

О.А. Ошлянська^{1,2}
Т.Г. Надточій²
К.А. Яць²

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

²Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», Київ

Ключові слова: змішане захворювання сполучної тканини, overlap-syndrome, діти, аутоантитіла.

ПЕРЕХРЕСНІ СИНДРОМИ В ПРАКТИЦІ ДИТЯЧОГО РЕВМАТОЛОГА

Багато системних захворювань сполучної тканини мають схожі ознаки та симптоми, що створює труднощі в діагностиці конкретних ревматичних захворювань. Overlap-синдром, який характеризується клінічними ознаками принаймні двох інших станів, створює діагностичну загадку. Наразі не існує єдиного підходу або чітких рекомендацій щодо лікування. BMJ Best Practice (2022) пропонує використовувати синдромний підхід до терапії. У цій статті представлено проспективне обсерваційне дослідження, проведене на базі дитячої ревматологічної клініки за період з 2012 до 2023 р. Із загальної кількості 3565 дітей з ревматологічними захворюваннями у 16 відмічено overlap-синдром. Клінічно найчастіше виявляли поєднання симптомів з системним склерозом (ССк): ювенільний дерматоміозит-ССк — 4 випадки, системний червоний вовчак (СЧВ)-ССк — 2 випадки, СВ-ССк — 1 випадок, ювенільний ідіопатичний артрит-ССк — 3 випадки. 5 пацієнтів відповідали критеріям синдрому Шарпа, в 1 виявлено ознаки СВ + запальні захворювання кишечника. Терапія включала системні глюкокортикоїди у 14, метотрексат — у 8, мікофенолату мофетил — у 1, азатіоприн — у 1, гідроксихлорохін — у 4 та циклофосфамід — у 3 хворих. 4 пацієнти потребували повторного заміщення базисної хворобомодифікуючої терапії. Більшість (15 хворих) досягли медичної ремісії протягом 6 міс, незважаючи на високі титри антинуклеарних антитіл у 2 пацієнтів, та 1 випадок завершився летально.

Ревматологія досі залишається спеціальністю, в якій важливе значення має клінічне мислення лікаря, надзвичайну роль це відіграє під час встановлення діагнозу. Особливі труднощі викликає діагностика перехресних синдромів у дитячій ревматології. У великій кількості пацієнтів неспецифічні симптоми часто відмічають протягом багатьох місяців до уточнення діагнозу.

Overlap-синдром (перехресний синдром) — патологічний стан, при якому у пацієнта наявні ознаки двох або більше аутоімунних захворювань водночас, що відповідають клінічним та серологічним критеріям встановлення діагнозу [2, 12]. На відміну від цього, недиференційоване системне захворювання сполучної тканини (НЗСТ) не відповідає критеріям діагнозу жодної нозологічної одиниці з ревматичних хвороб. У пацієнтів, які мають ознаки НЗСТ, діагноз в 90% випадків змінюється протягом 5 років [5].

Синдроми перекриття рідкісні та зазвичай мають легший перебіг, ніж стани, які вони охоплюють, вони надають унікальні можливості для розуміння зв'язків між механізмами аутоімунітету та ураженням органів-мішеней. Захворювання, які найчастіше входять до цих синдромів, включають ювенільний ідіопатичний артрит (ЮІА), системний червоний вовчак (СЧВ), склеродермію та міозит [5]. Найбільш відомим та добре описаним серед overlap-

синдромів є змішане захворювання сполучної тканини (ЗЗСТ) (рис. 1), при якому виявляється патогномонічний серологічний феномен — високі титри антитіл до рибонуклеопroteїну (РНП) [6].

Література рясніє описами випадків і невеликими клінічними серіями пацієнтів з перехресними синдромами — системний склероз і міозит, системний склероз та ЮІА, системний склероз та синдром Шегрена, системний склероз та системний червоний вовчак, системний склероз та антифосфоліпідний синдром, системний склероз та васкуліт, системний склероз та хвороби печінки тощо [1, 2].

