

О.А. Ошлянська^{1,2}
Н.С. Шевченко^{3,4}
Ю.В. Білявська⁵

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

²ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

³Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

⁴ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»

⁵ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»

Ключові слова: діти, дерматоміозит, особливості.

ЮВЕНІЛЬНИЙ ДЕРМАТОМІОЗИТ. ПРО ЩО ВАРТО ПАМ'ЯТАТИ ДОРΟΣЛОМУ РЕВМАТОЛОГУ?

Обґрунтування. Ювенільний дерматоміозит (ЮДМ) — тяжке рідкісне прогресуюче системне захворювання аутоімунного генезу з переважним ураженням поперечносмугастих м'язів, шкіри та судин мікроциркуляторного русла, яке розвивається у дітей до 16-річного віку, але незважаючи на тяжкість, смертність від ЮДМ значно нижча, ніж у пацієнтів дорослого віку з дерматоміозитом/поліміозитом, також меншою вдвічі є інвалідизація у пацієнтів дитячого віку. ЮДМ має певні імунологічні та клінічні відмінності розвитку та перебігу у дітей порівняно з особами дорослого віку. **Методи дослідження.** На підставі літературних даних у статті наведені сучасні уявлення щодо етіології та патогенезу, описані діагностичні критерії ЮДМ; проведено зіставлення клінічних та лабораторних проявів і частоти їх виявлення у пацієнтів дитячого та дорослого віку, підкреслені основні відмінності диференційної діагностики. Наведені уніфіковані терапевтичні стратегії відповідно до рекомендацій міжнародних ревматологічних асоціацій. **Висновки.** Враховуючи поточні терапевтичні можливості, пацієнти з ЮДМ становитимуть все більшу частку серед пацієнтів із запальними міозитами. Це обґрунтовує потребу у подальших дослідженнях менеджменту хворих із ЮДМ для покращення рівня надання медичної допомоги та віддалених наслідків хвороб.

ВСТУП

Ювенільний дерматоміозит (ЮДМ) — тяжке рідкісне прогресуюче системне захворювання аутоімунного генезу з переважним ураженням поперечносмугастих м'язів, шкіри та судин мікроциркуляторного русла, яке розвивається у дітей віком до 16 років (США до 18 р.) [1].

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Захворюваність на ЮДМ є остаточно не вивченою і коливається від 2,2 до 4,2 на 1 млн дітей, з яких менше 5% становлять випадки з ураженням лише м'язів (поліміозит), що значно менше, ніж у дорослому віці, в якому захворюваність у середньому становить 20 на 1 000 000 населення, а частота поліміозиту сягає 29–65% [2]. Демографічні дослідження, проведені в США [3], відмічають етнічні відмінності захворюваності, яка є найбільшою для дітей європеїдної раси та найменшою для осіб латиноамериканського походження. Поширеність ЮДМ також дуже низька — 4–6 на 100 тис. дитячого населення і є значно меншою, ніж така дерматоміозиту у дорослих (30 на 100 тис.). Загалом хворі на ЮДМ становлять лише 7% серед усіх випадків запальних міопатій. ЮДМ розвивається найчастіше у дітей молодшого віку, причому визначено два умовні піки дебюту ЮДМ: у 3–5 та у 7–9 років відповідно. На відміну від дорослих, ЮДМ відмічають частіше у дівчаток (2:1) [4], відрізняється віковий розподіл у дітей різної статі: середній вік діа-

гнозу ЮДМ становить 6,7 року у дівчаток і 7,3 року у хлопчиків [5]. В певних регіонах (наприклад острівні держави, такі як Великобританія) виявлено ще більш виражені гендерні відмінності (5:1) [6]. Повідомляється, що співвідношення дівчаток і хлопчиків при ранньому дебюті (до 3 років) більш виражене (3,5:1 порівняно зі старшою групою 1,4:1) [7]. Але необхідно відзначити, що протягом останніх десятиліть, коли ведеться активне вивчення ЮДМ, показники захворюваності, поширеності та демографічні характеристики щодо віку дебюту та гендерного співвідношення суттєво не змінилися [3].

Важливо відмітити те, що смертність хворих на ЮДМ значно нижча, ніж у дорослих пацієнтів з дерматоміозитом/поліміозитом і становить менше 3%, також у пацієнтів дитячого віку вдвічі меншою є й інвалідизація (до 40%), що зумовлено удосконаленням підходів до виявлення і лікування захворювання в останні роки [8, 9].

ОСНОВИ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПАТОГЕНЕЗУ

Як і всі захворювання аутоімунного генезу, ЮДМ не має чіткого етіологічного чинника. Незважаючи на численні повідомлення про виявлення методом електронної мікроскопії вірусоподібних частинок у м'язових волокнах хворих на ЮДМ, остаточно його вірусна етіологія ані серологічними, ані вірусологічними методами не підтверджена [10]. Здебільшого експерти вважають інфекції (коксаки-віруси, ентеровіруси, стрептококи, парвовірус В19) тригер-

ними чинниками розвитку цієї аутоімунної хвороби у пацієнта з певною генетичною схильністю [11–20]. Слід підкреслити, що зазначені тригери ЮДМ (такі як вірусні інфекції та ультрафіолетове випромінювання, особливо в регіонах, ближчих до екватора) також відрізняються від ініціюючих чинників дерматоміозиту у дорослих [16]. Крім того, доведено, що розвиток інфекційного синдрому в перші 6 міс від дебюту захворювання підвищує ризик рецидивного перебігу ЮДМ [21]. В якості одного з тригерних факторів ЮДМ розглядається і забруднення навколишнього середовища [18, 19].

У країнах, де відбувається зміна всіх сезонів (Росія, США), раніше (у 1980 р.) відмічена весняно-осіння сезонність народження дітей, у яких згодом розвивається ЮДМ, чого зараз не відмічають внаслідок глобального потепління [22]. До генетичних предикторів підвищеного ризику розвитку ЮДМ належать наявність HLA DRB1*0301-DQA1*0501, а також TNF- α -308A, RTP N22 R620W та Gm 3, 23, 5, 13 алелів у осіб європейської раси [23–26]. І навіпаки, виявлення DQA1*01 та DQA1 F25 можна розглядати як захисний фактор, у носіїв якого захворювання зазвичай не розвивається [24]. Відомо також, що найчастішими імуногенетичними маркерами ЮДМ є поєднання HLAB8 і DR3, тоді як для поліміозиту, асоційованого з системними хворобами сполучної тканини, більш характерне поєднання HLAB14 і B40 [26].

Провідною ланкою патогенезу ЮДМ є розвиток порушень імунологічної толерантності та імуноопосередкованої васкулопатії судин дрібного калібру (рис. 1).

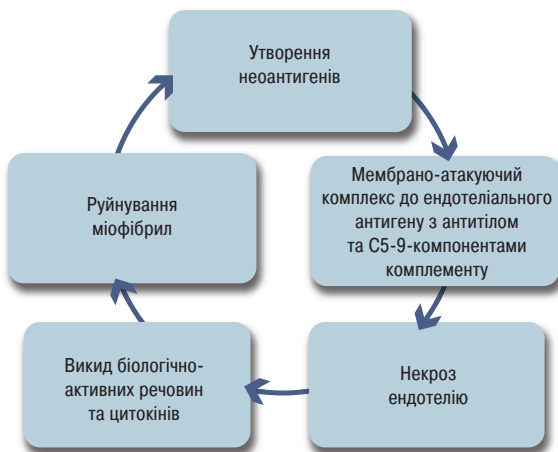


Рис. 1. Узагальнена схема патогенезу ЮДМ

Виявлення у крові хворих на ЮДМ лімфоцитів, що реагують на антигени скелетних м'язів, а також наявність лімфоцитарної інфільтрації в уражених м'язах, свідчать про можливу участь у патогенезі хвороби клітинно-опосередкованої імунної реакції. Доведено, що у формуванні деструктивного васкуліту при ЮДМ активну участь беруть Т-лімфоцити-хелпери-1, -2 і -17, які інфільтрують м'язову тканину, стимулюють локальний синтез інтелейкіну-2 і фактору некрозу пухлин (ФНП), що ініціюють системну запальну відповідь [27].

