

СИСТЕМНА СКЛЕРОДЕРМІЯ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

¹Донецький національний медичний університет (м. Маріуполь, Україна)

²КНП «Маріупольське територіальне медичне об'єднання здоров'я дитини та жінки»
(м. Маріуполь Україна)

konyshetskaya63@gmail.com

*«Системна склеродермія – загадка нашого покоління, драматична і несподівана при появі, унікальна і містична в своїх клінічних проявах, прогресуюча, яка наполегливо чинить опір лікуванню та призводить до відчаю і пацієнтів, і лікарів...»
E.G.L.Bayoters, 1985*

Системна склеродермія у дітей (ювенільна системна склеродермія) є складним для діагностики та лікування захворюванням. Його поширеність останнім часом збільшується, а клінічні дебюти та прояви з накопиченням знань представлені ще різноманітнішою палітрою. Раннє розпізнавання хвороби дозволяє застосувати раннє агресивне лікування, що запобігає розвитку серйозної мультиорганної патології – тяжкої ангіопатії та вісцеропатій, які визначають прогноз захворювання. Огляд літератури останніх даних щодо клініки, перебігу, варіантів захворювання, поглиблення уявлень про патогенез поцесів альтерації при ювенільній системній склеродермії, дозволяє розширити уявлення про прояви захворювання та запідозрити їх на більш ранній стадії. Обговорені критерії діагностики сприяють мінімізації помилок у постановці цього мультисиндромного та мультисимптомного захворювання. Вкрай важливі адекватні та сучасні підходи до лікування. Ювенільна системна склеродермія є складним аутоімунним процесом і вимагає застосування найрізноманітніших підходів у лікуванні: від місцевого застосування мазей, гелів, електрофорезу лікарських засобів; застосування традиційних протизапальної, антифіброзної та судинної терапії, – до найсучасніших засобів, таких як генно-інженерні біологічні препарати – тоцилізумаб, абатацепт; генно-інженерне моноклональне антитіло до антигену В-лімфоцитів CD20 – ритуксимабу. Наведено перспективи нових терапевтичних підходів – використання інгібітору тирозинкінази – іматинібу мезилату, абитузумабу, фрезолімумабу, а також роль трансплантації аутологічних стовбурових клітин. Максимально рання діагностика хвороби, варіантів її перебігу сприяє цілеспрямованому вибору препаратів, деякі з яких краще допомагають при переважно шкірних проявах, інші – при легеневому фіброзі та/або легеневій гіпертензії чи нефропатії. Розширення знань як про клініку, так і про таргетні підходи до лікування різних варіантів перебігу ювенільної системної склеродермії сприяє покращенню діагностики та тактики ведення пацієнтів.

Ключові слова: системна склеродермія, діти, діагностика, лікування.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Клініко-патогенетична значущість системних і локальних метаболічних порушень при ревматичних захворюваннях: роль коморбідної па-

тології та розробка оптимальних методів лікування», номер держреєстрації 0119U001448.

Вступ. Висловлювання англійського лікаря-ревматолога E.G.L.Bayoters в 1985 році досі залишається актуальним, не зважаючи на певні успіхи у вивченні клінічних проявів хвороби та значні досягнення в діагностиці та лікуванні системної склеродермії.

Зростання захворюваності та поширеності склеродермії (СД), збільшення числа хворих з перехресним (overlap) синдром, різноманіття клінічних проявів, чисельність етіологічних та патогенетичних компонентів, прогресуючий перебіг системної склеродермії (ССД), що призводить до розвитку незворотних фіброзних змін шкіри та внутрішніх органів з порушенням їх функцій, труднощі у ранній діагностиці захворювання, робить актуальним вивчення цієї патології дітей та підлітків на ранніх етапах розвитку СД.

Мета дослідження. Проаналізувати сучасний стан проблеми системної склеродермії у дітей.

Визначення. Склеродермія (СД) – хронічне захворювання, що характеризується розвитком прогресуючого фіброзно-склеротичного ураження шкіри, опорно-рухового апарату, внутрішніх органів (их, серця, нирок, травного тракту) та розвитком поширеного дистонусу мікросудин (синдром Рейно), в основі якого лежить ураження судин з переважанням фіброзу та часто – за типом облітеруючого ендартеріїту [1-5].

Історія захворювання. Вперше, ще 400 років до н.е., Гіппократ описував хворих «з натягнутою, сухою та щільною шкірою без виділення поту». У 1753 році італійський лікар К. Курціо описав спостереження дівчинки Патрії Гальєра, яка мала напружену щільну шкіру навколо рота та холодну щільну шкіру на шиї, а у 1842 році англійський лікар В.Д. Чаун вперше описав клінічний випадок дитини з вісцеральними проявами СД [5-9]. Основним проявом захворювання є ущільнення шкіри, що дозволило Gintrac у 1847 році вперше застосувати термін «склеродермія» – «щільна шкіра», «твердошкіра». У 1862 році AG. Maugise Raynaud описав явище «ствердіння шкіри кінцівок», яке супроводжувалося зміною окрасу – побілінням, посинінням, почервонінням. Цей феномен був названий синдром Рейно (СР). Оскільки при СР було виявлено поразку як шкіри, так і сполучної тканини всіх внутрішніх органів, Гетц в 1945 році запропонував називати захворювання «прогресуючим системним склерозом», це набуло визнання та поширення

у зарубіжній літературі, і СР почали розглядати як захворювання сполучної тканини [1, 5, 7, 9, 10].

Прийнято розрізняти обмежену склеродермію (ОСД), яка протікає без ураження внутрішніх органів та системну (ССД), з ураженням внутрішніх органів та СР. Дискусії про взаємозв'язок ССД та ОСД продовжуються. На думку деяких авторів, ОСД та ССД являють собою різновиди одного патологічного процесу, що підтверджується наявністю більш ніж у половини дітей ураження внутрішніх органів при ОСД, односпрямованістю метаболічних зрушень, спільністю патогістологічних змін шкіри при обох формах хвороби, а також випадками трансформації локализованого процесу у прогресуючий системний склероз [1, 11-15].

Терміном «ювенільна склеродермія» (ЮСД) прийнято позначати всі випадки СД як ССД, так і ОСД, які дебютували до 16-річного віку пацієнта. ЮСД відокремлена в окрему форму, що свідчить про особливості клінічного перебігу даної патології у дитячому віці, у клінічній картині переважає підгострий перебіг хвороби, ураження шкіри має обмежений характер. Переважають геміформи СД зі схильністю до утворення контрактур. Вісцеральна патологія виражена помірно та виявляється головним чином при інструментальному обстеженні. Активність хвороби низька. ЮОСД зустрічається у 5–10 разів частіше, ніж ЮССД. Діти з діагнозом ЮОСД повинні обов'язково бути ретельно обстежені для ранньої діагностики ураження внутрішніх органів та виявлення ознак системності захворювання [4, 13, 16, 17].

Епідеміологія. Захворюваність на ССД складає 0,45-1,4 випадка на 100 тис. населення в рік [18, 19]. Частка дітей, хворих на СД до 16 років серед загальної кількості хворих становить менше 3%, а дітей в віці до 10 років лише 2% [7, 9, 12, 20]. Достовірні дані щодо поширеності та захворюваності на ССД у дітей у літературі відсутні [13, 21, 22]. Так, за даними одних авторів захворюваність на ССД у дітей становить 0,05 випадків на 100 тис. дитячого населення, а за даними інших авторів – коливається від 0,27 до 1,9 випадків на 100 тис. дитячого населення на рік [5, 12-15, 20, 23].

ЮСД частіше дебютує у дошкільному та молодшому шкільному віці, у 5-8 років [4, 5, 7, 9, 20, 22, 24], хоча можливий дебют захворювання і в більш ранньому віці. Описано випадок системного склерозу у дитини 1-го року життя. ЮССД однаково часто зустрічається у дошкільному віці у хлопчиків та у дівчаток, а серед дітей старшого віку переважають дівчатка, які хворіють частіше у 3-4 рази [1, 5, 7, 9, 13, 24].

Незважаючи на те, що офіційні статистичні дані щодо захворювання дітей на СД відсутні, літературні дані свідчать про зростання кількості хворих та зростання важкості захворювання у дітей [1, 2, 4, 17, 20, 21].

Етіологія. Етіологія захворювання вивчена недостатньо. Обговорюється мультифакторний генез ССД, роль вірусних факторів (особливо герпесвірусів

із характерною для них схильністю до персистенції та наявністю латентних форм), генетичної схильності, а також участь імунних та нейроендокринних факторів [1, 5, 21, 25]. Негативні фактори довкілля у багатьох промислових регіонах є пусковим механізмом ССД у 10–15% випадків дебюту захворювання [8, 26-28].