Найчастіше в дитячій ревматології відмічають перехресні синдроми, що включають прояви сис-

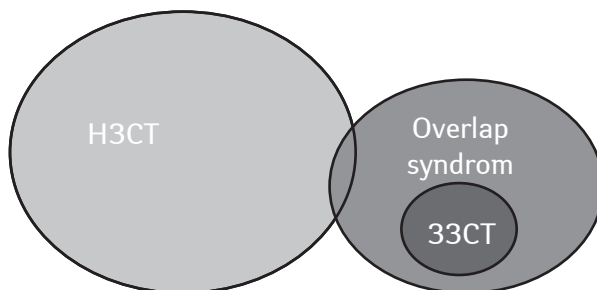


Рис. 1. Розуміння місця overlap-синдромів у ревматологічній патології [14]

темної склеродермії (ССД) (29–36% проти 9% у дорослих), тоді як ознаки СЧВ виявляють у 28% випадків, артрит — у 13%, синдром Шегрена — у 9% [3, 5, 7]. Спектр перехресних синдромів найчастіше включає ЗЗСТ; антисинтезний синдром; синдром перекриття поліміозиту / склеродермії (PM/Scl). Епідеміологічні дослідження щодо захворюваності та поширеності всіх overlap-синдромів не проводилися, оскільки вони є рідкісними станами. У США (1985–2014) зареєстрована тільки частота ЗЗСТ, яка становила 1,9 на 100 000 населення, що суттєво менше, ніж частота інших ревматичних хвороб [4].

ЗЗСТ — єдиний з overlap-синдромів — має чітко окреслені діагностичні критерії. Воно є окремою клінічною формою, що характеризується накладанням ознак СЧВ, склеродермії, міозиту та ревматоїдного артриту на фоні високого титру аутоантитіл до ядерного U1-РНП, які в 90% випадків реєструються вже при першому зверненні [3, 4, 6]. Виявлення цього аутоантитіла є маркером перехресного синдрому. У пацієнтів із ЗЗСТ виявляють також антинуклеарні антитіла (АНА), проте антитіла до двоспіральної ДНК нехарактерні, при їх виявленні чи антитіл до антигену Сміта (Sm) у пацієнта доцільно розглянути діагноз СЧВ [1]. Клінічні ознаки ЗЗСТ дуже варіабельні, поширеність у 20 разів менша за поширеність СЧВ, майже не відмічають такі тяжкі прояви, як нефрит. Клінічними проявами ЗЗСТ є артрит (у 66% хворих, виявляється протягом спостереження у значної більшості хворих у вигляді поліартикулярного ураження з ураженням дрібних суглобів), феномен Рейно (у 90% випадків, капіляроскопія демонструє типовий склеродермічний паттерн), склеродермаподібні зміни шкіри та міозит (25%) [3, 6]. Міалгії відмічають у половини хворих. Серед шкірних проявів описані також дискоїдні, СЧВ-подібні зміни, акросклероз, іноді — кальциноз, папули Готтрона та геліотропний висип, алопеція [8]. Шлунково-кишкові прояви представлені симптомами порушення моторики стравоходу з гастроезофагеальним рефлюксом, дисфагією або регургітацією. Вони виникають в дебюті хвороби у 47% випадків, в подальшому їх частота зростає до 66%. Ураження легень відмічають у $\frac{2}{3}$ пацієнтів. Рідкісними для ЗЗСТ є ураження центральної нервової системи (полінейропатія, неврит трійчастого нерва, психози) та нирок (25% випадків, частіше у вигляді фокального проліферативного гломерулонефриту). Антигени головного комплексу гістосумісності HLA-DR4 і HLA-DR2 асоціюються із ЗЗСТ [11]. Анти-Ro (SS-A) і анти-La (SS-B) антитіла маркують вірогідність вторинного синдрому Шегрена та необхідність виключення первинного синдрому Шегрена.

Синдром поліміозиту/склеродермії характеризується накладанням ознак склеродермії та поліміозиту, циркуляцією антитіл до PM/Scl, феномену Рейно, запаленням сухожиль та інтерстиціальним захворюванням легень (50%), часто відмічається м'язова слабкість та зростає ризик тяжкого захворювання нирок, виявлена асоціація

з HLA-DR3 [11]. Специфічні склеродермічні ознаки можуть виникати, проте частіше у хворих відмічається тільки склеродактилія, тоді як ураження тулуба не виявляють. Цьому синдрому притаманні порушення з боку шлунково-кишкового тракту у вигляді гіпомоторики стравоходу, мікроангіопатії та кальцинозу зазвичай не виявляють. Наявність аутоантитіл проти Ku асоціюється з HLA-DQw1, у пацієнтів розвивається overlap-синдром з поліміозитом та склеродермією, проте самі антитіла притаманні також пацієнтам із ЗЗСТ, синдромом Шегрена та СЧВ. У пацієнтів з overlap-синдромом, що включає комбінацію міозиту та синдрому Шегрена, визначають антитіла до SS-A. У хворих на overlap-синдром з комбінацією проявів СЧВ та міозиту, навпаки, антитіла до двоспіральної ДНК та Sm є характерним серологічним феноменом [8, 11].

