Маркеры активности экзогенных интерстициальных заболеваний легких

Г.П.Орлова, Е.А.Суркова, С.В.Лапин

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Резюме

Уровень гликопротеина *Krebs von den Lungen-6* (KL-6), альвеоломуцина и белка булавчатых клеток (*club cells*) – CC16 при экзогенных интерстициальных заболеваниях легких был исследован методом иммуноферментного анализа. Обследованы больные пневмокониозом (n = 13), экзогенным аллергическим (n = 26) и экзогенным токсическим (n = 20) альвеолитом в период активности и ремиссии заболевания. Установлено, что KL-6 и альвеоломуцин являются более информативными маркерами для оценки активности экзогенных фиброзирующих альвеолитов по сравнению с CC16. Альвеоломуцин обладает более высокой специфичностью, но меньшей чувствительностью, чем KL-6, и может применяться для скринингового исследования при подозрении на экзогенные альвеолиты. Для оценки эффективности терапии экзогенных аллергических и токсических альвеолитов целесообразно мониторировать уровень KL-6 и альвеоломуцина сыворотки крови.

Ключевые слова: биомаркеры, экзогенный аллергический альвеолит, экзогенный токсический альвеолит, пневмокониоз, активность заболевания.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-180-185

Extrinsic interstitial lung disease activity markers

G.P.Orlova, E.A.Surkova, S.V.Lapin

Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 6 – 8, L'va Tolstogo str., Saint-Petersburg, 197022, Russia

Summary

The aim of this study was to investigate values of pulmonary fibrosis markers alveomucin and KL-16 and the airway damage marker CC-16 for evaluating activity and progressing of extrinsic interstitial lung diseases (ILD) in dependence on etiology. Methods. Levels of Krebs von den Lungen-6 glycoprotein (KL-6), alveomucin and Clara cell protein (CC16) were measured using the ELISA method. The study involved 13 patients with pneumoconiosis, 26 patients with extrinsic allergic alveolitis (EAA) and 20 patients with extrinsic toxic alveolitis (ETA) both in active and stable status. *Results.* KL-6 and alveomucin were found to be more valuable markers for assessing activity of extrinsic fibrosing alveolitis compared to CC16. Alveomucin had higher specificity but lower sensitivity compared to KL-6. *Conclusion.* Alveomucin could be used as a screening test in cases with clinical susceptibility for extrinsic alveolitis. On contrary, KL-6 and alveomucin could be used for assessing therapeutic efficacy of EAA and ETA.

Key words: biomarkers, extrinsic allergic alveolitis, extrinsic toxic alveolitis, pneumoconiosis, disease activity.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – гетерогенная группа заболеваний и патологических состояний, характеризующаяся различной степенью паренхиматозного неинфекционного воспаления (альвеолита и гранулематоза) и фиброза [1].

Фиброзирующие альвеолиты (ФА) представляют собой группу ИЗЛ, различных по этиологии, особенностям патогенеза с преимущественным поражением интерстициальной ткани легких и развитием прогрессирующего легочного фиброза с исходом в «сотовое» легкое. К ним относятся идиопатический ФА, экзогенные аллергический (ЭАА) и токсический (ЭТА) альвеолиты и синдромы ФА при других заболеваниях. Пневмокониозы относятся к гранулематозам – ИЗЛ, характерной особенностью которых является образование в легочной ткани гранулем в ответ на экзогенные (как правило профессиональные) воздействия.