Важливу роль у виникненні та розвитку ССД відіграє генетична схильність [1, 25, 27]. Існують відомості про асоціацію генів гістосумісності HLA A9, B8, B35, DR1, DR3, DR5, DR11, DR52, C4A з ССД та встановлені кореляційні зв'язки між імуногенетичними маркерами, наявністю специфічних аутоАТ та клінічними варіантами ССД [2, 10, 20] (табл. 1).

Таблиця 1 – Кореляція імуногенетичних маркерів з імунологічними і клінічними проявами ССД [10]

АутоАТ до антигенів	HLA	Клінічні особливості
Антитопоізомеразні Scl-70 (топоізомераза-1)	DR5 (DR 11) DR3/ DRw52, DQ7	Дифузна ССД, швидко прогресуючий перебіг, фіброз легень
АЦА – антицентромірні АТ (центромери)	DR1, DR 11, DR 4, DR 8, DQ7B1	Лімітована ССД, повільно прогресуючий перебіг
Анти- PM- Scl	DR3/ DRw52	Легенева гіпертензія, перехресний (overlap) синдром: ССД-ДМ, підгострий перебіг, ураження м'язів

Патогенез. Патогенез СД складний [5, 10, 12, 16, 20, 21]. Виділяють три основні ланки у патогенезі хвороби:

1. Розвиток аномалії синтетичної активності фібробластів. Підвищення кологено- та фіброутворення посідає центральне місце в патогенезі ССД, що призводить до розвитку регіонального або генералізованого фіброзу.

2. Патологія ендотелію судин, результатом є їхній спазм, склерозування. Цитотоксичні лімфоцити ушкоджують клітини ендотелію, що призводить до адгезії та агрегації тромбоцитів, активації згортання крові, виділення медіаторів запалення. Порушення мікроциркуляції супроводжується проліферацією гладком'язових клітин, звуженням діаметру судин, деформацією капілярної сітки, стазом крові.

3. Імунна активація. Порушення у Т- та В-ланках імунітету: Т-клітинна активація Т-хелперів, зниження Т-супресорів. Гіперпродукція цитокінів (інтерлейкінів – ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6), стимуляція проліферації В-лімфоцитів із посиленням синтезу специфічних аутоантитіл (АТ) до компонентів сполучної тканини (антицентромірні (АЦА) та антитопоізомерні (Scl-70), антинуклеарні (ANA)). Імунні порушення запускають патологічний процес, сприяють перемодуванню сполучної тканини, порушують метаболізм колагену, викликають гіперфункцію фібробластів. Надмірна кількість синтезованого колагену депонується в шкірі і підлягаючих тканинах, у внутрішніх органах, зумовлюючи розвиток клінічних проявів хвороби.

Класифікація [3, 20-22]. ССД відрізняється різноманітністю клінічних форм та варіантів перебігу. Згідно МКХ-10 виділяють ССД (**системний склероз**):

- M34.0** прогресуючий системний склероз;
- M34.1** синдром CREST;
- M34.2** системний склероз, спричинений медикаментозними засобами і хімічними сполученнями;
- M34.8** інші форми системного склерозу;
- M34.9** системний склероз неуточнений.

Класифікації ССД для дітей сьогодні не існує, застосовується робоча класифікація для дорослих, згідно якій виділяють 5 клінічних форм ССД [16, 21, 29]:

1. Дифузна ССД,
2. Лімітована (акросклеротична) ССД,
3. Перехресна ССД (overlap – syndrome),
4. Ювенільна ССД,
5. Вісцеральна ССД.

Основними формами ССД є дифузна та лімітована, що мають чіткі відмінності дебюту та подальшого розвитку хвороби [16, 21] (табл. 2).

Для перехресної ССД (overlap – syndrome) характерно поєднання ознак ССД із іншими системними захворюваннями сполучної тканини, такими, як дермато/поліміозит (ДМ), ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), системний червоний вовчак (СКВ). При вісцеральній ССД є ураження внутрішніх органів і СР, але шкірні зміни мінімальні або відсутні. У 1-2% ССД може бути без ураження шкіри [2].

Варіанти перебігу можуть бути: гострий (злюкисний), швидко прогресуючий; підгострий, помірно прогресуючий; хронічний, повільно прогресуючий. Виділяють **стадії захворювання**:

0. Дуже рання (або доклінічна), коли у хворого з СР виявляють позитивні АНА та/або «склеродермічні» аутоАТ, а також зміни при капіляроскопії;

I. Початкова – крім СР, виявляють 1-3 ознаки хвороби;

II. Стадія розгорнутих клінічних проявів, що відображають системний характер процесу;

III. Пізня (термінальна) – у разі розвитку незворотної недостатності життєво-важливих органів.

Клінічна картина. Гострий початок ЮССД може характеризуватись лихоманкою, у частини хворих навіть фебрильною, яка буває в дебюті хвороби лише у 1% дітей. Можлива втрата маси тіла, слабкість, зниження толерантності до фізичного навантаження. Для СД характерні ураження шкіри, опорно-рухового апарату, судин у поєднанні з ураженням внутрішніх органів.

Ураження шкіри. Шкірний патологічний процес при СД відрізняється стадійністю ураження, має у своєму розвитку три стадії, що поступово переходять одна в іншу [1, 13, 20, 21, 30, 31]. Розрізняють стадію набряку, ущільнення (індурації) та атрофії:

1. Стадія набряку є першою, може протікає клінічно непомітно. З'являються набряклість, різноманітні плями з характерним фіолетовим віночком по периферії. Залежно від інтенсивності набряку, шкіра може приймати різне забарвлення, від білого до синюшне-розового.

2. Друга стадія – стадія індурації, характеризується тим, що шкіра робиться потовщеною, тістоподібної консистенції, нерухомої і набуває восковидного, біло-жовтого забарвлення.

3. Третя стадія – стадія атрофії, характеризується витонченням шкіри, яка виглядає як пергаментний папір, блищить, спаюється з підлягаючими тканинами. На уражених ділянках шкіри припиняється зростання волосся, робота сальних та потових залоз.

Таблиця 2 – Порівняльна характеристика дифузної і лімітованої форм системного склерозу

Дифузна форма	Лімітована форма
1. Поширене ураження шкіри кінцівок і тулуба (вище ліктьових і колінних суглобів), ураження проксимальних і дистальних відділів кінцівок протягом року після виникнення СР	1. Обмежене ураження шкіри (кисті, стопи, обличчя), ураження дистальних відділів передпліччя і кистей, гомілки, стопи)
2. Перебіг гострий, швидкопрогресуючий	2. Перебіг хронічний, повільно прогресуючий
3. Одночасний (протягом року) розвиток ураження шкіри і СР	3. Тривало «ізольований» феномен Рейно – за кілька років до залучення шкіри і появи інших ознак
4. Раннє і часте ураження внутрішніх органів (легень, нирок, серця, шлунково-кишкового тракту), симптом крепітації сухожиль	4. Типово пізній розвиток легеневої гіпертензії (10% хворих), CREST-синдром (С – кальциноз, R – синдром Рейно, Е – езофагіт, S – склеродактілія, Т – телеангіоектазія)
5. Часто виявляються антитопоізомеразні аутоАТ (анти-Scl-70)	5. Часто виявляються АЦА (антицентромерні АТ)
6. Деструкція капілярів	6. Дилатація капілярів
7. П'ятирічне виживання – 50-60%	7. П'ятирічне виживання 85-90%

Можуть виникати ділянки депігментації або гіперпігментації. При тривалому перебігу хвороби можливе відкладання солей кальцію (кальцинатів) не тільки у підшкірній клітковині, а й у внутрішніх органах. На шкірі пацієнта можна бачити одномиттєво ділянки набряку, індурації, фіброзу та атрофії, що зумовлює діагностичні труднощі. Ураження шкіри у дітей можуть мати будь-яку локалізацію: тулуб, обличчя, кінцівки, сідниці.

Варіанти ураження шкіри у дітей:

- **дифузне швидкопрогресуюче**, тотальне, індуративне ураження шкіри (синдром корсета або панциря),

- **лімітоване (акросклеротичне)** ураження дистальних відділів кінцівок (кистей рук, стоп);

- **проксимальне** ураження кінцівок вище зап'ясткових і плесневих суглобів;

- **гемісклеродермія** – однобічне ураження тулуба і кінцівок, інколи призводять до зменшення об'єму кінцівок і порушень їх росту;

- **атипове** – стерте або вогнищеве ураження шкіри.

Шкірний синдром спостерігається практично в усіх хворих дітей. Ураження слизових (хронічний кон'юнктивіт, фарингіт, атрофічний риніт, стоматит) у дітей спостерігається рідко [13].

Шкірний рахунок [22, 32]. Для визначення активності ССД використовують характеристику та кількісне оцінювання вираженості ураження шкіри. Шкірні зміни оцінюють за 3-бальною системою: 0 – зміни відсутні; 1 – незначне ущільнення шкіри (шкіра збирається у складку); 2 – помірне ущільнення шкіри (шкіра збирається у складку з труднощами); 3 – виражене ущільнення шкіри (у складку не збирається, дошкоподібна).