Антисинтезні синдроми утворюють окрему групу симптомокомплексів, що характеризується синтезом антитіл, спрямованих проти різних ферментів аміноацил-тРНК-синтетики з перехресними клінічними ознаками міозиту, артриту та інтерстиційного захворювання легень (86% випадків) [4]. Першим з цих антитіл до транспортної рибонуклеїнової кислоти (тРНК) виявлено антитіло проти синтази гістидил-тРНК (анти-Jo-1). Анти-Jo-1 антитіла є високоспецифічними для антисинтезних синдромів, і їх необхідно визначати у всіх пацієнтів з міозитом. Інші антитіла до транспортних синтаз (включаючи PL7, PL12, OJ, EJ, KS, Ha та інші) в клінічній практиці відзначають рідше, ніж анти-Jo1. Найчастіше при антисинтезному синдромі відмічають міозит з дисфагією, феномен Рейно, артрит/артралгію, легеневий фіброз або гостре інтерстиційне ураження легень (до 86% випадків, маніфестує задишкою, аускультативно проявляється стійкими мігруючими звучними дрібнопухирчастими хрипами), шкірні ураження за типом дерматоміозиту, з сухістю шкіри, телеангіоектазіями, часто у хворих протягом подальшого нагляду розвивається вторинний синдром Шегрена. Імуногенетичні дослідження в цих пацієнтів продемонстрували асоціацію анти-Jo-1 та HLA-DR3. Проте це антитіло може виявлятися у 5–20% пацієнтів з полі- або дерматоміозитом [4, 9].

Наявність антитіл до РНК-полімерази II за відсутності специфічних для склеродермії антитіл до РНК-полімерази I та/або III асоціюється з перехресним синдромом СЧВ та часто супроводжується наявністю інших аутоантитіл, включаючи анти-РНП, анти-Ku та антитіла до топоізомерази I. Комбінація анти-Scl 70, антицентромірних антитіл, анти-Ku або анти-PM/Scl свідчить про overlap-синдром з ознаками склеродермії [9].

За відсутності будь-яких специфічних серологічних результатів деякі пацієнти, які не відповідають критеріям якогось одного ревматичного захворювання, розглядаються як НЗСТ. Діагноз у них уточнюватиметься лише за допомогою подальшого спостереження за розвитком симптомокомп-

лексу. Теоретично, при overlap-синдромах в патологічний процес може бути залучена будь-яка система органів, діагностична підозра повинна бути висунута, коли у пацієнтів з'являється сукупність знахідок, що є ознаками більш ніж одного ревматичного захворювання [10]. Обстеження дитини з підозрою на перехресний синдром має бути спрямоване на виявлення уражень з боку всіх систем організму. Тому, крім загальноклінічних досліджень (загальний аналіз крові, сечі, біохімічне дослідження крові), пацієнтам рекомендується проводити додаткові дослідження, обсяг яких залежить від виявлених симптомів.

Скарги на задишку, сухий кашель або зниження толерантності до фізичних навантажень повинні зумовлювати подальшу оцінку ураження легень або серця за допомогою електрокардіографії (ЕКГ) та ехокардіографії, спірометрії, оцінки дифузійної здатності легень, проведення рентгенографії чи комп'ютерної томографії органів грудної клітки з високою роздільною здатністю (у разі зниження показників функціональних проб). Якщо дані ехокардіографії вказують на легеневу гіпертензію (наприклад, підвищений систолічний тиск у правому шлуночку), направлення на катетеризацію правого серця є обов'язковим.

Фіброгастродуоденоскопія та рентгенологічні дослідження стравоходу та шлунка проводяться при стійкій печії, яка зберігається на тлі звичайного лікування. Рентгенографія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з контрастуванням барієм корисна для виявлення ознак порушення їх моторики.

Пацієнтам із полінейропатією та міозитом додатково рекомендується електроміографія. При синдромі Рейно обов'язковим є проведення капіляроскопії.

У пацієнтів із симптомами артралгії або артриту звичайне рентгенівське дослідження ураженого(их) суглоба(ів) може показати ознаки запалення, неерозивного артриту або кісткових ерозій [13].

Біопсія тканин зазвичай не проводиться як частина діагностичного обстеження, іноді використовується ниркова біопсія при ураженні нирок.

Підвищення температури тіла нехарактерне для overlap-синдрому і потребує виключення інфекційних процесів.

Лікування перехресних синдромів не регламентується окремими гайдлайнами, рекомендується застосовувати посиндромну терапію (табл. 1).