При воздействии внешних факторов неорганической и органической природы (аллергенов, токсических факторов, фиброгенной пыли) нарушается структура мембраны пневмоцитов, активация синтеза белков, которые рассматриваются как биомаркеры ИЗЛ. Сывороточные биомаркеры наряду с компьютерной томографией и показателями внешнего дыхания могут быть использованы при диагностике, оценке активности, тяжести течения ИЗЛ, а также как прогностический фактор [2]. Биомаркеры могут применяться также для скринингового исследования при подозрении на профессиональные ИЗЛ. Среди исследуемых биомаркеров ИЗЛ особый интерес вызывают белки, синтезируемые пневмоцитами 2-го типа как клетками, непосредственно участвующими в патогенезе этих заболеваний, в процессах повреждения и ремоделирования легочной ткани [3]. К таким белкам относятся прежде всего высокомолекулярный гликопротеин *Krebs von den Lungen-6* (KL-6) и сурфактантные белки SP-A и SP-D. Значительно реже в качестве биомаркера ИЗЛ используется гликопротеин альвеоломуцин, также синтезируемый пневмоцитами 2-го типа.

KL-6 является высокомолекулярным гликопротеином (200 кD), содержащим углеводородный компонент MUC1. Он экспрессируется на апикальной поверхности пневмоцитов 2-го типа. При ИЗЛ продукция KL-6 увеличивается, а имеющиеся деструктивные изменения мембраны альвеолоцитов, обусловленные активацией протеаз, провоспалительных цитокинов, прежде всего фактора некроза опухоли-α и фактора роста фибробластов, приводят к по-

вреждению легочного эпителия и усилению альвеолярно-капиллярной проницаемости. Активация пневмоцитов 2-го типа происходит в альвеолах после гибели пневмоцитов 1-го типа в результате повреждения ткани легкого. Поэтому усиление синтеза белков пневмоцитами 2-го типа свидетельствует о деструктивных изменениях легочной паренхимы и нарушении ее архитектоники. Результатом нарушения целостности легочного эпителия, эндотелия и гиперплазии альвеолоцитов 2-го типа является повышение уровня KL-6 в сыворотке крови больных ИЗЛ.

Установлено, что KL-6 является пролиферативным и хемотаксическим фактором для фибробластов, а увеличение уровня KL-6 в мелких дыхательных путях может привести к внутриальвеолярному фиброзу [4]. KL-6 также усиливает экспрессию коллагена 1-го и 3-го типов. Таким образом, KL-6 можно рассматривать как одну из ключевых молекул, вовлеченных в эпителиально-мезенхимальное взаимодействие и фиброзирование при ИЗЛ и чувствительным маркером, характеризующим активность фиброзирующих процессов в легких [5].

Альвеоломуцин, или муциновый антиген 3EG5, также продуцируется в бронхах альвеолоцитами 2-го типа и в норме секретируется в бронхоальвеолярный секрет. Уровень муцинов в сыворотке крови отражает степень пролиферации альвеолоцитов 2-го типа при фиброзирующих процессах в легких. Однако определение уровня альвеоломуцина используется для диагностики ИЗЛ, оценки активности и степени тяжести воспалительного процесса крайне редко. Повышение концентрации альвеоломуцина в сыворотке крови отмечено у пациентов с ИЗЛ и внебольничными пневмониями, причем степень повышения коррелировала со степенью тяжести заболевания [6]. Вместе с тем исследований об использовании KL-6 и альвеоломуцина как маркеров активности профессиональных ИЗЛ крайне мало.

Булавчатые клетки (*club cells* – CC16) бронхиол играют важную роль в поддержании гомеостаза легких. Они обладают иммуномодулирующими свойствами, участвуют в репарационных процессах бронхиол, в т. ч. – в регенерации альвеолоцитов 2-го типа в ответ на возникшее повреждение легочной ткани. Белок булавчатых клеток (CC16), обладающий противовоспалительными свойствами, секретируется в дистальных отделах респираторного тракта. Увеличение содержания CC16 в сыворотке крови связывают с нарушением альвеолярно-капиллярной проницаемости, процессами фиброзирования. CC16 рассматривается как периферический маркер степени бронхиальной дисфункции и деструктивных изменений эпителия респираторного тракта при ИЗЛ. В ряде исследований показано, что уровень CC16 в крови коррелирует со степенью повреждения легких при ИЗЛ [7, 8].

