

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.29.3.007>



Суркова Л.К., Давидовская Е.И.✉, Будник О.А., Протько Е.Д., Богуш Л.С.,
Карпелёва О.Г., Тарасов О.В.

Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Патогенетические аспекты, современные подходы в диагностике интерстициальных заболеваний легких с прогрессирующим фиброзом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция, дизайн исследования, анализ материала – Суркова Л.К.; сбор информации и обработка материала – Будник О.А., Протько Е.Д., Карпелёва О.Г., Тарасов О.В.; написание текста – Суркова Л.К.; редактирование текста – Давидовская Е.И., Богуш Л.С.

Подана: 08.05.2026

Принята: 15.06.2026

Контакты: elena-davidovskaya@yandex.by

Резюме

В статье освещено современное состояние проблемы и последние достижения в изучении патогенетических механизмов интерстициальных заболеваний легких с прогрессирующим легочным фиброзом (ИЗЛ-ПЛФ). Показано, что патогенез ИЗЛ-ПЛФ представляет собой сложное взаимодействие различных клеточных и молекулярных механизмов, включающих иммунный и воспалительный ответ ткани альвеол, альвеолярную регенерацию и фиброз. Представлены сывороточные биомаркеры при ИЗЛ-ПЛФ, ассоциированные с тяжестью течения и прогрессированием фиброза. В настоящее время продолжается активное изучение молекулярных путей прогрессирующего легочного фиброза и поиск комплексных биомаркерных панелей для диагностики и пациент-ориентированных терапевтических стратегий. Подчеркивается, что это направление является актуальным и перспективным в современной респираторной медицине.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, патогенез, прогрессирующий легочный фиброз, диагностика, прогноз, сывороточные биомаркеры

Surkova L., Davidovskaya E.✉, Budnik O., Protko E., Bogush L., Karpeleva O., Tarasov O.
Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology,
Minsk, Belarus

Interstitial Lung Diseases: Pathogenetic Aspects, Modern Approaches in the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases with Progressive Fibrosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept, design of the study, analysis of the material – Surkova L.; information collection and processing of the material – Budnik O., Protko E., Karpeleva O., Tarasov O.; writing of the text – Surkova L.; text editing – Davidovskaya E., Bogush L.

Submitted: 08.05.2026

Accepted: 15.06.2026

Contacts: elena-davidovskaya@yandex.by

Abstract

The article presents the current state of the problem and recent advances in the study of the pathogenetic mechanisms of interstitial lung diseases with progressive pulmonary fibrosis (ILDs-PPF). It is shown that the pathogenesis of ILDs-PPF represents a complex interaction of various cellular and molecular mechanisms, encompassing the immune and inflammatory response of the alveolar tissue, alveolar regeneration, and fibrosis. Serum biomarkers for ILDs-PPF are presented, which are associated with the severity of the disease course and the progression of fibrosis. Currently, active research continues into the molecular pathways of progressive pulmonary fibrosis and the search for comprehensive biomarker panels for diagnosis and patient-oriented therapeutic strategies. It is emphasized that this direction is highly relevant and promising in modern respiratory medicine.

Keywords: interstitial lung diseases, pathogenesis, progressive pulmonary fibrosis, diagnosis, prognosis, serum biomarkers

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу, насчитывающую более 200 заболеваний с известной и неизвестной этиологией, которые включают генетические факторы, воздействие окружающей среды и характеризуются двусторонним поражением респираторных отделов легких, что приводит к интерстициальному фиброзу, уменьшению жизненной емкости легких и неблагоприятному прогнозу [1–6].

Многие ИЗЛ, несмотря на адекватное лечение, характеризуются развитием прогрессирующего легочного фиброза (ПЛФ), основным следствием которого является снижение функции легких, плохой ответ на иммуномодулирующую терапию и ранняя смертность [3, 5–7], что стало основанием для разработки концепции объединения ИЗЛ, не связанных с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), в группу ИЗЛ с прогрессирующим легочным фиброзом (ИЗЛ-ПЛФ).

Эпидемиологические данные свидетельствуют о значительном различии в заболеваемости ИЗЛ в зависимости от возрастных характеристик, этнической принадлежности и географических регионов [2].

Пациенты с ИЗЛ составляют 10–15% пациентов пульмонологических стационаров, и заболеваемость постоянно растет. По данным официального статистического сборника, заболеваемость ИЗЛ в Республике Беларусь за последние 10 лет выросла до 14,6 случая на 100 тыс. населения.

Интерстициальные заболевания легких в настоящее время составляют одну из важных проблем пульмонологии. В последнее десятилетие достигнуты определенные успехи в изучении патогенеза ИЗЛ, появились данные о генетических факторах, патогенетических механизмах развития и прогрессирования заболевания, о новых подходах к лечению ИЗЛ, однако многие вопросы этиологии, патогенеза, классификации остаются дискуссионными.

Целью данной работы стало рассмотрение современных представлений о патогенезе ИЗЛ и перспектив в диагностике ИЗЛ-ПЛФ.

Современная классификация ИЗЛ (ATS/ERS 2013) включает основные группы: I – ИЗЛ с известными причинами; II – интерстициальные пневмонии: а) фиброзирующие (ИЛФ и НСИП); б) острые/подострые (острая интерстициальная криптогенная организирующаяся пневмония); в) связанные с курением (десквамативная интерстициальная пневмония, респираторный бронхиолит с ИЗЛ); III – гранулематозы; IV – редкие ИЗЛ; V – неклассифицируемые ИЗЛ.