Зміни оцінюють у 3 непарних зонах (обличчя, груди, живіт) і 7 парних зонах (пальці рук, кисті, передпліччя, плечі, стегна, гомілки, стопи). Сума виявлених показників складає загальний шкірний раху-

нок від 0 до 51 бала. Шкірний рахунок використовується для оцінки ефективності лікування та прогнозу.

Феномен Рейно (СР) – маркер ССД, зустрічається у 70-95% пацієнтів, в т.ч. у 75% хворих на ССД дітей, може з'явитися задовго до появи інших клінічних симптомів хвороби (за 2-5 років) [13, 16, 21, 30, 33]. СР є епізодами мінущого порушення мікроциркуляції з ішемією внаслідок вазоспазму артерій, прекапілярних артеріол і шкірних артеріовенозних анастомозів. СР обумовлений симетричним пароксизмальним вазоспазмом. Це феномен трифазної зміни кольору шкіри, найчастіше він торкається пальців рук і ніг, кінчиків вух, носа. Зміни кольору шкіри проходять три фази: початкова блідість, ціаноз та еритема. Під час вазомоторних порушень пацієнт відчуває холод, оніміння, поколювання, порушується чутливість шкіри, виникає біль. Тривалий СР є потенційно небезпечним симптомом, оскільки він прогресуючи може призвести до виразок, гангрені кінцівки, навіть до остеолізу дистальних фаланг пальців [34-36].

Рідко зустрічаючим, але найважчим є системний СР, викликаний спазмом артерій внутрішніх органів (серця, легень, нирок, шлунково-кишкового тракту), головного мозку, органу зору. Клінічно він проявляється підйомом артеріального тиску, порушенням коронарного кровотоку, інтенсивними головними болями, раптовим порушенням зору і слуху.

У 50-70% дітей з ССД виявляють **ураження суглобів і кісток**, це один із найбільш частих клінічних проявів захворювання у дітей, а в 30% випадків ураження суглобів і кісток діагностується як перший симптом ССД. Суглобовий синдром може проявлятися поліартралгією, поліартритом або поліартритом із розвитком контрактур. Часто хворих турбує поліміалгія, різка м'язова слабкість, обмеження рухів, що пов'язано з ураженням **скелетних м'язів**, розвитком фіброзуючого інтерстиціального міозиту із розростанням сполучної тканини й атрофією м'язів [20-22, 30]. Для ЮССД характерно частіше, ніж у дорослих, ураження суглобів і м'язів, тоді як СР і виражені склеротичні ураження шкіри розвиваються рідше.

Ураження серця у дітей зустрічається нечасто у дебюті хвороби, але зростає зі збільшенням тривалості хвороби. Так, за даними Осминої М.К., Геппе Н.А. (2015) ураження серця в дебюті захворювання виникає у 8% дітей, але зростає зі збільшенням тривалості хвороби до 15%. За даними інших авторів у 25-40% хворих виникають ураження серця по типу склеродермічного кардіосклерозу, який проявляється зниженням скоротливої активності міокарду зі зниженням фракції викиду, порушеннями ритму та провідності, з формуванням серцевої недостатності. Фібропластичний ендокардит формується рідко. Може розвиватися фібринозний перикардит. Це все може стати причиною синдрому раптової смерті [20, 22, 32, 37, 38].

Частота **легеневої патології** при ССД висока. Ураження легень спостерігається у 41-53% дітей у вигляді інтерстиціального базального фіброзу, фіброзуючого альвеоліту із формуванням кіст та поступовим розвитком легеневої гіпертензії (ЛГ), обструктивного бронхіоліту. Фіброзний процес у плеврі може призводити до адгезивного плевриту, зрощення синусів. Наявне «висхідне» поширення процесу, що особливо притаманно для ССД. Фіброз легень, що почався в

базальних відділах, потім стає дифузним, поширюючись вгору. Особливістю пневмофіброзу є ураження судин із розвитком ЛГ. Проте, у дітей ЛГ зустрічається рідко (7%), і сприймається як прогностично несприятлива ознака. Зміни у легенях можливо виявити при інструментальних дослідженнях (рентгенографії, спірографії, КТ органів грудної клітки). Інтерстиціальне ураження легень (ІУЛ), розвиток ЛГ при ССД негативно впливає на прогноз захворювання [13, 39-43]. При лімітованій формі ССД капіляроскопія нігтьового ложа і шкірний рахунок можуть бути використані для оцінки ймовірності наявності ЛГ, вони є клінічними предикторами ЛГ при ССД [32, 44-46].

Ураження нирок мають від 5-14% до 15-30% дітей з ССД [4, 13, 20], розвивається хронічна склеродермічна нефропатія, яка характеризується слідовою протеїнурією або мінімальним сечовим синдромом. Істинна «склеродермічна» нирка (склеродермічний нирковий криз) характеризується значною протеїнурією, злоскісною гіпертонією, швидко прогресуючою нирковою недостатністю, у дітей розвивається дуже рідко, менше 1%. Ураження нирок при ССД є наслідком склеродермічного ураження судин нирок [7, 9, 13, 30].

Шлунково-кишковий тракт уражається при ССД у дітей у 80% випадків. Серед уражень травного тракту найчастіше спостерігається ураження стравоходу і кишечника (від 30 до 74%), вони виникають на ранніх стадіях хвороби. При склеродермічному езофагіті є утруднення ковтання, особливо твердої їжі, зригування, блювання, розвивається рефлюкс-езофагіт. Це пов'язано з гіпотонією стравоходу. У разі горизонтального положення дитини виникає гастроєзофагеальний рефлюкс із закиданням вмісту шлунка у стравоходу. Як наслідок цього на слизовій оболонці стравоходу виникають ерозії та виразки. Також переродження гладкої мускулатури стравоходу у фіброзну тканину призводить до формування стриктур у нижній третині та розширення відділу над звуженням. При ураженні товстої кишки розвивається порушення моторики, гіпотонія із запором, можливі трофічні виразки стінки кишки із подальшою їх перфорацією [20-22, 47].

Ураження нервової системи у дітей проявляється периферичною поліневропатією, зумовленою СР. Але, локалізація вогнища СД на голові може супроводжуватися розвитком судомного синдрому (3%), осередковими змінами в тканині головного мозку [30].

Діагностика. Великим досягненням можна вважати розробку науковими центрами країн Європи в рамках EUSTAR (EULAR Scleroderma Trail and Research group) алгоритму ранньої діагностики ССД та створення нових діагностичних критеріїв ССД [16, 19, 48] (рис.).

Є прямий зв'язок між прогнозом та термінами встановлення діагнозу ССД. Нерідко ССД діагностується на стадії виражених клінічних проявів, коли зміни в органах набули незворотного характеру та терапія неефективна, тому особливо важлива рання діагностика ССД.

Європейським співтовариством дитячих ревматологів (Pediatric Rheumatology European Society), Американською колегією ревматологів (ACR), Європейською лігою по проблемам ревматизму (European League Against Rheumatism – EULAR) у 2007 році вста-

новлені діагностичні критерії ювенільної системної склеродермії [21, 28, 31]:

Великі:

– проксимальний склероз/індурація: симетричне потовщення, натягнення та індурація шкіри;

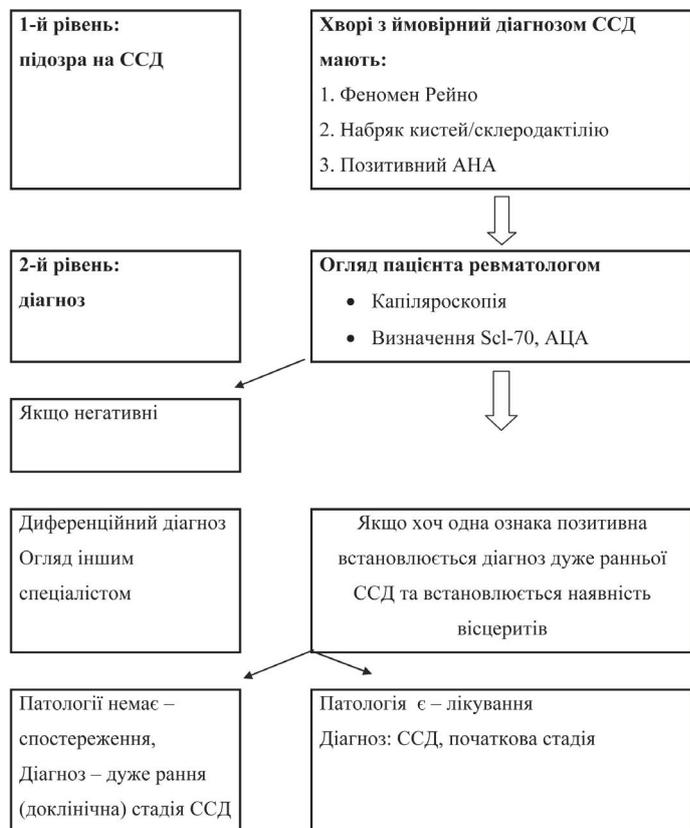


Рисунок – Алгоритм доклінічної ранньої діагностики ССД (M. Matucci-Cerinic et al., 2009).

