

Возможности неинвазивной диагностики фибротического фенотипа интерстициальных заболеваний легких

Е.И. Шепихин[✉], Е.И. Шмелев, А.Э. Эргешов, А.С. Зайцева, Е.А. Шергина, Е.Н. Адамовская

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия

Аннотация

Прогрессирующий фиброз (ПФ) легких – важная проблема в респираторной медицине. В настоящее время надежные биомаркеры для ранней диагностики ПФ легких отсутствуют, что приводит к несвоевременной диагностике.

Цель работы. Определить роль сывороточных биомаркеров СА-19-9 и СА-125 и возможности капилляроскопии ногтевого валика в диагностике прогрессирующего легочного фиброза.

Материалы и методы. В исследование включены 43 пациента с интерстициальными изменениями в легких. На основании наличия/отсутствия признаков прогрессирования за предшествующие 12 мес пациенты разделены на 2 группы. Всем пациентам выполнялись форсированная спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование легких, капилляроскопия ногтевого валика, исследование сывороточной концентрации СА-19-9 и СА-125.

Результаты. В группе пациентов с прогрессирующим фибротическим фенотипом интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) выявлены большая выраженность капилляроскопических изменений и более высокий уровень СА-19-9. Показана корреляция этих параметров с изменениями по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (Warrick-тест) и ультразвукового исследования легких.

Заключение. Полученные данные демонстрируют возможности неинвазивной диагностики ПФ-ИЗЛ и требуют дальнейших исследований и проспективного наблюдения для оценки диагностической и прогностической роли исследуемых биомаркеров, а также определения их места в клинической практике.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, легочный фиброз, микроциркуляция, COVID-19, онкомаркеры

Для цитирования: Шепихин Е.И., Шмелев Е.И., Эргешов А.Э., Зайцева А.С., Шергина Е.А., Адамовская Е.Н. Возможности неинвазивной диагностики фибротического фенотипа интерстициальных заболеваний легких. Терапевтический архив. 2023;95(3):230–235. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202073

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Possibilities of non-invasive diagnosis of fibrotic phenotype of interstitial lung diseases

Evgeniy I. Shchepikhin[✉], Eugene I. Shmelev, Atadzhan E. Ergeshov, Anna S. Zaytseva, Elena A. Shergina, Evgeniya N. Adamovskaya

Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Abstract

Progressive pulmonary fibrosis is a major problem in respiratory medicine. Currently, there are no reliable biomarkers for early diagnosis of progressive pulmonary fibrosis, which leads to delayed diagnosis.

Aim. To determine the role of serum biomarkers CA-19-9 and CA-125 and the possibilities of capillaroscopy of the nail fold in the diagnosis of progressive pulmonary fibrosis.

Materials and methods. The study included 43 patients with interstitial changes in the lungs. Based on the presence/absence of signs of progression over the previous 12 months, patients were divided into 2 groups. All patients underwent forced spirometry, body plethysmography, diffusion test, CT, lung ultrasound, capillaroscopy of the nail fold, study of serum concentrations of CA-19-9 and CA-125.

Results. In the group of patients with a progressive fibrotic phenotype of Interstitial lung diseases, a greater severity of capillaroscopic changes and a higher level of CA-19-9 were revealed. Correlation of these parameters with changes according to CT scan data (Warrick test) and lung ultrasound was shown.

Conclusion. The data obtained demonstrate the possibilities of non-invasive diagnosis of progressive fibrosing interstitial lung diseases and require further research and prospective follow-up to assess the diagnostic and prognostic role of the studied biomarkers, as well as to determine their place in clinical practice.

Keywords: interstitial lung disease, pulmonary fibrosis, microcirculation, COVID-19, oncomarkers

For citation: Shchepikhin EI, Shmelev EI, Ergeshov AE, Zaytseva AS, Shergina EA, Adamovskaya EN. Possibilities of non-invasive diagnosis of fibrotic phenotype of interstitial lung diseases. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(3):230–235. DOI: 10.26442/00403660.2023.03.202073

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Шепихин Евгений Игоревич – врач-пульмонолог, аспирант отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. Тел.: +7(499)785-90-31; e-mail: shchepikhin11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9146-0904

Шмелев Евгений Иванович – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ. ORCID: 0000-0002-1908-5601

Эргешов Атаджан Эргешович – чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ ЦНИИТ. ORCID: 0000-0002-2494-9275