В останні роки особлива увага вчених прикута до ролі дендритних клітин у м'язах, які у відповідь на реплікацію вірусних нуклеїнових кислот продукують інтерферон I типу, що зумовлює гіперактивацію імунокомпетентних клітин і розвитку аутоімунних реакцій [28]. Сьогодні продовжує вивчатися роль природних кілерів [29] в патогенезі ЮДМ, а також RPN22 (варіант R620W якого пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку хвороби). Зазначені досягнення зумовили спроби використання з лікувальною метою блокаторів інтерферонів та молекул, які здатні блокувати гіперактивацію макрофагів та природних кілерів, у тому числі сіаловмісний імуноглобуліноподібний лектин-1 (Siglec-1) [30]. Cyril Gitiaux припускає, що підвищення рівня інтерферону у хворих на ЮДМ та ефективність відповідної терапії можуть опосередковано підтверджувати роль вірусних інфекцій як тригерів розвитку ЮДМ [31].

Неуточненою залишається роль В-лімфоцитів у патогенезі даної хвороби. Оскільки вони утворюються в кістковому мозку протягом усього життя людини і беруть участь у формуванні та підтримці адаптивного імунітету, дефект В-клітинної толерантності призводить до синтезу аутоантитіл, які індукують розвиток запалення і наступну деструкцію тканин. Окрім цього, порушення В-клітинної стимуляції Т-лімфоцитів відіграє фундаментальну роль у розвитку ранніх стадій аутоімунної відповіді [32].

Визначальну роль у формуванні як гуморальних, так і клітинних аутоімунних реакцій при ЮДМ має явище мікрохімеризму [33]. Оскільки у деяких хворих у стінках внутрішньом'язових судин виявлені відкладення імуноглобулінів, припущена наявність специфічних аутореактивних антитіл.

Подальші дослідження показали, що продукція міозитспецифічних аутоантитіл корелює з носійством певних HLA-антигенів, характерних для ЮДМ.

Існують численні дослідження, які дозволяють виявити роль певних аутоантитіл у розвитку ЮДМ (табл. 1) [34].

Так, антисинтеазні антитіла (анти-ARS), мішенню щодо яких є цитоплазматичні транспортні РНК-синтеази, відмічають рідше у дітей з ЮДМ, як і антитіла до ядерних геліказ (анти-Mi-2-аутоантитіла), які виявляють при виражених шкірних і помірних м'язових проявах. Відомо, що більш ніж у 25% дорослих із запальною міопатією виявлення TIF1-γ і анти-NXP-2 пов'язані з виникненням злоякісної пухлини протягом року [35]. У той же час анти-TIF1-γ (р 155/140) аутоантитіла, які у дорослих виявляють при паранеопластичних дерматоміозитах, відмічають в дитячому віці частіше та асоційовані з розвитком неоплазій значно пізніше дебюту ЮДМ, вже у дорослому віці [35]. У дітей японського походження частота виявлення антитіл до гена меланому MDA-5 при ЮДМ сягає 28% [36–38] порівняно з 6% у країнах західного світу [39]. У дітей віком до 5 років аутоантитіла до ядерних матриксних білків (анти-MJ (р 140)-аутоантитіла) часто асоційовані з кальцинозом та розвитком тяжких деструктивних уражень шлунково-кишкового тракту з кровотечами [40, 41].

Частота виявлення аутоантител у хворих на ЮДМ та дорослих з дерматомиозитом/поліміозитом [34]

Аутоантитіло	Антигени-мішені	Клінічні асоціації	% у дітей	% у дорослих
Загалом			65	80
Антисинтезні (анти-ARS, Jo1)	Цитоплазматичні транспортні РНК-синтети	Антисинтезний синдром	<3 у старшому віці	20–40 до 90% при антисинтезному синдромі
Анти-Mi-2	Ядерні гелікази	Шкірні і помірні м'язові ураження	5–10	10–50
Анти-SRP	Сигналрозпізнавальні ділянки	Поліміозит, гіперферментемія, некротизуюча міопатія, тяжкий дебют	<1	2
Анти-ARS	Амінокислоти tРНК	Тяжке шкірне ураження, швидка прогресія	2	20–30
Анти-SAE	Убіквітинподібні ензими	Шкірні прояви	<1	5
Анти-TIF1-γ (p 155/140)	Транскрипційний внутрішній фактор	Фотосенсибілізація, шкірні прояви, ліподистрофії Новоутворення	18–30	7–21
NXP2/анти-MJ (p 140)	Ядерні матриксні білки	Кальциноз	15–20	1,6–17
Анти-MDA5 (CADM-140)	Асоційовані з геном меланоми РНК-гелікази	Прогресуюче ураження легень у дорослих	7–38	1–33
Анти-HMCGR	3-гідрокси-3-метилглутарилкоензим А-редуктаза	Застосування статинів, тяжкий перебіг	1	6–70
Анти-Sp1A	Дефосфорилази, нуклеозид монофосфат	Виражена слабкість	11–35	4–21

Загалом виявлення аутоантител при ЮДМ відмічають рідше, проте воно асоційоване з більш тривалим і тяжким перебігом захворювання [42, 43]. Будь-які типи аутоантител виявляють при ЮДМ протягом усього періоду спостереження не в усіх хворих, що суттєво обмежує їх діагностичне значення. У пацієнтів з незвичайним перебігом хвороби рекомендується визначення також міозитасоційованих антител (анти-PmScl, анти-U1-RNP, анти-La (SSB), анти-Ro (SSA) та анти-Sm), що може бути корисним для уточнення діагнозу у випадках з перехресними синдромами. У 80% випадків у сироватці крові дітей з ЮДМ реєструють антинуклеарні антитіла [44], що може пояснювати їх схильність до розвитку полівалентних аутоімунних реакцій.

Зазначене призводить до вищої частоти виявлення неревматичних аутоімунних хвороб у па-

цієнтів з ЮДМ, які не завжди своєчасно виявляють. З одного боку, це може бути зумовлено тим, що їх симптоми маскуються призначеною при ЮДМ імуносупресивною та протизапальною терапією [45, 46], з іншого — множинні аутоімунні захворювання є характерним проявом численних синдромів порушення імунної регуляції (мутації в гені AIRE, гаплонедостатність CTLA-4 або LRBA та посилення функції Stat3 тощо) [47]. Проспективний аналіз когорти з 590 пацієнтів реєстру ЮДМ в дитячій лікарні імені Х. Лурі у Чикаго, США, продемонстрував, що частота множинного аутоімунітету без урахування overlap-синдромів з іншими ревматичними хворобами становила 8,7%, найчастішими серед решти виявлених у пацієнтів з ЮДМ аутоімунних захворювань були вітиліго, целіакія та тиреоїдит [46]. Узагальнені основні патогенетичні прояви ЮДМ представлені на рис. 2.

