

УДК 616.5-004.1-053.2-07-08

Т.В. Тараненко, В.Г. Козачук, О.Є. Онуфреїв
Ювенільний системний склероз у дітей
(клінічний випадок)

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 5(125): 128-134. doi 10.15574/SP.2022.125.128

For citation: Taranenko TV, Kozachuk VG, Onufreiv OE. (2022). Juvenile systemic sclerosis in children (clinical case). Modern Pediatrics. Ukraine. 5(125): 128-134. doi 10.15574/SP.2022.125.128.

Наведено дані про походження, діагностичні підходи та лікування ювенільної системної склеродермії в дитини з початком захворювання в ранньому віці. Висвітлено діагностичну цінність анамнезу та клінічних даних, лабораторних та інструментальних методів дослідження, зокрема, виявлення імунологічних маркерів ювенільної системної склеродермії, ультразвукового доплерівського сканування судин, а також капіляроскопії нігтьового ложа.

Основними даними інструментальних досліджень для встановлення діагнозу були пневмофіброз, зниження фракції викиду лівого шлуночка, крупновогнищевий кардіосклероз, потовщення комплексу інтима-медіа, ознаки периферичного васкулярного феномену Рейно. Діагностичними лабораторними маркерами є підвищені титри антитіл до нативної та денатурованої ДНК, антитіла до нуклеосом, антитіла до Scl-70, циркулюючі імунні комплекси та С-реактивний білок. Схема лікування має розроблятися індивідуально та спрямовуватися на сповільнення прогресування аутоімунного процесу.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: ювенільна системна склеродермія, дитина, імунологічні маркери, комплекс інтима-медіа, капіляроскопія, лікування.

Juvenile systemic sclerosis in children (clinical case)

T.V. Taranenko, V.G. Kozachuk, O.E. Onufreiv

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

The up-to-date data on origin, diagnostic approach and treatment of juvenile systemic scleroderma in the child with the disease onset at early age are presented in the article. The diagnostic value of anamnesis and clinical data, laboratory and instrumental methods of investigation, in particular, identification of juvenile systemic scleroderma immunological markers, ultrasound Doppler scan of vessels as well as capillaroscopy of the nail bed are covered.

The main data of instrumental examinations for the diagnosis were pulmonary fibrosis, decreased cardiac ejection fraction of left ventricles, large-focal cardiosclerosis, thickening of the intima-media complex, signs of peripheral vascular Raynaud's phenomenon. The diagnostic laboratory markers are increased titers of antibodies to native and denatured DNA, antibodies to nucleosomes, antibodies to Scl-70, circulating immune complexes and CRP. The treatment regimen should be developed individually and be aimed at deceleration of the progression of the autoimmune process.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: juvenile systemic scleroderma, child, immunological markers, intima-media complex, capillaroscopy, treatment.

Вступ

Ювенільний системний склероз (ювенільна системна склеродермія – ЮССД) – рідкісне аутоімунне захворювання сполучної тканини невідомої етіології, яке характеризується фіброзом шкіри, підшкірної клітковини та внутрішніх органів, васкулопатією та дисрегуляцією імунної системи в дітей віком до 16 років. Основною характеристикою захворювання є витончення шкіри із запально-рубцевими змінами в різноманітних органах (легенях, нирках, серці, кишечнику тощо). Не існує загальноприйнятого патогенетичного лікування системної склеродермії, однак коригування деяких клінічних проявів може бути ефективним.

Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), визначають сім склеродермічних захворювань. Ювенільна

системна склеродермія – системна склеродермія, що маніфестувала у віці до 1 року (код за МКХ-10 – М34.9). Для педіатричної практики найбільше зацікавлення становлять два основні типи склеродермії: локалізована (з ураженням шкіри та прилеглих сполучних тканин), а також системна (системний склероз) – найтяжча форма захворювання, що уражує не тільки шкіру, але й внутрішні органи, м'язи, суглоби, неухильне прогресування якої спричиняє передчасну смерть [5,7,10].

