



К ВОПРОСУ ИЗУЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ УТОЛЩЕННОЙ КОЖЕЙ

Носиров Шавкат Баходирович

Врач, Республиканской кожно-венерологической клинической
больницы. г. Ташкент,

Шертаев Мухаметамин Маметжанович

к.м.н. доцент медицинской биологии.

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт. г. Ташкент.

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.10074275>

ARTICLE INFO

Received: 28th October 2023

Accepted: 01st November 2023

Online: 02nd November 2023

KEY WORDS

Болезнь, генез, население,
кожа, аспекты, осложнения.

ABSTRACT

В нашей работе отражены данные литературного анализа по аспектам склеродермии, который имеют важное значение у медиков особенно у кож венерологов и остается открытым вопросом.

Термин склеродермия используется с 1847 года, дословно переводится как «твердая кожа». Патология относится к системным поражениям соединительной ткани. Распространенность составляет около 250 случаев на миллион населения. Чаще болезнь диагностируется у женщин старше 55 лет (около 75% случаев). Очень редко болезнь диагностируют у новорожденных.

Болезнь с утолщенной кожей была впервые упомянута Гиппократом (400 г. до н.э.). Термин «склеродермия» происходит от греческих слов skleros (жесткий) и derma (кожа). В 1753 году итальянский врач Карло Керзио описал у молодой женщины генерализованное уплотнение кожи, а в 1847 году французский врач Гинтрак ввел термин «склеродермия». Подробное разъяснение о морфеа принадлежит Томасу Аддисону. Он в 1854 году назвал морфеа келоидным синдромом Алберта. Описание гистопатологических изменений, наблюдаемых при морфее, присуще Мацуи.

Системная склеродермия (ССД) или системный склероз — прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (сердца, легких, пищеварительного тракта, почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями по типу синдрома Рейно, в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, воспаление и генерализованный фиброз. Комплексный характер патогенетических нарушений отражается в клиническом полиморфизме заболевания. ССД является классическим примером системного иммуновоспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ). Аутоиммунные нарушения при ИВРЗ включают большое количество разнообразных отклонений, одним из наиболее значимых и актуальных является выработка аутоантител. Роль аутоиммунитета в патогенезе ССД до конца не изучена. Наличие антител к различным аутоантигенам — характерная черта ССД, при которой обнаруживаются как высокоспецифичные антиядерные антитела, так и неспецифические. Специфичные для ССД аутоантитела представлены гетерогенной



группой антител, реагирующих с различными компонентами ядра клетки (центромерами, топоизомеразой I, РНК-полимеразой III и др.) . Существенно, что продукция определенного типа специфичных для ССД аутоантител является уникальной для каждого пациента, и у одного больного редко обнаруживаются два и более типа таких аутоантител. Доминирующий тип аутоантител сохраняется на всем протяжении болезни, новые типы, как правило, не появляются .

ССД является гетерогенным заболеванием и определение клинико-иммунологического фенотипа имеет важное значение при выборе терапии и

влияет на дальнейший прогноз. Наиболее подробно описаны фенотипы ССД, позитивные по антителам к топоизомеразе 1 (анти-ScnO), антицентромерным антителам (АЦА) и антителам к РНК-полимеразе III (анти-РНКП-III), встречающиеся более чем у 80% всех больных ССД . Имеющиеся аутоантитела являются важными предикторами исхода и выраженности висцеритов, что делает тестирование на аутоантитела неотъемлемой частью диагностики, оценки течения и прогноза заболевания. Наличие анти-SclVO (частота 10-40%) ассоциируется с диффузной формой болезни и высоким риском развития интерстициального поражения легких (ИПЛ), в то время как АЦА (частота 16-39%) чаще встречаются при лимитированной форме и ассоциируются с повышенным риском развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) . Для пациентов с гиперпродукцией анти-РНКП-III характерно быстрое прогрессирование уплотнения кожи и наиболее высокий риск развития склеродермического почечного криза, сопровождающегося высокой смертностью, а также ассоциация с онкопатологией.

