

Лабораторные биомаркеры поражения сердца при системной склеродермии. Часть 1

Гарзанова Л.А., Ананьева Л.П., Конева О.А., Овсянникова О.Б.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Поражение сердца — одно из тяжелых проявлений системной склеродермии (ССД), которое варьируется от субклинических форм до опасных для жизни состояний, характеризуется плохим прогнозом и высокой смертностью. Кардиопатия при ССД может быть первичной и вторичной, связанной с сопутствующими заболеваниями. Поэтому важную роль играет своевременная диагностика первичного поражения сердца, в частности определение сывороточных биомаркеров.

В обзоре рассмотрены варианты лабораторных биомаркеров для выявления первичного поражения сердца при ССД, их вклад в раннюю диагностику и прогнозирование течения заболевания.

Ключевые слова: системная склеродермия; поражение сердца; биомаркеры.

Контакты: Людмила Александровна Гарзанова; lyuda-garzanova@yandex.ru

Для цитирования: Гарзанова ЛА, Ананьева ЛП, Конева ОА, Овсянникова ОБ. Лабораторные биомаркеры поражения сердца при системной склеродермии. Часть 1. Современная ревматология. 2026;20(2):7–12. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-2-7-12>

Laboratory biomarkers of cardiac involvement in systemic sclerosis. Part 1

Garzanova L.A., Ananyeva L.P., Koneva O.A., Ovsyannikova O.B.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Cardiac involvement is one of the severe manifestations of systemic sclerosis (SSc), ranging from subclinical forms to life-threatening conditions, and is characterized by poor prognosis and high mortality. Cardiopathy in SSc may be primary or secondary, associated with comorbid conditions. Therefore, timely diagnosis of primary cardiac involvement is of particular importance, including the assessment of serum biomarkers.

This review discusses laboratory biomarkers for the detection of primary cardiac involvement in SSc, their role in early diagnosis, and their value in predicting disease course.

Keywords: systemic sclerosis; cardiac involvement; biomarkers.

Contact: Lyudmila Aleksandrovna Garzanova; lyuda-garzanova@yandex.ru

For citation: Garzanova LA, Ananyeva LP, Koneva OA, Ovsyannikova OB. Laboratory biomarkers of cardiac involvement in systemic sclerosis. Part 1. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(2):7–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-2-7-12>

Системная склеродермия (ССД) — аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием воспаления, генерализованного фиброза и васкулопатии [1]. Поражение сердца является одной из частых манифестаций ССД, может быть первичным или вторичным по отношению к другим висцеральным проявлениям, таким как интерстициальное поражение легких (ИПЛ), легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), склеродермический почечный криз (СПК) и др. [2]. Хотя у ряда больных кардиопатия протекает бессимптомно, у них отмечаются плохой прогноз и высокая смертность [3, 4]. В исследовании, проведенном на крупнейшей европейской базе данных, было установлено, что 12% смертей у больных ССД были связаны с первичным поражением сердца [5].

Патогенез ССД до конца не изучен, но, вероятнее всего, первичное поражение сердца обусловлено рецидивирующими эпизодами ишемии-реперфузии, возникающими в результате нарушения микроциркуляции, что приводит к развитию фиброза, который может затрагивать все структуры сердца

[6, 7]. Клинические проявления кардиопатии при ССД включают одышку, нарушения ритма и проводимости сердца, боль в груди, сердечную недостаточность со снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и диастолическую дисфункцию [8, 9]. Под первичным поражением сердца при ССД понимают нарушения функции сердца, преимущественно связанные с основным заболеванием, а не с другими причинами и/или осложнениями, такими как неспецифические для ССД ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, лекарственная токсичность, другая кардиомиопатия, обусловленная патологией клапанов и/или внесердечными проявлениями (ЛАГ, ИПЛ, поражение почек) [9].