Целью работы явилось определение возможности использования маркеров фиброза (альвеоломуцина, KL-6) и повреждения эпителия дыхательных путей (CC-16) для оценки активности экзогенных ИЗЛ и степени прогрессирования в зависимости от этиологического фактора.

Материалы и методы

Обследованы больные пневмокониозом (ПК) ($n = 13$), ЭАА ($n = 26$) и ЭТА ($n = 20$). Средний возраст больных составил 54,8 ± 0,7; 59,4 ± 2,5 и 57,1 ± 2,1 года соответственно. У всех больных установлен контакт с вредными факторами. При ПК основным экспозиционным фактором была фиброгенная пыль, у $^1/_3$ больных – сварочный аэрозоль (рис. 1). У 40 % больных ЭТА развился после применения амиодарона и других лекарственных препаратов, реже – в результате контакта с красителями, металлами и раздражающими веществами. Больные ЭАА контактировали с неорганическими веществами (красками, клеем, бытовыми химическими веществами), антибактериальными препаратами, органическими веществами (белки животных, птиц).

Уровень KL-6, CC16 и альвеоломуцина в сыворотке крови обследуемых определялся в период ремиссии и активности заболевания методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы *BioVendor* (Чехия) для KL-6 и CC16, а для определения уровня альвеоломуцина – фирмы «Хема» (Россия). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программного обеспечения *GraphPad Prism 6.0.* Данные в статье представлены как среднее значение ± стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Активность альвеолита оценивалась на основании клинических данных (нарастание одышки, повышение скорости оседания эритроцитов, нарастание рестриктивных нарушений внешнего дыхания по данным бодиплетизмографии, снижение диффузионной способности легких), изменений на компьютерной томограмме в виде матового стекла, очаговых затенений, «сотового» легкого. В период ремиссии у пациентов наблюдалась стабилизация клинико-рентгенологических и функциональных показателей, реже – частичное обратное развитие заболевания (0,33 – при ЭАА и 0,08 – при ЭТА). Прогрессирование / ремиссия альвеолитов развива-

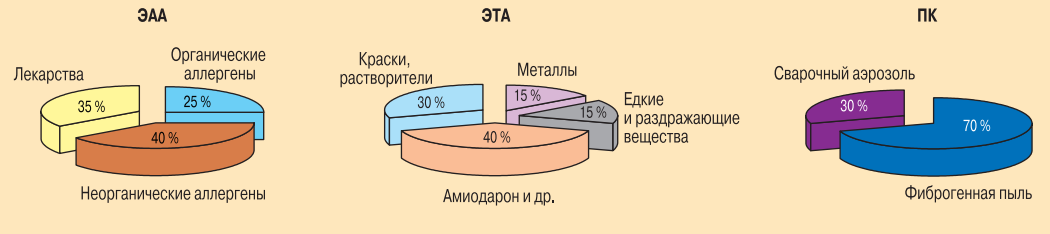

Рис. 1. Частота экспозиционных факторов у больных профессиональными ИЗЛ
Figure 1. Frequency of exposure of patients with occupational interstitial lung diseases to risk factors

лись в 15 / 12 случаях ЭТА и 14 / 6 случаев ЭАА соответственно. У 10 пациентов отмечен ПК II стадии, у 3 – I стадии.

При оценке возможности использования маркера для уточнения степени активности заболевания необходимо определить его чувствительность и специфичность. Чувствительность любого маркера характеризуется достоверным повышением его уровня в сыворотке крови при наличии заболевания, а специфичность – нормальным уровнем маркера в крови при отсутствии заболевания. При ROC-анализе (построение ROC-кривой – *receiver operating-characteristic curve*) индивидуальных уровней маркеров определяется их чувствительность и специфичность. Информативность маркера определяется значением AUC (*area under ROC curve* – численный показатель площади под ROC-кривой): чем выше это значение, тем с большей достоверностью маркер может быть использован для оценки активности альвеолита.