В 2025 году экспертами ATS/ERS было предложено обновление классификации интерстициальных пневмоний [8] с учетом последних научных данных в области этиологии, патогенеза и лечения. Обновленная схема классификации интерстициальных пневмоний (ИП) представлена на рис. 1.

В обновленной классификации нет разделения ИП на идиопатические и неидиопатические. Описаны новые морфологические паттерны: бронхиолоцентрическая интерстициальная пневмония (БИП), альвеолярно-макрофагальная пневмония (АМП) вместо десквамативной интерстициальной пневмонии, диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) вместо острой интерстициальной пневмонии. Выделены 3 основных паттерна фиброзных ИП: обычная ИП, неспецифическая ИП и бронхиолоцентрическая ИП. Выделение ПЛФ является обоснованием для современной стратегии лечения многих ИЗЛ с применением антифибротических препаратов.

В обновленной классификации выделены интерстициальный паттерн ИП и паттерны с преобладанием нарушения альвеолярного заполнения.

Современная теория патогенеза ИЗЛ основана на повторяющихся микроповреждениях генетически предрасположенного альвеолярного эпителия и эндотелиальных клеток. Данные микроповреждения в дальнейшем приводят к включению схожих патофизиологических механизмов [4, 5, 9].

С помощью полногеномного секвенирования получены данные о распространенности и генетической предрасположенности к ИЗЛ, связанных с мутацией в генах, которые участвуют в гомеостазе теломер и сурфактанта [8].

В многочисленных исследованиях установлено, что генетическая предрасположенность может влиять на развитие ИЗЛ, реакцию на лечение и прогноз [10–14]. Имеющиеся данные свидетельствуют, что длина теломер уменьшается с возрастом и при достижении критической точки является признаком старения [15].

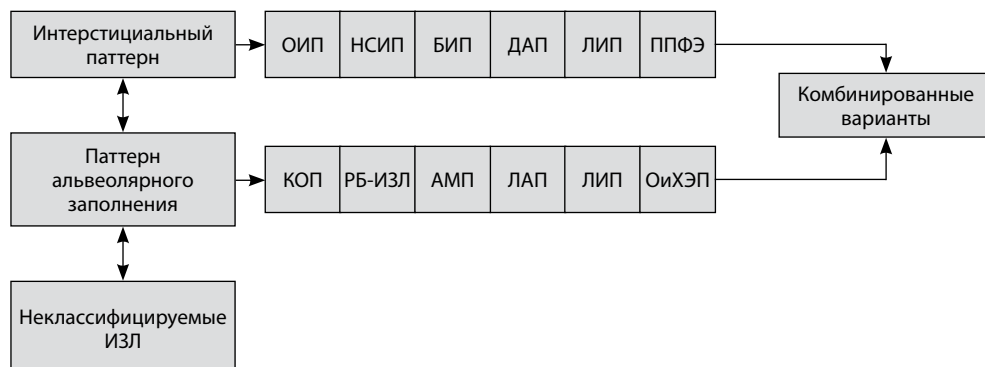


Рис. 1. Схема обновленной международной междисциплинарной классификации интерстициальных пневмоний (заявление экспертов ATS/ERS, 2025) (адаптировано по: C.J. Ryeson et al., 2025)

Примечания: ОИП – обычная интерстициальная пневмония; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; БИП – бронхиолоцентрическая интерстициальная пневмония; ДАП – диффузное альвеолярное повреждение; ЛИП – лимфоидная интерстициальная пневмония; ППФЭ – плевропаренхиматозный фиброзостоз; КОП – криптогенная organizing pneumonia; РБ-ИЗЛ – респираторный бронхит с интерстициальным заболеванием легких; АМП – альвеолярно-макрофагальная пневмония; ЛАП – легочно-альвеолярный протеиноз; ЛИП – липоидная интерстициальная пневмония; ОиХЭП – острая и хроническая эозинофильная пневмония.

Fig. 1. Scheme of the updated international interdisciplinary classification of interstitial pneumonia (statement of ATS/ERS experts, 2025) (adapted from: C.J. Ryeson et al., 2025)

Половина всех пациентов с ИЗЛ старше 60 лет имеют более короткую длину теломер [16, 17]. Более короткая длина теломер обнаружена в лейкоцитах крови, альвеолярных эпителиальных клетках и фибробластах в случаях как семейного, так и спорадического ИЗЛ [13, 16]. Короткая длина теломер была связана с худшим клиническим исходом при фиброзных ИЗЛ [18], усилением фиброза [19] и плохой переносимостью иммуносупрессивной терапии [20].

По данным К.А. Johansson [21], длина теломер лейкоцитов периферической крови критически была укорочена у значительной части пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, фиброзным гиперчувствительным пневмонитом, идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонией и интерстициальными пневмониями с аутоиммунными признаками, а также с различными ИЗЛ, ассоциированными с системными заболеваниями соединительной ткани, и неклассифицируемыми ИЗЛ.

Генетическая предрасположенность к ИЗЛ также связана с однонуклеотидным полиморфизмом гена MUC5B и Толл-подобных рецепторов [22, 23]. С полиморфизмом в промоторе гена, кодирующего муцин 5B (MUC5B) и белок, взаимодействующий с Толл-подобными рецепторами, связывают повышенный риск идиопатического легочного фиброза [24]. Постоянно широкая распространенность полиморфизма промотора MUC5B при спорадическом идиопатическом легочном фиброзе, гиперчувствительном пневмоните и ИЗЛ, ассоциированных с ревматоидным артритом, предполагает потенциальную общую генетическую основу этих заболеваний [10, 23, 25].

