



Биологические маркеры прогрессирующего фиброзного фенотипа интерстициальных заболеваний легких

©Е.В. Болотова^{1*}, Ю.Г. Юркова^{1,2}

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

²Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

* Е.В. Болотова, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, 350063, ул. М. Седина, 4, bolotowa_e@mail.ru

Поступила в редакцию 2 июля 2023 г. Исправлена 4 октября 2023 г. Принята к печати 12 октября 2023 г.

Резюме

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), несмотря на адекватную терапию, могут иметь прогрессирующее течение с продолжающимся фиброобразованием в легочной ткани. Такая форма ИЗЛ в настоящее время получила наименование ИЗЛ прогрессирующим фиброзным фенотипом (ИЗЛ ПФФ). Сложность в установлении диагноза ИЗЛ ПФФ состоит в том, что в настоящее время отсутствуют общепринятые критерии прогрессирующего фиброзного фенотипа. Большинство авторов используют критерии, основанные на клинической картине и оценке в динамике функциональных и рентгенологических методов диагностики. Вместе с тем значимость измерения показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) ограничена его вариабельностью, а сроки наблюдения составляют 1–2 года. Вышеуказанные особенности диагностики препятствуют назначению ранней адекватной терапии у пациентов с прогрессирующим течением ИЗЛ, что определяет необходимость поиска новых биомаркеров ПФФ. В статье представлен обзор наиболее изученных и информативных биомаркеров прогрессирования фиброза у пациентов с ИЗЛ.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, биомаркеры, лабораторная диагностика, прогрессирующий фиброзный фенотип

Цитировать: Болотова Е.В., Юркова Ю.Г. Биологические маркеры прогрессирующего фиброзного фенотипа интерстициальных заболеваний легких. *Инновационная медицина Кубани*. 2023;8(4):126–133. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-126-133>

Biomarkers of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases

©Elena V. Bolotova^{1*}, Yulia G. Yurkova^{1,2}

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

* Elena V. Bolotova, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, bolotowa_e@mail.ru

Received: July 2, 2023. Received in revised form: October 4, 2023. Accepted: October 12, 2023.

Abstract

Despite adequate therapy, interstitial lung diseases (ILD) can cause progressive scarring of lung tissue. This type of ILD is known as progressive fibrosing ILD (PF-ILD). The challenge in diagnosing PF-ILD lies in the lack of uniformly accepted criteria for a progressive fibrosing phenotype. Most authors use criteria based on clinical features and assessment of functional imaging and radiological findings over time. However, forced vital capacity (FVC) measurement is limited by its variability, and the follow-up lasts 1-2 years. The above diagnostic challenges prevent from prescribing early adequate therapy in patients with progressive ILD, indicating the need to search for new biomarkers of the progressive fibrosing phenotype. We review the most studied and informative biomarkers of fibrosis progression in patients with ILD.

Keywords: interstitial lung diseases, biomarkers, laboratory diagnostics, progressive fibrosing phenotype

Cite this article as: Bolotova EV, Yurkova YuG. Biomarkers of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;8(4):126–133. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2023-8-4-126-133>



Введение

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся поражением легочного интерстиция, паренхимы и дистальных отделов дыхательных путей [1–3]. ИЗЛ могут являться идиопатическими или быть следствием неблагоприятного действия окружающей среды, курения, наличия системных заболеваний соединительной ткани [3, 4].

Хронические ИЗЛ характеризуются частым развитием прогрессирующей дыхательной недостаточности, что приводит к инвалидизации и высокой смертности пациентов [5]. В ряде случаев, несмотря на адекватную стандартную терапию, ИЗЛ приобретают прогрессирующее течение, что обусловлено продолжающимся фиброобразованием в легочной ткани. Такая форма ИЗЛ в настоящее время получила название ИЗЛ с прогрессирующим фиброзным фенотипом (ИЗЛ ПФФ) [6–8]. К наиболее частым вариантам прогрессирующих фиброзирующих ИЗЛ относятся идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), хронический гиперчувствительный пневмонит (ХГП), ИЗЛ, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани (ИЗЛ-СЗСТ), идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП) и неклассифицируемая интерстициальная пневмония [9]. Под прогрессированием фиброзирующих ИЗЛ понимают нарастание фиброзных изменений в легочной ткани по данным компьютерной томографии легких, снижение легочной функции и ухудшение газообмена, увеличение выраженности клинических симптомов, снижение переносимости физической нагрузки и ухудшение качества жизни [10].