Результаты и обсуждение

Уровень KL-6 в сыворотке больных ЭТА в период обострения заболевания составлял в среднем 2 594,2 ± 677,1 ед. / мл и достоверно ($p < 0,005$) превышал аналогичные значения в период ремиссии (см. таблицу). У пациентов с ЭАА период ремиссии характеризовался сопоставимыми с больными ЭТА показателями уровня KL-6 и также достоверно ($p < 0,01$) повышался при обострении, но в меньшей степени, чем при обострении ЭТА (рис. 2).

Содержание альвеоломуцина в крови пациентов с ЭТА и ЭАА (см. таблицу) при обострении также увеличивалось, что достоверно ($p < 0,001$) отличалось от аналогичных значений в период ремиссии (рис. 3). Интересно отметить, что при ремиссии заболевания уровень альвеоломуцина у пациентов с ЭТА снижался в меньшей степени ($p < 0,02$), чем у пациентов с ЭАА.

О нарастании деструктивных процессов в эпителии респираторного тракта при обострении как ЭТА, так и ЭАА свидетельствует достоверное повышение концентрации CC16 у всех (ЭАА + ЭТА) обследуемых ($p < 0,001$; см. таблицу). Однако при анализе отдельных нозологических форм достоверное отличие этого показателя в период обострения и ремиссии отмечалось только у пациентов с ЭТА ($p < 0,005$). При ЭАА несмотря на значительные различия средних значений этого показателя в зависимости от активности заболевания, в связи с малым числом пациентов с ремиссией ЭАА, достоверности отличий не получено ($p < 0,1$). Содержание CC16 в сыворотке крови при ЭТА и ЭАА достоверно не отличалось ни при обострении, ни в период ремиссии (рис. 4). Однако повышение уровня CC16 в сыворотке крови

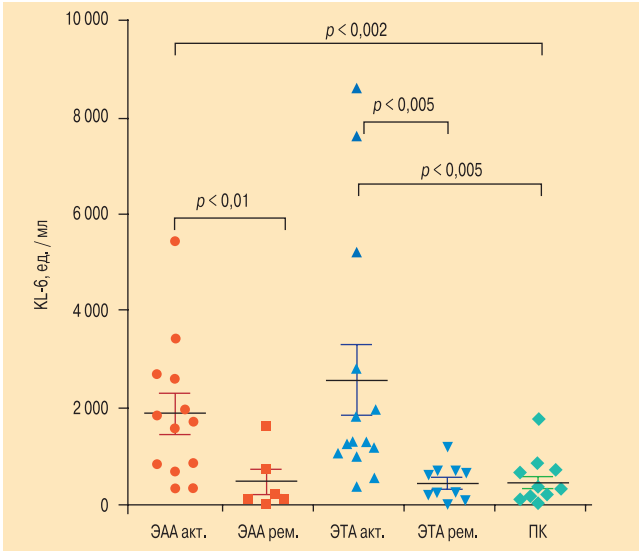

Рис. 2. Уровень KL-6 в крови у больных ЭАА, ЭТА и ПК в зависимости от активности процесса
Примечание: здесь и в табл. 3, 4: акт. – активный период; рем. – ремиссия.
Figure 2. KL-6 serum level in patients with extrinsic allergic alveolitis, extrinsic toxic alveolitis and pneumoconiosis with different activity of the disease

Таблица
Уровни альвеоломуцина, KL-6 и CC16 у пациентов с экзогенными ИЗЛ
Table
Levels of alveomucin, KL-6 and CC16 in patients with extrinsic ILDs