Одной из проблем является отсутствие достоверных методов для выявления пациентов с высоким риском прогрессирования ССД и развития тяжелого поражения внутренних органов. В некоторых случаях для диагностики проявлений заболевания используются биомаркеры, которые определяются

как физиологический параметр или биологическая макромолекула, могут быть объективно измерены и служить индикатором нормального состояния или патологических изменений [10]. Ценность биомаркеров состоит в том, что их исследование требует меньших временных и финансовых затрат по сравнению с некоторыми инструментальными методами, позволяет прогнозировать осложнения и проводить своевременную коррекцию терапии. Однако данные о целесообразности определения сывороточных биомаркеров при ССД ограничены.

В статье рассмотрены варианты лабораторных биомаркеров первичного поражения сердца при ССД и их роль в ранней диагностике и прогнозировании течения заболевания.

При ССД в сыворотке крови выявляется ряд специфических аутоантител: антицентромерные антитела (АЦА), антитела к топоизомеразе I (анти-топо-1), антитела к РНК-полимеразе III (анти-РНКIII), которые включены в классификационные критерии заболевания, а также другие антитела, имеющие прогностическое значение [11–13]. В нескольких исследованиях была показана связь между анти-топо-1, антителами к рибонуклеопротеину U3 (анти-U3-РНП) и поражением сердца. Анти-топо-1 высокоспецифичны для ССД, встречаются у 30–39% пациентов и ассоциируются с ее диффузной формой и тяжелым течением [14]. Анти-U3-РНП обнаруживаются у 5–20% пациентов с ССД, чаще всего при изолированной ЛАГ, ИПЛ и миопатии [15].

В исследовании, включившем 1325 пациентов с ССД, изучены наличие АЦА, анти-топо-1, анти-РНКIII, анти-U3-РНП и антител к РМ/ScI и их связь с течением заболевания и развитием висцеритов [16]. Было отмечено, что пациенты с диффузной формой и наличием анти-топо-1 по сравнению с больными с лимитированной формой характеризовались большей частотой кардиопатии, ассоциированной с ССД (12,9 и 4,9% соответственно), и более низкой выживаемостью в течение 20 лет (32,4 и 65,3% соответственно). У пациентов, положительных по анти-U3-РНП, выявлена высокая частота ЛАГ (33,8%) и поражения сердца (13,2%). Таким образом, анти-топо-1 и анти-U3-РНП были связаны с развитием поражения сердца, что установлено и в более ранних работах [17, 18]. G.D. Kerpeke и соавт. [19] отмечают, что больные ССД с анти-U3-РНП характеризовались более высокой частотой диффузной формы заболевания, риском развития СПК и более выраженным поражением сердца. В 2014 г. были описаны аутоантитела к комплексу RuvBL1/2 (анти-RuvBL1/2), который участвует во многих важных клеточных процессах, таких как транскрипция и репарация ДНК [20]. Анти-RuvBL1/2 представляют собой новый класс антител высокоспецифичных для ССД. Частота их обнаружения в исследованной популяции оказалась невысока (около 1–2%) и ассоциировалась с перекрестным синдромом ССД и миоэкта, как и позитивность по антителам к РМ/ScI и Ku. Однако у пациентов, имевших анти-RuvBL1/2, выявлялось более частое поражение сердца и желудочно-кишечного тракта, чем у больных с антителами к РМ/ScI или Ku [20, 21]. У пациентов с анти-RuvBL1/2 описаны разные варианты поражения сердца (нарушение ритма, блокада ножек пучка Гиса, ишемические нарушения и сердечная недостаточность), в то время как ЛАГ и тяжелая почечная недостаточность встречались гораздо реже. В большинстве описанных к настоящему моменту случаев — в 47 (92%) из 51 — анти-RuvBL1/2

были единственным вариантом аутоантител, хотя у нескольких больных выявлялся перекрест с другими аутоантителами (анти-РНК III, антитела к Ku и Th/To) [22]. Таким образом, обнаружение анти-RuvBL1/2 требует дальнейшего изучения и, возможно, внесет вклад в раннюю диагностику поражения сердца при ССД.

