

М.И. Каледа, С.О. Салугина, Е.С. Фёдоров, Л.П. Ананьева

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

Поражение легких при системных заболеваниях соединительной ткани у детей

Контактная информация:

Каледа Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой НИИР им. В.А. Насоновой

Адрес: 115522, Москва, Каширское ш., д. 34а, тел.: +7 (495) 109-29-10, e-mail: kaleda-mi@yandex.ru

Статья поступила: 18.02.2021, принята к печати: 26.04.2021

Поражение легких при системных заболеваниях соединительной ткани у детей — редкая патология, которая, однако, оказывает существенное влияние на выбор терапевтической тактики и прогноз. В статье представлены данные о частоте, сроках развития, спектре клинических проявлений и результатах визуализирующих методов обследования при поражении легких у детей с такими системными заболеваниями соединительной ткани, как системная склеродермия, ювенильный дерматомиозит, системная красная волчанка и синдром Шегрена. Рассматриваются вопросы патогенеза, возможные факторы риска развития поражения легких, терапевтические подходы и прогноз.

Ключевые слова: системная склеродермия с ювенильным началом, ювенильный дерматомиозит, системная красная волчанка с ювенильным началом, синдром Шегрена у детей, интерстициальное поражение легких, легочная артериальная гипертензия

Для цитирования: Каледа М.И., Салугина С.О., Фёдоров Е.С., Ананьева Л.П. Поражение легких при системных заболеваниях соединительной ткани у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(2):134–143. doi: 10.15690/vsp.v20i2.2257

ВВЕДЕНИЕ

Поражение органов дыхания у пациентов с ревматическими заболеваниями, в т.ч. в детском и подростковом возрасте, имеет важное клиническое значение как с точки зрения влияния на прогноз заболевания, так и с учетом потенциальных проблем, возникающих при выборе в подобных ситуациях терапевтической тактики [1, 2]. Большинство ревматических заболеваний детского возраста являются относительно редкими. Их распространенность в детской популяции (в возрасте до 18 лет) составляет 16–23 случая на 100 тыс. населения [3, 4]. Как правило, это пациенты с различными вариантами ювенильного идиопатического артрита, и только 3–6% всех случаев ревматических заболеваний приходится на системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) [5–7]. Вместе с тем

в структуре госпитализированных в специализированные ревматологические стационары больные с СЗСТ составляют от 10 до 33%, в первую очередь по причине более агрессивного течения болезни, обусловленного чаще всего поражением жизненно важных органов, в т.ч. и органов дыхания [8–10].

Детские ревматологи сталкиваются с поражением различных отделов респираторного тракта, как правило, при таких нозологиях из группы СЗСТ, как системная склеродермия (ССД), ювенильный дермато-/полимиозит (ЮДМ/ПМ) и системная красная волчанка (СКВ). Чаще всего обнаруживаются поражения паренхимы легких, плевры, а также сосудов, хотя локализация поражений варьирует в зависимости от нозологии СЗСТ (см. таблицу) [2, 11].

Большинство респираторных проявлений СЗСТ связано непосредственно с самим заболеванием (пораже-

Maria I. Kaleda, Svetlana O. Salugina, Evgeniy S. Fedorov, Lidia P. Ananyeva

Research Institute of Rheumatology n.a. V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Pulmonary Involvement at Connective Tissue Systemic Diseases in Children

Pulmonary involvement in children with connective tissue systemic diseases is rare pathology that, however, has significant impact on treatment strategy and prognosis. This article presents data on the pulmonary involvement incidence, development, clinical features and results of visualization methods in children with such connective tissue systemic diseases as systemic sclerosis, juvenile dermatomyositis, systemic lupus erythematosus, and Sjogren's syndrome. The issues of pathogenesis, risk factors of lung damage, therapeutic approaches and prognosis are considered.

Key words: juvenile systemic sclerosis, juvenile dermatomyositis, juvenile systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome in children, interstitial lung disease, pulmonary arterial hypertension

For citation: Kaleda Maria I., Salugina Svetlana O., Fedorov Evgeniy S., Ananyeva Lidia P. Pulmonary Involvement at Connective Tissue Systemic Diseases in Children. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(2):134–143. doi: 10.15690/vsp.v20i2.2257

Таблица. Спектр и относительная распространенность поражений органов респираторного тракта при СЗСТ (адаптировано из [11] с изменениями)

Table. Spectrum and incidence of lung damage at connective tissue systemic diseases (adapted from [11] with changes)

Нозологии СЗСТ	Паренхима легких		Плевра	Сосуды	
	Интерстициальное поражение	Воздухоносные пути		Легочная артериальная гипертензия	Диффузные альвеолярные геморрагии
ССД	+++	–	–	+++	–
ДМ	+++	–	–	+	–
СКВ	+	+	+++	+	++

Примечание. ССД — системная склеродермия, ДМ — дерматомиозит, СКВ — системная красная волчанка; «–» — не обнаруживается, «+» — описание отдельных случаев, «+++» — в редких случаях, «++++» — обнаруживается часто.

Note. ССД — systemic sclerosis, ДМ — dermatomyositis, СКВ — systemic lupus erythematosus; “–” — not revealed, “+” — isolated cases, “+++” — in rare cases, “++++” — revealed frequently.

ние паренхимы или легочных сосудов, дисфункция диафрагмы и др.), развитие других носит вторичный характер (разнообразные легочные инфекции, лекарственные повреждения). Наличие интерстициального поражения легких (ИПЛ) при СЗСТ в значительной мере влияет на выбор терапевтической тактики и нередко определяет прогноз. Морфологические изменения при ИПЛ при всех нозологиях чаще всего проявляются признаками неспецифической интерстициальной пневмонии, реже обнаруживаются обычная интерстициальная пневмония, организованная пневмония, лимфоцитарная интерстициальная пневмония [12]. У детей с СЗСТ ИПЛ встречается редко. Как и у взрослых, наиболее часто поражение легких выявляется у пациентов с ССД с ювенильным началом, реже — с ювенильным дерматомиозитом (ЮДМ) и СКВ с ювенильным началом [3, 8]. Частота инфекционного поражения органов дыхания у детей с СЗСТ выше, чем у взрослых [3, 8].

ПАТОГЕНЕЗ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Патогенез поражения органов дыхания при СЗСТ изучен мало. Центральная роль отводится повторяющимся микроповреждениям альвеолярных эпителиальных клеток и нарушению восстановления (ремоделирования) легочного эпителия в процессе регенерации поврежденных тканей [12, 13]. Легочная паренхима при воздействии на нее внешних стимулов, таких как микроорганизмы или токсины, высокочувствительна к повреждению, на которое отвечает повышением синтеза и активности провоспалительных цитокинов [13]. Процесс повторных повреждений легких сопровождается дисрегуляцией и нарушениями как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа. При СЗСТ легочные макрофаги поглощают и деградируют вдыхаемые инфекционные агенты, органическую и неорганическую пыль и действуют как антигенпредставляющие клетки, приводя к активации аутореактивных CD4– Т-клеток и В-лимфоцитов и запуская механизм выработки аутоантител у генетически предрасположенных индивидуумов [12, 13]. Часть аутоантител может быть патогенной и участвовать в развитии и хронизации поврежденной легочной паренхимы. При этом антиген-индуцированная клональная В- и Т-клеточная экспансия (пролиферация)

в поврежденных тканях-мишенях ассоциирована с генами иммунного ответа в HLA-регионе [12].

В основе формирования ИПЛ лежит нарушение баланса между универсальными воспалительными реакциями в организме и ремоделированием нормальной легочной ткани в ответ на альтерацию [14]. Воспаление, репарация и фиброзирование обуславливают различные типы взаимодействия между клетками, такие как адгезия, миграция и пролиферация фибробластов и миофибробластов [14], подавление апоптоза миофибробластов [14], а также высвобождение цитокинов, таких как трансформирующий фактора роста $\beta 1$, фактор некроза опухоли α , фактор активации тромбоцитов, инсулиноподобный фактор роста, которые являются мощными активаторами ремоделирования, опосредованного фибробластами [13, 14]. Следствием этого являются репаративные процессы, в результате которых на месте повреждения происходит избыточное фиброобразование [14]. Развитие ИПЛ при COVID-19, сопровождающееся значительными коагуляционными нарушениями, поставило вопрос о роли провоспалительных цитокинов во всем спектре ИПЛ. Взаимосвязь активации прокоагулянтного каскада и склеротической реакции при СЗСТ достоверно документирована [1, 14]. Альвеолярное повреждение и трансудация плазмы, вызывая образование богатого фибрином экссудата, в свою очередь, повышает прокоагулянтную активность. Фибрин, находящийся в альвеолярном и интерстициальном пространстве, способен потенцировать воспаление, усиливая адгезию воспалительных и иммунокомпетентных клеток, повреждая сурфактант [14]. Как итог, нарушение процессов формирования и распада фибрина может определять тяжесть легочного фиброза. Показана корреляция отложения фибрина с формированием фибропролиферативных очагов. Обсуждается роль тромбоцитарного фактора 4 и комплексов тромбин-антитромбин в этих процессах [15].

Нарушение структуры легкого в процессе фиброзного ремоделирования происходит за счет перестройки интерстициального матрикса и базальной мембраны, включения стимуляторов ангиогенеза с последующим изменением архитектоники сосудов легких [14, 15]. В настоящее время существует точка зрения, что фиброзное ремоделирование легких может происходить и при отсутствии воспаления, когда поврежденные альвеолоциты запускают патологический процесс преимущественно по пути

активации фибропластических процессов [14]. Наряду с процессами повреждения и нарушения адекватной репарации существенное значение в патогенезе ИПЛ имеют генетическая предрасположенность, в первую очередь нарушение выработки и функциональная несостоятельность сурфактанта (например, за счет различных мутаций в генах *SFTPC*, *ABCA3*, *SFTPA2*) [14], а также дефекты развития (например, диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легкого, бронхолегочная дисплазия) [12–14].

Патогенез ИПЛ у детей и взрослых существенно различается. Известно, например, что идиопатический фиброзирующий альвеолит — самая частая форма ИПЛ у взрослых — не встречается у младенцев и является редкой патологией подросткового возраста [16]. Воспаление и репаративные процессы у детей происходят в развивающемся легком, что обуславливает особенности проявлений ИПЛ у детей [14, 17]. Легкие детей более чувствительны к вдыхаемым потенциально токсичным веществам, поэтому наличие фоновой «несостоятельности» легочной ткани за счет предшествующего повреждения легких различными токсинами вносит свой негативный вклад в случае развития поражения легких у ребенка с СЗСТ [14, 18].

СРОКИ РАЗВИТИЯ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Условно можно выделить три сценария развития поражения легких при СЗСТ — как у детей, так и у взрослых [12, 19]. Во-первых, наиболее распространенный вариант — поражение легких при сформировавшейся клинической картине СЗСТ, удовлетворяющей критериям диагноза. Это наименее сложный из трех диагностических сценариев. Тем не менее любые респираторные проявления у пациента с СЗСТ на первом этапе диагностического поиска требуют исключения инфекционного процесса либо поражения легких лекарственного генеза, так как эти осложнения особенно часты у пациентов с СЗСТ, получающих комплексную иммуносупрессивную терапию [1, 2]. Поражение легких, диагностированное в условиях установленного диагноза СКВ, может быть клинически значимым или протекать субклинически и быть выявленным случайно в результате скрининга [18]. Во-вторых, заболевание может дебютировать с ИПЛ. Подобный сценарий более характерен для ЮДМ/ПМ, реже встречается при ревматоидном артрите и крайне редко — при СКВ, особенно у детей, хотя опубликованы отдельные описания подобных случаев в детском возрасте [20, 21]. В-третьих, ИПЛ может доминировать в клинической картине на всем протяжении заболевания, однако этот сценарий более характерен для взрослых, а также при смешанном заболевании соединительной ткани, перекрестных синдромах [11, 19, 22]. Диагностика СЗСТ в таких случаях может быть затруднена, поскольку внимание клинициста сосредоточено на поражении легкого, а системные симптомы могут быть незаметными, хотя и типичными. В подобных ситуациях настороженность врача в плане исключения СЗСТ крайне важна, решающую роль может сыграть квалифицированное иммунологическое обследование [13]. Субклиническое течение процесса, по данным ряда авторов, встречается у детей чаще, чем у взрослых [23]. В связи с вышесказанным

своевременная диагностика как основного заболевания в целом, так и ИПЛ в рамках СЗСТ по-прежнему остается актуальной проблемой ревматологии.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ДЕТЕЙ С СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ

Значимость поражения легких для прогноза является весомым аргументом в пользу необходимости проведения каждому ребенку с установленным СЗСТ ряда обследований для выявления ИПЛ, оценки его тяжести и риска прогрессирования процесса в легких. Наряду с клиническим осмотром пациенту необходимо провести функциональное легочное тестирование — спирометрию и определение диффузионной способности легких или бодиплетизмографию [17, 23, 24]. Динамическое функциональное легочное тестирование позволяет отслеживать изменения функции легких на фоне терапии и относится к важным методам контроля течения заболевания, обнаруживаемого при рентгенологическом исследовании.

Поскольку морфологические особенности ИПЛ имеют достаточно отчетливые корреляции с рентгенологической картиной при компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения, последняя широко используется в диагностике ИПЛ любой этиологии. По чувствительности и специфичности КТ намного превосходит рентгенографию грудной клетки [25–27]. Этот метод относят к ключевым исследованиям в рамках диагностических алгоритмов при выявлении фиброзирующих процессов в легких у детей [24–26]. Рентгенологические проявления у детей с ИПЛ включают (с разной частотой и выраженностью) такие типичные признаки, как диффузный характер изменений, симметричное поражение, преобладание изменений в базальных и «плащевых» отделах субплеврально, симптом «матового стекла», при прогрессировании легочного фиброза — нарастание ретикулярных изменений, появление тракционных бронхоэктазов и элементов сотового легкого [26]. КТ позволяет определить распространенность и характер ИПЛ, что помогает в трактовке общей тяжести системного процесса. Вместе с тем, в отличие от взрослых, у детей не отмечают проявлений КТ, которые являлись бы предикторами прогрессирования в клинически значимый легочный фиброз [27, 28].

Если информации, полученной после клинического осмотра, исследования функции внешнего дыхания и КТ, достаточно для установления наличия ИПЛ, его характера и тяжести, биопсия легких обычно не применяется [24]. Вопрос о необходимости биопсии возникает в сложных дифференциально-диагностических ситуациях, связанных с инфекционными или лекарственными осложнениями.

ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ ССД С ЮВЕНИЛЬНЫМ НАЧАЛОМ

У детей, как и у взрослых, поражение органов дыхательной системы чаще всего происходит при ССД с ювенильным началом (юССД) [8]. Независимо от возраста развитие у больных с ССД ИПЛ и легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) ассоциировано со снижением качества жизни и высоким риском летального исхода, последнее — во многом по причине прогрессирующей сердечной недостаточности [2, 3, 29]. ИПЛ диагностиру-

ется у 35% больных с юССД [30], тогда как у взрослых с ССД — в 80% случаев. Среди причин смерти больных с юССД на ИПЛ приходится до 12,5% случаев [31].

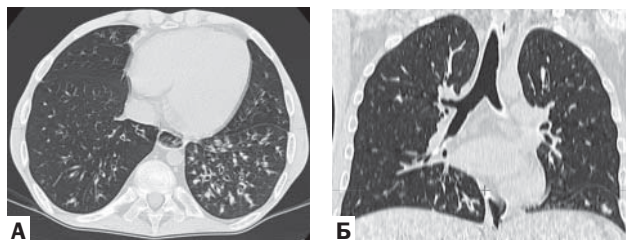
ИПЛ включено в малые классификационные критерии юССД [3, 30]. Так же как и у взрослых, юССД чаще всего проявляется интерстициальными пневмониями. По разным данным, легочный фиброз за время болезни развивается у 25–34% больных, тогда как ЛАГ была диагностирована всего в 5–8% случаев [30, 32]. По мнению авторов, низкая частота ЛАГ, которая ассоциируется с лимитированной формой ССД и носительством аутоантител к центромерам, обусловлена редкостью таких форм у детей [30]. В исследовании A. Adrovic и соавт., в которое были включены 29 пациентов с ювенильным началом ССД в возрасте $18,3 \pm 3,2$ года, поражение легких при включении в исследование было выявлено в 20% случаев, а в ходе наблюдения ($6,5 \pm 4,5$ года) — у 27% [33]. Это свидетельствует о том, что в процессе развития болезни число детей с ИПЛ возрастает, что косвенно указывает на недостаточную эффективность применяемой терапии. При сравнении взрослых с ССД, заболевших в детском возрасте и в возрасте после 20 лет, оказалось, что частота и степень поражения внутренних органов в обеих группах на момент последнего осмотра одинаковы. В частности, легочной фиброз (по данным рентгенографии и/или КТ органов грудной клетки) был выявлен у 23 и 36% больных соответственно ($p = 0,058$), что свидетельствует о близких темпах прогрессирования болезни у взрослых и детей [34]. Антитела к топоизомеразе 1 встречаются у 43% взрослых пациентов и у 34% детей с ССД и ассоциируются с диффузной формой болезни и развитием ИПЛ [30]. Антицентромерные аутоантитела, которые у взрослых ассоциируются с ЛАГ, при юССД встречаются редко и считаются протективными в плане развития фиброза легких [30].

ИПЛ в дебюте юССД нередко бывает бессимптомным, в последующем появляется одышка, сухой непродуктивный кашель [3, 33]. ИПЛ при юССД, как и при других формах легочного фиброза, выявляют с помощью функционального легочного тестирования и КТ органов грудной клетки, которые считают «золотым стандартом» диагностики ИПЛ у детей [29]. Для ИПЛ у детей с юССД характерно снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха (ОФВ1) и диффузионной способности легких, отражающих рестриктивный тип вентиляционных нарушений дыхательной функции [35]. По данным R.A. Russo и M.M. Katsicas, рестриктивный тип нарушений со снижением ФЖЕЛ выявлен у 65% пациентов, снижение диффузионной способности легких — у 13% [35]. Последнее отражает диффузию газов через альвеолярно-капиллярную мембрану легких и, таким образом, может свидетельствовать о развитии как ЛАГ, так и ИПЛ. В обоих случаях этот показатель снижается одним из первых [33, 35], он отражает прогностически неблагоприятные процессы либо в паренхиме, либо в сосудах легких, поэтому выявление у пациента с ССД снижения диффузионной способности легких, по нашему мнению, может свидетельствовать о прогрессировании заболевания и необходимости пересмотра терапии.

По данным КТ изменения в легких при юССД чаще соответствуют неспецифической интерстициальной пневмонии и представлены распространенными симметрич-

Рис. 1. Интерстициальное поражение легких по данным КТ у больного К. с юССД (возраст — 17 лет, длительность заболевания — 5 лет)

Fig. 1. Interstitial lung disease according to CT in patient K. with juvenile SS (17 years old, disease duration — 5 years)



Примечание. А — сагиттальная плоскость, Б — фронтальная плоскость.

Источник: Каледа М.И. и соавт., 2021.

Note. A — sagittal plane, B — frontal plane.

Source: Kaleda M.I. et al., 2021.

ными ретикулярными изменениями, уплотнениями по типу «матовое стекло» с субплевральным повышением воздушности и преобладанием изменений в базальных отделах легких [36]. Реже, чем у взрослых, но обнаруживаются на КТ лимфаденопатия, расширение пищевода, уплотнение плевры или даже небольшой плевральный выпот, а также признаки ЛАГ и поражения сердца. При прогрессирующем течении ИПЛ появляются субплевральные кисты, тракционные бронхоэктазы и элементы сотового легкого (рис. 1) [28, 36]. Более распространенное вовлечение паренхимы легких на КТ коррелирует с плохим прогнозом [33].

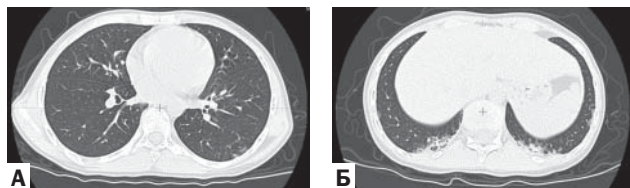
При ССД изменения в легочной ткани, выявляемые на КТ, не всегда четко коррелируют с функциональными тестами. Например, признаки ИПЛ по данным КТ могут быть обнаружены и у пациентов с нормальными показателями функционального легочного тестирования [34]. Биомаркерами наличия и активности ИПЛ являются сурфактантные белки, определяемые в сыворотке или в промывных водах, получаемых при бронхоальвеолярном лаваже [37]. Одним из перспективных биомаркеров ИПЛ является муциноподобный белок KL-6 (Krebs von den Lungen 6), концентрация которого повышается в сыворотке крови в ответ на повреждение альвеолярных пневмоцитов 2-го типа и бронхиальных эпителиальных клеток [38]. У детей с СЗСТ концентрация KL-6 повышается при поражении паренхимы легких, т.е. показатель может быть использован как скрининговый маркер ИПЛ [38].

ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ ЮВЕНИЛЬНОМ ДЕРМАТО-/ПОЛИМИОЗИТЕ У ДЕТЕЙ

При ювенильном дермато-/полимиозите поражение легких в виде ИПЛ также более характерно для взрослых пациентов [3, 8]. У взрослых пациентов с дермато-/полимиозитом частота его встречаемости составляет 35–45%, притом что у 18–20% пациентов ИПЛ может быть первым проявлением заболевания и предшествовать изменениям со стороны кожи и мышц [39–41]. При дермато-/полимиозите у детей ИПЛ встречается значительно реже, чем у взрослых, — примерно в 14% случаев [42]. Заболевание у таких пациентов имеет стертую клиническую картину и наиболее часто проявляет себя одышкой при физической нагрузке, поэтому своевременная мысль врача о возможности такого проявле-

Рис. 2. Интерстициальное поражение легких по данным КТ у больной М. с ЮДМ (возраст — 10 лет, длительность заболевания — 8 мес)

Fig. 2. Interstitial lung disease according to CT in patient M. with juvenile DM (10 years old, disease duration — 8 months)



Источник: Каледа М.И. и соавт., 2021.
Source: Kaleda M.I. et al., 2021.

ния и применение функциональных и визуализирующих методов являются решающими для постановки диагноза. Оценка дыхательной функции легких выявляет изменения по рестриктивному типу (снижение ФЖЕЛ, ОФВ1), оценка диффузионной способности легких выявляет ее снижение [2, 3]. Для визуализации должна использоваться КТ высокого разрешения, позволяющая выявить признаки поражения интерстиция (например, изменения по типу «матового стекла», рис. 2) [40–43].

Важным подспорьем в диагностике ИПЛ при дермато-/полимиозите является определение спектра миозит-специфических и миозит-ассоциированных аутоантител. Наиболее часто поражение легких характерно для пациентов, имеющих антитела к аминоксил-тРНК-синтетазам, прежде всего Jo1-антитела (anti-histidyl tRNA synthetase antibody), и клинические проявления антисинтетазного синдрома [2, 38]. С развитием ИПЛ у пациентов могут быть связаны также антитела к MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5), PL12 (alanyl tRNA synthetase). Выявление Ro-антител может указывать на развитие перекрестного синдрома, включающего клинические проявления ЮДМ и ИПЛ [43].

ИПЛ может протекать в виде острой/подострой (52%) и хронической формы (48%). Факторами риска развития ИПЛ у пациентов с ЮДМ являются более старший возраст на момент постановки диагноза, наличие в клинической картине артралгий/артрита, лихорадки, выявление Jo1-антител и антител к MDA5, повышение СОЭ и СРБ [44–46]. Неблагоприятными факторами, указывающими на высокий риск развития дыхательной недостаточности и гибели пациента, являются острый/подострый вариант течения, возраст пациента, процент снижения ФЖЕЛ и амиопатический вариант заболевания [2, 45]. Повышение ферментов мышечного распада у пациентов с ЮДМ/ПМ в сочетании с ИПЛ может быть незначительным. Наиболее тяжелое и резистентное к терапии ИПЛ, которое способно приводить к быстрому нарастанию дыхательной недостаточности и гибели, отмечается у больных с амиопатическим дерматомиозитом (ДМ) [2, 43]. Однозначного объяснения более тяжелого течения ИПЛ при амиопатическом ДМ на сегодняшний день нет. Возможно, это связано с особенностями иммунопатогенеза данного субтипа ЮДМ. Имеется ассоциация амиопатического ЮДМ с антителами к MDA5. Молекула MDA5 является сенсором двуспиральной вирусной ДНК и компонентом сигнального пути интерферонов — мощных провоспалительных цитокинов. Легкие служат естественной «контактной зоной» с многочисленными респираторными вируса-

ми, запускающими иммунный ответ организма-хозяина. Возможно, антитела к MDA5 таким образом модулируют функции этой молекулы, что результатом этого являются гиперактивация интерферонового пути локально в легочной ткани, усиление воспалительных процессов, повреждения легочной ткани и фиброза [45]. На наш взгляд, нельзя исключить и тот факт, что в связи с атипичной картиной у пациентов происходят задержка постановки диагноза и назначения адекватной терапии, результатом чего являются накопление необратимых повреждений легочной ткани и худший прогноз.

Прогностически более неблагоприятный вариант дермато-/полимиозита с поражением легких — антисинтетазный синдром, включающий острое начало, ИПЛ, лихорадку, симметричный неэрозивный артрит, синдром Рейно, поражение кожи по типу «руки механика», наличие аутоантител к синтетазам, чаще всего Jo1-антител (антител к гистидил-тРНК-синтетазе) [47]. Для подобных пациентов характерны неполный ответ на глюкокортикостероиды и рецидивы на фоне снижения их дозы, сопровождающиеся в т.ч. нарастанием дыхательной недостаточности. Данный синдром характерен для взрослых больных. У детей встречается очень редко [2]. Прогноз этой формы ИПЛ у детей плохой: пятилетняя выживаемость составляет всего 70% [47].

Развитие дермато-/полимиозита как вторичного, паранеопластического синдрома у пациентов со злокачественными опухолями уменьшает вероятность развития ИПЛ [44].

ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ С ЮВЕНИЛЬНЫМ НАЧАЛОМ

Поражение легких при СКВ у детей относится к числу редких проявлений заболевания, но, наряду с поражением ЦНС, гемолитической анемией, кардиоваскулярной патологией, ассоциировано с высоким риском летального исхода, в т.ч. на 1-м году заболевания [3, 48]. По результатам аутопсии до 92–98% умерших взрослых пациентов с СКВ имеют поражение легких [49].

Уже первые исследования конца XIX века, впервые доказавшие системный характер поражения при СКВ, описывают такие симптомы, как боль в области грудной клетки, диспноэ, плевральный выпот, персистирующие легочные инфильтраты [48]. С тех пор объем знаний о различных вариантах поражения легких существенно пополнился. При СКВ описаны поражение плевры (плеврит), паренхимы (острый люпус-пневмонит, диффузные альвеолярные геморрагии, ИПЛ), сосудистые нарушения (ЛАГ, легочная эмболия, острая обратимая гипоксия), поражение дыхательных путей (в т.ч. облитерирующий бронхиолит), поражение мышц (синдром «сморщенного» легкого), а также вторичная патология (инфекционные осложнения, лекарственное поражение, поражение легких вследствие синдрома активации макрофагов, неоплазии) [3, 48]. Поражение легких отмечено, по разным данным, у 7,6–75% детей с СКВ, причем вовлечение в процесс легких может выявляться на любом этапе заболевания [3, 48].

С учетом важности своевременного выявления поражения легких при ювенильном дебюте СКВ в соответствии с рекомендациями международной комиссии экспертов — участников проекта SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe),

опубликованными в 2017 г., в перечень обязательных обследований входят рентгенография органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, включая оценку диффузионной способности легких [50]. При подозрении на легочное поражение КТ является более диагностически значимым, чем рентгенография легких [19, 48, 51]. По данным КТ взрослых пациентов с СКВ, 2–10% имеют диффузное поражение, до 30% — очаговые неманифестные ИПЛ [52].

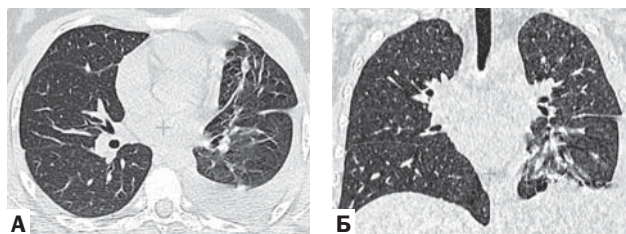
Дифференциальная диагностика при поражении легких у больных с СКВ предполагает исключение инфекционного процесса и лекарственного поражения легких (лекарственной волчанки, ассоциированной с приемом, например, изониазида, карбамазепина, ФНО-блокаторов, и лекарственного пневмонита как осложнения терапии метотрексатом или циклофосфамидом) [3, 48, 51]. При дебюте заболевания с поражения легких либо в случае доминирования такого поражения в клинической картине заболевания на его протяжении, особенно у детей младшего возраста, следует помнить о возможности развития моногенной волчанки [53].

ИПЛ при СКВ выявляется значительно реже по сравнению с другими СЗСТ и не превышает 10%, включая асимптомные изменения при проведении плановой КТ легких. Клинические признаки ИПЛ имеются у 3% больных СКВ [3, 48, 51]. Чаще всего ИПЛ фиксируется при большой продолжительности заболевания, однако при ювенильном начале СКВ, а также у лиц молодого возраста признаки ИПЛ могут выявляться как исход перенесенного острого люпус-пневмонита [3, 20, 51]. Наиболее тяжелая форма микроциркуляторных нарушений при СКВ — развитие диффузных альвеолярных геморрагий (геморрагический альвеолит) — крайне редко развивается в детском возрасте [3, 48, 54]. У большинства пациентов с СКВ начальные изменения при поражении легких не имеют какой-либо клинической симптоматики [21]. При прогрессировании ИПЛ появляются жалобы на сухой кашель, нарастает одышка при физической нагрузке, затем в покое, аускультативная картина характеризуется наличием крепитирующих хрипов в нижних отделах [51]. Исследование функции внешнего дыхания чаще всего фиксирует изменения по рестриктивному типу, снижение дыхательных объемов и ФЖЕЛ [23, 48, 51]. При проведении рентгенографии органов грудной клетки какие-либо признаки ИПЛ могут отсутствовать в течение длительного времени, на поздних стадиях чаще всего описываются инфильтративные изменения, расположенные в базальных отделах легких симметрично с двух сторон [51]. При КТ определяются признаки «матового стекла», диффузные интерстициальные инфильтраты, септальные утолщения, «сотовое легкое», тяжистые бронхоктазы [23, 48, 51].

В детском возрасте ИПЛ в большинстве случаев сочетается с плевритом, который в целом является наиболее частым вариантом поражения легких при СКВ с ювенильным дебютом (12–30% случаев), в т.ч. процесс длительно может быть односторонним (рис. 3) [3, 54, 55]. Как правило, ИПЛ характерно для мультиорганного поражения, нередко отмечается присутствие феномена Рейно [3, 22, 48]. Из иммунологических особенностей у пациентов с наличием ИПЛ в рамках мультиорганного поражения при СКВ следует отметить наличие антител к рибонуклеопротеиду [22], а также Ro-антител [20].

Рис. 3. Асимметричное поражение легких при СКВ с преобладанием левостороннего процесса в сочетании с левосторонним выраженным плевритом по данным КТ у пациентки Р. (возраст — 15 лет, длительность заболевания — 2 года)

Fig. 3. Asymmetric pulmonary involvement at SLE with predominantly left-side process combined with left-side evident pleurisy according to CT in patient R. (15 years old, disease duration — 2 years)



Примечание. А — сагиттальная плоскость, Б — фронтальная плоскость.

Источник: Каледа М.И. и соавт., 2021.

Note. A — sagittal plane, B — frontal plane.

Source: Kaleda M.I. et al., 2021.

При исследовании биоптата легочной ткани для ИПЛ в рамках СКВ характерно наличие периваскулярной инфильтрации, гиперплазии перибронхиальной лимфоидной ткани, признаков фиброзных изменений интерстиция и гиперплазии пневмоцитов [51]. В соответствии с классификацией интерстициальных пневмоний Европейского респираторного общества и Американского торакального общества самым распространенным вариантом поражения легких у детей является неспецифическая интерстициальная пневмония, значительно реже встречаются десквамативная, организующаяся и лимфоцитарная интерстициальная пневмонии [51, 52]. При этом у детей не обнаруживается обычная интерстициальная пневмония, описанная при СКВ у взрослых пациентов с поздним дебютом в возрасте старше 50 лет [48]. По мнению Н.Г. Клюквиной и соавт., в отличие от идиопатического интерстициального легочного фиброза, гистологическое исследование в случае развития ИПЛ у больных СКВ не имеет прогностического значения [51].

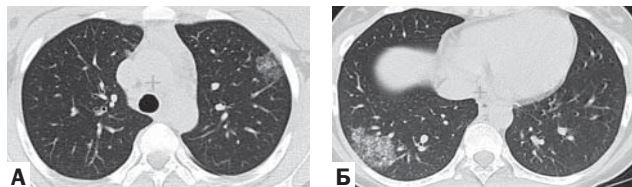
ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ СИНДРОМЕ ШЕГРЕНА У ДЕТЕЙ

Синдром Шегрена может протекать с широким спектром клинических проявлений, связанных в т.ч. и с развитием патологии респираторной системы [56–58]. Вариант заболевания с выраженными конституциональными нарушениями, полиорганной симптоматикой и высокой иммунологической активностью (положительный антинуклеарный фактор, ревматоидный фактор, Ro/La-антитела в высоком титре, гипергаммаглобулинемия) характерен для фенотипа синдрома Шегрена с дебютом заболевания в детском и молодом возрасте [59]. Частота системных проявлений при дебюте синдрома Шегрена до 18-летнего возраста составляет 50–85% [60].

Частота ИПЛ у детей с синдромом Шегрена строго не определена. Чаще всего ссылаются на исследование М. Tomiita и соавт., опубликованное в 1997 г., согласно которому поражение легких имеют 2,4% детей с синдромом Шегрена [57]. У взрослых этот показатель варьирует в диапазоне от 9 до 24% [48, 61, 62]. К числу проявлений со стороны бронхолегочной системы при синдроме

Рис. 4. Очаговые инфильтративные изменения в легких у пациентки М., 14 лет, с синдромом Шегрена, выявленные по данным КТ при отсутствии клинической картины поражения органов дыхания

Fig. 4. Focal infiltrative changes in lungs of patient M., 14 years old, with Sjogren's syndrome, revealed on CT with no clinical signs of pulmonary involvement



Источник: Каледа М.И. и соавт., 2021.
Source: Kaleda M.I. et al., 2021.

Шегрена относят поражение плевры (плеврит, плевральный фиброз), паренхимы (диффузные альвеолярные геморрагии, ИПЛ, более специфическая для синдрома Шегрена кистозная болезнь легких), сосудов (ЛАГ, легочная эмболия, поражение сосудов в рамках криоглобулинемического васкулита), поражение дыхательных путей (бронхоэктазы, бронхолит, специфическое для данного заболевания поражение трахеобронхиальных желез наряду со слюнными и слезными с развитием сухого синдрома), а также вторичную патологию (инфекционные осложнения, лекарственное поражение, лимфомы) [48]. В основном поражение легких при фенотипе с дебютом в молодом возрасте характеризуется развитием неспецифической интерстициальной пневмонии, реже — лимфоцитарной интерстициальной пневмонии [48]. У детей поражение бронхолегочной системы в основном представлено плевритом и ИПЛ (рис. 4), описаны единичные случаи ЛАГ, лимфомы развиваются казуистически редко [22, 48]. В целом вне зависимости от возраста при синдроме Шегрена частота лимфоцитарной интерстициальной пневмонии составляет 17%, неспецифической интерстициальной пневмонии — варьирует в диапазоне 28–61% [63]. Особенностью синдрома Шегрена, в отличие от других СЗСТ, является наличие, как правило, инфильтративного процесса не только в интерстиции легких, но и во всей дыхательной системе с развитием, например, одновременно с ИПЛ бронхолита [62]. Наличие ИПЛ повышает риск летального исхода в течение первых 10 лет заболевания в 4 раза; основной причиной летальных исходов является присоединение инфекции [48, 62].

Клиническая картина при ИПЛ у детей с синдромом Шегрена, данные инструментальных методов обследования имеют большое сходство с аналогичными данными у детей с СКВ [64]. У пациентов с ИПЛ чаще выявляются Ro/La-антитела, антитела к рибонуклеопротеиду и положительный ревматоидный фактор. Они с большей вероятностью по сравнению с пациентами с синдромом Шегрена без поражения легких имеют признаки феномена Рейно, но реже — поражение почек и тромбоцитопению [64].

Несмотря на относительно низкую вероятность развития поражения легких у детей с синдромом Шегрена, в отношении таких больных необходимо проводить регулярный скрининг с контролем функций внешнего дыхания и выполнением высокоразрешающей КТ легких в случае выявления снижения функциональных легочных

тестов. Следует помнить, что при синдроме Шегрена симптомы, объективные признаки болезни и данные инструментального обследования слабо коррелируют между собой. В частности, известно, что до 75% взрослых с бессимптомным течением синдрома Шегрена имеют нарушение при исследовании функций внешнего дыхания [57]. У 14% пациентов выявляются изменения на рентгенограмме, наиболее часто — мелкие очаги в нижних долях легких, при этом только 26% этих пациентов имеют какую-либо симптоматику [57]. При выполнении КТ изменения со стороны легких (линейные уплотнения паренхимы и изменения бронхиол) обнаруживают у каждого третьего (34%) пациента, что указывает на высокую диагностическую ценность этого метода [57].

НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ЛЕГКИХ

С учетом того что поражение легких часто не имеет манифестного дебюта, при наличии факторов риска необходимо регулярное обследование таких пациентов, включающее подробный опрос о переносимости физической нагрузки, наличии конституциональных нарушений, физикальное обследование для выявления одышки, клинических признаков гипоксии (пальцы в виде «барабанных палочек», ногти в виде «часовых стекол», акроцианоз), выполнение функциональных тестов (оценка сатурации и ФЖЕЛ) в динамике [15, 17]. При подозрении на поражение легких требуется проведение высокоразрешающей КТ. Принимая во внимание большую актуальность поражения легких при юССД, в последние годы для динамического наблюдения этих пациентов предложен многокомпонентный «педиатрический» счет тяжести J4S (Juvenile Systemic Sclerosis Severity Score), который включает в т.ч. оценку поражения дыхательной системы [65]. Методы мониторинга ИПЛ у детей, как впервые выявленного, так и прогрессирующего, окончательно не определены. Недавно консенсусом европейских экспертов был предложен алгоритм курации ИПЛ, ассоциированного с ССД у взрослых [66], который может рассматриваться как удобный инструмент оценки, в т.ч. в педиатрической практике, и отчасти экстраполироваться на другие СЗСТ. Основные этапы алгоритма выявления и курации ИПЛ: 1) скрининг всех пациентов на наличие ИПЛ; 2) оценка тяжести поражения; 3) определение показаний к фармакотерапии; 4) выбор оптимального препарата или комбинации препаратов; 5) оценка прогрессирования ИПЛ; 6) эскалация терапии при необходимости [66]. Наряду с оценкой тяжести при выборе терапии нужно учитывать темпы прогрессирования как ИПЛ, так и заболевания в целом.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ДЕТЕЙ С СИСТЕМНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ЛЕГКИХ

Отдельных алгоритмов лечения ИПЛ, ассоциированных с СЗСТ, не разработано ни для взрослых, ни для детей. Поскольку при ИПЛ развиваются процессы воспаления и фиброобразования в разных пропорциях, влияние на воспалительный компонент, преобладающий в начале заболевания, оказывается эффективным в той или иной степени у большинства пациентов. Поэтому обычно лечение системного заболевания с поражением паренхимы

легких начинается с назначения глюкокортикостероидов (ГКС) [41, 48]. Чаще всего ГКС применяют для лечения поражения легких, включая ИПЛ, у детей с СКВ и ЮДМ/ПМ — заболеваниями с выраженным системным воспалением. Однако, как известно, при высокой противовоспалительной эффективности ГКС характеризуются широким спектром побочных действий, большинство из которых являются дозозависимыми и усугубляются при длительной терапии. В этой связи вместе с ГКС необходимо одновременно назначать базисную противовоспалительную терапию иммуносупрессантами, включая гидроксихлорохин, циклофосфамид, микофенолата мофетил [41, 48]. Такая комбинированная терапия при своевременном назначении может быть эффективна (с достижением минимальной активности болезни, стабилизации состояния и даже ремиссии) у значительной части пациентов [48]. Изучается целесообразность включения в схему лечения наиболее тяжелых пациентов с СЗСТ, в т.ч. с ИПЛ, генно-инженерных биологических препаратов. Наиболее перспективным представляется применение ритуксимаба — моноклональных антител к CD20 на поверхности В-клеток [41, 43, 50], хотя такие показания для этого препарата пока не зарегистрированы.

Прогрессирование легочного фиброза у больных с СЗСТ указывает на то, что иммунный ответ на повреждающие легочную ткань стимулы переходит в стадию прогрессирующего самоподдерживающегося фиброобразования. У таких пациентов следует назначать препараты с другими механизмами действия, в т.ч. прицельно влияющие на процессы фиброобразования. Имеющиеся в настоящее время антифиброзные препараты для лечения медленно прогрессирующих вариантов идиопатического легочного фиброза эффективно замедляли прогрессирование болезни и при хронических интерстициальных пневмониях другой природы, в т.ч. и при ИПЛ, ассоциированных с СЗСТ [67, 68]. Среди антифиброзных препаратов наибольшее внедрение в практику получили пирфенидон и нинтеданиб [68]. Оба препарата доказали свою эффективность при лечении идиопатического легочного фиброза, а нинтеданиб зарегистрирован в России не только по этим показаниям, но и для лечения ИПЛ при ССД. Как уже отмечалось выше, прогрессирующие фиброзирующие процессы в легких могут развиваться и у детей, критически ухудшая прогноз для жизни. Пластичность фиброобразования в настоящее время интенсивно изучается. Ожидается, что удастся добиться новых возможностей для терапевтического воздействия на ювенильный легочный фиброз [69, 70]. Пока же у детей с ИПЛ, ассоциированными с СЗСТ, большинство лекарственных препаратов назначается эмпирически, поскольку специальных клинических исследований не проводилось [70]. Однако ежегодно публикуются результаты успешного применения новых препаратов, ранее подтвердивших свою эффективность у взрослых [70, 71]. В 2020 г. стартовало рандомизированное клиническое исследование по применению нинтеданиба у детей и подростков [72].

В качестве симптоматической терапии при поражении легких используют оксигенотерапию, препараты, направленные на коррекцию ацидоза, антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, инотропные препараты [70, 73]. При наличии подтвержденной ЛАГ применя-

ется ЛАГ-специфическая терапия, включающая антагонисты кальция, простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина 1, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа. Отдельно специальных схем подобной терапии для СЗСТ не разработано, применение этих препаратов в России основано на клинических рекомендациях «Легочная гипертензия у детей» [73].