Диагноз	Маркер	Альвеоломуцин, ед. / мл	KL-6, ед. / мл	CC16, нг / мл
ЭАА	Обострение	82,17 ± 10,19	1900,1 ± 381,1	22,11 ± 5,65
	Ремиссия	19,22 ± 5,40	498,5 ± 230,5	9,4 ± 3,3
		$p < 0,001$	$p < 0,01$	
ЭТА	Обострение	90,40 ± 8,86	2594,2 ± 677,1	21,58 ± 4,20
	Ремиссия	39,03 ± 5,01	460,5 ± 95,7	10,66 ± 2,68
		$p < 0,001$	$p < 0,005$	$p < 0,005$
		$p_3 < 0,020$		
ПК		40,89 ± 3,49	429,6 ± 145,1	7,541 ± 0,870
		$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,005$	$p_1 < 0,005$
		$p_2 < 0,001$	$p_2 < 0,002$	$p_2 < 0,020$
		$p_3 < 0,020$		

Примечание: p – достоверность в зависимости от активности процесса; p_1 – достоверность по сравнению с обострением ЭТА; p_2 – достоверность по сравнению с обострением ЭАА; p_3 – достоверность по сравнению с ремиссией ЭАА.
Notes. p, statistical significant difference between patients with different activity of the disease; p_1, statistical significant difference compared to patients with acute exacerbation of ETA; p_2, statistical significant difference compared to patients with acute exacerbation of EAA; p_3, statistical significant difference compared to stable patients with EAA.

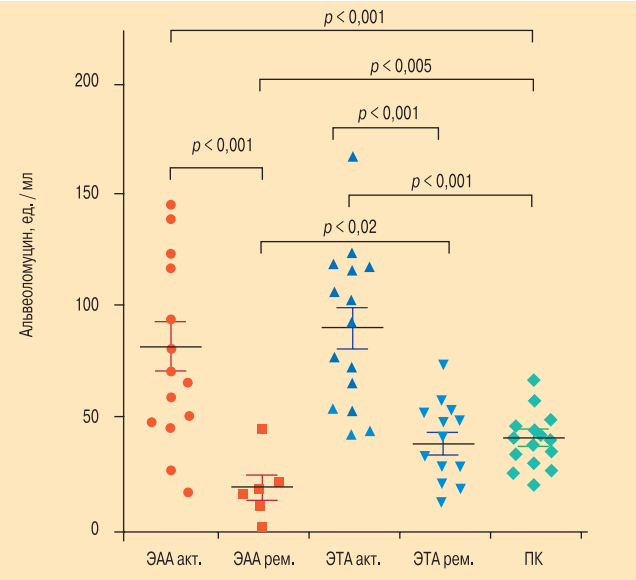

Рис. 3. Уровень альвеоломуцина в крови у больных ЭАА, ЭТА и ПК в зависимости от активности процесса
Figure 3. Alveomucin serum concentration in patients with extrinsic allergic alveolitis, extrinsic toxic alveolitis and pneumoconiosis with different activity of the disease

в период ремиссии чаще выявлялось при ЭАА (0,17), чем при ЭТА (0,08). Выявление у пациентов с ЭТА (в отличие от ЭАА) в период ремиссии относительно более высокого уровня альвеоломуцина в крови в сочетании с нормальными уровнями CC16 может указывать на нестабильность ремиссии при ЭТА. Это может быть обусловлено сохранением минимальной активности патологического процесса при ЭТА на фоне гибели булавчатых клеток и / или изменения транскрипционной активности гена, кодирующего синтез CC16 в оставшихся булавчатых клетках [8].

У пациентов с ПК уровни альвеоломуцина, KL-6 и CC16 были достоверно ниже, чем при обострении экзогенных альвеолитов (см. таблицу). Уровни KL-6 и CC16 при ПК достоверно не отличались от их содержания в крови в период ремиссии альвеолитов (см. рис. 2, 4). Уровень альвеоломуцина у пациентов с ПК соответствовал его уровню при ремиссии ЭТА (см. рис. 3) и был достоверно выше, чем при ремиссии ЭАА ($p < 0,005$).