Сложность в установлении диагноза ИЗЛ ПФФ состоит в том, что в настоящее время отсутствуют общепринятые критерии прогрессирующего фиброзного фенотипа [3, 11]. Большинство авторов используют критерии, которые представлены в исследовании INBUILD и основаны на клинической картине и оценке в динамике функциональных и рентгенологических методов диагностики за период наблюдения 24 мес. [12, 13]. В официальном руководстве по клинической практике Американского торакального общества от 2022 г. сохранились клинические, функциональные и рентгенологические критерии диагностики, однако срок оценки в динамике составил 12 мес. [14]. На прогноз данной категории больных влияют ранняя диагностика, раннее направление в референтный центр и раннее начало терапии [15, 16]. Поэтому в настоящее время продолжается поиск сывороточных биомаркеров, которые наряду с КТ и функциональными показателями могут быть использованы при диагностике, оценке активности и тяжести течения ИЗЛ ПФФ.

Биомаркеры прогрессирующего фиброзного фенотипа ИЗЛ

В основе патогенеза повышенного фиброобразования в легочной паренхиме лежат повреждение и апоптоз эпителиоцитов с последующей активацией воспалительных клеток и секрецией большого спектра биологически активных веществ, которые способствуют повышенной выработке коллагена [17]. Биомаркеры можно разделить в зависимости от механизмов патогенеза на маркеры эпителиальной клеточной дисфункции, маркеры ремоделирования и восстановления ВКМ (внеклеточного матрикса) и маркеры иммунологических нарушений [18].

Дисфункция эпителиальных клеток

Основными маркерами повреждения и регенерации клеток альвеолярного эпителия являются следующие биологически активные вещества: Krebs von den Lungen-6 (KL-6), субмолекула муцина, поверхностно-активный белок А (SP-A) и сурфактантный белок D (SP-D), хитиназа-3-подобный белок 1 (YKL-40) [5, 19].

Муцин 1 (MUC1) является рецептороподобным трансмембранным белком эпителиальных и кровяных клеток, опосредует экспрессию противовоспалительных агентов при заболеваниях бронхолегочной системы. KL-6 является растворимой MUC1-N-концевой субъединицей MUC1 и изучена в качестве сывороточного биомаркера при ИЗЛ [20]. KL-6 представляет собой муциноподобным гликопротеин, который секретируется регенерирующими альвеолярными пневмоцитами II типа и эпителиальными клетками бронхов в ответ на альвеолярное повреждение [2, 21]. Повышение концентрации KL-6 в сыворотке отмечается у большинства пациентов с ИЗЛ, по сравнению со здоровыми людьми, и у пациентов с другими болезнями легких [22]. В ряде исследований определена связь увеличения его экспрессии с повышением активности заболевания [11, 21, 22].

Вместе с тем на сегодняшний день имеются противоречивые данные об уровне сывороточного KL-6 у пациентов с прогрессирующим течением ИЗЛ. В ряде работ выявлено значительное повышение уровня KL-6 в сыворотке при прогрессировании ИЗЛ по сравнению со стабильным течением заболевания [22–24]. У пациентов, получающих антифибротическую терапию в течение года, обнаружено увеличение исходной концентрации KL-6 в подгруппе с прогрессирующим течением ИЗЛ по сравнению со стабильной подгруппой (1485 (1182–3743) Ед/мл против 965,5 (581,8–1533) Ед/мл; $p < 0,05$) [24]. Противоположные выводы сделаны в исследовании A.I. Mostafa и соавт. (2021), в котором у больных ГП без признаков фиброзирующего фенотипа средние уровни KL-6 в сыворотке крови были выше (1900 МЕ/мл),

по сравнению с группой с фиброзом (1200 МЕ/мл), и отмечена обратная корреляция между концентрацией KL-6 и дозой, а также продолжительностью терапии глюкокортикостероидами [21].

Поверхностно-активный белок А (SP-A) и сурфактантный белок D (SP-D) представляют собой гидрофильные гликопротеины, которые продуцируются пневмоцитами II типа и клетками дыхательных путей и являются частью системы врожденного иммунитета и стабилизаторами альвеолярного поверхностного натяжения [7]. Высокие уровни SP-A и SP-D связаны со снижением DLCO и ФЖЕЛ, в связи с чем могут служить диагностическими биомаркерами ИЛФ и быть полезными предикторами выживаемости у пациентов с ИЗЛ [24, 25].

Хитиназо-3-подобный белок 1 (YKL-40) продуцируется эпителиальными клетками дыхательных путей, макрофагами, нейтрофилами, моноцитами и хондроцитами, участвует в ремоделировании тканей и пролиферации и миграции клеток. Повышение уровня YKL-40 в сыворотке крови выявлен у большинства пациентов с ИЗЛ, такими как ИЛФ, ИЗЛ-СЗСТ, НСИП, саркоидоз и асбестоз [26]. Согласно данным отдельных исследований, увеличение концентрации YKL-40 в сыворотке крови и БАЛ определяет более низкие показатели выживаемости [5, 26].

Пролиферация фибробластов и ремоделирование внеклеточного матрикса

Развитие патологического фиброобразования в легочной паренхиме обусловлено повышенным оборотом ВКМ. К биомаркерам ремоделирования ВКМ относятся матриксные металлопротеиназы (ММР), лизилоксидазоподобный белок 2 (LOXL2), периостин, инсулиноподобный фактор роста (IGF), IGF-связывающие белки (IGFBPs) [11].

ММР представляют собой семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, регулирующих процессы ремоделирования внеклеточного матрикса [11, 19]. Увеличение экспрессии матриксных металлопротеиназ, таких как MMP-1, MMP-7, MMP-9, отмечается у пациентов с различными видами хронических ИЗЛ. MMP-7 является наиболее изученной металлопротеиназой при фиброзирующем фенотипе ИЗЛ, повышенные уровни которой положительно коррелируют с прогрессирующим течением и могут служить биомаркерами прогрессирующего фиброза в дифференциальной диагностике ИЗЛ [27].

Лизилоксидазоподобные белки (LOXL) составляют группу ферментов, представленных 4 типами (LOXL1, LOXL2, LOXL3 и LOXL4), основной ролью которых является формирование поперечных связей полипептидных цепей коллагена, усиливающих механическую прочность фибрилл внеклеточного матрикса [19]. Вы-

явлена связь увеличения уровня LOXL2 в сыворотке крови с повышенным риском прогрессирования заболевания. Между тем, не подтверждена роль LOXL2 как возможной терапевтической мишени, так как недавнее исследование анти-LOXL2-таргетной терапии (симтузумаб) не выявило влияние ингибирования LOXL2 на прогрессирование заболевания у пациентов с ИЛФ [28].

Периостин, как секретируемый белок внеклеточного матрикса, представляет собой регулятор активации фибробластов и способствует эпителиально-мезенхимальному переходу [24]. Исследование уровня периостина в сыворотке крови выявило значительное повышение этого показателя у пациентов с ИЛФ по сравнению со здоровыми людьми. Также отмечена значительная корреляция повышенной экспрессии в сыворотке крови со снижением жизненно важных показателей, таких как ФЖЕЛ и DLCO [29]. Инсулиноподобный фактор роста (IGF) является полипептидным гормоном, который участвует в регуляции процессов роста, развития и дифференцировке клеток и тканей организма путем стимуляции пролиферации эпителиальных клеток и выработки ВКМ фибробластами [27].

Иммунная дисрегуляция

Биологические маркеры, патологические концентрации которых характеризуют иммунные нарушения в организме человека, представлены значительным многообразием. Основными группами биологически активных веществ данной категории являются цитокины и хемокины. Большой интерес для оценки скорости прогрессирования и развития фиброза при ИЗЛ представляют такие про- и противовоспалительные цитокины, как интерлейкины (IL-4, IL -6, IL-10, IL -13, IL -17A), интерферон γ (IFN γ), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор некроза опухоли α (TNF α) и профибротические цитокины, которые также являются маркерами пролиферации фибробластов: трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1) и тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF-BB) [19].

Трансформирующий фактор роста β является белком, который выделяется клеткой во внеклеточную среду и существует в трех изоформах: TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3. TGF- β 1 является основным профибротическим цитокином, который участвует в передаче сигналов в фибробластах, способствует синтезу внеклеточного матрикса, миграции и дифференцировке фибробластов в миофибробласты, что приводит к увеличению синтеза компонентов внеклеточного матрикса, таких как коллаген и фибронектин [17]. Уровень TGF- β 1 повышен при большинстве фиброзных заболеваний в организме, так как он представляет собой основной профибротический цитокин, контролирующей пролиферацию и дифференцировку клеток [18].

Несмотря на важную роль в процессах фиброобразования, изучение уровня TGF- β 1 при ИЗЛ затруднено в связи с его низкой специфичностью и техническими сложностями в точном количественном определении. Это делает данный показатель менее перспективным в качестве диагностического биомаркера по сравнению с другими профибротическими агентами [18].

Тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF-BB) представляет собой пептид, который относится к семейству тромбоцитарных факторов роста и является митогенным фактором для клеток мезенхимального происхождения. PDGF-BB способствует активации фибробластов, стимуляции синтеза коллагена, гликозаминогликанов и усилению ангиогенеза, что формирует увеличение оборота внеклеточного матрикса [30]. Повышенные концентрации уровня PDGF-BB отмечаются у пациентов с фиброзирующим фенотипом ИЗЛ [19, 30].

Сигнальными белками, которые вырабатываются клетками для стимулирования процессов васкулогенеза и ангиогенеза, являются факторы роста эндотелия сосудов (VEGF-A) [19]. Проведенные в настоящее время исследования уровня VEGF-A показали повышение данного показателя у пациентов с ИЛФ и, наряду с другими сывороточными белками, такими как IGF, MCP-3 и IL-6, выявили связь с тяжестью и прогрессированием заболевания. Также установлено, что высокие значения уровня VEGF-A определяют ответ на терапию антифибротическими препаратами [31].

Цитокины, отвечающие за межклеточные взаимодействия между лейкоцитами, принято называть интерлейкинами (IL). Провоспалительные цитокины вырабатываются активированными макрофагами в ответ на повреждение тканей и представлены TNF α , IL1, IL6, IL8, IL12, IL23 и IFN γ . Противовоспалительные цитокины TGF β 1, IL4, IL10, PDGF препятствуют чрезмерной активации воспаления и усиливают ремоделирование тканей и внеклеточного матрикса [32].

При различных видах ИЗЛ выявлена связь уровня TNF α с дифференциальной выживаемостью в различных подтипах ИЗЛ [5, 11]. У пациентов с ГП уровни TNF- α в жидкости бронхоальвеолярного лаважа превышали таковые у пациентов с ПФФ, что подтверждает возможность его использования в диагностике воспалительных процессов или обострения хронических ИЗЛ [29]. Повышение концентраций уровня IL-6 связано с тяжестью и прогрессированием заболевания у пациентов с ИЛФ, а также их ответом на антифибротическую терапию [31]. У пациентов с ИЗЛ-ДЗСТ повышение IL-6 в сыворотке предсказывает снижение таких важных показателей, как DLCO и ФЖЕЛ, а также летальный исход [28]. Установлена роль повышенных значений уровня IL-8 в качестве биомаркера прогноза течения ИЛФ [28, 29].

Положительная корреляция уровня IL-4 с критериями прогрессирования фиброза по данным компьютерной томографии высокого разрешения определяет возможность рассмотрения данного биомаркера прогрессирования фиброза в дифференциальной диагностике различных видов ИЗЛ [7, 29]. Имеются данные о сильной корреляции повышения концентраций IL-4, IL-6 и IL-10 в сыворотке крови с прогрессирующим течением у пациентов с ИЗЛ, ассоциированным с дерматомиозитом [33].

К наиболее изученным хемокинам у пациентов с хроническими ИЗЛ относятся макрофагальный белок воспаления 1 β (MIP-1 β), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), СС-хемокин лиганд 18 (CCL18), хемокин с мотивом С-Х-С (CXCL), кальций-связывающие белки S100 (S100A8, или кальгранулин А; S100A9, или кальгранулин В, и S100A12), секреторный белок клеток Клары 16 (CC16) [34, 35]. В настоящее время при различных ИЗЛ изучаются уровни онкомаркеров СА-19-9 и СА-125, которые являются маркерами повреждения эпителия и секретируются из метапластического эпителия [11, 14, 36].

Диагностические биомаркеры

Значительное разнообразие биомаркеров плазмы, сыворотки крови и бронхоальвеолярной жидкости характеризует отличия данных показателей у пациентов с ИЗЛ от здоровых людей, однако, учитывая различные пути патогенеза определенных видов ИЗЛ между собой, это затрудняет поиск универсальных маркеров прогрессирования фиброза легких [5, 11]. В настоящее время проведена значительная работа по изучению данной области, имеются обширные метаанализы, обобщающие результаты большого количества исследований [26].

Самый большой пул исследований представлен биомаркерами при ИЛФ [1, 4]. Наиболее изученными являются матричные металлопротеиназы (ММР-1, ММР-7 и другие) [29]. У пациентов с ИЛФ обнаружены значительно более высокие уровни ММР-1, ММР-7 и других ММР в сыворотке крови и бронхоальвеолярной жидкости, чем у здоровых людей [25]. Также в сыворотке крови пациентов с ИЛФ отмечается повышение концентрации хемокина с мотивом С-Х-С (CXCL). Повышенные уровни СС-хемокина лиганд 18 в сыворотке крови определяются у пациентов с ИЛФ по сравнению со здоровыми людьми [24]. Концентрации кальций-связывающих белков S100 также повышены у пациентов с ИЛФ и отличаются методом забора биологических жидкостей: уровень S100A8 повышен в плазме крови, в то время как уровень S100A9 повышен в жидкости БАЛ [11]. Повышенные значения СА-19-9 и СА-125 также определяются у больных с прогрессирующим течением ИЗЛ [19].

Имеются неоднозначные данные относительно уровня VEGF в различных биологических жидкостях. Выявлено повышение уровня VEGF в сыворотке крови у пациентов с ИЛФ, в то время как уровни VEGF в жидкости БАЛ снижены у пациентов с ИЛФ по сравнению с контрольной группой [19]. Также повышенные уровни IGF-связывающего белка 2 (IGFBP-2) определяются в сыворотке крови и мокроте пациентов с ИЛФ [11].

Более неоднозначные данные получены при исследовании биомаркеров при других хронических ИЗЛ ПФФ. Повышение концентрации KL-6 выявлено в сыворотке крови и жидкости БАЛ у пациентов с ГП, НСИП, ИЗЛ-СЗСТ, легочным саркоидозом и асбестозом [11, 22]. Однако в ряде исследований у пациентов с ГП с признаками фиброза уровни KL-6 были ниже, чем у пациентов с ГП без фиброза [21].

Увеличение концентрации MMP зарегистрировано при различных ИЗЛ. Так, повышение уровня MMP-1 и MMP-7 выявлено у пациентов с саркоидозом и ИЗЛ-СЗСТ [34]. При НСИП уровни MMP-2 в жидкости БАЛ выше, чем у пациентов с ИЛФ. Повышение уровня MMP-12 отмечается у пациентов с саркоидозом по сравнению со здоровыми пациентами [5, 11].

Высокие уровни SP-A и SP-D у пациентов с НСИП связаны со снижением таких функциональных показателей, как DLCO и ФЖЕЛ [13]. Наряду с вышеизложенным, повышение уровня SP-A и SP-D отмечено в сыворотке крови у пациентов с другими хроническими фиброзирующими ИЗЛ, такими как ГП и ИЗЛ-СЗСТ [34]. Также у пациентов с НСИП с ПФФ в жидкости БАЛ выявлены повышенные показатели S100A9 и KL-6, уровень которых положительно коррелировал с уровнями S100A9 и KL-6 в жидкости БАЛ у пациентов с ИЛФ и достоверно значимо превышал данные показатели у здоровых людей [36].

CCL18 также является важным диагностическим биомаркером у пациентов с ИЗЛ. Его повышенные показатели определяются в сыворотке и жидкости БАЛ у пациентов с ИЗЛ-СЗСТ, а также с другими хроническими ИЗЛ с прогрессирующим фенотипом [34]. Повышенные уровни CCL18 определяют степень активности заболевания у пациентов с саркоидозом [11, 19]. Высокие концентрации CCL18 в сыворотке крови и жидкости БАЛ выявлены при ИЗЛ-ССД, саркоидозе и асбестозе [5]. Концентрации CXCL10 в сыворотке крови значительно выше у пациентов с ревматоидным артритом (РА) с ИЗЛ по сравнению с пациентами с РА без ИЗЛ [11]. У пациентов с ИЗЛ-ССД в жидкости БАЛ обнаружены повышенные концентрации IL-4, IL-6, IL-7 и IL-8 [32, 34].

В настоящее время ни один биомаркер не был выделен в качестве самостоятельного критерия прогрессирования ИЗЛ в связи с низкой эффективностью тестов для отдельных биомаркеров, что не позволяет

их использовать в реальной клинической практике. Вместе с тем имеются данные о разработках панелей, включающих в себя различные биомаркеры для повышения эффективности диагностики прогрессирующего течения ИЗЛ [5, 11].

Прогностические биомаркеры

Повышенные уровни KL-6 в сыворотке предсказывают ухудшение функции легких и прогноз у пациентов с ИЛФ [23, 24]. Также показатели KL-6 коррелируют со снижением функции легких (ФЖЕЛ и DLCO) при хронических ИЗЛ, таких как НСИП, ГП, ИЗЛ-ССД и других ИЗЛ-СЗСТ [21, 34]. Исследование уровня KL-6 и уровня S100A9 в жидкости БАЛ при НСИП выявило взаимосвязь со снижением ФЖЕЛ и DLCO и более низкими результатами в тесте с 6-минутной ходьбой [36].

У пациентов с ИЛФ обнаружена взаимосвязь высоких концентраций SP-A и SP-D в сыворотке крови со снижением DLCO и ФЖЕЛ, что позволяет рассматривать эти биомаркеры как предикторы выживания при данном заболевании [24]. Вместе с этим повышенные значения SP-A и/или SP-D в сыворотке также коррелировали со снижением DLCO и FVC у пациентов с другими прогрессирующими ИЗЛ, такими как ГП, НСИП и ИЗЛ-ССД [37]. По некоторым данным, повышение уровня SP-D наблюдается при обострении ИЗЛ [11].

Увеличение концентрации YKL-40 является прогностическим критерием снижения DLCO и ФЖЕЛ, коррелирует с более низкими показателями выживаемости и связана с повышением риска смертности у пациентов с ИЛФ и ИЗЛ-ССД [34]. Высокие значения YKL-40 в сыворотке прогнозируют снижение DLCO и плохой прогноз у пациентов с ГП [26]. В отдельных исследованиях выявлена взаимосвязь повышения концентрации YKL-40 с активностью заболевания у пациентов с саркоидозом и прогрессированием фиброза у пациентов с ИЗЛ, ассоциированным с полимиозитом и дерматомиозитом [33, 37].

Повышенный уровень MMP-7 у пациентов с ИЛФ статистически значимо коррелирует со снижением выживаемости при данном заболевании [24]. Высокие концентрации MMP-7 также связаны с уменьшением выживаемости у пациентов с ГП [33]. Увеличенные уровни MMP-1 и MMP-12 в сыворотке крови взаимосвязаны со снижением ФЖЕЛ и DLCO у пациентов с ИЗЛ-ССД [34, 37]. В ряде исследований выявлено, что повышение уровня LOXL2 в сыворотке связано с повышенным риском прогрессирования ИЛФ [13].

В качестве прогностических биомаркеров наиболее изучены такие интерлейкины, как IL-4, IL-6, IL-8, IL-8 и IL-10 [29, 32]. Немногочисленные данные позволяют предполагать, что уровень TNF-α коррелирует с дифференциальной выживаемостью в различных

подтипах ИЗЛ [11]. Высокие значения IL-6 прогнозируют снижение DLCO и ФЖЕЛ, а также смерть у пациентов с ИЗЛ-СЗСТ [28, 34]. IL-6 играет важную роль в патогенезе ИЗЛ-ССД и является мишенью для анти-IL-6-терапии, которая замедляет снижение ФЖЕЛ по сравнению с плацебо [32, 34]. Также имеются данные о потенциале IL-8 в качестве предикторов прогноза ИЛФ [28, 32]. Повышение уровней IL-4, IL-6 и IL-10 выявило связь с прогрессированием фиброза у пациентов с ИЗЛ, ассоциированным с дерматомиозитом [33].

Вместе с тем высокие показатели уровней S100A8 и S100A9 могут быть эффективным предиктором прогрессирования ИЗЛ-ДМ [33]. Кальций-связывающий белок 12 (S100A12) также рассматривают в качестве прогностического маркера тяжести и прогноза заболевания у пациентов с ИЛФ [35]. Имеются данные о связи повышения уровня CCL18 со снижением ФЖЕЛ, а также корреляции высоких значений CCL18 со смертностью при ИЛФ [24]. Исследование уровня CXCL10 в сыворотке крови у больных с ИЗЛ-ССД и саркоидозом может предсказывать прогрессирование данных заболеваний [34]. Высокие уровни СА 19-9 и СА-125 связаны с повышенным риском смертности у пациентов с ИЛФ, ИЗЛ-СЗСТ [28].

Терапевтические биомаркеры

В сравнении с обширными исследованиями по поиску диагностических и прогностических биомаркеров, в литературе имеется намного меньше данных о биомаркерах, прогнозирующих ответ на лечение ИЗЛ [4, 36]. Повышенные уровни KL-6 связаны с ответом на лечение антифибротическими препаратами при ИЛФ [22]. Положительный ответ на антифибротические препараты (в частности, пирфенидон) коррелирует с высоким уровнем SP-D и VEGF-A у пациентов с ИЛФ [24, 31]. Благоприятный ответ на лечение иммуносупрессантами отмечен при изначально повышенных уровнях SP-D, KL-6, IL-6 и С-реактивного белка у пациентов с ИЗЛ, ассоциированным с СЗСТ (ИЗЛ-РА и ИЗЛ-ССД) [5].

Заключение

Таким образом, поиск молекулярных биомаркеров прогрессирующего фиброзного фенотипа у пациентов с ИЗЛ представляет собой сложную задачу. Наиболее изучены в качестве диагностических, такие маркеры как MMP-1, MMP-7, SP-A, SP-D и CCL18, в то время как прогностическими выступают KL-6, SP-A, SP-D, YKL-40 и MMP-7. Основными терапевтическими биомаркерами можно рассматривать KL-6, SP-D и VEGF-A.

Несмотря на большое количество исследований, проведенных в этой области, в связи с низкой эффективностью тестов для отдельных биомаркеров, лабо-

раторные критерии прогрессирующего течения ИЗЛ отсутствуют. В настоящее время для улучшения ранней диагностики ИЗЛ предложены различные панели биомаркеров, включающие набор определенных показателей. Это направление также является наиболее перспективным в диагностике и оценке прогноза у пациентов с ИЗЛ ППФ и требует дальнейшего изучения.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Е.В. Болотова

Написание статьи: Е.В. Болотова, Ю.Г. Юркова

Исправление статьи: Е.В. Болотова

Утверждение окончательной версии: Е.В. Болотова, Ю.Г. Юркова

Author contributions

Concept and design: Bolotova

Manuscript drafting: Bolotova, Yurkova

Manuscript revising: Bolotova

Final approval of the version to be published: Bolotova, Yurkova

Литература/References

1. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Идиопатический легочный фиброз: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022;32(3):473–495. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-473-495>
2. Анаев Э.Х. Лекарственно-индуцированное интерстициальное заболевание легких: подходы к диагностике и лечению. *Терапевтический архив*. 2020;92(3):84–91. PMID: 32598798. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000399>
3. Анаев Е.К. Drug-induced interstitial lung disease: approaches to diagnostics and treatment. *Ter Arkh*. 2020;92(3):84–91. (In Russ.). PMID: 32598798. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.03.000399>
4. Кузубова Н.А., Титова О.Н., Склярова Д.Б. Интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим легочным фиброзом: патогенетические особенности и подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2020;(17):99–106. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2020-17-99-106>
5. Kuzubova NA, Titova ON, Skliarova DB. Interstitial lung diseases with progressive pulmonary fibrosis: pathogenetic features and approaches to therapy. *Medical Council*. 2020;(17):99–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2020-17-99-106>
6. Ballester B, Milara J, Cortijo J. The role of mucin 1 in respiratory diseases. *Eur Respir Rev*. 2021;30(159):200149. PMID: 33536260. PMID: PMC9488590. <https://doi.org/10.1183/16000617.0149-2020>
7. Bowman WS, Echt GA, Oldham JM. Biomarkers in progressive fibrosing interstitial lung disease: optimizing diagnosis, prognosis, and treatment response. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:680997. PMID: 34041256. PMID: PMC8141562. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.680997>
8. Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Шоломова В.И., Новиков П.И., Янакаева А.Ш., Моисеев С.В. Новые подходы к лечению фиброзирующих интерстициальных заболеваний легких. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):61–66. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-1-61-66>

- Brovko MY, Akulkina LA, Sholomova VI, Novikov PI, Yanakaeva AS, Moiseev SV. A novel approach to the treatment of fibrosing interstitial lung diseases. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(1):61–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-1-61-66>
7. Albera C, Verri G, Sciarra F, Sitia E, Mangiapia M, Solidoro P. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: a current perspective. *Biomedicine*. 2021;9(9):1237. PMID: 34572422. PMCID: PMC8465039. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9091237>
8. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al; Erice ILD working group. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):925–934. PMID: 32890499. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30355-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30355-6)
9. Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernández Pérez ER, Suda T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180077. PMID: 30578336. PMCID: PMC9489016. <https://doi.org/10.1183/16000617.0077-2018>
10. Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151):180100. PMID: 30814139. PMCID: PMC9489101. <https://doi.org/10.1183/16000617.0100-2018>
11. Inoue Y, Kaner RJ, Guiot J, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype. *Chest*. 2020;158(2):646–659. PMID: 32268131. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.037>
12. Петров Д.В., Авдеев С.Н., Гаус О.В. и др. «Возможный» или «вероятный»: новый подход в диагностике идиопатического легочного фиброза. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2018;99(4):216–226. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2018-99-4-216-226>
- Petrov DV, Avdeev SN, Gaus OV, et al. “Possible” or “probable”. The new approach in idiopathic pulmonary fibrosis diagnosis. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2018;99(4):216–226. (In Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2018-99-4-216-226>
13. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718–1727. PMID: 31566307. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>
14. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18–e47. PMID: 35486072. PMCID: PMC9851481. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>
15. Авдеев С.Н., Чикина С.Ю., Тюрин И.Е. и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. *Пульмонология*. 2021;31(4):505–510. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510>
- Avdeev SN, Chikina SYu, Tyurin IE, et al. Chronic fibrosing progressing interstitial lung disease: a decision of Multidisciplinary Expert Board. *Pulmonologiya*. 2021;31(4):505–510. (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510>
16. Bruzova M, Pavlova M, Matej R, Sterclova M, Vasakova M. Interstitial score and concentrations of IL-4Rα, PAR-2, and MMP-7 in bronchoalveolar lavage fluid could be useful markers for distinguishing idiopathic interstitial pneumonias. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):693. PMID: 33924683. PMCID: PMC8070528. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040693>
17. Tanguy J, Pommerolle L, Garrido C, et al. Extracellular heat shock proteins as therapeutic targets and biomarkers in fibrosing interstitial lung diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9316. PMID: 34502225. PMCID: PMC8430559. <https://doi.org/10.3390/ijms22179316>
18. Inui N, Sakai S, Kitagawa M. Molecular pathogenesis of pulmonary fibrosis, with focus on pathways related to TGF-β and the ubiquitin-proteasome pathway. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):6107. PMID: 34198949. PMCID: PMC8201174. <https://doi.org/10.3390/ijms22116107>
19. Bowman WS, Newton CA, Linderholm AL, et al. Proteomic biomarkers of progressive fibrosing interstitial lung disease: a multicentre cohort analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(6):593–602. PMID: 35063079. PMCID: PMC9177713. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00503-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00503-8)
20. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLF, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2000085. PMID: 32217654. PMCID: PMC7315005. <https://doi.org/10.1183/13993003.00085-2020>
21. Mostafa AI, Salem AE, Ahmed HAM, Bayoumi AI, Halim RMA, Samie RMA. Role of Krebs von den Lungen-6 (KL-6) in assessing hypersensitivity pneumonitis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2021;84(3):200–208. PMID: 33840176. PMCID: PMC8273016. <https://doi.org/10.4046/trd.2020.0122>
22. He Q, Tang Y, Huang J, Rao Y, Lu Y. The value of KL-6 in the diagnosis and assessment of interstitial lung disease. *Am J Transl Res*. 2021;13(8):9216–9223. PMID: 34540037. PMCID: PMC8430136.
23. Jiang Y, Luo Q, Han Q, et al. Sequential changes of serum KL-6 predict the progression of interstitial lung disease. *J Thorac Dis*. 2018;10(8):4705–4714. PMID: 30233842. PMCID: PMC6129875. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.07.76>
24. Majewski S, Szewczyk K, Żal A, Białas AJ, Miłkowska-Dymanowska J, Piotrowski WJ. Serial measurements of circulating KL-6, SP-D, MMP-7, CA19-9, CA-125, CCL18, and periostin in patients with idiopathic pulmonary fibrosis receiving antifibrotic therapy: an exploratory study. *J Clin Med*. 2021;10(17):3864. PMID: 34501312. PMCID: PMC8432145. <https://doi.org/10.3390/jcm10173864>
25. Tzouveleakis A, Herazo-Maya JD, Slade M, et al. Validation of the prognostic value of MMP-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2017;22(3):486–493. PMID: 27761978. PMCID: PMC5352520. <https://doi.org/10.1111/resp.12920>
26. Tong X, Ma Y, Liu T, et al. Can YKL-40 be used as a biomarker for interstitial lung disease?: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(17):e25631. PMID: 33907118. PMCID: PMC8083999. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025631>
27. Olson A, Hartmann N, Patnaik P, et al. Estimation of the prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases: systematic literature review and data from a physician survey. *Adv Ther*. 2021;38(2):854–867. PMID: 33315170. PMCID: PMC7889674. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01578-6>
28. Raghu G, Richeldi L, Jagerschmidt A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prospective, case-controlled study of natural history and circulating biomarkers. *Chest*. 2018;154(6):1359–1370. PMID: 30526970. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1083>
29. Olson AL, Patnaik P, Hartmann N, Bohn RL, Garry EM, Wallace L. Prevalence and Incidence of chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype in the United States estimated in a large claims database analysis. *Adv Ther*. 2021;38(7):4100–4114. PMID: 34156606. PMCID: PMC8279991. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01786-8>
30. Hoffmann-Vold AM, Weigt SS, Saggarr R, et al. Endotype-phenotyping may predict a treatment response in progressive fibrosing interstitial lung disease. *EBioMedicine*. 2019;50:379–386.

