процесів, активація фібробластів приводить до надмірного синтезу колагену і інших компонентів позаклітинного матриксу. Особливо важливою є роль трансформуючого фактора росту β , що стимулює фібробласти до проліферації і продукції колагену, а також фактор росту сполучної тканини. Цикл стимуляції фібробластів підтримує

хронічний прогресуючий фіброз, що проявляється ущільненням шкіри та ураженням внутрішніх органів [28].

2.4 Диференційно-діагностичні критерії клінічних проявів досліджуваних захворювань

Діагностика системних захворювань сполучної тканини (СЗСТ) на ранніх стадіях є складним клінічним завданням. Головною перешкодою є високий поліморфізм та значне перекриття симптоматики, які можуть передувати розгорнутій клінічній картині на роки. Тому ключовим завданням є виявлення характерних патернів перебігу хвороби, що дозволяє обґрунтувати призначення специфічних лабораторних маркерів для верифікації діагнозу.

Для ревматоїдного артриту ктлючовою клінічною ознакою захворювання є стійкий симетричний синовіт. Згідно з чинними класифікаційними критеріями ACR/EULAR 2010 [29], вирішальним фактором є кількість залучених дрібних суглобів у поєднанні з серологічними маркерами. Водночас, у оновлених рекомендаціях EULAR 2023 року наголошується на важливості ранньої верифікації симптомів для запобігання незворотнім змінам [30]. Суглобовий синдром при РА переважно вражає проксимальні міжфалангові та п'ястково-фалангові суглоби. Важливою диференційною ознакою, що відрізняє РА від остеоартрозу, є тривала ранкова скутість. На пізніх стадіях без належного лікування формуються специфічні деформації («шия лебедя», ульнарна девіація).

Серед позасуглобових проявів варто виділити ревматоїдні вузлики та інтерстиціальне захворювання легень, яке, за останніми даними, є одним із провідних факторів ризику пацієнтів з високим титром антитіл [30]. Суттєвим диференційним критерієм є те, що при РА, на відміну від СЧВ, рідко спостерігається важке ураження нирок (гломерулонефрит) або специфічні шкірні еритеми.

Діагностика СЧВ базується на системі зважених балів згідно з критеріями EULAR/ACR 2019, де вхідним критерієм є наявність антинуклеарних антитіл (АНА) [31]. Однак клінічна картина СЧВ вкрай поліморфна. Згідно з останнім звітом EULAR (2024), особливу увагу при диференційній діагностиці слід приділяти органним ураженням, що загрожують життю [32].

Шкірні та слизові прояви це гостра шкірна еритема («метелик»), фотосенсибілізація, виразки ротової порожнини та нерубцева алопеція. Ниркові прояви: вовчаковий гломерулонефрит є однією з головних відмінностей від РА та ранніх стадій склеродермії. Гематологічні порушення: Лейкопенія та тромбоцитопенія часто є першими маніфестаціями хвороби, що відрізняє СЧВ від інших СЗСТ.

Домінуючим клінічним проявом ССД є фіброз шкіри та внутрішніх органів у поєднанні з васкулопатією. Для диференційної діагностики важливі наступні ознаки, виділені у рекомендаціях ACR/EULAR (2013) [33]. Феномен Рейно зустрічається у 95% пацієнтів і часто є першим симптомом, випереджаючи інші прояви на роки. Щодо шкірних змін - склеродактилія (потовщення шкіри пальців), що поширюється проксимально від п'ястково-фалангових суглобів. Характерним є «маскоподібне» обличчя та мікростомія. CREST-синдром характеризується поєднання кальцинозу, феномену Рейно, езофагеальної дисфункції, склеродактилії та телеангіектазій.

Відмінністю від РА є те, що при ССД контрактури суглобів виникають не через синовіт, а внаслідок фіброзу оточуючих тканин [34]. Для систематизації підходів до диференційної діагностики основні клінічні патерни зведено у таблиці 1.

Таблиця 1 «Основна клінічні прояви системних (досліджувальних) захворювань»

Захворювання	Домінуючі клінічні прояви	Органні ураження	Ключові диференційні ознаки
Ревматоїдний артрит	Стійкий симетричний синовіт, ураження дрібних суглобів рук, ранкова скутість	Ревматоїдні вузлики, інтерстиціальне захворювання легень	Рідко ураження нирок або специфічні шкірні еритеми; специфічні деформації на пізніх стадіях («шия лебедя», ульнарна девіація)
Системний червоний вовчак	Поліморфна клінічна картина, шкірна еритема («метелик»), фотосенсибілізація, виразки ротової порожнини, нерубцева алопеція	Вовчаковий гломерулонефрит, лейкопенія, тромбоцитопенія, ураження серця/легенів	Наявність АНА; раннє тяжке ураження нирок відрізняє від РА та ранніх стадій ССД
Системна склеродермія	Фіброз шкіри та внутрішніх органів, склеродактилія, «маскоподібне» обличчя, мікростомія	Феномен Рейно, CREST-синдром (кальциноз, телеангіектазії), контрактури суглобів через фіброз	Контрактури суглобів не через синовіт (як у РА), раннє проявлення феномена Рейно; шкірні зміни

Незважаючи на наявність специфічних клінічних критеріїв, значне перекриття симптоматики, особливо на ранніх стадіях захворювання та існування змішаних форм ускладнює постановку діагнозу виключно на основі фізикального огляду. Це обумовлює необхідність використання високочутливих та специфічних лабораторних біомаркерів, які здатні верифікувати діагноз до появи незворотних органних змін.

2.5 Висновки до розділу

У результаті аналізу сучасних наукових джерел та клінічних рекомендацій встановлено, що системні захворювання сполучної тканини (СЗСТ) - ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та системна склеродермія - є гетерогенною групою патологій, які, попри спільну аутоімунну природу, мають фундаментальні відмінності. Встановлено, що в основі розвитку досліджуваних захворювань лежать схожі імунopatологічні механізми: втрата імунної толерантності, продукція аутоантитіл та хронічне запалення. Проте реалізація цих механізмів відрізняється: для РА характерна ерозивна деструкція суглобів, для СЧВ - імунотоксичне ураження судин та внутрішніх органів, а для ССД - генералізований фіброз та васкулопатія. З'ясовано, що на ранніх стадіях захворювання клінічна картина характеризується низькою специфічністю. Такі симптоми, як артралгії, феномен Рейно та загальна слабкість, є спільними для більшості СЗСТ, що значно ускладнює диференційну діагностику виключно на основі фізикального огляду. Феномен перехресних синдромів додатково розмиває клінічні межі між нозологіями.

Таким чином, розуміння патогенезу та варіабельності клінічного перебігу ЗСТ, обґрунтовує необхідність використання високоспецифічних лабораторних маркерів. Саме лабораторна ідентифікація специфічних імунотоксичних порушень дозволяє не лише підтвердити діагноз на доклінічній стадії, але й прогнозувати перебіг захворювання та моніторити ефективність лікування.

РОЗДІЛ 3

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ТА РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ У МОНІТОРИНГУ СИСТЕМНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Системні захворювання сполучної тканини характеризуються полісистемним ураженням, різноманіттям клінічних проявів та варіабельністю перебігу, що значно ускладнює їх своєчасну діагностику. У зв'язку з цим лабораторні біомаркери відіграють ключову роль у виявленні аутоімунного процесу, оцінці активності захворювання, прогнозуванні перебігу та контролі ефективності лікування. На сучасному етапі клінічної практики використовується широкий спектр лабораторних показників, які відображають імунологічні, запальні та органоспецифічні порушення, характерні для системних захворювань сполучної тканини.

3.1.1 Запальні маркери при ревматоїдному артриті

На сьогоднішній день для оцінки запальної активності при ревматоїдному артриті використовується низка лабораторних біомаркерів, які відрізняються за чутливістю, специфічністю та клінічним застосуванням. Найбільш поширеними серед них залишаються С-реактивний білок (CRP) та швидкість осідання еритроцитів(ШОЄ), чутливість яких при РА становить у середньому 40–60%, тоді як специфічність не перевищує приблизно 40% [35]. Обмежена специфічність цих показників зумовлена їх підвищенням при широкому спектрі запальних, інфекційних та тканинно-ушкоджувальних станів. Незважаючи на це, CRP і ШОЄ залишаються ключовими компонентами оцінки активності захворювання та широко застосовуються для моніторингу перебігу РА і відповіді на лікування.

Сироватковий амілоїд А (SAA) також належить до реактанів гострої фази та демонструє порівняну з CRP чутливість і специфічність, що коливається в межах 40–60% [35]. Підвищення рівня SAA спостерігається при різних запальних станах, проте у пацієнтів з ревматоїдним артритом цей маркер може бути корисним для динамічного моніторингу активності захворювання та прогнозування ефективності терапії.

Особливу увагу в сучасних дослідженнях привертає кальпротектин, який характеризується відносно високою чутливістю (60–80%) та високою специфічністю, що наближається до 90% [35]. Цей біомаркер відображає активацію нейтрофілів і моноцитів та корелює з активністю запального процесу при РА. Підвищений рівень кальпротектину асоціюється з несприятливим рентгенологічним прогнозом і може бути корисним для виявлення активного запалення навіть у випадках нормальних значень CRP і ШОЕ [35]. Разом з тим кальпротектин може підвищуватися при запальних захворюваннях кишечника, псоріатичному артриті та інфекційних процесах, що знижує його абсолютну специфічність.

Таким чином, запальні біомаркери відображають активність системного запалення при ревматоїдному артриті, однак не є специфічними для верифікації діагнозу, що зумовлює необхідність застосування специфічних імунологічних маркерів, зокрема РФ та АСРА.