[✉]Evgeniy I. Shchepikhin. E-mail: shchepikhin11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9146-0904

Eugene I. Shmelev. ORCID: 0000-0002-1908-5601

Atadzhan E. Ergeshov. ORCID: 0000-0002-2494-9275

Введение

Общим термином «интерстициальные заболевания легких» (ИЗЛ) охватывается широкая группа патологических состояний, различных в патогенетическом, клиническом и прогностическом смыслах [1]. Пандемия новой коронавирусной инфекции не только существенно изменила естественное течение предсуществующих ИЗЛ, но и особенно остро поставила перед медицинским сообществом проблему интерстициальной пневмонии в исходе перенесенного COVID-19 [2, 3]. Прогностическая гетерогенность ИЗЛ проявляется в частую полярном характере их течения: симптомы саморазрешаются или регрессируют в условиях терапии при одних заболеваниях (саркоидозе, организующейся пневмонии и др.) и неуклонно прогрессируют при других (идиопатическом легочном фиброзе, идиопатическом плевропаренхиматозном фиброэластозе и др.). Зачастую именно развитие и темпы прогрессирующего фиброза (ПФ) легких определяют прогноз пациентов с ИЗЛ [1].

В настоящее время мировая статистика распространенности ИЗЛ несовершенна, а на территории Российской Федерации репрезентативные эпидемиологические данные попросту отсутствуют. Так, по данным исследования PERSEIDS, распространенность ИЗЛ на территории Европейского региона составила 33,6–247,4 случая на 10⁵ населения, ИЗЛ с фибротическим фенотипом – 26,7–236,8 на 10⁵ населения, среди которых 1/3 пациентов соответствуют критериям ПФ [4]. Подобная (20–30%) доля лиц с ПФ легких в структуре ИЗЛ подтверждается и в других исследованиях [5–7].

Считается, что до 10% пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, имеют длительно сохраняющиеся «фиброзоподобные» изменения на компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и нарушенные показатели легочной функции [8]. Появляются данные, показывающие некоторую общность в патогенезе ИЗЛ в исходе COVID-19 и других фибротических ИЗЛ, прежде всего идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), что привело к росту исследований, посвященных антифибротическим стратегиям в лечении подобной категории пациентов [9–13]. Несмотря на этиопатогенетические различия, в основе прогрессирующего фиброзообразования при разных ИЗЛ лежат универсальные механизмы: повторяющиеся микроповреждения и дефектная репарация альвеолярного эпителия, активация устойчивых к апоптозу фибробластов (миофибробластов) с продукцией избыточного количества экстрацеллюлярного матрикса [1].

В 2022 г. опубликованы критерии ПФ легких [14], однако надежные неинвазивные методы ранней диагностики и мониторинга течения этого фенотипа еще не разработаны. В качестве возможных биологических маркеров с разной степенью доказательности предложены сывороточные маркеры (KL-6, сурфактантные протеины, матриксные металлопротеиназы, хемокины, микроРНК и др.), количество

моноцитов периферической крови, длина теломер, физиологические индексы (gender, age and physiology index – GAP), КТ-предикторы и многие другие [15–20]. Однако в настоящее время ни один из приведенных показателей не может считаться в должной степени чувствительным и специфичным.

Поиск диагностических маркеров эпителиального повреждения, которое является центральным событием в патогенезе прогрессирующего фиброза, представляется перспективным направлением с важным прикладным значением. В 2017 г. опубликованы данные мультицентрового проспективного исследования PROFILE, показавшие значимую прогностическую роль онкомаркеров СА-19-9 и СА-125 при ИЛФ. Продemonстрирована большая экспрессия данных углеводных антигенов в участках фиброзного ремоделирования легочной ткани и статистически достоверные различия их сывороточной концентрации у пациентов в зависимости от отсутствия или наличия прогрессирования [21].

Углеводный антиген СА-19-9 традиционно используется в диагностике опухолей, секретирующих муцин, прежде всего рака поджелудочной железы. В свою очередь СА-125 успешно используется как онкомаркер овариальных неоплазий. По всей видимости, растущие сывороточные концентрации данных маркеров у пациентов с ПФ могут быть обусловлены метаплазией поврежденного альвеолярного эпителия, т.е. увеличением массы клеток, секретирующих муцины, так называемой бронхиолизацией альвеол. Продолжающиеся исследования должны ответить на вопрос о роли данных биомаркеров в ранней диагностике и мониторинге пациентов с ПФ разной этиологии. Мы исследовали сывороточный уровень СА-19-9 и СА-125 в 2 группах пациентов с ИЗЛ различной этиологии, сформированных на основании наличия/отсутствия критериев прогрессирования.

