

Клинический случай системной склеродермии у мужчины: гендерные различия и возможности капилляроскопии

Трофимова А.С., Шохин А.А., Трофимов Е.А., Шостак М.С.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, Санкт-Петербург

Россия, 195015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Описан пациент с подострым течением системной склеродермии (ССД) и трехфазным синдромом Рейно в дебюте. Диагноз установлен в соответствии с критериями ACR/EULAR 2013 г. В течение 8 мес после начала заболевания у пациента развилась классическая картина ССД с полиорганным поражением, а при проведении капилляроскопии сосудов ногтевого ложа были выявлены признаки активной стадии склеродермической ангиопатии. Проанализированы факторы неблагоприятного течения ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия; капилляроскопия; синдром Рейно.

Контакты: Анна Сергеевна Трофимова; anna.trofimova@szgmu.ru

Для ссылки: Трофимова АС, Шохин АА, Трофимов ЕА, Шостак МС. Клинический случай системной склеродермии у мужчины: гендерные различия и возможности капилляроскопии. Современная ревматология. 2024;18(1):84–89. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-84-89

Clinical case of systemic sclerosis in a male patient: gender differences and possibilities of capillaroscopy

Trofimova A.S., Shokhin A.A., Trofimov E.A., Shostak M.S.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg 41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 195015, Russia

A patient with a subacute course of systemic sclerosis (SSc) and a three-phase Raynaud's phenomenon at the onset of the disease is described. The diagnosis was made in accordance with the ACR/EULAR 2013 criteria. Within 8 months of disease onset, the patient developed the classic picture of SSc with multiple organ involvement, and nailfold capillaroscopy showed signs of the active stage of scleroderma angiopathy. The factors for an unfavorable course of SSc were analyzed.

Keywords: systemic sclerosis; capillaroscopy; Raynaud's phenomenon.

Contact: Anna Sergeevna Trofimova; anna.trofimova@szgmu.ru

For reference: Trofimova AS, Shokhin AA, Trofimov EA, Shostak MS. Clinical case of systemic sclerosis in a male patient: gender differences and possibilities of capillaroscopy. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1):84–89. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-1-84-89

Системная склеродермия (ССД) — прогрессирующее полисиндромное заболевание с поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно (СР). В основе развития ССД лежит поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза, а также повреждение сосудов по типу облитерирующего эндартериолита [1].

В зависимости от распространенности кожных изменений выделяют две клинические формы ССД: лимитированную и диффузную [2]. Основное различие заключается в степени поражения кожи, а также в скорости прогрессирования заболевания и вовлечения внутренних органов. При лимитированной ССД, которая является самым распространенным вариантом, поражение кожи ограничивается лицом и конечностями до локтевых и коленных сгибов и происходит более постепенно. Напротив, диффузная ССД характеризуется более распространенным и выраженным поражением кожи с быстрым прогрессированием и вовлечением внутренних органов и сопровождается высокой смертностью [3]. Помимо

этого, различают ювенильную ССД, развивающуюся у детей, и перекрестную форму, при которой наблюдается сочетание ССД с другим ревматическим заболеванием с четкой нозологической очерченностью [4].

Этиология заболевания, как и его триггерные механизмы, до конца неясны, однако начальные изменения в сосудах, вероятно, связаны с воздействием различных инфекционных агентов, цитотоксических Т-клеток, свободных радикалов и аутоантител к эндотелиальным клеткам [5]. При поражении кровеносных сосудов, являющемся начальным звеном патогенеза ССД, наблюдается субэндотелиальное скопление активированных фибробластов или миофибробластов с избыточной продукцией коллагена I типа и внеклеточного матрикса. Отмечаются пролиферация интимы при отсутствии значительного воспаления, увеличение эндотелиальных клеток, нарушение ангиогенеза, тонуса и проницаемости сосудов, активация тромбоцитов и повышенная коагуляция при сниженном фибринолизе. Один из факторов, опосредующих формирование сосудистой дисфункции, — нарушение баланса вазоконстрикторов (эндотелина) и вазодилаторов (NO) [3].