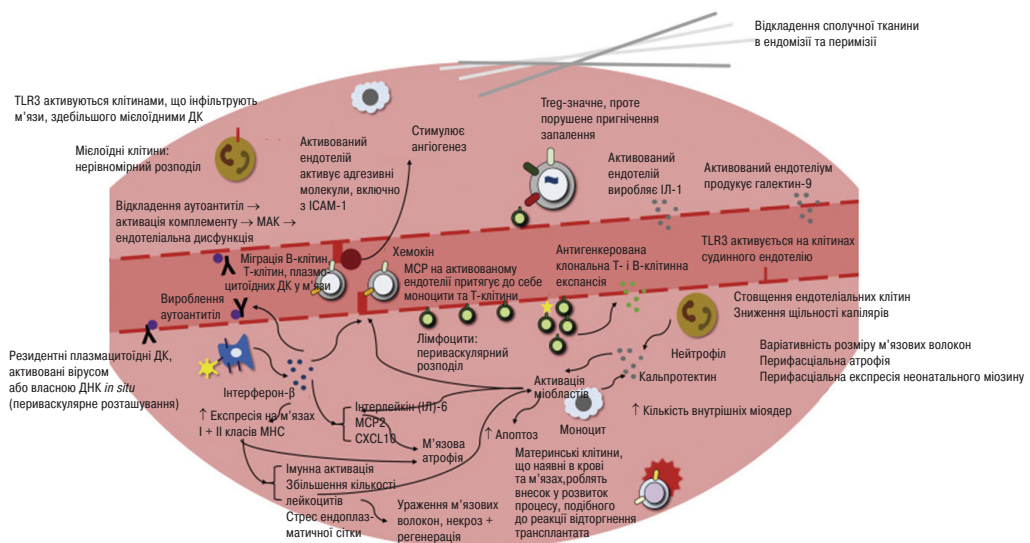


Рис. 2. Імунопатогенез ЮДМ за Q. Wu et al. (2017) [34]

ПАТОМОРФОЛОГІЯ

Гістологічне дослідження біоптатів м'язів на перших етапах міозиту дозволяє виявити їх інфільтрацію лімфоцитами, ознаки васкуліту, вакуолізацію ендотелію, тромбози, ділянки некрозу м'язових волокон, набряк, гіперплазію, посилення фагоцитозу зруйнованих міоцитів і регенерацію м'язових фібрил. Фіброз та жирову інфільтрацію відмічають при проведенні дослідження в більш пізніх стадіях хвороби. Проте дослідження біоптатів шкіри, навіть в неуразених ділянках, також може характеризуватися васкулітом у різних стадіях його розвитку. Саме вираженість васкуліту відрізняє ЮДМ від дерматомиозиту у дорослих і дозволяє відокремити гострий процес (з наявністю інфільтрації TCD45RA+-лімфоцитами, CXCL13 та зазначеними змінами судин) від хронічного ураження (коли відмічають зменшення кількості капілярів, явища фіброзу, м'язові інфаркти) [48–50]. Саме тому у випадках пізньої проблемної диференційної діагностики в дитячому віці зберігається сенс використання біопсії шкіри для уточнення діагнозу або тактики подальшого лікування.

ОСОБЛИВОСТІ
КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ ЮДМ

Клінічні ознаки і симптоми ЮДМ, як і всіх системних захворювань сполучної тканини, різноманітні. Досі діагностика хвороби ґрунтується здебільшого на результатах клінічного та лабораторного обстеження. За даними Patwardhan та співавторів діагноз ЮДМ може затримуватися майже на пів року (так, вік дебюту становить в середньому $81,97 \pm 46,63$ міс, тоді як вік діагнозу $87,97 \pm 45,9$ міс) [51]. Причому у дітей молодшої вікової групи тривалість затримки діагнозу ще більша ($5,6$ міс проти $4,5$ міс відповідно) [52]. Безумовно, пізніше діагностуються більш легкі форми захворювання [53].

Клінічна картина ЮДМ може істотно варіювати залежно від варіанту його дебюту. Найчастішими скаргами в дебюті хвороби у дітей є біль у м'язах (18%); слабкість (82,1%); порушення ходи; порушення ковтання (10,3%); дистонія (14%); висип (82% — геліотропний, 56,4% — малярний), виникають реакції фоточутливості (7,7%), оральні виразки (2,6%), артралгії (18%) або артрит (12,8%) [54]. Проте є деякі скарги, які не відмічають у дорослих хворих, наприклад, зростання частоти респіраторних захворювань. Також у дитячому віці частіше виявляють гострий початок захворювання з лихоманкою, вираженням больовим соматичним синдромом та зменшенням маси тіла [34, 54]. Лише в одиничних випадках, на відміну від дорослих, при ЮДМ в дебюті відмічають синдром Рейно.

Провідним у клінічній картині ЮДМ є *міопатичний синдром*. Він складається з міалгій, болючості та зміни консистенції м'язів при пальпації, м'язової слабкості [55, 56]. У подальшому у дітей швидко розвивається гіпотрофія м'язів.

М'язова слабкість зумовлена недостатністю скоротливої функції м'язів і є найчастішим першим проявом міопатичного синдрому у дітей. Вона характеризується значним обмеженням самостійних рухів: дитина не може самостійно встати, сісти, підняти ногу на сходинку, утримувати якийсь предмет у руці, розчісуватися, одягтися без допомоги тощо. Проблемаю виявлення м'язової слабкості у дітей молодшого віку є відсутність можливості самостійно поскаржитися, часто батьки тривалий час неправильно трактують симптоми, вважають дитину лінивою, тихою (дитина сидить, не грає в активні ігри) або надмірно активною (внаслідок чого дитина падає). Поступово може розвинути ураження м'язів шиї, при якому діти не можуть навіть утримувати голову, з приводу чого батьки звертаються до лікарів-неврологів. Залучення до процесу м'язів глотки призводить до дисфагії, коли виникає поперхування під час ковтання, затікання їжі в носову порожнину, аспірація. Ураження м'язів гортані викликає дисфонію з гугнявим відтінком голосу та охриплістю, яку також часто вважають проявом хронічної патології носоглотки. Найважчим при ураженні скелетних м'язів є ураження міжреберних м'язів та діафрагми, яке призводить до зменшення життєвої ємності легень і розвитку вторинних ускладнень з боку органів дихання запального характеру, внаслідок чого діти спостерігаються тривало пульмонологами або імунологами з приводу рецидивних пневмоній.

Клінічні ознаки, пов'язані з системними васкулопатіями, є центральними у діагностиці ЮДМ. При ЮДМ *шкірний синдром* у вигляді дерматиту на відкритих частинах тіла є досить частим симптомом. Еритема при ЮДМ найчастіше локалізується на обличчі між верхньою повікою та бровою, часто поєднана з набряком навколо очей. Такі шкірні зміни відрізняються значною стійкістю, синюшним відтінком, можуть супроводжуватися лущенням і свербежем [57]. Іноді дерматит має сквамозний характер і нагадує atopічний дерматит, себорею або псоріаз, через що пацієнти можуть тривало затримуватися під спостереженням дитячих алергологів та дерматологів. Висип при ЮДМ може поширюватися на шию і грудну клітку, верхню частину спини і верхні кінцівки, живіт. Дуже характерні еритема фіолетового кольору на розгинальних поверхнях верхніх кінцівок у вигляді широкої смуги, деревовидне ліведо, периферичні набряки кистей та стоп, почервоніння навколонігтьових валиків та симптом Готтрона. Висип у дітей може бути поліморфним: водночас на шкірі є різні елементи та вогнища гіпо- і гіперпигментації (пойкілодермія). Можливі вогнищева або тотальна алопеція та дистрофічне ураження нігтів. Встановлено, що початок висипу та міозиту може бути неодноразовим при ЮДМ [58]. Останні роботи свідчать про можливість шкірного ураження у 17,9% в дебюті зі шкірними проявами без м'язової слабкості [3]. Вважається, що ізольоване чи передуюче шкірне ураження при ЮДМ більше притаманне особам азійської популяції. Прогностичні чинники прогресування аміопатичного ЮДМ досі чітко не іден-

тифіковані. Дослідниками відмічено, що у 42,86% випадків ізольованого шкірного ураження можуть протягом тривалого часу (більше 10 років спостереження) не розвиватися м'язове ураження чи підвищення активності ферментів міолізу в сироватці крові [59].

Патогномонічним для ЮДМ є таке специфічне ураження, як поява *кальцинатів у м'язах*. Як правило, кальцинати виявляють у ділянці нижніх кінцівок (литкові м'язи, стегна), в місцях гострої або хронічної травматизації м'язів (на ліктях, колінах, пальцях), в місцях внутрішньом'язових ін'єкцій (на сідницях) [60]. Формування множинних кальцинатів додатково ускладнює рухи дитини та може супроводжуватися утворенням норниць, з приводу яких проводяться неодноразові хірургічні втручання.