Другим важным, но зачастую недооцененным звеном цепи патогенетических событий ПФ является нарушение как легочной, так и системной микроциркуляции. Редукция сосудистого русла при ИЗЛ продемонстрирована как в морфологических исследованиях легочной ткани, так и на КТ ОГК с помощью современных методов постпроцессинговой обработки. Убедительно показан aberrantный неоангиогенез в участках легочной ткани, прилегающих к зонам фиброза, что обосновывает исследовательский интерес к неинвазивной оценке микрососудистого русла [22–24]. В ревматологии важным диагностическим инструментом является капилляроскопия ногтевого валика, позволяющая оценить морфологию капиллярных петель ногтевого ложа. Так, при системной склеродермии определяются увеличенные и гигантские капилляры, кровоизлияния в перикапиллярной зоне, наличие распространенных бессосудистых зон [25].

Поражение легочного интерстиция при системных заболеваниях соединительной ткани является важнейшим

Зайцева Анна Сергеевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ.
ORCID: 0000-0001-7155-5730

Шергина Елена Александровна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием функциональной диагностики ФГБНУ ЦНИИТ.
ORCID: 0000-0002-1433-5720

Адамовская Евгения Николаевна – врач-пульмонолог, аспирант отд. дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ ЦНИИТ.
E-mail: janeet1709@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0937-3167

Anna S. Zaytseva. ORCID: 0000-0001-7155-5730

Elena A. Shergina. ORCID: 0000-0002-1433-5720

Evgeniya N. Adamovskaya. ORCID: 0000-0002-0937-3167

прогностическим признаком, и ПФ легких – это ведущая причина смерти у данной категории пациентов. Появляются данные о значимой корреляции между поражением легких и особенностями капилляроскопической картины [26]. Данные по диагностической и прогностической ценности капилляроскопии в диагностике ИЗЛ другой этиологии крайне ограничены. Изучение капилляроскопических особенностей у пациентов с ИЗЛ как с признаками прогрессирования, так и без таковых также явилось целью нашего исследования.

Цель работы – определить потенциальную роль биомаркеров эпителиального повреждения (углеводных антигенов 19-9 и 125) в сыворотке крови и возможности капилляроскопии ногтевого валика в диагностике прогрессирующего фибротического фенотипа ИЗЛ (ПФ-ИЗЛ).

Материалы и методы

В исследование включены 43 пациента с интерстициальными изменениями в легких по данным КТ ОГК. В соответствии с критериями An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults (2022 г.) участников разделили на 2 группы: в 1-ю вошли пациенты, у которых отсутствовали критерии прогрессии ИЗЛ за 12 мес, предшествующих включению в исследование; во 2-ю распределили пациентов, имеющих как минимум 2 из 3 критериев прогрессирования: нарастание респираторных симптомов; физиологические критерии прогрессирования [снижение форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ на 5% (и больше) и/или диффузионной способности легких по монооксиду углерода на 10% (и больше) от исходных значений]; нарастание рентгенологических признаков фиброза.

Все пациенты до начала исследования подписали информированное согласие на участие в исследовании, которое одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ ЦНИИТ, протокол №2/2 от 21.02.2023. Всем участникам помимо общеклинического обследования (сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование) проводили исследования параметров легочной функции (форсированную спирометрию, бодиплетизмографию и диффузионный тест), высокоразрешающую КТ с полуколичественной оценкой интерстициальных изменений по шкале Warrick, где балльную оценку высчитывали на основании характера и степени паренхиматозных и интерстициальных изменений на КТ ОГК. Общий балл мог варьировать от 0 до 30, где более высокий указывает на более высокую степень выявляемых изменений.

