

ТИЗИМЛИ СКЛЕРОДЕРМИЯНИНГ ЭРТА ТАШХИСОТИ**М. М. Саидова, Ю. С. Ҳамроева**

Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

Таянч сўзлар: тизимли склеродермия, ташхис, Рейно синдроми, склеродактилия.**Ключевые слова:** системная склеродермия, диагностика, синдром Рейно, склеродактилия.**Key words:** systemic scleroderma, diagnosis, Raynaud's syndrome, sclerodactyly.**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ****М. М. Саидова, Ю. С. Ҳамроева**

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

EARLY DIAGNOSIS OF SYSTEMIC SCLERODERMA**M. M. Saidova, Yu. S. Hamroyeva**

Bukhara state medical institute, Bukhara, Uzbekistan

Тизимли склеродермия (ТСД) – умумий микроангиопатия шунингдек тери ва ички органларда фиброз жараёнларнинг фаоллашишига асосланган аутоиммун касалликдир. Дастлабки босқичларда касаллик ўзини бармоқлардаги қаттиқ шиш ва Рейно синдроми кўринишидаги тери ўзгаришлари билан намоён қилади, аммо бемор умумий аҳволининг ёмонлашиши ёки ички органларнинг шикастланиш белгилари (дисфагия, нафас қисилиши ва бошқалар) намоён бўлмаслиги мумкин, шунинг учун беморлар кўпинча шифокорга эрта мурожаат қилмайдилар. Шу муносабат билан, тизимли склеродермия касаллигига кўпинча органларда қайтмас патологик ўзгаришлар вужудга келгандан сўнг ва даволаниш самарасиз бўлгач, кечикиб ташхис қўйилади. Канада тадқиқотчилари берган маълумотларига кўра, 408 нафар беморда тизимли склеродермия ташхиси Рейно синдроми ривожлангандан 6,0 йил ўтгач ва бирламчи “тери намоёндалари” пайдо бўлгандан 2,7 йил ўтгач аниқланган [21]. Россияда тизимли склеродермия касаллигига Рейно синдромидан 2,0-2,7 йил ўтгач, касалликнинг диффуз ва чекланган шаклларида эса 4,8-6,5 йил ўтгач ташхис қўйилган бўлиб, бу ички органларга турли хил шикастланишлар даражаси, шунингдек касалликнинг ривожланиш тезлиги билан боғлиқ [1]. Шу билан биргаликда, йирик тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, мазкур касаллик билан беморларнинг ўлим даражаси йилига 1000 бемордан 68 тани ташкил этади [36]. Шундай қилиб, тизимли склеродермияни ўз вақтида ташхислаш шифокор учун мураккаб, аммо жуда муҳим вазифадир.

Ҳозирги вақтда тизимли склеродермия касаллиги EUSTAR (European League Against Rheumatism Scleroderma Trials and Research Group) лойиҳаси доирасида фаол ўрганилмоқда [31].

Эпидемиология ва хавф омиллари. Тизимли склеродермия касаллиги билан аёллар эркакларга нисбатан кўпроқ касалланадилар (3:1); беморларнинг аксарияти 25 ёшдан 50 ёшгача бўлган кишилардир. Касалликнинг учраш даражаси турли ҳудудларда фарқ қилади. Шимолий Европа ва Японияда касалликнинг учраши йилига 1 миллион аҳолига 10 дан кам, Жанубий Европа, Шимолий Америка ва Австралияда эса йилига 1 миллион аҳолига 14-21 га етади [11]. Афро-америкаликлар, Америка ҳиндулари, австралияликлар, японияликлар орасида касалликнинг тарқалиши европалар ва АҚШнинг оқ танли аҳолисидан юқоридир [29].

Тизимли склеродермия касаллиги ривожланиш хавфини оширишда, иммун тизими фаолиятини тартибга солишда иштирок этувчи бир қанча генларнинг таъсири аниқланган бўлиб, улар қуйидагилар BANK1, C8orf13-BLK, IL-23R, IRF5, STAT4, TBX21 ва TNFSF4 [7]. Шунингдек, потенциал эпигенетик механизмлар ва атроф-муҳит омилларининг ўрни, жумладан, кремний чанги, органик эритувчилар, дорилар (блеомицин, карбидоплар ва бошқалар), пестицидлар, индов ёғи, кокаин [25].