Враховуючи труднощі з виявленням перехресних синдромів, **метою** роботи було проаналізувати особливості клінічних проявів у серії випадків з перехресними синдромами в дитячій ревматології.

Методи: ретроспективний аналіз даних історій хвороб пацієнтів, що спостерігалися у педіатричному відділенні для дітей старшого віку ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» за період з 2012 до 2023 р.

ОБГОВОРЕННЯ

Всього у педіатричному відділенні для дітей старшого віку (від 11 років) спостерігали 3565 дітей з ревматичними захворюваннями, з них у 16 захворювання трактувалося як overlap-синдром. Дані обстеження узагальнені в табл. 2.

Як показано в табл. 2, середній вік дебюту становив 10,8 року (від 4 до 16 років). Діагноз встановлювався в середньому через 17,5 міс (2–78 міс). Серед обстежених переважали дівчатка, співвідношення дівчаток та хлопчиків становило 15:1.

Першою маніфестацією у 10 (62,5%) пацієнтів були шкірні прояви (бляшкоподібний висип над п'ястково-фаланговими суглобами, ущільнення шкіри, дископодібний висип на обличчі, крововиливи), у 3 випадках (18,75%) виявляли набряки різної локалізації.

Шкірні прояви в подальшому також характеризувалися наявністю папул Готтрона, навколоорбітальною еритемою, папуло-плямистим висипом, лущеннями (рис. 2–5). Кальциноз, переважно підшкірний, відмічений у 4 (25%) хворих, частіше він асоціювався з проявами ССД.

Конституційні симптоми та ураження внутрішніх органів у дебюті захворювання відмічені у 10 пацієнтів.

Частим проявом були ураження опорно-рухового апарату. Так, у 6 (37,5%) обстежених дітей з overlap-синдромами відмічали артрит, у 2 (12,5%) — артралгії, у 4 (25%) — тугорухливість су-

Таблиця 1

Принципи лікування перехресних синдромів у ревматології [4]

Синдром	Принципи лікування
Артралгія / артрит	НПЗП, зміна способу життя, метотрексат (при ерозивності), гідроксихлорохін, системні КС (низькі дози, короткий курс)
Синдром Рейно	Фармакотерапія (ніфедипін / празозин-флуоксетил-силденафіл-бозентан), уникнення тригерних чинників
Набряк рук	НПЗП (напроксен, ібупрофен, врахувати ШКТ, дози мінімально ефективні), системні КС (мінімальні дози)
Міозит	Альтернативний препарат БХМТ, системні КС (4–6 тиж в дозі 0,5–1 мг/кг/добу з подальшим зниженням)
Сухий синдром Шегрена	Гідроксихлорохін, антихолінергічні засоби, замісники
Нейропатія	Габапентин/амітриптілін, системні КС в дозі 0,5–1 мг/кг/добу +БХМТ (ЦФ), черезшкірна електростимуляція
Серозит	Системні КС (перевага пульс-терапії з ЦФ 600 мг/кв. м), НПЗП
ЛАГ	Пульмонарні вазодилатори, імунодепресанти
Інтерстиційне ураження легень	Посилення імуносупресії
ГЕРХ	ІПП (езомепразол, омепразол, ланзопразол), модифікація дієти

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; БХМТ – базисна хворобомодифікуюча терапія; ІПП – інгібітори протонної помпи; КС – кортикостероїди; ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія; ЦФ – циклофосфамід; ШКТ – шлунково-кишковий тракт; ГЕРХ – гастроезофагеальна рефлюксна хвороба.