«Индекс альвеолита» рассчитывали на основе наличия и степени повышения плотности легочной ткани по типу «матового стекла» (от 0 до 4). «Индекс фиброза» высчитывали на основе неровности и иррегулярности плевры, ретикулярных изменений, изменений по типу «сотового легкого» и крупных субплевральных кист – с присвоением от 0 до 26 баллов. Учитывая известный факт, что морфологический субстрат симптома «матового стекла» не всегда представлен воспалительной инфильтрацией интерстициальных структур, а может быть отражением фибротического ремоделирования внутридолькового интерстиция, мы приняли решение не выделять «индекс альвеолита» и «индекс фиброза», а учитывать и анализировать общую сумму баллов.

Выполняли также ультразвуковое исследование (УЗИ) легких с балльной оценкой по методу, предложенному N. Buda и соавт. в 2015 г. [27]. Оценивали от 0 до 35 баллов толщину, наличие/отсутствие иррегулярности плевральной линии, количество В-линий и наличие/отсутствие соногра-

Таблица 1. Шкала капилляроскопических изменений

Table 1. Capillary change scale

Параметр	Результат	Баллы
Плотность капилляров	Более 7 капилляров на 1 мм	0
	7–5 капилляров на 1 мм	1
	Менее 5 капилляров на 1 мм	2
Форма капиллярной петли	U-образные или форма шпильки; не более 25% извитых и спиралевидных капилляров	0
	25–50% капилляров аномальной формы	1
	Более 50% аномальных капилляров и/или наличие неоангиогенетически измененных капилляров – капилляров «причудливой» формы	2
	Отсутствуют	0
Микрогеморрагии	Единичные	1
	Сливные, множественные	2
Увеличенные капилляры (диаметр петли более 20 мкм)	Отсутствуют (диаметр петли менее 20 мкм)	0
	Единичные	1
	Множественные и/или гигантские (диаметр петли более 50 мкм)	2
	Отсутствуют	0
Стазы	Единичные	1
	Крупные, множественные	2
Длина перикапиллярной зоны (мкм)	До 100 мкм	0
	Более 100 мкм	1
	Выраженный перикапиллярный отек	2
	Отсутствуют	0
Аваскулярные зоны	Единичные	1
	Множественные и распространенные	2
Общий балл		

фического феномена «белые легкие», а также распространенность изменений. Для оценки изменений системной микроциркуляции выполняли капилляроскопию ногтевого ложа, анализировали плотность капилляров дистального ряда ногтевого валика, морфологию капиллярных петель, наличие/отсутствие увеличенных и/или гигантских капилляров, бессосудистых зон, капиллярных стазов и микрогеморрагий, а также ширину перикапиллярной зоны.

Стратификацию выраженности изменений проводили в баллах с помощью шкалы, специально разработанной в нашей клинике (табл. 1). Полученные данные анализировали с помощью пакета статистических инструментов в программе Excel и STATISTICA 7.0. Межгрупповое сравнение производили с помощью Т-критерия Стьюдента для несвязанных выборок. Для анализа взаимосвязи призна-

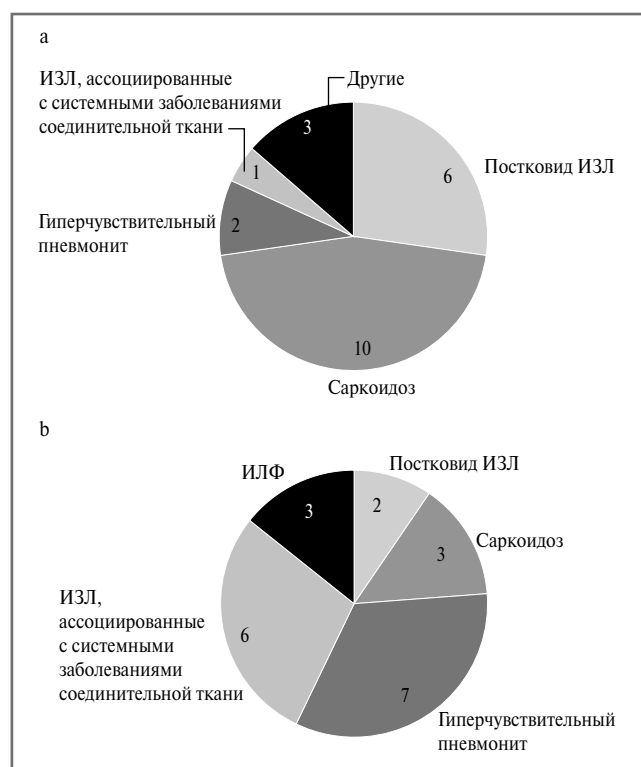


Рис. 1. Нозологическая структура исследуемых групп: а – непрогрессирующие ИЗЛ; б – прогрессирующие ИЗЛ.

