

Саидова М.М., Хамроева Ю.С.

Бухарский государственный медицинский институт

✓ *Резюме*

*Системная склеродермия (ССД) – это аутоиммунное заболевание, в основе которого лежат генерализованная микроангиопатия и активация процессов фиброза кожи и внутренних органов. У большинства пациентов развиваются висцеральные осложнения, которые обычно становятся причиной смерти. Нередко диагностируют поздно, когда патологические изменения в органах необратимы, а лечение менее эффективно. При этом результаты исследования показали, что смертность пациентов с ССД достигает 68 на 1000 человек в год. Таким образом, своевременная диагностика представляет собой сложную, но очень важную задачу для врача.*

*Ключевые слова: Системная склеродермия, диагностика, синдром Рейно, склеродактилия.*

ТИЗИМЛИ СКЛЕРОДЕРМИЯНИНГ ЭРТА ТАШҲИСОТИ

Саидова М.М., Хамроева Ю.С.

Бухоро давлат тиббиёт институти

✓ *Резюме*

*Тизимли склеродермия (ТСД) – умумий микроангиопатия ва тери ва ички органларда фиброз жараёнларнинг фаоллашишига асосланган аутоиммун касаллик бўлиб, кўп ҳолларда беморларда висцерал асоратлардан ўлим ҳолати кузатилади. Тизимли склеродермияда кўпинча органларда қайтмас патологик ўзгаришлар вужудга келгандан сўнг ва даволаниш самарасиз бўлгач, кечикиб таиҳис кўйилади. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, мазкур касаллик билан беморларнинг ўлим даражаси йилига 1000 бемордан 68 тани ташкил этади. Тизимли склеродермияни ўз вақтида таиҳислаш шифокор учун мураккаб, аммо жуда муҳим вазифадир. Шуни инобатга олган ҳолда, мазкур мақолада касалликни эрта таиҳислаш мезонлари ҳақида кенг фикр юритилади.*

*Калит сўзлар: Тизимли склеродермия, таиҳис, Рейно синдроми, склеродактилия.*

EARLY DIAGNOSIS OF SYSTEMIC SCLERODERMA

Saidova M. M., Khamroeva Y. S.

Bukhara State Medical Institute

✓ *Resume*

*Systemic scleroderma (SSD) is an autoimmune disease, which is based on generalized microangiopathy and activation of the processes fibrosis of the skin and internal organs. Most patients develop visceral complications, which usually cause death. SSD are often diagnosed late, when pathological changes in organs are irreversible, and treatment is less effective. At the same time, the results of a large study showed that the mortality rate of patients with SSD reaches 68 per 1000 people per year. So, timely diagnosis of SSD is a difficult, but very important task for a doctor.*

*Keywords: Systemic scleroderma, diagnosis, Raynaud's syndrome, sclerodactyly.*

**Актуальность**

**С**истемная склеродермия (ССД) - это общая микроангиопатия, а также аутоиммунное заболевание, основанное на активации фиброзных процессов в коже и

внутренних органах. На ранних стадиях заболевание проявляется сильным отеком пальцев и изменениями кожи в виде синдрома Рейно, но у пациента может не проявляться

признаков ухудшения или повреждения внутренних органов (дисфагия, одышка и т. д.), поэтому пациенты часто не обращаются за медицинской помощью заранее. В связи с этим системная склеродермия часто диагностируется поздно после появления необратимых патологических изменений в органах и при неэффективном лечении. По данным канадских исследователей, диагноз системной склеродермии у 408 пациентов был установлен через 6 лет после развития синдрома Рейно и 2,7 года после появления первичных «кожных проявлений»[21]. В России системный склероз диагностировали через 2,0-2,7 года после синдрома Рейно, а при диффузных и ограниченных формах заболевания - через 4,8-6,5 года в зависимости от степени поражения различных внутренних органов, а также скорости развития заболевания [1]. Однако результаты большого исследования показывают, что уровень смертности пациентов с этим заболеванием составляет 68 на 1000 больных ежегодно [36]. Поэтому своевременная диагностика системной склеродермии - сложная, но очень важная задача для врача.

Системная склеродермия в настоящее время активно изучается в рамках проекта EUSTAR (European League Against Rheumatism Scleroderma Trials and Research Group)[31].