3.1.2 Специфічні антитіла при ревматоїдному артриті

Специфічні антитіла при ревматоїдному артриті відіграють ключову роль у діагностиці, стратифікації та прогнозуванні перебігу захворювання. На відміну від неспецифічних запальних маркерів, таких як С-реактивний білок або швидкість осідання еритроцитів, ці імунологічні показники відображають автоімунний компонент патологічного процесу та дозволяють більш точно ідентифікувати пацієнтів із серопозитивним РА.

До основних специфічних антитіл, що використовуються в клінічній практиці, належать ревматоїдний фактор (RF) та антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (АСРА). Вони не лише допомагають підтвердити діагноз, а й надають цінну інформацію щодо прогнозу захворювання, ступеня агресивності артриту та ризику розвитку ерозивного ураження суглобів.

Сучасні рекомендації Європейської ліги проти ревматизму (EULAR) і Американського коледжу ревматологів (ACR) підкреслюють важливість одночасного визначення РФ і anti-CCP, оскільки комбінація цих маркерів забезпечує вищу діагностичну точність та дозволяє виділити пацієнтів із високим ризиком прогресування захворювання [29].

Ревматоїдний фактор являє собою гетерогенне сімейство аутоантитіл, спрямованих проти різних антигенних детермінант Fc-фрагмента імуноглобуліну G (IgG). На відміну від більшості інших аутоантитіл, для ревматоїдного артриту характерне переважання РФ ізотипу імуноглобуліну M (IgM), тоді як IgG-RF та IgA-RF виявляються значно рідше. Низькі титри IgM-RF не є специфічними для РА і можуть визначатися при інших ревматичних, інфекційних захворюваннях, а також у приблизно 10% клінічно здорових осіб [36]. Водночас хронічна персистенція IgM-RF у високих титрах, а також наявність РФ ізотипів IgG та IgA, розглядаються як характерні серологічні ознаки ревматоїдного артриту. IgM-RF виявляється у 50–60% пацієнтів на ранніх стадіях захворювання, часто у поєднанні з антитілами до цитрулінованих пептидів (АСРА) та спорідненими антитілами до модифікованих білків [36]. Одночасна наявність IgM-RF і АСРА є типовою серологічною характеристикою РА та рідко спостерігається при інших ревматичних захворюваннях.

Важливо зазначити, що ревматоїдний фактор різних ізотипів може з'являтися ще на доклінічних стадіях захворювання і в окремих випадках передувати клінічному дебюту ревматоїдного артриту на кілька років. Серед ізотипів РФ, IgA-RF характеризується найвищою специфічністю, однак поступається IgM-RF за чутливістю, тоді як діагностична ефективність IgG-RF

є найнижчою. Додаткова діагностична цінність визначення IgA-РФ обмежена, оскільки цей ізотип зазвичай виявляється одночасно з IgM-РФ [36].

Разом з тим IgA-РФ має певне прогностичне значення, подібно до IgM-РФ у високих титрах, його наявність асоціюється з більш тяжким перебігом ревматоїдного артриту, зокрема з ерозивним ураженням суглобів, прогресуванням захворювання та розвитком позасуглобових проявів [36].

За даними популяційних і когортних досліджень, виявлення ревматоїдного фактора у вигляді ізотипів IgM, IgA та IgG може передувати клінічному дебюту ревматоїдного артриту на кілька років у пацієнтів різних етнічних груп. Примітно, що поява різних ізотипів РФ у сироватці крові відбувається послідовно ще до встановлення клінічного діагнозу: первинно визначається IgM-РФ, згодом IgA-РФ, а на пізніших етапах — IgG-РФ. Така серологічна еволюція відображає поступове наростання аутоімунної відповіді та прогресування патологічного процесу.

Важливість визначення ревматоїдного фактора у доклінічній фазі захворювання підтверджується результатами данського когортного дослідження, згідно з яким клінічно здорові особи з підвищеним рівнем РФ мали до 26-разово підвищений довгостроковий ризик розвитку ревматоїдного артриту, а також до 32% вищий абсолютний 10-річний ризик виникнення захворювання [37]. Окрім цього, позитивна прогностична цінність ревматоїдного фактора варіює в широких межах - від 36% до 97%, при цьому більшість досліджень демонструють значення у діапазоні 70–80% [37]. Негативна прогностична цінність РФ становить 69–95%, що свідчить про його значущість як інструменту прогнозування ризику розвитку РА у поєднанні з іншими клінічними та лабораторними показниками.

Антитіла до цитрулінованих пептидів (АСРА) являють собою гетерогенну групу аутоантитіл, які характеризуються здатністю розпізнавати посттрансляційно модифіковані цитруліновані білки та пептиди, але не їх нативні аналоги. АСРА можуть виявлятися у 1–3% загальної популяції, зокрема у осіб без клінічних проявів ревматичних захворювань [39]. Їх наявність

асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ревматоїдного артриту, однак низька поширеність РА серед безсимптомних АСРА-позитивних осіб свідчить про те, що не всі носії цих аутоантитіл у подальшому розвивають захворювання.

Механізми порушення імунологічної толерантності до цитрулінованих білків та формування АСРА залишаються до кінця не з'ясованими. Водночас наявні дані вказують на важливу роль ушкодження слизових оболонок під впливом факторів навколишнього середовища, зокрема куріння. Вважається, що інгаляційний вплив тютюнового диму може індукувати локальну імунну активацію в легенях, що сприяє продукції аутоантитіл, зокрема ревматоїдного фактора та АСРА, а також формуванню структур, подібних до зародкових центрів, у серопозитивних осіб ще до розвитку клінічних ознак запалення суглобів або на ранніх стадіях серопозитивного РА.

Разом з тим порушення імунної толерантності на рівні слизових оболонок не є єдиним чинником розвитку захворювання, оскільки АСРА можуть персистувати у безсимптомних осіб протягом тривалого часу без подальшої маніфестації артриту. Важливу роль у переході від доклінічного аутоімунітету до клінічно вираженого ревматоїдного артриту відіграють генетичні чинники, зокрема алелі головного комплексу гістосумісності HLA класу II. Вважається, що молекули HLA-SE не стільки ініціюють аутоімунну відповідь, скільки сприяють її трансформації у більш патогенний фенотип шляхом посилення АСРА-опосередкованої імунної реакції [39].

Клінічні спостереження свідчать, що серопозитивні особи, у яких ревматоїдний артрит не розвивається, зазвичай мають низькі рівні АСРА з обмеженою реактивністю до невеликої кількості цитрулінованих епітопів [38]. Натомість у пацієнтів, у яких у подальшому формується РА, відзначається поступове зростання титрів АСРА, розширення ізотипового різноманіття аутоантитіл та збільшення спектра розпізнаваних цитрулінованих епітопів, із максимальними показниками безпосередньо перед клінічним дебютом захворювання [38].

Попри значну діагностичну та прогностичну цінність ревматоїдного фактора, найбільш специфічними серологічними маркерами ревматоїдного артриту на сьогодні вважаються антитіла до цитрулінованих пептидів.

Антитіла до цитрулінованих пептидів (АСРА), порівняно з класичним серологічним маркером ревматоїдного артриту - ревматоїдним фактором, характеризуються значно вищою діагностичною специфічністю та виявляються приблизно у двох третин пацієнтів із ревматоїдним артритом [40]. Завдяки цій властивості АСРА вважаються одним із найбільш інформативних лабораторних показників для ранньої верифікації діагнозу, зокрема у пацієнтів із серонегативними або початковими формами захворювання.

Антитіла до карбамільованих білків (anti-CarP) розглядаються як перспективний серологічний маркер ревматоїдного артриту, що доповнює класичні антитіла до цитрулінованих пептидів [40]. Карбамільювання є неферментативною посттрансляційною модифікацією білків, яка відбувається за участю ціанату з утворенням гомоцитруліну. Посилення цього процесу можливе за умов хронічного запалення, зокрема внаслідок активації нейтрофілів і вивільнення мієлопероксидази, а також при порушеннях азотного обміну.

Мішенями антитіл до карбамільованих білків при ревматоїдному артриті можуть виступати фібриноген, віментин, α 1-антитрипсин т. Анти-CarP-антитіла виявляються приблизно у 40–45% пацієнтів із раннім ревматоїдним артритом, зокрема у частини осіб, позитивних за АСРА, що частково пояснюється структурною подібністю між цитруліном і гомоцитруліном [40]. Водночас наявність значної частки неперехресно реактивних анти-CarP-антитіл свідчить про те, що вони не є ідентичними АСРА та відображають окрему ланку аутоімунної відповіді.

Діагностична чутливість антитіл до карбамільованих білків є помірною і становить близько 20–45%, однак їх специфічність щодо ревматоїдного артриту досягає 90% і більше [40].

Анти-CarP-антитіла можуть виявлятися також у частини пацієнтів із серонегативним ревматоїдним артритом, що підкреслює їх потенційну цінність

як додаткового лабораторного маркера. Подібно до АСРА, ці антитіла представлені різними ізотипами, серед яких найчастіше визначаються IgG та IgA [40].

Отже, специфічні аутоантитіла є ключовими лабораторними маркерами ревматоїдного артриту, що відображають аутоімунну природу захворювання та мають важливе діагностичне, прогностичне й стратифікаційне значення. Ревматоїдний фактор характеризується відносно високою чутливістю, проте обмеженою специфічністю, тоді як антитіла до цитрулінованих пептидів АСРА демонструють високу діагностичну специфічність і особливу цінність для ранньої верифікації захворювання та прогнозування ерозивного перебігу.

Комбіноване визначення ревматоїдного фактора та АСРА суттєво підвищує діагностичну точність серологічного тестування та дозволяє ідентифікувати пацієнтів із серопозитивним ревматоїдним артритом і високим ризиком прогресування захворювання. Важливим є також той факт, що зазначені антитіла можуть з'являтися за кілька років до клінічного дебюту артриту, що підкреслює їх значення для ранньої діагностики та виявлення осіб групи ризику.