ПРОГНОЗ

У детей с СЗСТ прогноз поражения легких изучен недостаточно. Наличие ИПЛ при СЗСТ оказывает серьезное влияние на здоровье ребенка, нарушает физический рост и развитие, усложняет социализацию, получение образования и психологическое созревание. В целом у детей, как и у взрослых, поражение легких при СЗСТ всегда ухудшает прогноз для жизни и является одной из основных причин смерти, особенно в случае развития геморрагического альвеолита при СКВ и ЮДМ [2, 22, 48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с низкой распространенностью и гетерогенностью клинических проявлений исследование поражений легких у детей с СЗСТ представляет сложную задачу. До настоящего времени многие аспекты этой проблемы изучали главным образом у взрослых больных, экстраполируя полученные результаты на детей. В настоящее время отсутствуют однозначные и согласованные представления о патогенезе ИПЛ у детей с СЗСТ. Этим обусловлены трудности предотвращения прогрессирования и формирования стойких повреждений легких. Однако за последнее десятилетие накоплены обширные знания о факторах риска, особенностях клинической картины и прогнозе при поражении легких при СЗСТ. Не вызывает сомнений необходимость своевременной диагностики вовлечения легких в патологический процесс. В случае раннего обнаружения поражений легких вероятность достижения контроля над заболеванием существенно выше при условии динамического наблюдения и оперативного решения вопросов коррекции лекарственной терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

М.И. Каледа

<https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

С.О. Салугина

<http://orcid.org/0000-0003-3689-431X>

Е.С. Фёдоров

<http://orcid.org/000-0002-2282-1745>

Л.П. Ананьева

<http://orcid.org/0000-0002-3248-6426>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Rheumatology. Russian clinical guidelines. Nasonov EL, ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (In Russ).]
2. Ha YJ, Lee YJ, Kang EH. Lung Involvements in Rheumatic Diseases: Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6930297. doi: 10.1155/2018/6930297
3. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR, eds. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016.
4. Shiff NJ, Lix LM, Joseph L, et al. The prevalence of systemic autoimmune rheumatic diseases in Canadian pediatric populations: administrative database estimates. *Rheumatol Int.* 2015;35(3): 569–573. doi: 10.1007/s00296-014-3136-6
5. Denardo BA, Tucker LB, Miller LC, et al. Demography of a regional pediatric rheumatology patient population. Affiliated Children's Arthritis Centers of New England. *J Rheumatol.* 1994;21(8):1553–1561.
6. Patra PK, Kumar M. Clinico-epidemiological profile of pediatric rheumatology disorders in Eastern India. *J Nat Sci Biol Med.* 2018; 9(1):19–22. doi: 10.4103/jnsbm.JNSBM_80_17
7. Rosenberg AM. Longitudinal analysis of a pediatric rheumatology clinic population. *J Rheumatol.* 2005;32(10):1992–2001.
8. Dell SD, Schneider R. Chapter 57: Pulmonary involvement in the systemic inflammatory diseases of childhood. In: *Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children.* Wilmott RW, Kendig EL, Boat TF, et al., eds. USA: Saunders Elsevier; 2012. pp. 822–847.
9. Okong'o LO, Scott C. The spectrum of paediatric rheumatic diseases in two tertiary centres in Cape Town, South Africa. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12(Suppl 1):155. doi: 10.1186/1546-0096-12-S1-P155
10. Furia FF, Godfrey E, Mwamanenge N, et al. Spectrum of paediatric rheumatic disorders at a tertiary hospital in Tanzania. *Pediatr Rheumatol.* 2020;18:30. doi: 10.1186/s12969-020-0418-2
11. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet.* 2012;380(9842):689–698. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61079-4
12. Jee AS, Adelstein S, Bleasel J, et al. Role of Autoantibodies in the Diagnosis of Connective-Tissue Disease ILD (CTD-ILD) and Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features (IPAF). *J Clin Med.* 2017;6(5):51. doi: 10.3390/jcm6050051
13. Nathan N, Corvol H, Amselem S, Clement A. Biomarkers in Interstitial lung diseases. *Paediatr Respir Rev.* 2015;16(4): 219–224. doi: 10.1016/j.prrv.2015.05.002
14. Glasser SW, Hardie WD, Hagood JS. Pathogenesis of Interstitial Lung Disease in Children and Adults. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2010;23(1):9–14. doi: 10.1089/ped.2010.0004
15. Myler HA, West JL. Heparanase and platelet factor-4 induce smooth muscle cell proliferation and migration via bFGF release from the ECM. *J Biochem.* 2002;131(6):913–922. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a003182
16. Nicholson AG, Kim H, Corrin B, et al. The value of classifying interstitial pneumonitis in childhood according to defined histological patterns. *Histopathology.* 1998;33(3):203–211. doi: 10.1046/j.1365-2559.1998.00488.x
17. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А. Педиатрические интерстициальные заболевания легких: дети не маленькие взрослые // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2015. — Т. 94. — № 4. — С. 171–176. [Boytsova EV, Ovsyannikov DU, Belyashova MA. Pediatric interstitial lung disease: children patients are not little adults. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2015;94(4):171–176. (In Russ).]
18. Rovira E, Cuadras A, Aguilar X, et al. Asthma, respiratory symptoms and lung function in children living near a petrochemical site. *Environ Res.* 2014;133:156–163. doi: 10.1016/j.envres.2014.05.022
19. Cottin V. Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: A review. *Respirology.* 2016;21(2): 245–258. doi: 10.1111/resp.12588
20. Kumar A, Khan U, Shrestha B, et al. Interstitial lung disease as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Nepal Health Res Counc.* 2013;11(23):83–85. doi: 10.33314/jnhrc.v0i0.358
21. Çiftçi E, Yalçınkaya F, İnce E, et al. Pulmonary involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a report of five cases. *Rheumatology.* 2004;43(5):587–591. doi: 10.1093/rheumatology/keh120
22. Tarvin SE, O'Neil RM. Systemic Lupus Erythematosus, Sjogren Syndrome and Mixed Connective Tissue Disease in Children and Adolescents. *Pediatr Rheumatol North Am.* 2018;65(4):711–738. doi: 10.1016/j.pcl.2018.04.001
23. El-Shahawy EE-D, Morsy AF, Algoubashy AA, et al. Pleuropulmonary manifestations in juvenile onset systemic lupus erythematosus: assessment by pulmonary function tests and multidetector computed tomography. *Egyptian Rheumatologist.* 2011;33(4): 163–169. doi: 10.1016/j.ejr.2011.06.001
24. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(3):376–394. doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST
25. Bush A, Cunningham S, de Blic J, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax.* 2015;70(11):1078–1084. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349
26. Koh DM, Hansell DM. Computed tomography of diffuse interstitial lung disease in children. *Clin Radiol.* 2000;55(9):659–667. doi: 10.1053/crad.2000.0490
27. Guillerman RP. Imaging of Childhood Interstitial Lung Disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2010;23(1):43–68. doi: 10.1089/ped.2010.0010
28. Panigada S, Ravelli A, Silvestri M, et al. HRCT and pulmonary function tests in monitoring of lung involvement in juvenile systemic sclerosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(12):1226–1234. doi: 10.1002/ppul.21141
29. Valeur NS, Stevens AM, Ferguson MR, et al. Multimodality thoracic imaging of juvenile systemic sclerosis: emphasis on clinical correlation and high resolution CT of pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 2015;204(2):408–422. doi: 10.2214/AJR.14.12461
30. Martini G, Foeldvari I, Russo R, et al. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3971–3978. doi: 10.1002/art.222073
31. Martini G, Vittadello F, Kasapçopur O, et al. Factors affecting survival in juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(2):119–122. doi: 10.1093/rheumatology/ken388
32. Misra R, Singh G, Aggarwal P, Aggarwal A. Juvenile onset systemic sclerosis: a single center experience of 23 cases from Asia. *Clin Rheumatol.* 2007;26(8):1259–1262. doi: 10.1007/s10067-006-0483-z
33. Adrovic A, Şahin S, Barut K, Kasapçopur Ö. Juvenile Scleroderma: A Referral Center Experience. *Arch Rheumatol.* 2018;33(3): 344–351. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2018.6578
34. Foeldvari I, Tyndall A, Zulian F, et al. Juvenile and young adult-onset systemic sclerosis share the same organ involvement in adulthood: data from the EUSTAR database. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(10):1832–1837. doi: 10.1093/rheumatology/kes144
35. Russo RA, Katsicas MM. Clinical characteristics of children with Juvenile Systemic Sclerosis: follow-up of 23 patients in a single tertiary center. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2007;5:6. doi: 10.1186/1546-0096-5-6
36. Baildam EM, Ennis H, Foster HE, et al. Influence of childhood scleroderma on physical function and quality of life. *J Rheumatol.* 2011; 38(1):167–173. doi: 10.3899/jrheum.100447
37. Guillot L, Flamein F, Thouvenin G, et al. BAL fluid surfactant protein C level is related to parenchymal lung disease in children with Sarcoidosis. *Chest.* 2011;140(4):1104–1105. doi: 10.1378/chest.11-0681
38. Kilinc AA, Arslan A, Yildiz M, et al. Serum KL-6 level as a biomarker of interstitial lung disease in childhood connective tissue diseases: a pilot study. *Rheumatol Int.* 2020;40(10):1701–1706. doi: 10.1007/s00296-019-04485-4
39. Kishaba T, McGill R, Nei Y, et al. Clinical characteristics of dermatomyositis/polymyositis associated interstitial lung disease according to the autoantibody. *J Med Invest.* 2018;65(3.4):251–257. doi: 10.2152/jmi.65.251
40. Morgenthau AS, Padilla ML. Spectrum of fibrosing diffuse parenchymal lung disease. *Mt Sinai J Med.* 2009;76(1):2-23. doi: 10.1002/msj.20087

41. Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2013;143(3):814–824. doi: 10.1378/chest.12-0741
42. Sanner H, Aaløkken TM, Gran JT, et al. Pulmonary outcome in juvenile dermatomyositis: a case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):86–91. doi: 10.1136/ard.2010.131433
43. Wu Q, Wedderburn LR, McCann LJ. Juvenile dermatomyositis: Latest advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(4):535–557. doi: 10.1016/j.berh.2017.12.003
44. Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, et al. Prognostic Factors for Myositis-Associated Interstitial Lung Disease. *PLoS One*. 2014;9(6):e98824. doi: 10.1371/journal.pone.0098824
45. Bai Y, Tao XN. Research progress on amyopathic dermatomyositis associated with interstitial lung disease. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(1):111–113. doi: 10.1097/CM9.0000000000000574
46. Ye Y, Fu Q, Wang R, et al. Serum KL-6 level is a prognostic marker in patients with anti- MDA5 antibody-positive dermatomyositis associated with interstitial lung disease. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(8):e22978. doi.org/10.1002/jcla.22978
47. Fathi M, Lundberg IE, Tornling G. Pulmonary complications of polymyositis and dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007 Aug;28(4):451–8. doi: 10.1055/s-2007-985666
48. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*. 9th ed. Wallace DJ, Hahn BH, eds. Elsevier; 2019. 816 p. doi: 10.1016/C2015-0-06776-4
49. Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, et al. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus*. 2009;18(12):1053–1060. doi: 10.1177/0961203309106601
50. Groot N, Graeff ND, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(11):1788–1796. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210960
51. Ключкина Н.Г., Асеева Е.А., Никонорова Н.О. Поражение легких при системной красной волчанке: хорошо известные факты и нерешенные вопросы // *Научно-практическая ревматология*. — 2016. — Т. 54. — № 5. — С. 578–589. [Klyukvina NG, Aseeva EA, Nikonorova NO. Lung involvement in systemic lupus erythematosus: well-known facts and unsolved issues. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):578–589. (In Russ).] doi: 10.14412/1995-4484-2016-578-589
52. Wallace B, Vummidi D, Khanna D. Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2016; 28(3):236–245. doi: 10.1097/BOR.0000000000000270
53. Alperin JM, Ortiz-Fernández L, Sawalha AH. Monogenic Lupus: A Developing Paradigm of Disease. *Front Immunol*. 2018;9:2496. doi: 10.3389/fimmu.2018.02496
54. Mina R, Brunner HI. Update on differences between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(4):218. doi: 10.1186/ar4256
55. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr*. 2008;152(4):550–556. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.09.019
56. *Sjögren's syndrome*. Wan-Fai NG, ed. Glasgow, UK: Oxford University Press; 2016. 126 p.
57. Tomiita M, Saito K, Kohno Y, et al. The clinical features of Sjögren's syndrome in Japanese children. *Acta Paediatr Jpn*. 1997;39(2):268–272. doi: 10.1111/j.1442-200x.1997.tb03597.x
58. Singer NG, Tomanova-Soltys I, Lowe R. Sjögren's syndrome in childhood. *Curr Rheumatol Rep*. 2008;10(2):147–155. doi: 10.1007/s11926-008-0026-5
59. Yokogawa N, Lieberman SM, Sherry DD, Vivino FB. Features of childhood Sjögren's syndrome in comparison to adult Sjögren's syndrome: considerations in establishing child-specific diagnostic criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2):343–351.
60. Virdee S., Greenan-Barrett J., Ciurtin C. A systematic review of primary Sjögren's syndrome in male and paediatric populations. *Clin Rheumatol*. 2017;36(10):2225–2236. doi: 10.1007/s10067-017-3745-z
61. Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak IH, et al. Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatol Int*. 2010;30(10):1317–1324. doi: 10.1007/s00296-009-1152-8
62. Palm O, Garen T, Berge Enger T, et al. Clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality: a retrospective study based on registry data. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):173–179. doi: 10.1093/rheumatology/kes311
63. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest*. 2006;130(5):1489–1495. doi: 10.1378/chest.130.5.1489
64. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Font J. The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36(4):246–255. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.08.007
65. La Torre F, Martini G, Russo R, et al. A preliminary disease severity score for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):4143–4150. doi: 10.1002/art.34652
66. Hoffmann-Vold A-M, Maher TM, Philpot EE, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statement. *Lancet*. 2020;2(2):E71–E83. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30144-4
67. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518–2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076
68. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718–1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681
69. Glasser SW, Hagood JS, Wong S, et al. Mechanisms of Lung Fibrosis Resolution. *Am J Pathol*. 2016;186(5):1066–1077. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.01.018
70. Ferraro VA, Zanconato S, Zamunaro A, Carraro S. Children's Interstitial and Diffuse Lung Diseases (ChILD) in 2020. *Children (Basel)*. 2020;7(12):280. doi: 10.3390/children7120280
71. Deterding RR, DeBoer EM, Cidon MJ, et al. Approaching Clinical Trials in Childhood Interstitial Lung Disease and Pediatric Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(10):1219–1227. doi: 10.1164/rccm.201903-0544Cl
72. Boehringer Ingelheim. *A Study to Find Out How Nintedanib is Taken up in the Body and How Well it is Tolerated in Children and Adolescents With Interstitial Lung Disease (ILD)*. April 9, 2021. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093024>. Accessed on April 14, 2021.
73. Легочная гипертензия у детей: клинические рекомендации. 2017. [Legochnaya gipertenziya u detei: Clinical guidelines. 2017. (In Russ).] Доступно по: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-legochnaya-gipertenziya-u-detei-utv-minzdravom-rossii>. Ссылка активна на 14.04.2021.