Глубокое изучение болезней соединительной ткани на постсоветского пространства проводил выдающийся ученый генерал-майор медицинской службы А. Н. Родионов. В своей монографии по диффузным болезням соединительной ткани он описывает, что впервые обращено внимание на общность морфологических признаков, заключающихся в прогрессирующей дезорганизации соединительной ткани, развивающейся на основе нарушений иммуногенеза и микроциркуляции. Основным патоморфологическим изменением при этом является так называемое фибриноидное набухание коллагена, что дало основание в 1942 году Клемпереру и соавт. объединить данные заболевания под названием «диффузная коллагеновая болезнь», или «коллагеноз». Оказалось, однако, что при так называемом коллагенозе дезорганизация соединительной ткани касается всех ее компонентов: волокнистых структур, межклеточного аморфного вещества, сосудов, клеток, нервных волокон, связи с чем в настоящее время вместо коллагеновых употребляют термин «диффузные болезни соединительной ткани с иммунными нарушениями».

Появление участков жесткой кожи указывает на очаговую склеродермию. На ранних стадиях очаг нередко бывает окантован красным, пурпурными или утратившим пигментацию ободком. Это отражает наличие воспаления в коже. На поздних стадиях кожа у лиц европеоидной расы становится коричневой, а затем белой. У лиц неевропеоидной расы на ранних стадиях это может выглядеть как кровоподтек, а затем стать белым. Диагноз основывается на типичных изменениях внешнего вида кожи. Очаг линейной склеродермии выглядит как линейная полоса на руке, ноге или



туловище. Этот процесс может влиять на подкожные ткани, в том числе на мышечную и костную ткани. Иногда очаг линейной склеродермии может появиться на лице и коже волосистой части головы. Пациенты с очагами на кожном покрове лица или волосистой части головы имеют повышенный риск развития увеита. Анализы крови, как правило, дают нормальные результаты. При очаговой склеродермии значительных поражений внутренних органов не происходит. Часто для диагностики берется биопсия кожи.

Несмотря на то что ограниченная склеродермия издавна признавалась четко определенной сущностью, существует немного популяционных исследований. В одной из работ упоминается, что в округе Олмстед, штат Миннесота, попытались зарегистрировать всех пациентов с этим расстройством в период с 1960 по 1932 год. За этот период годовой показатель заболеваемости составил 27 человек на 1 млн населения. Согласно этому исследованию 56% пациентов имели бляшечный вариант склеродермии, 20% — линейный, 13% — генерализованный и 11% — глубокой морфеа. Распространенность морфеа увеличивается с возрастом и составляет примерно 500 и 2200 человек на 1 млн в возрасте от 18 до 80 лет, соответственно. Заболевание чаще встречается у женщин, чем у мужчин (2,6 : 1), за исключением линейной морфеа, которая не имеет гендерных предпочтений. Морфеа редко угрожает жизни, но влияет на качество жизни человека, особенно линейная форма заболевания. Последняя возникает у детей до 18 лет. По данным различных авторов, морфеа проявляется у молодых пациентов с расовым преобладанием — среди кавказцев. Соотношение болеющих женщин к мужчинам составляет 4 : 1. У обследованной когорты людей бляшечная форма склеродермии отмечается в 35–65% случаев, генерализованная — в 8–9% случаев, линейная варьирует от 6 до 46% больных, типа «удар саблей» (*en coup de sabre*) — в 3,5%, глубокая склеродермия — в 3,5% случаев, пятнистая склеродермия, буллезная склеродермия и гематрофия наблюдается в менее 1% случаев соответственно. Имеются свидетельства положительной корреляции между ранним началом заболевания и его тяжестью, продолжительностью. Средняя продолжительность течения заболевания в остром периоде — 3–6 лет. Хронические же случаи болезни могут существовать десятилетиями. При этом клиническая ремиссия болезни наблюдается у большинства пациентов. При бляшечной морфеа исход более благоприятный. Медленнее всего разрешаются линейная, глубокая и генерализованная формы ограниченной склеродермии. Ассоциация морфеа с мутациями в аллелях HLA-II определяет главную роль CD8-лимфоцитов и натуральных киллеров (клеточно-опосредованных иммунных ответов) в патогенезе морфеа. Тесная связь морфеа с нарушением иммунной функции также подтверждается наличием воспалительного инфильтрата в участках фиброза. Известно, что иммунологическая толерантность контролируется на двух уровнях: центральном (тимическом) и периферическом. В процессе дифференцировки все лимфоциты проходят через тимус, где встречаются со всеми белками — аутоантигенами. Тимическое промежуточное пространство устанавливает проапоптотическую микроокружность для лимфоцитов, которые способны образовывать сильную связь с аутоантигенами (что происходит с 95% Т-лимфоцитов). Этот процесс называется отрицательным центральным отбором. Т-лимфоциты реагируют на иммунные привилегированные участки и образуют там