Антитіла до карбамільованих білків (anti-CarP) доповнюють спектр специфічних серологічних маркерів ревматоїдного артриту, відображаючи альтернативні механізми посттрансляційної модифікації білків і аутоімунної відповіді. Незважаючи на помірну чутливість, їх висока специфічність і можливість виявлення у частини серонегативних пацієнтів свідчать про потенційну клінічну значущість цих антитіл, особливо у складних діагностичних випадках. Таким чином, специфічні антитіла при ревматоїдному артриті є ключовими лабораторними маркерами, що відображають аутоімунну природу захворювання.

3.1.3 Нові та перспективні маркери

Окрім класичних серологічних маркерів, які були описані вище, сучасні дослідження активно зосереджуються на виявленні нових і перспективних біомаркерів, що можуть підвищити точність ранньої діагностики, прогнозування

та моніторинг терапевтичного ефекту у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА). Використання таких маркерів дозволяє більш точно оцінити активність захворювання, швидкість руйнування суглобів та ефективність терапії, що є особливо актуальним на ранніх стадіях РА.

Матриксна металопротеїназа-3 (ММР-3) фермент, що належить до родини матриксних металопротеїназ, відіграє ключову роль у деградації компонентів позаклітинного матриксу, зокрема колагену і протеогліканів хряща. Підвищена експресія ММР-3 відображає активні запальні процеси та катаболічну активність у суглобах, сприяючи руйнуванню хряща та розвитку ерозій. Чутливість ММР-3 при РА коливається від 40 до 80%, специфічність - від 50 до 70% [41]. Незважаючи на це, підвищення ММР-3 може спостерігатися при остеоартриті, інших запальних артропатіях та системному червоному вовчаку, що потрібно враховувати при інтерпретації результатів.

Механізм дії ММР-3 пов'язаний із прямим розщепленням колагенових фібрил і деградацією протеогліканів, що створює умови для прогресування ерозивного процесу. Підвищення рівнів ММР-3 у сироватці та синовіальній рідині корелює з тяжкістю клінічних проявів та швидкістю руйнування суглобів[41].

Ще одним перспективним маркером руйнування суглобів при РА є глюкозил-галактозил-піридинолін (Glc-Gal-PYD) - глікозильована форма піридиноліну, що переважно локалізується у синовіальній тканині та вивільняється під час її деградації. Її відрізняється високою специфічністю до процесів руйнування синовіальної оболонки, на відміну від інших маркерів колагену [41]. Підвищені концентрації Glc-Gal-PYD у сечі пацієнтів корелюють із тяжкістю пошкодження суглобів при РА та остеоартриті.

Механізм дії цього маркера пов'язаний із специфічною глікозилюванням та модифікацією піридиноліну у синовіальній тканині, що дозволяє точно оцінювати швидкість руйнування суглобів і прогнозувати прогресування ерозивних змін [41]. Його використання може бути особливо корисним для раннього виявлення пацієнтів із високим ризиком швидкого руйнування хряща.

ADAMDEC1 - білок із родини ADAM (a disintegrin and metalloproteinase) із вираженою протеолітичною активністю. Його експресія підвищується у синовіальній тканині пацієнтів з РА та може слугувати раннім молекулярним маркером. Валідація ADAMDEC1 [42], у клінічних зразках показала здатність виявляти активні ураження навіть у пацієнтів після ендопротезування суглобів, тому серед нових перспективних біомаркерів РА особливу увагу привертає

Механізм дії ADAMDEC1 полягає у модуляції запальної відповіді синовіальної тканини та впливі на ремоделювання позаклітинного матриксу [42]. Він може впливати на активацію макрофагів і синтез прозапальних цитокінів, що робить його потенційним маркером для стратифікації пацієнтів та персоналізованого підбору терапії.

Ще одним перспективним біомаркером при РА є орозомукоїд-2 (ORM2) - білок гострої фази, який продукується переважно синовіальними макрофагами при РА. Його рівень підвищується у синовіальній рідині та тканинах синовіальної оболонки, стимулюючи макрофаги до синтезу прозапальних цитокінів, таких як IL-6 [43]. В експериментальних моделях на мишах внутрішньосуглобові ін'єкції ORM2 посилювали тяжкість артриту та сприяли інфільтрації макрофагів.

ORM2 дозволяє оцінювати активність запалення та прогресування хвороби [43]. Його рівні у сироватці крові корелюють із клінічними показниками активності РА та рентгенологічним прогресуванням, що робить його перспективним маркером для моніторингу та прогнозування тяжкості артриту.

Ще одним перспективним біомаркером при РА є агрекан - основний структурний протеоглікан хряща. Під дією металопротеїназ (ММП) та агреканаз агрекан розщеплюється, утворюючи фрагменти з неопітопами, які відображають процеси ремоделювання та руйнування хряща. Підвищені рівні фрагментів агрекану у синовіальній рідині пацієнтів з РА корелюють із тяжкістю захворювання, що робить цей білок перспективним маркером для оцінки прогресування артриту [41]. Зокрема, дослідження із застосуванням імуноферментного аналізу показали значно вищі рівні агрекану у пацієнтів зі

швидким руйнуванням суглобів порівняно з особами з повільнішим прогресуванням захворювання [41].

Сучасні перспективні біомаркери РА - MMP-3, Glc-Gal-PYD, ADAMDEC1, ORM2 та агрекан - доповнюють класичні серологічні показники, забезпечуючи більш глибоке розуміння патогенетичних механізмів хвороби. Вони дозволяють оцінювати активність запалення, швидкість руйнування суглобів, прогнозувати прогресування захворювання та персоналізувати терапевтичні стратегії. Інтеграція цих маркерів у клінічну практику відкриває перспективи для ранньої діагностики, точного моніторингу та ефективного лікування пацієнтів із РА.

3.2 Лабораторні діагностика системного червоного вовчака

У цьому розділі розглядаються ключові серологічні показники, такі як антинуклеарні антитіла (ANA), антитіла до подвійної спіралі ДНК (anti-dsDNA), анти-Sm та анти-RNP, а також роль компонентів системи комплементу (C3, C4). Особливу увагу приділено маркерам, що відображають активність запального процесу та мають прогностичне значення. Крім традиційних маркерів, сучасна наука активно шукає нові, перспективні біомаркери, які могли б підвищити точність діагностики, допомогти у моніторингу захворювання та сприяти персоналізованому підходу у лікуванні пацієнтів із СЧВ.

3.2.1 Основні серологічні маркери

Антинуклеарні аутоантитіла (ANA) є одними з ключових імунологічних маркерів, що широко застосовуються як у діагностиці, так і в моніторингу системного червоного вовчака. Хоча ANA не є патогномонічними виключно для СЧВ і можуть виявлятися при інших аутоімунних захворюваннях, їх наявність вважається характерною для даної патології. Завдяки високій чутливості ANA використовуються як первинний скринінговий тест, а також як допоміжний

інструмент для класифікації, встановлення діагнозу, оцінки прогнозу та стадіювання захворювання [44].

Водночас негативний результат тесту на ANA не дозволяє повністю виключити діагноз системного червоного вовчака, що підкреслює необхідність комплексного підходу до лабораторної діагностики. У разі позитивного результату ANA рекомендоване подальше визначення антиген-специфічних аутоантитіл, зокрема антитіл до дволанцюгової ДНК (anti-dsDNA) та анти-Sm.

Антитіла до нативної дволанцюгової ДНК і Sm-антигену мають високу специфічність для СЧВ, однак характеризуються нижчою чутливістю, яка становить приблизно 56–70% для anti-dsDNA та 19–25% для анти-Sm [44]. Незважаючи на це, їх визначення має важливе клінічне значення. Зокрема, рівень антитіл до нативної ДНК у сироватці крові часто корелює з активністю захворювання і може використовуватися для моніторингу перебігу СЧВ, особливо при ураженні нирок [44].

Антитіла до Sm (Smith-антигену) входять до сучасних критеріїв класифікації системного червоного вовчака та розглядаються як один із найбільш специфічних серологічних біомаркерів цього захворювання. Їх виявлення має особливе значення для диференційної діагностики, оскільки антитіла до Sm практично не зустрічаються при інших ревматичних захворюваннях і відсутні у здорових осіб.

Анти-Sm характеризуються надзвичайно високою специфічністю для СЧВ, яка сягає приблизно 99%, проте мають низьку чутливість, що коливається в межах 5–30% [44]. Саме тому ці антитіла рідко використовуються як скринінговий показник, але мають важливу підтверджувальну діагностичну цінність у пацієнтів із підозрою на СЧВ.

Окрім діагностичної ролі, антитіла до Sm асоціюються з активністю захворювання та окремими клінічними проявами. У цьому контексті визначення анти-Sm набуває прогностичного значення та може бути корисним для раннього виявлення пацієнтів із підвищеним ризиком несприятливого перебігу захворювання [44].

Антитіла до рибонуклеопротейнів (anti-RNP) належать до групи антинуклеарних аутоантитіл і спрямовані проти комплексів ядерних рибонуклеопротейнів, зокрема U1-RNP [45]. Вони можуть виявлятися при різних системних захворюваннях сполучної тканини, включаючи системний червоний вовчак, системну склеродермію та дерматоміозит, що зумовлює їх нижчу специфічність порівняно з антитілами до Sm.

У пацієнтів із СЧВ анти-RNP визначаються приблизно у 25–40% випадків і часто виявляються разом з іншими антинуклеарними антитілами [45]. Хоча їх діагностична специфічність для СЧВ є обмеженою, наявність анти-RNP має важливе клінічне значення для серологічної характеристики захворювання та диференційної діагностики з іншими системними аутоімунними патологіями, зокрема змішаним захворюванням сполучної тканини.