Заболеваемость ССД варьируется от 3,7 до 19 на 1 млн населения в год. Общая летальность составляет до 5,3 случая на 1 млн. Женщины болеют в 5–7 раз чаще мужчин, а пик заболеваемости приходится на 30–60 лет [1].

Диагностика ССД на поздних стадиях, сопровождающихся характерным поражением кожи, значительными изменениями органов и облитерирующей васкулопатией, не вызывает трудностей. Однако ранняя диагностика этого заболевания остается сложной клинической проблемой, прежде всего из-за необходимости назначения лечения до возникновения необратимых органических повреждений. С целью верификации диагноза в настоящее время используются классификационные критерии ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 г. [6] (табл. 1). Несмотря на большое число параметров, высокую чувствительность (91%) и специфичность (92%) этих критериев, нередко случаи запоздалой диагностики при их использовании. Пациенты с повышенным риском развития ССД с СР, специфическими аутоантителами и/или специфическими капиллярскопическими аномалиями, не набирают достаточного числа баллов для подтверждения диагноза. Кроме того, на ранних стадиях заболевания возможно бессимптомное поражение органов, в то время как клинические признаки появляются позднее [7]. По данным канадского регистра, у 359 пациентов задержка диагностики ССД составляла 6,1 года после возникновения СР и 2,7 года после появления прочих симптомов заболевания. В России диагноз устанавливался через 2,0–2,7 года после возникновения СР при диффузной форме ССД и только через 4,8–6,5 года при лимитированной [7].

На основании исследований ранней стадии заболевания и его эволюции было сделано заключение о том, что «терапевтическим окном», когда может быть достигнут максимальный эффект лечения, при диффузной форме является первый год заболевания, а при лимитированной — первые 3–5 лет. Факторы неблагоприятного прогноза (ранние признаки острой диффузной ССД) определяют необходимость ургентной, агрессивной терапии заболевания [8]. При этом для назначения адекватной терапии важен правильный диагноз, что требует полного обследования пациента, в том числе на наличие или отсутствие критериев диагноза. Критерии ACR 1980 г. и критерии, предложенные Н.Г. Гусевой (1975), использовавшиеся в нашей стране, не включали капиллярскопию ногтевого ложа (КНЛ) как метод диагностики ССД. Критерии EULAR/ACR 2013 г. расширили спектр обследований, на которые следует обращать внимание. Также с учетом необходимости раннего начала терапии, в пределах «терапевтического окна», EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research Group) предложила критерии «очень ранней ССД» — подход VEDOSS (Very Early Disease Of Systemic Scleroderma). Положительный результат теста на антинуклеарные антитела (ANA), СР и

Таблица 1. Классификационные критерии ССД ACR/EULAR 2013 г.
Table 1. Classification criteria for systemic sclerosis ACR/EULAR (2013)

Показатель	Вариант признаков	Баллы
1. Уплотнение и утолщение кожи обеих рук выше ПФС	—	9
2. Уплотнение и утолщение кожи пальцев	Отек пальцев Все пальцы дистальнее ПФС	2 4
3. Дигитальная ишемия	Язвочки Рубчики	2 3
4. Телеангиэктазии	—	2
5. Капиллярскопические изменения	—	2
6. ЛАГ и/или ИЗЛ	—	2
7. СР	—	3
8. Специфичные аутоантитела (к Scl70, антицентромерные, к РНК-полимеразе III)	—	3

Пункты 2 и 3 включают по два варианта признаков. В общую сумму баллов добавляется только максимальное значение признака. Диагноз ССД можно установить при сумме баллов >9.

Примечание. ПФС — пястно-фаланговые суставы; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ИЗЛ — интерстициальное заболевание легких.