Недавно появились данные о выявлении антикардиальных антител при ССД. Антикардиальные антитела включают ряд аутоантител, направленных против антигенов, которые экспрессируются только в тканях сердца [23]. Антитела к сердечной мускулатуре (anti-heart autoantibodies, АНА) и антитела к вставочным дискам (anti-intercalated disk autoantibodies, AIDA) являются органоспецифичными ранними маркерами изолированного аутоиммунного миокардита. Они выявляются у пациентов с бессимптомным течением и риском прогрессирования заболевания, но очень редко встречаются при неиммунноопосредованных заболеваниях сердца (ИБС и др.) или у здоровых лиц [24–26]. АНА направлены против тяжелых цепей α - и β -миозина, а AIDA — против еще неизвестных аутоантигенов. Эти маркеры обнаруживаются у 60–80% пациентов с аутоиммунным миокардитом и воспалительной кардиомиопатией, подтвержденными данными биопсии, и при клинических проявлениях миокардита, возникшего на фоне новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 [24–27].

A.L.P. Caforio и соавт. [28] исследовали АНА и AIDA у пациентов с ССД и клиническими признаками поражения сердца (n=116) в сравнении с контрольной группой, включавшей пациентов с ИБС (n=141), другими невоспалительными заболеваниями сердца (n=160) и здоровых доноров (n=270). Частота АНА была значимо выше при ССД (у 57 из 116 пациентов, 49%), чем при ИБС (у 2 из 141, 1%), других невоспалительных заболеваниях сердца (у 2 из 160, 1%) или у здоровых доноров (у 7 из 270, 2,5%), $p<0,00001$ для всех сравнений. АНА статистически значимо ассоциировались с эпизодами боли в груди ($p=0,026$), более высокими уровнями тропонина I ($p=0,006$), AIDA ($p<0,001$) и с отеком перикарда по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца ($p=0,053$). При дальнейшем наблюдении, продолжавшемся в среднем 43 ± 28 мес, частота летальных исходов у пациентов, позитивных по АНА, была значимо выше, чем у негативных по этим антителам больных (соответственно 8,9 и 0%; $p=0,021$), а у 15 пациентов отмечались осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. С прогностической точки зрения позитивность по АНА была связана с уменьшением выживаемости независимо от наличия сердечной недостаточности, в то время как AIDA не имели какой-либо значимой связи с прогнозом. Таким образом, достаточно высокая частота выявления АНА и AIDA при ССД может указывать на потенциально высокую частоту недиагностированных малосимптомных случаев поражения сердца. Тем не менее антикардиальные антитела пока не включены в скрининг из-за ограниченной доступности лабораторных наборов и малочисленности данных об их клинической значимости, поэтому требуются дальнейшие исследования.

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и его N-концевой предшественник (NT-proBNP) — вазоактивный гормон, который продуцируется кардиомиоцитами в ответ на чрезмерное растяжение клеток миокарда, вызванное перегрузкой сердца объемом крови. NT-proBNP имеет длительный период полураспада, и его уровень в сыворотке

крови примерно в 6 раз выше, чем концентрация BNP, поэтому он более удобен для использования в клинической практике [29]. В кардиологии BNP и NT-proBNP уже длительное время применяются для оценки сердечной недостаточности и дисфункции ЛЖ [30]. При ССД NT-proBNP был включен в несколько алгоритмов скрининга и методов стратификации риска ЛАГ [29, 31]. Однако оценка уровня NT-proBNP может быть важным тестом для неинвазивного скрининга не только ЛАГ, но и первичного поражения сердца у пациентов с ССД. В ряде исследований отмечена связь склеродермической кардиопатии и высокого уровня NT-proBNP, что проявлялось в виде большей частоты выявления систолической дисфункции желудочков, изменений на электрокардиограмме, включая нарушения ритма и проводимости сердца, и неблагоприятного исхода в целом [29, 32, 33].