ТСД нинг этиологияси тўлиқ ўрганилмаган. Касалликнинг ривожланиши салбий экзоген ва эндоген омиллар таъсири билан биргаликда генетик мойиллик туфайли юзага келиши мумкин. ТСД нинг пайдо бўлишини инфекцион, кимёвий воситалар, стресс, нейроэндокрин силжишлар, травма, тебраниш, совутиш ва бошқалар каби турли хил кўзгатувчи омиллар билан боғлашга ҳаракат қилинган бир қанча маълумотлар мавжуд.

Касалликнинг патогенезида фибробластлар ва қон-томир деворининг силлиқ мушак хужайралари функцияси бузилганлиги сабабли I ва III турдаги коллаген метаболизи ва бириктирувчи тўқималарнинг бошқа таркибий қисмлари асосий аҳамиятга эга. Вазоконструктор стимуляцияси (совуқ, ҳис-туйғулар, тромбосан А2, серотонин) томирларнинг янада торайишига ва тери ва ички органларда Рейно феноменининг шаклланишига олиб келади. Буйрак томирларининг шикастланиши ренин-ангиотензин тизимини стимуляция қилади ва вазоконструкциянинг шаклланишига олиб келади. Фаоллашган тромбоцитлар қон томирларининг ўтказувчанлигини оширувчи омилларни ва прокоагулянт омилларни чиқаради. Тўқималарнинг фибрози интерстициал шиш ҳисобига фибробластларнинг таъсирланиши натижаси ҳисобланади.

Клиника. ТСД нинг иккита асосий шакли мавжуд - тарқоқ ва чекланган. Чекланган шаклда терининг қаттиқлашиши тирсак ва тизза бўғимларидан дистал соҳада жойлашган бўлса, диффуз шаклида эса магистрал соҳада яъни танада ва елкада терининг ўзгариши аниқланиши мумкин (юзнинг териси шикастланиши иккала шаклда ҳам учрайди). Касалликнинг икки шакли ўртасидаги фарқлар тери жараёнининг тарқалиши билан чегараланмайди, балки диффуз шакл ички органларнинг тез-тез зарарланиши ва касалликнинг тезроқ ривожланиши билан ҳам тавсифланади. Агар касалликнинг диффуз шаклида 10 йиллик омон қолиш даражаси 65% бўлса, чекланган шаклида бу кўрсаткич 92% га етади [9].

Рейно феномени. Рейно феномени тизимли склеродермия бўлган беморларнинг 95% да учрайди ва одатда касалликнинг биринчи белгиси бўлиб келади [19]. Клиник жиҳатдан у икки ёки баъзан уч босқичга эга – совуқ таъсирида ривожланиб борадиган бармоқлар терисининг оқариши, цианоз ва қизариш шунингдек, оғриқ билан бирга келиши мумкин [13]. Бирламчи Рейно синдромининг, ТСД даги Рейно феноменидан фарқи, унда тирноқ асосининг видео-капилляроскопиясида ўзгаришлар, антинуклеар антитаналар, ишемик тўқима шикастланишининг белгилари (гангрена, ярачалар, чандиклар) аниқланмайди ва ЭЧТ кўрсаткичи нормада бўлади [41].