Клінічні, лабораторні та інструментальні зміни у хворих на overlap-синдром

Ураження	Випадок 1-й	Випадок 2-й	Випадок 3-й	Випадок 4-й	Випадок 5-й	Випадок 6-й	Випадок 7-й	Випадок 8-й
Стать	Жіноча	Чоловіча	Жіноча	Чоловіча	Жіноча	Жіноча	Жіноча	Жіноча
Вік дебюту	9	10	16	11	16	9	12	5
Час до встановлення діагнозу, міс	10	25	5	36	13	6	4	3
Перша маніфестація	Пухлиноподібні утворення на задній поверхні ліктьового суглоба	Пурпура	Геморагічний висип, діарея, анемія	Щільні бляшки на шкірі, абсцеси	Набряк ноги	Геморагічний висип, гіпертермія, сечовий синдром	Гіпертермія, набряки нижніх кінцівок, артралгії, геліотропна еритема, міокардит, гепатолієнальний синдром, синдром Рейно	Висип
Суглоби	-	Артрит, сухожилкові контрактури дрібних суглобів кистей	Артралгії	-	Артрит		Тугорухливість суглобів кистей	
Шкіра	Симптом Готтрона, геліотропна еритема	Псоріазоподібні елементи над розгинальними поверхнями великих суглобів, щільний набряк гомілок, атрофія шкіри обличчя та кистей	Геморагічний висип	Псоріазоподібні бляшки над п'ястково-фаланговими та колінними суглобами, набряк повік	-	Геморагічний висип розповсюджений за типом мікрополіангіїту	Ущільнення шкіри кистей, гомілок, періоральних тканин	Пухири на тильній поверхні над дрібними суглобами на руках, після розтину пухирів – ущільнення рожевого кольору
Склеродактилія	-	-	-	-	-	-	-	-
С-м Рейно	+	-	-	+	+	-	+	-
М'язи	-	Міозит	-	Міалгії	-	Міозит	Міозит	-
Легені	Рестриктивні порушення	Вузлик S9 правої легені	Гостре інтерстиційне ураження, пневмомедіастенум, підшкірна емфізема	-	-	-	Гострий пульмоніт	Рестриктивні порушення
Нирки	-	-	-	-	-	Нефрит	Нефрит	
Серце	-	-	-	-	-	Міоперикардит	Перикардит	-
Печінка	-	-	-	-	-	Гепатит	Гепатомегалія	-
Кальциноз	+	+	-	+	-	-	-	-
Синдром Шегрена	-	-	-	-	-	-	-	+
Аутоантитіла	Pm-Scl, Mi2, PI-7 +	ANA 1:160	ANA 1:1200	ANA 1:640	ANA 1:320 атРНК 1:1200	-	ANA1:1280 атРНК 1:1600	ANA 1:1000 SS-B +
Заключний діагноз	Overlap-синдром (ССД-ЮДМ)	Overlap-синдром (ЮІА-ССД)	Overlap-синдром СВ-ЗЗК	Overlap-синдром ССД-ЮІА	Overlap-синдром ССД-ЮІА	НЗСТ	Overlap-синдром, ЗСТТ	НЗСТ
Лікування	Метилпреднізолон	Метилпреднізолон	Метилпреднізолон	Метилпреднізолон	Метилпреднізолон	Метилпреднізолон	Метилпреднізолон	
	Метотрексат	Метотрексат	Мікофенолату мофетил	Метотрексат	Метотрексат	Гідроксихлорохін, циклофосфамід, Д-пеніциламін	Д-пеніциламін	Гідроксихлорохін
	БКК, ібадронат, деносумаб	БКК, ібадронат	Месалазин	Ібадронат		БКК, ібадронат		Талідомід та КС топічно
		Тоцилізумаб Ритуксимаб	Ритуксимаб					
						Плазмаферез		
Ефективність лікування	Медикаментозна стабілізація	Медикаментозна стабілізація	Медикаментозна стабілізація	Медикаментозна стабілізація	Медикаментозна стабілізація	Безмедикаментозна ремісія	Безмедикаментозна ремісія, персистенція АНА та анти-РНП	Медикаментозна стабілізація