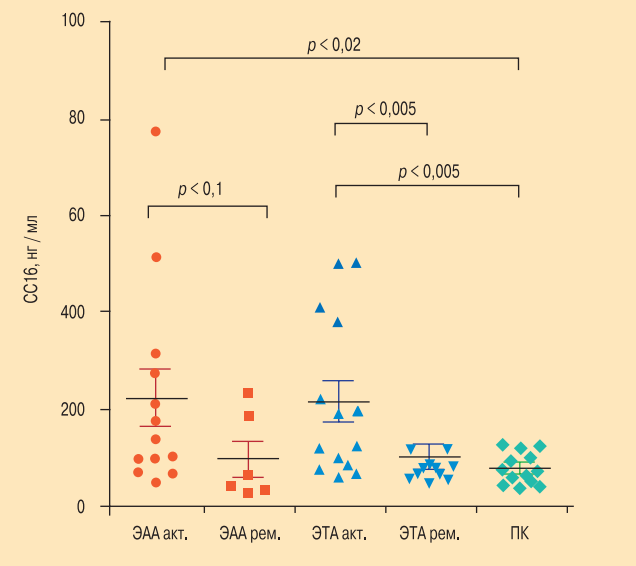

Рис. 4. Уровень CC16 в крови у больных ЭАА, ЭТА и ПК в зависимости от активности процесса
Figure 4. CC16 serum concentration in patients with extrinsic allergic alveolitis, extrinsic toxic alveolitis and pneumoconiosis with different activity of the disease

При сравнительной оценке чувствительности и специфичности KL-6 и альвеоломуцина как маркеров активности экзогенных альвеолитов (контрольный тест – клинико-рентгенологическая динамика) установлено, что при ЭАА чувствительность и специфичность KL-6 составляла 85 и 67 %, а альвеоломуцина – 54 и 100 % соответственно. При ЭТА чувствительность и специфичность KL-6 составляла 93 и 50 %, а альвеоломуцина – 67 и 92 %. При подозрении на наличие экзогенных альвеолитов для скринингового исследования предпочтительно применение альвеоломуцина, т. к. он обладает более высокой специфичностью по сравнению с KL-6. KL-6, наоборот, целесообразнее использовать при мониторировании заболевания для своевременного выявления обострения.

Результаты ROC-анализа каждого из исследованных маркеров при оценке активности и прогрессирования экзогенных альвеолитов (ЭТА + ЭАА) представлены на рис. 5. Значения AUC у альвеоломуцина и KL-6 были практически одинаковы (0,92 и 0,90 соответственно) и превышали этот показатель у CC16 (0,78). Оценка чувствительности и специфичности исследуемых маркеров с помощью ROC-анализа подтверждает информативность KL-6, альвеоломуцина и CC16, как маркеров активности альвеолитов. Так, специфичность KL-6, альвеоломуцина и CC16 для определения активности альвеолита приблизительно одинаковы: у KL-6 специфичность – 94 %; чувствительность – 66,7 %, у альвеоломуцина специфичность – 94,4 %; чувствительность – 75 %; у CC16 специфичность – 94 %; чувствительность – 29,6 %. Чувствительность CC16 крайне низка, что указывает на незначительную информативность этого показателя как маркера активности альвеолита при мониторинге заболевания.

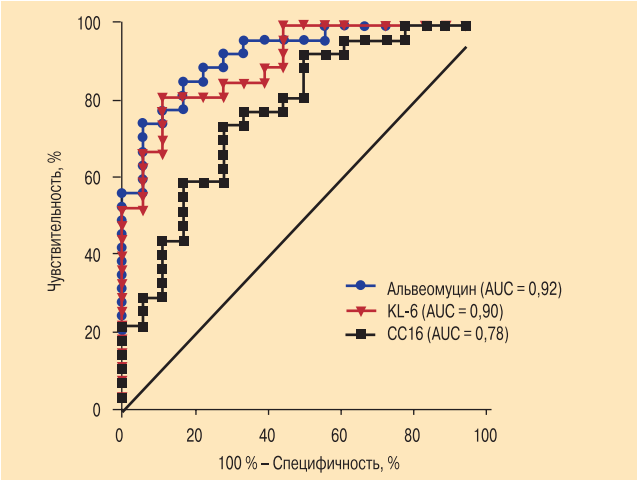

Рис. 5. Анализ ROC-кривых концентрации KL-6, альвеомуцина и CC16 в крови больных экзогенными альвеолитами
Figure 5. ROC-curves for serum concentrations of KL-6, alveomucin and CC16 in patients with extrinsic alveolitis