В исследованиях ряда авторов уровень NT-proBNP в сыворотке при ССД был значительно повышен, особенно у пациентов с поражением сердца, и коррелировал с признаками перегрузки правого желудочка и снижением ФВ ЛЖ по данным эхокардиографии [34, 35]. В проспективном многоцентровом исследовании Y. Allanore и соавт. [36], включавшем 523 пациента с ССД, NT-proBNP при пороговом значении в 125 нг/л являлся независимым предиктором смертности в течение 3 лет с чувствительностью 78,1% и специфичностью 97,6% ($p=0,006$). Медиана уровня NT-proBNP составила 203 [129–514] нг/л у пациентов, умерших в течение 3 лет, и 88 [47–167] нг/л у выживших ($p<0,001$). В проспективном исследовании R.B. Dumitru и соавт. [37] участвовали 74 пациента с ССД, медиана длительности наблюдения составила 22 [15; 54] мес. При уровне NT-proBNP >125 пг/мл вероятность

развития сердечно-сосудистой патологии (миокардита, систолической дисфункции, нарушений ритма и др.) оказалась значительно выше, чем у пациентов с нормальными значениями этого показателя ($p=0,035$). По данным S. Bosello и соавт. [33], которые обследовали 245 пациентов, при ССД уровень NT-proBNP был значительно выше, чем у здоровых лиц (контрольная группа). Концентрация NT-proBNP >125 пг/мл отмечалась у 31,8% из них, независимо от наличия факторов сердечно-сосудистого риска и ЛАГ. У пациентов с повышенным уровнем NT-proBNP были выявлены более низкая ФВ ЛЖ и более высокая частота блокады правой ножки пучка Гиса, чем при нормальных значениях этого параметра. Период наблюдения в среднем составил около 43 мес, при оценке выживаемости у пациентов с повышением содержания NT-proBNP была отмечена более высокая смертность вследствие развития внезапной сердечной смерти или прогрессирования сердечной недостаточности. В 2017 г. в консенсусе, опубликованном Британской группой по изучению ССД, было предложено исходное измерение содержания NT-proBNP при установлении диагноза и его ежегодный мониторинг у бессимптомных пациентов [38].

Еще одним многообещающим маркером является цистатин С, представляющий собой низкомолекулярный ингибитор цистеиновой протеазы, который фильтруется почечными клубочками и не реабсорбируется [39, 40]. В настоящее время цистатин С активно используется как показатель хронической болезни почек, когда концентрация креатинина сыворотки остается в пределах нормы [41]. Уровень цистатина С не зависит от мышечной массы и состава тела, что может быть особенно актуальным у пациентов с ССД [42, 43]. Цистатин С ассоциирован с сердечной недо-

Лабораторные биомаркеры, ассоциированные с поражением сердца при ССД Laboratory biomarkers associated with cardiac involvement in SSC

Биомаркер	Клиническая значимость	Число пациентов	Источник
Анти-топо-1	Высокая частота поражения сердца	1325	S.I. Nihtyanova и соавт., 2020 [16]
Анти-U3-РНП	Высокая частота ЛАГ и поражения сердца	1325	S.I. Nihtyanova и соавт., 2020 [16]
	Тяжелое поражение сердца	106	G.D. Keppeke и соавт., 2022 [19]
Анти-RuvBL1/2	Высокая частота поражения сердца	316	K. Kaji и соавт., 2014 [20]
Антикардиальные антитела (АНА и АИДА)	Повышение уровня тропонина I, боль в груди, отек перикарда по данным МРТ сердца, высокая частота осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, повышение смертности	116	A.L.P. Caforio и соавт., 2021 [28]
NT-proBNP	Увеличение смертности	523	Y. Allanore и соавт., 2016 [36]
	Увеличение вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений (миокардит, систолическая дисфункция, нарушения ритма сердца)	74	R.B. Dumitru и соавт., 2021 [37]
	Снижение ФВ ЛЖ, высокая частота блокады правой ножки пучка Гиса, высокая смертность	245	S. Bosello и соавт., 2019 [33]
	Нарушения ритма сердца, увеличение смертности	675	M. Jha и соавт., 2022 [45]
	Дисфункция правого желудочка, снижение ФВ ЛЖ	111	M. Ciurzynski и соавт., 2014 [34]
	Высокая частота поражения сердца (диастолическая дисфункция, выпот в перикарде, нарушения ритма и проводимости)	65	S. Barsotti и соавт., 2017 [46]
Цистатин С	Правожелудочковая сердечная недостаточность	50	O. Akkus и соавт., 2016 [44]

