

ОБЗОРЫ

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

O. Kaloudi, S. Alari, M. Matucci-Cerinic

Department of Medicine, Div. Rheumatology, University of Florence, Italy

Департамент медицины, Отдел ревматологии, Университет г. Флоренции, Италия

Поражение легких является основной причиной смерти больных системной склеродермией (ССД) [1]. Эта патология встречается как у больных с диффузной (дССД), так и с лимитированной (лССД) формами заболевания. При исследовании аутопсийного материала интерстициальный фиброз в базальных отделах легких обнаруживается приблизительно в 75% случаев [2]. Первое описание характерного для ССД интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) основывалось на результатах аутопсий и указывало на то, что первичными гистологическими изменениями являются интерстициальный фиброз с сотовой деформацией структуры легких [3]. Временная и причинно-следственная взаимосвязь факторов, участвующих в развитии ИЗЛ, до конца не ясна. Воспалительный процесс в альвеолах, утолщение мембраны и/или структурные изменения микроциркуляторного русла, по-видимому, являются отличительными чертами склеродермического процесса в легких и в случае прогрессирования болезни приводят к развитию ИЗЛ и легочной артериальной гипертензии.

Гистологическая картина

В состав интерстициальной ткани входят стенки альвеол (в том числе эпителий и капилляры), септы, а также периваскулярная, перилимфоидная и перибронхиальная соединительная ткань. Классификация и диагностические критерии интерстициальных идиопатических пневмоний в последнее время пересмотрены и на настоящий момент включают 6 отдельных подгрупп: банальная интерстициальная пневмония (usual interstitial pneumonia, UIP), неспецифическая интерстициальная пневмония (non specific interstitial pneumonia, NSPI), десквамативная интерстициальная пневмония, острая интерстициальная пневмония, криптогенная интерстициальная пневмония, лимфоидная интерстициальная пневмония [4]. Наиболее частыми причинами ИЗЛ, ассоциированного с ССД, являются UIP и NSPI [5,6]. NSPI характеризуется воспалением и фиброзом различной степени выраженности, в ряде случаев преобладает воспалительный компонент, однако в подавляющем большинстве доминируют первичные фиброзные изменения [4]. NSPI у больных ССД встречается

чаще, чем UIP [7,8], и отличается вариабельностью воспалительных изменений в тканях, в то время как гистологическая картина UIP более однородна и характеризуется отсутствием фокусов фибробластов и сотовой деформацией [9]. При развитии NSPI больные имеют лучший прогноз по сравнению с UIP [5]. Важно отметить трудность дифференциальной диагностики NSPI в стадии фиброза от UIP, так как оба гистологических типа могут быть обнаружены в различных биоптатах одного и того же больного, даже при исследовании нескольких биопсий в пределах одной доли легкого [6]. D.Bouros и соавт. [8], изучив биоптаты легких, полученные хирургическим путем у 80 больных ССД, установили следующее распределение гистологических типов: в 62 случаях была обнаружена NSPI, в 6 — UIP, в 6 — неклассифицируемый фиброз как конечная стадия процесса, в 4 — бронхиолит и в 1 — организующая пневмония.

Клинические проявления

Одышка при физической нагрузке, гипоксемия и непродуктивный кашель — наиболее частые проявления легочного фиброза, в том числе и у больных без рентгенологических признаков патологии легких. Кровохарканье, воспаление дыхательных путей и легочной ткани также могут наблюдаться в далеко зашедших стадиях. При аускультации определяется характерная звонкая двусторонняя крепитация. Тахикардия и тахипноэ в покое существенно утяжеляют состояние больного. Ряд физикальных данных может отражать наличие легочной гипертензии: акцент 2 тона над легочной артерией, появление 3 тона (ритм голопа), шумы недостаточности клапана легочной артерии и трикуспидального клапана, расширение яремных вен, увеличение печени и отеки на ногах.

ВЕРИФИКАЦИЯ ДИАГНОЗА

Рентгенография органов грудной клетки

Рентгенография органов грудной клетки недостаточно чувствительна для выявления ранних стадий фиброзирующего альвеолита, однако позволяет определить объем легких, распределение инфильтратов, вовлечение плевры и лимфаденопатию. Около 10% больных с клинической симптоматикой поражения легких имеют нормальную рентгеноло-

гическую картину. В то же время рекомендуется выполнение рентгенографии у всех больных на первых этапах обследования для исключения злокачественных новообразований, инфекционного процесса или аспирации.