Ураження суглобів у хворих на ЮДМ характеризується розвитком недеструктивних артритів, найчастіше дрібних суглобів, зі швидким формуванням сухожилково-м'язових контрактур [61].

Ураження внутрішніх органів при ЮДМ виявляють рідше, ніж при інших ревматичних хворобах.

Ураження легень може проявлятися у вигляді гострого дифузного альвеоліту, інтерстиціального легеневого фіброзу, експіраторної задишки при ураженні діафрагмальних м'язів, вторинних неспецифічних пневмоній. Ураження легень є основною причиною летальності при ЮДМ [62, 63].

Ураження серця можуть мати різний характер — від синусової тахікардії до тяжкого міокардиту з ураженням провідної системи серця, порушеннями ритму і застійною серцевою недостатністю [64].

Судинні порушення відзначаються практично у кожного хворого на ЮДМ, проте в різному ступені, представлені капіляритами долонь, сітчастим ліведо або інфарктами нігтьового ложа. Генералізоване ураження судин характерне для дітей дошкільного віку, часто супроводжується болем в уражених зонах, некрозами, виразковими і гнійними процесами [65].

Ураження нирок виявляють рідко, їх прояви коливаються від протеїнурії до нефротичного синдрому і гострої ниркової недостатності [66, 67].

Ураження нервової системи відмічають частіше, переважно у вигляді поліневритів, зрідка — енцефалітів із судомними синдромами і вогнищевою неврологічною симптоматикою [68].

Ураження органів травлення найчастіше проявляється порушенням моторики стравоходу з ознаками дисфагії, рідше (при системному васкуліті) розвиваються перфорація кишечника, шлунково-кишкові кровотечі і жировий гепатоз [69].

Ураження слизових оболонок відмічають у всіх хворих на ЮДМ, найчастіше розвиваються специфічний гінгівіт, рідше — кон'юнктивіт, набряк піднебіння і голосових зв'язок, що призводить до дисфонії, можуть виникати вульвіти і риніти [70].

У разі високої активності ЮДМ відзначається *лімфопроліферативний синдром*.

Симптоматика і перебіг ЮДМ відрізняються від дерматоміозиту у дорослих пацієнтів, зокрема, залученням дистальних м'язів кінцівок, що харак-

терно для дітей молодшого віку при тяжкому перебігу хвороби; більш високою частотою розвитку тяжкого кальцинозу; частим формуванням стійких сухожильно-м'язових контрактур; відсутністю асоціації з неопластичним процесом (табл. 2).

Табл. 2

Відмінності спектру клінічних проявів ЮДМ та дерматоміозиту у дорослих [67, 73, 74]

Клінічний симптом	Частота виявлення клінічного симптому	
	ЮДМ (%)	Дерматоміозит (за С.М. Pearson) (%)
Лихоманка	16–39,3	
Ураження м'язів	100	100
Слабкість	92–95	100
Біль	25	49
Атрофії	34,2	53
Ураження суглобів	23–64 (артрит 6)	32
Контрактури	9	32
Ураження шкіри	70–94	40
Ураження слизових оболонок	6	
Кальциноз	30–40 (>ПМ, >африканського походження)	10–20
Ураження легень	5–50 Інтерстиціальне ураження 3,8	80
Ураження серцево-судинної системи	32,8 за даними інструментальних досліджень (вірогідно рідше артеріальна гіпертензія)	20–50
Синдром Рейно	9,1	21
Васкуліт	2,6	
Гастроінтестинальні ураження	5–37	49

Важливим для розуміння відмінності клінічних проявів при ЮДМ від дерматоміозиту у дорослих пацієнтів є частий розвиток окремих ускладнень: затримки фізичного розвитку як за масою тіла, так і за лінійним ростом, більш частий розвиток інтерстиціальної хвороби легень; набряків, випадіння волосся, порушення серцевої провідності, зниження щільності кісткової тканини; ліподистрофії [59, 67, 71, 72].

Як і у дорослих пацієнтів, першим та стандартним кроком діагностики є дослідження активності м'язових ферментів у сироватці крові.

Оскільки розвиток ЮДМ у дітей молодшої вікової групи відбувається на тлі переважання неспецифічної імунної відповіді та під більшим впливом генетичних чинників, закономірно, що перебіг хвороби у дітей молодшого віку матиме особливості.

Ретроспективним дослідженням Sarah Tansleya and Lucy R. Wedderburns [34] показано, що особливостями ЮДМ у дітей молодшого віку було переважання дівчаток, відсутність сезонності дебюту, більш частий лихоманковий синдром (73% проти 35% у дітей віком старше 3 років на момент дебюту), майже вдвічі вища частота родинного анамнезу, що обтяжений аутоімунною патологією, рідше виявлення геліотропної еритеми (не виявлялася у 36% у віці до 3 років проти 13% у дітей старшого віку), синдром Готтрона (відсутній у 47% дітей молодшого віку проти 6,8% у дітей віком старше 3 років на момент дебюту), зміни капіляроскопії (не виявлено у 63% дітей молодшої вікової групи),

нижчою була активність креатинкінази (у 73,6% залишалась в межах норми), аспартамінотрансферази (нормальні рівні відмічені у 76,3% дітей віком до 3 років) або альдолази (у 78,9% спостережені нормальні показники) [34]. Проте у дітей молодшого віку авторами відмічено частіший розвиток анемії (47%), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) (63%) [34].

ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ ТА ОЦІНКА ПОЛІПШЕННЯ СТАНУ ПРИ ЮДМ

Сьогодні дитячі ревматологи залучені в численні дослідження щодо оптимізації кількісного визначення активності ревматичних хвороб. Педіатричною ревматологічною міжнародною дослідницькою організацією (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation — PRINTO) запропоноване рутинне використання дитячими ревматологами 4 наступних критеріїв клінічно неактивного захворювання, з яких у дитини з ЮДМ мають бути наявні 3:

1. Активність креатинкінази в сироватці крові 150 МО/л,
2. Оцінка за дитячою шкалою оцінки міозиту (CMAS, яка за 14 позиціями кількісно за часовими проміжками чи якісно оцінює можливості дитини утримувати та піднімати кінцівки/голову, виконувати самостійно побутові рухи) ≥ 48 балів,
3. Ручне тестування м'язів 8 груп (ММТ-8) ≥ 78 ;
4. Оцінка лікарем стану хворого 0–2 [75].

CMAS та ММТ-8 — основа більшості клінічних оцінок сили та витривалості м'язів у дітей з ЮДМ. Стандартизація CMAS для досягнення 52 балів була розрахована на здорових дітей віком 4–9 років [76]. Проте у здорових дітей віком 4–5 років зазвичай досягається лише 46 балів [77]. А оскільки у 26,3% випадків ЮДМ діагностується у віці до 4 років, інтерпретація даних CMAS може бути утруднена [78].

Для пацієнтів віком 5–7 років розроблена окрема система оцінки (PROMIS), причому встановлено, що оцінка стану дитини батьками не замінює повністю оцінку свого стану самою дитиною [79–81].

Проведене порівняльне дослідження показало, що критерії покращення, запропоновані Міжнародною групою з оцінки та клінічного вивчення міозиту (IMACS), більш чутливі при ЮДМ, ніж у дорослих хворих на дерматоміозит (99% проти 89% для мінімального покращання), причому у дітей меншу вагу має оцінка ММТ-8, більшу — оцінка CMAS, глобальна оцінка лікаря та активність ферментів міолізу в сироватці крові [82].

Сьогодні при ЮДМ пропонується визначати ряд додаткових імунологічних біомаркерів, включаючи інтерферон- α , інтерлейкін-17 і мутації у генах-регуляторах в якості потенційних маркерів активності ЮДМ [14, 83].

Крім відомих анти-Ro-52, у дітей з ЮДМ виявлені нові біомаркери, асоційовані з тяжким перебігом, розбитком інтерстиціального ураження легень та дигітальними виразками, зокрема такі, як інтерлейкін-6, -18 та феритин [38, 84–86].