слабую связь с аутоантигенами. 25 Основная функция этих клеток заключается в дифференциации собственных и чужеродных белков. Вместе с тем Т-регуляторные клетки контролируют аутореактивную пролиферацию цитотоксических клеток и подавляют их. При этом аутореактивные В-лимфоциты остаются в «иммунологическом невежестве» и ждут активацию от Т-лимфоцитов. Т- и В-лимфоциты после их миграции в кожу и в лимфатические узлы контролируют периферическую иммунную толерантность. Трансформированные из наивных Т-хелперов Т-регуляторные клетки играют важную роль в формировании иммунологической толерантности. Т-регуляторные клетки сдерживают активность последних путем образования специфической цитокиновой иммуносупрессивного микроокружения. Однако число Т-регуляторных клеток у пациентов с ограниченной склеродермией уменьшается вследствие генетически опосредованной повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов. Как показано в исследованиях E. Mirizio и соавт., гиперактивность интерфероновой системы, определяемая генетически, индуцирует иммунный ответ Th1-типа в начальной фазе морфеа и затем способствует уменьшению числа циркулирующих Тreg-клеток в периферической крови пациентов по сравнению с общей популяцией. Авторы также наблюдали отрицательную корреляцию между количеством Т-регуляторных клеток и тяжестью заболевания. В стимулировании Т-регуляторных клеток также участвуют дендритные клетки. В зависимости от типа представленного антигена они стимулируют дифференциацию Т-клеток либо прямым контактом, либо межклеточной сигнализацией. Следует отметить, что существует несколько типов дендритных клеток: миелоидные и плазмоцитойдные. Согласно данным J. Wojas и соавт., популяция плазматических дендритных клеток преобладает у пациентов с морфеа, нежели в общей популяции. Основную часть антиген презентующих клеток в тканях обычно представляют миелоидные дендритные клетки, которые отвечают за распознавание поврежденных или мертвых клеток, а также за формирование иммунологической толерантности. В связи с уменьшением Т-регуляторных клеток у пациентов с морфеа отмечается нарушение иммунологической толерантности. Это происходит из-за 26 преобладания плазматических вместо миелоидных дендритных клеток. На последних воздействуют сигналы интерферона и толл-подобных рецепторов (tolllike receptor, TLR), которые меняют их метаболическую и пролиферативную активность, активизируя выработку ИЛ-6 и интерферона 1. J. Banchereau и соавт. указывают, что интерферон 1 активирует миелоидные дендритные клетки вместо усиления периферической иммунологической толерантности, что приводит к развитию аутоиммунной реакции. Только ИЛ-6 может негативно влиять на функциональную активность Т-регуляторных клеток. В течении ограниченной склеродермии принято различать две фазы заболевания, плавно протекающие от одной к другой: иммунологическую и фиброзную. Как упоминалось выше, основным фактором в иммунологической реакции ограниченной склеродермии является сосудистая травматизация (механическая, инфекционная, медикаментозная). При повреждении стенок сосудов активированные эндотелиальные клетки начинают продуцировать факторы адгезии: E-P-L-селектины, iCAM-1-2 и хемокины. Селектины способствуют адгезии лимфоцитов и инициируют их трансвакулярную миграцию. Затем во время