Малі:

- шкіра: склеродактилія;
- периферійні судини: СР, телеангіектазії, ямочкоподібні рубці та стоншення м'яких тканин кінчиків пальців, кистей і/або стоп;
- гастроінтестинальні: дисфагія або гастроезофагеальна рефлюксна хвороба;
- серцеві: аритмія та серцева недостатність;
- ниркові: ниркова криза, артеріальна гіпертензія;
- дихальна система: фіброз переважно в базальних відділах обох легень, що виявляється при стандартній рентгенографії грудної клітки; зниження дифузійної здатності легень та розвиток легеневої артеріальної гіпертензії;
- неврологічні: нейропатія;
- опорно-рухового апарату: тендовагініти, артрит, міозит;
- серологічні: АНА, ССД-селективні АТ (АЦА, Scl-70, антифібриларин, анти-PM-Scl, анти-РНК-полімерази 1, 2 та 3).

Наявність 1-го великого або 2-х чи більше малих критеріїв є показником достовірності діагнозу ССД. Класифікаційні критерії ACR/EULAR 2013 мають більш високу чутливість (90%), ніж критерії ACR 1980 (72%) [49-52] (табл. 3).

Для діагностики захворювання важливе значення має визначення специфічних аутоАТ, які асоційовані з ССД (найбільш вивчено сім), їх називають «стандартним профілем» аутоАТ при ССД [2, 3, 53] (табл. 4).

Дані АТ дуже рідко зустрічаються при інших захворюваннях сполучної тканини, тому є важливими діагностичними маркерами ССД. Добре вивчено чітку залежність між типом аутоАТ, характером органних ураження, певними клінічними фенотипами ССД [2, 54, 55]. Але, за даними Старовойтовой МН, Десиновой ОВ, Коневой ОА (2016) анти-Scl-70 виявляється як при дифузійній, так і при лімітованій формі ССД, але відсутня кореляція між анти-Scl-70 і швидким прогресуванням патологічного процесу. За даними Asli ASLAN (2014), Zulian F. (2016) також відсутня кореляція між підвищенням АНА при ЮСД та тяжкістю, активністю і прогресуванням хвороби у дітей. Також відомо, що невелика частина хворих 1,7-6,4% [2, 56, 57] може бути негативними по аутоАТ. Негативність щодо аутоАТ при ССД асоційована з більш м'яким перебігом і більш сприятливим прогнозом. Є повідомлення про те, що аутоАТ можуть зникати протягом хвороби при доброякісному перебігу або на тлі успішного лікування [2, 58]. Як правило, у одного хворого виявляється лише один тип аутоАТ, який не змінюється протягом хвороби. Тому тестування на аутоАТ дуже важливе для діагностики, оцінки перебігу та прогнозу у хворих на ССД. Проте, специфічні для склеродермії АТ Scl-70 виявляються лише в 34% дітей, АЦА – в 7% дітей. Відсутність специфічних АТ не суперечить діагнозу СД [7, 9, 13, 30].

Таблиця 3 – Класифікаційні критерії прогресуючого системного склерозу ACR/EULAR, 2013 [49]

Параметри	Варіанти ознак	Бали
Ущільнення і потовщення шкіри обох рук вище п'ястно-фалангових суглобів (ПФС) – проксимальна склеродерма		9
Ущільнення і потовщення шкіри пальців *	- Склередема - пальці дистальніше ПФС	2 4
Дигітальна ішемія *	- Виразки - рубчик	2 3
Телеангіоектазії		2
Капіляроскопічні зміни		2
Легенева артеріальна гіпертензія та/або інтерстиціальне ураження легень		2
Феномен Рейно		3
Специфічні аутоантитіла (анти- Scl-70, антицентромерні, до RNA-полімерази III)		3
Згідно з цими критеріями, хворий класифікується як маючий достовірний діагноз ССД , якщо сумарна оцінка параметрів дорівнює або перевищує 9 балів .		

Таблиця 4 – «Стандартний профіль» аутоАТ, асоційованих з ССД

АутоАТ, асоційовані з ССД	Клінічні прояви ССД
АЦА – антитіла до центромерів	Діагностичний критерій ССД, CREST-синдром, лімітоване ураження шкіри, дигітальні виразки, кальциноз м'яких тканин, відсутність рентгенологічних ознак легеневого фіброзу, не розвивається склеродермічної криз СНК
АТА (ScL-70) – антитіла до топоізомери 1	Діагностичний критерій ССД, Дифузне ураження шкіри, рано дигітальні виразки, Швидкопрогресуючий важкий перебіг, висока летальність, Рентгенологічні ознаки важкого легеневого фіброзу, предиктор легеневого фіброзу
Антинуклеарні антитіла: до рибонуклеопротеази III – АРНКР III	Швидкопрогресуючий перебіг, частіше в літньому віці у чоловіків, важке дифузне ураження шкіри, предиктор склеродермічного ниркового кризу СНК, ураження легень рідко, високий ризик онкології
антитіла к Th/To	Лімітоване ураження шкіри, не характерні дигітальні виразки і гангрена, тяжке ураження внутрішніх органів – інтерстиціальне ураження легень, ЛАГ, СНК
антитіла до U3-РНП – аутоАТ до рибонуклеопротеїнам (РНП) U1РНП і U3РН	Дифузне ураження шкіри, міозит, ураження серця, ЛАГ, СНК, вісцерити, інтерстиціальне ураження легень, При АТ U1РНП – Поразка внутрішніх органів не характерно, крім інтерстиціального ураження легень, ЛАГ
антитіла к РМ/ScI	Лімітоване ураження шкіри, міозит, с-м Рейно, перехресний синдром ССД / ПМ, прогноз сприятливий
Антитіла к Ku	Перехресні синдроми ССД / ПМ і ССД / ПМ / СЧВ, міозит, артрит

Висока частота виявлення АНА у дітей із ССД (81-97%). Цікаво відзначити, що у 1/3 АНА-позитивних дітей із ССД АТ АЦА та СКЛ-70 не виявляються [13].

Усім пацієнтам також рекомендується визначення біомаркерів запалення (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний білок (Срб)), дослідження клінічного та біохімічного аналізу крові, дослідження загального аналізу сечі, добової протеїнурії, швидкості клубочкової фільтрації для уточнення функціонального стану нирок. Інструментальна діагностика включає спірометрію для виявлення змін легеневого об'єму, КТ органів грудної клітки, дослідження стравоходу (езофагогастроуденоскопія, рентгеноскопія стравоходу з контрастною масою або фіброгастрокопія), доплерографія судин, ЕКГ та ЕХО-кардіографія [3, 13, 22, 31].

Серед різних способів інструментальної діагностики особливу увагу займає капіляроскопія нігтьового ложа при СР. Характерними капіляроскопічними ознаками є зміна щільності капілярів, розширення капілярів, редукція капілярів з утворенням аваскулярних зон, поява кущових капілярів і геморагій, дезорганізація архітекtonіки капілярної мережі нігтьового ложа. Метод має високу чутливість і специфічність, і входить до класифікаційних критеріїв ССД АCR/EULAR 2013 року [16, 22, 31, 46, 59].

Диференціальний діагноз ССД слід проводити з іншими захворюваннями сполучної тканини: ОСД, ЮІА, ЮДМ, СЧВ. Склеродермічне ураження шкіри також слід диференціювати з посттравматичними змінами, вузлуватою еритемою, нейрофіброматозом, змінами шкіри при atopічному дерматиті [13, 31, 40]. Своєчасна діагностика ССД дозволить вчасно розпочати тривалу протизапальну та імуносупресивну терапію.

Лікування [3, 4, 9, 13, 21, 31, 40]. Основна мета терапії склеродермії – зменшення активності перебігу запального процесу, запобігання появи нових і розширення існуючих вогнищ ураження, зменшення площі ураження, запобігання ураження внутрішніх органів, розвитку ускладнень, т.е. уповільнити прогресування хвороби та досягти стабілізації процесу, підвищити якість життя. Лікування має бути своєчасним, багатокомпонентним та патогенетично обґрунтованим. Треба уникнути психоемоційних навантажень, впливу холоду, інсоляції, виключити планові щеплення, забезпечити комфортний режим життя. Раціон їжі має бути калорійним, озасвоюваним.