Ураження	Випадок 9-й	Випадок 10-й	Випадок 11-й	Випадок 12-й	Випадок 13-й	Випадок 14-й	Випадок 15-й	Випадок 16-й
Стать	Жіноча	Жіноча	Жіноча	Жіноча	Жіноча	Жіноча	Жіноча	Жіноча
Вік перших проявів	4	6	12	14	15	6	16	15
Термін до встановлення, міс	78	6	20	2	4	4	3	3
Перша маніфестація	Геморагічний висип, анемія	Дискоїдний висип на обличчі	Огрубіння шкіри в ділянках п'ястково-фалангових суглобів кистей	Гіпертермія, артралгії, набряки нижніх кінцівок, періорбітальні, пульмоніт, перикардит, гепатолієнальний синдром, синдром Рейно	Утруднення відкривання рота, утруднення ходи, обмеження рухів	Набряк обличчя, бляшковий висип над п'ястково-фаланговими суглобами	Артралгії, зміна кольору шкіри	Кропив'янка, артралгії, гіпертермія
Суглоби	Артрит	Артралгії	Обмеження рухів	Обмеження відкривання рота і тугоухість суглобів кистей	Поліартрит, множинні контрактурні ураження хребта	-	Артрит	Поліартрит
Шкіра	Пурпура, склеродактилія, щільний набряк гомілок	Геліотропна еритема, дискоїдні елементи, симптом готрона, ліведо Дані біопсії шкіри	Ущільнення шкіри кистей	Ущільнення шкіри кистей, гомілок, періоральних тканин	Ущільнення та тріщини пальців кистей	Набряк обличчя, бляшки над п'ястково-фаланговими суглобами	Еритема щік, еритема над п'ястково-фаланговими суглобами	Ліведо, папульозний висип
Склеродактилія	+	+	-	-	+	-	-	-
С-м Рейно	-	+	-	+	+	-	+	+
М'язи	Міалгії	Міозит	-	Міозит	-	Міозит	-	-
Легені	Ексудативний плеврит, фіброз	Інструментальні інтерстиційні зміни	-	Інструментальні інтерстиційні зміни	-	-	-	Рестриктивні порушення
Нирки	Амілоїдоз	-	-	Нефрит	-	-	-	-
Серце	Гіпертрофічна КМП	-	КМП	Перикардит	-	-	-	КМП
Печінка	-	-	-	Гепатомегалія	-	-	-	-
Кальциноз	-	+	-	-	-	-	-	-
Синдром Шегрена	-	-	-	-	+	-	-	-
Аутоантитіла	АНА 1:1240 Анти РНП 1:600	АНА 1:320, анти-РНП	АНА 1:640 До нуклеосом та гістонів	АНА 1:1280; Анти-РНК-1:600	АНА 1:1200 пРНП/SM; РНП-70	АНА 1:3200 антитіла до Ku	АНА-1:3200; РНП-70	Негативні
Заключний діагноз	Overlap-синдром (СЧВ-ССД)	ЗЗСТ (ССД-ЮДМ)	Overlap-синдром (ЮІА-ССД)	Overlap-синдром (ЗЗСТ)	Overlap-синдром	Overlap-синдром	Overlap-синдром	НЗСТ
Лікування	Метилпреднізолон	Метилпреднізолон		Метилпреднізолон	Метилпреднізолон	Метилпреднізолон	Метилпреднізолон	Метилпреднізолон, азатиоприн
	Гідроксихлорохін, Д-пеніциламін, метотрексат, циклофосфамід	Метотрексат, гідроксихлорохін	Метотрексат	Метотрексат, циклофосфамід, Д-пеніциламін	Гідроксихлорохін, метотрексат	Хлорохін	Хлорохін	
	Низькомолекулярні гепарини, ібадронат	БКК	БКК, НПЗП		БКК	Топічний талідомід	БКК	БКК
Ефективність лікування	Летальний випадок	Медикаментозна стабілізація	Медикаментозна стабілізація	Медикаментозна стабілізація, персистенція АНА, антиРНП	Безмедикаментозна ремісія	Медикаментозна стабілізація	Медикаментозна стабілізація	Медикаментозна стабілізація

АНА – антинуклеарні антитіла; БКК – блокатори кальцієвих каналів; ЗЗК – запальне захворювання кишечника; КМП – кардіоміопатія; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; РНП – рибонуклеопротейн; ССД – системна склеродермія; ЮДМ – ювенільний дерматоміозит.

(-) – відсутність симптомів; (+) – наявність симптомів.



Рис. 2. Зміни шкіри пацієнта з 2-го клінічного випадку

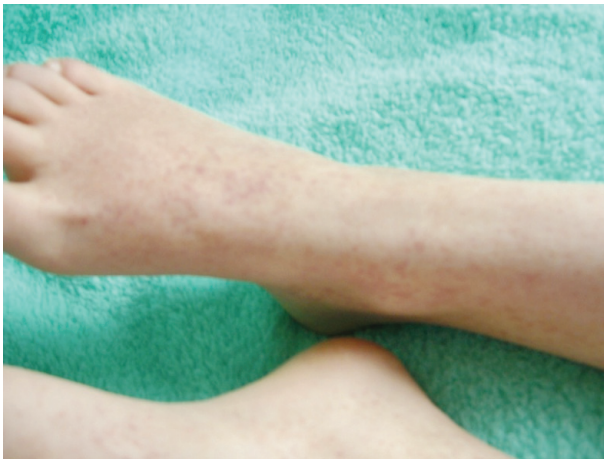


Рис. 3. Шкірний висип у 9-му випадку



глобів та їх контрактури. Ураження м'язів виявлено у 6 (37,5%) дітей у вигляді міозиту, у 2 (12,5%) пацієнтів відмічали міалгії. У 5 хворих зареєстровано підтверджений електроміографією міозит, у 1 — за результатами магнітно-резонансної томографії (МРТ) зміни м'язів без підвищення активності креатинфосфокінази та змін з боку електроміограми.