Тери зарарланиши. ТСДнинг яна бир белгиси – уч босқичда ривожланаётган тери зарарланишидир: шиш (масалан, қўлларнинг қаттиқ шишиши), зичлашиш (масалан, склеродактилия), атрофия. Биринчи босқичда тери ва тўқималарнинг эластиклигининг камайиши ва зич шиш кузатилади, кейинчалик "склеродерма" ҳосил бўлади ва атрофия босқичида тери нозиклашади ва цианотик-жигарранг тусга киради, ўзига хос ярқираш пайдо бўлади, сочлар тўкилади [8]. "Кисет" белгиси (оғиз атрофидаги радиал бурмалар) (1-расм) ва телеангиоэктазиялар сонининг кўпайиши кузатилади [16]. Микроваскуляр томирларнинг шикастланиши натижасида терининг ишемик шикастланиши тез-тез учраб туради ва натижада бармоқларнинг дистал фалангасида яралар "каламуш чишлаши" каби, камроқ ҳолларда эса қуруқ некроз ёки гангрена кўринишида намоён бўлади [22]. Шу билан биргаликда гипо - ва гиперпигментация, тери калцинози каби бошқа ТСД га хос тери жароҳатланиш белгилари мавжуд [10].

Ички органларнинг зарарланиши. ТСД билан касалланган беморларнинг аксариятида (70-98%) ошқозон-ичак трактининг зарарланиши, хусусан, қизилўнгачнинг гипотонияси ривожланади, бу дисфагия ва гастро-эзофагеал рефлюкс билан намоён бўлади. Мальабсорбция синдромининг ривожланиши ва химус ҳаракатининг секинлашиши фонида патоген флоранинг ортикча ўсиши, шунингдек, йўғон ичакнинг шикастланиши (диарея, нажасни ушлаб туриш) каби белгилар ривожланади [35]. Маҳаллий тадқиқотлар натижасида гастроэзофагеал рефлюкс ва ўпка фиброзининг оғирлиги ўртасида боғлиқлик мавжудлиги

аниқланган [4].

Кардиоваскуляр патология ва унга алоқадор асоратлар (инфаркт, инсулт, тўсатдан коронар ўлим) диагностика ва даволаш усуллари узлуксиз такомиллаштиришга қарамасдан, аутоиммун ревматик касалликларда эрта ўлимнинг энг кўп учрайдиган сабабларидан биридир. ТСД касаллигида юракнинг зарарланиши 15-35% ҳолларда учрайди [33] ва юрак етишмовчилиги, ритм бузилишлари, оғриқ синдроми [2] билан намоён бўлади. Камдан кам ҳолларда, митрал юрак етишмовчилиги шу жумладан митрал стеноз ривожланади [23]. ТСД касаллигида юракнинг бирламчи зарарланиши асосан миокард, перикард ва юрак клапанларида содир бўладиган ўзгаришлар билан кечиши мумкин. Баъзи ҳолларда эса, ТСД билан касалланган беморларда юракнинг зарарланиши ўткир склеродермик буйрак ва ўпка артериал гипертензиядан кейин, иккиламчи тарзда ривожланади. ТСДда васкулопатия микроциркуляциянинг прогрессив ҳолатда қайта тузилиши билан ажралиб туради, бу эса турли юрак-қон томир зарарланиш белгиларининг ривожланишига олиб келади. ТСДга хос бўлган эндотелиал дисфункция ва ТСДдаги гемореологик бузилишлар атеросклерознинг эрта ривожланиши учун хавф омиллари бўлиб хизмат қилади. Бир неча муаллифлар ТСД ва атеросклерозда қон томир зарарланишида умумий патогенетик механизм мавжудлиги [30] ва бу жараён ТСД касаллигида миокарднинг турли кўринишдаги макро ва микроваскуляр зарарланишларига олиб келиши ҳақида тахмин қиладилар [27].

ТСДнинг асосий кўринишларидан бири қон томир зарарланишидир шунингдек, тери ва ички органларнинг морфологик текширувида ушбу беморларда ангиопатия белгилари (вазопатия, васкулопатия) барча ҳолларда қайд этилади [32]. Булар бармоқ фалангаларининг некрози, дигитал артерит, гломеруляр капиллярлари ва артериоллардаги ўзгаришлар билан сурункали буйрак касаллиги, уйқу ва коронар артериаларнинг зарарланиши кўринишларида намоён бўлади. Маълумки, ТСДдаги ангиопатия органларнинг ишемияси билан микроциркуляциянинг бузилишига олиб келади [39].