статочностью и выживаемостью при сердечно-сосудистых заболеваниях, его содержание повышается при гипертрофии желудочков, диастолической дисфункции [40]. О. Akkus и соавт. [44] исследовали уровни цистатина С и NT-proBNP у 50 пациентов с ССД без ЛАГ и у 44 здоровых лиц. При ССД уровни цистатина С и NT-proBNP были значительно выше, чем в контрольной группе, положительно коррелировали с возрастом, толщиной межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, систолическим давлением в легочной артерии, пиковой скоростью позднего диастолического наполнения и скоростью трикуспидальной регургитации. Цистатин С может использоваться в качестве скринингового биомаркера как для выявления нормальной или умеренной почечной функции, так и для ранней диагностики правожелудочковой сердечной недостаточности у пациентов с ССД. Для долгосрочного прогноза более ценным может быть комбинированный анализ NT-proBNP и цистатина С, чем использование только одного из этих маркеров.

Первичное поражение сердца при ССД опасно длительным бессимптомным течением и вследствие этого плохим прогнозом, являясь одной из основных причин смерти у таких пациентов. Поэтому так важны биомаркеры, которые могут быть полезны для ранней диагностики склеродермической кардиопатии и своевременного назначения терапии.

В таблице представлена обобщенная информация о биомаркерах и их связи с поражением сердца при ССД.

Таким образом, специфические аутоантитела, такие как анти-топо-1 и анти-U3-RNP, доступны для определения в клинической практике и могут использоваться для прогнозирования развития поражения сердца и более пристального мониторингирования данной категории пациентов с расширенным инструментальным обследованием, включая МРТ сердца. Перспективным выглядит и определение антикардиальных антител для диагностики малосимптомного миокардита при ССД. NT-proBNP может быть важным и доступным инструментом неинвазивного скрининга поражения сердца при ССД, так как повышение этого маркера отмечается при диастолической дисфункции, снижении ФВ ЛЖ, выпоте в перикарде, нарушениях ритма и проводимости. Цистатин С также может применяться в качестве скринингового биомаркера для раннего выявления правожелудочковой сердечной недостаточности. К сожалению, NT-proBNP и цистатин С неспецифичны для ССД и выявляются при ряде сопутствующих заболеваний (ИБС, сердечная, почечная недостаточность, ЛАГ). Поэтому необходим дальнейший поиск более чувствительных и специфичных биомаркеров для прогнозирования течения заболевания, его осложнений и выбора тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Volkmann ER, Andreasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023 Jan 28; 401(10373):304-318. doi:10.1016/S0140-6736(22)01692-0.
2. Bournia VK, Tountas C, Protogerou AD, et al. Update on assessment and management of primary cardiac involvement in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2018 Feb;3(1):53-65. doi:10.1177/2397198317747441.
3. Moore DF, Steen VD. Overall mortality. *J Scleroderma Relat Disord*. 2021 Feb;6(1):3-10. doi:10.1177/2397198320924873.
4. Guedon AF, Carrat F, Mouthon L, et al. Heart and systemic sclerosis-findings from a national cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Dec 1;63(12):3380-3389. doi: 10.1093/rheumatology/kead599.
5. Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov; 76(11):1897-1905. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211448.
6. Pinter T, Faludi R, Magyari B, et al. Mechanism of coronary flow reserve reduction in systemic sclerosis: insight from intracoronary pressure wire studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Apr;50(4):781-8. doi: 10.1093/rheumatology/keq402.
7. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jun;48 Suppl 3:iii45-8. doi:10.1093/rheumatology/kep110.
8. Bruni C, Ross L. Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the heart of the matter. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021 Sep;35(3):101668. doi:10.1016/j.berh.2021.101668.
9. Bruni C, Buch MH, Furst DE, et al. Primary systemic sclerosis heart involvement: A systematic literature review and preliminary data-driven, consensus-based WSF/HFA definition. *J Scleroderma Relat Disord*. 2022 Feb; 7(1):24-32. doi:10.1177/23971983211053246.
10. Wermuth PJ, Piera-Velazquez S, Rosenbloom J, Jimenez SA. Existing and novel biomarkers for precision medicine in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Jul; 14(7):421-432. doi:10.1038/s41584-018-0021-9.
11. Leclair V, D'Aoust J, Gyger G, et al. Canadian Inflammatory Myopathy Study Group. Autoantibody profiles delineate distinct subsets of scleromyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Mar;61(3):1148-1157. doi:10.1093/rheumatology/keab492.
12. Ананьева ЛП, Александрова ЕН Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86-99. Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic sclerosis: spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(1):86-99. (In Russ.).
13. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov; 72(11):1747-55. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204424.
14. Cavazzana I, Vojinovic T, Airo' P, et al. Systemic Sclerosis-Specific Antibodies: Novel and Classical Biomarkers. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Jun;64(3):412-430. doi:10.1007/s12016-022-08946-w.
15. Mahler M, Hudson M, Bentow C, et al. Autoantibodies to stratify systemic sclerosis patients into clinically actionable subsets. *Autoimmun Rev*. 2020 Aug;19(8):102583. doi:10.1016/j.autrev.2020.102583.
16. Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, et al. Using Autoantibodies and Cutaneous Subset to Develop Outcome-Based Disease Classification in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Mar;72(3):465-476. doi:10.1002/art.411153.
17. Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, et al. Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr;60(4):1112-8. doi: 10.1002/art.24409.
18. Tormey VJ, Bunn CC, Denton CP, Black CM. Anti-fibrillarin antibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Oct;40(10):1157-62. doi:10.1093/rheumatology/40.10.1157.
19. Keppeke GD, Satoh M, Kayser C, et al.