Дитячим ревматологам варто співпрацювати з суміжними фахівцями з приводу психологіч-

них проблем у дітей з ЮДМ (підвищується неспокій, розвиваються психотичні реакції, відмічаються десоціалізація, зниження рівня освіти та перспектив пацієнтів).

КЛАСИФІКАЦІЙНІ КРИТЕРІЇ

У дитячому віці хронічні ідіопатичні запальні міопатії, до яких належить ЮДМ, є відносно неоднорідними порушеннями. Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб (МКХ) X перегляду ЮДМ віднесений до системних захворювань сполучної тканини (дерматополіміозит М.33 (M33.0 — ювенільний дерматоміозит)). Загальноприйнятим є виокремлення серед ЮДМ форм з ураженням тільки м'язів (поліміозит). Згідно з МКХ XI перегляду ЮДМ належатиме до рубрики 4A41 ідіопатична запальна міопатія:

- 4A41.01 — ювенільний дерматоміозит;
- 4A41.0Z — дерматоміозит неуточнений;
- 4A41.1 — поліміозит.

В якості критеріїв діагнозу ЮДМ досі використовуються критерії за Bohan and Peter, 1975, чутливість яких у дітей становить 98,9%, специфічність — 90,3% [87, 88].

Після того як Міжнародним проектом критеріїв класифікації міозитів (International Myositis Classification Criteria Project — IMCCP)/Американським коледжем ревматології (American College of Rheumatology — ACR/Європейським альянсом асоціацій ревматологів (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR) у 2016 р. запропоновані нові класифікаційні критерії запальних міопатій, у 2018 р. педіатрична ревматологічна міжнародна дослідницька організація PRINTO ініціювала розробку нових класифікаційних критеріїв ЮДМ, до яких запропоновано включити результати магнітно-резонансної томографії (МРТ) м'язів, оцінку кальцинозу, наявність виразок, опис біопсії, наявність дисфагії, дистонії, міалгії, деталізацію змін електроміографії (ЕМГ), виявлення міозитасоціюваних аутоантитіл, дані ультразвукової діагностики (УЗД) м'язів, капіляроскопії, рівня неоптерину. Проте виявлено, що релевантними при ЮДМ залишаються лише патогномонічний висип на шкірі, підвищення ферментів міолізу та м'язова слабкість [89–92].

Диференційна діагностика ЮДМ відрізняється від диференційного пошуку у дорослих та часто починається з виключення зовнішніх, позам'язових причин м'язової слабкості — порушень електролітного обміну (зниження вмісту в крові калію, кальцію, магнію), ендокринних захворювань (гіпертиреоз, гіперпаратиреоз, гіпофосфатемія, порушення обміну вуглеводів та інших хронічних станів, що супроводжуються тканинною гіпоксією), синдрому мальабсорбції з дефіцитом вітамінів E і D. Також у дітей молодшого віку слід обов'язково виключати незалежні міопатії (м'язові дистрофії; міопатії; міотонічні синдроми; періодичні паралічі; хвороби з переважним ураженням рухового нейрона) та хвороби, зумовлені порушенням метаболізму в м'язах, перш за все, порушенням утилізації глюкози або жирів (наприклад глікогеноз). Важливо пам'ятати, що го-

стрий виражений больовий синдром з виключенням активних рухів може виникати у дитини з інфекційною полінейропатією. У разі виявлення ознак мієлізу і запального процесу в м'язах диференціальний діагноз проводиться з іншими міопатіями (при поліомієліті, токсоплазмозі, трихінельозі, цистицеркозі, ехінококозі, а також туберкульозних та вірусних міозитах тощо).

Підходи до терапії ЮДМ. До винайдення глюкокортикоїдів (ГК) третина дітей з ЮДМ помирили одразу, третина мали кальциноз, лише третина виживали, проте мали тяжкі наслідки [34]. Мала кількість хворих на ЮДМ і досі суттєво утруднює проведення клінічних досліджень та призводить до спроб спонтанного застосування лікарських засобів. З 1970-х років стандартним лікуванням ЮДМ було щоденне введення високих доз пероральних ГК, що продовжувалося до досягнення клініко-лабораторного поліпшення, далі вкрай повільно проводилося зниження добової дози. Така схема призначення ГК зберігає актуальність у дитячій ревматологічній практиці й досі. Причому загальний курс ГК має тривати не менше 2 років. Внаслідок такого тривалого призначення у більшості пацієнтів розвиваються побічні ефекти терапії ГК (асептичні некрози кісток, остеопороз та затримка росту тощо) [93–96].

В останні роки з'явилися перші протоколи лікування ЮДМ. Альянс досліджень дитячого артриту та інших ревматичних хвороб (CARRA) запропонував початкові рекомендації щодо лікування ЮДМ середньої тяжкості та терапію переважно шкірно-го захворювання [97].

За даними отриманого фактичного застосування ліків у 320 дітей з ЮДМ переглянуто лікування та створені ACR-рекомендації (2016 р.) та Консенсусні рекомендації EULAR з ведення хворих на ЮДМ (2017 р.), які уніфікували підходи до їх лікування. В останніх зазначено, що лікування пацієнтів з ЮДМ є складною клінічною задачею та повинно відбуватися в спеціалізованих багатопрофільних центрах (4D, 100%). Крім контрольованого фізичного навантаження та дієти, однією з важливих загальних рекомендацій є використання сонцезахисних засобів (4 D, 100%) [98].

Препаратами вибору медикаментозної терапії ЮДМ залишається призначення високих доз ГК (пероральне або внутрішньовенне введення) (1B-A, 100%). ГК призначають при встановленні діагнозу ЮДМ усім хворим. Високі дози ГК (≥ 1 мг/кг маси тіла) слід призначати вже при середньо-тяжких формах ЮДМ (2A B, 100%). Слід надати перевагу внутрішньовенному їх введенню, якщо є сумніви щодо можливості їх абсорбції (3 C, 100%). Показаннями до проведення пульс-терапії при ЮДМ є збільшення вираженості дисфагії, розвиток альвеоліту, неможливість усунення міопатичного кризу стандартними дозами ГК. Залишається рекомендованим тривале призначення стартової дози, яке може становити 1–4 і більше місяців (4D, 100%). Категорично протипоказана повна відміна кортикостероїдів, які призначені у дозі 1 мг/кг/добу за пред-

нізолоном і вище протягом 2–4 міс після досягнення терапевтичного ефекту. Також доцільно відмітити, що у дітей з ЮДМ може погіршуватися всмоктування перорального преднізолону, що корелює з показниками капіляроскопії [99]. Рекомендується застосовувати захист шлунка блокаторами H_2 -рецепторів та інгібіторами протонної помпи.

Доведено, що ГК при ЮДМ знижують смертність з 30 до 5% [94, 100]. Найбільш доцільно лікування ЮДМ в тяжких випадках починати з внутрішньовенного введення високих доз метилпреднізолону, що задокументовано в багатонаціональному дослідженні PRINTO [101]. Побічні реакції пульс-терапії у дітей можуть бути специфічними і не бути ідентичними небажаним явищам у дорослих пацієнтів (гінекомастія, виражені трофічні порушення шкіри, психотичні реакції з вираженою агресією, інфекційні захворювання, що викликані атипичною флорою) [102, 103].

Показаннями до призначення засобів базисної хворобомодифікуючої терапії у дітей з ЮДМ є наявність маркерів несприятливого прогнозу, недостатня ефективність або неможливість підвищення дози ГК. Ці рекомендації свідчать, що додавання метотрексату або циклоспорину А до терапії ГК призводить до кращого контролю захворювання, ніж монотерапія ГК, а кращий профіль безпеки сприяє вибору комбінації метотрексату і преднізолону (1B, A, 100%) [98]. Введення метотрексату після 1997 р. дозволило використовувати нижчі дози ГК для контролю захворювання [104, 105]. Останніми рекомендаціями підкреслюється, що застосування метотрексату слід починати з дози 15–20 мг/м² на тиждень (максимальна доза не має перевищувати 40 мг на тиждень). Варто зауважити, що при даній патології дітям протипоказане внутрішньом'язове введення метотрексату, бажано в дебюті хвороби призначати його підшкірно (4 D, 100%) [98]. При дотриманні техніки введення кальцинати в місцях введення не формуються, проте ефективність препарату і темпи розвитку ефекту істотно вищі порівняно з пероральним прийомом метотрексату через високу частоту ураження органів травлення при ЮДМ, що зумовлює зниження біодоступності препаратів, які застосовуються перорально.