**Эпидемиология и факторы риска.** Женщины с системной склеродермией более восприимчивы к инфекциям, чем мужчины (3:1); большинство пациентов в возрасте от 25 до 50 лет. Заболеваемость варьируется от региона к региону. В Северной Европе и Японии заболеваемость составляет менее 10 на миллион жителей в год, а в Южной Европе, Северной Америке и Австралии - 14–21 на миллион жителей в год [11]. Распространенность болезни выше среди афроамериканцев, американских индейцев, австралийцев и японцев, чем среди европейцев и белого населения Соединенных Штатов [29].

Выявлено влияние нескольких генов, участвующих в регуляции активности иммунной системы, на повышение риска развития системной склеродермии., включая BANK1, C8orf13-BLK, IL-23R, IRF5, STAT4, TBX21 и TNFSF4 [7]. Также роль потенциальных эпигенетических механизмов и факторов окружающей среды, включая кремнеземную пыль, органические растворители, лекарства (блеомицин,

карбидопы и т. д.), пестициды, рапсовое масло, кокаин [25].

Этиология ССД до конца не изучена. Развитие болезни может происходить из-за генетической предрасположенности вкупе с влиянием негативных экзогенных и эндогенных факторов. Существует множество данных, которые пытаются связать возникновение ССД с различными запускающими факторами, такими как инфекция, химические агенты, стресс, нейроэндокринные изменения, травмы, вибрация, охлаждение и так далее.

Метаболизм коллагена I и III типов и других компонентов соединительной ткани играет фундаментальную роль в патогенезе заболевания из-за дисфункции фибробластов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Вазоконструктивная стимуляция (холод, эмоции, тромбоксан A2, серотонин) приводит к дальнейшему сужению сосудов и формированию феномена Рейно в коже и внутренних органах. Повреждение почечных сосудов стимулирует ренин-ангиотензиновую систему и приводит к образованию сужения сосудов. Активированные тромбоциты высвобождают факторы, повышающие проницаемость сосудов, и прокоагулянтные факторы. Фиброз тканей - это результат контакта фибробластов с интерстициальными опухолями.

Клиника. Есть две основные формы ССД - распределенная и ограниченная. В ограниченной форме утолщения кожи располагаются дистальнее локтевого и коленного суставов, в то время как в диффузной форме поражения кожи возникают на туловище, бедрах и плечах (поражения лица встречаются в обеих формах). Различия между двумя формами заболевания не ограничиваются распространением кожного процесса, но диффузная форма также характеризуется частым поражением внутренних органов и более быстрым прогрессированием заболевания. Если 10-летняя выживаемость при диффузной форме заболевания составляет 65%, то для редуцированной формы этот показатель достигает 92% [9].

Феномен Рейно. Феномен Рейно встречается у 95% пациентов с системной склеродермией и обычно является первым признаком заболевания[19]. Клинически он имеет две, а иногда и три стадии - побеление, цианоз и покраснение кожи пальцев, которое развивается под воздействием холода, также может сопровождаться болевым синдромом

[13]. Первичный синдром Рейно отличается от феномена Рейно при ССД тем, что не выявляются изменения на видео-капиллярной микроскопии ногтевого основания, антинуклеарные антитела, признаки ишемического поражения тканей (гангрена, раны, рубцы), ЭКГ в норме [41].

Повреждение кожи. Другой симптом ССД - повреждение кожи, которое развивается в три стадии: отек (например, сильный отек рук), утолщение (например, склеродактилия) и атрофия. На первом этапе происходит снижение эластичности кожи и тканей и плотный отек, затем образуется «склеродермия», а на этапе атрофии кожа истончается и становится синюшно-коричневой, появляется своеобразный блеск, выпадение волос [8]. Количество «кист» (радиальных складок вокруг рта) и телеангиэктазий [16] увеличивается. Ишемическое повреждение кожи в результате микрососудистого повреждения является обычным явлением, что приводит к поражениям в дистальной фаланге пальцев, которые выглядят как «укусы крысы» и, в редких случаях, к сухому некрозу или гангрене [22]. Однако есть признаки других поражений кожи, специфичных для ССД, таких как гипо- и гиперпигментация, кальцификация кожи [10]. Повреждение внутренних органов.