Труднощі діагностики системної склеродермії обумовлені збігом клінічних проявів із дерматоміозитом з відповідною затримкою формування остаточного діагнозу на декілька років. Відстрочення встановлення діагнозу визначають особливості клінічного перебігу захворювання в дітей порівняно з дорослими: синдром Рейно має довготривалий перебіг без додаткових симптомів; частий суглобовий синдром

супроводжується вираженими контрактурами; шкірні прояви мають локальний характер змін; притаманна гіпер- і гіпопигментація; висцеральні ураження частіше проявляються функціональними порушеннями; патологія має хронічний перебіг із невисокою активністю маркерів запального процесу та можливістю досягнення стійкої ремісії [7,10].

Дослідження останніх років спрямовані на виявлення взаємозв'язку між генами, що контролюють експресію дермальних фібробластів, станом імунної системи та розвитком ЮССД. Це дасть змогу визначити найефективніші підходи до лікування захворювання [9].

Вищезазначена патологія являє собою одне з найбільш серйозних ревматичних захворювань, що обумовлює доцільність розбору кожного випадку для визначення клінічних особливостей та підходів до діагностики й лікування.

У батьків дитини, інформацію про хворобу якої наведено нижче, отримано інформовану згоду на публікацію опису про цей клінічний випадок та публікацію фотографій. Кожний представлений графічний об'єкт є авторським та не запозичений з інших джерел. Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської декларації.

Клінічний випадок

Уперше *дівчинку К.*, 2013 року народження, проконсультовано на кафедрі педіатрії № 2 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика у віці 9 місяців. Для уточнення діагнозу та лікування дитину госпіталізовано в стані, близькому до тяжкого,

до відділення кардіоревматології Київської міської клінічної лікарні № 1.

Основними скаргами матері були: поширені шкірні зміни з ділянками ущільнення та стоншення; вогнища гіпер- і гіпопигментації; скутість та дефігурація крупних і дрібних суглобів; постійний неспокій; поява кальцифікатів і виразок на кінчиках пальців та в ділянці колінних суглобів; відмова від їжі, втрата маси тіла.

Для встановлення діагнозу використано діагностичні критерії системної склеродермії, розроблені Європейським педіатричним ревматологічним товариством, Американською колегією ревматологів та Європейською лігою боротьби з ревматизмом з урахуванням рекомендацій Міністерства охорони здоров'я України [2].

Проведено три послідовні етапи діагностичного обстеження дитини для підтвердження попереднього діагнозу:

- перший етап – вивчення анамнезу життя та хвороби, уточнення основних скарг;
- другий етап – узагальнення даних першого етапу з уточненням клінічного статусу, провідних симптомів, ступеня тяжкості перебігу захворювання, динаміки клінічних проявів у призначенні лікування;
- третій етап – доповнення результатів попередніх досліджень за допомогою залучення суміжних фахівців і лабораторно-інструментальних методів дослідження.

Для встановлення діагнозу ЮССД важливе значення має анамнез хвороби. Випадків захворювань сполучної тканини в сім'ї не було. Під час вагітності мати дитини контактувала з ток-



Рис. 1. Деформація суглобів та атрофія м'язів нижніх кінцівок у дитини К. з ювенільною системною склеродермією (вид ззаду)



Рис. 2. Деформація суглобів та атрофія м'язів нижніх кінцівок у дитини К. з ювенільною системною склеродермією (вигляд спереду)

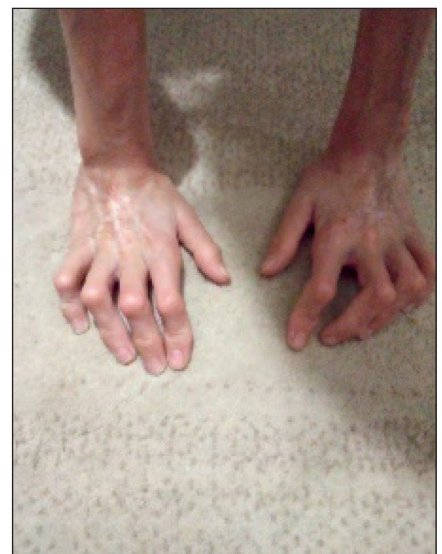


Рис. 3. Характерний вигляд кистей рук дитини К. з ювенільною системною склеродермією

сичними промисловими хімічними речовинами. З шестимісячного віку в дитини відмічалися ділянки шкіри з депігментацією та набряком. Перші вогнища депігментації та набряку мати дитини виявила на спині. Попереднім діагнозом дільничного педіатра був алергічний дерматит, піодермія. Відповідно до цього діагнозу призначалися антигістамінні та місцеві антибактеріальні препарати, але стан дитини продовжував погіршуватися.