Фундаментом лікування є патогенетична терапія, яка впливає на головні ланки патогенезу хвороби: посилене колагено- та фіброзоутворення, порушення мікроциркуляції, вироблення аутоАТ до компонентів сполучної тканини, передбачає усунення або корекцію різних ланок патогенезу захворювання. Основними видимими медикаментозної терапії при ССД є **імуносупресивна, протизапальна, антифібринозна та судинна**

терапія. Також використовуються локальні, симптоматичні та реабілітаційні заходи лікування [4, 5, 7, 9, 31, 40]. Лікувальна тактика ССД на сучасному етапі розроблена під егідою Європейської ліги проти ревматизму (ACR/EULAR, 2017) цільовою дослідницькою групою EUSTAR [22, 31, 60, 61].

Імуносупресивну терапію призначають хворим на ССД при наявності високої активності, вираженому прогресуванню захворювання, фіброзуючому альвеоліту, ураженні нирок. В рекомендаціях EULAR з лікування пацієнтів із ССД підкреслено, що при ураженні шкіри найдоцільнішим є застосування **метотрексату (Mt)** [24, 40, 60-62]. Його використовують в у лікуванні ранньої дифузної ССД, при розповсюджених ураженнях шкіри, суглобів, м'язів, периартикулярних контрактурах, при наявності перехресного синдрому, призначають per os або підшкірно (п/ш, методжек) у дозі 7,5-10-12 мг/м² 1 раз на тиждень, частіше разом з прийомом **глюкокортикостероїдів (ГКС)** у дозі 0,5 мг/кг на добу 6-8 тижнів зі зниженням дози до підтримувальної, протягом не менше 2-3 років. Системне введення ГКС використовують при підгострому та гострому перебігу в ранню стадію при тяжких генералізованих підтипах ЮССД. В цих випадках призначають щомісячне пульс-введення метилпреднізолону внутрішньовенно (в/в) в дозі 15-30 мг/

кг маси тіла на день (максимально 1000 мг на день) протягом 3 днів поспіль упродовж 3-6 місяців. Однак тривале призначення ГКС у високих дозах підвищує ризик ниркового кризу та має небажані явища. Тому ГКС-терапію призначають обмежено хворим із прогресуючим дифузним ураженням шкіри, рефрактерним артритом, активним міозитом, альвеолітом, серозитом в дозі 0,5-1 мг/кг зі зниженням до підтримувальної дози 0,3 мг/кг.

Для лікування тяжкої дифузної форми ССД з ІУЛ та нирок, швидкопрогресуючим перебігом препаратом вибору є **циклофосфамід (ЦФ)**. Призначають пульс-терапію ЦФ в/в крапельно 15мг/кг (500-750 мг/м²) 1 раз на місяць протягом 6-12 місяців, а потім 1 раз на 2-3 місяці або щоденно per os по 1-2,5 мг/кг на добу. Тривалість курсу лікування ЦФ становить не менше 6 місяців. **Циклофосфан (ЦФ)** рекомендований як препарат першої лінії у всіх сучасних рекомендаціях при лікуванні ССД при ураженні шкіри і органів дихання в дозі per os 1,0-2,5 мг/кг/добу [13, 40, 61, 63].

При наявності ІУЛ також рекомендується використати **азатиоприн** в дозі 1,0-2,5 мг/кг/добу per os разом з низькими дозами ГКС як на початку терапії, так і після курсу ЦФ. У дітей можливе використання **Циклоспорину А (ЦСА)** дозі 2,5-5 мг/добу при не ефективності ЦФ. Однак терапевтичний потенціал ЦСА при ССД обмежений потенційною нефротоксичністю [31, 40].

При прогресуванні захворювання, а також при тяжкому генералізованому ураженню можливо використання **генно-інженерних біологічних препаратів (ГІБП)** [7, 9, 22, 62, 64, 65]. Виявлена кореляція між високим рівнем циркуляції ІЛ-6 зі ступенем тяжкості захворювання та більшою частотою смертельних випадків або прогресуючим фіброзом легенів при ССД. До 2019 року описано тільки 7 випадків застосування **тоцилізумабу** при ССД у дітей. У жодному з них не було небажаних явищ при лікуванні дітей з ССД тоцилізумабом [14, 31, 62, 64-66]. **Тоцилізумаб, інгібітор ІЛ-6**, призначається в/в крапельно при масі тіла менше 30 кг – 12 мг/кг 1 раз на 2-4 тижні, більше 30 кг – 8 мг/кг 1 раз на 2-4 тижні або п/ш 162 мг 1 раз на тиждень. Є роботи, які вказують на ефективність **абатацепту**, який вводять в/в крапельно дітям 6-18 років з масою тіла менше 75 кг – 10 мг/кг, після першого застосування препарат у такій дозі рекомендується вводити через 2 і 4 тижні, а потім через кожні 4 тижні [21].

У дитячому віці часто застосовується **антифіброзний** засіб – **D-пеніциламін**, який пригнічує надлишковий синтез колагену фібробластами, активує колагеназу, порушує дозрівання колагена, що прискорює його розпад, пригнічує аутоімунне запалення [7, 9, 13, 31]. Його призначають при прогресуючому перебігу ССД із дифузною індурацією шкіри та змінами внутрішніх органів в дозі 2,5-5 мг/кг на добу, підвищуючи кожні 3-5 днів до максимальної дози – 15-20 мг/кг, але не більше 750 мг на добу. Тривалість лікування може складати від 6-12 місяців до 3-5 років. Дотепер немає єдиної думки щодо ефективності D-пеніциламіна, який використовується при лікуванні як ССД, так і ОСД. При хронічному перебігу захворювання із групи антифіброзних засобів використовують **ферментативні препарати (лідаза, лонгідаза, ронідаза)**, які впливають на систему гіалуронова кисло-

та – гіалуронідаза та пригнічують фіброзоутворення, призначають курсами п/к або в/м ін'єкцій, аплікацій або електрофорезу на індуративно змінені тканини та контрактури. Гіалуронідаза призначається по 32-64 УО п/к або в/м 12 ін'єкцій через день 2 рази на рік. Лонгідаза вводиться в/м в дозі 1500-3000 МО 5 – 15 введень (залежно від тяжкості захворювання) з інтервалом між ін'єкціями від 3 до 10 днів, дітям з 12 років. Показаний також електрофорез або аплікації гіалуронідази або лонгідази на ділянки контрактур і склеротично змінених тканин [4,21].

Для корекції порушень мікроциркуляції використовують **вазодилатори, дезагреганти, антикоагулянти** [7, 9, 22, 31, 40]. Показання до застосування: виражений СР, ЛГ, ниркова гіпертензія. Призначення різних вазоактивних препаратів доцільно на всіх стадіях захворювання.

Лікування судинних уражень при СР у дітей включає традиційне використання **блокаторів кальцієвих каналів**, які є терапією першої лінії СР. Вони викликають системну периферичну вазодилатацію, що сприяє зменшенню частоти й інтенсивності епізодів вазоспазму, поліпшенню кровообігу. Блокатори кальцієвих каналів у дітей призначаються курсами протягом року в дозі: **ніфедипін** – 0,25-0,5 мг/кг 2 рази на день; **амлодипін** – 2,5-10 мг/добу, **дилтіазем** – 2,5-10 мг/добу.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) – **каптоприл, еналаприл, лізіноприл** – призначають в першу чергу хворим зі склеродермічною ниркою, артеріальною гіпертензією. **Каптоприл** може привести до розвитку гіпотензії, тому дітям його призначають при перших прийомах з невеликих доз (0,1-0,2 мг/кг на добу), а далі поступове підвищення дози до ефективної (0,3-0,5 мг/кг на добу). Також початкова доза **еналаприлу** – 0,1 мг/кг на добу за 1-2 прийоми (не більше 2,5 мг/добу) збільшується до ефективної (0,5 мг/кг на добу). Доза **лізіноприлу** складає 0,08 мг/кг 1 раз на добу.

Антагоніст рецепторів ангіотензину II лозартан зменшує частоту та тяжкість нападів вазоспазму, добова доза 0,7-1,4 мг/кг (макс. 50-100 мг) у дітей старше 6 років. У клінічній практиці використовують **дезагреганти**. **Пентоксифілін** призначають в/в крапельно у дозі 20 мг/рік життя на добу за 2 введення 12-14 днів, а далі переходять на пероральний прийом – 0,1-0,3 г/добу за 2 прийоми. **Дипіридамо**л використовується як інгібітор агрегації тромбоцитів, ангіопротектор, вазодилатор міотропної дії, його призначають у дозі 5мг/кг маси тіла за 2-3 прийоми протягом 12 місяців. Засобом вибору при прогресуючому розповсюдженному СР і тяжких судинних ураженнях із ішемічними некрозами на шкірі є **препарат простагландинів (альпростадил, вазапостан)**. Фармакологічна дія – пригнічення профібротичних факторів, вазодилатація, пригнічення активності й агрегації тромбоцитів. Рекомендується в/в введення препарату в дозі 20-40 мкг/добу, перфузія проводиться із розрахунку 0,6 мкг/кг за год, 10-15 перфузій на курс.