Функциональные тесты

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) у больных ССД определяются рестриктивные нарушения в виде уменьшения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности для окиси углерода CO (DLCO) [10]. Более выраженные рестриктивные нарушения коррелируют с легочным фиброзом, одышкой, низкой частотой обнаружения антицентромерных антител и наличием антитопоизомеразных антител (anti-Scl-70) [11]. A. U. Wells и соавт. установили, что DLCO является наиболее точным показателем распространенности ИЗЛ; в этой работе в качестве золотого стандарта использовалась компьютерная томография (КТ) легких [12]. Снижение DLCO может также указывать на легочную гипертензию [13]. M. De Santis и соавт. обнаружили снижение DLCO у 90% больных ССД, в ряде случаев изолированное, без соответствующих изменений показателя ФЖЕЛ. Клинически значимое рестриктивное заболевание легких было документировано только у 16% пациентов из этой когорты (в том числе у 50% больных с диффузным поражением кожи), в 12% случаев определялись умеренно выраженные изменения (в группе дССД они составляли 41,7%) [14]. Исследование ФВД является обязательным методом обследования больного ССД, так как рентгенография органов грудной клетки или клинические симптомы не позволяют рано диагностировать поражение легких. С момента постановки диагноза ССД измерение ФВД должно выполняться регулярно на протяжении ближайших 5 лет; среди больных, со значениями ФЖЕЛ <55% от должного, эти нарушения выявлялись на протяжении 5 лет от развития первого симптома ССД в 62% случаев [15]. Это согласуется с данными о раннем появлении нарушений ФЖЕЛ как наиболее важном факторе риска развития конечной стадии ИЗЛ. Таким образом, на протяжении первых 5 лет заболевания показатели ФВД должны тщательно исследоваться каждые 6 мес. до тех пор, пока не будет достигнута стабилизация функции легких.

Компьютерная томография (КТ)

КТ органов грудной клетки является неинвазивным методом и в настоящее время признана золотым стандартом в постановке диагноза ИЗЛ при ССД [17]. КТ обладает высокой чувствительностью и позволяет прогнозировать гистологические изменения поражения легочной паренхимы у больных с идиопатическим легочным фиброзом. Этот метод дает возможность детально визуализировать паренхиму легких, что повышает его значимость в диагностике фиброзирующего альвеолита,

обеспечивая неинвазивную альтернативу открытой биопсии легких. Изменения по типу «матового стекла» свидетельствуют о наличии альвеолита, со временем приводящего к развитию легочного фиброза и сотовой деформации легких [18]. Изменения на КТ в рамках ИЗЛ обнаруживаются у более чем 85% больных ССД [19]. В случае выявления патологических изменений на рентгенограммах органов грудной клетки, КТ позволяет с высокой чувствительностью установить распространенность и/или тяжесть интерстициального поражения [20]. У больных с легочным фиброзом клеточный состав в бронхоальвеолярных смывах из разных отделов легких варьирует, и КТ, по-видимому, имеет важное значение в определении областей легких с различной воспалительной активностью [21]. Типичными интерстициальными изменениями, определяемыми на КТ, являются утолщение междольковых септ, субплевральные кисты и сотовая деформация структуры легких. Дополнительные изменения включают субплевральные микроузелки, расширение мелких дыхательных путей (бронхоэктазы и бронхиолоэктазы) и изменения по типу «матового стекла» [20,22]. Изменения по типу «матового стекла» на КТ коррелируют с наличием воспаления альвеол и сниженным DLCO [23]. S. R. Desai и соавт. при сравнительном изучении КТ данных у больных ССД с результатами, полученными при идиопатических NSPI и легочном фиброзе, установили ряд отличий КТ картины при склеродермическом поражении легких. У больных ССД фиброз не столь грубый и относительная доля «матового стекла» больше, чем у больных с идиопатическим легочным фиброзом. КТ черты поражения легких при ССД имеют определенное сходство с изменениями, обнаруживаемыми при NSPI, и согласуются с данными последних работ о том, что NSPI наиболее часто выявляется при гистологическом исследовании биоптатов легких у больных ССД [24]. КТ необходимо использовать при проведении научных исследований, касающихся патологии легких при ССД, с целью качественной (норма /«матовое стекло»/ фиброз) или полуколичественной (система Wells' or Warrick's) оценки наблюдаемых изменений.