На момент госпіталізації відмічався загальний неспокій дівчинки, болісний крик. Під час загального огляду спостерігалось генералізоване ураження шкіри з ділянками витончення та рубцювання (індурація, фіброз). На голові відмічалися поширені вогнища алопеції. Міжфалангові, п'ястково-фалангові та колінні суглоби деформовані. Рухи в суглобах були обмеженими, спостерігалися множинні контрактури (рис. 1–3). На кінчиках пальців і над поверхнею колінних суглобів відмічалися множинні кальцифікати з ділянками виразкування. Обличчя мало маскоподібний вигляд із деформацією оральної зони за типом «риб'ячого роту». Пошкодження м'язів перебігало за типом дифузного інтерстиціального фіброзу.

Обсяг інструментальних досліджень: методи рентгенологічного дослідження органів грудної клітки, ехокардіографія (ЕхоКГ), фіброезофагогастродуоденоскопія, ультразвукове дослідження судин шії та голови, капіляроскопія.

Рентгенографічно виявлено пневмофіброз. ЕхоКГ виявила зниження фракції викиду до 48%, крупновогнищевий кардіосклероз, потовщення стінки міокарда. Зміни судин голови та шії проявлялися в потовщенні комплексу інтима-медіа, порушенні швидкості кровотоку в крупних екстракраніальних судинах з ознаками ураженого судинного спазму.

При капіляроскопії відмічено ознаки периферичного васкулярного феномену Рейно — зміни капілярів нігтьового ложа, телеангіоектазії, редукція капілярів, поява безсудинних полів. Капіляроскопія нігтьового ложа також дала змогу встановити перваскулярний набряк, вкорочення капілярних петель, збільшення апікальної та прилеглих частин капілярів, зниження густини судин, наявність аваскулярних полів. Також виявлено склеродермічне ураження шлунково-кишкового тракту з проявами у вигляді ерозивного езофагіту, дуоденогастрального рефлюксу.

Лабораторними дослідженнями встановлено підвищення швидкості осідання еритроцитів

(ШОЕ) >20 мм/год, гіперпротеїнемію (>85 г/л), гіпергаммаглобулінемію (>23%). Титри антитіл до нуклеосом, антитіла до Scl-70 (антитіла до топоізомерази-1, високоспецифічні для системної склеродермії), циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) та С-реактивний білок (СРБ) були підвищеними, що свідчило про специфічний та неспецифічний аутоімунний процес.

За даними клінічного та лабораторно-інструментального дослідження встановлено діагноз «Ювенільна системна склеродермія з ураженням шкіри, підшкірної клітковини, м'язів, із порушенням функції опорно-рухового апарату, вторинним синдромом Рейно з різко вираженими трофічними змінами. Швидкопрогресуючий перебіг, ступінь активності III, стадія II. Атрофічний гастрит, дуодено-гастральний рефлюкс. Початкові прояви пневмофіброзу, активність I ступеня. Гіпертрофічна необструктивна кардіоміопатія зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка».

Диференційно-діагностичний пошук проведено для виключення псевдосклеродермії — патологічного стану шкіри, який спостерігається при вроджених та набутих порушеннях метаболізму (фенілкетонурії, порфірії, склеромікседемі, синдромі Ротмунда, синдромі Вернера); інших захворюваннях склеродермічної групи (мультифокального фіброзу, дифузного еозинофільного фасціїту, склеродермі Бушке); а також дерматоміозиту (у дітей при дерматоміозиті часто виникає кальциноз шкіри, ураження суглобів, інфаркти та набряклість білянігтьового ложа, еритематозне (геліотропне) висипання на шкірі).