Касалликнинг дастлабки йилларида беморларнинг тахминан 75 %ида ўпканинг интерстициал зарарланиши аниқланади, улар аста-секин ривожланиб боради ва турли хил оғирликдаги ўпка фиброзига олиб келади [14]. Л.В.Теплова ва бошқалар юқори аниқликдаги компьютер томографияси ёрдамида ТСД билан касалланган 138 беморнинг 82 фоизидида ўпка интерстициал зарарланиш белгилари мавжудлигини аниқлаганлар [6]. ТСД баъзан оғир бўлган ўпка артериал гипертензияси (ЎАГ) ривожланиши билан тавсифланади. Охирги маълумотларга кўра, ТСД билан оғриган 132 бемордан 60 нафари ўртача 4 йил ичида ўпка гипертензияси асоратидан вафот этган. ЎАГ ташҳиси қўйилган пайтдан бошлаб омон қолиш атиги 4 (2.2-6.2) йилни ташкил этганлиги маълумдир [26]. ТСД билан оғриган беморларда ўпка гипертензияси куйидаги ҳолатлардан келиб чиқиши мумкин: ЎАГ (шу жумладан томир деворидаги коллаген бирикмаси ҳисобига), ўпка венаси-окклюзив касаллиги ва ўпка капилляр гемангиоматози, чап қоринча дисфункцияси, гипоксемия билан ўпканинг зарарланиши, сурункали тромбоемболик ўпка гипертензияси [18].

Буйрак зарарланиши беморларнинг 19% да учрайди. ТСДнинг диффуз шаклида 10-15% ва чекланган шаклида эса 1-2% ҳолатларда буйрак функциясининг жадал ёмонлашуви (ўткир буйрак жароҳатланиши) билан намоён бўладиган ўткир склеродермик криз ривожланиши аниқланган [37]. Буйракнинг склеродермик кризига биринчи марта қон босимининг 150/85 мм.сим.уст. дан юқори бўлишидан шубҳа қилиш мумкин. Кейинги 24 соат давомида эса бошқа кўрсаткичлар, яъни коптокчалар фильтрациясининг 10% га ёки коптокчалар фильтрация тезлиги (КФТ) кўрсаткичининг 90 мл/мин дан камайиши кузатилади. Склеродермик буйрак кризининг қўшимча белгилари гематурия ва протеинурия, ўпканинг тўсатдан шишиши, олигурия ёки анурия, ретинопатия кабилар биринчи марта пайдо бўлиши мумкин [34].

Ташҳис. Рейно феномени кузатилган барча беморларда ТСД ҳақида ўйлаш зарур. Терининг зарарланиш белгилари (терининг қаттиқлашиши, “мушук оғзи” симптоми,

1 жадвал.

Тизимли склеродермиянинг таснифлаш мезонлари (ACR-EULAR 2013).

Мезонлар	Баллар
Иккала қўлда метакарпофалангеал бўғимлар терисининг қалинлашуви (етарли мезон)	9
Бармоқлар терисинининг қалинлашуви (фақат катта кўрсаткич)	
Бармоқлардаги қаттиқ шиш	2
Барча бармоқларнинг склеродактилияси (кафт-фалангалараро бўғимлардан дистал томонда ва фалангалараро бўғимлардан проксимал томонда)	4
Дигитал ишемия (фақат катта балл)	
Ярачалар	2
Чандиқлар	3
Телеангиоэктазиялар	2
Ўпка артериал гипертензияси ва/ёки ўпканинг интерстициал касаллиги	2
Рейно феномени	3
Махсус антитаналар(ACA, anti-Scl-70, anti-RNA pol III)	3