- A cell-based assay for detection of anti-fibrillar autoantibodies with performance equivalent to immunoprecipitation. *Front Immunol.* 2022 Sep;13:1011110. doi:10.3389/fimmu.2022.1011110.
20. Kaji K, Fertig N, Medsger TA Jr, et al. Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: a novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Apr;66(4):575-84. doi:10.1002/acr.22163.
21. Pauling JD, Salazar G, Hui Lu, et al. Presence of anti-eukaryotic initiation factor-2B, anti-RuvBL1/2 and anti-synthetase antibodies in patients with anti-nuclear antibody negative systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Apr;57(4):712-717. doi:10.1093/rheumatology/kex458.
22. Di Pietro L, Chiccoli F, Salvati L, et al. Anti-RuvBL1/2 Autoantibodies Detection in a Patient with Overlap Systemic Sclerosis and Polymyositis. *Antibodies (Basel)*. 2023 Feb;12(1):13. doi:10.3390/antib12010013.
23. Caforio AL, Tona F, Bottaro S, et al. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity*. 2008 Feb;41(1):35-45. doi:10.1080/08916930701619235.
24. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(33):2636-48, 2648a-2648d. doi: 10.1093/eurheartj/ehd210.
25. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(11):1326-33. doi:10.1093/eurheartj/ehm076.
26. Peretto G, Sala S, De Luca G, et al. Immunosuppressive Therapy and Risk Stratification of Patients With Myocarditis Presenting With Ventricular Arrhythmias. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020 Oct;6(10):1221-1234. doi:10.1016/j.jacep.2020.05.013.
27. Blagova O, Varionchik N, Zaidenov V, et al. Anti-heart antibodies levels and their correlation with clinical symptoms and outcomes in patients with confirmed or suspected diagnosis COVID-19. *Eur J Immunol*. 2021 Apr;51(4):893-902. doi:10.1002/eji.202048930.
28. Caforio ALP, De Luca G, Baritussio A, et al. Serum Organ-Specific Anti-Heart and Anti-Intercalated Disk Autoantibodies as New Autoimmune Markers of Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis: Frequency, Clinical and Prognostic Correlates. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Nov;11(11):2165. doi:10.3390/diagnostics11112165.
29. Lewis RA, Durrington C, Condliffe R, Kiely DG. BNP/NT-proBNP in pulmonary arterial hypertension: time for point-of-care testing? *Eur Respir Rev*. 2020 May;29(156):200009. doi:10.1183/16000617.0009-2020.
30. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Apr;97(8):4239-44. doi: 10.1073/pnas.070371497.
31. Thakkar V, Stevens WM, Prior D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jun;14(3):R143. doi:10.1186/ar3876.
32. Ross L, Moxey J, Nikpour M. Are troponin and B-type natriuretic peptides useful biomarkers for the diagnosis of systemic sclerosis heart involvement? A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Feb;51(1):299-309. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.10.016.
33. Bosello S, De Luca G, Berardi G, et al. Cardiac troponin T and NT-proBNP as diagnostic and prognostic biomarkers of primary cardiac involvement and disease severity in systemic sclerosis: A prospective study. *Eur J Intern Med*. 2019 Feb;60:46-53. doi:10.1016/j.ejim.2018.10.013.
34. Ciurzynski M, Bienias P, Irzyk K, et al. Serum endothelin-1 and NT-proBNP, but not ADMA, endoglin and TIMP-1 levels, reflect impaired right ventricular function in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2014 Jan;33(1):83-9. doi:10.1007/s10067-013-2354-8.