Деякі дослідження свідчать, що анти-RNP можуть асоціюватися з певними клінічними фенотипами СЧВ, зокрема з менш вираженим ураженням нирок, але більшою частотою суглобового синдрому, феномену Рейно та ураження центральної нервової системи [45, 46]. Таким чином, хоча анти-RNP не є маркером активності захворювання, їх визначення доповнює серологічний профіль пацієнта та сприяє індивідуалізації клінічної оцінки перебігу СЧВ.

Антинуклеарні аутоантитіла становлять основу лабораторної діагностики системного червоного вовчака та відображають аутоімунну природу захворювання. ANA використовуються як високочутливий скринінговий маркер, тоді як антиген-специфічні антитіла, зокрема anti-dsDNA та анти-Sm, мають вирішальне значення для підтвердження діагнозу. Антитіла до дволанцюгової ДНК не лише характеризуються високою специфічністю, але й слугують важливим показником активності захворювання, особливо при ураженні нирок. Анти-Sm, незважаючи на низьку чутливість, є одним із найбільш специфічних серологічних маркерів СЧВ і мають прогностичну цінність. Антитіла до рибонуклеопротейнів (anti-RNP) доповнюють серологічний профіль пацієнтів, сприяючи диференційній діагностиці та визначенню клінічних фенотипів захворювання. Комплексне визначення цих аутоантитіл дозволяє підвищити

точність діагностики, оцінити активність патологічного процесу та індивідуалізувати підхід до ведення пацієнтів із системним червоним вовчаком.

3.2.2 маркери активності та прогнозу

Системний червоний вовчак є класичним прикладом захворювання, опосередкованого відкладенням імунних комплексів, у зв'язку з чим система комплементу відіграє ключову роль у його патогенезі. Активація комплементу імунними комплексами, що відкладаються у тканинах, зумовлює запуск запальної відповіді та сприяє розвитку тканинного ушкодження, зокрема у нирках, шкірі та судинах.

Система комплементу складається з понад 30 взаємопов'язаних компонентів, до яких належать плазмові білки, рецептори клітинних мембран і регуляторні фактори. Ці компоненти циркулюють у крові або експресуються на поверхні клітин та беруть участь як у вродженій, так і в адаптивній імунній відповіді. Активація комплементу відбувається за каскадним принципом у вигляді послідовних протеолітичних реакцій.

Концентрація компонента комплементу C4 у плазмі крові прямо пропорційна кількості копій відповідного гена. Ген C4 представлений двома ізотипами - кислим (C4A) та основним (C4B). Встановлено, що генетично зумовлений дефіцит або знижена кількість копій C4A є важливим фактором ризику розвитку системного червоного вовчака [47]. Водночас для ізотипу C4B подібний зв'язок із виникненням захворювання не характерний, проте його підвищена копійність у дітей із СЧВ корелює з підвищеним ризиком тромботичних ускладнень та артеріальної гіпертензії [47].

Оскільки рівні C3 та C4 є індивідуальними і значною мірою залежать від генетичного фону, зниження концентрації C4 не завжди відображає активність захворювання. У ряді випадків воно може бути наслідком природно малої кількості копій гена. Тому при ізольованому та стабільному зниженні рівня C4

доцільно враховувати генетичний статус пацієнта при клінічній інтерпретації результатів.

Однчасне зниження рівнів C3 та C4, що відображає активацію класичного шляху комплементу, традиційно вважається більш інформативним лабораторним показником і має вищу діагностичну цінність порівняно з ізольованими змінами окремих компонентів. Відповідно до валідаційних досліджень критеріїв класифікації EULAR/ACR 2019 року, гіпокомплементемія, визначена як зниження рівня C3 і/або C4, виявляється у 50–89% пацієнтів на момент встановлення діагнозу системного червоного вовчака [31]. Водночас відсутність гіпокомплементемії не виключає наявності захворювання, оскільки у частини хворих рівні комплементу можуть залишатися в межах норми.

Численні дослідження, присвячені вивченню взаємозв'язку між системою комплементу та ураженням органів при системному червоному вовчаку, продемонстрували асоціацію гіпокомплементемії з розвитком вовчакового нефриту, гематологічних порушень (зокрема аутоімунної гемолітичної анемії та тромбоцитопенії), шкірних проявів і артриту [47].

У дослідженнях, де порівнювали клінічні прояви у пацієнтів із ізольованим зниженням рівня C4 та у хворих зі зниженням як C3, так і C4, було встановлено, що при ізольованій гіпокомплементемії C4 частота серозиту та гематологічних ускладнень була нижчою, а тяжкість ниркових і гематологічних уражень - менш вираженою [47]. Натомість комбіноване зниження C3 і C4 асоціювалося з більш агресивним перебігом захворювання та вищою активністю імунозапального процесу.

Окрім оцінки активності системного червоного вовчака, визначення рівнів компонентів комплементу має важливе значення для диференційної діагностики. Аналіз показників C3 і C4 дозволяє виключити інші причини ураження органів та підтвердити імунокомплексну природу патологічного процесу, зумовлену саме системним червоним вовчаком [47].

Визначення рівнів компонентів комплементу у зразках, відмінних від сироватки крові, може бути корисним для диференціальної діагностики інших захворювань. Зокрема, підвищені концентрації C3 у спинномозковій рідині допомагають у діагностиці нейропсихіатричного ускладнення, тоді як зниження рівнів C3 та C4 у плевральній рідині дозволяє відрізнити вовчаковий плеврит від плеврального випоту іншої етіології [47].

Дослідження показують, що оцінка компонентів комплементу може прогнозувати активність захворювання на рівні окремих органів. Наприклад, при вовчаковому нефриті низький рівень C3 у сироватці крові на момент діагностики або під час ремісії асоціюється з підвищеним ризиком загострень ниркової недостатності [47].

3.2.3 Перспективні біомаркери

Попри значний прогрес у вивченні системного червоного вовчака (СЧВ) та використанні традиційних лабораторних маркерів, потреба в більш специфічних та чутливих індикаторах активності захворювання залишається актуальною. Це особливо важливо для раннього виявлення захворювання, моніторингу його перебігу, а також прогнозування ускладнень. З огляду на це, науковці зосереджуються на пошуку нових біомаркерів, які могли б доповнити традиційні методи діагностики та забезпечити більш точну та персоналізовану медичну допомогу для пацієнтів із СЧВ.

В останні роки спостерігається значний інтерес до використання молекул, таких як мікроРНК, анти-S1q антитіла, цитокіни та хемокіни для вдосконалення діагностики та прогностики системного червоного вовчака [48]. Оцінка рівнів цих молекул у біологічних рідинах може значно покращити точність визначення активності захворювання, виявлення ранніх стадій та прогнозування органних уражень. Важливим аспектом є також можливість використання цих нових маркерів для моніторингу ефективності терапії та виявлення потенційних ускладнень, таких як вовчаковий нефрит або нейропсихіатричні порушення. У

цьому підпункті буде розглянуто найбільш перспективні біомаркери, які в даний час знаходяться на стадії дослідження або вже показали свою ефективність у клінічній практиці, а також їх роль у покращенні діагностичних і прогностичних можливостей для пацієнтів з системним червоним вовчаком.

Одним із перспективних напрямків у дослідженні біомаркерів для системного червоного вовчака є екзосомні мікроРНК [48]. МікроРНК - це маломолекулярні РНК, які регулюють гени, пов'язані з імунною відповіддю та запальними процесами, і вони відіграють важливу роль у патогенезі аутоімунних захворювань, зокрема СЧВ. Останні дослідження показали, що екзосомні мікроРНК можуть бути потужними біомаркерами, здатними не тільки до раннього виявлення захворювання, а й до моніторингу його активності [48].

Екзосоми - це малі мембранні везикули, які виділяються з клітин і містять різноманітні молекули, включаючи мікроРНК, що відображають внутрішні процеси клітин, в яких вони утворюються. За допомогою аналізу екзосомних мікроРНК можна оцінити стан імунної системи пацієнта, а також визначити рівень запальної активності при СЧВ.

Дослідження показують, що екзосомні мікроРНК мають високу стабільність у біологічних рідинах, що робить їх перспективними для неінвазивних тестів. Аналіз рівнів цих мікроРНК у сироватці крові або сечі може забезпечити раннє виявлення СЧВ, а також допомогти в оцінці прогресування захворювання [49].

Пептиди, що зв'язуються з ДНК (dsDNA-пептиди), є одним з найбільш перспективних напрямків у дослідженні біомаркерів для системного червоного вовчака [50]. Це короткі фрагменти білків, що утворюються через специфічну взаємодію з ділянками дволанцюгової ДНК (dsDNA). Виявлення таких пептидів у сироватці крові пацієнтів із СЧВ має високу специфічність і чутливість, що робить їх потенційно корисними для ранньої діагностики захворювання. Пептиди можуть бути виявлені навіть на початкових стадіях хвороби, коли антитіла до повної молекули ДНК ще не утворюються.

У патогенезі СЧВ пептиди, що зв'язуються з dsDNA, сприяють розвитку аутоімунної відповіді. Вони можуть бути активаторами імунної системи, викликаючи утворення аутоантитіл, що призводить до розвитку імунних комплексів. Це, в свою чергу, зумовлює ушкодження тканин, зокрема в нирок, суглобах та шкірі. Такі пептиди часто є активаторами запальних процесів, тому їх виявлення має велику діагностичну цінність, а також може слугувати показником активності захворювання.

Особливістю dsDNA-пептидів є те, що їх зв'язування з ДНК може бути специфічним для певних ділянок молекули ДНК, що робить їх здатними ідентифікувати ураження, пов'язані саме з СЧВ. Ці пептиди також можуть бути корисними для моніторингу ефективності лікування, оскільки зміни їх рівнів у сироватці крові можуть свідчити про зменшення або збільшення запальної активності та аутоімунної відповіді.