Пацієнти з факторами високого ризику повинні проходити обстеження на наявність гепатиту В і С, при виявленні яких доцільно замінити метотрексат на інший препарат базисної терапії [106]. Також до несприятливих ефектів метотрексату належать ураження респіраторного тракту та зупинка росту у дітей [107].

Якщо у пацієнта відмічено неадекватну відповідь на терапію, інтенсифікація лікування з включенням хворобомодифікуючих протиревматичних препаратів повинна проводитися протягом перших 12 тиж від дебюту хвороби після консультації з експертним центром (4 D, 100%) [98].

У пацієнтів, які не переносять метотрексат, його замінюють на інший базисний препарат (циклоспорин А або мікофенолату мофетил) (3C, 100%). Мікофенолату мофетил може бути корисною те-

рапією при ураженнях м'язів та шкіри (включаючи кальциноз) (3С, 100%) [98].

Мікофенолату мофетил рекомендують призначати кожні 12 год у дозі 20 мг/кг маси тіла (максимальна добова доза не має перевищувати 1000 мг), проте не існує точних даних, в кого з хворих на ЮДМ він матиме переваги [108, 109]. Хоча це не є загально визнаним, призначення препаратів вітаміну D може знизити ефективність мікофенолату мофетилу при ЮДМ [110], що є приводом для занепокоєння, оскільки підтримка рівня вітаміну D в організмі хворих на ЮДМ є критично важливою.

Такролімус значно рідше застосовували при ЮДМ, відмічено, що він був ефективним у пацієнтів з антитілами до HMGCR [111, 112].

Циклоспорин А є засобом другої лінії при ЮДМ і призначається лише тоді, коли інші препарати не дали результатів, особливо при стійкому шкірному синдромі [113]. Нещодавнє рандомізоване клінічне дослідження 139 пацієнтів з ЮДМ у 22 країнах порівняло 3 плани лікування: після пульс-терапії метилпреднізолоном діти отримували або 2 роки перорального застосування преднізолону, або преднізолон з метотрексатом, або комбінацію преднізолону з циклоспорином А. Аналіз отриманих результатів показав, що комбінована терапія в обох випадках виявилася кращою порівняно з монотерапією преднізолоном, але більша кількість побічних реакцій відмічена при застосуванні циклоспорино А [114]. Також дослідники відмітили, що при підвищеному рівні ліпідів у сироватці крові збільшувався кліренс циклоспорино А, що зумовлювало зниження його ефективності [114].

Постійні прояви з боку шкіри та кальциноз відображають активність захворювання, тому їх також слід усувати за рахунок підвищення системної імуносупресії (4D, 3С, 100%) [98].

Для пацієнтів з тяжким ступенем активності захворювання (таким як тяжкі залучення внутрішніх органів або виразкове ураження шкіри) слід розглянути можливість додавання до лікування *внутрішньовенного циклофосфаміду* (3С, 100%). Цей препарат успішно застосовується для лікування тяжких ЮДМ у дозі 500 мг/м² кожні 2 тиж 3 рази, потім призначається 750 мг/м² кожні 3–4 тиж шляхом 3–4 введень [115]. На жаль, циклофосфамід демонструє вкрай руйнівний вплив на репродуктивну систему та кардіотоксичний ефект [116, 117], що небезпечно й обмежує його застосування у дитячому віці.

Гідроксихлорохін при ЮДМ самостійно не викликає достатнього ефекту [118], проте його вплив на імунну систему (зниження синтезу інтерлейкінів-1, -6 та фактора некрозу пухлин- α , здатність блокувати TLR7/9 на дендритних клітинах плазмодитів, зменшуючи викид інтерферону-1), антиромботичний ефект, нормалізація ліпідного обміну зумовлюють продовження його застосування при ЮДМ на етапі звуження терапії [118–120].

Препарати внутрішньовенних імуноглобулінів можуть бути корисними у випадках резистентного захворювання, особливо коли провідним є ура-

ження шкіри (2В-4 С, 100%) [98]. Передбачуваний механізм їх дії полягає в осадженні мембрано-атакуючого комплексу C5bC9 на ендомізії капілярів. Внутрішньовенні імуноглобуліни рекомендуються вводити по 1–2 г/кг маси тіла щомісяця [121], щогодні в світі використовують форми для підшкірного введення для можливості підвищення доз [122], які в Україні ще не доступні. Рутинне їх застосування та призначення при інтерстиціальному ураженні легень не рекомендується [123]. Після його застосування у дітей шкірні прояви можуть зберігатися [97].

Враховуючи вищеописані імунологічні особливості у хворих на ЮДМ, виникла ідея щодо доцільності застосування *біологічної терапії*, зокрема, препаратів, мішенню для яких є В-лімфоцити, що можуть потенційно модулювати синтез патогенних аутоантитіл. Ще у 2002 р. вперше Levine опублікував інформацію про застосування *ритуксимабу* при лікуванні дерматоміозиту. Подальші описи його призначення сприяли тому, що у 2012 р. він був рекомендований ACR для застосування при ЮДМ у випадках, які були рефрактерні до терапії ГК, цитостатичними засобами і внутрішньовенними імуноглобулінами. У 2013 р. C.V. Oddis навів результати оцінки ефективності і безпеки ритуксимабу за результатами рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження у дорослих і дітей з активним міозитом, а вже у 2016 р. опубліковані нові консенсусні рекомендації з ведення хворих на ЮДМ, в яких запропоновано розглядати ритуксимаб як ад'ювантну терапію для пацієнтів з рефрактерним до попередньої терапії перебігом хвороби. Підкреслено, що досягнення результатів після його введення доцільно очікувати до 26 тиж (рівень доказовості 1В та D відповідно) [98, 124].

При застосуванні ритуксимабу у дітей рекомендований ретельний моніторинг сироваткового рівня імуноглобуліну G, особливо в перший рік (гіпогамаглобулінемія відмічена в 30–50% випадків), у деяких пацієнтів використовується замісна терапія внутрішньовенними імуноглобулінами [125]. Сьогодні ритуксимаб успішно застосовується для лікування пацієнтів із ЮДМ [126], його ефективність можна оцінити за оцінкою виявлення в В-клітинах кісткового мозку кругових ДНК (KREC) [127]. За першими звітами великого мультицентрового рандомізованого клінічного дослідження з оцінки ефективності ритуксимабу як у дорослих, так і у дітей із рефрактерними міозитами, виявлення у хворих міозитспецифічних антитіл (проти Jo-1 або Mi-2) та молодий вік пацієнтів (ЮДМ) передбачали кращу реакцію на ритуксимаб [127, 128].

Існують пропозиції щодо використання *анти-ФНП-препаратів* при ЮДМ. ФНП- α визнаний важливим цитокином в патогенезі ЮДМ, його алель 308A асоціюється з більш стійким до імуносупресивної терапії перебігом захворювання та кальцинозом [129–131]. Анти-ФНП-терапія може бути призначена при тяжкому перебігу ЮДМ, причому

доведено, що адаліумаб та інфліксимаб мають перевагу над етанерцептом (3D, 92%) [98].

У педіатричній практиці **блокатори кальцієвих каналів** застосовують при ЮДМ у разі наявності висеральної патології, синдрому Рейно, при легеневої та ниркової гіпертензії (або для їх профілактики). Зазвичай вазодилататори застосовують у поєднанні з дезагрегантами. В якості лікування кальцинозу найбільшу доказову базу сьогодні має застосування **інгібіторів остеобластів** [132].