Радионуклеидное сканирование легких с технецием ^{99m} диэтилен-триамин-пентацетатом (ДТПА)

Клиренс вдыхаемого ^{99m}T-ДТПА является индексом проницаемости легочного эпителия [25]. Увеличение клиренса ^{99m}T-ДТПА может быть чувствительным маркером воспаления [26], а нормальный клиренс, в свою очередь, позволяет исключить воспаление [27]. Исследование ^{99m}T-ДТПА в гетерогенной группе больных с идиопатическим легочным фиброзом показало, что нормальный ^{99m}T-ДТПА клиренс ассоциируется с благоприятным прогнозом [28]. У больных с изолированным снижением DLCO обнаружение ускоренного клиренса ^{99m}T-ДТПА позволяет отличить начальные стадии

фиброзирующего альвеолита от изолированного поражения сосудов легких [29]. Нами проведено исследование возможной взаимосвязи ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) с патологией сосудов легких у 20 больных ССД, включавшее оценку перфузии, вентиляции, легочного клиренса по ^{99m}Tc -DTPA и показатели ФВД. Статистически достоверной связи между уровнями АПФ и поражением легких установлено не было, однако концентрация антигена фактора фон Виллебранда коррелировала с параметрами сосудистого повреждения легких [30]. В одном из недавно опубликованных исследований было показано, что клиренс ингалируемого ^{99m}Tc -DTPA не имеет значения для оценки прогноза идиопатического легочного фиброза [31]. Основываясь на этих данных, исследование с ^{99m}Tc -DTPA может быть рекомендовано для больных с изолированным снижением диффузионной способности легких и нормальными показателями ФЖЕЛ, а также как дополнение к КТ с целью дифференциальной диагностики сосудистого поражения и ранних стадий фиброзирующего альвеолита.

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ)

У больных ССД с поражением легких в БАЛ увеличено содержание различных типов клеток, включая альвеолярные макрофаги, CD8 Т клетки, тучные клетки, базофилы, эозинофилы и нейтрофилы. При идиопатическом легочном фиброзе было показано, что более высокий процент лимфоцитов и нейтрофилов позволяет выделить группу больных с потенциально хорошим ответом на иммуносупрессивную терапию [32]. В 1990г. R.M Silver и соавт. опубликовали данные об использовании БАЛ у больных ССД с целью оценки воспаления в альвеолах легких (альвеолита) и его ассоциации с изменением функции легких в процессе проспективного наблюдения [33]. Ими установлена связь между наличием альвеолита и последующим снижением ФЖЕЛ. Более поздняя работа подтвердила эти данные, доказав возможность использования цитологических признаков активного альвеолита как прогностически неблагоприятного фактора в плане дальнейшего снижения ФЖЕЛ [32,34]. A.U.Wells и соавт. отметили тесную прямую корреляцию между распространенностью процесса на КТ и процентом нейтрофилов и эозинофилов в БАЛ, что свидетельствует о взаимосвязи между выраженностью рентгенологических изменений на КТ и интенсивностью альвеолита [22]. Сравнительное изучение значения 2-х методов: КТ и БАЛ — для диагностики альвеолита показало, что около 50% больных ССД с нормальными КТ данными имеют изменение клеточного состава при БАЛ [18]. В недавнем исследовании было проведено сопоставление этих методов при изучении изменений в одной доле легкого [35]. Результаты этой работы указывают на то, что БАЛ с подсчетом клеток и посевом как минимум из 2-х сегментов легких следует проводить как дополнение к КТ для диа-

гностики альвеолита у больных ССД, так как одна КТ не позволяет достоверно определить все участки воспаления, а также выявить сопутствующий инфекционный процесс. На основании данных БАЛ уточняется характер инфекционного процесса и различные типы альвеолита, что имеет значение для оценки темпов прогрессирования ИЗЛ при ССД. Таким образом, у больных с альвеолитом БАЛ имеет большое значение в определении прогноза и выбора терапевтической тактики.

Для диагностики воспалительного процесса в альвеолярной стенке БАЛ необходимо выполнять так рано, как только возможно, даже при нормальных показателях DLCO и КТ. Иммуносупрессивная терапия показана во всех случаях положительного цитологического результата при исследовании БАЛ.

Торакоскопическая биопсия легких

Несмотря на то, что торакоскопическая биопсия легких считается золотым стандартом в диагностике фиброзирующего альвеолита, ее значение неоднозначно. Оба типа гистологических изменений: NSPI и UIP, могут быть обнаружены в различных биоптатах у одного и того же больного и даже в одной и той же доле легкого [36]. Кроме того, существует значительное расхождение даже между экспертами-морфологами в оценке этих изменений [9]. Основываясь на этих фактах, торакоскопическая биопсия легких может быть рекомендована в случаях, когда диагноз остается затруднительным даже после получения клинических, физикальных, рентгенологических и бронхоскопических данных.