Fig. 1. Nosological structure of the studied groups: а – non-progressive interstitial lung diseases; б – progressive interstitial lung diseases.

ков применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Данные описательной статистики представлены в виде медианы, 1 и 3-го квартилей. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

В соответствии с установленными критериями прогрессирования ИЗЛ 43 включенных в исследование пациента разделили на 2 группы. В 1-ю (пациенты с ИЗЛ без прогрессирования) вошли 22 участника, во 2-ю (ПФ-ИЗЛ) – 21 человек. Нозологическая структура обеих групп различалась и представлена в виде диаграмм (рис. 1). Обе группы сопоставимы по возрасту и гендерным характеристикам (табл. 2).

Установлено, что пациенты из группы с ПФ-ИЗЛ имели большую выраженность одышки по шкале Комитета медицинских исследований Modified Medical Research Council Scale (mMRC), достоверно более низкие значения диффузионной способности легких. Различия в показателях спирометрии (ФЖЕЛ и объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – $ОФВ_1$) не имели статистической значимости. С помощью методов торакальной визуализации по Warrick для полуколичественной оценки паренхиматозных изменений на КТ ОГК установлено, что у пациентов с ПФ-ИЗЛ достоверно большая выраженность фиброзных изменений, а также существенно сильнее выражены сонографические артефакты, которые по данным УЗИ отражают фибротический процесс на территории легочного интерстиция, что подтверждается большим баллом по полуколичественной шкале N. Buda и соавт. (2015 г.). При анализе концентрации углеводного антигена СА-19-9 в группе пациентов с ПФ-ИЗЛ наблюдался достоверно больший уровень данного параметра ($p < 0,01$).

Таблица 2. Характеристика пациентов обеих исследуемых групп

Table 2. Characteristics of patients in the study groups

Показатели	Непрогрессирующие	Прогрессирующие	<i>p</i>
Число пациентов, абс.	22	21	–
Мужчины, абс.	8	9	NS
Женщины, абс.	14	12	NS
Возраст <i>Me</i> [Q1; Q3]	59,5 [52,5; 63]	63 [47; 71]	0,75
Одышка по mMRC	2 [1; 3]	3 [2; 3]	0,06
$ОФВ_1$, л	2,29 [1,9; 2,88]	2,16 [1,7; 2,5]	0,81
$ОФВ_1$, % от должного	90,7 [76,37; 101,5]	83 [65,5; 98]	0,56
ФЖЕЛ, л	2,77 [2,3; 5,3]	2,5 [2,16; 3,08]	0,8
ФЖЕЛ, % от должного	85,8 [73,4; 107,65]	82 [71; 93,7]	0,53
Индекс Генслера, %	76,4 [74; 84,4]	81,9 [77,4; 87,25]	0,3
Диффузионная способность легких по монооксиду углерода, % от должного	64,8 [39,1; 73,4]	35,3 [26,4; 43,9]	0,002
КТ по Warrick, балл	11 [10; 13]	17 [15; 19]	0,001
УЗИ легких, балл	12 [7; 16]	20 [15,5; 22,5]	0,001
Шкала капилляроскопии	3,5 [3; 4]	4 [3,7; 6]	0,02
СА-19-9, Ед/мл	4 [2,25; 6]	13 [5; 47,2]	0,01
СА-125, Ед/мл	17 [11,5; 35,7]	33 [18; 51]	0,96

Для оценки взаимосвязи между биомаркерами проведен корреляционный анализ Спирмена. Выявлена статистически достоверная прямая связь между СА-19-9 и оценкой по шкале Warrick ($R=0,38$; $p \leq 0,05$), стратификацией УЗИ-изменений по шкале N. Buda ($R=0,31$; $p \leq 0,05$) и обратная связь с показателем диффузионной способности легких ($R=-0,35$; $p \leq 0,05$). Выраженность капилляроскопических изменений по разработанной нами шкале прямо коррелировала с распространенностью изменений на КТ ОГК (Warrick-тест), $R=0,37$; $p \leq 0,05$, и балльной оценкой изменений в легких, подтвержденных УЗИ ($R=0,34$; $p \leq 0,05$).