плотный отек пальцев рассматриваются как «красные флаги», т. е. основные признаки, заставляющие подозревать ССД. Для подтверждения диагноза требуются дополнительные тесты, в частности КНЛ и определение специфических антител (антицентромерных антител и антител к топоизомеразе I, или к Scl70). Известно, что у пациентов с капиллярскопическими изменениями, имеющих специфические аутоантитела, в 65,9 и 72,7% случаев заболевание прогрессировало до критерияльной ССД через 5 и 10 лет соответственно. Таким образом, подход VEDOSS позволил идентифицировать пациентов на самой ранней стадии болезни, т. е. в оптимальные сроки для назначения специфической терапии [9–12].

КНЛ — неинвазивный, безопасный, простой и быстрый метод изучения сосудов микроциркуляторного русла. Она позволяет визуально оценить локальную капиллярную сеть ногтевого ложа, обнаружить структурные изменения капилляров и нарушение капиллярного кровотока. Наиболее подробно в отечественной литературе капиллярскопические изменения описаны Р.Т. Алекперовым [13]. Выделяют следующие патологические паттерны КНЛ:

1. Расширение капилляров (увеличение диаметра >20 мкм), представленное двумя типами: гомогенным и неравномерным. В последнем случае имеется только ограниченное увеличение диаметра капилляра (микроаневризма). Гомогенно расширенные капилляры с диаметром >50 мкм также называют мегакапиллярами.

2. Микрогеморрагии и капиллярный тромбоз. Имеют вид темных точечных пятен; геморрагии появляются вследствие нарушения целостности капиллярной стенки и отложения гемосидерина в периваскулярном пространстве; они часто ассоциируются с расширением, а также с тромбозом капилляров.

3. Снижение числа (редукция) капилляров. Приводит к формированию участков, лишенных капилляров (аваскулярные

Таблица 2. Стадии капилляроскопических изменений [14]
Table 2. Stages of capillaroscopic changes [14]

Стадия	Описание
Ранняя	Небольшое количество гигантских капилляров и микрокровоизлияний при сохранении организации и плотности капилляров
Активная	Увеличение числа гигантских капилляров и микрокровоизлияний, умеренная дезорганизация капиллярного русла
Поздняя	Прогрессирующая дезорганизация капиллярного русла, обширные аваскулярные области, а также неоваскуляризация (густые капиллярные петли)



Рис. 1. Кожные проявления у пациента К. Натяжение кожи передней поверхности шеи (а), отек кожи лица (б, г), интактная область спины (в)¹

Fig. 1. Skin lesions in patient K. with SSs: skin tightness on the anterior surface of the neck (a), facial skin edema (б, г), intact area on the back (в)

участки); обычно они появляются при агрессивном течении ССД.

4. Ангиогенез (новообразование капилляров). Определяются чрезмерно извитые, ветвящиеся (кустовидные) капилляры, ≥ 4 капиллярные петли внутри одного дермального сосочка, чрезмерно удлиненные капилляры.

В настоящее время в мире широко используется классификация капилляроскопических изменений М. Cutolo и соавт. [14] (табл. 2).

КНЛ вызывает большой интерес как метод обнаружения ранних сосудистых нарушений, предшествующих другим патологическим проявлениям заболевания. В настоящее время она по праву может считаться «золотым стандартом» морфологической оценки капилляров ногтевого ложа, а благодаря раннему выявлению изменений микроциркуляторного

русла — первичным методом диагностики при подозрении на ССД [15]. Помимо этого, учитывая характер капилляроскопических изменений, объективно отражающих стадию и активность ССД-ангиопатии, КНЛ позволяет оценивать прогноз и эффективность проводимой терапии [13].

Представляем описание пациента с ССД, трехфазным СР, активной капилляроскопической стадией, полиорганным поражением и резистентностью к стандартной цитостатической терапии. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих персональных данных.