Синдром Рейно виявлений у 9 (56,25%) обстежених хворих з overlap-синдромом, тільки в 2 випадках він був тяжким.

Ураження внутрішніх органів — у формі інтерстиційного ураження легень, плевриту, фіброзу легень, перикардиту, міокардиту, гіпертрофічної кардіоміопатії, гепатиту, гепатомегалії, нефриту, амілоїдозу.

Методами функціонального дослідження та комп'ютерної томографії виявлено ураження ле-



Рис. 4. Зміни на шкірі та кальциноз у 1-му випадку



Рис. 5. Шкірні прояви у 15-му випадку

гень у 6 хворих, тяжкість — у 1 дитини. У 2 пацієнтів виявили нефрит без порушення функції нирок. У 4 випадках зафіксовано перикардит, у 2 — порушення роботи міокарда. АНА-позитивність виявлена у 15 випадках, причому найчастіше виявляли саме антитіла до РНП — у 7 (43,75%) хворих, Pm-Scl — у 1-го пацієнта, міозитасоційовані — у 1 та антицентромерні антитіла — у 1 хворого. Клінічно симптоми, поєднані з ССД, були найчастішими: ЮДМ-ССД — 4 випадки, СЧВ-ССД — 2 випадки, ЮІА-ССД — 3 випадки. 5 пацієнтів відповідали критеріям синдрому Шарпа. Таким чином у 3 дітей виявлено критерії двох ревматичних захворювань, у 2 дітей — критерії 3 хвороб. Найчастіше це були ознаки ССД-ЮІА чи ССД-ЮДМ.

У процесі патоморфозу захворювання у хворих відзначали появу симптомів системного фіброзу, кальцинозу, хронічних запальних та фіброзних змін легень, ущільнення м'яких тканин, розвиток згинальних контрактур. Виявлено розвиток полінейропатії в одному випадку та хронічного ниркового захворювання — в іншому.

Аналіз терапії показав, що лікування хворих на overlap-синдрому дещо змінилося в останнє десятиліття.

Більшість пацієнтів — 14 (87,5%) — отримували системну кортикостероїдну терапію, тільки в 1 випадку використовувалася пульс-терапія. Усі пацієнти отримували БХМТ, найчастіше призначали метотрексат — 8 (50%) випадків, у 4 хворих застосовували більше 1 (2–5) препарату. Лише 2 пацієнти, які спостерігалися останніми роками, лікувалися за допомогою біологічної терапії.



Результат лікування здебільшого можна розцінити як позитивний. Медикаментозна ремісія була досягнута у 15 (93,75%) пацієнтів (у 15 протягом 6 міс), безмедикаментозна — у 3 (18,75%) хворих. Зафіксовано 1 летальний випадок. Отримані результати загалом співпадають з даними інших дослідників [2, 3].

Аналіз отриманих результатів показав, що, за даними попередніх дослідників, overlap-синдрому відмічають значно частіше [5], що може бути пов'язано з обстеженням дорослих пацієнтів, спеціалізацією центру досліджень.

ВИСНОВКИ

Перехресні синдроми порівняно з іншими ревматичними захворюваннями характеризуються більш пізньою діагностикою через неодноразовість появи клінічних проявів. Пильний скринінг на ураження органів при атиповому перебігу ревматичних захворювань має вирішальне значення для уточнення діагнозу. Відсутність чітких рекомендацій щодо лікування overlap-синдромів та критеріїв оцінки активності захворювання призводить до поліпрагмазії та перешкоджає своєчасному посиленню терапії у тяжких випадках.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Al-Dhaher F.F., Pope J.E., Ouimet J.M. (2009) Determining overlap of systemic lupus erythematosus with rheumatoid arthritis and other connective tissue diseases. *J. Rheumatol.*; 36(11): 2499–2503. doi: 10.1002/ccr3.7274.
2. Balbir-Gurman A., Braun-Moscovici Y. (2011) Scleroderma Overlap Syndrome. *IMAJ*. VOL. 13. Jan.

OVERLAP SYNDROMES IN PEDIATRIC RHEUMATOLOGY PRACTICE

O. Oshlianska^{1,2}, T. Nadtochiy², K. Yats²¹National University of Health Care of Ukraine named after P.L. Shupyka, Kyiv²SI «O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

3. Balbir-Gurman A., Braun-Moscovici Y. (2011) Scleroderma overlap syndrome. *Isr. Med. Assoc. J.*; 13(1): 14. doi: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21446230/.