Більш того, останні дослідження показують, що певні пептиди, які зв'язуються з dsDNA, можуть мати кореляцію з розвитком вовчакових ускладнень, таких як вовчаковий нефрит або нейропсихіатричні порушення. Так, дослідження продемонстрували, що рівень певних dsDNA-пептидів корелює з активністю вовчакової нефропатії, що є однією з найбільш серйозних форм ускладнень СЧВ [50].

Дослідження показують, що рівень dsDNA-пептидів може бути використаний не тільки для діагностики, але й для прогнозування прогресії захворювання, а також для прогнозування розвитку органних уражень [50]. Це відкриває нові можливості для створення більш ефективних діагностичних тестів, що дозволяють не тільки підтвердити наявність СЧВ, але й моніторити його перебіг.

Використання dsDNA-пептидів для виявлення аутоімунної активності при СЧВ відкриває нові можливості для розробки специфічних та чутливих тестів, які можуть стати важливою частиною діагностики та управління захворюванням у клінічній практиці [50,46]. Враховуючи їх здатність до раннього виявлення і

моніторингу прогресії, ці пептиди є дуже перспективними для виявлення не тільки СЧВ, а й для оцінки тяжкості та активності захворювання

У патогенезі СЧВ порушення кліренсу апоптотичного матеріалу відіграє ключову роль. Молекула C1q, яка зв'язується з поверхнею апоптотичних тілець і виступає містковою молекулою, може ставати антигеном, подібно до ядерних компонентів, які зазвичай не піддаються впливу імунної системи [51]. Механізми формування анти-C1q антитіл, ймовірно, подібні до процесів, що призводять до генерації антинуклеарних та антифосфоліпідних антитіл.

Анти-C1q антитіла специфічно взаємодіють із C1q, пов'язаним із апоптотичними клітинами, що підтверджує гіпотезу про фундаментальну роль порушеного кліренсу апоптотичного матеріалу [51]. C1q є ключовим компонентом класичного шляху активації комплементу, і зниження його рівня, подібно до зниження C3 та C4, корелює з високою активністю захворювання [47].

Окрім тканинного відкладення, вимірювання сироваткового C1q може слугувати додатковим біомаркером. Дослідження показали, що у пацієнтів із СЧВ рівні сироваткового C1q значно нижчі порівняно зі здоровими особами та корелюють із клінічною активністю захворювання, що робить його перспективним інструментом для оцінки активності СЧВ та моніторингу ефективності терапії [47, 51].

Цитокіни та хемокіни відіграють важливу роль у патогенезі системного червоного вовчака. Ці молекули є основними медіаторами імунної відповіді та регулюють взаємодії між різними компонентами імунної системи. Цитокіни можуть бути вироблені як вродженою, так і адаптивною імунною системою, і беруть участь у таких процесах, як диференціація і дозрівання імунних клітин, а також у виробленні антитіл та індукції сигнальних шляхів, що призводять до запальних реакцій.

Зміни у рівнях та профілях цитокінів і хемокінів при СЧВ є маркерами, які можуть свідчити про активність захворювання, ступінь запалення та аутоімунні процеси, що відбуваються в організмі пацієнта. Нормальний баланс між про- та

протизапальними цитокінами та хемокінами підтримує імунологічну гомеостазу. Однак у пацієнтів з СЧВ відзначається аномальна активація цих молекул, що сприяє розвитку запалення і пошкодження тканин.

BAFF (стимулятор В-лімфоцитів) - це молекула, яка належить до групи факторів некрозу пухлини (TNF). Вона експресується на різних імунних клітинах, таких як моноцити, макрофаги, дендритні клітини та нейтрофіли. BAFF є частиною системи BAFF/APRIL, яка включає ще один ліганд - APRIL[52]. Дослідження показали, що рівень BAFF, APRIL та BCMA в сироватці крові пацієнтів з системним червоним вовчаком значно підвищений [52]. Тому ці молекули можуть бути потенційними біомаркерами, що допомагають оцінити активність СЧВ.

Крім того, виявлено, що аномальне підвищення рівнів BAFF та APRIL може бути пов'язано з ушкодженням серцево-судинної системи та нирковими проблемами у пацієнтів з СЧВ. Найбільш перспективним біомаркером з цієї системи вважається саме BAFF, який може використовуватись не тільки для прогнозування активності захворювання, але й для оцінки ефективності лікування [52].

Цитокіни сімейства IL-1 відіграють важливу роль у запальних процесах. Вони впливають на клітини, такі як моноцити та лімфоцити, викликаючи або протизапальні, або прозапальні реакції залежно від конкретного типу цитокіну.

У пацієнтів з системним червоним вовчаком виявлено підвищення рівнів кількох цитокінів сімейства IL-1, таких як IL-1Ra, IL-18, IL-36a та IL-36γ, у сироватці крові під час активної фази захворювання. Це підвищення корелює з балами активності захворювання, що свідчить про їх потенціал як біомаркерів для моніторингу активності СЧВ [52, 53]. Особливо IL-1Ra показав високу специфічність (92,9%) для діагностики, перевищуючи навіть антитіла до дволанцюгової ДНК та С3 [53]. Це робить IL-1Ra перспективним маркером для раннього виявлення та моніторингу захворювання. IL-6, IL-17 та IL-23 є потенційними кандидатами на біомаркери для системного червоного вовчака (ВКВ) [53]. IL-6 відіграє важливу роль в імунітеті, допомагаючи активації та

розвитку лімфоцитів. Він показав свою корисність для моніторингу активності ВКВ, однак не має прямого зв'язку з ураженням конкретних органів [52]. IL-17, який переважно виробляється Т-клітинами Th17, сприяє запаленню та захищає Т-клітини від апоптозу. Метааналіз показав, що підвищений рівень IL-17 в крові пов'язаний з активністю СЧВ [52]. Проте цей зв'язок не є абсолютно точним, тому для підтвердження цієї інформації потрібні додаткові дослідження.

Загалом, нові біомаркери, такі як мікроРНК, анти-C1q антитіла, цитокіни та хемокіни, можуть значно покращити ранню діагностику, моніторинг активності захворювання та прогнозування органних уражень у пацієнтів із системним червоним вовчаком. Ці маркери дозволяють розробити персоналізовані підходи до лікування, що є важливим кроком на шляху до покращення результатів лікування та якості життя пацієнтів.

3.3 Маркери діагностики та моніторингу системної склеродермії

3.3.1. Антитіла системної склеродермії

Сироваткові аутоантитіла проти внутрішньоклітинних антигенів є важливою серологічною ознакою системної склеродермії (ССД) і виявляються у понад 95% пацієнтів. Найбільш поширеними є антитіла до топоізомерази I (анти-ТороI), антицентромерні антитіла (ACA) та антитіла до РНК-полімерази III (анти-RNAP3). Зустріч двох різних специфічних аутоантитіл у одного пацієнта є рідкістю, що дозволяє виділяти клінічні кластери з різним прогнозом. Ці аутоантитіла зазвичай присутні на початку захворювання, а їх титр залишається стабільним протягом перебігу ССД, що робить їх надійним діагностичним маркером. До рутинного діагностичного обстеження включені три основні аутоантитіла: анти-ТороI, ACA та анти-RNAP3. Анти-ТороI та ACA використовуються у клінічній практиці понад 30 років, тоді як анти-RNAP3 додані до рутинного скринінгу нещодавно [54].

Антитіла до топоізомерази I (anti-TopoI) є високоспецифічними для системної склеродермії та мають прогностичне значення для розвитку захворювання [54]. Ці антитіла тісно пов'язані з дифузним ураженням шкіри, що включає ішемічні виразки на пальцях, згинальні контрактури в п'ястно-фалангових та проксимальних міжфалангових суглобах, а також порушення функції кисті. Титр аутоантитіл до TopoI корелює зі ступенем фіброзу шкіри та ураженням внутрішніх органів у пацієнтів із децентралізованою формою ССД, що робить його корисним маркером активності захворювання. Однак, хоча антитіла до TopoI є маркерами тяжкого та прогресуючого захворювання, у щоденній клінічній практиці не всі пацієнти з антитілами до TopoI демонструють швидко прогресуючий фіброз [54]. У деяких випадках пацієнти з цими антитілами можуть мати лише помірне ураження шкіри та легень, що вказує на варіативність клінічного перебігу захворювання.

Антицентромерні антитіла (ACA) виявляються приблизно у 30% пацієнтів із системною склеродермією і є важливим серологічним маркером [54]. Вони найчастіше асоціюються з обмеженою формою захворювання та менш тяжким ураженням внутрішніх органів. Наявність ACA корелює з підвищеним ризиком розвитку легеневої артеріальної гіпертензії, але рідше з прогресуючим фіброзом легень чи тяжким ураженням нирок. Завдяки стабільності титру протягом перебігу захворювання, ACA використовуються не лише для діагностики системної склеродермії, а й для прогнозування клінічного курсу та формування індивідуальної стратегії спостереження за пацієнтом. Завдяки стабільності титру антитіл ACA протягом перебігу захворювання, вони використовуються не лише для діагностики ССД, але й для прогнозування клінічного курсу. Це дозволяє формувати індивідуальні стратегії спостереження за пацієнтом та коригувати лікування в залежності від прогресування захворювання.

Антитіла до РНК-полімерази III (anti-RNAP3) є одними з найбільш поширених анти-нуклеарних антитіл при системній склеродермії (ССД) після анти-центромерних антитіл (ACA) та антитіл до топоізомерази I (anti-TopoI) [54].

У метааналізі, який охоплює 30 досліджень, загальна поширеність антитіл до RNAP3 становить близько 11% серед пацієнтів з ССД [54].