Клиническое наблюдение

Пациент К., 36 лет, электросварщик, поступил с жалобами на скованность пальцев рук, их побеление, посинение и покраснение, боль при воздействии холода, боль в мелких суставах кистей, уплотнение кожи шеи, предплечий и кистей, общую слабость. Семейный анамнез отягощен — системная красная волчанка (СКВ) у матери и родной сестры пациента.

Считает себя больным с июля 2022 г., когда через 1 мес после перенесенного острого респираторного заболевания появились фебрильная лихорадка по вечерам, нарастающие отеки стоп и голеней. К августу 2022 г. состояние ухудшилось — нарастали отеки верхних и нижних конечностей, возникли отек и натяжение кожи передней поверхности шеи, отмечалось прогрессирование трехфазного СР. Впервые госпитализирован в ревматологическое отделение, установлен диагноз ССД, в связи с диффузным поражением кожи, быстрой прогрессирования заболевания проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 500 мг трижды, назначены метотрексат (МТ) 15 мг/нед и метилпреднизолон 8 мг/сут внутрь. Однако терапия не дала эффекта, и в декабре пациент повторно госпитализирован в ревматологическое отделение Клиники им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова».

При объективном осмотре обращало на себя внимание распространенное поражение кожи: индурация кожи кистей, предплечий, лица, передней поверхности шеи. Кожа тыла кистей с трудом собиралась в складку. Отмечалось ограничение разгибания шеи, вызванное натяжением кожи ее передней поверхности, которая также была отечна и с трудом собиралась в складку (рис. 1). На кончиках пальцев рук видны рубчики. Кожный счет — 22 балла из 51 возможного (по шкале Rodnan). Трехфазный СР, провоцируемый воздействием холода и эмоциональным стрессом (рис. 2). При пальпации лучезапястных суставов с обеих сторон — умеренная болезненность, разгибание в правом лучезапястном суставе ограничено до 15° , движения в суставах кистей также ограничены, тест сжатия кистей отрицательный. Со стороны других органов и систем без особенностей.

Общий и биохимический анализы крови и анализ мочи без значимых отклонений. Отмечено повышение уровня СРБ до

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте: mrj.ima-press.net

13,6 мг/л (<0,5 мг/л). Иммунологическое исследование подтвердило наличие специфических для ССД аутоантител: АНА в титре >1:1280, антител к Scl70 >100 Ед/мл (норма <25 Ед/мл). Уровень С3-, С4-компонентов комплемента без отклонений.

На электрокардиограмме зарегистрированы синусовый ритм, возможные фиброзные изменения нижней стенки левого желудочка, неспецифические нарушения реполяризации. При рентгенологическом исследовании обнаружена ахалазия пищевода 1-й степени. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) расчетное систолическое давление в легочной артерии повышено до 37 мм рт. ст., в остальном без значимых отклонений. Компьютерная томография органов грудной клетки свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявила, отмечена минимальная внутригрудная лимфаденопатия.

При КНЛ (рис. 3) наблюдалась активная стадия склеродермической ангиопатии: большинство капилляров были расширены и извиты. Определялись множественные геморрагии, а также участки неоангиогенеза, эритроцитарные «сладжи», снижение плотности капиллярных петель.

Во время госпитализации проведена пульс-терапия циклофосфамидом 1000 мг однократно и метилпреднизолоном 500 мг трижды. В связи с недостаточным эффектом терапии МТ в течение 6 мес (сохранение склеродермы, артралгий, высокий уровень СРБ) он заменен на мофетил микофенолат (ММФ) 1 г/сут.

В феврале 2023 г. пациент вновь госпитализирован в Клинику им. Э.Э. Эйхвальда. Отмечалось незначительное уменьшение кожных и суставных изменений. Доза ММФ повышена до 2 г/сут. Учитывая недостаточный эффект базисных противовоспалительных препаратов, сохранение выраженной индурации кожи, артралгий и скованности суставов, выполнены внутривенная инфузия ритуксимаба в дозе 500 мг и спустя 2 нед (март 2023 г.) — повторное введение ритуксимаба 500 мг. При выписке: кожный счет в сравнении с декабрем 2022 г. снизился с 22 до 17 баллов, отечность голеней и частота возникновения СР уменьшились. Пациент указал на значительное улучшение общего самочувствия и уменьшение слабости.

