

Прогностические биомаркеры прогрессирующего легочного фиброза у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

Н.А. Кузубова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, kuzubova@mail.ru

О.Н. Титова, <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>

Д.Б. Склярова, <https://orcid.org/0000-0001-7052-6903>, darya_sklyarova@mail.ru

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

У высокой доли пациентов с различными интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) развивается прогрессирующий легочный фиброз (ПЛФ), связанный с ухудшением качества жизни, снижением функционального статуса и ранней смертностью. ПЛФ диагностируется у пациентов с ИЗЛ известной или неизвестной этиологии, отличной от идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), у которых есть рентгенологические признаки легочного фиброза и по крайней мере два из трех критериев прогрессирования, включающих в себя клинико-функциональные и рентгенологические показатели, которые возникли в течение последнего года при отсутствии альтернативных причин ухудшения. Подтипы ИЗЛ, которые подвержены риску развития прогрессирующего фиброзирующего фенотипа, включают ИЗЛ, связанные с заболеваниями соединительной ткани, такими как ревматоидный артрит и системная склеродермия; саркоидозом; гиперчувствительным пневмонитом, профессиональными заболеваниями легких. В 2022 г. появились новые критерии диагностики ПЛФ. Легочный фиброз инициируется микроповреждениями альвеолярного эпителия различной этиологии, в дальнейшем его прогрессирование включает в себя сходные патофизиологические механизмы, что позволяет предположить наличие единых биомаркеров активности заболевания для широкого спектра ИЗЛ. Биомаркеры могут помочь не только выявить пациентов с риском прогрессирования, но и контролировать ранний ответ на лечение. Создание национальных и международных регистров позволяет проводить длительный мониторинг пациентов с ПЛФ, ответить на вопросы о долгосрочной эффективности лечения. На сегодняшний день обсуждается ряд молекулярных факторов, претендующих на роль предикторов, позволяющих верифицировать диагноз, определить прогноз заболевания и ответ на терапию.

Ключевые слова: антифибротическая терапия, нинтеданиб, диффузные болезни соединительной ткани, гиперчувствительный пневмонит, неклассифицируемая идиопатическая интерстициальная пневмония, склеродермия

Для цитирования: Кузубова Н.А., Титова О.Н., Склярова Д.Б. Прогностические биомаркеры прогрессирующего легочного фиброза у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких. *Медицинский совет.* 2023;17(4):86–91. <https://doi.org/10.21518/ms2023-013>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognostic biomarkers of progressive pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases

Natalia A. Kuzubova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>, kuzubova@mail.ru

Olga N. Titova, <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>

Daria B. Skliarova, <https://orcid.org/0000-0001-7052-6903>, darya_sklyarova@mail.ru

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

A high proportion of patients with various interstitial lung diseases (ILD) develop progressive pulmonary fibrosis (PLF) associated with a deterioration in the quality of life, a decrease in functional status and early mortality. PLF is diagnosed in patients with ILD of known or unknown etiology other than idiopathic pulmonary fibrosis (ILF), who have radiological signs of pulmonary fibrosis, and at least two of the three criteria for progression, including clinical, functional and radiological indicators that have arisen over the past year in the absence of alternative causes of deterioration. Subtypes of ILD that are at risk of developing a progressive fibrosing phenotype include ILD associated with connective tissue diseases, such as rheumatoid arthritis and systemic scleroderma; sarcoidosis; hypersensitive pneumonitis, occupational lung diseases. In 2022, new criteria for the diagnosis of PLF appeared. The existing evidence of common pathogenesis mechanisms leading to progressive pulmonary fibrosis suggests the presence of uniform biomarkers of disease activity for a wide range of diseases. Pulmonary fibrosis is initiated by micro-injuries of the alveolar epithelium of various etiologies, in the future its progression includes similar pathophysiological mechanisms, which suggests the presence of uniform biomarkers of disease activity for a wide range of diseases. Biomarkers can help not only identify patients at risk of progression, but also allow monitoring the early response to treatment. Biomarker research to date has identified a number of molecular markers that predict the presence of the disease, prognosis and/or response to treat-

ment. The creation of national and international registries allows for long-term monitoring of patients with PLF, to answer questions about the long-term effectiveness of treatment. To date, a number of molecular factors that claim to be predictors are being discussed, allowing to verify the diagnosis, determine the prognosis and response to therapy.

Keywords: progressive pulmonary fibrosis, antifibrotic therapy, nintedanib, biomarkers

For citation: Kuzubova N.A., Titova O.N., Skliarova D.B. Prognostic biomarkers of progressive pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(4):86–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-013>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Более 200 различных заболеваний легких относятся к категории интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), наиболее известным из которых является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) [1]. ИЛФ представляет собой хроническое прогрессирующее интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) неизвестного происхождения со средней ожидаемой продолжительностью жизни 3–5 лет после постановки диагноза при отсутствии лечения [2]. Только в Европе ежегодно диагностируется около 40 000 новых случаев ИЛФ [2]. Подобно идиопатическому легочному фиброзу, другие интерстициальные заболевания легких также могут сопровождаться развитием прогрессирующего легочного фиброза (ПЛФ), характеризующегося снижением функции легких, плохим ответом на иммуномодулирующую терапию и ранней смертностью [3].

В 2022 г. вышло обновление клинических рекомендаций ATS/ERS/JRS/ALAT для идиопатического легочного фиброза и прогрессирующего легочного фиброза, в которых приводятся новые критерии диагностики ПЛФ [3]. ПЛФ диагностируется у пациентов с ИЗЛ известной или неизвестной этиологии, отличной от ИЛФ, у которых есть рентгенологические признаки легочного фиброза и по крайней мере два из следующих трех критериев прогрессирования, возникших в течение последнего года при отсутствии альтернативных причин ухудшения:

- Усугубление респираторных симптомов.
- Физиологические признаки прогрессирования заболевания (один из следующих признаков):
 - абсолютное снижение ФЖЕЛ $\approx$ 5% от должного в течение 1 года наблюдения,
 - абсолютное снижение DLCO $\approx$ 10% от должного в течение 1 года наблюдения.
- Рентгенологические признаки прогрессирования заболевания (один или несколько из следующих признаков):
 - увеличение распространенности или выраженности тракционных бронхоэктазов и бронхиолоэктазов,
 - появление новых участков изменений по типу «матового стекла» с тракционными бронхоэктазами,
 - новые участки мягких ретикулярных изменений,
 - увеличение распространенности или выраженности грубых ретикулярных изменений,
 - новые участки или увеличение выраженности «сотового легкого»,
 - увеличение потери объема доли легкого.

Прогрессирование фиброза является более важным фактом, чем просто его наличие [4]. Исследование, в котором в течение восьми лет наблюдались пациенты

со склеродермией, показало, что снижение форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (DLCO) в течение двух лет было лучшим предиктором смертности, чем исходные показатели ФЖЕЛ и DLCO [5].

Теоретически ПЛФ может развиваться при любом ИЗЛ, но чаще проявляется при идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии (иНСИП), неклассифицируемой идиопатической интерстициальной пневмонии (НИИП), хроническом гиперчувствительном пневмоните, при некоторых аутоиммунных заболеваниях, таких как системная склеродермия (СС-ИЗЛ) и ИЗЛ, ассоциированные с ревматоидным артритом (РА-ИЗЛ), саркоидозом и профессиональными заболеваниями легких [6].

Частота и распространенность ПЛФ не определены, но недавнее исследование с использованием базы данных страховых случаев (IBM MarketScan) для выявления пациентов с ПЛФ среди 37 565 644 взрослых пациентов (2012–2015 гг.) зафиксировало среднюю частоту 51,5 ИЗЛ с признаками фиброза на 100 000 пациентов, причем у половины этих пациентов определялся ПЛФ [7]. Среди пациентов с ПЛФ у 57,3% наблюдалось прогрессирование в течение $\approx$ 4 мес. с относительно сопоставимыми темпами прогрессирования среди различных заболеваний. Примерно у $\frac{3}{4}$ пациентов была диагностирована неклассифицируемая идиопатическая интерстициальная пневмония. В другом исследовании, проведенном с использованием французской национальной административной базы данных здравоохранения за 2010–2017 гг., было обнаружено около 50 000 пациентов с фиброзирующим ИЗЛ, из которых у 30 000 пациентов был ПЛФ, отличный от ИЛФ [8]. Предполагаемая заболеваемость колебалась от 4,0 до 4,7 на 100 000 человек, в то время как общие оценки распространенности ПЛФ на 100 000 человек увеличивались каждый год с 6,6 до 19,4 в 2016 г. Оба исследования подтверждают идею о том, что фибротический фенотип заболеваний, протекающих с ПЛФ, отличных от ИЛФ, встречается гораздо чаще, чем известно на сегодняшний день.

ПАТОГЕНЕЗ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА

По современным представлениям легочный фиброз инициируется микроповреждением альвеолярного эпителия, опосредованного воздействием окружающей среды, включая сигаретный дым, вирусы, пыль (например, диоксид кремния или асбест), или аутоиммунными повреждениями [9]. Хотя механизмы старта заболевания могут различаться, прогрессирование включает в себя сходные патофизиологические механизмы, в т. ч. активацию

фактора роста, изменения регуляции цитокинов и хемокинов, эпигенетическое перепрограммирование фибробластов, ремоделирование сосудов [10].

Регенерация поврежденного альвеолярного эпителия осуществляется при участии стволовых клеток дистальных дыхательных путей и альвеолоцитов II типа с их последующей дифференцировкой в альвеолоциты I типа [11]. В процессе дифференцировки образуется переходная клеточная популяция, характеризующаяся экспрессией кератина-8 у мышей и кератина-17 у людей [12]. Эти кератин-8 или кератин-17-позитивные эпителиальные клетки обнаруживаются в низких концентрациях в нормальных легких мыши или человека, но их число увеличивается при развитии легочного фиброза, и локализация определяется преимущественно в областях фиброза легких как у мышей, так и у людей. Эти результаты свидетельствуют о том, что нормальное восстановление эпителия нарушается в областях фиброзных изменений. В ответ на это циркулирующие моноциты рекрутируются в альвеолярное пространство, где они дифференцируются в альвеолярные макрофаги. Эти альвеолярные макрофаги образуют реципрокные цепи с матриксными фибробластами, которые секретируют колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF). Альвеолярные макрофаги секретируют фактор роста тромбоцитов (PDGF) и другие факторы роста, стимулирующие дифференцировку фибробластов в миофибробласты, которые, в свою очередь, выделяют избыточное количество матриксных белков [6]. В легких пациентов с легочным фиброзом различной этиологии наблюдается увеличение аналогичных PDGF, VEGF и M-CSF [13].

Кроме того, повреждение альвеолярного эпителия индуцирует активацию трансформирующего фактора роста β (TGF- β) в матриксе [14]. TGF- β представляет собой цитокин, который модулирует клеточную дифференцировку, пролиферацию и апоптоз, а также выработку внеклеточного матрикса. Он также активирует миофибробласты. Со временем миофибробласты теряют потребность в альвеолярных макрофагах для пролиферации и секреции матрикса, частично за счет аутокринной продукции и активации TGF- β , что приводит к ограниченным участкам прогрессирующего фиброза. Эта модель легочного фиброза предполагает мультимодальную стратегию лечения. Такая стратегия может включать терапию для ускорения дифференцировки клеток альвеолярного типа 2 в клетки альвеолярного типа 1 посредством ингибирования интегрированной реакции на стресс. Такой подход позволит уменьшить рекрутирование и/или предотвратить поддержание альвеолярных макрофагов, полученных из профибротических моноцитов, в альвеолярном пространстве. Второй стратегией может быть терапия, нацеленная на передачу сигналов через TGF- β , PDGF и другие факторы роста в миофибробластах [12, 15, 16].

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Концепция объединения нескольких ИЗЛ, не связанных с ИЛФ, в ПЛФ частично возникла из неудовлетворенности существовавшими вариантами лечения этих

заболеваний [17]. У многих пациентов с фиброзирующим ИЗЛ заболевание прогрессирует, несмотря на традиционное лечение. Представление о патофизиологическом континууме ИЛФ определило два основных направления антифибротической терапии. Антифибротические средства, которые замедляют прогрессирование заболевания при ИЛФ, могут также замедлять прогрессирование и при ПЛФ [17]. Одно из таких антифибротических средств, пирфенидон, является пероральным средством с противовоспалительным, антиоксидантным и антипролиферативным действием, обусловленным подавлением трансформирующего фактора роста бета (ТФР- β) [18]. Нинтеданиб является еще одним антифибротическим средством, которое, как и пирфенидон, замедляет прогрессирование заболевания при ИЛФ [19].

Нинтеданиб – пероральный внутриклеточный ингибитор тирозинкиназы, который блокирует пути, участвующие в фиброгенезе, включая пролиферацию и миграцию фибробластов и дифференцировку фибробластов в миофибробласты за счет ингибирования ростовых факторов (фактора роста эндотелия сосудов 1–3 (VEGFR 1–3), тромбоцитарного фактора роста α и β (PDGFR- α и - β) и фактора роста фибробластов 1–3 (FGFR 1–3)) [19]. Однако проблема при разработке надежного РКИ для оценки эффективности антифибротической терапии у таких пациентов заключалась в том, что распространенность каждого отдельного фиброзирующего ИЗЛ относительно низка. Таким образом, термин «ПЛФ» впервые вошел в употребление в 2017 г. при разработке исследования INBUILD (NCT02999178) [20]. INBUILD было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием для изучения эффективности и безопасности нинтеданиба у пациентов с диагнозом «ИЗЛ», которые, как при ИЛФ, характеризовались прогрессирующим легочным фиброзом, снижением функции легких, резистентностью к иммуномодулирующей терапии и ранней смертностью. РКИ INBUILD включало 663 пациента с ПЛФ и продолжалось в течение 52 нед. Среди всех пациентов с ПЛФ ФЖЕЛ снизилась как в группах нинтеданиба, так и в группе плацебо, но среднегодовое снижение было значительно меньше в группе нинтеданиба (80,8 мл/год) против 187,8 мл/год в группе плацебо (различие между группами составило 107 мл/год, $p < 0,001$). Разница в ежегодном снижении ФЖЕЛ между группами, принимавшими нинтеданиб и плацебо, составила 128 мл/год среди пациентов с рентгенологической картиной ОИП, тогда как среди пациентов с рентгенологической картиной без ОИП она составляла 75,3 мл/год. Полученные результаты подразумевают необходимость выявления конкретных групп пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают эффект от терапии. Это дает основания предполагать целесообразность назначения нинтеданиба на более ранней стадии заболевания – до развития выраженных фиброзных изменений в легочной ткани. Исследование INBUILD не выявило существенной разницы в смертности от всех причин среди всех пациентов с ПЛФ. Аналогичным образом не было различий в смертности от всех причин среди пациентов с ПЛФ, у которых была рентгенологическая

картина ОИП. В настоящее время нинтеданиб зарегистрирован в РФ по следующим показаниям: ИЛФ, поражение легких у больных ССД, а также при ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом.

Исследование SENSICIS – РКИ фазы 3, в котором изучалась эффективность нинтеданиба по сравнению с плацебо у 576 человек с СС-ИЗЛ [21]. Включение пациента в исследование не требовало наличия признаков прогрессирования заболевания, но площадь фиброза занимала не менее 10% легких по результатам ВРКТ. Годовая скорость снижения ФЖЕЛ в течение 52 нед. была ниже в группе, принимавшей нинтеданиб (разница 41,0 (2,9–69,0) мл/год).

Основной проблемой в ведении пациентов с ПЛФ является своевременное выявление факта прогрессирования фиброза, объективное подтверждение которого в рутинной практике требует, как правило, от 6 мес. до 1 года [22]. В течение этого времени ожидания пациенту может становиться хуже, теряется драгоценное время для начала антифибротической терапии, направленной на замедление прогрессирования процесса, выживаемость и качество жизни. К тому же появляется все больше доказательств, что фиброгенез у человека может быть потенциально обратимым процессом [23]. В модели индуцированного блеомицином фиброза легких было показано, что активация фибробластов и накопление внеклеточного матрикса (ЕСМ) являются в значительной степени обратимыми процессами посредством включения нескольких антифибротических генов [24]. Аналогичным образом было показано, что стимуляция определенного клеточного сигнального пути улучшает двунаправленную связь между эпителиальными и мезенхимальными клетками, что приводит к эффективной регенерации альвеолярного эпителия [25]. Однако, похоже, что антифибротические механизмы действуют только до определенного порога, а затем запускается необратимый процесс фиброобразования, что делает еще более необходимым ранний старт антифибротической терапии.

БИОМАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ И ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ

Для своевременного выявления пациентов с ПЛФ и среди них подгрупп больных, которые, вероятно, будут наиболее адекватно реагировать на антифибротическую терапию, необходимо определить клинические, рентгенологические и молекулярные биомаркеры. Прогнозирование прогрессирования до того, как оно произойдет, и своевременное начало антифибротической терапии является лучшим шансом предотвратить развитие необратимого процесса, улучшить качество жизни и выживаемость таких пациентов. Учитывая общие патогенетические механизмы, приводящие к прогрессирующему фиброзу, предполагается, что биомаркеры активности заболевания могут оказаться идентичны для широкого спектра ИЗЛ [22].

Крупнейшим исследованием по изучению биомаркеров при ИЗЛ, не связанных с ИЛФ, является ретроспективное исследование 148 человек с ДБСТ, 98 с ГП и 159 с неклассифицируемым ИЗЛ [26]. В качестве

потенциальных биомаркеров были исследованы CXCL13, CA-125, MMP7, SP-D, YKL-40 и VCAM-1. CXCL13, CA-125, MMP7 и VCAM-1B были ассоциированы со снижением выживаемости во всех трех группах. YKL-40 был связан со снижением ФЖЕЛ у пациентов с ГП.

Обобщенные результаты исследований, направленных на идентификацию биомаркеров, представлены в *таблице* [27, 28].

В доступной литературе отсутствуют данные о влиянии генетических факторов на прогрессирующий легочный фиброз. Генетические исследования позволили установить ряд потенциальных биомаркеров прогрессирования ИЗЛ [29, 30]. Было показано, что укорочение длины теломер лейкоцитов предсказывает выживаемость во многих когортах и подтипах ИЗЛ, а у пациентов с редкими мутациями в генах, кодирующих теломеразу, включая TERT, TERC, PARN и RTEL1, выживаемость ухудшается, независимо от клинического диагноза ИЗЛ.

Результаты исследований, посвященных поиску биомаркеров ответа на антифибротическую терапию у пациентов с ИЛФ и ПЛФ, немногочисленны и противоречивы [22]. В качестве потенциальных биомаркеров ответа на антифибротическую терапию рассматривают SP-D (сурфактантный белок D), MMP-1, MMP-8, KL-6 (Krebs von den Lungen-6), CRPM-1 (CRP degraded by MMP-1), CRPM-8 (CRP degraded by MMP-8), C3M (collagen 3 degraded by MMP-9), C1M (collagen 1 degraded by MMP-2/9/13), 5mC (5-methylcytosine), mH2A1, TOLLIP, MUC5B [22, 31].

K. Ikeda et al. показали, что концентрация SP-D в плазме может предсказывать благоприятный ответ на пирфенidon у пациентов с ИЛФ [32]. В исследовании INMARK

● **Таблица.** Биомаркеры прогрессирования интерстициальных заболеваний легких

● **Table.** Biomarkers for the progression of interstitial lung diseases

Биомаркер	Тип ИЗЛ	Снижение ФЖЕЛ/DLCO	Выживаемость
Anti-MDA-5 Ab	Дерматомиозит-ИЗЛ		+
CA-125	ДБСТ		+
	ГП		+
	НИИП		+
CCL-2	СС-ИЗЛ	+	+
	Дерматомиозит-ИЗЛ		+
CCL-17	ГП	+	
CCL-18	СС-ИЗЛ	+/-	+
CX3CL1	СС-ИЗЛ	+	
CXCL4	СС-ИЗЛ	+	
CXCL9	ГП	+	
CXCL10	Дерматомиозит-ИЗЛ		+
CXCL13	ДБСТ		+
	ГП		+
	НИИП		+

- **Таблица (окончание).** Биомаркеры прогрессирования интерстициальных заболеваний легких
- **Table (ending).** Biomarkers for the progression of interstitial lung diseases

Биомаркер	Тип ИЗЛ	Снижение ФЖЕЛ/DLCO	Выживаемость
СРБ	СС-ИЗЛ	+	+
ICAM-1	СС-ИЗЛ	+	+
IL-6	СС-ИЗЛ	+	+
	Дерматомиозит-ИЗЛ	+	
IL-10	СС-ИЗЛ	+	
KL-6	СС-ИЗЛ	+	+
MMP-3	ДБСТ		+
MMP-7	ДБСТ		+
	ГП		+
	НИИП		+
MMP-9	ДБСТ		+
Неоптерин	Дерматомиозит-ИЗЛ		+
Остеопонтин	ДБСТ		+
Периостин	ГП		+
SP-D	СС-ИЗЛ	+	
VCAM-1	ДБСТ		+
	ГП		+
	НИИП		+
	Дерматомиозит-ИЗЛ		+
YKL-40 (CHI3L1)	СС-ИЗЛ		+/-
	Дерматомиозит-ИЗЛ		+
	ГП	+	
HE4	ПФЛ		+

Примечание. Дерматомиозит-ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, обусловленное дерматомиозитом; ДБСТ – диффузные болезни соединительной ткани; ГП – гиперчувствительный пневмонит; НИИП – неклассифицируемая идиопатическая интерстициальная пневмония; СС-ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, обусловленное склеродермией. Anti-MDA-5 – Ab – anti-melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) antibody (Ab); CA-125 – Cancer Antigen – 125 (онкомаркер). Хемокины: CCL-2 – C-C motif ligand 2; CCL-17 – C-C motif chemokine ligand 17; CCL-18 – C-C motif chemokine ligand 18; CXCL3 – C-X-C motif chemokine ligand 3 (фракталилин); CXCL4 – platelet factor 4; CXCL9 – C-X-C motif chemokine ligand 9; CXCL10 – C-X-C motif chemokine ligand 10; CXCL13 – C-X-C motif chemokine ligand 13. СРБ – С-реактивный белок; ICAM-1 – Intercellular Adhesion Molecule 1; IL-6 – интерлейкин-6; IL-10 – интерлейкин-10; KL-6 – Krebs von den Lungen-6; MMP-3 – матриксная металлопротеиназа-3; MMP-7 – матриксная металлопротеиназа-7; MMP-9 – матриксная металлопротеиназа-9; SP-D – сурфактантный белок D; VCAM-1 – vascular cell adhesion molecule 1; YKL-40 (CHI3L1) – хитиназа-3-подобный белок 1; HE4 – белок 4-го эпидидимиса человека.

(NCT02788474) у пациентов с ИЛФ лечение нинтеданибом в сравнении с плацебо в течение 12 нед. не влияло на изменения концентрации С-реактивного белка, MMP-1 и MMP-8, что позволяет установить, что они не являются маркером ответа на нинтеданиб у пациентов с ИЛФ [33].

Показано, что концентрации белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста II (IGFBP-2) в сыворотке крови у пациентов с ИЛФ, выше, чем у здоровых людей. Уровни IGFBP-2 у пациентов, получавших антифибротическую терапию, были значительно ниже, чем у нелеченых пациентов, оставаясь при этом значительно выше, чем у здоровых субъектов [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на большое число исследований, на сегодняшний день отсутствуют убедительные данные о неизбежности каких-либо молекулярных маркеров, прогнозирующих прогрессирование легочного фиброза и эффективность антифибротической терапии, что связано с неоднозначностью и многокластерным патогенезом ПЛФ. Большое внимание в настоящее время уделяется созданию многомерных моделей прогнозирования, включающих клинические и молекулярные данные. Комбинированная оценка нескольких биомаркеров представляется многообещающей на том основании, что она может позволить выявить множество аспектов прогрессирования заболевания (например, повреждение и репарацию эпителиальных клеток, активацию альвеолярных макрофагов, активацию нейтрофилов или оксидативный стресс). Однако результирующий интегральный показатель не установлен. Вероятно, это требует применения дополнительных математических моделей.

С появлением высокопроизводительных геномных, транскриптомных и протеомных платформ в течение следующего десятилетия, безусловно, появится ряд новых и информативных биомаркеров ПФЛ. Большие надежды возлагаются также на технологии искусственного интеллекта. Создание национальных и международных регистров позволяет проводить длительный мониторинг пациентов с ПФЛ, ответить на вопросы о долгосрочной эффективности лечения. Текущие регистры планируют расширить для размещения оцифрованных изображений и геномных данных, что облегчит обучение мультимодальных классификаторов машинного обучения для прогнозирования эндотипов заболеваний и чувствительности к терапии. 

Поступила / Received 10.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2023

Принята в печать / Accepted 02.02.2023

Список литературы / References

- Schwarz M.J., King T.E. *Interstitial Lung Disease*. PMPH-USA; 2011. 1161 p. Available at: https://books.google.ru/books?id=MHfnRWo-WtoC&printsec=frontcover&hl=ru&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false.
- Patel H., Shah J.R., Patel D.R., Avanthika C., Jhaveri S., Gor K. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis, biomarkers and newer treatment protocols. *Dis Mon.* 2022;101484. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2022.101484>.
- Raghu G., Remy-Jardin M., Richeldi L., Thomson C.C., Inoue Y., Johkoh T. 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>.
- Mura M., Rellini C., Taha N., Sbordone F.P., Rufi F., Montesanto F. et al. Radiographic Progression and Survival of the Different HRCT Patterns of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2022;39(2):e2022021. <https://doi.org/10.36141/svdl.v39i2.12534>.
- Volkman E.R., Tashkin D.P., Sim M., Li N., Goldmuntz E., SLS I and SLS II study groups. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical

- trial cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):122–130. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213708>.
6. Selman M, Pardo A. From pulmonary fibrosis to progressive pulmonary fibrosis: a lethal pathobiological jump. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2021;321(3):L600–L607. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00310.2021>.
7. Olson A.L., Patnaik P., Hartmann N., Bohn R.L., Garry E.M., 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;38:4100–4114. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01786-8>.
8. Nasser M., Larrieu S., Bousset L., Si-Mohamed S., Bazin F., Marque S. et al. Estimates of epidemiology, mortality and disease burden associated with progressive fibrosing interstitial lung disease in France (the PROGRESS study). *Respir Res.* 2021;22:162. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01749-1>.
9. Katzen J., Beers M.F. Contributions of alveolar epithelial cell quality control to pulmonary fibrosis. *J Clin Invest.* 2020;130:5088–5099. <https://doi.org/10.1172/JCI139519>.
10. Confalonieri P., Volpe M.C., Jacob J., Maiocchi S., Salton F., Ruaro B. et al. Regeneration or Repair? The Role of Alveolar Epithelial Cells in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Cells.* 2022;11(13):2095. <https://doi.org/10.3390/cells11132095>.
11. Zacharias W.J., Frank D.B., Zepp J.A., Morley M.P., Alkhaleel F.A., Kong J. et al. Regeneration of the lung alveolus by an evolutionarily conserved epithelial progenitor. *Nature.* 2018;555:251–255. <https://doi.org/10.1038/nature25786>.
12. Strunz M., Simon L.M., Ansari M., Kathirya J.J., Angelidis I., Mayr C.H. et al. Alveolar regeneration through a Krt8+ transitional stem cell state that persists in human lung fibrosis. *Nat Commun.* 2020;11(1):3559. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17358-3>.
13. Hoffmann-Vold A.M., Weigt S.S., Saggat R., Palchevskiy V., Volkmann E.R., Liang L.L. et al. Endotype-phenotyping may predict a treatment response in progressive fibrosing interstitial lung disease. *EBioMedicine.* 2019;50:379–386. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.10.050>.
14. Munger J.S., Huang X., Kawakatsu H., Griffiths M.J., Dalton S.L., Wu J. et al. The integrin alpha v beta 6 binds and activates latent TGF beta 1: a mechanism for regulating pulmonary inflammation and fibrosis. *Cell.* 1999;96:319–328. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80545-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80545-0).
15. Watanabe S., Markov N.S., Lu Z., Piseaux Aillon R., Soberanes S., Runyan C.E. et al. Resetting proteostasis with ISRIB promotes epithelial differentiation to attenuate pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118:e2101100118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2101100118>.
16. Raghu G., van den Blink B., Hamblin M.J., Brown A.W., Golden J.A., Ho L.A. et al. Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319:2299–2307. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.6129>.
17. Liu G.Y., Budinger G.R.S., Dematte J.E. Advances in the management of idiopathic pulmonary fibrosis and progressive pulmonary fibrosis. *BMJ.* 2022;377:e066354 <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066354>.
18. Ruwanpura S.M., Thomas B.J., Bardin P.G. Pirfenidone: Molecular Mechanisms and Potential Clinical Applications in Lung Disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020;62:413–422. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2019-0328TR>.
19. Cameli P., Alonzi V., d'Alessandro M., Bergantini L., Pordon E., Guerrieri M. et al. The Effectiveness of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Familial Pulmonary Fibrosis and Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: A Real-World Study. *Biomedicines.* 2022;10(8):1973. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081973>.
20. Flaherty K.R., Wells A.U., Cottin V., Devaraj A., Walsh S.L.F., Inoue Y. et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019;381:1718–1727. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>.
21. Distler O., Highland K.B., Gahlemann M., Azuma A., Fischer A., Mayes M.D. et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019;380:2518–2528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903076>.
22. Inoue Y., Kaner R.J., Guiot J., Kuwana M., Brown K.K. Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases With a Progressive Phenotype. *Chest Journal.* 2020;158(2):646–659. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.037>.
23. Jun J.I., Lau L.F. Resolution of organ fibrosis. *J Clin Invest.* 2018;128:97–107. <https://doi.org/10.1172/JCI93563>.
24. Tan Q., Link P.A., Meridew J.A., Pham T.X., Caporarello N., Ligresti G., Tschumperlin D.J. Spontaneous lung fibrosis resolution reveals novel anti-fibrotic regulators. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2021;64:453–464. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0396OC>.
25. Paris A.J., Hayer K.E., Oved J.H., Avgousti D.C., Toulmin S.A., Zepp J.A. et al. STAT3-BDNF-TrkB signalling promotes alveolar epithelial regeneration after lung injury. *Nat Cell Biol.* 2020;22:1197–1210. <https://doi.org/10.1038/s41556-020-0569-x>.
26. Alqalyoobi S., Adegunsoye A., Linderholm A., Hrusch C., Cutting C., Ma S.F. et al. Circulating Plasma Biomarkers of Progressive Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201:250–253. <https://doi.org/10.1164/rccm.201907-1343LE>.
27. Bowman W.S., Echt G.A., Oldham J.M. Biomarkers in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: Optimizing Diagnosis, Prognosis, and Treatment Response. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:680997. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.680997>.
28. Nishiyama N., Masuo M., Nukui Y., Tateishi T., Kishino M., Tateishi U. Human epididymis protein 4 is a new biomarker to predict the prognosis of progressive fibrosing interstitial lung disease. *Respir Investig.* 2021;59:90–98. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2020.08.002>.
29. Ley B., Newton C.A., Arnould I., Elicker B.M., Henry T.S., Vittinghoff E. et al. The MUC5B promoter polymorphism and telomere length in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis: an observational cohort-control study. *Lancet Respir Med.* 2017;5:639–647. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30216-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30216-3).
30. Newton C.A., Oldham J.M., Ley B., Anand V., Adegunsoye A., Liu G. et al. Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival. *Eur Respir J.* 2019;53:1801641. <https://doi.org/10.1183/13993003.01641-2018>.
31. Guiot J., Struman I., Chavez V., Henket M., Herzog M., Scoubeau K. et al. Altered epigenetic features in circulating nucleosomes in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Epigenetics.* 2017;9:84. <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0383-x>.
32. Ikeda K., Chiba H., Nishikiori H., Azuma A., Kondoh Y., Ogura T. Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Serum surfactant protein D as a predictive biomarker for the efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a post-hoc analysis of the phase 3 trial in Japan. *Respir Res.* 2020;21(1):316. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01582-y>.
33. Maher T.M., Stowasser S., Nishioka Y., White E.S., Cottin V., Noth I.; INMARK trial investigators. Biomarkers of extracellular matrix turnover in patients with idiopathic pulmonary fibrosis given nintedanib (INMARK study): a randomised, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(9):771–779. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30255-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30255-3).
34. Guiot J., Bondue B., Henket M., Corhay J.L., Louis R. Raised serum levels of IGFBP-1 and IGFBP-2 in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):86. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0249-6>.

Информация об авторах:

Кузубова Наталья Анатольевна, д.м.н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; kuzubova@mail.ru

Титова Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Скляр Дарья Борисовна, к.м.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; darya_sklyarova@mail.ru

Information about the authors:

Natalia A. Kuzubova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology, Scientific and Clinical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; kuzubova@mail.ru

Olga N. Titova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pulmonology, Scientific and Clinical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Daria B. Sklyarova, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Scientific and Clinical Research Centre, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; darya_sklyarova@mail.ru