“никобсимон юз”, склеродактилия, калциноз (пигментация) муҳим диагностик аҳамиятга эга. Тадқиқот давомида нафас қисилиши ва дисфагия каби ички органларнинг шикастланиш белгилари ҳам эътиборга олинishi керак. 2013 йилда Америка Ревматологлар жамоаси (ACR) ва Европа Анти-Ревматик бирлашмаси (EULAR) мутахассислари томонидан ишлаб чиқилган таснифлаш мезонларидан (1-жадвал) ТСД ни ташхислашда қўлланилади(20). Шуни ёдда тутиш керакки, ACR-EULAR мезонлари ТСД нинг эрта ёки жуда эрта босқичларида тўлиқ информатсион эмас, EUSTAR тадқиқотининг натижалари шуни кўрсатдики, Рейно синдромининг ривожланиши ва ТСД нинг бошқа аломатлари ўртасидаги давр касалликнинг чекланган шаклда ўртача 4,8 йилни, диффуз шаклда эса 1,9 йилни ташкил этди [40]. Ушбу даврда бошланган даволаниш (“window of opportunity” ёки “имконият ойнаси” деб аталади) ички органларнинг зарарланишига тўсқинлик қилиши ва касалликнинг ривожланишини секинлаштириши мумкин. Шу муносабат билан, тизимли склеродермия эрта ташхисининг мезонлари ишлаб чиқилди (VEDOSS; 2-жадвал) [12]. Ташхиснинг биринчи босқичида Рейно синдроми ва бармоқларнинг қаттиқ шиши каби касалликнинг асосий белгиларини (“қизил байроқлар” деб аталади) аниқлаш тавсия этилади. Иккинчи босқичда тирноқ асосининг видеокапилляроскопияси амалга оширилади ва ўзига хос антитаналар аниқланади (масалан, анти-центромер ёки топоизомераза-1) [24]. ТСД нинг жуда эрта босқичида, ички органларга зарар етмайди, аммо ТСД нинг эрта босқичларида субклиник шикастланиш белгилари қайд этилади, масалан, эхокардиографияда чап коринчанинг диастолик дисфункцияси, ўпка диффузион қобилятининг дастлабки пасайиши <80% ва манометрия маълумотларига кўра пастки қизилўнгач сфинктеридagi босимнинг <15 мм сим.уст.дан пасайиши [38].

Шуни унутмаслик керакки, склеродермиясиз ТСД ҳам мавжуд бўлиб, бунда терининг

2 жадвал.

Эрта ва жуда эрта склеродермия ташхисоти алгоритми.

I	"Қизил байроқлар" ни аниқлаш (Рейно феномени, бармоқларнинг қаттиқ шишиши / склеродактилия)
II а	Тирноқ асосининг видео капилляроскопиясини ўтказиш (эрта, фаол, кечки ўзгаришлар)
II б	Серологик текширувлар: махсус антитаналарни аниқлаш (anti-Scl70, ACA, anti-RNA pol III ва бошқалар)
III	Жуда эрта тизимли склеродермия ташхиси I ва II пунктга мос келадиган ўзгаришларни аниқлаганда қўйилади.
IV	Жуда эрта тизимли склеродермия мезонларига мос келувчи беморларнинг кейинчалик ўтказиладиган текшириш усуллари (кўкрак қафасининг компютер томографияси, эхокардиография, ташқи нафас олиш функциясини текшириш, қизилўнгач манометри).
V	Эрта тизимли склеродермия ташхиси I, II ва IV пунктга мос келадиган ўзгаришларни аниқлаганда қўйилади.

зарарланиш белгилари (каттиқлашиш ва фиброз) касалликнинг эрта ва кейинги босқичларида ҳам мавжуд бўлмайди. Бундай ҳолда, ташҳис Рейно синдроми, дигитал яралар, ўзига хос антитаналар, видеокапилляроскопия ўзгариши, висцерал зарарланишлар [17] мавжудлигига қараб қўйилади. Бундан ташқари касалликда CREST- синдромига қараб ҳам ташҳис қўйилади, яъни - терининг калцификацияси, Рейно синдроми, қизилўнғач ҳаракатининг бузилиши, склеродактилия ва телангиэктазия, шунингдек, центрoмер антитаналарининг аниқланиши [28].

Агар умумий балл 9 ёки ундан юқори бўлса, тизимли склеродермия ташҳиси қўйилади.