Выписан в удовлетворительном состоянии с окончательным диагнозом: ССД, диффузная форма, подострое течение: индурация кожи лица, шеи, кистей, предплечий (кожный счет — 17 баллов по Rodnan), СР, дигитальные рубчики, полиартралгии, эзофагит, косвенные признаки ЛАГ (систолическое давление в легочной артерии — 37 мм рт. ст), капилляроскопические (активный склеродермический тип изменений) и иммунологические (наличие антител к Scl70) нарушения.

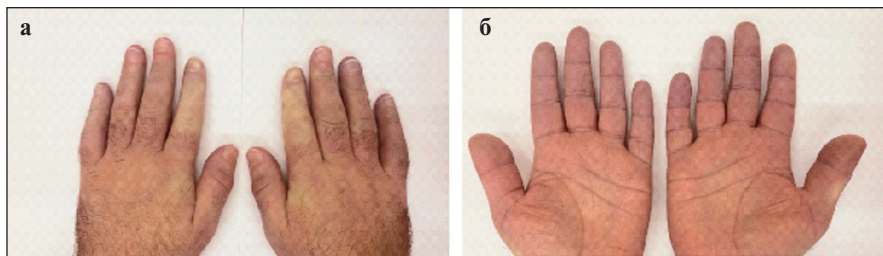


Рис. 2. Кисти пациента К. во время атаки СР. Выраженная ишемия указательных пальцев (а), акроцианоз (б)

Fig. 2. Patient's K. hands during Raynaud's phenomenon attack: pronounced ischemia of the index fingers (a), acrocyanosis (b)

Рекомендовано продолжить лечение ММФ 2 г/сут, метилпреднизолоном 8 мг/сут, омега-3 40 мг/сут, нифедипином 10 мг/сут, кардиомагнилом 75 мг/сут. Повторный цикл введения ритуксимаба в дозе 1000 мг запланирован через 6 мес.

Обсуждение. У мужчин ССД протекает более тяжело,

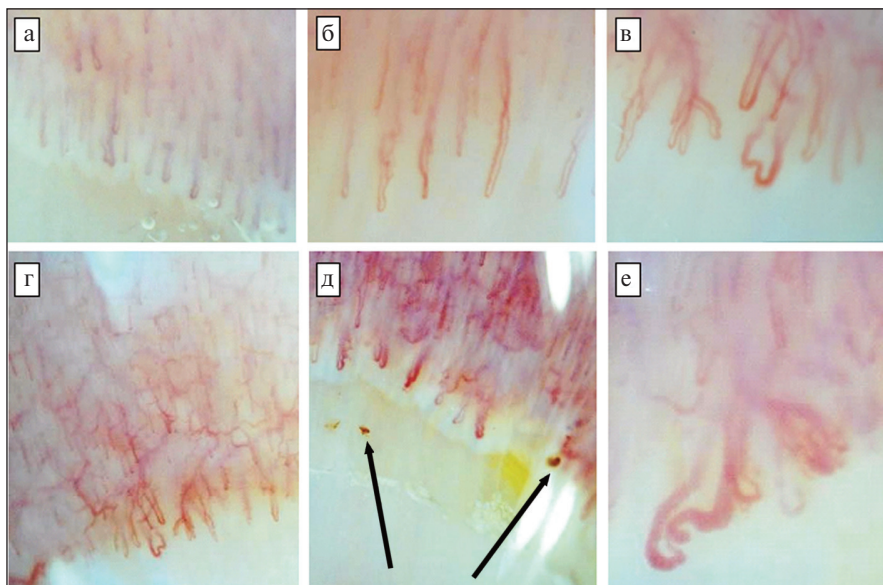


Рис. 3. Капилляроскопическая картина сосудов ногтевого ложа у здорового добровольца (а, б) и у пациента К. (в–е). Признаки неоангиогенеза (в, е), дезорганизация капиллярного русла (г), полнокровие капилляров — эритроцитарные «сладжи» (д)