У терапії ЮДМ широко використовують засоби симптоматичної терапії (засоби для лікування остеопорозу, репаратні, кардіотрофічні та гепатопротекторні препарати, вітамінотерапія, препарати гормону росту тощо) та хірургічне лікування. Свербіж можна лікувати місцево і перорально за допомогою антигістамінних препаратів.

Немає високого рівня доказів щодо часу припинення терапії ЮДМ; однак якщо пацієнту відмінені ГК і він знаходиться в ремісії хвороби, отримуючи метотрексат (або альтернативний базисний препарат) протягом мінімум 12 міс, може розглядатися питання припинення терапії (4D, 100%) [34, 98].

НАПРЯМКИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ

Зараз продовжуються дослідження щодо визначення ефективності та безпеки засобів біологічної терапії при ЮДМ.

Доведено, що **абатацепт** здатен зменшувати кількість активованих Т-лімфоцитів шляхом блокування сигналу через CD80 і CD85 від антигенпрезентаційної клітини, продовжується набір пацієнтів у дослідження його застосування при ЮДМ [133].

Спроби використання **інгібіторів янус-кіназ** базуються на їх властивостях пригнічувати синтез інтерферонів 1-го типу. Тофацитиніб (блокатор янус-кінази 1-го і 3-го типу), барицитиніб та руксолітиніб (які блокують янус-кінази 1-го та 2-го типу), в даний час тестуються на терапевтичну ефективність при тяжкому дерматоміозиті у дорослих. Наразі є повідомлення, що барицитиніб успішно застосований при лікуванні кількох дітей із ЮДМ [134].

Ленабасум є пероральним синтетичним агоністом рецептора канабіноїдів 2-го типу, його використали в дослідженнях 2-ї фази для зменшення вираженості шкірних проявів [135].

Робоча група з питань ЮДМ в межах PReSS e-congress (вересень 2021 р.) проаналізувала дані 46 досліджень ЮДМ та дійшла висновку про необхідність валідаційних досліджень щодо чутливості біомаркерів ЮДМ, створення алгоритмів ескалації терапії, протоколів лікування тяжкого ЮДМ. Також запропоновано перегляд SHARE-гайдлайну з використанням стандартних процедур та огляд тяжких клінічних випадків.

Перебіг

Враховуючи нинішні можливості діагностики та лікування, прогноз ЮДМ суттєво покращився.

Перебіг ЮДМ демонстрував позитивну тенденцію за останні 60 років. Якщо до 1950-х ро-

ків помирали третина пацієнтів [5, 87], то тепер смертність хворих на ЮДМ значно знизилася [7]. Прогностичних факторів все ще бракує, оскільки дизайн досліджень суттєво відрізняється та незіставний у різних дослідницьких центрах. Доведено, що стать і раса не є значущими для виживаності пацієнтів [34, 136].

Але, на жаль, прогноз у хворих на ЮДМ є не завжди сприятливим як щодо життя, так і формування тяжких ускладнень хвороби. Дослідниками відмічено, що у 34% пацієнтів зберігаються слабкість, у 53% — шкірні прояви, у 10–70% розвивається кальциноз (ризик якого зростає у хлопчиків віком до 5 років, в яких є анти-NXP2-антитіла та зберігається ферментемія довше 6 міс), у 10–30% дітей з ЮДМ реєструються ліподистрофії (ризик яких вищий у разі виявлення порушень ліпідного обміну), 10% хворих на ЮДМ мають затримку фізичного розвитку [34].

При тривалому спостереженні пацієнтів А. Ravelli (2010) постійно активне захворювання зафіксовано у 41,2% пацієнтів, у 40,7% — знижену функціональну здатність, кальциноз — у 23,6%, ліподистрофії — у 9,7%.

Летальність при ЮДМ висока і становить 3,1%, тоді як у хворих з гострим ураженням легень сягає 74% [5]. Відмічено, що пацієнти молодшого віку на момент дебюту мали кращий прогноз, і через 5 років після встановлення діагнозу активне захворювання в них відмічали рідше (9% у дітей з дебютом у віці до 3 років порівняно з 35,7% у дітей, які захворіли у віці старше 3 років), і через 10 років (9% проти 45,1% відповідно) у них рідше виявляли тяжкі ускладнення, такі як остеонекроз [5].

Інші автори [54], які спостерігали 39 хворих на ЮДМ протягом більше ніж 10 років, відмітили, що у 70,97% дітей з ЮДМ після лікування отримано позитивну клінічну відповідь, але лише 19,4% досягли повної клінічної ремісії, у 33,33% пацієнтів відмічено моноциклічний перебіг та відсутність симптомів наприкінці спостереження, тоді як у решти виявлено ускладнення, а у 35% — рецидиви хвороби. Багатоваріантний аналіз показав, що жіноча стать, негативний знак Гауерса на початку захворювання та фоточутливість були сприятливими факторами досягнення повної клінічної ремісії.

Важливою сьогодні вважається розробка критеріїв оцінки індивідуального прогнозу пацієнта. За рекомендаціями Міжнародної асоціації з вивчення міозиту, до пацієнтів з високим ризиком несприятливого перебігу ЮДМ віднесені такі ознаки: тяжка функціональна недостатність (визначається при нездатності дитини самостійно встати з ліжка); низькі показники м'язової сили; наявність аспірації або дисфагії (до неможливості ковтати); шлунково-кишковий васкуліт (який виявлено інструментальними дослідженнями або на підставі наявності кров'яних випорожнень); міокардит; паренхіматозне ураження легень; ураження центральної нервової системи (зниження рівня свідомості або судоми); виразки шкіри; необхідність

проведення інтенсивної терапії; вік дитини менше 1 року [4, 136–138].

На думку експертів, аналіз імунологічних особливостей у дитини також може дати змогу прогнозувати розвиток тих чи інших клінічних проявів хвороби та її перебіг. Проте доцільно відзначити, що сьогодні немає достатніх доказів для рекомендацій щодо визначення аутоантител для стратифікації ризику через відсутність перевірки даних у пацієнтів різних етнічних груп.

Узагальнюючи вищеописане, хотілося б відмітити, що ЮДМ розвивається у незрілому організмі дитини та має певні генетичні та імунологічні особливості, а також певні клінічні відмінності від дерматомиозиту дорослих: частіше — гострий або підгострий початок з лихоманкою, зменшенням маси тіла в дебюті захворювання, рідше відмічають перебіг з виключно м'язовим ураженням, більш поширені васкуліт, висока частота ульцерациї, виражені міалгії, можливе залучення дистальних м'язів, більш часте залучення в процес внутрішніх органів, висока частота розвитку кальцинозу, формування стійких сухожильно-м'язових контрактур, відсутність асоціації з неопластичним процесом. Важливим є суттєве покращання прогнозу перебігу ЮДМ в останні роки, що призводить до збільшення частки хворих на дерматомиозит з початком у дитинстві серед усіх запальних міопатій.

Це обґрунтовує потребу у подальших дослідженнях менеджменту хворих із ЮДМ для покращення рівня надання медичної допомоги та вивчення віддалених наслідків хвороби.

Список використаної літератури на сайті www.rheumatology.kiev.ua

ЮВЕНИЛЬНИЙ ДЕРМАТОМИОЗИТ. О ЧЕМ СЛЕДУЕТ ПОМНИТЬ ВЗРОСЛОМУ РЕВМАТОЛОГУ?