Полиморфизм MUC5B связан как со спорадическим, так и с семейным легочным фиброзом и характеризуется широкой распространенностью и низкой пенетрантностью [23].

Окружающая среда влияет на развитие ИЗЛ, включая загрязнение воздуха, сигаретный дым, пыль, воздействие аллергена, профессиональные заболевания (диоксид кремния, асбест) и вирусную инфекцию, лекарственные препараты, аллергические реакции, связанные с желудочно-пищеводным рефлюксом [26].

Лица с высоким показателем полигенного риска при высоком уровне загрязнения окружающей воздушной среды имеют высокий риск развития идиопатического легочного фиброза по сравнению с лицами с низким уровнем полигенного риска [27]. Было высказано предположение, что воздействие окружающей среды проявляется через эпигенетические изменения [28], через подавляющие цилиарный и макрофагальный клиренс механизмы, приводящие к окислительному стрессу [29].

На рис. 2 представлены основные факторы, вовлеченные в патогенез ИЗЛ.

Процесс фиброгенеза в ответ на повреждение альвеолярного эпителия реализуется путем сложных клеточных взаимодействий. Постоянное воздействие на легкие приводит к повреждению альвеолярного эпителия и секреции провоспалительных и профибротических медиаторов и активации фибробластов [4].

Регенерация поврежденного альвеолярного эпителия осуществляется при участии стволовых клеток дистальных дыхательных путей и альвеолоцитов 2-го типа с последующей дифференциацией в альвеолоциты 1-го типа [30].

Основными клетками, управляющими развитием фиброза, являются фибробласты и миофибробласты, взаимодействующие с иммунными [31]. Фибробласты влияют на тканевую микросреду, продуцируют компоненты внеклеточного матрикса, в частности коллаген, который накапливается в интерстициальном пространстве легких с образованием очагов фиброза. Фиброз является не однородным процессом, а реакциями, обусловленными определенными клеточными популяциями.



Рис. 2. Схема патогенетических факторов развития ИЗЛ

Примечание: M-CSF - колониестимулирующий фактор макрофагов.

Fig. 2. The scheme of pathogenetic factors of development of ILD

В легких обнаружена гетерогенность субпопуляции фибробластов, продуцирующих внеклеточный матрикс с отчетливой пространственной локализацией, которые различаются по своему вкладу в фиброз [32].

Популяции фибробластов являются более активными в зависимости от области легких (альвеолярной, перибронхиальной, адвентициальной) [33].

Различные фенотипы фибробластов, продуцирующих внеклеточный матрикс [34], а также метаболизм в фибробластах глутамина, коммуникация фибробластов, опосредованная внеклеточными пузырьками, оказывают влияние на развитие и поддержание фиброза [4, 34].

Для запуска фиброза имеет значение взаимодействие эпителиальных клеток, фибробластов, клеток иммунной системы и эндотелия [35, 36]. Реакции иммунитета 2-го типа, управляемые цитокинами IL-4, IL-5, IL-13, участвуют в развитии фиброза [37].

Двунаправленная коммуникация между макрофагами и фибробластами посредством высвобождения хемокинов и профиброзных медиаторов (TGF-1 β , CTGF, VEGF, PDGF, Fx α) приводит к активации фибробластов, которые дифференцируются в миофибробласты с избыточной продукцией внеклеточного матрикса. Устойчивые к апоптозу миофибробласты накапливаются и сохраняются в поврежденном легком, что ведет к усилению фиброза [4].

При ИЛФ существует дисбаланс между медиаторами, способствующими увеличению внеклеточного матрикса, и антифиброblastическими медиаторами, которые регулируют процессы фибринолиза и ремоделирования тканей [38].

В патогенезе ИЗЛ макрофаги играют центральную роль в иммунном ответе, способствуя инициации и поддержанию фиброза, ремоделированию тканей. Легкие содержат различные подтипы макрофагов: альвеолярные макрофаги (МА), интерстициальные макрофаги (МИ) и макрофаги, происходящие из моноцитов (ММ). Последние стимулируют ремоделирование фиброзной ткани и подразделяются на: М1-подобные макрофаги, которые управляются Th-1-клетками (INF γ , TNF α , IL-2), и М2-подобные фенотипы, управляемые Th-2-клеточными цитокинами (IL-13, IL-4, IL-5, GM-CSF) (рис. 3). Существует предположение, что лиганд хемокинов (мотив CX3CL1) может привлекать макрофаги, происходящие из моноцитов, в легкие [39].

Пространственное распределение функционально различных подтипов макрофагов в смешанных популяциях имеет решающее значение в развитии ИЗЛ [4].

Механизмы, лежащие в основе пролиферации миофибробластов, опосредуются с помощью большого количества медиаторов, включающих цитокины, хемокины, фиброгенные факторы, протеины коагуляции, оксиданты, регуляторы апоптоза [40–42].

Сложный патогенез ИЗЛ обуславливает формирование различных фенотипов ИЗЛ. В настоящее время выделен фенотип ИЗЛ, при котором, несмотря на адекватное лечение, развивается прогрессирующий легочный фиброз, связанный с ухудшением качества жизни, снижением функционального статуса и ранней смертью (ИЗЛ-ПЛФ) [3]. Критерии диагностики ИЗЛ-ПЛФ основаны на динамике клинических, рентгенологических и функциональных показателей в течение 1 года наблюдения [3].