Заключение

ПФ легких – фенотип ИЗЛ, для которого в терапевтическом арсенале отсутствуют средства, позволяющие свести к регрессии или полностью прекратить продолжающееся фиброобразование. Одобренные и зарегистрированные препараты для лечения ИЛФ (нинтеданиб и пирфенидон)

и ПФ-ИЗЛ другой этиологии (нинтеданиб) способны лишь замедлить темпы снижения легочной функции и снизить риск обострений, однако прогноз у этой категории пациентов остается крайне неблагоприятным [28]. Ранняя инициация антифибротической терапии способна улучшить прогноз при ПФ-ИЗЛ, а поздняя диагностика и отсроченное начало лечения несут за собой фатальные последствия [29, 30].

Этим и объясняется острая необходимость в поиске биомаркеров ПФ, позволяющих своевременно выявлять пациентов с высоким риском прогрессии и упреждающе модифицировать терапевтическую тактику. Принимая во внимание факт, что повреждение альвеолярного эпителия и нарушения микроциркуляции занимают важнейшие места в цепи патогенетических событий ПФ на территории легочного интерстиция, мы исследовали концентрацию СА-19-9 и СА-125 как продуктов, экспрессируемых метапластических измененным альвеолярным эпителием, а также выполняли капилляроскопию ногтевого валика для выявления признаков нарушения системной микроциркуляции.

В данной работе мы выявили значимо больший сывороточный уровень СА-19-9 и выраженность капилляроскопических аномалий, а также достоверную корреляцию этих параметров с изменениями на КТ ОГК (Warrick-тест) [31] и УЗИ легких [27]. Полученные данные демонстрируют возможность неинвазивной диагностики ПФ-ИЗЛ и требуют дальнейших исследований и проспективного наблюдения для оценки их диагностической и прогностической роли, а также определения места в клинической практике.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ ЦНИИТ, протокол №2/2 от 21.02.2023. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia, local ethics committee, Protocol №2/2 of 21.02.2023. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
КТ – компьютерная томография
КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки
ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПФ-ИЗЛ – прогрессирующий фибротический фенотип ИЗЛ
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
mMRC – Modified Medical Research Council Scale, шкала Комитета медицинских исследований

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(10):958-68. DOI:10.1056/NEJMra2005230
2. Wild JM, Porter JC, Molyneaux PL, et al. Understanding the burden of interstitial lung disease post-COVID-19: the UK Interstitial Lung Disease-Long COVID Study (UKILD-Long COVID). *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1):e001049. DOI:10.1136/bmjresp-2021-001049
3. Valenzuela C, Waterer G, Raghu G. Interstitial lung disease before and after COVID-19: a double threat? *Eur Respir J*. 2021;58(6):2101956. DOI:10.1183/13993003.01956-2021
4. Hilberg O, Hoffmann-Vold AM, Smith V, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries. *ERJ Open Res*. 2022;8(1):00597-2021. DOI:10.1183/23120541.00597-2021
5. Gagliardi M, Berg DV, Heylen CE, et al. Real-life prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Sci Rep*. 2021;11(1):23988. DOI:10.1038/s41598-021-03481-8
6. Dhooria S, Sehgal IS, Agarwal R, et al. Incidence, prevalence, and national burden of interstitial lung diseases in India: Estimates from two studies of 3089 subjects. *PLoS One*. 2022;17(7):e0271665. DOI:10.1371/journal.pone.0271665
7. Hoffmann-Vold AM, Allano Y, Alves M, et al; EUSTAR collaborators. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):219-27. DOI:10.1136/annrheumdis-2020-217455
8. Lorent N, Vande Weygaerde Y, Claeys E, et al. Prospective longitudinal evaluation of hospitalised COVID-19 survivors 3 and 12 months after discharge. *ERJ Open Res*. 2022;8(2):00004-2022. DOI:10.1183/23120541.00004-2022
9. John AE, Joseph C, Jenkins G, Tatler AL. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev*. 2021;302(1):228-40. DOI:10.1111/imr.12977
10. Udawadia ZF, Koul PA, Richeldi L. Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India*. 2021;38(Suppl.):S41-7. DOI:10.4103/lungindia.lungindia_818_20
11. Allen RJ, Guillen-Guio B, Croot E, et al. Genetic overlap between idiopathic pulmonary fibrosis and COVID-19. *Eur Respir J*. 2022;60(1):2103132. DOI:10.1183/13993003.03132-2021
12. Dhooria S, Maturu VN, Talwar D, et al. A multicenter survey study of antifibrotic use for symptomatic patients with post-COVID-19 interstitial lung abnormalities. *Lung India*. 2022;39(3):254-60. DOI:10.4103/lungindia.lungindia_568_21