Схему лікування пацієнтки розроблено індивідуально та спрямовано на сповільнення прогресування аутоімунного процесу, стабілізацію стану дівчинки та зменшення проявів ускладнень. Лікування розпочато в умовах стаціонару під постійним контролем лікаря та моніторингом лабораторно-інструментальних показників. Особливу увагу приділено інформуванню батьків про хворобу дитини, тривалість лікування, необхідність заміни препаратів та постійного контролю за станом дівчинки.

Як стартову терапію призначено антифіброзні препарати в дозах, відповідних масі тіла пацієнтки (D-пеніцилін, лідаза). Нестероїдні протизапальні засоби призначено для коригування суглобового синдрому. У зв'язку з прогресуючим дифузним ураженням шкіри, гострим перебігом і проявами високої запальної активності призначено глюкокортикостероїди.

Коригування лікувального комплексу проведено у зв'язку з недостатнім терапевтичним ефектом за 3 місяці від початку лікування: вводили метотрексат у дозі 7,5–10 мг/м² 1 раз на тиждень із фолієвою кислотою (для профілактики таких побічних ефектів, як ознаки фолатної недостатності, гіпертрансаміназемія, панцитопенія). До лікувального комплексу також введено блокатори кальцієвих каналів, антиагреганти, ангіопротектори, ω-3-поліненасичені жирні кислоти. Місцеве лікування передбачало призначення препаратів із пом'якшувальним та антифіброзним ефектом (нафталанове масло, мазь на основі екстракту центелли азійської; гель із вмістом аллантоїну та гепарину).

Частиною лікування був масаж, лікувальна фізкультура, диметилсульфоксид у вигляді аплікацій (препарат володіє протизапальною, знеболювальною та помірно фібринолітичною дією).

Санаторно-курортне лікування розпочато після стабілізації стану дитини та регресу тяжких клінічних проявів (фізіотерапія, бальнеолікування, лікувальні грязі санаторію «Куяльник», м. Одеса).

На цей момент вік дитини – 11 років. Лікування продовжується з коригуванням відповідно до маси тіла, віку, даних моніторингу показників. Відмічається сповільнення прогресування хвороби зі зниженням активності показників імунного процесу (ШОЕ, рівень СРБ, антитіл до Scl-70, протеїнів, титрів антитіл до нативної та денатурованої ДНК, антитіл до нуклеосом, ЦИК). За даними ультразвукового дослідження відмічається покращення по артеріях голови та шиї, зниження коефіцієнта асиметрії кровотоку, нормалізація товщини та архітекtonіки комплексу інтима-медіа, зниження швидкісних показників кровотоку. Також

спостерігається регресія шкірних проявів та збільшення м'язової маси. Методи фізичної реабілітації сприяли зменшенню ступеня контрактур, дали змогу пересуватися та тримати в руках дрібні предмети, що, нарешті, дозволило дитині навчатися в школі, без домашнього навчання.

Обговорення

Сучасні підходи до діагностики і ведення ювенільної системної склеродермії та медичного супроводу в наведеному клінічному випадку

Діагностика та визначення класифікаційного типу захворювання ґрунтується на клінічних проявах, основним з яких є стоншення шкіри і/або ураження кінчиків пальців, аномальні капіляри нігтьового ложа. Згідно з консенсусом Європейського педіатричного ревматологічного товариства разом з (PRES)/ACR/EULAR, класифікаційні критерії ювенільної склеродермії засновані на одному великому критерії (склероз або потовщення шкіри проксимальних відділів метакарпо-фалангових або метатарсо-фалангових суглобів), плюс два малі критерії [2,4]. Класифікаційні критерії Американського коледжу ревматології разом з Європейською протиревматичною лігою, які використовуються для дорослих хворих, мають низький ступінь валідності в дітей. Слід зазначити, що великі критерії, на яких заснована діагностика ЮССД, можуть сприяти затримці ранньої діагностики захворювання в дітей. У зв'язку з цим для виявлення патології в дітей використовується система, заснована на бальній оцінці клініко-лабораторних та інструментальних показників, відібраних як діагностичні критерії (з чутливістю 0,93 та специфічністю 0,94) (табл.) [4]. Максимальне значення такої баль-

Таблиця

Бальна система оцінки критеріїв встановлення діагнозу ювенільної системної склеродермії