Критериями ПЛФ являются усугубление респираторных симптомов (абсолютное уменьшение форсированной жизненной емкости легких, равное 5% от должного, и абсолютное снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLco), равное 10% от должного, в течение 1 года наблюдения).

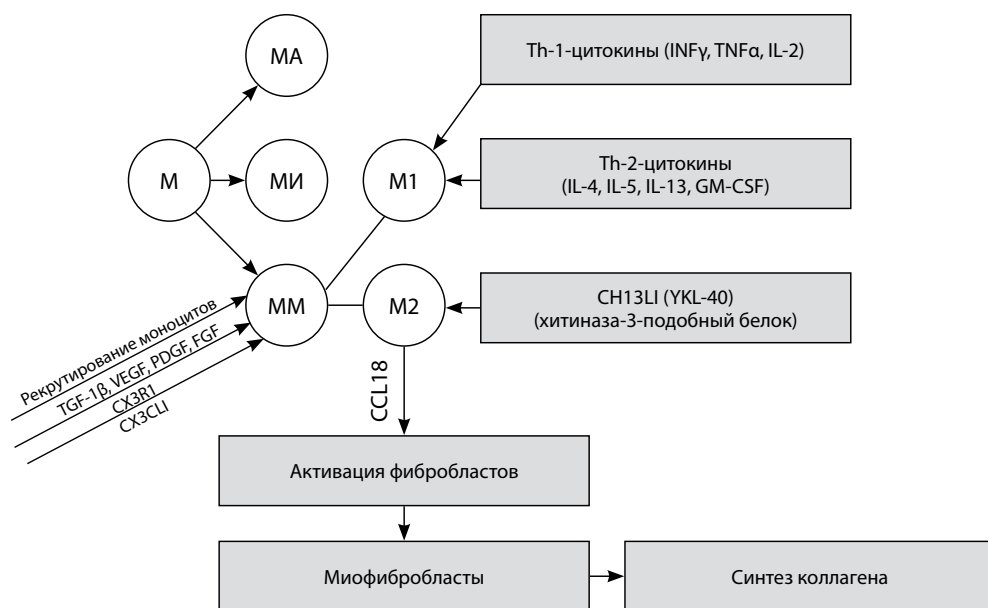


Рис. 3. Схема участия различных подтипов макрофагов в иммунном ответе и инициации легочного фиброза

Примечания: INF γ – интерферон γ ; TGF-1 β – трансформирующий фактор роста-1 β ; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; PDGF – фактор роста тромбоцитов; FGF – фактор роста фибробластов.

Fig. 3. Scheme of participation of various subtypes of macrophages in the immune response and initiation of pulmonary fibrosis

Рентгенологические признаки прогрессирования заболевания включают: увеличение объема распространенности фиброзных изменений при выраженности тракционных бронхоэктазов и бронхиолоэктазов, появление новых участков уплотнения по типу матового стекла с тракционными бронхоэктазами, появление новых участков ретикулярных изменений, увеличение объема распространенности и выраженности грубых ретикулярных изменений, увеличение потери объема доли легкого и появление новых участков или увеличение выраженности «сотового» легкого и уменьшение объема доли легкого.

ПЛФ диагностируется при наличии минимум 2 из 3 критериев в течение последнего года при отсутствии альтернативных причин, в частности ИЛФ [3].

Абсолютное снижение DLco при отсутствии других возможных причин может указывать на ПЛФ при одновременном уменьшении ФЖЕЛ и увеличении выраженности фиброзных изменений по данным КТ ОГК.

Единого показателя, который бы отражал прогрессирование фиброза при всех типах ИЗЛ, в настоящее время не существует. Предложенные в 2022 году критерии ПЛФ сформированы на основании мнения экспертов и не были валидированы в реальной клинической практике, поэтому при появлении результатов дополнительных исследований в будущем вероятен их пересмотр.

Морфологическая характеристика фиброзирующих паттернов интерстициальных болезней легких включает избыточные отложения коллагена, замещение альвеолярных тканей рубцовой, деформацию структуры легкого, образование «сотовых» легких и воспаление интерстиция [43].

Выделены предикторы прогрессирования фиброза легких: паттерн гетерогенной картины альвеолярной архитектуры с наличием фибробластических очагов и воспалительных изменений с позитивностью экспрессии фактора роста соединительной ткани (CTGF) и трансформирующего фактора роста-1 β (TGF-1 β).

ПЛФ не является самостоятельной формой и осложняет течение широкого спектра ИЗЛ (исключая ИЛФ). По мнению Н. Collard et al. [44], всем пациентам рекомендуется проводить контрольное обследование для оценки прогрессирования ИЗЛ и исключения ПЛФ. Точная распространенность ИЗЛ-ПЛФ до конца не установлена. По данным А. Olson et al. [45], в Европе и США удельный вес ПЛФ в структуре ИЗЛ составляет от 13 до 40% пациентов. Аналогичные цифры приводит Е.В. Болотова с соавт. [46] – 32,6%. По оценкам других специалистов, у 18–32% пациентов диагностируют ИЗЛ, связанные с развитием фиброза [2]. По данным А.А. Лукашевич [43], ИЗЛ с фенотипом прогрессирующего фиброза наблюдались у 52,5%, без прогрессирующего легочного фиброза – у 47,5% пациентов.