У большинства пациентов с ССД (70–98%) развиваются поражения желудочно-кишечного тракта, в частности гипотензия пищевода, которая проявляется дисфагией и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. На фоне развития синдрома мальабсорбции и замедления движения химуса развиваются такие симптомы, как разрастание патогенной флоры, а также поражения толстой кишки (диарея, задержка кала)[35]. Местные исследования обнаружили связь между тяжестью гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и фиброзом легких [4].

Сердечно-сосудистые заболевания и связанные с ними осложнения (инфаркт, инсульт, внезапная коронарная смерть) являются одной из наиболее частых причин ранней смерти при аутоиммунных ревматических заболеваниях, несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения. Поражение сердца при ССД встречается в 15–35% случаев [33] и проявляется сердечной недостаточностью, аритмиями и болевым синдромом [2]. Редко развивается митральный стеноз, включая митральную сердечную недостаточность [23].

При ССД первичное поражение сердца может сопровождаться изменениями, которые происходят в основном в миокарде, перикарде и сердечных клапанах. В некоторых случаях поражение сердца развивается вторично по отношению к острой почечной склеродермии и легочной артериальной гипертензии у пациентов с ССД. При ССД васкулопатия характеризуется прогрессирующей перестройкой микроциркуляции, что приводит к развитию различных симптомов поражения сердечно-сосудистой системы. ССД-специфическая эндотелиальная дисфункция и геморрагические нарушения при ССД являются факторами риска раннего развития атеросклероза. Несколько авторов предположили общий патогенетический механизм повреждения сосудов при ССД и атеросклерозе [30], и что этот процесс приводит к различным формам макро- и микрососудистого повреждения миокарда при ССД [27].

Одним из основных проявлений ССД является поражение сосудов, поскольку при морфологическом исследовании кожи и внутренних органов у этих пациентов во всех случаях выявляются признаки ангиопатии (вазопатия, васкулопатия)[32]. Они проявляются в виде некроза фаланг пальцев рук, пальцевого артериита, хронического заболевания почек с изменениями клубочковых капилляров и артериол, поражением сонных и коронарных артерий. Известно, что ангиопатия при ССД приводит к нарушению микроциркуляции с органической ишемией [39].

В первые годы заболевания интерстициальное заболевание легких выявляется примерно у 75% пациентов, которое развивается постепенно и приводит к фиброзу легких различной степени тяжести [14]. Л.В. Теплова и др. Компьютерная томография с высоким разрешением показала, что у 82% из 138 пациентов с ССД были симптомы интерстициального заболевания легких [6]. ССД иногда характеризуется развитием тяжелой легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). По последним данным, 60 из 132 пациентов с ССД умерли в среднем в течение 4 лет от осложнений легочной гипертензии. Известно, что выживаемость с диагнозом ЛАГ составила всего 4 (2,2–6,2) года [26]. Легочная гипертензия у пациентов с ССД может быть результатом: ЛАГ (включая накопление коллагена в стенке сосуда), окклюзионного заболевания легочных вен и легочной капиллярной ангиомы, дисфункции

левого желудочка, гипоксемических поражений легких, хронической тромбоэмболии [18].

Поражение почек встречается у 19% пациентов. При диффузной форме ССД в 10-15% и в ограниченной форме в 1-2% случаев выявлено развитие острого криза склеродермии с резким ухудшением функции почек (острое поражение почек) [37]. Впервые при кризе склеродермии почек артериальное давление составило 150/85 мм. можно заподозрить, что он выше, чем. В течение следующих 24 часов наблюдались другие параметры, такие как увеличение скорости фильтрации мяча на 10% или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на 90 мл / мин. Дополнительные симптомы почечного криза при склеродермии могут включать гематурию и протеинурию, внезапный отек легких, олигурию или анурию и, впервые, ретинопатию [34].