Fig. 3. Capillaroscopic pattern of the nailfold vessels: in a healthy volunteer (a, b), in patient K. (c–e). Neoangiogenesis (c, e), capillary disorganization (g); engorgement of capillaries — "erythrocyte sludges", hemorrhages are indicated by arrows (d)

чем у женщин: на ранних стадиях чаще отмечается поражение легких и мышц, выше уровень антител к Scl70 и белков острой фазы [16]. Также известно, что у мужчин меньше время от начала СР до установления диагноза [17]. По данным С. Peoples и соавт. [18], также имеются различия в течении заболевания, вовлечении внутренних органов, частоте развития СР и склеродактилии, иммунологических маркерах, а также 10-летней выживаемости. Основные клинические различия в течении ССД у мужчин и женщин приведены в табл. 3.

В российском сравнительном исследовании Н.Г. Гусевой и соавт. [19] также было выявлено преобладание диффузной

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

Таблица 3. Основные гендерные различия клинической картины ССД
Table 3. Significant gender-specific differences in the clinical picture of SSc

Критерий	Мужчины	Женщины
Возраст дебюта, годы	43,8	46,4
10-летняя выживаемость (с момента появления симптомов), %	45	62
Более частая форма, %	Диффузная — 34,4	Лимитированная — 58,3
Частота СР, %	84,1	94
Частота склеродактилии, %	83,2	75
Вовлечение органов	Наиболее часто ИЗЛ, сердце, выраженное поражение кожи, ЖКТ и опорно-двигательный аппарат	Наиболее часто периферические сосуды
Основная причина смерти, связанная с ССД	ИЗЛ	ЛАГ
Иммунологические нарушения	Наиболее часто антитела к топоизомеразе I и U3-РНП	Наиболее часто АНА и антитела к центромерам
Перекрестный синдром	Чаше с поли-/дерматомиозитом	Чаше с СКВ

Примечание. ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; U3-РНП — U3-рибонуклеопротеин (фибрилларин).

формы ССД у мужчин с распространенным поражением кожи, преимущественно индуративными изменениями, выраженными нарушениями микроциркуляции, поражением сердца, интерстициальным легочным фиброзом с развитием ЛАГ. Эти данные прямо соотносятся с нашим клиническим наблюдением, доказывая классическое течение ССД по «мужскому фенотипу», с развитием диффузной формы, индуративным поражением кожи лица, шеи, кистей, СР, капилляроскопическими изменениями, соответствующими активному склеродермическому типу; наличием эзофагита, полиартралгий, а также косвенных признаков ЛАГ при отсутствии признаков ИЗЛ, значимого поражения сердца и опорно-двигательного аппарата.

По данным зарубежной литературы, прогностически неблагоприятными факторами смертности от ССД являются диффузная форма, ИЗЛ, дигитальные язвы, шум трения сухожилий, мужской пол, поздний возраст начала заболевания и изолированная ЛАГ (с учетом смертей непосредственно от ССД) как в общей, так и в женской когортах. В мужской когорте наблюдаются те же факторы риска, за исключением изолированной ЛАГ и ИЗЛ [18, 20, 21]. Немаловажным является и повышенный риск развития злокачественных новообразований (ЗНО). Так, у 32 (19,5%) из 164 пациентов с ССД в когорте Waikato возникли ЗНО, в большинстве случаев у мужчин. Наиболее часто встречались ЗНО кожи (n=14, 43,7%), груди (n=6, 18,7%) и лимфома (n=5, 15,6%) [22].