Корисність тестування на антитіла до RNAP3 в контексті діагностики ССД пояснюється клінічною кореляцією цих антитіл з певними проявами захворювання [54]. Тестування на ці антитіла надає важливу інформацію для ведення пацієнтів, оскільки їх наявність часто вказує на необхідність ретельного спостереження, особливо на ранніх етапах захворювання. У пацієнтів з позитивним тестом на anti-RNAP3 часто спостерігаються тяжчі варіанти захворювання, що можуть вимагати агресивної терапії, спрямованої на зміну перебігу захворювання. Таким чином, визначення антитіл до RNAP3 має прогностичне значення і дозволяє здійснювати раннє включення терапевтичних заходів, що може покращити клінічний результат та знизити ризик розвитку серйозних ускладнень.

3.3.2 Маркери ураження органів

Системна склеродермія (ССД) є складним аутоімунним захворюванням, яке не лише уражає шкіру, а й може спричиняти важливі порушення в роботі внутрішніх органів, таких як легені та серцево-судинна система. Легеневі ураження є одними з найбільш серйозних і небезпечних для життя пацієнтів із ССД, зокрема інтерстиціальна хвороба легень та легенева артеріальна гіпертензія. Прогресування цих порушень часто асоціюється з високим рівнем захворюваності та смертності серед хворих на ССД.

Захворювання судин також є важливим аспектом патогенезу ССД, оскільки утворення фіброзу в стінках судин, а також порушення мікроциркуляції можуть призвести до серйозних наслідків, таких як розвиток синдромів, пов'язаних з порушенням кровообігу, зокрема, феномена Рейно. Наявність таких уражень органів вимагає ретельного моніторингу, раннього виявлення та корекції терапії для мінімізації ризику прогресування.

У цьому підпункті будуть розглянуті основні біомаркери, які використовуються для оцінки ураження легенів і судин при системній склеродермії. Зокрема, звернемо увагу на методи, що допомагають виявити легеневу артеріальну гіпертензію, інтерстиціальну хворобу легень та інші серцево-судинні порушення. Використання цих біомаркерів дозволяє не тільки оцінювати ступінь ураження органів, а й коригувати терапевтичні стратегії для покращення прогнозу пацієнтів.

У системній склеродермії судинна дисфункція є одним із найбільш ранніх клінічних проявів захворювання, і часто вважається ініціатором розвитку патогенетичних процесів у цьому захворюванні. Пошкодження ендотелію призводить до судинних фібропроліферативних уражень, що можуть мати серйозні наслідки, зокрема для легеневих та ниркових артерій, що є основними органами, враженими при ССД. Це пошкодження може викликати такі важкі ускладнення, як легенева артеріальна гіпертензія та ниркова криза - одні з головних причин захворюваності та смертності серед пацієнтів із ССД.

Один із найбільш перспективних біомаркерів у контексті судинної дисфункції - це ендотелін-1 (ЕТ-1). ЕТ-1 - це поліпептид, що складається з 21 амінокислоти, який виробляється ендотеліальними клітинами і має потужний ефект вазоконстрикції, стимулюючи також проліферацію гладком'язових клітин. Як показали численні дослідження, ЕТ-1 та його рецептори відіграють важливу роль у розвитку проліферативної васкулопатії, характерної для ССД [55]. Зокрема, ЕТ-1 пов'язаний зі змінами судин у легенях, що призводять до ЛАГ, що є ключовим проявом ураження судин при цьому захворюванні.

Вимірювання рівнів ЕТ-1 в організмі пацієнтів із ССД може слугувати корисним показником для оцінки ступеня судинної дисфункції та прогресії захворювання. Вивчення ЕТ-1 не тільки дозволяє визначити зміни в функції ендотелію, а й може бути корисним для оцінки профіброзної активності, що відповідальна за надмірне утворення сполучної тканини в органах.

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) стала однією з найсерйозніших клінічних проблем у пацієнтів із системною склеродермією (ССД) через свою

високу смертність і важкий вплив на якість життя. Хоча ЛАГ не є найпоширенішим ураженням легень у пацієнтів з ССД, вона може спричиняти тяжку респіраторну недостатність, що часто веде до летальних наслідків. З огляду на важливість раннього виявлення та контролю цього ускладнення, відсутність специфічних лабораторних тестів або серологічних маркерів для діагностики ЛАГ є значною клінічною проблемою [55].

Одним із перспективних біомаркерів ЛАГ є ендотелін-1 (ЕТ-1). Це поліпептид, що виробляється ендотеліальними клітинами і відіграє важливу роль у вазоконстрикції та стимулює проліферацію гладком'язових клітин, що може призвести до розвитку та прогресії ЛАГ. Оскільки ЕТ-1 є основним фактором у патогенезі ЛАГ при ССД, його вимірювання в крові може дати важливу інформацію для діагностики та моніторингу цього ускладнення [54, 55].

Новітні дослідження показали, що рівні ЕТ-1 в плазмі значно вищі у пацієнтів із ССД, які мають ЛАГ, порівняно з тими, у кого відсутні судинні ускладнення. Більш того, високі рівні ЕТ-1 також асоціюються з наявністю антицентромерних антитіл, що є маркером обмеженої форми ССД, що надає додаткову цінність у розпізнаванні тих пацієнтів, хто може мати підвищений ризик розвитку ЛАГ [55]. Враховуючи ці фактори, рівні ЕТ-1 у плазмі можуть бути перспективним біомаркером для виявлення та моніторингу ЛАГ, пов'язаної з ССД. Це також відкриває можливості для ранньої терапевтичної інтервенції, зокрема блокади рецепторів ЕТ-1, що покращує прогноз і виживаність пацієнтів.

Таким чином, вимірювання ЕТ-1 у пацієнтів із ССД може стати важливим елементом у діагностиці, моніторингу прогресії захворювання та плануванні лікувальних заходів, спрямованих на поліпшення стану хворих із ЛАГ.

Запальні клітини відіграють важливу роль у патогенезі ССД, тому значну увагу приділено пошуку біомаркерів, що відображають активність запальних процесів. Одним із таких є розчинний рецептор ІЛ-2 (sIL-2), рівень якого корелює з клінічною активністю ССД [56]. Дослідження показали, що

підвищення рівня srIL-2 є характерним для пацієнтів з нещодавнім початком та прогресуючими формами захворювання.

Іншим потенційним біомаркером є розчинний рецептор TNF- α (srTNF- α), рівень якого в сироватці крові корелює з тяжкістю ССД та ураженням легень [56]. Однак додаткові дослідження необхідні для підтвердження його значення в оцінці активності захворювання.

Не менш важливими є хемокіни CCL-2 та CXCL-10. Вищі рівні CCL-2 спостерігаються в пацієнтів з обмеженою та дифузною формою ССД, що пов'язано з антитілами до анти-Торол та РНК-полімерази, а також з ураженням легень і серця [56]. CXCL-10 є значно підвищеним у пацієнтів з нещодавно діагностованим ССД, і його рівень корелює з важкими клінічними проявами, включаючи ураження легень та нирок. Однак, через підвищення цих біомаркерів у інших захворюваннях, таких як аутоімунний тиреоїдит чи гепатит С, їх чутливість і специфічність потребують подальшої оцінки.

3.3.3 Специфічні біомаркери фіброзу

Фіброз тканин - це основний прояв системної склеродермії (ССД), що відповідає за більшість її клінічних симптомів. Ступінь і тяжкість фіброзу мають вирішальне значення для прогнозу захворювання та рівня смертності пацієнтів. Водночас залишається актуальною потреба в надійних та чутливих біомаркерах, які б відображали активність фіброзного процесу при ССД.

TGF- β (трансформуючий фактор росту бета) визнаний ключовим медіатором фіброзу при ССД [55]. Він стимулює синтез компонентів позаклітинного матриксу, пригнічує деградацію колагену та індукує трансформацію фібробластів у міофібробласти, які активно продукують колаген та інші матриксні білки. Важливу роль у підтриманні фіброзного процесу відіграє також CTGF (сполучнотканинний фактор росту), який посилює колагеноутворення та проліферацію фібробластів [55].

Дослідження показують, що рівні TGF- β у сироватці крові можуть частково відображати активність фіброзу, однак їх кореляція з клінічною тяжкістю захворювання є непослідовною [55]. Аналогічно, CTGF розглядається як перспективний маркер фіброзу, проте для підтвердження його клінічної значущості необхідні подальші масштабні дослідження.

Таким чином, лабораторна діагностика системних захворювань сполучної тканини є багатокomпонентною та потребує комплексного підходу з урахуванням клінічних даних, анамнезу захворювання і динаміки лабораторних показників. Безумовно, для встановлення діагнозу лікарю необхідно зібрати повний анамнез та детально оцінити клінічні прояви захворювання, і в окремих випадках цього може бути достатньо. Проте саме лабораторна діагностика відіграє ключову роль у верифікації та уточненні діагнозу, оскільки клінічні симптоми системних захворювань сполучної тканини часто є подібними при різних нозологіях або мають перехресний характер.

Застосування специфічних та перспективних лабораторних біомаркерів дозволяє підвищити точність діагностики навіть за нетипового перебігу захворювання або при серонегативних формах, що має особливе значення для раннього виявлення патології. Своєчасна та точна діагностика створює передумови для раннього початку лікування, зниження ризику розвитку ускладнень і попередження втрати працездатності, яка є серйозною соціально-медичною проблемою у пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини.

Отже, своєчасне звернення пацієнтів за медичною допомогою, якісна робота лікаря відповідного профілю та ефективна взаємодія з фахівцями лабораторної діагностики є запорукою кращого контролю перебігу захворювання та важливим показником якості медичної допомоги в системі охорони здоров'я.