Диагностика. ССД следует рассматривать у всех пациентов с феноменом Рейно. Признаки повреждения кожи (уплотнение кожи, симптомы кошачьей пасти, маскировка лица, склеродактилия, кальцификация (пигментация)) являются важными диагностическими точками. Во время обследования также следует учитывать симптомы поражения внутренних органов, такие как одышка и дисфагия. (ACR) и критерии классификации, разработанные экспертами Европейской антиревматической

ассоциации (EULAR) (таблица 1), используются для диагностики ССД [20]. Следует отметить, что критерии ACR-EULAR не являются полностью значимыми на ранних или очень ранних стадиях ССД. Результаты исследования EUSTAR показали, что среднее время между развитием синдрома Рейно и другими симптомами ССД составляло 4,8 года для ограниченной формы заболевания и 1,9 года для диффузной формы [40]. Это называется «окном возможностей» для предотвращения повреждения внутренних органов и замедления прогрессирования заболевания. возможный. В этом смысле были разработаны критерии ранней диагностики системной склеродермии (VEDOSS; таблица 2) [12]. На первом этапе диагностики рекомендуется выявить основные симптомы заболевания (так называемые «настораживающие признаки»), такие как синдром Рейно и сильный отек пальцев. На втором этапе выполняется видеокапиллярная микроскопия основы ногтя и выявляются специфические антитела (например, антицентромеры или топоизомеразы-1) [24]. На очень ранних стадиях ССД нет внутренних повреждений, но на ранних стадиях ССД есть признаки субклинического повреждения, такие как эхокардиография, диастолическая дисфункция левого желудочка, начальное снижение диффузионной способности легких <80% и давление в нижнем пищеводном сфинктере <15 мм рт. уменьшается с 0,1 [38].

**Таблица 1. Критерии классификации системной склеродермии (ACR-EULAR 2013)**

<b>Критерии</b>	<b>Баллы</b>
Утолщение кожи пястно-фаланговых суставов обеих рук (достаточный критерий)	9
Утолщение кожи пальцев (только большой указательный) Склеродактилия всех пальцев (на дистальной стороне ладонных межфаланговых суставов и проксимально на межфаланговых суставах) Плотный отек пальцев	4 2
Дигитальная ишемия (только большой балл) Рубчики Язвочки	3 2
Легочная артериальная гипертензия и / или интерстициальное заболевание легких	2
Телеангиоэктазии	2
Специфические антитела (ACA, anti-Scl-70, anti-RNA pol III)	3
Феномен Рейно	3
Изменения в видео капилляроскопии	2

Если общий балл 9 или выше, ставится диагноз системной склеродермии.

Следует отметить, что ССД без склеродермии также присутствует без признаков повреждения кожи (затвердевания и фиброза) на ранних и поздних стадиях заболевания. В этом случае диагноз ставится на основании наличия синдрома Рейно, поражения пальцев рук, специфических антител, изменений видеокапилляроскопии, поражения внутренних органов [17]. Заболевание также диагностируется синдромом CREST, то есть кальцификацией кожи, синдромом Рейно, нарушениями моторики пищевода, склеродактилией и телеангиэктазией, а также обнаружением центромерных антител. [28]

Среди лабораторных и инструментальных исследований, проведенных для подтверждения системной склеродермии, важны следующие показатели:

- наличие антинуклеарных (анти-Scl-70) и антицентромерных антител;
- Обнаружение антител и антиядерных факторов против ДНК;
- доказательство ревматоидного фактора;
- При обследовании иммунной системы наблюдается статус дефицита и изменения фракций иммуноглобулинов.

Преобразование тканей в фиброзный отросток и наличие сосудистых изменений кожи, синовиальной оболочки и биопсии мышц.

Помимо специфических тестов, перечисленных выше, ряд неспецифических показателей системной склеродермии играют важную роль в диагностике заболевания (диспротеинемия, особенно высокий уровень G-глобулина, анемия, лейкопения, повышение ЭКГ, повышение фибриногена), и т. д. Важным лабораторным критерием диагностики ССД является наличие этих антител, например, антител к топоизомеразе I (анти-Scl-70), антицентромерных антител (ACA), антител к рибонуклеопротеазе III (анти-РНК). III) исследования показали, что большинство пациентов с ССД (n = 300) имели антиядерный фактор (83,8%) и анти-Scl-70 (50,0%), ACA (14,6%), анти-U1RNP (8,6%). ) Выяснилось, что это пороговое значение III (5,5%)[5]. Различные антитела могут быть связаны с конкретными клиническими проявлениями ССД (таблица 3), поэтому их исследование является не только диагностическим, но и прогностическим).