PMID: 31732480. PMCID: PMC6921223. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.10.050>

31. Kalafatis D, Löfdahl A, Näsman P, et al. Distal lung micro-environment triggers release of mediators recognized as potential systemic biomarkers for idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13421. PMID: 34948231. PMCID: PMC8704101. <https://doi.org/10.3390/ijms222413421>

32. Kishore A, Petrek M. Roles of macrophage polarization and macrophage-derived miRNAs in pulmonary fibrosis. *Front Immunol.* 2021;12:678457. PMID: 34489932. PMCID: PMC8417529. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.678457>

33. Lou Y, Zheng Y, Fan B, et al. Serum levels of interleukins and S100A8/A9 correlate with clinical severity in patients with dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):196. PMID: 32680574. PMCID: PMC7368671. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01226-3>

34. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J. Etiology, risk factors, and biomarkers in systemic sclerosis with interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(6):650–660. PMID: 31841044. PMCID: PMC7068837. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0563CI>

35. Li Y, He Y, Chen S, et al. S100A12 as biomarker of disease severity and prognosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Immunol.* 2022;13:810338. PMID: 35185901. PMCID: PMC8854978. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.810338>

36. Bennett D, Salvini M, Fui A, et al. Calgranulin B and KL-6 in bronchoalveolar lavage of patients with IPF and NSIP. *Inflammation.* 2019;42(2):463–470. PMID: 30680696. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-00955-2>

37. Alqalyoobi S, Adegunsaye A, Linderholm A, et al. Circulating plasma biomarkers of progressive interstitial lung disease.

Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(2):250–253. PMID: 31524503. PMCID: PMC6961741. <https://doi.org/10.1164/rccm.201907-1343LE>

Сведения об авторах

Болотова Елена Валентиновна, д. м. н., профессор кафедры терапии № 1, профессор кафедры пульмонологии факультета ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>

Юркова Юлия Геннадьевна, аспирант кафедры пульмонологии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; врач-пульмонолог, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0001-0255-2533>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Elena V. Bolotova, Dr. Sci. (Med.), Professor at Therapy Department No. 1, Professor at the Pulmonology Department, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>

Yulia G. Yurkova, Postgraduate Student, Pulmonology Department, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; Pulmonologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0001-0255-2533>

Conflict of interest: none declared.