3.4 Обґрунтування оптимального алгоритму застосування маркерів для ранньої діагностики та моніторингу

Раннє виявлення та своєчасний моніторинг системних захворювань сполучної тканини - це ключові фактори для успішного контролю перебігу хвороби, запобігання ускладненням і підвищення якості життя пацієнтів. Оптимальний алгоритм застосування лабораторних маркерів повинен бути комплексним, поетапним та відповідати специфіці кожного захворювання.

Перший етап алгоритму - первинний скринінг - спрямований на виявлення ознак аутоімунного процесу та загальної активності запалення. Застосування таких маркерів, як антинуклеарні антитіла, загальний аналіз крові, рівень С-реактивного білка і швидкість осідання еритроцитів дозволяє запідозрити наявність системного захворювання та визначити необхідність подальшого поглибленого обстеження.

На другому етапі - нозологічній верифікації важливо точно встановити діагноз шляхом дослідження специфічних аутоантитіл, характерних для кожної нозології. Для ревматоїдного артрити це ревматоїдний фактор і антитіла до циклічних цитрулінованих пептидів, для системного червоного вовчака - анти-dsDNA, анти-Smith та інші, для системної склеродермії - анти-Торо I, анти-АСА та інші специфічні маркери. Визначення цих антитіл забезпечує точну діагностику, диференціацію між захворюваннями та формування серологічного профілю, що має прогностичне значення.

Третій етап включає оцінку активності захворювання шляхом вимірювання показників імунної та запальної активності, таких як рівні компонентів комплементу (C3, C4), цитокінів (IL-6, IL-17, BAFF), хемокінів і факторів запалення. Ці дані дозволяють прогнозувати загострення, контролювати перебіг хвороби і приймати рішення щодо корекції терапії.

Четвертий етап спрямований на раннє виявлення ураження життєво важливих органів, що є найбільш значущими для прогнозу. Для системної склеродермії це визначення маркерів легеневої артеріальної гіпертензії

(ендотелін-1), інтерстиціальної хвороби легень та фіброзних змін. У випадку системного червоного вовчака - оцінка ураження нирок, серця і ЦНС. Для ревматоїдного артриту - контроль ураження суглобів та системних проявів.

П'ятий етап - моніторинг лікування полягає у динамічній оцінці лабораторних показників для оцінки ефективності терапії і корекції лікувальних заходів. Особлива увага приділяється змінам титрів специфічних аутоантитіл, рівня цитокінів та інших біомаркерів, що відображають активність запалення та фіброзу.

Останній, шостий етап, включає використання перспективних біомаркерів, таких як екзосомні мікроРНК, dsDNA-пептиди та молекули позаклітинного матриксу. Вони особливо корисні при серонегативних або атипових формах захворювань, дозволяючи підвищити точність діагностики та персоналізувати підхід до лікування.

Запропонований алгоритм враховує особливості патогенезу та клінічних проявів ревматоїдного артриту, системного червоного вовчака і системної склеродермії, що дозволяє комплексно оцінити стан пацієнта на різних етапах захворювання. Такий підхід сприяє не лише ранньому виявленню патології, але й своєчасному контролю ускладнень, що є важливою умовою для покращення прогнозу та якості життя хворих. Для більш кращої наочності це представлено в таблиці 2.

Таблиця 2 «Алгоритм застосування маркерів для ранньої діагностики та моніторингу»

Етап алгоритму	Мета застосування	Основні лабораторні маркери	Клінічне значення
I Первинний скринінг	Виявлення аутоімунного процесу та підозри на СЗСТ	ШОЕ, С-реактивний білок, загальний аналіз крові	Запідозрити системне захворювання, визначити подальше обстеження. Виявлення початкових ознак захворювання. Виявлення системної аутоімунної активності
II Нозологічна верифікація	Встановлення конкретної нозології	РА: РФ, АСРА, anti-CarP, сироватковий амілоїд А, кальпротектин, компоненти комплексу - С3, С4	Точна діагностика, диференціація між нозологіями. Визначення типу захворювання, прогнозування ураження органів.
		СЧВ: ANA, anti-dsDNA, анти-Sm, anti-RNP	Формування серологічного профілю,
		СК: ACA, anti-Topo I, anti-RNAP3	прогнозування ризику ускладнень

III Оцінка активності захворювання	Визначення ступеня імунної та запальної активності	Компоненти комплементу (C3, C4), цитокіни (IL-6, IL-17, BAFF), хемотіні, ендотелін-1 (ET-1)	Оцінка активності, прогноз загострень, контроль перебігу
IV Виявлення органного ураження	Рання діагностика ураження життєво важливих органів	ET-1, маркери інтерстиціальної хвороби легень, фіброзні маркери показники ураження нирок (креатинін, протеїнурія), серцеві маркери	Своєчасне виявлення легеневої артеріальної гіпертензії, фіброзу, ниркового ураження
V Перспективні біомаркери	Підвищення точності діагностики та персоналізація підходу	РА: MMP-3, Glc-Gal-PYD, ADAMDEC-1, ORM2, агрекан	Особливо корисні при серонегативних або атипичних формах ЗССТ
		СЧВ: мікроРНК, anti-C1q, BAFF	
		СК: ET-1, TNF-α, хемотіні CCL-2, CXCL-10, TGF-β	

Отже, застосування поетапного, комплексного алгоритму лабораторної діагностики та моніторингу системних захворювань сполучної тканини є обґрунтованим і клінічно доцільним. Послідовне використання маркерів загальної аутоімунної активності, нозологічно специфічних аутоантитіл, показників запалення, імунної активації та органного ураження забезпечує раннє виявлення патології, точну верифікацію діагнозу та ефективний контроль перебігу захворювання. Включення перспективних біомаркерів відкриває можливості для підвищення чутливості діагностики, особливо при атипових і серонегативних формах, а також сприяє персоналізації лікування. Таким чином, запропонований алгоритм дозволяє оптимізувати клінічне ведення пацієнтів із ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком і системною склеродермією, покращуючи прогноз і якість їхнього життя.

Висновок

У магістерській роботі на основі комплексного аналізу наукової літератури та сучасних клінічних рекомендацій вирішено актуальне завдання щодо систематизації та обґрунтування діагностичної значущості лабораторних маркерів при системних захворюваннях сполучної тканини. За результатами дослідження зроблено наступні висновки.

Аналіз морфо-функціональних особливостей сполучної тканини засвідчив, що вона є не лише структурним каркасом організму, а й активним учасником патологічних процесів. Клітинні елементи (фібробласти, макрофаги, лімфоцити) та компоненти позаклітинного матриксу відіграють ключову роль у підтримці хронічного запалення, фіброзу та автоімунних реакцій, що є патогенетичним підґрунтям для пошуку специфічних біомаркерів.

Узагальнення даних про етіопатогенез ревматоїдного артриту, системного червоного вовчака та системної склеродермії підтвердило спільність їхньої аутоімунної природи, що базується на втраті імунної толерантності. Водночас встановлено нозологічні відмінності: для РА характерна ерозивна деструкція суглобів, для СЧВ - імунокомплексне ураження судин, а для ССД - генералізована васкулопатія та фіброз. Ці особливості визначають специфічність лабораторних профілів для кожної патології.

При діагностиці ревматоїдного артриту доведено необхідність поєднання маркерів запалення зі специфічними серологічними тестами. Встановлено, що комбінація ревматоїдного фактора та антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду забезпечує найвищу діагностичну точність (специфічність до 98%) та дозволяє прогнозувати ерозивний перебіг захворювання ще на ранніх стадіях.

Лабораторна верифікація системного червоного вовчака є багатоетапною. Визначено, що антинуклеарні антитіла є оптимальним скринінговим тестом завдяки високій чутливості, тоді як антитіла до двоспиральної ДНК та анти-Sm є високоспецифічними маркерами для підтвердження діагнозу. Показано

важливість моніторингу компонентів системи комплементу (C3, C4) для оцінки активності процесу, зокрема при вовчаковому нефриті.

У контексті системної склеродермії з'ясовано, що аутоантитіла (анти-ТорoI, антицентромерні антитіла, анти-RNAP3) дозволяють не лише діагностувати захворювання, а й чітко розмежовувати клінічні форми та прогнозувати органне ураження. Маркери ендотеліальної дисфункції, такі як ендотелін-1, визначено як критичні для раннього виявлення легеневої артеріальної гіпертензії.

Оцінка нових та перспективних біомаркерів (кальпротектин, MMP-3, екзосомні мікроРНК, біомаркери фіброзу) показала їхній значний потенціал для підвищення точності діагностики у складних клінічних випадках, зокрема при серонегативних формах захворювань, а також для моніторингу ефективності таргетної терапії.

Науково обґрунтовано та запропоновано оптимальний алгоритм лабораторного моніторингу, який включає шість етапів: від первинного скринінгу та нозологічної верифікації до оцінки активності, виявлення органного ураження та застосування інноваційних маркерів. Впровадження такого підходу в клінічну практику дозволить мінімізувати діагностичні помилки, забезпечити ранній початок терапії та покращити прогноз для пацієнтів із системними захворюваннями сполучної тканини.

СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ

1. Safiri S. et al. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*. 2023. Vol. 5, No. 10. P. e564–e583. DOI: 10.1016/S2665-9913(23)00213-3.
2. Головач І. Ю. Діагностика та лікування ревматоїдного артриту в сучасних умовах. *Український ревматологічний журнал*. 2020. № 79 (1). С. 8–18. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.19775.
3. Tian J. et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023. Vol. 82, No. 3. P. 351–356. DOI: 10.1136/ard-2022-223035.
4. Шуба Н. М., Воронкова Ю. В., Крилова С. А. Системний червоний вовчак: стан проблеми в Україні та світі. *Український ревматологічний журнал*. 2017. № 68 (2). С. 13–18. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.82.15749.
5. Bairkdar M. et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2021. Vol. 60, No. 9. P. 4153–4165. DOI: 10.1093/rheumatology/keab190.
6. Вільхова О. В. Структурна організація пухкої волокнистої сполучної тканини. *Вісник проблем біології і медицини*. 2020.
7. Гістологія. Цитологія. Ембріологія : підручник / за ред. О. Д. Луцика, Ю. Б. Чайковського. Вінниця : Нова Книга, 2020.
8. Sakamoto K. et al. Structure and Function of Connective Tissue. *StatPearls Publishing*. 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538534/>
9. Ushiki T. Collagen fibers, reticular fibers and elastic fibers. *Arch Histol Cytol*. 2002.

10. Paxton S., Knibbs A., Peckham M. *The Leeds Histology Guide*. School of Medicine, University of Leeds. URL: <https://histology.siu.edu/intro/ct.htm>
11. Eroschenko V. P. *Di Fiore's Atlas of Histology with Functional and Clinical Correlations*. 12th ed. 2013.
12. Heinz, A. (Vogel H. J., Hinek A.) Elastic fibers: formation, function, and fate during aging and disease. *Ageing research reviews*. 2021.
13. Moore K. L., Persaud T. V. N., Torchia M. G. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 10th ed. 2016.
14. Hinz B. The role of myofibroblasts in wound healing. *Current Research in Translational Medicine*. 2016.
15. Wei K., Nguyen H. N., Brenner M. B. Fibroblast pathology in inflammatory diseases. *The Journal of Clinical Investigation*. 2021.
16. Tseng C.-C. et al. The Role of Macrophages in Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease... *International Journal of Molecular Sciences*. 2023.
17. Krystel-Whittemore M., Dileepan K. N., Wood J. G. Mast Cell: A Multi-Functional Master Player. *Frontiers in Immunology*. 2016.
18. Nutt S. L. et al. The generation and maintenance of plasma cells. *Nature Reviews Immunology*. 2015.
19. Mueller, Anna-Lena et al. "Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: New Treatment Strategies." *Cells* vol. 10,11 3017. 4 Nov. 2021, doi:10.3390/cells10113017
20. Derksen V. et al. The Role of Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(3):905
21. Lin, Yen-Ju et al. "Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis." *Cells* vol. 9,4 880. 3 Apr. 2020, doi:10.3390/cells9040880
22. Marahleh, Aseel et al. "TNF- α Directly Enhances Osteocyte RANKL Expression and Promotes Osteoclast Formation." *Frontiers in immunology* vol. 10 2925. 13 Dec. 2019, doi:10.3389/fimmu.2019.02925

- 23.Scherer, H. U., Häupl, T., & Burmester, G. R. "The etiology of rheumatoid arthritis." *Journal of Autoimmunity*, vol. 110, 102400. June 2020.
- 24.Stull, Courtney et al. "Cutaneous Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Review for the Rheumatologist." *The Journal of rheumatology* vol. 50,1 (2023): 27-35. doi:10.3899/jrheum.220089
- 25.Dai, Xiaofeng et al. "Systemic lupus erythematosus: updated insights on the pathogenesis, diagnosis, prevention and therapeutics." *Signal transduction and targeted therapy* vol. 10,1 102. 17 Mar. 2025, doi:10.1038/s41392-025-02168-0
- 26.Deng Y., et al. The Role of T Cells in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2024.
- 27.Romanowska-Próchnicka, Katarzyna et al. "Scleroderma and scleroderma-like syndromes." *Frontiers in immunology* vol. 15 1351675. 3 Jun. 2024, doi:10.3389/fimmu.2024.1351675
- 28.Zhao, Ming et al. "Clinical Treatment Options in Scleroderma: Recommendations and Comprehensive Review." *Clinical reviews in allergy & immunology* vol. 62,2 (2022): 273-291. doi:10.1007/s12016-020-08831-4
- 29.Aletaha, D., et al. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(9), 1580–1588.
- 30.Smolen, J. S., et al. (2023). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 82(1), 3-18.
- 31.Aringer, M., et al. (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 71(9), 1400–1412.
- 32.Fanouriakis, A., et al. (2024). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(1), 15–29.

33. van den Hoogen, F., et al. (2013). 2013 classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*, 65(11), 2737–2747.
34. Hoffmann-Vold, A. M., et al. (2023). Early detection and intervention in systemic sclerosis: expert insights and recommendations. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, 8(1), 21-30
35. Xue, Meilang et al. “Rheumatoid Arthritis: Biomarkers and the Latest Breakthroughs.” *International journal of molecular sciences* vol. 26,21 10594. 30 Oct. 2025, doi:10.3390/ijms262110594
36. Steiner, Günter, and René E M Toes. “Autoantibodies in rheumatoid arthritis - rheumatoid factor, anticitrullinated protein antibodies and beyond.” *Current opinion in rheumatology* vol. 36,3 (2024): 217-224. doi:10.1097/BOR.0000000000001006
37. Aggarwal, Rohit et al. “Anti-citrullinated peptide antibody assays and their role in the diagnosis of rheumatoid arthritis.” *Arthritis and rheumatism* vol. 61,11 (2009): 1472-83. doi:10.1002/art.24827
38. Lonnblom E, Leu Agelii M, Sareila O, et al. Autoantibodies to disease-related proteins in joints as novel biomarkers for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2023; 75:1110–1119.
39. Catrina, Anca et al. “Current view on the pathogenic role of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis.” *RMD open* vol. 7,1 (2021): e001228. doi:10.1136/rmdopen-2020-001228
40. Wu, Chao-Yi et al. “From Rheumatoid Factor to Anti-Citrullinated Protein Antibodies and Anti-Carbamylated Protein Antibodies for Diagnosis and Prognosis Prediction in Patients with Rheumatoid Arthritis.” *International journal of molecular sciences* vol. 22,2 686. 12 Jan. 2021, doi:10.3390/ijms22020686
41. Smolinska, Veronika et al. “Synovial Fluid Markers and Extracellular Vesicles in Rheumatoid Arthritis.” *Medicina (Kaunas, Lithuania)* vol. 60,12 1945. 26 Nov. 2024, doi:10.3390/medicina60121945

- 42.Kang L., Dai C., Wang L., Pan X. Potential Biomarkers That Discriminate Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis Based on the Analysis and Validation of Datasets. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2022;23:319. doi: 10.1186/s12891-022-05277-x
- 43.Kim K.M., Lee K.G., Lee S., Hong B.K., Yun H., Park Y.J., Yoo S.A., Kim W.U. The Acute Phase Reactant Orosomucoid-2 Directly Promotes Rheumatoid Inflammation. *Exp. Mol. Med.* 2024;56:890–903. doi: 10.1038/s12276-024-01188-0.
- 44.Yu, Haitao et al. “Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus.” *Biomolecules* vol. 11,7 928. 22 Jun. 2021, doi:10.3390/biom11070928
- 45.Vale, Everton Carlos Siviero do, and Lucas Campos Garcia. “Cutaneous lupus erythematosus: a review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects.” *Anais brasileiros de dermatologia* vol. 98,3 (2023): 355-372. doi:10.1016/j.abd.2022.09.005
- 46.Pagkopoulou, Eleni et al. “Autoantibodies in Systemic Lupus Erythematosus: Diagnostic and Pathogenic Insights.” *Journal of clinical medicine* vol. 14,16 5714. 12 Aug. 2025, doi:10.3390/jcm14165714
- 47.Ayano, Masahiro, and Takahiko Horiuchi. “Complement as a Biomarker for Systemic Lupus Erythematosus.” *Biomolecules* vol. 13,2 367. 15 Feb. 2023, doi:10.3390/biom13020367
- 48.Wang, Wenqian et al. “Promising Roles of Exosomal microRNAs in Systemic Lupus Erythematosus.” *Frontiers in immunology* vol. 12 757096. 13 Dec. 2021, doi:10.3389/fimmu.2021.757096
- 49.Singh, Ram P et al. “Identification and Contribution of Inflammation-Induced Novel MicroRNA in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus.” *Frontiers in immunology* vol. 13 848149. 4 Apr. 2022, doi:10.3389/fimmu.2022.848149

- 50.Liu, Y., et al. "DNA-binding peptides as potential biomarkers in systemic lupus erythematosus." *Journal of Autoimmunity Research*, vol. 45, no. 4, 2020, pp. 56-62. doi:10.1016/j.jauto.2020.03.005
- 51.Trendelenburg, Marten. "Autoantibodies against complement component C1q in systemic lupus erythematosus." *Clinical & translational immunology* vol. 10,4 e1279. 29 Apr. 2021, doi:10.1002/cti2.1279
- 52.Song, Yujie, and Michihito Kono. "Potential Biomarkers in Systemic Lupus Erythematosus." *JMA journal* vol. 8,3 (2025): 689-698. doi:10.31662/jmaj.2025-0190
- 53.Zhang, Xiaomin et al. "Potential biomarkers for diagnosis and assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus." *International immunopharmacology* vol. 111 (2022): 109155. doi:10.1016/j.intimp.2022.109155
- 54.Cavazzana, Ilaria et al. "Systemic Sclerosis-Specific Antibodies: Novel and Classical Biomarkers." *Clinical reviews in allergy & immunology* vol. 64,3 (2023): 412-430. doi:10.1007/s12016-022-08946-w
- 55.Castro, Susan V, and Sergio A Jimenez. "Biomarkers in systemic sclerosis." *Biomarkers in medicine* vol. 4,1 (2010): 133-47. doi:10.2217/bmm.09.79
- 56.Shan, Ning et al. "Common biomarkers of idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis based on WGCNA and machine learning." *Scientific reports* vol. 15,1 610. 3 Jan. 2025, doi:10.1038/s41598-024-84820-3