КНЛ, в свою очередь, может иметь не только диагностическое, но и прогностическое значение, что демонстрирует наше клиническое наблюдение. Так, по данным регистра EUSTAR, поздняя стадия склеродермической ангиопатии чаще наблюдается у позитивных по антителам к Scl70 пациентов с диффузной формой болезни [23]. M. Bredemeier и

соавт. [24] обнаружили, что тяжесть капилляроскопических нарушений у больных ССД напрямую связана с активностью заболевания легких, особенно при относительно небольшой продолжительности ССД (≤ 5 лет). Интересно наблюдение P. Ostojić и M. Damjanov [25], которые обнаружили значительно более низкую плотность капилляров у пациентов с ЛАГ, связанной с ССД, по сравнению с пациентами без ЛАГ. Отмечается, что снижение плотности капилляров, хотя и в меньшей степени, имелось и у пациентов с идиопатической ЛАГ по сравнению с группой контроля. Выявлена корреляция между плотностью капилляров и тяжестью ЛАГ как при ССД, так и при идиопатической ЛАГ. Потеря капилляров в динамике является независимым маркером общего прогрессирования заболевания, появления новых дигитальных язв, нарастания поражения легочных сосудов, фиброза кожи [26].

В нашем наблюдении в первую очередь обращает на себя внимание совокупность множества факторов неблагоприятного течения ССД: мужской пол и отягощенный семейный анамнез по СКВ, диффузная форма и раннее развитие СР, выраженная капилляроскопическая картина, а также косвенные признаки ЛАГ по данным ЭхоКГ. Перечисленные факторы морбидности и высокий риск летальности диктуют необходимость ранней ургентной терапии заболевания, в данном случае — назначения анти-В-клеточного препарата (ритуксимаб).

Заключение. Представленный клинический случай демонстрирует важность всестороннего обследования пациента и оценки тяжести течения заболевания с помощью всех имеющихся в настоящий момент маркеров. Диагностическая и прогностическая ценность, а также безопасность и низкая стоимость КНЛ делают ее первоочередным методом исследования при подозрении на ССД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мазуров ВИ, редактор. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. 3-е издание. Москва: Е-нот; 2021. 696 с. [Mazurov VI, editor. *Klinicheskaya revmatologiya. Rukovodstvo dlya vrachei* [Clinical rheu-

matology. Guide for doctors]. 3rd edition. Moscow: E-noto; 2021 696 p.].
2. Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Oct;44(10):1212-6.

doi: 10.1093/rheumatology/keh671. Epub 2005 May 3.