Тизимли склеродермияни тасдиқлаш учун ўтказиладиган лаборатор–асбобий текширишлар орасида қуйидаги кўрсаткичлар аҳамиятга эга:

- Антинуклеар (анти-Scl-70) ва антицентромер антитаначаларнинг мавжудлиги;
- ДНК-антигенларга қарши антитаначалар ва антинуклеар омилнинг топилиши;
- Ревматоидли омил аниқланиши;
- Иммун тизим текширилганда, танқислик ҳолати кузатилиши ва иммуноглобулин фракцияларининг ўзгариши;
- Тери, синовиал қобик ва мушак биопсиясида тўқималарнинг фиброз жараёнга трансформацияси ва томирларда ўзгаришлар мавжудлиги.

Юқорида санаб ўтилган специфик синамалар билан бирга, тизимли склеродермияда қатор носпецифик кўрсаткичлар ҳам касалликни аниқлашда (диспротеинемия, айниқса, γ-глобулинларнинг юқорилиги, камқонлик, лейкопения, ЭЧТ ошиши, фибриногеннинг кўтарилиши ва бошқалар) маълум аҳамиятга эга.

3 жадвал.

Тизимли склеродермия касаллигида аниқланадиган антитаначаларнинг турлари.

Аутоантитаналар	Аутоантиген	Клиник ва лаборатор ассоциация
ACA	Центромер оксилли	• Бу CREST синдромида • чегараланган тери зарарланишида учрайди • ўпка фибрози рентгенологик белгиларининг йўқлиги. • Склеродермик буйрак кризидан ҳимоя қилади
anti-Scl-70	ДНК топоизомераза	• Терининг диффуз зарарланиши, чандикли яралар • ўпка фиброзининг рентгенологик белгилари • Юқори ўлим даражаси
anti-RNA pol III	Кўп протеинли РНК полимераза III мажмуаси	• Терининг оғир диффуз шикастланиши • Склеродермик буйрак кризининг юқори кўрсаткичи
anti-Th/To	Кичик ядроли нуклео-протеинлар, РНКаз Р ва миелоид билан алоқадор протеин (mRP)	• Терининг чегараланган зарарланиши • Интерстициал жароҳатлар ва ўпка фибрози • ўпка гипертензияси
anti-U3RNP/ Fibrillarin	U3-RNP (U3-RNA, фибриллин ва б.) компонентлар мажмуаси	• Касалликнинг оғир кечиши • Терининг диффуз шикастланиши • ўпка гипертензияси • Миозит • Юрак шикастланиши
anti-U1RNP	Компонентлар (U1-RNP, A, C, B/B, D-G) мажмуаси	“Overlap” синдромининг шаклланиши
anti-PM/Scl	Ехосомал оксил мажмуаси (Pm-Scl-100, Pm-Scl-75)	• Терининг чегараланган зарарланиши • ТСД синдроми/полимиозит/ревматоид артрит кесишма синдроми • ўпка фибрози

ТСД ташҳиси учун муҳим лаборатория мезони бу антитаналарнинг мавжудлиги, масалан, топоизомераза I га қарши антитаналар (anti-Scl-70), анти-центромер антитаналар (ACA), рибонуклеопротеаза III га қарши антитаналар (anti-RNA pol III). Ўтказилган тадқиқотлар натижасида (n= 300) ТСД билан оғриган беморларнинг аксариятида антинуклеар омил (83,8%) ва анти-Scl-70 (50.0%), ACA (14,6%), anti-U1RNP (8,6%) ва anti-RNA pol III (5,5%) эканлиги аниқланди [5]. Турли хил антитаналарни ТСДнинг маълум клиник кўринишлари билан боғлаш мумкин (3-жадвал), шунинг учун уларни ўрганиш нафақат диагностик, балки прогностик аҳамиятга ҳам эга.

Видео капилляроскопиясидаги ўзгаришлар муҳим диагностик аҳамиятга эга. ТСД билан оғриган беморлар тирноқ ўзагининг видео капилляроскопиясида аниқланадиган ўзгаришлар шартли равишда қуйидаги босқичларга ажратилган: эрта, фаол ва кечки. Турли босқичларда склеродермик ўзгаришлар, гигант капиллярлар, капилляр қонашлар, капиллярлар сонининг камайиши ёки аваскуляр жойлар аниқланиши, капиллярлар тармоқланишининг бузилиши ва "шохлаиб кетган" капиллярларни аниқлаш мумкин [15].