экстравазации лимфоциты встречаются с хемокинами, которые изменяют мембранные свойства Т-клеток и продолжают процесс их миграции в ткани. Из-за сильного структурного повреждения некоторые эндотелиальные клетки могут потерять свои внутриклеточные ядерные и цитоплазматические белки. Эти белки становятся наиболее важными предупреждающими сигналами для иммунной системы, и некоторые из них относятся к группе HMGB1 (high-mobility group box protein 1, высоко мобильный блок группа 1). Таким образом, HMGB1 представляет собой ядерные белки из группы акцепторов, которые, оказавшись во внеклеточной среде, становятся лигандом для TLR4 и впоследствии триггером для иммунных ответов. Толл подобные рецепторы играют большую роль в распознавании антигенов среди молекул человека, но при контакте с вышеуказанными белками этот рецептор может активироваться так же, как в случае встречи с чужеродными белками. Многочисленные исследования показывают активное участие TLR4 в формировании поствоспалительного фиброза тканей, но у пациентов с морфеа 27 отмечается неконтролируемый процесс продуцирования внеклеточных белков, которые в сравнении с нормальной тканью не ограничиваются очагом поражения. Известно, что Т-хелперы играют важную роль в патогенезе морфеа и преобладают среди других лимфоцитов на первой стадии заболевания. По данным R. Voneschi и соавт., хемокины могут не просто привлекать определенные лимфоциты, но и участвовать в их поляризации. Например, Th1-тип, в отличие от Th2-типа, имеет на своей поверхности рецепторы E-P-селектинов, что демонстрирует Th1-молекулярный отбор уже на стадии трансвакулярной миграции иммунных клеток. Известно также, что Th1- и Th2-типы экспрессируют различный набор рецепторов для некоторых хемокинов, комбинация последних может направлять иммунные ответы в первой фазе заболевания по клеточному (Th1) типу. Функция TLR4 направлена на распознавание липополисахаридов, которые являются частью бактериальных мембран. Кроме того, в активации TLR4 могут участвовать нуклеиновые кислоты, протеогликаны и молекулы стресса. S. Bhattacharyya и соавт. утверждают, что повышенный уровень TLR4 и его лигандов обнаруживается у пациентов с ДБСТ. Следует отметить, что сигнал от TLR4 передается с участием цитоплазматической адаптивной молекулы MyD88 и серин/треониновых киназ из семейства ИЛ-1R, которые перемещают NF-κB в ядро для активации транскрипции генов интерферона. Следовательно, иммунные клетки начинают продуцировать интерферон и другие провоспалительные цитокины. Следует также отметить, что фибробласты и миофибробласты, экспрессирующие TLR4, могут распознавать эндогенные лиганды TLR-сигналы в последующем приводят к переносу NF-κB в клеточное ядро и инициируют экспрессию генов, ответственных за продуцирование внеклеточного матрикса. В настоящее время значительное внимание уделяется роли интерферона в патогенезе морфеа. Из-за наличия большого количества плазматических дендритных клеток в дерме у пациентов с морфеа считается, что они являются основными производителями интерферона. Интерферон участвует в активации В- 28 лимфоцитов и стимулирует образование антител. Он способствует активации дендритных клеток и продукции ими провоспалительных цитокинов. Например, производимый ими ИЛ-12 направляет иммунный ответ на Т-лимфоциты Th1-типа с незначительным участием



Th17. В случаях, когда распознавание антигена осуществляется миелоидными антиген-презентирующими клетками, происходят образование Т-регуляторных клеток и активация периферического механизма иммунологической толерантности. Взаимодействие антиген-презентирующих клеток и Т-лимфоцитов может происходить как в непосредственном контакте, так и отдаленно — цитокинами. При контактном взаимодействии для активации Т-эффекторных клеток необходимы дополнительные стимулирующие молекулы, но в случае Т-регуляторов необходимость в костимулирующих молекулах отсутствует (для более интенсивного контроля Т-клеточного ответа). ИЛ-6, продуцируемые эндотелиальными клетками, способствуют притяжению антиген-презентирующих клеток, что повышает экспрессию положительных костимулирующих молекул на поверхности Т-хелперных клеток (CD28, ICOS, OX40) и пролиферацию самих антиген-презентирующих клеток. Что касается Т-лимфоцитов, то обычно достаточно двух костимулирующих сигналов для активации Т-клеток после встречи Т-клеточных рецепторов с HLA типа II. В настоящее время выделяют активирующие и ингибирующие костимулирующие молекулы. Например, CD28 относится к стимуляторам иммунной активности. CD28 экспрессируется на поверхности лимфоцитов и взаимодействует с CD80/86 (семейство B-7) на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Путь CD28/B7 считается важным для многих аутоиммунных заболеваний, поскольку связывание этих рецепторов приводит к образованию ИЛ-2, что способствует поляризации наивных Т-хелперов по типу Th1 и индукции активности CD8-лимфоцитов. Согласно данным исследований, повышенная экспрессия CD28 на поверхности наивных Т-клеток наблюдалась при различных заболеваниях соединительной ткани. Совместный стимулятор ICOS из CD28 белковой группы также экспрессируется у пациентов с заболеваниями соединительной ткани по сравнению с контрольной здоровой 29 группой. В целом свойства ICOS и CD28 сходны, но первое оказывает большее влияние на В-клетки и на продукцию ими антител. Кроме того, совместная стимуляция Т-клеток и ICOS/B7RP1 приводит к повышенной продукции провоспалительных интерферонов, ФНО, ИЛ-17 и профибротического ИЛ-4, что способствует активации фибробластов и синтезу внеклеточного матрикса. Белки OX40/OX40L из семейства фактора некроза опухоли, экспрессирующиеся дермальными антиген-презентирующими клетками, Т-лимфоцитами и фибробластами, могут взаимодействовать с металлопротеиназами 2-го типа. Усиление активности металлопротеиназы распознается фибробластами и приводит к повышенному синтезу внеклеточного матрикса для компенсации его разрушения во время воспалительного процесса. После контакта наивных Т-лимфоцитов с антиген-презентирующими клетками совместно с ICOS/B7RP1 отмечается продукция ИЛ-4 среди межклеточных сигнальных молекул, которые влияют на фибробласты через Т-лимфоциты Th2-типа. Научная работа, проведенная *in vitro* показали, что ИЛ-4 стимулирует накопление коллагена 1 и 3 типов, фибронектина и протеогликанов. Примечательно, что образование ИЛ-4 ассоциируется с продукцией ИЛ-13, содержание которых обычно в 10–100 раз выше. Предполагалось, что последнее оказывает гораздо большее влияние на фиброгенез, чем ИЛ-4, поскольку он количественно преобладает и взаимодействует с теми же рецепторами (ИЛ-4Ra–ИЛ-13Ra) и сигнальными путями (STAT6). Однако