35. Chighizola C, Meroni PL, Schreiber BE, et al. Role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting clinically significant cardiac involvement in systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Mar-Apr;30(2 Suppl 71):S81-5.
36. Allanore Y, Komocsi A, Vettori S, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a strong predictor of mortality in systemic sclerosis. *Int J Cardiol*. 2016 Nov;223:385-389. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.246.
37. Dumitru RB, Bissell LA, Erhayiem B, et al. Cardiovascular outcomes in systemic sclerosis with abnormal cardiovascular MRI and serum cardiac biomarkers. *RMD Open*. 2021 Oct;7(3):e001689. doi:10.1136/rmdopen-2021-001689.
38. Bissell LA, Anderson M, Burgess M, et al. Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jun;56(6):912-921. doi:10.1093/rheumatology/kew488.
39. Alehagen U, Dahlström U, Lindahl TL. Cystatin C and NT-proBNP, a powerful combination of biomarkers for predicting cardiovascular mortality in elderly patients with heart failure: results from a 10-year study in primary care. *Eur J Heart Fail*. 2009 Apr;11(4):354-60. doi:10.1093/eurjhf/hfp024.
40. Patel PC, Ayers CR, Murphy SA, et al. Association of cystatin C with left ventricular structure and function: the Dallas Heart Study. *Circ Heart Fail*. 2009 Mar;2(2):98-104. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.807271.
41. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, et al. Cystatin C as a marker of GFR – history, indications, and future research. *Clin Biochem*. 2005 Jan;38(1):1-8. doi:10.1016/j.clinbiochem.2004.09.025.
42. Krusche M, Osei-Davies R, Becker I, et al. Renal Function in Patients With Systemic Sclerosis: Do We Estimate It Correctly? *J Clin Rheumatol*. 2022 Mar;28(2):e642-e646. doi:10.1097/RHU.0000000000001791.
43. Siegert E, March C, Otten L, et al. Prevalence of sarcopenia in systemic sclerosis: assessing body composition and functional disability in patients with systemic sclerosis. *Nutrition*. 2018 Nov;55-56:51-55. doi:10.1016/j.nut.2018.03.046.
44. Akkus O, Bozkurt A, Arslantas D, et al. Is cystatin C an evaluative marker for right heart functions in systemic sclerosis? *Int J Cardiol*. 2016 Oct;221:478-83. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.093.
45. Jha M, Wang M, Steele R, et al. NT-proBNP, hs-cTnT, and CRP predict the risk of cardiopulmonary outcomes in systemic sclerosis: Findings from the Canadian Scleroderma Research Group. *J Scleroderma Relat Disord*. 2022 Feb;7(1):62-70. doi:10.1177/23971983211040608.
46. Barsotti S, Stagnaro C, d'Ascanio A, et al. High sensitivity troponin might be a marker of subclinical scleroderma heart involvement: a preliminary study. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017 July;2(3):183-187. doi:10.5301/jsrd.5000244

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.07.2025/10.12.2025/15.12.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы РК 125020501434-1.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the basic scientific research project RK 125020501434-1.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гарзанова Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>

Ананьева Л.П. <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>

Конева О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3650-7658>

Овсянникова О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2667-4284>