Хулоса: Тизимли склеродермиянинг эрта ташҳисоти шифокорнинг олдида турган энг юксак вазифалардан саналади. Зеро, мазкур касалликка қўйилган эрта ташҳис, касалликнинг эрта босқичларида, ички органларда патологик ўзгаришлар вужудга келгунга қадар даволаш амалиётини бошлаш ва даволашда юқори натижаларга эришишга имкон беради. Бугунги кунга қадар мазкур касалликни эрта аниқлашга доир ишларнинг етарли даражада амалга оширилмаганлиги, тизимли склеродермияни янада чуқурроқ ўрганиш зарурлигини билдиради.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Ананьева Л.П. Новые классификационные критерии системной склеродермии (лекция). Научно-практическая ревматология 2013; 51(5):539-44.
2. Богданов А.П., Моисеев С.В. Поражение сердца при системной склеродермии: клинические аспекты и современные методы диагностики. Терапевтический архив 1994;66(5):87-91.
3. Гадаев А.Г. Ички касалликлар (шифокорлар учун қўлланма) Тошкент 2013, 757 б.
4. Сосновская А.В., Фомин В.В., Попова Е.Н. и др. Гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь и взаимосвязь с выраженностью поражения легких при системной склеродермии. Клиническая нефрология 2016; 1:24-8.
5. Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Конева О.А. Профиль аутоантител при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология 2016; 54(4): 418-23.
6. Теплова Л.В., Ананьева Л.П., Лесняк В.Н. и др. Системная склеродермия с интерстициальным поражением легких: сравнительная клиническая характеристика с больными без поражения легких. Научно-практическая ревматология 2010; 3:36-41.
7. Agarwal SK, Reveille JD. The genetics of scleroderma (systemic sclerosis). Curr Opin Rheumatol 2010; 22(2):133-8.
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.
9. Al-Dhaher FF, Pope JE, Ouimet JM. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. Semin Arthritis Rheum 2010; 39(4):269-77.
9. Aringer M, Muller-Ladner U, Burkhardt H, et al. [Common German language nomenclature for systemic sclerosis]. Z Rheumatol 2015; 74(2):100-3.
10. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. Curr Opin Rheumatol 2012; 24(2):165-70.
11. 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.
12. Brown KM, Middaugh SJ, Haythornthwaite JA, 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.
13. Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. Autoimmun Rev 2011; 10(5):248-55.

14. 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.
15. Derk CT, 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.
16. 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.
17. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, 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.
18. Hinchcliff M, Varga J. Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease. *Am Fam Physician* 2008; 78(8):961-8.
19. Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, 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.
20. 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.
21. Hughes M, Herrick AL. Digital ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(1):14-25.
22. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 Suppl 4:iv14-7.
23. 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.
24. Mora GF. Systemic sclerosis: environmental factors. *J Rheumatol* 2009; 36(11): 2383-96.
25. 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.
26. Nassenstein K, Breuckmann F, Huger M, et al. Detection of myocardial fibrosis in systemic sclerosis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Rofo*. 2008 Dec;180(12):1054-60.
27. Poormoghimi 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.
28. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010; 9(5):A311-8.
29. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Feb; 2(2):99-106.
30. Silman AJ. Scleroderma demographics and survival. *J Rheumatol Suppl* 1997; 48:58-61.
31. 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.
32. Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43(11):2437-44.
33. 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.
34. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *World J Gastroenterol* 2013;19(41):7062-8.
35. Tyndall AJ, 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.
36. Vachiery JL, Coghlan G. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2009; 18(113):162-9.
37. 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.
38. Visconti L., Atteritano M., Buemi M., Santoro D. (2014) Renal and extra-renal involvement in sclerodermia. *G. Ital. Nefrol.*, 31(5): 120–126.
39. Walker UA, 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.
40. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med* 2016;375(6): 556-65.