остаётся не ясным, почему ИЛ-13 чаще индуцирует фиброз, чем ИЛ-4. Результаты исследований, проведенных Т. А. Уппи и соавт., подтвердили уникальность роли ИЛ-13 в патогенезе фиброза и его преобладание по сравнению с ИЛ-4. ИЛ-13 может положительно влиять на активность тканевых ингибиторов металлопротеиназ, которые прекращают распад коллагена в тканях. Предыдущая активация металлопротеиназ в Th1-фазе морфеа вызвала увеличение продукции внеклеточного матрикса фибробластами в качестве компенсирующего механизма. Предполагалось, что количество ИЛ-13 преобладает над ИЛ-4 при условии одинаковой аффинности к рецепторам. Экспериментальные исследования проводили на мышах с полной ИЛ-4-блокадой 30 с сохраненной экспрессией ИЛ-13, и наоборот. Высокий фиброгенный потенциал ИЛ-13, чем ИЛ-4, объясняет использование нескольких сигнальных путей. ИЛ-5 также играет вспомогательную роль в фиброгенезе, влияя на активность эозинофилов. Последние являются потенциальными производителями фиброгенных медиаторов (TGF- β , ИЛ-13). Следует отметить, что эти цитокины не являются обязательным компонентом фиброза. Например, в экспериментальных исследованиях с использованием anti-ИЛ-5 были получены неудовлетворительные результаты. Однако отмечено, что эозинофилы, привлекаемые ИЛ-5, катализируют и облегчают профибротические процессы. Во второй фазе морфеа подтверждается явное преобладание иммунного ответа Th2 над Th1, и профиброгенные цитокины появляются все больше и больше среди активных агентов (ИЛ-4, 5, 13). Как упоминалась ранее, они индуцируют накопление коллагена 1 и 3 типов, фибронектина и протеогликанов в тканях. Важную роль фибробластов в развитии морфеа показаны в многочисленных исследованиях *in vitro*. Эти изменения представлены нарушением продвижения фибробластов из мононуклеарных лейкоцитов через однослойные эндотелиальные клетки, увеличением экспрессии PDGF, экспрессия рецепторов и TGF- β . Ключевым фактором в развитии фиброза служат фибробласты. Они являются эффекторными клетками в патогенезе морфеа. Они имеют множество рецепторов на своей поверхности, которые могут связывать цитокины, хемокины, факторы роста и другие молекулы, а также огромное количество внутриклеточных сигнальных путей в цитозольном и субмембранном пространствах, что регулирует экспрессию определенных генов в зависимости от полученного сигнала. Цитокины, которые преобладают в иммунном ответе Th2- типа, способствуют активации тканевых макрофагов, которые, в свою очередь, начинают более активно продуцировать факторы роста. Однако формирование фактора роста сначала инициируется поражением сосудов (ранняя патофизиологическая реакция при морфеа). Вследствие нарушения целостности сосудистой стенки отмечается активация системы свертывания крови, что приводит к образованию тромбина. Тромбин объединяется с белковым комплексом ФНО, циркулирующим в крови, и активирует его путем расщепления. ФНО является мощным профибротическим цитокином. Нарушение целостности эндотелиальных клеток сосудов или их повреждение с последующим выделением цитокинов содействует рецидиву воспаления, что дополнительно стимулирует фибробласты к продукции коллагена. Образуется дисбаланс обменных процессов в экстрацеллюлярном матриксе кожи. Согласно некоторым исследованиям, ему отводится ключевая роль в патогенезе