Перспективні підходи до лікування ССД. Іматиніб мезилату, інгібітор тирозинкінази та **нинтеданиб**, інгібітор рецепторів тирозинкінази, селективно пригнічують тирозинкіназу, заважають синтезу голо-

вних медіаторів фіброзу, можуть бути корисним для пацієнтів із ССД.

Вивчення імунологічних порушень при ССД показало важливу роль В-лімфоцитів у розвитку фіброзуючих процесів у шкірі та внутрішніх органах. Є невелика кількість досліджень, які свідчать про поліпшення стану шкіри та легенів при використанні **ритуксимабу** [12, 31, 42, 63, 67]. Найбільше дослідження з оцінки впливу ритуксимабу включало 63 пацієнти з ССД, які отримували ритуксимаб, у порівнянні з 25 дітьми із групи контролю. За період спостереження 7 місяців у пацієнтів з ІУЛ ритуксимаб продемонстрував здатність запобігати подальшому зниженню життєвої ємкості легень [12, 31].

Також у стадії вивчення у дорослих пацієнтів з ССД нові методи лікування – **трансплантація аутологічних стовбурових клітин**, яка вивчається в багатьох країнах – Канаді, Німеччині, Бразилії, США, Франції, Данії; також проходять опробування **нові ПІБП – абітузумаб, фрезолімумаб** [63, 68-71].

Для лікування тяжкого СР можуть призначатися низькомолекулярні гепарини. При ураженні травного тракту крім базисної терапії використовують антациди, інгібітори протонної помпи, препарати, що нормалізують моторику. При м'язово-суглобовому синдромі з вираженим больовим синдромом застосовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП) (диклофенак, ібупрофен, мелоксикам (моваліс), напроксен) [13, 31, 40].

Показане **місцеве лікування** з аплікаціями мазей, що містять гепарин, ГКС, троксерутин, хондроїтину сульфат, індометацин, нафталанове масло або офіцинальних мазей (гепарин, актовегін, хондроксид, метилурацил, контратубекс, траумель, мадекасол). Місцеве лікування рекомендовано проводити постійно з невеликими перервами. Також використовують розчин 50% диметилсульфоксиду (ДМСО) у вигляді аплікацій, можливе його поєднання із судинними та протизапальними засобами. Місцеве рекомендован електрофорез та іонофорез із судинними, антиоксидантними, антифіброзними та протизапальними препаратами [13, 21, 31, 40].

Комплексне лікування хворих ССД обов'язково включає курси лікувальної фізкультури, масажу, в період клінічної ремісії – грязьові аплікації, бальнеотерапію, гіпербаричну оксигенацію. Санаторно-курортне лікування показане хворим із хронічним

перебігом та мінімальною активністю ССД з включенням сірководневих та вуглекислих ван, фізіотерапії, лікувальної грязі [13, 21, 31, 40].

Прогноз для пацієнтів із ССД при адекватному лікуванні, крім тяжких форм прогресуючого перебігу, для життя позитивний. У дітей частіше спостерігаються обмежені форми захворювання, асиметрія росту кінцівок (при ураженні однієї кінцівки), відставання в рості та масі тіла. Можливе формування виражених косметичних дефектів, інвалідизація хворих у зв'язку з порушенням функції опорно-рухового апарату і розвитком вісцеральних уражень. Прогноз щодо життя в дітей із ЮСД значно сприятливіший, ніж в дорослих. Смертність дітей віком до 14 років становить 0,04 на 1млн. населення на рік. П'ятирічне виживання – 95% [7, 9, 16, 30, 31]. Найбільш поширені причини летальності – ІУЛ, ЛГ, аритмії, прогресуюча серцево-легенева недостатність, склеродермічний нирковий криз [7, 9, 19, 22, 72].

Висновки:

1. Ранні симптоми ЮСД можуть бути неспецифічними – незрозуміла лихоманка, втома, артралгії, міалгії, м'язова слабкість, незрозумілий біль у животі, феномен Рейно, що створює труднощі у діагностиці захворювання.

2. На ранній стадії захворювання можливо запобігти розвитку фіброзу та ускладнень, тяжкої ангіопатії, вісцеропатій, які визначають прогноз захворювання.

3. Необхідно виявляти настороженість щодо можливого розвитку системного процесу не тільки при багатоосередкових та поширених проявах СД, але й за наявності поодиноких обмежених бляшок.

4. Назначення агресивної терапії на ранніх етапах розвитку ЮСД є доцільним для попередження прогресування патологічного процесу.

5. Враховуючи прогресуючий у більшості випадків перебіг хвороби, важливо звернути увагу пацієнта на обов'язковість лікарського контролю та регулярне обстеження для раннього виявлення ознак прогресування хвороби та корекції терапії.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи, що ССД є тяжкою патологією, особливо у дітей, планується подальше поглиблене вивчення цієї проблеми, оптимізація алгоритму діагностики та індивідуального підходу до лікування.

Література

- Kiseleva LP, Savvo VM, Zajceva EN. Juvenil'naja sklerodermija – mnogolikost' kozhnyh pojavlenij. Dermatologija ta venerologija. 2014;2(64):45-52. [in Ukrainian].
- Anan'eva LP, Aleksandrova EN. Autoantitela pri sistemoj sklerodermii: spektr, klinicheskie asociacii i prognosticheskoe znachenie. Nauch-praktich revmatol. 2016;54(1):86-99. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-86-99. [in Russian].
- Baranov AA, Alekseeva EI, redaktery. Klinicheskie rekomendacii dlja pediatrov. Detskaja revmatologija. Revmaticheskie bolezni u detej. Moskva: Sojuz pediatrov Rossii; 2016. 144 s. [in Russian].
- Marushko TV, Taranenko TV. Juvenil'na sistemna sklerodermija: optimizacija diagnostiki ta likuvannja na suchasnomu etapi. V: VoronenkoYuV, redaktor. Zb. nauk. prac. spivrobit. NMAPO imeni P. L. Shupika; 2017; Kyiv:TOV "7BC"; 2017. s. 378-83. [in Ukrainian].
- Burluckaja AV, Save'eva NV, Statova AV. Sluchaj debjuta sistemoj sklerodermii u pacientki 10 let. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2018;25(3):162-6. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-3-162-166. [in Russian].
- Capusan I. Scleroderma or scleroedema? Comments on the case published in 1753 by Dr. Carlo Curzio of Naples. G Ital Dermatol Minerva Dermatol. 1971;46(1):40-7.
- Aslan A, Koturoglu G, Sozery B, Kurugol Z. Systemic Scleroderma in Childhood: A Case Report Arch Rheumatol. 2014;29(3):219-23 DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2014.3684.
- Mikuksts VJa, Sinjachenko OV, Chernyshova OE. Juvenil'naja sistemnaja sklerodermija i jekologija (obzor literatury i sobstvennye issledovanija). Zdorov'e rebenka. 2015;2(1):63-7. DOI: 10.22141/2224-0551.12.1.2017. 95028. [in Ukrainian].
- Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, (eds). Textbook of Pediatric Rheumatology. 7th ed. Elsevier, Philadelphia; 2016. 384 p.
- Svincic'kij AS. Suchasni zasady diagnostiki ta likuvannja sistemoj sklerodermii. Kardiologija, Revmatologija, Kardiokirurgija. 2014;6(37):57-9. [in Ukrainian].