**Таблица 3.**

**Типы антител, обнаруживаемые при системной склеродермии**

Аутоантителла	Аутоантиген	Клинико-лабораторное ассоциации
anti-Scl-70ACA	ДНК топоизомеразы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диффузные кожные поражения, рубцы.</li> <li>• Рентгенологические признаки фиброза легких.</li> <li>Высокая смертность</li> </ul>
ACA	Центромерный протеин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Это при синдроме CREST.</li> <li>• Возникает при ограниченных поражениях кожи.</li> <li>• Отсутствие рентгенологических признаков фиброза легких.</li> <li>• Защищает от склеродермического криза почек.</li> </ul>
anti-RNA pol III	Комплекс мультибелковой РНК-полимеразы III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тяжелое диффузное повреждение кожи.</li> <li>• Высокая частота склеродермического криза почек.</li> </ul>
anti-Th/To	Малые нуклеопротеины, РНК-ПАаза и миелоидсвязывающий белок (mRP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ограниченное повреждение кожи</li> <li>• Интерстициальные травмы и фиброз легких.</li> <li>• Легочная гипертензия</li> </ul>
anti-U3RNP/Fibrillarin	Компонентный комплекс U3-RNP (U3-RNA, фибриллин и др.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тяжелое течение болезни.</li> <li>• Диффузные поражения кожи.</li> <li>• Легочная гипертензия</li> <li>• Миозит</li> <li>• Травма сердца</li> </ul>
anti-U1RNP	Набор компонентов (U1-RNP, A, C, B/B, D-G)	Формирование “overlap” синдрома
anti-PM/Scl	Экзосомальный белковый комплекс (Pm-Scl-100, Pm-Scl-75)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ограниченное повреждение кожи</li> <li>Перекрестный синдром ССД / полимиозит / ревматоидного артрита</li> <li>• Легочный фиброз</li> </ul>

Изменения при видеокапилляроскопии имеют большое диагностическое значение. Пациентов с ССД условно делят на следующие стадии: изменения, обнаруживаемые при видеокапилляроскопии ногтевого ложа: ранние, активные и поздние. На разных стадиях могут быть выявлены изменения склеродермии, гигантские капилляры, капиллярное кровотечение, уменьшение количества капилляров или выявление бессосудистых областей, нарушение ветвления капилляров и «разветвленные» капилляры [15].

### Заключение

Ранняя диагностика системной склеродермии - одна из самых сложных задач, стоящих перед врачом. Ведь ранняя диагностика этого заболевания позволяет начинать лечение на ранних стадиях болезни, вплоть до патологических изменений внутренних органов и добиваться высоких результатов в лечении. На сегодняшний день проведена недостаточная работа по раннему выявлению этого заболевания, что указывает на необходимость более глубокого изучения системного склероза.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Anan'yeva L.P. Novyye klassifikatsionnyye kriterii sistemnoy sklerodermii (lektsiya). Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2013; 51(5):539-44.
- Bogdanov A.P., Moiseyev S.V. Porazheniye serdtsa pri sistemnoy sklerodermii: klinicheskiye aspekty i sovremennyye metody diagnostiki. Terapevticheskiy arkhiv 1994;66(5):87-91.
- Gadayev A.G., Ichki kasalliklar (rukovodstvo dlya vrachey )Toshkent 2013, 757.
- Saidova M.M., Khamroyeva Yu.S. Serdechno-sosudistyy risk u bolnykh sistemnoy sklerodermiyey // Novyy den' v meditsine. -2021. №1(33). -S.265-269.
- Starovoytova M.N., Desinova O.V., Koneva O.A. Profil' autoantitel pri sistemnoy sklerodermii. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2016; 54(4): 418-23.
- Teplova L.V., Anan'yeva L.P., Lesnyak V.N. i dr. Sistemnaya sklerodermiya s interstitsial'nym porazheniyem legkikh: sravnitel'naya klinicheskaya kharakteristika s bol'nymi bez porazheniya legkikh. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2010; 3:36-41.
- Agarwal S.K., Reveille J.D. The genetics of scleroderma (systemic sclerosis). Curr Opin Rheumatol 2010;22(2):133-8.
- Akesson A., Hesselstrand R., Scheja A., et al. Longitudinal development of skin involvement and reliability of high frequency ultrasound in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2004; 63(7):791-6.
- Al-Dhaher F.F., Pope J.E., Ouimet J.M. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. Semin Arthritis Rheum 2010; 39(4):269-77.
- Aringer M., Muller-Ladner U., Burkhardt H., et al. [Common German language nomenclature for systemic sclerosis]. Z. Rheumatol 2015;74(2):100-3.
- Barnes J., Mayes M.D. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. Curr Opin Rheumatol 2012;24(2):165-70.
- Bellando-Randone S., Matucci-Cerinic M. From Raynaud's phenomenon to very early diagnosis of systemic sclerosis The VEDOSS approach. Curr Rheumatol Rev 2013; 9(4):245-8.
- Brown K.M., Middaugh S.J., Haythornthwaite J.A., et al. The effects of stress, anxiety, and outdoor temperature on the frequency and severity of Raynaud's attacks: the Raynaud's Treatment Study. J Behav Med 2001;24(2):137-53.
- Bussone G., Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. Autoimmun Rev 2011; 10(5):248-55.
- Cutolo M, Herrick AL, Distler O, et al. Nail fold videocapillaroscopic features and other clinical risk factors for digital ulcers in systemic sclerosis: A multicenter, prospective cohort study. Arthritis Rheumatol 2016;68(10):2527-39.
- Derk C.T., Huaman G., Littlejohn J., et al. Predictors of early mortality in systemic sclerosis: a case-control study comparing early versus late mortality in systemic sclerosis. Rheumatol Int 2012; 32(12):3841-4.
- Diab S., Dostrovsky N., Hudson M., et al. Systemic sclerosis sine scleroderma: a multicenter study of 1417 subjects. J Rheumatol 2014;41(11):2179-85.
- Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis

- and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37(1):67-119.
19. Hinchcliff M., Varga J. Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease. *Am Fam Physician* 2008; 78(8):961-8.
  20. Hoogen F.H., Boerbooms A.M., Swaak A.J., et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996;35(4):364-72.
  21. Hudson M., Thombs B., Baron M., et al. Time to diagnosis in systemic sclerosis: is sex a factor? *Arthritis Rheum* 2009;61(2):274-8.
  22. Hughes M., Herrick A.L. Digital ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(1):14-25.
  23. Kahan A., Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45 Suppl 4:iv14-7.
  24. Minier T., Guiducci S., Bellando-Randone S., et al. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(12):2087-93.
  25. Mora G.F. Systemic sclerosis: environmental factors. *J Rheumatol* 2009;36(11): 2383-96.
  26. Morrisroe K., Stevens W., Huq M., et al. Survival and quality of life in incident systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):122.
  27. Nassenstein K., Breuckmann F., Huger M., et al. Detection of myocardial fibrosis in systemic sclerosis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Rofa*. 2008 Dec;180(12):1054-60.
  28. Poormoghim H., Lucas M., Fertig N., et al. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000;43(2):444-51.
  29. Ranque B., Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;9(5):A311-8.
  30. Sherer Y., Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Feb;2(2):99-106.
  31. Saidova M.M., Khamroeva Y.S. Cardiovascular risk in patients with systemic scleroderma // *International journal on orange technologies* -2021. №3.-P.45-49.
  32. Srivastava R., Jyoti B., Bihari M., Pradhan S. (2016) Progressive systemic sclerosis with intraoral manifestations: A case report and review. *Indian J. Dent.*, 7(2): 99–104.
  33. Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2437-44.
  34. Teixeira L., Mouthon L., Mahr A., et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67(1):110-6.
  35. Tian X.P., Zhang X. Gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *World J Gastroenterol* 2013;19(41):7062-8.
  36. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M., et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1809-15.
  37. Vachiery J.L., Coghlan G. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2009;18(113):162-9.
  38. Valentini G., Cuomo G., Abignano G., et al. Early systemic sclerosis: assessment of clinical and pre-clinical organ involvement in patients with different disease features. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(2):317-23.
  39. Visconti L., Atteritano M., Buemi M., Santoro D. (2014) Renal and extra-renal involvement in scleroderma. *G. Ital. Nefrol.*, 31(5): 120–126.
  40. Walker U.A., Tyndall A., Czirjak L., et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(6):754-63.
  41. Wigley F.M., Flavahan N.A. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med* 2016; 375(6): 556-65.

Поступила 09.10.2021