Показник	Кількість балів
Потовщення шкіри пальців обох рук, що простирається проксимальніше метакарпо-фалангових суглобів	9
Потовщення пальців: – за рахунок набряків – склеродактилія дистальніше метакарпо-фалангових суглобів	2 4
Ураження кінчиків пальців: – виразки на кінчиках пальців – шрами від виразок на кінчиках пальців	2 3
Телеангіоектазії	2
Аномалії капілярів нігтьових лож	2
Артеріальна легенева гіпертензія і/або інтерстиціальна хвороба легень	2
Феномен (симптом) Рейно	3
Наявність «хворобо-специфічних» антиядерних аутоантитіл*	3

Примітка: * — аутоантитіла до центромер, до топоізомерази 1, до рибонуклеопроптази, до рибонуклеопротеїнів U1RP та U3RNP.

ної шкали може становити 19 балів, але загальне значення ≥ 9 балів є достатнім для встановлення діагнозу системної склеродермії [11]. Причому такого критерію, як потовщення шкіри пальців обох рук, що простирається проксимальніше метакарпо-фалангових суглобів (9 балів), достатньо одного для встановлення діагнозу ЮССД. За наявності двох ознак по одному критерію, наприклад потовщення пальців, вибирається максимально високий бал. Чутливість і специфічність такої системи становить 0,97 та 0,88 відповідно.

Рекомендації з лікування ЮССД в дітей, засновані на доказах, нечисленні та суперечливі, а лікування переважно базується на досвіді лікаря. Більше того, схеми лікування різняться по країнах Європи та США. З 2012 р. активно інтегрується в практику європейська ініціатива SHARE (Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe) з метою оптимізації та поширення схем діагностики й лікування дітей та молодих людей з ревматичними захворюваннями, у тому числі з ЮССД [1].

Відповідно до рекомендацій з оцінки ЮССД, основним принципом ведення дитини є госпіталізація для спостереження мультидисциплінарною командою в ревматологічному центрі, що і зроблено в наведеному випадку [2]. Капіляроскопія нігтьових лож також є обов'язковим дослідженням для діагностики захворювання, що регулярно проводилося в пацієнтки.

Також для клінічної оцінки шкіри пацієнтів з ЮССД слід використовувати стандартизований інструмент, наприклад модифіковану шкалу оцінки Роднана (modified Rodnan skin score, MRSS), що базується на 17 пунктах оцінки, легку у виконанні, надійну та чутливу щодо визначення товщини шкірних покривів [3]. Визначення товщини шкіри застосовується як сурогатний метод встановлення тяжкості та прогнозування прогресування хвороб із залученням внутрішніх органів, підвищенням частоти смертності.

Однак у вітчизняній практиці педіатричної ревматології використання цього інструмента на первинному рівні надання медичної допомоги обмежене. На сьогодні в Україні не існує затверджених рекомендацій та валідних шкал з оцінки стану шкіри в дітей з ЮССД.

До стандарту оцінки залучення внутрішніх органів при ЮССД належать дослідження функції легень із визначенням здатності до дифузії вуглекислого газу і комп'ютерної томо-

графії з високим розрішенням для визначення наявності та тяжкості інтерстиціального ураження легеневої тканини.

Оцінку характеру змін у легенях, ЕхоКГ, функції нирок та даних модифікованої шкали Роднана, відповідно до міжнародних рекомендацій, слід проводити кожні 6 місяців. В Україні рішення з приводу обсягу та частоти обстежень пацієнта зі склеродермією є вибором та відповідальністю лікуючого лікаря.

Основним напрямом лікування ЮССД є призначення системних глюкокортикостероїдів у комбінації з хворобомодифікуючими антиревматичними препаратами, особливо у фазі активного запалення. Експертний комітет (PRES)/ACR/EULAR рекомендує застосовувати системні імуномодулюючі препарати (метотрексат) одразу після встановлення діагнозу ЮССД [8]. За умови недостатньої ефективності метотрексату можна призначати імуномодулюючу терапію.

У веденні пацієнтки дотримано такі міжнародні рекомендації: дитина отримує курс індивідуально розробленої терапії, спрямованої на призупинення прогресування аутоімунного процесу, стабілізацію стану пацієнтки та зменшення проявів ускладнення хвороби. Курс лікування тривалий, продовжується до сьогодні з урахуванням стану дитини, її віку та маси тіла.