11. Zulian F. Systemic manifestations in localized scleroderma. *Current Rheumatology Reports*. 2004;6(6):417-24.
12. Alekseeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Isaeva KB, Denisova RV, Slepceva TV, et al. Opyt primenenija rituksimaba u bol'nogo juvenil'noj sklerodermiej. *Vopr. sovr. pediatrii*. 2012;1(3):131-7. [in Russian].
13. Osmirina MK, Geppe NA. Voprosy klassifikacii, klinicheskaja kartina i bazisnaja terapija juvenil'noj sklerodermii. *Nauch-prakt revmatol*. 2015;53(2):214-9. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-214-219.
14. Oshljans'ka OA, Arcimovich AG, Piljugina BV, Nadtochij TG. Dosvid zastomuvannja tocilizumabu u hvorih na sistemnu sklerodermiju u ditej. *Ukr Ravm Zhurnal*. 2020;3(81):70-80. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970. 81.15535. [in Ukrainian].
15. Anan'eva LP. Rannjaja sistemnaja sklerodermija – sovremennyj algoritm diagnostiki (lekcija). *Nauch-praktich revmatol*. 2012;51(2):87-93. [in Russian].
16. Bajgabulova MS, Abdikadirova ZhB, Bulakbaeva AM, Dauletkeldi A, Makenbaj A, Bajsultanova AE. Osobennosti klinicheskikh variantov sklerodermii u detej. *Vestnik KazNMU*. 2014;4:88-9. Dostupno: www.kaznmu.kz. [in Russian].
17. 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. DOI: 10.1097/BOR.0b013e32834ff2e8.
18. Anan'eva LP, Starovojtova MN, Shabanova SSH. Osnovnye itogi kooperacii mezhdru FGBNU NIIR im. V.A. Nasonovoj i nauchnymi centrami stran Evropy v ramkah EUSTAR (EULAR Scleroderma Trail and Research group) po probleme «Sistemnaja sklerodermija». *Nauch-prakt revmatol*. 2014;52(6):682-8. DOI: org/10.14412/1995-4484-2014-682-688. [in Russian].
19. Mukvich OM. Juvenil'na sistemna sklerodermija: diagnostika, likuvannja, profilaktika. Chastina 1. *Zdorov'ja Ukraini (Med. gazeta)*. 2021;1(57):30-2. Dostupno: www.health-ua.com. [in Ukrainian].
20. Podlianova EI. Sistemnaja sklerodermija u detej: dva klinicheskikh sluchaja. *Visnik problem biologii i medicini*. 2015;2.3(120):216-21. [in Ukrainian].
21. Marushko TV. Juvenil'na sistemna sklerodermija. *Zdorov'ja Ukraini (Med. gazeta)*. 2019;1(48):42-4. Dostupno: www.health-ua.com. [in Ukrainian].
22. Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, Silman AJ, Baidam EM. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):213-8. DOI: 10.1002/acr.20070.
23. Gaikwad RP, Samir MS. Juvenile systemic sclerosis in 11-year-old male child responding to methotrexate. *Indian J. Paediatr. Dermatol*. 2016;17:156-8.
24. Murdaca G, Contatore M, Gulli R, Mandich P, Puppo F. Genetic factors and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2016;15(5):427-32. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.01.016.
25. Marie I, Gehanno JF. Environmental risk factors of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*. 2015;37(5):463-73. DOI: 10.1007/s00281-015-0507-3.
26. Wei P, Yang Y, Guo X. Identification of an association of TNFAIP3 polymorphisms with matrix metalloproteinase expression in fibroblasts in an integrative study of systemic sclerosis-associated genetic and environmental factors. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):749-60. DOI: 10.1002/art.39476.
27. Rubio-Rivas M, Moreno R, Corbella X. Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol*. 2017;14(1):223-9. DOI: 10.1007/s10067-016-3533-1.
28. Anan'eva LP. Novye klassifikacionnye kriterii sistemnoj sklerodermii (lekcija). *Nauch-prakt revmatol*. 2013;51(5):539-44. DOI: org/10.14412/1995-4484-2013-1546. [in Russian].
29. Martini G, Foelvari I, Russo R, Cuttita R, Eberhard A, Ravelli A, et al. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12): 3971-8. DOI: 10.1002/art.22207.
30. Wirz EG, Jaeger VK, Allanore Y, Riemekasten G, Hachulla E, Distler O, et al. Incidence and predictors of cutaneous manifestations during the early course of systemic sclerosis: a 10-year longitudinal study from the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1285-92.
31. Mukvich OM. Juvenil'na sistemna sklerodermija: diagnostika, likuvannja, profilaktika. Chastina 2. *Zdorov'ja Ukraini (Med. gazeta)*; 2021;2(58):32-4. Dostupno: www.health-ua.com. [in Ukrainian].
32. Zlatanovic M, Tadic M, Celic V, Ivanovic B, Stevanovic A, Damjanov N. Cardiac mechanics and heart rate variability in patients with systemic sclerosis: the association that should not miss. *Rheumatol Int*. 2017 Jan;37(1):49-57. DOI: 10.1007/s00296-016-3618-9.
33. Alekperov RT. Sindrom Rejno kak mul'tidisciplinarnaja problema. Al'manah klinicheskij mediciny. 2014;35:94-100. [in Russian].
34. Sinjachenko OV, Egudina ED, Mikuksts VJa, Ermolaeva MV, Keting EV, Djadyk EA. Angiopatiya pri sistemnoj sklerodermii. *Ukr revmatol zhurnal*. 2017;7(1):5-11. [in Ukrainian].
35. Golovach IJu, Chipko TM, Korbu NN. Fenomen Rejno, digital'nye jazvy i kriticheskaja ishemija pri sistemnoj sklerodermii: sovremennye vzgljady na problemu i menedzhment. *Kardiologija, Revmatologija, Kardiohirurgija*. 2017;3(52):39-41. [in Ukrainian].
36. Hughes M, Herrick AL. Digital ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):14-25. DOI: 10.1093/rheumatology/kew047.
37. Faludi R, Kö Ito G, Bartos B, Csima G, Cziráj L, Komócsi A. Five-year follow-up of left ventricular diastolic function in systemic sclerosis patients: determinants of mortality and disease progression. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Oct;44(2):220-7. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.04.001.
38. Saad EO, Anan'eva LP, Alekperov RT, Novikova DS, Korsakova JuO, Volkov AV. Strukturnye i funkcional'nye izmenenija po dannym jehokardiografii bol'nyh cistemnoj sklerodermiej i variabel'nost' ritma serdca. *Nauch-prakt revmatol*. 2017;55(1):32-6. DOI: org/10.14412/1995-4484-2017-32-36. [in Russian].
39. Giacomelli R, Liakouli V, Berardicurti O, Ruscitti P, Di Benedetto P, Carubbi F, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: current and future treatment. *Rheumatol Int*. 2017;6(1):142-8. DOI: 10.1007/s00296-016-3636-7.
40. Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, et al. Ong on behalf of the BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and GHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1906-10. DOI: 10.1093/rheumatology/kew224.
41. Anan'eva LP. Diagnostika i lechenie intersticial'nogo porazhenija legkih pri sistemnoj sklerodermii. *Sovr revmatol*. 2018;12(2):12-21. DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-12-21. [in Russian].
42. Anan'eva LP, Koneva OA, Desinova OV. Vlijanie rituksimaba na pojavlenija aktivnosti i legochnuju funkciju u bol'nyh sistemnoj sklerodermiej: ocenka posle goda nabljudenija. *Nauch-prakt revmatol*. 2019;57(3):265-73. [in Russian].
43. Vojcehovskij VV, Goborov ND, Pogrebnaja MV, Gorjacheva SA, Fomina OP, Prihod'ko OB, et al. Porazhenie legkih pri sistemnoj sklerodermii. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2018;1(70):83-92. DOI: 10.12737/article_5c12717d12a437.30758301. [in Russian].
44. Castellvi I, Simeon-Aznar CP, Sarmiento M, Fortuna A, Mayos M, Geli C, et al. Association between nailfold capillaroscopy findings and pulmonary function tests in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2015 Feb 1;42(2):222-7. DOI: 10.3899/jrheum.140276.
45. Kljaus NA, Simakova MA, Masljanskij AL, Moiseeva OM. Poisk klinicheskikh prediktorov legochnoj gipertenzii u pacientov s sistemnoj sklerodermiej. *Nauch-prakt revmatol*. 2018;56(5):586-590. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-586-590. [in Russian].
46. Penin IN, Masljanskij AL, Novikova AN, Iivanova EP, Konradi AO, Mazurov VI. Osobennosti porazhenija mikrocirkuljatornogo rusla pri sistemnoj sklerodermii. *Transljacionnaja medicina*. 2016;3(2):54-60. [in Russian].
47. Karateev AE, Movsisjan MM, Anan'eva LP, Radenska-Lopovok SG. Patologija pishhevoda pri sistemnoj sklerodermii: dannye kliniko-jendoskopicheskogo obsledovanija. *Nauch-prakt revmatol*. 2012;50(1):54-9. DOI: https://doi.org/10.14412/1995-4484-2012-505. [in Russian].
48. Avouac J, Franssen J, Walker UA, Ricciari V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):476-81. DOI: http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.136929.

49. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-55. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
50. Alhajeri H, Hudson M, Fritzler M. 2013 ACR/EULAR Classification Criteria for Systemic Sclerosis Out-perform the 1980 Criteria. Data from the Canadian Scleroderma Research Group. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Apr;67(4):582-7. DOI: 10.1002/acr.22451.
51. Koneva OA, Ovsjannikova OB, Starovojtova MN, Chermomuhina EO, Aleksandrova EN, Anan'eva LP. Opredelenie chuvstvitel'nosti novykh kriteriev sistemoj sklerodermii na rossijskoj populjacii pacientov. *Nauch-prakt revmatol*. 2015;53(4):361-6 DOI: 10.14412/1995-4484-2015-361-366. [in Russian].
52. Jordan S, Maurer B, Toniolo M, Michel B, Distler O. Performance of the new ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(8):1454-8. DOI: 10.1093/rheumatology/keu530.
53. Starovojtova MN, Desinova OV, Koneva OA, Ovsjannikova OB, Alekperov RT, Cherkasova MV, et al. Profil' autoantitel pri sistemoj sklerodermii. *Nauch-prakt revmatol*. 2016;54(4):418-23. DOI: org/10.14412/1995-4484-2016-418-423. [in Russian].
54. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol*. 2010;37:42-53. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2009.00762.x.
55. Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, Melchers I, Meurer M, Reichenberger F, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German network for systemic scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R172. DOI: 10.1186/ar3495.
56. Salazar GA, Assassi S, Wigley F, Hummers L, Varga J, Hinchclif M, et al. Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Jun;44(6):680-6. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.11.006.
57. Hudson M, Satoh M, Chan JY, Tatibouet S, Mehra S, Baron M, et al. Canadian Scleroderma Research Group. Prevalence and clinical profiles of «autoantibody-negative» systemic sclerosis subjects. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(86):127-32. DOI: 32(6 Suppl 86):S127-32.
58. Tanahashi K, Sugiura K, Muro Y, Akiyama M. Disappearance of circulating autoantibodies to RNA polymerase III in a patient with systemic sclerosis successfully treated with corticosteroid and methotrexate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jul;29(7):1453-4. DOI: 10.1111/jdv.12512.
59. Silva I, Teixeira A, Oliveira J, Almeida I, Almeida R, Águas A, et al. Endothelial dysfunction and nailfold videocapillaroscopy pattern as predictors of digital ulcers in systemic sclerosis: a cohort study and review of the literature. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2015;49:240-52.
60. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327-133. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
61. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE, Scleroderma Algorithm Group. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:1820-182. DOI: 10.1002/art.40560.
62. Foeldvari I. Update on the Systemic Treatment of Pediatric Localized Scleroderma. *Pediatric Drugs*. 2019;21:461-7. DOI.org/10.1007/s40272-019-00363-5.
63. Anan'eva LP. Sovremennaja terapija intersticial'nyh pnevmonij, associirovannyh s sistemoj sklerodermiej. *Nauch-prakt revmatol*. 2020;58(5):520-31. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-520-531. [in Russian].
64. Khanna D, Denton CP, Jhreis A. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faCCinate): a phase 2, randomized, controlled trial. *Lancet*. 2016 Jun 25;387(10038):2630-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00232-4.
65. Khanna D, Denton CP, Jhreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSSCinate). *Ann Rheum Dis*. 2018;77:212-20. DOI: org/10.1136/annrheumdis-2017-211682.
66. Lythgoe H, Baildam E, Beresford MW, Cleary G, McCann LJ, Pain CE. Tocilizumab as a potential therapeutic option for children with severe, refractory juvenile localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:398-401.
67. Koneva OA, Desinova OV, Anan'eva LP, Kovaleva NV. Znachenie komp'juternoj tomografii vysokogo razreshenija v ocenke jeffektivnosti rituksimaba u pacientov s intersticial'nym porazheniem legkih pri sistemoj sklerodermii. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. 2018;56(5):591-9. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-591-599. [in Russian].
68. Ovsjannikova OB, Anan'eva LP, Koneva OA, Garzanova LA, Shajahmetova RU, Desinova OV, et al. Transplantacija autologichnyh gemopojeticheskikh stvolovyh kletok v lechenii sistemoj sklerodermii. Chast' 1. Klinicheskie aspekty. *Sovremennaja revmatologija*. 2020;14(4):91-7. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-91-97. [in Russian].
69. Jacob B, Vaan Laar JM. Stem cell transplantation – all scientific questions answered? *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):A33.
70. Host L, Nikpour M, Calderone A, Cannell P, Roddy J. Autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: a systemic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(106):198-207.
71. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med*. 2018;378:35.
72. Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, Lunt M, Hesselstrand R, Mouthon L, et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1207. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210503.

СИСТЕМНА СКЛЕРОДЕРМІЯ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Конюшевська А. А., Пархоменко Т. А., Сидоренко Н. В., Вайзер Н. В., Баличевцева І. В.

Резюме. Стаття присвячена сучасному стану проблеми системної склеродермії у дітей. Зроблено історичний екскурс в уявлення про захворювання та його дефініції. Представлено літературний огляд сучасного уявлення про епідеміологію, етіологію, патогенетичні варіанти, імуногенетичні маркери і предиктори варіантів перебігу, класифікацію, перебіг, клініку системної склеродермії у дітей. Підкреслено, що ранні симптоми ювенільної системної склеродермії можуть бути неспецифічними – незрозуміла лихоманка, втома, артралгії, міалгії, м'язова слабкість, незрозумілий біль у животі, феномен Рейно, що створює труднощі у діагностиці захворювання. Представлені сучасні критерії діагностики системної склеродермії та її клінічних варіантів. Докладно висвітлено останні дані щодо можливості лікування захворювання: імуносупресивна, протизапальна, антифібринозна, судинна терапія, а також локальна, симптоматична терапія та реабілітаційні методи. Особливу увагу приділено останньому міжнародному досвіду використання генно-інженерних біологічних препаратів у лікуванні системної склеродермії у дітей – тоцилізумабу, абатацепту та генно-інженерному моноклональному антитілу до антигена В-лімфоцитів CD20 – ритуксимабу. Обговорено перспективи використання інгібітору тирозинкінази – іматинібу мезилату, абитузумабу, фрезоліумабу, а також роль трансплантації аутологічних стовбурових клітин. Підкреслено, що якомога ранній діагноз та початок лікування на ранній стадії захворювання може запобігти розвитку фіброзу та ускладнень, тяжкої ангіопатії, вісцеропатій, які визначають прогноз захворювання. Доцільне призначення агресивної терапії на ранніх етапах розвитку ювенільної системної склеродермії для попередження прогресування патологічного процесу. Зроблені висновки, що системна склеродермія є тяжкою патологією, особливо у дітей та потребує подальшого поглибленого вивчення цієї проблеми, оптимізації алгоритму діагностики та індивідуального підходу до лікування.

Ключові слова: системна склеродермія, діти, діагностика, лікування.

SYSTEMIC SCLERODERMIA. LITERATURE REVIEW

Koniushevska A. A., Parkhomenko T. A., Sydorenko N. V., Vaizer N. V., Balychevtseva I. V.

Abstract. The article is devoted to the current state of the problem of systemic scleroderma in children. A historical insight into the concept of the disease and its definitions is made. A literary review of the modern concept of epidemiology, etiology, pathogenetic variants, immunogenetic markers and predictors of variants of the course, classification, course, clinic of systemic scleroderma in children is presented. It is emphasized that the early symptoms of Juvenile Systemic Sclerodermia may be nonspecific – unexplained fever, fatigue, arthralgia, myalgia, muscle weakness, unexplained abdominal pain, Raynaud's phenomenon, which creates difficulties in diagnosing the disease. The modern criteria for the diagnosis of systemic scleroderma and its clinical variants are presented. The latest data on the possibility of treating the disease are highlighted in detail: immunosuppressive, anti-inflammatory, antifibrotic, vascular therapy, as well as local, symptomatic therapy and rehabilitation methods. Particular attention is paid to the latest international experience in the use of genetically engineered biological drugs in the treatment of systemic scleroderma in children – tocilizumab, abatacept and genetically engineered monoclonal antibody to the B-lymphocyte antigen CD20 – rituximab. The prospects for the use of the tyrosine kinase inhibitor – imatinib mesylate, abrituzumab, fresolimumab, as well as the role of autologous stem cell transplantation are discussed. It is emphasized that the earliest possible diagnosis and initiation of treatment at an early stage of the disease can prevent the development of fibrosis and complications, severe angiopathy, visceropathy, which determine the prognosis. It is advisable to prescribe an aggressive therapy in the early stages of development of Juvenile Systemic Sclerodermia to prevent the progression of the pathological process. It is concluded that Systemic Sclerodermia is a serious pathology, especially in children and requires further in-depth study of this problem, optimization of the diagnostic algorithm and individual approach to treatment.

Key words: systemic scleroderma, children, diagnosis, treatment.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Koniushevska A. A.: 0000-0002-1056-7137 ^{ABD}

Parkhomenko T. A.: 0000-0002-4021-6872 ^{ABD}

Sydorenko N. V.: 0000-0001-7372-7559 ^{BE}

Vaizer N. V.: 0000-0002-3896-6260 ^{BF}

Balychevtseva I. V.: 0000-0001-6394-5990 ^{BEF}

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів під час підготовки цієї статті.

Адреса для кореспонденції

Конюшевська Алла Анатоліївна

Донецький національний медичний університет

Адреса: Україна, 87539, м. Маріуполь, бульвар Шевченка 80

Тел.: +38 (096)5664385; +38 (066)1353631;

E-mail: konyshevskaya63@gmail.com

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 11.05.2021 року

Стаття прийнята до друку 05.11.2021 року