Наличие фиброзирующих ИЗЛ и развитие ПЛФ является независимым фактором риска смерти пациентов [47]. По данным Chen et al. [48], 3-летняя выживаемость среди пациентов с фиброзирующими и нефиброзирующими ИЗЛ составляет 58,8% и 96,4% соответственно.

Особенности диагностики ИЗЛ-ПЛФ, основанные на оценке динамики клинических, рентгенологических и функциональных показателей в течение одного года наблюдения, не позволяют обеспечить раннюю диагностику ИЗЛ-ПЛФ, обуславливают ее сложность и не дают возможности назначить раннюю антифибротическую терапию, что определяет необходимость поиска биомаркеров ПЛФ. В последнее десятилетие большое внимание уделяется выявлению биомаркеров в сыворотке крови, которые могли бы использоваться в реальной клинической практике (см. таблицу).

Биологические маркеры прогрессирующего фиброзного фенотипа интерстициальных заболеваний легких

Biological markers of the progressive fibrotic phenotype of interstitial lung diseases

Тип биомаркера	Основные биомаркеры
Повреждение и регенерация альвеолярного эпителия	■ Krebs von den Lungen-6 (KL-6) ■ Поверхностно-активный белок (SP-A) ■ Сурфактантный белок D (SP-D) ■ Лиганд хемокина CC18 – CCL18 ■ Хитиназа-3-подобный белок (YKL-40)
Моделирование, восстановление внеклеточного матрикса	■ Моноцитарный хемотаксический протеин 1 (MCP-1) ■ Металлопротеиназы 1, 7, 9 (MMP-1, MMP-7, MMP-9) ■ Лизилоксидазоподобный белок (LOXL-1, LOXL-2, LOXL-3, LOXL-4) ■ Периостин – POSTN ■ Инсулиноподобный фактор роста – IGF
Биомаркеры иммунологической дисфункции	IL-1, IL-4, IL-10, IL-8, IL-6, IL-13, IL-17 α , TNF α , VEGF, MCP-1, CC16, TGF-1 β , PDGF

Наиболее изученными являются матриксные металлопротеиназы, хемокины, такие как моноцитарный хемоаттрактантный белок (MCP-1), маркеры иммунологической дисфункции (TNF α), VEGF, профибротические цитокины (TGF-1 β , PDGF). Для оценки активности альвеолита и прогрессирования фиброза при ИЗЛ наиболее информативными являются сурфактантные протеины SP-A, SP-D, а также KL-6 [49]. Ни один биомаркер в отдельности не обладает достаточной эффективностью [6].

Междисциплинарным советом экспертов [5], посвященным ведению пациентов с ИЗЛ-ПЛФ, разработан клинический алгоритм диагностики и ведения пациентов с ИЗЛ-ПЛФ, критерии отбора пациентов для назначения антифибротической терапии. Во всех случаях, когда при стандартной терапии ИЗЛ клиническое состояние, легочная функция и/или фибротические изменения по данным КТ ОГК не стабилизируются, показана антифибротическая терапия нинтеданибом в как можно более ранние сроки. Создание крупных регистров пациентов с ИЗЛ-ПЛФ рассматривается как ключевой инструмент для валидации биомаркеров и оценки долгосрочной эффективности лечения [6].

В настоящее время у пациентов с различными типами ИЗЛ изучена диагностическая и прогностическая роль индикатора повреждения альвеолярного эпителия – Krebs von den Lungen-6 (KL-6). KL-6 представляет собой муциноподобный высокомолекулярный гликопротеин, который синтезируется бронхиолярными и альвеолярными эпителиальными клетками [50].

В многочисленных исследованиях KL-6 рассматривается как перспективный биомаркер тяжести процессов фиброзирования и прогрессирования ИЗЛ [51–56].

Сывороточные биомаркеры, такие как KL-6, сурфактантный белок D (SP-D), матриксная металлопротеиназа (MMP-7), хемокиновый лиганд CC-мотивов (CCL18), являются наиболее эффективными маркерами диагностики и прогнозирования прогрессирования ИЗЛ [4].

Хотя некоторые исследования подтверждают связь уровня KL-6 с предикторами прогрессирования ИЗЛ, этих данных недостаточно для широкого применения KL-6 в клинической практике.

Сурфактантные белки (SP-A и SP-D), секретируемые пневмоцитами II типа, могут играть значительную роль в оценке ИЗЛ. Среди пациентов с ИЛФ наблюдалось повышение уровня SP-A и SP-D по сравнению с лицами без фиброза [57].

Уровни KL-6 в сыворотке крови пациентов с ИЛФ, ранее не получавших лечения, положительно коррелировали со степенью фиброзных изменений по данным КТВР грудной клетки и отрицательно коррелировали с параметрами функции легких (ФЖЕЛ и DLco) [58], что указывает на потенциальное использование сывороточного KL-6 для мониторингирования фиброза при ИЛФ.

Показано, что исследование бронхоальвеолярной жидкости при ИЗЛ-ПЛФ представляет собой перспективное направление для раннего выявления пациентов с ПЛФ [46]. Повышение уровня MMP-1, MMP-2, MMP-9, MCP-1, VEGF в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) может свидетельствовать о развитии ПЛФ на раннем этапе гиперчувствительного пневмонита и ИЛФ [46]. Выявлено более выраженное различие в уровнях KL-6 между сывороткой и ЖБАЛ: уровень KL-6 был значительно выше в сыворотке, чем в ЖБАЛ [55].