При кардіальних і легневих ускладненнях можна призначати циклофосфамід. У наведеному клінічному випадку циклофосфамід не застосовували у зв'язку з відсутністю досвіду введення препарату дитині такого раннього віку. На сьогодні стан серцево-судинної та дихальної системи дівчинки не потребує введення до схеми лікування циклофосфаміду.

Також до комплексу лікування в разі втягнення до патологічного процесу судин (ішемія пальців із виразкуванням) можна ввести іллопрост [8]. Це — препарат групи простагландинів, який застосовують у схемі лікування системного склерозу в дорослих при тяжкому перебігу синдрому Рейно. У наведеному клінічному випадку препарат не призначали через вікові обмеження. У подальшому розглядають можливість призначення препаратів цієї групи.

Доведено, що застосування простаноїдів у терапії легеневої гіпертензії та босентану при рефрактерних до блокаторів кальцієвих каналів виразкуваннях пальців поліпшує перебіг і ЮССД. Ведення наведеного клінічного випадку не по-

требувало призначення цих препаратів у зв'язку з відсутністю вираженої легеневої гіпертензії.

Рефрактерний прогресуючий перебіг ювенільної склеродермії потребує введення до комплексу терапії імунобіологічних препаратів — тоцилізумабу або ритуксимабу [12]. Під час розроблення схеми лікування вищезазначеної пацієнтки імунобіологічні препарати не вводили з декількох причин: дитячий вік до 2 років є протипоказанням до призначення препаратів; на момент початку терапії генноінженерні біологічні препарати не входили до рекомендацій з лікування ЮССД. На сьогодні розглядають можливість і необхідність призначення тоцилізумабу.

Слід зазначити, що обов'язковими складовими міждисциплінарного обстеження дитини з ЮССД є оцінювання стану суглобів, у тому числі скронево-мандибулярного, консультування ортодонтом і щелепно-лицеве оцінювання [8]. Важливим є офтальмологічне обстеження, що включає скринінг увеїту, особливо при ураженні шкіри обличчя та голови, яке слід проводити як при встановленні діагнозу ЮССД, так і при подальшому медичному супроводі дитини для оцінки ефективності проведеної терапії та необхідності її коригування. У наведеному клінічному випадку відмічалось ураження шкіри голови у вигляді дифузної, а на тлі лікування — вогнищевої алопеції (рис. 4), явища увеїту не спостерігалися.

Регулярний офтальмологічний скринінг проводився лише з 2 років за рішенням лікуючого лікаря. Це ще раз підтверджує необхідність створення вітчизняного протоколу ведення дітей з ЮССД зі вказаним необхідним обсягом скринінгів.

Сучасні методи, що дають змогу визначити активність захворювання та ключові підходи щодо своєчасного коригування ефективності лікування, активно розвиваються та застосовуються в кардіоревматологічній практиці [8]. Наприклад, параінфрачервона термографія є неінвазивною технологією, яка дає змогу визначити інфрачервоне випромінювання та забезпечити зображення розподілу температури по всій поверхні тіла. Параінфрачервона термографія дає змогу виявляти активні ураження з високою чутливістю (92%) і помірною специфічністю (68%). Цей метод дослідження не застосовують у вітчизняній педі-



Рис. 4. Ураження шкіри голови у вигляді вогнищевої алопеції в дівчинки з ювенільною системною склеродермією

атричній ревматології, що викликає питання щодо застосування нових технологій на практиці.

Висновки

Незважаючи на активне вивчення патофізіологічних механізмів розвитку ЮССД, роль різноманітних факторів у розвитку захворювання залишається невідомою, що утруднює створення загальноприйнятих міжнародних рекомендацій стосовно алгоритму діагностики, обсягу лабораторно-інструментальних втручань та моніторингу активності захворювання / ефективності лікування, а також схем терапії залежно від форми патології.

Лікування та діагностика ЮССД значною мірою утруднені у зв'язку з відсутністю патогенетичної терапії ЮССД та наявністю вікових обмежень щодо призначення препаратів. Проведення довічного лікування дітей обумовлює необхідність встановлення тісних довірчих стосунків із батьками дитини.