О.А. Ошлянская^{1,2}, Н.С. Шевченко^{3,4}, Ю.В. Белявская⁵

¹Национальный университет охраны здоровья Украины имени П.Л. Шупика

²ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

³Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

⁴ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины»

⁵ГУ ННЦ «Институт кардиологии имени акад. М.Д. Стражеско» НАМН Украины

Резюме. Обоснование. Ювенильный дерматомиозит (ЮДМ) — тяжелое редкое прогрессирующее системное заболевание аутоиммунного генеза с преимущественным поражением поперечно-полосатых мышц, кожи и сосудов микроциркуляторного русла, которое развивается у детей до 16-летнего возраста, но, несмотря на тяжесть, смертность

от ЮДМ значительно ниже, чем у пациентов взрослого возраста с дерматомиозитом/полимиозитом, также вдвое реже отмечается инвазия пациентов детского возраста. ЮДМ имеет определенные иммунологические и клинические различия в развитии и течении дерматомиозита у детей по сравнению с лицами взрослого возраста. **Методы исследования.** На основании литературных данных в статье поданы современные представления относительно этиологии и патогенеза, описаны диагностические критерии ЮДМ; проведено сопоставление клинических и лабораторных проявлений и частоты их выявления у пациентов детского и взрослого возраста, подчеркнуты основные отличия дифференциальной диагностики. Приведены унифицированные терапевтические стратегии согласно рекомендациям международных ревматологических ассоциаций. **Выводы.** Учитывая текущие терапевтические возможности, пациенты с ЮДМ составляют все большую долю среди пациентов с воспалительными миозитами. Это обосновывает необходимость дальнейших исследований менеджмента больных с ЮДМ для улучшения уровня оказания медицинской помощи и отдаленных последствий болезней.

Ключевые слова: дети, дерматомиозит, особенности.

JUVENILE DERMATOMYOSITIS. WHAT SHOULD AN ADULT RHEUMATOLOGIST REMEMBER?

O. A. Oshlianska^{1,2}, N.S. Shevchenko^{3,4}, Yu.V. Bilyavska⁵

¹National University of Health Protection of Ukraine named after P.L. Shupika

²SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician E.M. Lukyanova NAMS of Ukraine»

³Kharkov National University named after V.N. Karazin

⁴SU «Institute of Health Protection of Children and Adolescents of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

⁵SU NSC «Institute of Cardiology named after acad. M.D. Strazhesko» NAMS of Ukraine

Abstract. Reasoning. Juvenile dermatomyositis (JDM) is a severe rare progressive systemic disease of autoimmune genesis with a predominant lesion of the striated muscles, skin and blood vessels of the microvasculature, which develops in children under 16 years of age, but, despite the severity, mortality from JDM is significantly lower than in adult patients with dermatomyositis/polymyositis, disability of pediatric patients is also twice less common. JDM has certain immunological and clinical differences in the development and

course of dermatomyositis in children compared with adults. **Methods.** On the basis of the literature data, the article presents modern concepts of etiology and pathogenesis, describes the diagnostic criteria for JDM; the comparison of clinical and laboratory manifestations and the frequency of their detection in pediatric and adult patients was carried out, the main differences in differential diagnosis were emphasized. The unified therapeutic strategies are presented according to the recommendations of the international rheumatologic associations. **Conclusions.** Given current ther-

apeutic options, JDM patients will account for an increasing proportion of patients with inflammatory myositis. This justifies the need for further research on the management of patients with JDM to improve the level of medical care and the long-term consequences of diseases.

Key words: children, dermatomyositis, specificities.

Адреса для листування:

Ошлянська Олена Анатоліївна
E-mail: eoshljanskaja17@gmail.com

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Гігантоклітинний артеріїт: роль дисфункції Tregs у патогенезі захворювання

Підготувала Анна Хиць

Гігантоклітинний артеріїт (ГКА), відомий також як хвороба Хортон, є хронічним запальним захворюванням гранулематозного характеру, що уражує великі кровоносні судини шкіри голови, шиї та рук. ГКА зазвичай відмічають в осіб похилого віку (>50 років), він характеризується залученням до патологічного процесу скроневої артерії [1]. Сучасні дані свідчать, що ГКА є найпоширенішою формою системного васкуліту, яка уражує осіб похилого віку, з піком захворюваності у віці 70–80 років [2]. Відповідно до рекомендацій Британського товариства ревматологів (British Society for Rheumatology — BSR) діагностика ГКА включає проведення біопсії скроневої артерії (довжина >1 см) або ультразвукову діагностику (УЗД) скроневої та пахової артерій, або обидва ці тести [3]. Незважаючи на успіхи сучасної медицини, й досі залишаються неідентифікованими початкові тригери розвитку ГКА. В етіології захворювання розглядають роль таких чинників, як віруси (зокрема вірус простого герпесу, вірус вітряної віспи, парвовірус В19), та бактеріальних агентів, у комбінації з віковими особливостями хворого. Так, результати нещодавнього систематичного огляду та метааналізу даних визначили, що ключовими факторами, які асоційовані з розвитком ГКА, є інтермітуюча кульгавість кінцівок, інтермітуюча кульгавість жувальних м'язів, втрата пульсу на скроневої артерії, рівень тромбоцитів, біль при пальпації скроневої артерії, швидкість осідання еритроцитів [4].

Патогенез ГКА починається в адвентиції з активації дендритних клітин, далі запальний процес через цитокиновий каскад швидко поширюється на середній шар артерії, де відбувається проліферація лейкоцитів, які, порушуючи цілісність внутрішньої еластичної мембрани, мігрують у просвіт судини, що і призводить до її оклюзії. Саме тому клінічна картина ГКА пов'язана з ішемією ураженого судинного басейну. Клітинні механізми активації дендритних клітин пов'язані з тим, що активація останніх стимулює диференціювання та проліферацію Т-лімфоцитів у всіх шарах судинної стінки через синтез численних цитокинів — інтерлейкінів (ІЛ)-6, -18, -23, -32 та -33. При цьому першим у лінійці патогенних Т-лімфоцитів

є CD4⁺-Т-лімфоцити, які у великій кількості містяться в ділянках васкуліту судинної стінки пацієнтів із ГКА. Вважається, що в патогенезі ГКА важливу роль відіграє саме дисбаланс між прозапальними CD4⁺-Т-хелперними клітинами (Th), тобто клітинами Th1 і Th17, і Т-супресори (Tregs). На сучасному етапі відсутня достатня кількість даних, які б підтвердили роль Tregs у розвитку ГКА. Зокрема, результати двох досліджень повідомляли про зменшення кількості Tregs у пацієнтів із ГКА, що, однак, не пов'язувало їх з активністю ГКА [5, 6]. Результати іншого нещодавнього дослідження визначили, що зменшення кількості Tregs асоціюється з ремісією ГКА [7].

Проведено дослідження, метою якого було визначити роль дисфункції Tregs в патогенезі ГКА [8]. Загалом у дослідження включено 41 пацієнта з ГКА (в активній формі (n=14) та у стадії ремісії (n=27)) та 28 здорових осіб (ЗО). У всіх пацієнтів діагноз ГКА був підтверджений біопсією скроневої артерії (n=3) або змінами судинної стінки за даними ультразвукової візуалізації судин (n=38). Регуляторні Т-клітини відбиралися зі зразків крові в день взяття біоматеріалу, і потім піддавалися транскриптомному та фенотипічному аналізу. Аналіз транскриптомних генів виявив 27 генів, які диференційовано регулюються в Tregs, отриманих від пацієнтів з ГКА та ЗО. Серед них ідентифікували фактори транскрипції, гліколітичні ферменти та медіатори передачі сигналів ІЛ-2. Вченим вдалося підтвердити, що пригнічення протеїну FOXP3 та регуляторного фактора інтерферону 4 на білковому рівні, неефективність індукції переважних повторів глікопротеїну А (GARP) та CD25, а також знижений Т-клітинний рецептор (TCR), опосередкований припливом кальцію, є причинами дисфункції Tregs при ГКА. Штучне інгібування гліколізу в Tregs, отриманих від ЗО, призвело до виявлення практично всіх порушень в Tregs при ГКА, що дозволяє припустити, що порушення активності гліколітичних ферментів відіграє ключову роль у патогенезі ГКА.

Підгруповий аналіз виявив у пацієнтів, які отримують лікування тоцилізумабом, відновлення TCR-опосередкованого припливу кальцію та супресорної функції Tregs, що зумовлює перехід активного захворювання в ремісію. Результати цього аналізу визначили, що порушення активності гліколітичних ферментів, ймовірно, відіграє ключову роль у патогенезі ГКА.