13. Al-Kuraishy HM, Batiha GE, Faidah H, et al. Pirfenidone and post-Covid-19 pulmonary fibrosis: invoked again for realistic goals. *Inflammopharmacology*. 2022;30(6):2017-26. DOI:10.1007/s10787-022-01027-6
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):e18-47. DOI:10.1164/rccm.202202-0399ST
15. Zhong D, Wu C, Bai J, et al. Comparative diagnostic efficacy of serum Krebs von den Lungen-6 and surfactant D for connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(16):e19695. DOI:10.1097/MD.00000000000019695
16. Elhai M, Avouac J, Allanore Y. Circulating lung biomarkers in idiopathic lung fibrosis and interstitial lung diseases associated with connective tissue diseases: Where do we stand? *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3):480-91. DOI:10.1016/j.semarthrit.2020.01.006
17. Barratt SL, Creamer AW, Adamali HI, et al. Use of peripheral neutrophil to lymphocyte ratio and peripheral monocyte levels to predict survival in fibrotic hypersensitivity pneumonitis (fHP): a multicentre retrospective cohort study. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1):e001063. DOI:10.1136/bmjresp-2021-001063
18. Achaiah A, Rathnapala A, Pereira A, et al. Monocyte and neutrophil levels are potentially linked to progression to IPF for patients with indeterminate UIP CT pattern. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1):e000899. DOI:10.1136/bmjresp-2021-000899
19. Tomassetti S, Poletti V, Ravaglia C, et al. Incidental discovery of interstitial lung disease: diagnostic approach, surveillance and perspectives. *Eur Respir Rev*. 2022;31(164):210206. DOI:10.1183/16000617.0206-2021
20. Trappe A, Donnelly SC, McNally P, Coppinger JA. Role of extracellular vesicles in chronic lung disease. *Thorax*. 2021;76(10):1047-56. DOI:10.1136/thoraxjnl-2020-216370
21. Maher TM, Oballa E, Simpson JK, et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):946-55. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30430-7
22. Yanagihara T, Jones KD. Demystifying morphomolecular alterations of vasculature in interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2020;55(3):1902446. DOI:10.1183/13993003.02446-2019
23. Ackermann M, Stark H, Neubert L, et al. Morphomolecular motifs of pulmonary neoangiogenesis in interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2020;55(3):1900933. DOI:10.1183/13993003.00933-2019
24. Chung JH, Adegunsoye A, Cannon B, et al. Differentiation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis from Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease Using Quantitative Imaging. *J Clin Med*. 2021;10(12):2663. DOI:10.3390/jcm10122663
25. Smith V, Thevissen K, Trombetta AC, et al; EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases. Nailfold Capillaroscopy and Clinical Applications in Systemic Sclerosis. *Microcirculation*. 2016;23(5):364-72. DOI:10.1111/micc.12281
26. Ruaro B, Confalonieri M, Salton F, et al. The Relationship between Pulmonary Damage and Peripheral Vascular Manifestations in Systemic Sclerosis Patients. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(5):403. DOI:10.3390/ph14050403
27. Buda N, Piskunowicz M, Porzezińska M, et al. Lung Ultrasonography in the Evaluation of Interstitial Lung Disease in Systemic Connective Tissue Diseases: Criteria and Severity of Pulmonary Fibrosis – Analysis of 52 Patients. *Ultraschall Med*. 2016;37(4):379-85. DOI:10.1055/s-0041-110590
28. Shumar JN, Chandel A, King CS. Antifibrotic Therapies and Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD): Building on INBUILD. *J Clin Med*. 2021;10(11):2285. DOI:10.3390/jcm10112285
29. Mori Y, Kondoh Y. What parameters can be used to identify early idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Investig*. 2021;59(1):53-65. DOI:10.1016/j.resinv.2020.10.008
30. Sugino K, Ono H, Watanabe N, et al. Efficacy of early antifibrotic treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):218. DOI:10.1186/s12890-021-01595-3
31. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol*. 1991;18(10):1520-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU