

УДК 616.5-004.1-053.2:616.15:577.161.2

Л.І. Омельченко, О.М. Муквіч, Д.Л. Ісмакаєва, О.А. Бельська, Т.А. Людвік Концентрація 25(ОН)D у сироватці крові та окремі аспекти клінічного перебігу ювенільної склеродермії

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2021.3(87): 44-50; doi 10.15574/PP.2021.87.44

For citation: 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. doi 10.15574/PP.2021.87.44**Мета.** Оцінити забезпеченість вітаміном D дітей і підлітків із системною склеродермією з урахуванням її дебюту та клінічного перебігу в різні періоди розвитку дитини.**Матеріали та методи.** Обстежено 14 дітей віком 1 рік 3 місяці — 17 років із системною ювенільною склеродермією (ЮСД) і 10 здорових дітей контрольної групи. Концентрацію 25(ОН)D визначено в сироватці крові з використанням комерційних наборів Vitamin D₃ — Screeningkit, Швейцарія, відповідно до інструкції фірми виробника.**Результати.** У всіх пацієнтів з ЮСД виявлено зниження рівня 25(ОН)D у сироватці крові — (24,55±9,32) нг/мл, порівняно з показниками здорових дітей (39,98±3,11) нг/мл. Найнижчі концентрації циркулюючої форми вітаміну D у сироватці крові визначено в пацієнтів з лімітованою формою системної ЮСД з геміатрофією за типом Паррі—Ромберга та «удару шаблею» (14,07±3,38) нг/мл, а також з дебютом генералізованої швидко прогресуючої склеродермії в дітей пубертатного віку — (16,31±4,6) нг/мл.**Висновки.** Дітям з ЮСД слід проводити оцінку вітамін-D-статусу шляхом моніторингу концентрації 25(ОН)D у сироватці крові для вирішення питання щодо призначення їм препаратів вітаміну D.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, ювенільна склеродермія, вітамін D.

Concentration of 25(OH)D in blood serum and certain aspects of the clinical course of juvenile scleroderma

L.I. Omelchenko, O.M. Mukvich, D.L. Ismakaeva, O.A. Belskaya, T.A. Ludvik

SI «Institute of Pediatrics of Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the NAMS of Ukraine», Kyiv

Purpose — to assess the vitamin D supply in children and adolescents with systemic juvenile scleroderma (JS), taking into account its onset and clinical course at different periods of the child's development.**Materials and methods.** 14 children of 1 year 3 months — 17 years old with systemic JS and 10 healthy children of the control group were examined. The concentration of 25(OH)D was determined in blood serum using commercial kits Vitamin D₃ — Screeningkit, Switzerland, according to the manufacturer's instructions.**Results.** All patients with systemic JS showed a decrease in serum 25(OH)D levels — (24,55±9,32) ng/ml, compared to healthy children — (39,98±3,11) ng/ml. The lowest concentrations of the circulating form of vitamin D in the blood serum were in patients with limited form of systemic JS with Parry—Romberg hemiatrophy and «saber strike» — (14,07±3,38) ng/ml, as well as with the onset of generalized rapidly progressive JS in children at puberty — (16,31±4,6) ng/ml.**Conclusions.** Children with JS are shown to assess their vitamin D status by monitoring the serum concentration of 25(OH)D in order to decide whether to prescribe vitamin D supplements.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interest was declared by the authors.

Key words: children, juvenile scleroderma, vitamin D.

Концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови и отдельные аспекты клинического течения ювенильной склеродермии

Л.И. Омельченко, Е.Н. Муквич, Д.Л. Исмакаева, Е.А. Бельская, Т.А. Людвик

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

Цель — оценить обеспеченность витамином D детей и подростков с системной склеродермией с учетом ее дебюта и клинического течения в разные периоды развития ребенка.**Материалы и методы.** Обследованы 14 детей в возрасте 1 год 3 месяца — 17 лет с системной ювенильной склеродермией (ЮСД) и 10 здоровых детей контрольной группы. Концентрация 25(ОН)D определена в сыворотке крови с использованием коммерческих наборов Vitamin D₃ — Screeningkit, Швейцария, согласно инструкции фирмы производителя.**Результаты.** У всех пациентов с системной ЮСД выявлено снижение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови — (24,55±9,32) нг/мл, по сравнению с показателями здоровых детей — (39,98±3,11) нг/мл. Наиболее низкие концентрации циркулирующей формы витамина D в сыворотке крови определены у пациентов с лимитированной формой системной ЮСД с гемиатрофией по типу Парри—Ромберга и «удара саблей» — (14,07±3,38) нг/мл, а также с дебютом генерализированной быстро прогрессирующей ЮСД у детей в пубертатном возрасте — (16,31±4,6) нг/мл.**Выводы.** Детям с ЮСД показано проводить оценку витамин-D-статуса путем мониторинга концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови для решения вопроса о назначении им препаратов витамина D.

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом принимающего участие учреждения. На проведение исследований получено информированное согласие родителей, детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: дети, ювенильная склеродермия, витамин D.

Вступ

Ювенільна склеродермія (ЮСД) — гетерогенне системне захворювання сполучної тканини, для якого характерні васкулопатія малих судин, підвищена продукція аутоантитіл і дисфункція фібробластів з посиленням утворення позаклітинного матриксу та відкладенням колагену.

Прогресуючий фіброз і поширена судинна патологія за типом облітеруючої мікроангіопатії призводять до розвитку генералізованого синдрому Рейно (СР), індуративних змін шкіри, уражень опорно-рухового апарату та внутрішніх органів (легень, серця, нирок, шлунково-кишкового тракту) [4,6].

Хворобу вперше описали в 1643 р. Zacutus Lusitanus і протягом тривалого часу, майже до середини ХХ ст., розглядали у вузькому розумінні, як патологію шкіри. У 1942 р. P. Klemperer, A.D. Pollock і G. Baehr виявили аналогічні зміни в колагенових волокнах при системному червоному вовчаку та склеродермії й об'єднали ці захворювання в одну групу, сформулювавши концепцію колагенових хвороб. У 1945 р. Goetz ввів у клінічну практику термін «системний прогресуючий склероз».

Рівень захворюваності на ЮСД у дітей становить 0,05 випадку на 100 тис. Частка дітей віком до 16 років серед загальної кількості хворих дорівнює 3%, а до 10 років — 2%. Середній вік дебюту захворювання в дітей — 8,1 року, найменший вік початку системного склерозу зареєстровано в дитини першого року життя. Дівчата до 16 років хворіють частіше за хлопчиків аналогічного віку (у співвідношенні 3,6:1), а представники негроїдної раси — частіше за представників європеїдної.

Етіологія ЮСД залишається нез'ясованою. Припускають мультифакторний генез хвороби, який складається зі спадкової схильності та впливу на організм дитини несприятливих екзо- і ендогенних факторів: інфекційних агентів, хімічних токсичних речовин, окремих лікарських препаратів, стресу, охолодження, інсоляції, оперативних втручань, фізичної травми, вакцинації, ендокринних зсувів тощо.

Провідну роль у патогенезі захворювання відіграють три компоненти: імунна активація, ушкодження ендотелію судин, надмірний синтез позаклітинного матриксу з посиленням відкладенням структурно нормального колагену [3,4,6].

Серед порушень імунної системи виділяють: Т-клітинну активацію та дисрегуляцію проце-

сів диференціації Т-хелперів у Th1- і Th2-клітини, дисбаланс імунорегуляторних субпопуляцій зі зниженням кількості Т-супресорів, сенсibiliзацію лімфоцитів крові до аутоантигенів шкіри. Гіперпродукція активованими Т-лімфоцитами цитокінів (IL-1, IL-4, IL-6) стимулює проліферацію В-лімфоцитів з посиленням синтезу специфічних аутоантитіл. Активовані клітини імунної системи, ендотеліальні клітини і фібробласти продукують цитокіни та фактори росту, які можуть чинити паракринний або аутокринний вплив на інші клітини. Прозапальні цитокіни, своєю чергою, активують проліферацію фібробластів і пригнічують їх апоптоз.

Підвищене колагено- та фіброзоутворення посідає центральне місце в патогенезі й визначає нозологічну специфіку захворювання та його клінічних варіантів.

З відкриттям в останні десятиліття імуномодуючих властивостей вітаміну D, його регулюючого впливу на стан вродженого й адаптивного імунітету, а також на функції різних органів і клітин в організмі у світовій медичній літературі значно збільшилася кількість публікацій щодо питань зв'язку ступеня забезпеченості організму людини цим вітаміном та розвитку аутоімунної патології, у тому числі ЮСД.

На сьогодні показником забезпеченості організму людини вітаміном D визнано рівень його циркулюючої форми 25-дигідрохолекальциферолу — 25(OH)D. Загального консенсусу щодо визначення оптимального рівня вітаміну D в сироватці крові немає, проте на засіданні експертів з країн Центральної Європи у 2013 р. прийнято такі граничні діагностичні рівні 25(OH)D в сироватці крові: рівень <20 нг/мл відповідає дефіциту, 21–30 нг/мл — недостатності, 30–50 нг/мл — оптимальній концентрації цього вітаміну [8].

За результатами досліджень 327 зразків сироваток європейських пацієнтів дорослого віку із системним склерозом встановлено значну поширеність серед них низьких рівнів вітаміну D в сироватці крові. Середня концентрація 25(OH)D в пацієнтів становила $13,5 \pm 9,0$ нг/мл проти $21,6 \pm 9,7$ нг/мл у контрольній групі. Виявлено також зворотну залежність між виразністю уражень шкіри та фіброзом підшкірної клітковини і концентрацією вітаміну D в сироватці крові хворих [1,5].

В інших дослідженнях відмічено в пацієнтів із системним склерозом знижену мінеральну

щільність кісткової тканини та високий ризик переломів кісток [7], а це опосередковано може свідчити про дефіцит вітаміну D в організмі.

Опубліковано дані, що в пацієнтів з раннім дебютом системної склеродермії майже у всіх випадках рівень 25(OH)D в сироватці крові становив <20 нг/мл, що відповідає дефіциту цього вітаміну в організмі людини [9].

За результатами досліджень *in vitro*, вітамін D зменшує експресію колагену та ключових профібротичних факторів, індукуючи антифібротичний фенотип у мультипотентних клітинах мезенхіми. Зокрема, додавання активної форми вітаміну D (1,25(OH)₂D) до мезинхімальних мультипотентних клітин сприяє: а) збільшенню експресії та ядерної транслокації рецептора вітаміну D; б) зниженню експресії трансформуючого фактора росту B1 (TGFB1) та інгібітору активатора плазміногену, двох добре відомих профібротичних факторів; в) зниженню експресії колагену I, III та інших ізоформ колагенів; г) підвищенню експресії декількох антифібротичних факторів, таких як кістковий морфогенетичний білок 7 (BMP7), антагоніст TGFB1, матриксна металопротеїназа 8 (MMP8), індуктор розпаду колагену та фолістатин, інгібітор профібротичного фактора міостатин. Тобто додавання 1,25 вітаміну D до диференційованих мультипотентних клітин викликає зменшення профібротичного сигнального шляху та експресії генів, а це призводить до зменшення відкладення колагену в позаклітинному матриксі [2].

Цікаві дані отримано в експериментальних дослідженнях щодо дії локального аналога вітаміну D (кальципотріолу) на розвиток фіброзу шкіри індукованого блеоміцином у мишей. Показано, що фіброз шкіри та вміст гідрокси-проліну значно зменшується у тварин, яких лікували кальципотріолом, порівняно з показниками в тих, що отримували лише крем-носій без додавання вітаміну D. Автори припускають можливість терапевтичного застосування місцевих аналогів вітаміну D при фіброзі шкіри, у тому числі в пацієнтів зі склеродермією [10].

Таким чином, дані літератури останніх років свідчать, що у хворих із системним склерозом виявляється недостатня забезпеченість вітаміном D, однак це стосується переважно пацієнтів дорослого віку. Виявлено зворотний взаємозв'язок рівнів вітаміну D в сироватці крові з процесами фіброгенезу шкіри, обговорюються питання щодо застосування вітаміну D в комплексі лікування при цій патології.

Мета дослідження — оцінити забезпеченість вітаміном D дітей і підлітків із системною ЮСД з урахуванням її дебюту та клінічного перебігу в різні періоди розвитку дитини.

Матеріали та методи дослідження

Проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 14 дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні в педіатричному відділенні для дітей старшого віку клініки ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» у 2018–2021 рр., віком 1 рік 3 місяці — 17 років з ЮСД, серед яких було 9 (64,3%) дівчат і 5 (35,7%) хлопчиків. Дебют захворювання в переважній більшості хворих відбувся в пубертатному віці — 9 (64,3%) дітей. Середня тривалість захворювання становила 5,1±1,7 року. Пацієнтів госпіталізовано під час загострення або маніфестації захворювання.

У всіх хворих вивчено скарги, анамнез захворювання та анамнез життя; проведено оцінку «залучення шкіри» за шкалою Г.П. Роднана до патологічного процесу. Проведено верифікацію діагнозу ЮСД відповідно до діагностичних великих і малих критеріїв, запропонованих Американською асоціацією ревматологів (ACR-EULAR, 1980). Основний клінічний діагноз сформульовано за класифікацією Н.Г. Гусевої (1975) та Консенсусними рекомендаціями щодо лікування системного ЮСД (Оксфорд, 2021).

Діагноз ЮСД підтверджено за результатами гістоморфологічного дослідження біоптату шкіри в 10 хворих. Біопсію у всіх випадках взято з уражених ділянок, і тільки в одному випадку — зі шкірно-м'язової ділянки внутрішньої поверхні стегна. У 4 пацієнтів не було змоги провести вказане дослідження у зв'язку з локалізацією патологічного процесу на обличчі.

Хворим проведено лабораторне обстеження з визначенням: антитіл (Scl-70, CENT A, CENT B, RP11, RP155, Fibrillarin, NOR90, Th/To, PM-Scl, Ku, PDGFR, Ro-52), титр ANA, ревматоїдний фактор, антистрептолізин-О (АСЛ-О), вміст IgG, IgM, IgA в сироватці крові. Усім дітям проведено цифрову капіляроскопію.

Концентрацію 25(OH)D визначено в сироватці крові з використанням комерційних наборів Vitamin D₃ — Screeningkit, Швейцарія, відповідно до інструкції фірми виробника.

Контрольними показниками під час оцінювання результатів лабораторних досліджень обрано дані, отримані за результатами обсте-

ження 10 здорових дітей того ж віку, що й хворі на ЮСД. Достовірність різниць оцінено за допомогою t-критерію Стюдента. Різницю між порівнювальними величинами прийнято достовірною при $p < 0,05$.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом інституту. Усі дослідження та лікування хворих проведено за згодою хворих дітей та/або їхніх батьків.

Результати дослідження та їх обговорення

З урахуванням віку дебюту ЮСД у пацієнтів, початку клінічних проявів захворювання виділено такі групи: діти раннього віку (до 3 років) — 3 дитини; молодшого шкільного віку (6–9 років) — 2 дитини; пре- та пубертатного віку (10–17 років) — 9 пацієнтів.

Проаналізовано ймовірні фактори розвитку захворювання. В 1 дитини після щеплення виникли зміни підшкірної клітковини у вигляді підтвердженого морфологічно панікуліту, і тільки за 12 років потому її діагноз переглянули на користь ЮСД.

У сучасній медичній літературі є багато даних щодо інфекційних факторів як тригерів розвитку системних захворювань сполучної тканини. Не становить винятку і ЮСД. Серед пацієнтів інфекційні захворювання передували клінічним проявам системної ЮСД у 4 хворих, вітряна віспа — в 1 дитини, гострі кишкові інфекції (ротавірусна інфекція та ієрсиніоз) — у 2 дітей, інфекція стрептококової етіології (лакунарна ангіна) — в 1 дитини. В останньому випадку при захворюванні стрептококової етіології мати відзначила довготривале застосування хворою парацетамолу у великих дозах, що також можна розцінити як токсичний фактор дебюту ЮСД.

Слід зазначити про надмірне переохолодження організму, зафіксоване у 2 дітей, як про ще один непрямий етіологічний фактор розвитку захворювання. Після переохолодження цих хворих батьки відзначили появу за короткий проміжок часу склеродермічних вогнищ і виражених ознак СР. Частіше, на противагу переохолодженню, до розвитку хвороби призводив надмірний рівень інсоляції — перебування на морському курорті, біля відкритих водоймищ під прямими сонячними променями, що спостерігалось у 4 хворих. У цілому надмірний

негативний вплив різних фізичних факторів відмічався в 6 (майже половини) пацієнтів, що слід враховувати під час спостереження хворих на ЮСД та дітей із групи ризику її розвитку.

До можливих причин виникнення ЮСД у 2 пацієнтів можна віднести пережиті епізоди надмірного стресу, такі як укуси собак, часті агресивні сварки в сім'ї, булінг у школі тощо.

Під час аналізу сімейного анамнезу пацієнтів виявлено обтяжену спадковість у 8 дітей, з них у 2 пацієнтів у родичів 2 або 3-ї лінії встановлено діагноз склеродермії, у решти 6 дітей у сім'ї зареєстровано ревматичні захворювання, серед них у 3 дітей — обтяжений спадковий анамнез за ревматоїдним артритом, у 2 — за псоріазом, в 1 — за системним червоним вовчаком.

За даними перинатального анамнезу, у 2 дітей виявлено ознаки внутрішньоутробної гіпоксії, у 3 — внутрішньоутробні інфекції (такі як цитомегаловірусна інфекція, токсоплазмоз та вірус простого герпесу), у 2 — перинатальне ураження центральної нервової системи (оцінка за шкалою Апгар — 2–5 балів).

Обтяжений алергологічний анамнез виявлено в 6 пацієнтів з ЮСД. Харчову алергію відмічено в 4 дітей, інсектну — у 3, полівалентну — у 5, на лікарські засоби та вакцини — у 3 пацієнтів. Клінічні прояви алергії пов'язані з місцевими реакціями до ангіоневротичних набряків. Під час аналізу календаря щеплень встановлено, що вакцинацію виконано в повному обсязі 88% пацієнтів, решті 12% дітей усі вакцинації не проведено у зв'язку з місцевими алергічними реакціями на первинне введення вакцини.

У клінічній картині дітей з ЮСД провідними були ураження шкіри та підшкірної клітковини, СР, які відмічалися у всіх пацієнтів. Вазоспастичні порушення у вигляді СР підтверджені даними капіляроскопії. При цьому I ступінь СР (зміна кольору шкіри і набряк пальців кистей та стоп без суб'єктивних і трофічних порушень) спостерігався у 9 дітей, II ступінь (характерні ще й оніміння, поколювання в пальцях, поодинокі дигітальні виразки та рубці) — у 2 пацієнтів.

Залежно від поширеності уражень шкіри і враховуючи зміни з боку внутрішніх органів та систем пацієнтів, відхилення в результатах лабораторних і інструментальних досліджень, проведено розподіл дітей із системною склеродермією за такими групами: з проявами класичної дифузної склеродермії з тотальним ураженням шкіри — 1 дитина; з поширеною склеродер-

мією з ураженням шкіри $>20\%$ та її підшкірної клітковини — 4 дитини; з поширенням на проксимальну частину тіла (ураження шкіри вище метакarpальних і метатарзальних суглобів) — 2 дитини; з гемісклеродермією — 5 дітей; з акросклеротичним варіантом (переважно ураження шкіри кистей, стоп та обличчя) — 2 дитини.

Суглобовий синдром у вигляді артралгій та окремих синовітів встановлено в 4 хворих, при цьому в 1 дитини він передував ураженню шкіри, які з'явилися тільки за 2 роки після дебюту суглобового синдрому. У 2 дітей виявлено виражені ознаки фіброзних змін періартикулярних тканин і суглобів кистей з формуванням контрактур у вигляді «пташиної лапки».

Ураження шлунково-кишкового тракту діагностовано в 6 дітей: у більшості з них — рефлюксну хворобу I–II ступеня; в 1 дитини — ураження слизової оболонки стравоходу у вигляді виразок та ерозій.

Серед обстежених пацієнтів у 2 дітей під час спіральної комп'ютерної томографії органів грудної порожнини та за результатами спірометрії виявлено початкові фіброзні зміни, які урадили близько 15% легень у базальних відділах. При цьому діти не мали явних клінічних симптомів ураження бронхолегеневої системи (кашлю, задишки), аускультативно хрипів не було, вислуховувалося везикулярне або жорстке дихання.

Ураження серця за типом ознак склеродермічного кардіосклерозу, який клінічно проявляється зниженням фракції викиду, порушенням ритму та провідності, виявлено у 2 дітей і підтверджено даними магнітно-резонансної томографії серця. В 1 дитини з раннім дебютом захворювання (1 рік 3 місяці), ураженням шкіри та СР діагностовано дилатаційну кардіоміопатію у стадії декомпенсації зі зниженням фракції викиду до 23%. Цій дитині проведено лікування глюкокортикоїдами, сечогінними препаратами та дезагрегантами. За 1,5 місяця на тлі проведеної терапії скоротливість міокарда підвищилася до 56%.

Поліневропатичний синдром визначено в 3 дітей, сенсорну невропатію — в 1 пацієнта. Аутоімунний тиреоїдит діагностовано в 4 пацієнтів, гіперплазію щитоподібної залози — у 2 дітей.

За результатами визначення 25(ОН)D у сироватці крові в обстежених дітей виявлено недостатність або дефіцит цього вітаміну в організмі майже у всіх хворих на ЮСД

(у 13 із 14). Середній показник вітаміну D в обстежених пацієнтів становив $(24,55 \pm 9,32)$ нг/мл (від 10,69 нг/мл до 33,86 нг/мл) проти $(39,98 \pm 3,11)$ нг/мл у здорових дітей контрольної групи. Концентрація 25(ОН)D у нижній межі норми (33,86 нг/мл) відмічалася в дитини раннього віку (1 рік 3 міс), яка отримувала майже протягом 1 року курс вітаміну D для профілактики рахіту.

Гендерні відмінності в рівнях вітаміну D в сироватці крові обстежених дітей не виявлено. Середній показник 25(ОН)D у дівчат становив $(22,47 \pm 3,72)$ нг/мл (від 14,75 нг/мл до 32,16 нг/мл), у хлопців — $(23,88 \pm 7,96)$ нг/мл (від 16,21 нг/мл до 31,12 нг/мл).

Найнижчі рівні вітаміну D при ЮСД визначено в дітей пре- і пубертатного віку. Середній показник у цій групі становив $(16,34 \pm 4,6)$ нг/мл (від 10,69 нг/мл до 21,05 нг/мл), тоді як у дітей раннього віку — $(25,76 \pm 3,7)$ нг/мл (від 22,07 нг/мл до 29,34 нг/мл), молодшого шкільного віку — $(20,96 \pm 2,2)$ нг/мл (від 17,89 нг/мл до 23,05 нг/мл). Можна припустити, що нижчі показники забезпеченості вітаміном D у дітей з дебютом у пре- і пубертатному віці пов'язані з активним і прогресуючим перебігом хвороби та підвищеною потребою в цьому вітаміні в період статевого дозрівання. Окрім цього, низький рівень забезпеченості вітаміном D пов'язаний з неконтрольованим харчуванням, недостатнім вживанням молочних продуктів, яєць, риби, а також частими перекусами, вживанням фастфуду, солодощів тощо. При цьому діти цієї групи зазвичай ведуть малорухливий спосіб життя і більшість часу перебувають у закритих приміщеннях, а не на свіжому повітрі. У дітей раннього віку харчування більш збалансоване та якісне, до того ж вони періодично отримують вітамін D у профілактичних дозах.

Виражений дефіцит вітаміну D встановлено у дітей з тяжким ураженням шкіри, підшкірно-жирової клітковини та кісткової тканини (лінійна форма, у тому числі за типом синдрому Паррі—Ромберга та «удару шаблею») — 3 пацієнти. У цих дітей виявлено дефіцит вітаміну D, середній рівень 25(ОН)D становив $(14,07 \pm 3,38)$ нг/мл (від 10,69 нг/мл до 17,32 нг/мл). Тоді як у дітей з дифузним ураженням шкіри, незначним її фіброзом, у яких склеродермічні вогнища становили $<20\%$ усієї площі шкіри і кісткова тканина не залучена до патологічного процесу, визначено вищий середній рівень цього метаболіту — $(23,67 \pm 4,18)$ нг/мл (від 18,45 нг/мл до 27,64 нг/мл).

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що у хворих на системну склеродермію дітей та підлітків значно нижчий рівень забезпеченості організму вітаміном D порівняно зі здоровими дітьми контрольної групи, а це співпадає з даними про високий рівень поширеності знижених рівнів 25(OH)D у сироватці крові при системному склерозі в дорослих і наявністю в них зворотної залежності між ступенем ураження шкіри та рівнем 25(OH)D у сироватці крові [1].

Нижчі концентрації вітаміну D в дітей пубертатного віку, за даними авторів цієї статті, співпадають зі швидко прогресуючим перебігом ЮСД і поширеним ураженням шкіри тулуба у вигляді гіперпігментації, ущільнення окремих ділянок тканин та геміатрофії, наявністю ознак СР і суглобового синдрому. Можна припустити, що низькі рівні вітаміну D спричиняють тяжкий перебіг ЮСД та є предикторами формування поширеного ураження шкіри, а також залучення до патологічного процесу внутрішніх органів та систем.

Оцінюючи вплив вітамін-D-статусу хворих на клінічний перебіг ЮСД, слід враховувати також численні позаскелетні ефекти дії цього вітаміну, зокрема, здатність впливати на екскрецію великої кількості біологічно активних факторів, які продукуються кістковими клітинами [2,5]. Серед них — IGT (інсуліноподібний фактор росту), його рецептор і білки, які зв'язують TGF β 1, фактор росту ендотелію судин (VEGF), рецептори ендотеліну, що беруть участь у різних фізіологічних процесах організму людини. Зважаючи на ці дані, дефіцит вітаміну D при ЮСД може набувати значущості предиктора прогресування хвороби, залучення до патологічного процесу багатьох органів та систем, зокрема, формування ознак кардіосклерозу, фіброзних уражень легень, розвитку ендотеліальної дисфункції і судинної патології, що значно погіршує клінічний перебіг та прогноз хвороби.

Враховуючи багатогранну біологічну роль вітаміну D, його важливе значення в регуляції імунної відповіді та численних метаболічних

процесів в організмі, можна припустити, що додаткове застосування препаратів цього вітаміну пацієнтами сприятиме зниженню активності ЮСД, зменшенню процесів фіброгенезу, відтермінуванню формування тяжких незворотних уражень внутрішніх органів та систем, а також інвалідності у хворих дітей.

На думку окремих зарубіжних авторів, для зменшення фіброзу шкіри у хворих на ЮСД перспективним може стати терапевтичне застосування вітаміну D у вигляді його локальних аналогів — кремів і мазей [10].

Висновки

Особливість клінічної картини ЮСД у дітей та підлітків полягає в наявності в них характерних вогнищевих уражень шкіри, проявів локального або генералізованого склерозу шкіри та підлеглих тканин, в окремих випадках залучення до патологічного процесу внутрішніх органів та систем унаслідок посиленого фіброзоутворення і мікроангіопатії.

Середні показники концентрації 25(OH)D у сироватці крові в групі хворих на ЮСД значно нижчі порівняно з такими в здорових дітей. Найнижчі рівні циркулюючої форми вітаміну D відмічаються у хворих з вираженим фіброзом шкіри, підшкірної клітковини та кісткової тканини при лімітованій формі системної ЮСД з розвитком геміатрофії за типом синдрому Паррі—Ромберга та «удару шаблею» і при генералізованій склеродермії в дітей з дебютом хвороби в пубертатному віці.

За сучасними даними літератури та результатами проведених досліджень, дітям з ЮСД слід проводити моніторинг рівня 25(OH)D у сироватці крові для оцінки забезпеченості вітаміном D.

Перспективними є подальші дослідження щодо питань впливу вітаміну D на клінічний перебіг ЮСД та стосовно необхідності його корекції шляхом саплементації і місцевої терапії із застосуванням локальних аналогів вітаміну D.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Arnsen Y, Amital H, Agmon—Levin N, Alon D, Sanchez—Castanon M, Lopez—Hoyos M et al. (2011). Serum 25-OH vitamin D concentration are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 10: 490–494. doi: 10.1016/j.autrev.2011.02.002.
2. Artaza JN, Norris KC. (2009). Vitamin D reduces the expression of collagen and key profibrotic factors by inducing an antifibrotic phenotype in mesenchymal multipotent cells. *J Endocrinol*. 200: 207–221. doi: 10.1677/JOE-08-0241. Epub 2008 Nov 26.
3. Baranov AA, Alekseyeva IA. (2011). *Detskaya revmatologiya. Klinicheskiye rekomendatsii dlya peditrov*. Moskva: Soyuz peditrov: 112. *Rukovodstvo dlya vrachev. Pod redaktsiyey LK Bazhenovoy* (2002). Moskva: Meditsina: 336. R. 4.2: 138–178. [Баранов АА, Алексеева ИА. (2011). Детская ревматология. Клинические рекомендации для педиатров. Москва: Союз педиатров: 112. Руководство для врачей. Под редакцией ЛК Баженовой. (2002). Москва: Медицина: 336. Р. 4.2: 138–178].
4. Berezhnyy VV, Marushko TV, Marushko YV. (2013). *Klinichna revmatologiya dytyachoho viku: Navchal'nyy posibnyk*. Kyiv: R. 13. *Yuvnil'na systemna sklerodermiya*: 266. [Бережний ВВ, Марушко ТВ, Марушко ЮВ. (2013). Клінічна ревматологія дитячого віку: Навчальний посібник. Київ: Р. 13. Ювенільна системна склеродермія: 266].
5. Bikle DD. (2012). Vitamin D and bone. *Curr Osteoporosis Rep*. 10 (2): 151–159. doi: 10.1007/s11914-012-0098-z.
6. Mukvich OM. (2020). *Yuvnil'na systemna sklerodermiya: diahnostyka, likuvannya, profilaktyka*. Akademichni lektsiyi z pediatriyi. Za red YH Antypkina. Kyiv: TOV «RA-HARMONIYA». 624: 545–571. [Муквіч ОМ. (2020). Ювенільна системна склеродермія: діагностика, лікування, профілактика. Академічні лекції з педіатрії. За ред ЮГ Антипкіна. Київ: ТОВ «РА-ГАРМОНІЯ». 624: 545–571].
7. Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson SR. (2013). Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol*. 40: 1881–1890.
8. Povoroznyuk VV, Pludovs'ki P. (2014). Defitsyt ta nedostatnist' vitaminu D: epidemiologiya, diahnostyka, profilaktyka ta likuvannya, Donets'k: Vydavets' Zaslavs'kyi OYU: 262. [Поворознюк ВВ, Плудовські П. (2014). Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування, Донецьк: Видавець Заславський ОЮ: 262].
9. Shinjo SK, Bonfa E, de Falco Caparbo V, Pereira RM. (2011). Low bone mass in juvenile onset sclerosis systemic: the possible role for 25-hydroxyvitamin D insufficiency. *Rheumatol Int*. 31: 1075–1080.
10. Usategui A, Criado G, Del Rey MJ, Far? R, Pablos JL. (2014). Topical vitamin D analogue calcipotriol reduces skin fibrosis in experimental scleroderma. *Arch Dermatol Res*. 306: 757–761. doi: 10.1007/s00403-014-1466-6.

Відомості про авторів:

Омельченко Людмила Іванівна — д.мед.н., проф., Засл. діяч науки і техніки України, гол.н.с. відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-2989-9278>.

Муквіч Олена Миколаївна — д.мед.н., проф., зав. відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-6405-4997>.

Ісмаєва Дарина Леонідівна — лікар-педіатр відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Бельська Олена Альбертівна — к.мед.н., доц., ст.н.с. відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Людвік Тетяна Анатоліївна — к.мед.н., ст.н.с. відділення дитячої ревматології та аутозапальних захворювань ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'яновича НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8.

Стаття надійшла до редакції 22.06.2021 р.; прийнята до друку 15.09.2021 р.

УВАГА! ВАЖЛИВА ІНФОРМАЦІЯ!

Зміни в оформленні списку літератури

Перший (основний) варіант наводиться одразу після тексту статті, джерела подаються в алфавітному порядку. Список літератури наводиться латиницею. Джерела українською та російською мовами наводяться у перекладі на англійську мову, але так, як вони показані та реєструються на англійських сторінках сайтів журналів. Якщо джерело не має аналога назви на англійській мові — воно наводиться у транслітерації. Таке оформлення списку літератури необхідне для аналізу статті та посилань на авторів у міжнародних наукометричних базах даних, підвищення індексу цитування авторів.

Другий варіант повторює перший, але джерела українською та російською мовами подаються в оригінальній формі. Цей варіант необхідний для оформлення електронних версій журналу на українській і російській сторінках, цитованості у кирилических наукометричних базах.

Приклади оформлення джерел літератури

Журнальна публікація

Author AA, Author BB, Author CC. (2005). Title of the article. Title of Journal. 10(2);3:49-53.

Книжка

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the book. City: Publisher: 256.

Розділ у книжці

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of the chapter(s) of the book. In book Author(s). Title of the book. Eds. Name. City: Publisher: 256.

Інтернет-ресурс

Author AA, Author BB, Author CC. (2006). Title of article. Title of Journal/book. URL-address.