морфеа и некоторых других заболеваний соединительной ткани. При преобладании Th2-типа в воспалительном очаге наблюдается увеличение содержания факторов роста. Мононуклеарные иммунокомпетентные клетки под действием ИЛ-4, 5, 13 начинают активно вырабатывать молекулы роста. В то же время ФНО, попадая в ткани, способствует миграции фибробластов в очаг сосудистого повреждения, их пролиферации и гиперпродукции коллагенов 1 и 3 типов. Также имеются данные взаимодействия ФНО с матриксными металлопротеиназами, что приводит к их дисфункции и замедлению процессов разрушения коллагена. Некоторые авторы заметили наличие специфических аутоантител против матрикса металлопротеиназы у пациентов с морфеа. Действие ФНО на фибробласты опосредуется клеточными рецепторами ФНО, такими как SMAD 2, 3, 4 и mi-RNA-21. С помощью последней молекулы ФНО увеличивают экспрессию генов, отвечающих за метаболизм и пролиферацию фибробластов.

Таким образом, в конце литературного обзора можно отметить, что этиология данного заболевания окончательно не установлена. Большое значение придается генетическим факторам, их роль в развитии этой патологии может рассматриваться как в плане предрасположенности к заболеванию, так и в плане особенностей клинических форм и вариантов ее течения, часто зависящих от степени генерализации и прогрессирования фиброза тканей.

References:

1. Родионов, А. Н. Клиническая дерматология / А. Н. Родионов, Д. В. Заславский, А. А. Сыдинов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 712 с. 6.
2. Юсупова, Л. А. Локализованная склеродермия: диагностика, клиника, лечение / Л. А. Юсупова, М. А. Филатова // Лечащий врач. — 2014. — № 5. — С. 51–55
3. Александрова, Е.Н. Современные подходы к лабораторной диагностике ревматических заболеваний: роль молекулярных и клеточных биомаркеров / Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 3. — С. 324-338.
4. Ананьева, Л.П. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение / Л.П. Ананьева, Е.Н. Александрова // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 1. — С. 86-99.
5. Гусева, Н.Г. Системная склеродермия // Сигидин, Я.А. Диффузные болезни соединительной ткани / Я.А. Сигидин, Н.Г. Гусева, М.М. Иванова. — М.: Медицина, 2004. — С. 343-487.
6. Десинова, О.В. Особенности перекрестной формы системной склеродермии с ревматоидным артритом (ССД-РА overlap-синдром) / О.В. Десинова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2007. — Т. 45. — № 4. — С. 18-23.
7. Иванова, С.М. Антитела к экстрагируемым ядерным антигенам при ревматических заболеваниях / С.М. Иванова, М.М. Иванова, А.И. Сперанский // Терапевтический архив. — 1980. — № 6. — С. 59-62.
8. Насонов, Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 456 с.



9. Старовойтова, М.Н. Профиль аутоантител при системной склеродермии / М.Н. Старовойтова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 4. — С. 418-423.
10. TLR4-dependent fibroblast activation drives persistent organ fibrosis in skin and lung / S. Bhattacharyya, W. Wang, W. Qin [et al.] // JCI Insight. — 2018. — Vol. 3, № 13. — P. e98850. — doi 10.1172/jci.insight.98850.
11. Toll-like receptor 4 signaling augments transforming growth factor- β responses / S. Bhattacharyya, K. Kelley, D. S. Melichian [et al.] // Am. J. Pathol. — 2013. — Vol. 182, № 1. — P. 192-205.
12. Walters, R. Elastic fiber pattern in scleroderma/morphea / R. Walters, M. Pulitzer, H. Kamino // J. Cutan. Pathol. — 2009. — Vol. 36, № 9. — P. 952-957.
13. Wanchu, A. Limited cutaneous scleroderma induced by pentazocine abuse / A. Wanchu, R. Misra // Assoc. Phys. Ind. — 1995. — Vol. 43, № 2. — P. 145.
14. Mattes, J. Intrinsic Defect in T Cell Product on of Interleukin (IL)-13 in the Absence of Both IL-5 and Eotaxin Precludes the Development of Eosinophilia and Airways Hyperreactivity in Experimental Asthma / J. Mattes // J. Exp. Med. — 2002. — Vol. 195, № 11. — P. 1433-1444
15. Colonna, M. Plasmacytoid dendritic cells in immunity / M. Colonna, G. Trinchieri, Y. Liu // Nat. Immunol. — 2004. — № 5. — P. 1219-1226