4. Overlap syndromes. **BMJ Best Practice**. BMJ Publishing Group Ltd 2023. bestpractice.bmj.com/topics/en-b/1018?q=Overlap%20syndromes&c=recentlyviewed

5. Eric L. (2021) Greidinger, Systemic Lupus Erythematosus (Second Edition) Basic, Applied and Clinical Aspects, P. 479–485 doi.org/10.1016/B978-0-12-814551-7.00050-7.

6. Kasukawa R., Tojo T., Miyawaki S. et al. (2020) Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, eds. *Mixed Connective Tissue Disease and Anti-Nuclear Antibodies*. Elsevier. *Int. J. Rheumatol.* doi: 10.1155/2020/9692030.

7. Dourmishev L.A., Dourmishev A.L. (2009) Overlap Syndromes. In: *Dermatomyositis*. Springer, Berlin, Heidelberg. doi.org/10.1007/978-3-540-79313-7_23.

8. Maazoun F., Frikha F., Snoussi M. et al. (2011) Systemic lupus erythematosus myositis overlap syndrome: report of 6 cases. *Clin. Pract.*; 1(4). doi: 10.4081/cp.2011.e89.

9. Pakozdi A., Nihtyanova S., Moinsadeh P. et al. (2011) Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. *J. Rheumatol.*; 38(11): 2406–2409. doi: 10.3899/jrheum.101248.

10. Pepmueller P.H. (2016) Undifferentiated connective tissue disease, mixed connective tissue disease, and overlap syndromes in rheumatology. *Mo. Med.*; 113(2): 136–140. doi: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6139943/.

11. Szűcs G., Szekanecz Z., Zilahi E. et al. (2007) Systemic sclerosis–rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. *Rheumatology (Oxford)*. doi: https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem021.

12. Tanimoto K. (1992) [Overlapping syndrome]. *Nihon Rinsho*. Mar; 50(3): 625–8. Japanese. PMID: 1588760.

13. Zimmermann C., Steiner G., Skriner K. et al. (1998) The concurrence of rheumatoid arthritis and limited systemic sclerosis: clinical and serologic characteristics of an overlap syndrome. *Arthritis Rheum.*; 41(11): 1938–1945. doi: 10.1002/1529-0131(199811)41:11<1938::AID-ART7>3.0.CO;2-X.

14. Greidinger E.L. (2016) Chapter 48 – Overlap Syndromes. *Systemic Lupus Erythematosus. Basic, Applied and Clinical Aspects*. P. 425–430. doi.org/10.1016/B978-0-12-801917-7.00048-6.

Abstract. Many systemic connective tissue diseases exhibit similar signs and symptoms, posing challenges in diagnosing specific rheumatic conditions. Overlap syndrome, characterized by clinical features of at least two other conditions, presents a diagnostic conundrum. Currently, there is no unified approach or specific treatment recommendations. *BMJ Best Practice* (2022) suggests adopting a syndromic approach to therapy. This article presents a prospective observational study conducted at a pediatric rheumatology clinic from 2012 to 2023. Out of a total of 3565 children with rheumatic diseases, 16 had overlap syndrome. Clinically, the most common combination of symptoms was with SSc: JDM-SSc – 4 cases, SLE-SSc – 2 cases, SV-SSc – 1 case, JIA-SSc – 3 cases. Five patients met the criteria for Sharpe syndrome, and one showed manifestations of SV+IBD. Therapy included systemic CS in 14 patients, MTX in 8, MMF in 1, AZA in 1, hydroxychloroquine in 4, and CP in 3. Four patients required repeated replacement of DMARDs. The majority (15 patients) achieved medical remission within 6 months, despite high ANA titers in 2 patients, and one case was fatal.

Key words: mixed connective tissue disease, overlap syndrome, systemic sclerosis, children, anti-ribonucleoprotein antibodies, autoantibodies.

Відомості про авторів:

О.А. Ошлянська — докторка медичних наук, професорка, Національний університет здоров'я України імені П.Л. Шупика, кафедра педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології, професор кафедри; ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», керівник Науково-практичного центру дитячої ревматології та транзитивного супроводу дітей та підлітків з ревматичними хворобами, вул. П. Майбороди, 8, м. Київ, 04050.

ORCID ID 0000-0002-9782-9709

Т.Г. Надточій — завідувачка відділення для дітей старшого віку, кандидатка медичних наук, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України». ORCID ID 0009-0008-1190-4386

К.А. Яць — лікарка-педіатр педіатричного відділення для дітей старшого віку, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України». ORCID ID 0009-0002-2642-7339