Для уніфікації процесу медичного супроводу дітей з ЮССД на всіх рівнях надання медичної допомоги необхідно створити єдині рекомендації з урахуванням доступних методів діагностики, лікування, методів реабілітації та соціальної адаптації таких дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Culpo R, Vastert SJ, Ravelli A et al. (2014). SHARE — work package 5: evidence based recommendations for diagnosis and treatment of juvenile localized scleroderma and juvenile systemic sclerosis. *Pediatr Rheumatol*. 12: 117. doi: 10.1186/1546-0096-12-S1-P117.
- Foeldvari I, Culpo R, Sperotto F, Anton J et al. (2021). Consensus-based recommendations for the management of juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 60 (4): 1651–1658. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214697.
- Kaldas M, Khanna PP, Furst DE, investigators of the human recombinant relaxin and oral bovine collagen clinical trials. (2009). Sensitivity to change of the modified Rodnan skin score in diffuse systemic sclerosis-assessment of individual body sites in two large randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford, England)*. 48 (9): 1143–1146. doi: 10.1093/rheumatology/kep202.
- Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L et al. (2009). EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis*. 68 (5): 620–628. doi: 10.1136/ard.2008.096677.
- Li SC. (2018). Scleroderma in children and adolescents: localized scleroderma and systemic sclerosis. *Pediatr Clin North Am*. 65: 757–781. doi: 10.1016/j.pcl.2018.04.002.
- Marushko T, Kurilina T, Taranenko T, Marushko Yu. (2022). Features of the course of and diagnostics of juvenile localized scleroderma: analysis of clinical cases. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 4(124): 28–33. [Марушко ТВ, Куріліна ТВ, Тараненко ТВ, Марушко ЮВ. (2022). Особливості перебігу та діагностики ювенільної локалізованої склеродермії: аналіз клінічних випадків. *Сучасна педіатрія. Україна*. 4(124): 28–33]. doi 10.15574/SP.2022.124.28.
- Omelchenko LI, Mukvich OM, Ismakaeva DL, Belskaya OA, Ludvik TA. (2021). Concentration of 25(OH)D in blood serum and certain aspects of the clinical course of juvenile scleroderma. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 3(87): 44–50. [Омельченко ЛІ, Муквіч ОМ, Ісмакаєва ДЛ, Бельська ОА, Людвік ТА. (2021). Концентрація 25(OH)D у сироватці крові та окремі аспекти клінічного перебігу ювенільної склеродермії. *Український журнал Перинатологія і Педіатрія*. 3(87): 44–50]. doi 10.15574/PP.2021.87.44.
- Petty RE. (2021). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier. 8: 768.
- Stevens AM, Torok KS, Li SC, Taber SF, Lu TT, Zulian F. (2019). Immunopathogenesis of Juvenile Systemic Sclerosis. *Frontiers in immunology*. 10: 1352. doi: 10.3389/fimmu.2019.01352.
- Stevens BE, Torok KS, Li SC, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry Investigators. (2018). Clinical Characteristics and Factors Associated With Disability and Impaired Quality of Life in Children With Juvenile Systemic Sclerosis: Results From the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry. *Arthritis care & research*. 70 (12): 1806–1813. doi: 10.1002/acr.23547.
- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. (2013). 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology / European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 72 (11): 1747–1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
- Volkman ER, Varga J. (2019). Emerging targets of disease-modifying therapy for systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 15: 208–224. doi: 10.1038/s41584-019-0184-z.

Відомості про авторів:

Тараненко Тамара Вікторівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30. <https://orcid.org/0000-0003-2277-1546>.

Козачук Валентина Григорівна — к.мед.н., доц. каф. педіатрії №2 НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30. <https://orcid.org/0000-0003-1981-7347>.

Онуфреїв Олена Євгенівна — аспірант, кафедра педіатрії-2 НУОЗ України ім. П. Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Богатирська, 30. <https://orcid.org/0000-0001-5240-3440>.

Стаття надійшла до редакції 13.06.2022 р., прийнята до друку 19.09.2022 р.