Другая группа биомаркеров включает молекулы, отражающие фиброгенез и ремоделирование матрикса. Металлопротеиназа-7 (MMP-7) была повышена у пациентов с ИЛФ по сравнению с когортами без ИЗЛ. MMP-7 может быть полезна для прогнозирования течения ИЗЛ [59] и ранней стратификации пациентов, требующих более активного мониторинга и раннего начала антифибротической терапии [60]. Появились работы, в которых представлены результаты изучения уровня онкомаркеров Ca-125 и Ca-19-9 при ИЗЛ как предикторов ПЛФ [3, 54, 61]. Онкомаркер CYFRA 21-1 является предиктором 2-летней общей выживаемости пациентов с легочным фиброзом [62].

В настоящее время продолжается активный поиск новых сывороточных биомаркеров прогрессирующего фиброза легких у пациентов с ИЗЛ. Показано, что панель сывороточных биомаркеров KL-6 и ферритина с клиническими данными (возраст, пол) повышает точность дифференциальной диагностики подтипов ИЗЛ [63].

Сравнительные исследования сывороточных биомаркеров (периостин, KL-6, SP-A, SP-D) у пациентов с ИЛФ показали, что периостин обладает наивысшей диагностической точностью для ИЛФ с чувствительностью 94,5%, специфичностью 93,3%, превосходя традиционные маркеры [64].

В ретроспективном когортном исследовании показана полезность комбинированного исследования сурфактантного белка D с маркерами коагуляции/фибринолиза (с комплексом тромбин – антитромбин III, D-димерами и комплексом ингибитора плазмина- α 2) при остром обострении ИЗЛ. При остром обострении ИЗЛ уровень сурфактантного белка D (SP-D) статистически значимо коррелировал с указанными маркерами коагуляции/фибринолиза [65].

Tzang C.C. et al. [56] оценивали прогностическую точность биомаркеров KL-6, сурфактантных белков A и D для дифференциации фиброзных ИЗЛ от здоровых людей или нефиброзных респираторных заболеваний. Показано, что KL-6 и SP-A являются высокоспецифическими биомаркерами для диагностики фиброгенеза.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные материалы свидетельствуют о многофакторных механизмах патогенеза ИЗЛ.

Генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды, иммунный ответ ткани легких, регенерация альвеолоцитов обуславливают развитие фиброза и прогрессирование ИЗЛ.

Центральную роль в патогенезе ИЗЛ играют фибробласты и миофибробласты, активация которых опосредуется с помощью большого количества медиаторов, включающих цитокины, хемокины, фиброгенные факторы. Модель развития легочного фиброза предполагает новые стратегии диагностики и лечения ИЗЛ.

Выделенные подтипы ИЗЛ с ПЛФ и неблагоприятным прогнозом, критерии диагностики которых основаны в настоящее время на отрицательной динамике клинических, рентгенологических и функциональных показателей легких в течение одного года наблюдения, требуют уточнения с валидацией в клинической практике.

В настоящее время активно ведется поиск биомаркеров, позволяющих прогнозировать ПЛФ, что является одной из наиболее актуальных проблем современной респираторной медицины. В приведенных исследованиях представлены подтверждающие данные о биомаркерах KL-6, MMP-7, SP-A, SP-D, CCL18, TGF- β 1, которые являются предикторами прогрессирования и тяжести фиброза при ИЗЛ.

Необходимы дальнейшие исследования по валидации комбинированных панелей биомаркеров, интегрирующих показатели повреждения альвеолярного эпителия, ремоделирования матрикса и иммунного ответа.

Очевидна также необходимость в дальнейших исследованиях патогенеза ИЗЛ для выявления терапевтических мишеней, воздействие на которые может привести к усовершенствованию подходов для уменьшения развития фиброза.

Для перехода к прецизионной медицине при ИЗЛ необходимы исследования по поиску комбинированных биомаркерных панелей, способных обеспечить раннюю диагностику, прогноз и персонализированный подбор терапии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020 Sep 3;383(10):958–968. doi: 10.1056/NEJMra2005230
2. Wijsenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *Lancet*. 2022;400(10354):769–786. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01052-2
3. 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. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST
4. Vasarmidi E, Worrell JC, Mahmutovic Persson I, et al. Insights into interstitial lung disease pathogenesis. *Breathe (Sheff)*. 2025;21(2):240261. doi: 10.1183/20734735.0261-2024
5. Avdeev SN, Chikina SYu, Tyurin IE, et al. Chronic fibrosing interstitial lung diseases with progressive fibrotic phenotype: resolution of the Interdisciplinary Expert Council. *Pulmonology*. 2021;31(4):505–510. (In Russian) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510>
6. Kuzubova NA, Titova ON, Sklyarova DB. Prognostic biomarkers of progressive pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases. *MS*. 2023;4. (In Russian)
7. Bolotova EV, Yurkova YuG. Biological markers of the progressive fibrotic phenotype of interstitial lung diseases. *Innovative Medicine of Kuban*. 2023;4(32):126–133. (In Russian) doi: 10.35401/2541-9897-2023-8-4-126-133
8. Ryerson CJ, Adegunsaye A, Picciocchi S, et al. Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur Respir J*. 2025;66(6):2500158. doi: 10.1183/13993003.00158-2025
9. Katzen J, Beers MF. Contributions of alveolar epithelial cell quality control to pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*. 2020;130(10):5088–5099. doi: 10.1172/JCI139519
10. Ley B, Torgerson DG, Oldham JM, et al. Rare Protein-Altering Telomere-related Gene Variants in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(9):1154–1163. doi: 10.1164/rccm.201902-0360OC
11. Adegunsaye A, Morriset J, Newton CA, et al. Leukocyte telomere length and mycophenolate therapy in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2021;57(3):2002872. doi: 10.1183/13993003.02872-2020
12. Moss BJ, Ryter SW, Rosas IO. Pathogenic Mechanisms Underlying Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Annu Rev Pathol*. 2022;17:515–546. doi: 10.1146/annurev-pathol-042320-030240
13. Borie R, Kannengiesser C, Antoniou K, et al. European Respiratory Society statement on familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2023;61(3):2201383. doi: 10.1183/13993003.01383-2022
14. Zhang D, Newton CA, Wang B, et al. Utility of whole genome sequencing in assessing risk and clinically relevant outcomes for pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2022;60(6):2200577. doi: 10.1183/13993003.00577-2022
15. Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet*. 2012;13(10):693–704. doi: 10.1038/nrg3246
16. Alder JK, Hanumanth V, Strong MA, et al. Diagnostic utility of telomere length testing in a hospital-based setting. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(18):E2358–E2365. doi: 10.1073/pnas.1805407115
17. Alder JK, Armanios M. Telomere-mediated lung disease. *Physiol Rev*. 2022;102(4):1703–1720. doi: 10.1152/physrev.00046.2021
18. Adegunsaye A, Newton CA, Oldham JM, et al. Telomere length associates with chronological age and mortality across racially diverse pulmonary fibrosis cohorts. *Nat Commun*. 2023;14(1):1489. doi: 10.1038/s41467-023-37193-6
19. Organ LA, Duggan AR, Oballa E, et al. Biomarkers of collagen synthesis predict progression in the PROFILE idiopathic pulmonary fibrosis cohort. *Respir Res*. 2019 Jul 12;20(1):148. doi: 10.1186/s12931-019-1118-7
20. Newton CA, Zhang D, Oldham JM, et al. Telomere Length and Use of Immunosuppressive Medications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):336–347. doi: 10.1164/rccm.201809-1646OC
21. Johansson KA, Vittinghoff E, Lee K, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure. *Eur Respir J*. 2014;43(4):1124–1131. doi: 10.1183/09031936.00122213
22. Kim J, Manichaikul A, Hoffman E, et al. MUC5B, telomere length and longitudinal quantitative interstitial lung changes: the MESA Lung Study. *Thorax*. 2023;78(6):566–573. doi: 10.1136/thorax-2021-218139
23. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1503–1512. doi: 10.1056/NEJMoa1013660
24. Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet*. 2013;45(6):613–620. doi: 10.1038/ng.2609
25. Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1602314. doi: 10.1183/13993003.02314-2016
26. Naderi N, Rahimzadeh M. Krebs von den Lungen-6 (KL-6) as a clinical marker for severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Virology*. 2022 Jan;566:106–113. doi: 10.1016/j.virol.2021.11.006
27. Gui XJ, Li H, Ma R, et al. Authenticity and species identification of *Fritillariae cirrhosae*: a data fusion method combining electronic nose, electronic tongue, electronic eye and near infrared spectroscopy. *Front Chem*. 2023;11:1179039. doi: 10.3389/fchem.2023.1179039
28. Goobie GC, Nouraei M, Zhang Y, et al. Air Pollution and Interstitial Lung Diseases: Defining Epigenomic Effects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(9):1217–1224. doi: 10.1164/rccm.202003-0836PP
29. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, et al. Air Pollution and Non-communicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 1: The Damaging Effects of Air Pollution. *Chest*. 2019;155(2):409–416. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.042

30. Zacharias WJ, Frank DB, Zepp JA, et al. Regeneration of the lung alveolus by an evolutionarily conserved epithelial progenitor. *Nature*. 2018;555(7695):251–255. doi: 10.1038/nature25786
31. Unterman A, Zhao AY, Neumark N, et al. Single-Cell Profiling Reveals Immune Aberrations in Progressive Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210(4):484–496. doi: 10.1164/rccm.202306-0979OC
32. Tsukui T, Wolters PJ, Sheppard D. Alveolar fibroblast lineage orchestrates lung inflammation and fibrosis. *Nature*. 2024 Jul;631(8021):627–634. doi: 10.1038/s41586-024-07660-1
33. Tsukui T, Sun KH, Wetter JB, et al. Collagen-producing lung cell atlas identifies multiple subsets with distinct localization and relevance to fibrosis. *Nat Commun*. 2020;11(1):1920. doi: 10.1038/s41467-020-15647-5
34. Contento G, Wilson JA, Selvarajah B, et al. Pyruvate metabolism dictates fibroblast sensitivity to GLS1 inhibition during fibrogenesis. *JCI Insight*. 2024;9(18):e178453.
35. Wang S, Zhang X, Zhang Y, et al. The pathogenesis and therapeutic strategies of heat stroke-induced endothelial injury. *Front Cell Dev Biol*. 2025;13:1569346. doi: 10.3389/fcell.2025.1569346
36. Wang J, Li K, Hao D, et al. Pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutic strategies. *MedComm (2020)*. 2024 Sep 23;5(10):e744. doi: 10.1002/mco2.744
37. Pellicano C, Vantaggio L, Colalillo A, et al. Type 2 cytokines and scleroderma interstitial lung disease. *Clin Exp Med*. 2023. doi: 10.1007/s10238-023-01125-x
38. Shostak NA, Klimentov AA, Kondrashov AA. Interstitial lung diseases: key targets for therapy. *Clinician*. 2017;11(3–4):10–6. (In Russian)
39. Ishida Y, Kimura A, Nosaka M, et al. Essential involvement of the CX3CL1-CX3CR1 axis in bleomycin-induced pulmonary fibrosis via regulation of fibrocyte and M2 macrophage migration. *Sci Rep*. 2017;7:16833. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17007-8>
40. Avdeev S.N. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulmonology*. 2015;25(5):600–612. (In Russian) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-5-600-612>
41. Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir Med*. 2013 Oct;107(10):1558–67. doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.016
42. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013 Dec;42(6):1484–94. doi: 10.1183/09031936.00200212
43. Lukashevich A.A, Yudina O.A, Bogush L.S, and others. Assessment of the probability of progression of pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases to determine further treatment tactics. *Tuberculosis and lung diseases*. 2024;102(3):34–40. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-3-34-40>
44. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Aug 1;194(3):265–75. doi: 10.1164/rccm.201604-0801CI
45. 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 Feb;38(2):854–867. doi: 10.1007/s12325-020-01578-6
46. Bolotova E.V., Yurkova Yu.G., Gilevich I.V., and others. The possibilities of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of progressive pulmonary fibrosis. *Medical Council*. 2025;19(9):111–116. doi: 10.21518/ms2025-064
47. Jang JH, Choe EJ, Jung SY, et al. A study on the prevalence and prognosis of progressive pulmonary fibrosis: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2024 May 17;103(20):e38226. doi: 10.1097/MD.00000000000038226
48. Chen X, Guo J, Yu D, et al. Predictors of Mortality in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Front Pharmacol*. 2021 Oct 12;12:754851. doi: 10.3389/fphar.2021.754851
49. Beketov V, Mukhin N. Clinical significance of determination of serological surfactant proteins A and D and other biological markers in diagnostics of sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin. pharmacol. ter*. 2017;26(4):73–78. (In Russian)
50. Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest*. 1989;96(1):68–73. doi: 10.1378/chest.96.1.68
51. 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. doi: 10.21037/jtd.2018.07.76
52. He Q, Tang Y, Huang J, et al. The value of KL-6 in the diagnosis and assessment of interstitial lung disease. *Am J Transl Res*. 2021;13(8):9216–9223.
53. Xing H, Liang H. The clinical value of KL-6 for predicting the occurrence and severity of connective tissue disease-associated interstitial lung disease is not affected by CTD type or treatment. *Peer J*. 2024;12:e17792. doi: 10.7717/peerj.17792
54. Majewski S, Szewczyk K, Żal A, et al. Serial Measurements of Circulating KL-6, SP-D, MMP-7, CA19-9, CA125, CCL18, and Periostin in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Receiving Antifibrotic Therapy: An Exploratory Study. *J Clin Med*. 2021;10(17):3864. doi: 10.3390/jcm10173864
55. Soccio P, Moriando G, d'Alessandro M, et al. Role of BAL and Serum Krebs von den Lungen-6 (KL-6) in Patients with Pulmonary Fibrosis. *Biomedicines*. 2024;12(2):269. doi: 10.3390/biomedicines12020269
56. Tzang CC, Lin WC, Huang ES, et al. Interstitial lung disease biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2025;577:120473. doi: 10.1016/j.cca.2025.120473
57. Greene KE, King TE Jr, Kuroki Y, et al. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2002;19(3):439–446. doi: 10.1183/09031936.02.00081102
58. Sanjan G, Sharma P, Banerjee S, et al. Correlation of serum Krebs von den Lungen-6 levels with fibrosis score on high resolution chest tomography and pulmonary function parameters in treatment naïve Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2024;41(3):e2024044. doi: 10.36141/svld.v41i3.15689
59. 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. doi: 10.1111/resp.12920
60. Araújo M, Beltrão M, Sokhatska O, et al. Serum metalloproteinase-7 as a biomarker of progressive pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res*. 2024;10(6):00553–2024. doi: 10.1183/23120541.00553-2024
61. Shchepikhin E.L., Shmelev E.L., Ergeshov A.E. The promising role of cancer markers CA-19-9 and CA-125 in the diagnosis of progressive pulmonary fibrosis. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):37–45. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-37-45>
62. Liu C, Xiang Z, Wang X, et al. Serum biomarker changes in pulmonary fibrosis with lung cancer and their correlation with patient survival prognosis. *Am J Cancer Res*. 2025;15(10):4371–4393. doi: 10.62347/LBAZ6355
63. d'Alessandro M, Cameli P, Cotton CV, et al. Panel of serum biomarkers for differential diagnosis of idiopathic interstitial lung disease and interstitial lung disease-secondary to systemic autoimmune rheumatic disease. *PLoS One*. 2024;19(10):e0311357. doi: 10.1371/journal.pone.0311357
64. Wu S, Liu H, Yin S, et al. The significance of periostin in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and prediction of acute exacerbations. *J Thorac Dis*. 2025;17(3):1364–1376. doi: 10.21037/jtd-24-1882
65. Takeshita Y, To M, Kurosawa Y, et al. Usefulness of Combined Measurement of Surfactant Protein D, Thrombin-Antithrombin III Complex, D-Dimer, and Plasmin-α2 Plasmin Inhibitor Complex in Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2024;13(8):2427. doi: 10.3390/jcm13082427