3. Meier FM, Frommer KW, Dinser R et al; EUSTAR Co-authors. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the

- EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug; 71(8):1355-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200742.
4. Ананьева Л.П. Основные формы системной склеродермии: особенности клиники и диагностики. Русский медицинский журнал. 2013;(6):322. [Ananyeva LP. The main forms of systemic scleroderma: features of the clinic and diagnosis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;(6):322. (In Russ.)].
5. Giovannetti A, Straface E, Rosato E, et al. Role of Alarmins in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 15; 21(14):4985. doi: 10.3390/ijms21144985.
6. Ананьева Л.П. Новые классификационные критерии системной склеродермии (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):539-544. [Ananyeva LP. New classification criteria for scleroderma systematica (a lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(5): 539-544 (In Russ.)].
7. Lepri G, Bellando Randone S, Matucci-Cerinic M, Guiducci S. Early diagnosis of systemic sclerosis, where do we stand today? *Expert Rev Clin Immunol*. 2022 Jan;18(1):1-3. doi: 10.1080/1744666X.2022.2015327.
8. Гусева Н.Г. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз. Научно-практическая ревматология. 2007;(1):39-45. [Guseva NG. Systemic scleroderma: early diagnosis and prognosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2007;(1):39-45 (In Russ.)].
9. Guiducci S, Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. A New Way of Thinking about Systemic Sclerosis: The Opportunity for a Very Early Diagnosis. *Isr Med Assoc J*. 2016 Mar-Apr;18(3-4):141-3.
10. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very early systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2019 Aug;33(4):101428. doi: 10.1016/j.berh.2019.101428. Epub 2019 Sep 3.
11. Bellocchi C, Chung A, Volkmann ER. Predicting the Progression of Very Early Systemic Sclerosis: Current Insights. *Open Access Rheumatol*. 2022 Sep 15;14:171-186. doi: 10.2147/OARRR.S285409.
12. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec;58(12):3902-12. doi: 10.1002/art.24038.
13. Алекперов П.Т. Капилляроскопия в диагностике синдрома Рейно и системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2008;(3):31-34. [Aleksperov PT. Capillaroscopy in the diagnosis of Raynaud's syndrome and systemic scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008;(3):31-34. (In Russ.)].
14. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000 Jan;27(1):155-60.
15. Lambova SN, Müller-Ladner U. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis — state of the art: The evolving knowledge about capillaroscopic abnormalities in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2019 Oct;4(3):200-211. doi: 10.1177/2397198319833486.
16. Carreira PE, Carmona L, Joven BE, et al; the EUSTAR co-authors. Gender differences in early systemic sclerosis patients: a report from the EULAR scleroderma trials and research group (EUSTAR) database. *Clin Exp Rheumatol*. 2018 Jul-Aug;36 Suppl 113(4):68-75.
17. De Angelis R, Giuggioli D, Bajocchi G, et al; Systemic sclerosis PROgression INvestigation group (SPRING). Sex-related Differences in Systemic Sclerosis: A Multicenter Cross-sectional Study From the National Registry of the Italian Society for Rheumatology. *J Rheumatol*. 2022 Feb;49(2):176-185. doi: 10.3899/jrheum.210794.
18. Peoples C, Medsger TA Jr, Lucas M, et al. Gender differences in systemic sclerosis: relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016 May-Aug;1(2):177-240. doi: 10.5301/jsrd.5000209.
19. Гусева Н.Г., Волков А.В., Старовойтова М.Н. Особенности клинических проявлений и течения системной склеродермии в зависимости от пола и возраста начала болезни. Терапевтический архив. 2004;(5):7-11. [Guseva NG, Volkov AV, Starovoytova MN. Features of clinical manifestations and course of systemic scleroderma depending on gender and age of onset of the disease. *Terapevtiches-kii arkhiv*. 2004;(5):7-11. (In Russ.)].
20. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al; Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Mar;81(2): 139-53. doi: 10.1097/00005792-200203000-00004.
21. Freire M, Rivera A, Sopeca B, et al; RESCLE investigators, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS). Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: a study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Sep-Oct;35 Suppl 106(4):89-97.
22. Rees MS, Frampton C, White DHN, Solanki KK. Increased malignancies in our Waikato cohort of patients with systemic sclerosis. *Int J Rheum Dis*. 2021 Apr;24(4):555-561. doi: 10.1111/1756-185X.14091.
23. Ingegnoli F, Ardoino I, Boracchi P, Cutolo M; EUSTAR co-authors. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Microvasc Res*. 2013 Sep;89:122-8. doi: 10.1016/j.mvr.2013.06.003.
24. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2): 286-94.
25. Ostojić P, Damjanov N. Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2006 Jul;25(4):453-7. doi: 10.1007/s10067-005-0041-0.
26. Avouac J, Lepri G, Smith V, et al. Sequential nailfold videocapillaroscopy examinations have responsiveness to detect organ progression in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Aug;47(1):86-94. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.006.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

31.08.2023/03.11.2023/06.11.2023

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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 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.

Трофимова А.С. <https://orcid.org/0000-0001-5926-7912>

Шохин А.А. <https://orcid.org/0009-0000-5440-237X>

Трофимов Е.А. <https://orcid.org/0000-0003-3236-4485>

Шостак М.С. <https://orcid.org/0000-0001-5449-7372>