Лабораторные маркеры поражения легких

KL-6 — гликопротеин, экспрессирующийся преимущественно на альвеолоцитах II типа и дыхательном бронхиальном эпителии [37,38]. Концентрация KL-6 повышена в сыворотках больных с ИЗЛ [38]. Недавно опубликованы данные о повышении уровня KL-6 у больных с легочным фиброзом по сравнению с больными без поражения легких [39]. Более того, увеличение сывороточного уровня KL-6 ассоциируется с наличием и распространенностью легочного фиброза по данным КТ и имеет обратную взаимосвязь с ФЖЕЛ, DLCO и ответом на терапию [40].

Сурфактантные протеины (СП) относятся к подгруппе коллектина суперсемейства лектина СС-типа [41] и продуцируются альвеолярными пневмоцитами II типа [42]. Повышенная концентрация СП определяется у больных с ИЗЛ, включая идиопатическую интерстициальную пневмонию и пневмонию при ССД [43,44]. В недавнем исследовании было показано, что СП являются более чувствительным маркером легочного фиброза при ССД, чем KL-6. Однако KL-6 обладает более высокой специфичностью [45]. Сывороточные уровни ряда хемокинов также коррелируют с легочным фиброзом и обладают большей чувствительностью в определении активности фиброзного процесса по срав-

нению с KL-6 или СП при ССД [46]. Дополнение инструментального обследования определением лабораторных маркеров повышает качество диагностики и мониторинга активности легочно-го фиброза при ССД.

Исследование оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе из верхних и нижних отделов респираторного тракта широко используется при различных заболеваниях [47]. В некоторых исследованиях показано увеличение концентрации выдыхаемого NO у больных ССД с ИЗЛ [48–50]. Низкие значения выдыхаемого NO обнаружены у больных ССД с изолированной легочной гипертензией [48], в то время как повышенные уровни определяются при ИЗЛ [49]. В то же время, по данным Y.P.Moodley и соавт., концентрация NO не увеличена у больных ССД с развернутой картиной ИЗЛ и легочной гипертензией, но оказывается значительно более высокой у больных ССД без клинически явного ИЗЛ. Этот факт может свидетельствовать о наличии субклинически протекающего воспаления в группе больных с повышенными уровнями выдыхаемого NO. Нарушения цитологического состава бронхоальвеолярных смывов при ССД без ИЗЛ подтверждает это предположение. Следовательно, определение концентрации выдыхаемого NO может рассматриваться как чувствительный неинвазивный метод выявления ранних стадий поражения легких [51].

Заключение

ИЗЛ является частым осложнением ССД, приводящим к снижению качества жизни и ассоциирующимся с плохим прогнозом, что делает особенно актуальной раннюю диагностику поражения легких у больных ССД. В настоящее время КТ легких, исследование ФВД, сцинтиграфия легких с ^{99m}T-DTPA и кардиальным эхо-Допплером имеют основное значение в диагностике и динамической оценке состояния легочного интерстиция и микроциркуляции. Применение БАЛ и катетеризации легких ограничивается инвазивностью этих методов и недостаточной воспроизводимостью результатов.

Клиническое течение ИЗЛ вариабельно и требует адекватной оценки в момент диагностики и последующего систематического мониторинга (схема). Необходимые базовые исследования включают ФВД и рентгенографию органов грудной клетки. Мониторирование показателей ФВД в динамике, особенно в первые 5 лет после постановки диагноза, является основополагающим для раннего выявления ИЗЛ. КТ органов грудной клетки следует дополнительно назначать в случаях выявления

Схема АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ ССД

Первый этап (показатели, необходимые для использования во всех исследованиях)

- Одышка: качественная оценка (да/нет) или полуколичественная оценка (NYHA функциональный класс)
- Легочные функциональные тесты: ФЖЕЛ, DLCO, DLCO/VA. Нарушенные/нормальные (снижение на 80% от должного)
- Рентгенография органов грудной клетки: фиброз (есть/нет)
- Курение в анамнезе: периодически/в прошлом/в настоящее время или число пачка-год

Второй этап (показатели, необходимые для использования в специальных исследованиях легочной патологии)

- Компьютерная томография: качественная оценка (норма/матовое стекло/фиброз) или полуколичественная (системы Wells' или Warrick's)
- Бронхоальвеолярный лаваж: общее число клеток и процентное соотношение отдельных типов клеток

Третий этап (показатели, в настоящее время не используемые широко, однако перспективные для применения в будущем)

- KL-6 и сурфактантные протеины
- Оксид азота в выдыхаемом воздухе
- Торакоскопическая биопсия легких: определение специфических гистологических черт NSIP или UIP.

нарушений ФВД в момент постановки диагноза или снижения этих показателей в процессе динамического наблюдения. БАЛ необходимо проводить как можно раньше, даже при отсутствии изменений DLCO и КТ, с целью ранней диагностики ИЗЛ. DTPA сканирование может оказать помощь в интерпретации патологии легких у больных с изолированным снижением диффузионной способности. В отдельных случаях, когда диагноз остается сомнительным даже после получения данных клинического, физикального, рентгенологического и бронхоскопического обследования, может быть рекомендована биопсия легких.

В заключение следует подчеркнуть, что необходимо начинать терапию ССД как можно раньше, до развития органного повреждения, и выделять группы пациентов с быстрым прогрессированием заболевания (диффузная форма ССД) для раннего начала агрессивной терапии.

Перевод Т.А Невской

ЛИТЕРАТУРА

1. Steen V.D., Conte C., Owens G.R., Medsger T.A. Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37, 1283-1289
2. D'Angelo W.A., Fries J.F., Masi A.T., Shulman L.E. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): a study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am. J. Med.*, 1969, 46, 428-440
3. Rossi G.A., Bitterman P.B., Ferrans V.J., Crystal R.G. Evidence for chronic inflammation as a component of the interstitial lung disease associated with progressive systemic sclerosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1985, 131, 612-617
4. American Thoracic Society; International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 165, 281
5. Andrew G. Nicholson A.G., Colby T.V. et al. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenetic fibrosing alveolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 162, 2213-2217
6. Flaherty K.R., Towses G.B., Travis W.D. et al. Clinical significance of histologic classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.*, 2002, 19, 275-283
7. Kim D.S., Yoo B., Lee J.S. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is non specific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.*, 2002, 19, 121-127
8. Bouros D., Wells A.U., Nicholson A.G. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2002, 165, 1581-1586
9. Travis W.D., King T.E. Jr, Bateman E.D. et al.. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2002, 165, 277-304
10. Guttadauria M., Ellman H., Emmanuel G. Pulmonary function in scleroderma. *Arthr. Rheum.*, 1977, 20, 1071-1079
11. Jacobsen S., Halberg P., Ullman S. A longitudinal study of pulmonary function in Danish patients with systemic sclerosis. *Clin. Rheumatol.*, 1997, 16, 384-390
12. Wells A.U., Hansell D.M., Rubens M.B. et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extend of disease in computered tomography. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40, 1229-1236
13. Steen V.D., Medsger T.A. Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48, 516-522
14. De Santis M., Borsello S., La Torre G. et al. Functional, radiological and biological markers of alveolitis and infections of the lower respiratory tract in patients with systemic sclerosis. *Respir. Res.*, 2005, 10, 1186/1465-9921-6-96
15. Steen V.D., Medsger T.A., Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 2437-2444
16. Morgan C., Knight C., Lunt M. et al. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003, 62, 146-150
17. Warrick J.H., Bhalla M., Schabel S.I., Silver R.M. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J. Rheumatol.*, 1991, 18, 1520-1528
18. Remy -Jardin M., Remy J., Wallaert B. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary tests and broncho-alveolar lavage. *Radiology*, 1993, 188, 499-506
19. Ooi G.C., Mok M.Y., Tsang K.W. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Acta Radiol.*, 2003, 44, 258-264
20. Pignone A., Matucci Cerinic M., Lombardi A. et al. Higher resolution computed tomography in systemic sclerosis: real diagnostic utilities in the assessment of pulmonary involvement and comparison with modalities of lung investigation. *Clin. Rheumatol.*, 1992, 11, 465-472
21. Agusti et al. *Thorax* 1996, 51, 84
22. Wells A.U., Hansell D.M., Rubens M.B. et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 150, 462-468
23. Remy-Jardin M., Wallaert B., Bataille D., Harton P.Y. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology*, 1993, 188, 499-506
24. Desai S.R., Veeraraghavan S., Hansell D.M. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: Comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and non specific interstitial pneumonia. *Radiology*, 2004, 232, 560-567
25. O' Brodovich H., Coates G., Pulmonary clearance of ^{99m}Tc-DTPA: a non invasive assessment of epithelial integrity. *Lung*, 1987, 166, 1-16
26. Pantin C.F., Valid S.O., Sweatman M. et al. Measures of the inflammatory response in cryptogenetic fibrosing alveolitis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, 138, 1234-1241
27. Susskind H. Technetium-99m-DTPA aerosol to measure alveolar- capillary membrane permeability. *J. Nucl. Med.*, 1994, 35, 207-209

28. Wells A.U., Hnsell D.M., Harisson N.K. et al. Clearance of inhaled ^{99m}Tc predicts the clinical course of fibrosing alveolitis. *Eur. Resp. J.*, 1993, 6, 797-802
29. Kon O.M., Daniil Z., Black C.M., du Bois R.M. Clearance of inhaled ^{99m}Tc -DTPA as a clinical index of pulmonary vascular disease in systemic sclerosis. *Eur. Resp. J.*, 1999, 13, 133-136
30. Matucci-Cerinic M., Pignone A., Iannone F. et al. Clinical correlations of plasma angiotensin converting enzyme activity in systemic sclerosis. A longitudinal study of plasma ACE levels, endothelial injury and lung involvement. *Resp. Med.*, 1990, 84, 283
31. Mura M., Belmonte G., Fanti S. et al. Does ^{99m}Tc -DTPA clearance predict the clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis? *Can. Resp. J.*, 2004, 11, 477-479
32. White B., Moore W.C., Wigley F.M. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann. Intern. Med.*, 2000, 132, 947-954
33. Silver R.M., Miller K.S. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am. J. Med.*, 1990, 88, 470-476
34. Witt C., Borgess A.C., John M. et al. Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1999, 58, 635-640
35. Clements P., Goldin J., Kleerup E. et al. Regional differences in bronchoalveolar lavage and thoracic high-resolution computed tomography results in dyspno patients with systemic sclerosis. *Arthr. Rheum.*, 2004, 50, 1909-1917
36. Flaherty K.R., Travis W.D., Colby T.V. et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, 164, 1722-1727
37. Kohno N., Akiyama M., Kyoizumi S. et al. Detection of soluble tumor-associated antigens in sera and effusions using novel monoclonal antibodies, KL-3 and KL-6, against lung adenocarcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 1988, 18(3), 203-216.
38. Kohno N., Kyoizumi S., Awaya Y. et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity: sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest*, 1989, 96, 68-73
39. Yamane K., Ihn H., Kubo M. et al. Serum levels of KL-6 as a useful marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, 930-934
40. Sato S., Nagaoka T., Hasegawa M. Elevated serum levels KL-6 in patients with systemic sclerosis: association with the severity of pulmonary fibrosis. *Dermatol.*, 2000, 200, 196-201
41. Day A.J. The C-Type carbohydrate recognition domain (CRD) superfamily. *Biochem. Soc. Trans.*, 1994, 22, 83-88
42. Hermans C., Bernard A. Lung epithelium-specific proteins: characteristics and potential applications as markers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, 159, 646-678
43. Honda Y., Kuroki Y., Matsutsuura E. et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, 152, 1860-1866
44. Takahashi H., Kuroki Y., Tanaka K. et al. Serum levels of surfactant proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 162, 258-263
45. Yanaba K., Hasegawa M., Takehara K., Sato S. Comparative study of serum surfactant protein D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis. *J. Rheumatol.*, 2004, 31, 1112-1120
46. Koder M., Hasegawa M., Komura K. et al. Serum pulmonary and activation-regulated chemokine/CCL18 levels in patients with systemic sclerosis: A sensitive indicator of active pulmonary fibrosis. *Arthr. Rheum.*, 2005, 52, 9, 2889 - 2896
47. American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children—1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, 160, 2104-2117.
48. Kharitonov S.A., Cailes J.B., Black C.M. et al. Decreased nitric oxide in the exhaled air of patients with systemic sclerosis with pulmonary hypertension. *Thorax*, 1997, 52, 1051-1055.
49. Fajac I., Kahan A., Menkes C.J. et al. Increased nitric oxide in exhaled air in patients with systemic sclerosis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 1998, 16, 547-552.
50. Paredi P., Kharitonov S.A., Loukides S. et al. Exhaled nitric oxide is increased in active fibrosing alveolitis. *Chest*, 1999, 115, 1352-1356
51. Moodley Y.P., Lalloo U.G. Exhaled Nitric Oxide is elevated in patients with progressive systemic sclerosis without interstitial lung disease. *Chest*, 2001, 119, 1449-1454

Поступила 10.10.06