Полученные результаты позволяют заключить, что альвеоломуцин и KL-6 более информативны как маркеры прогрессирования экзогенных альвеолитов по сравнению с CC16. Выраженное превышение значения AUC при ROC-анализе (рис. 6) для альвеоломуцина у больных ПК и в ремиссию ЭТА по сравнению с ремиссией ЭАА подтверждает информативность этого показателя как маркера фиброза и, возможно, нестойкой ремиссии ЭТА, предполагающей более тщательное динамическое наблюдение за этими больными.

Существует немало работ, в которых подтверждается возможность использования KL-6 как маркера активности и предиктора клинического исхода для ряда ИЗЛ. Так, доказано повышение концентрации KL-6 в сыворотке крови при идиопатических интерстициальных пневмониях, лекарственно-обусловленных ИЗЛ, саркоидозе органов дыхания и ИЗЛ, обусловленных болезнями соединительной ткани [9]. Высокая чувствительность и специфичность KL-6 как диагностического маркера отмечена при идиопатическом легочном фиброзе – его уровень повышался на 70–100 %. Высокий уровень KL-6 в сыворотке крови больных неспецифической интерстициальной пневмонией и идиопатическим легочным фиброзом коррелирует с тяжестью заболевания [10, 11]. Значительное повышение концентрации KL-6 отмечено и при ЭАА, в частности у пациентов с «легким фермера» по сравнению со здоровыми работниками и подвержено сезонным колебаниям [12, 13]. KL-6 использовался как диагностический маркер и при лекарственно-индуцируемых ИЗЛ, прежде всего для оценки активности и прогноза заболевания [14, 15]. В данном исследовании показана высокая чувствительность и специфичность KL-6 как маркера активности экзогенных альвеолитов (ЭТА и ЭАА). Уровень KL-6 в сыворотке отражает активность фибротических процессов в легких, сопровождающихся регенерацией эпителиальных клеток при ИЗЛ. Возрастание уровня KL-6 ≥ 500 ед. / мл указывает на выраженную активность и прогрессирование ФА, значительно ухудшающих прогноз при идиопатическом легочном фиброзе [16]. Однако использование KL-6 как маркера активности ИЗЛ не нашло широкого применения в клинической практике.

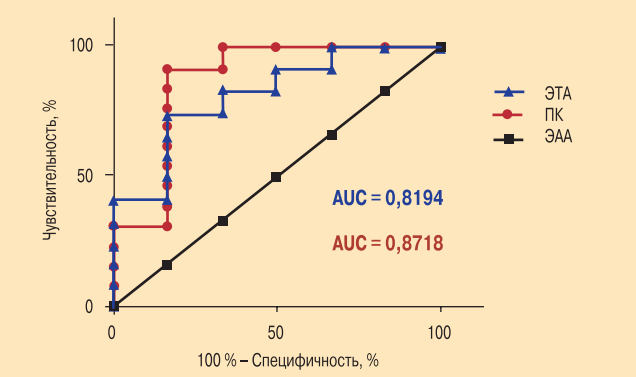

Рис. 6. Анализ ROC-кривых концентрации альвеоломуцина в крови больных ПК и при ремиссии ЭТА и ЭАА
Figure 6. ROC-curves for alveomucin serum concentration in patients with pneumoconiosis, stable extrinsic allergic alveolitis and stable extrinsic toxic alveolitis

Практически отсутствуют работы, в которых приводились бы результаты исследования альвеоломуцина при экзогенных альвеолитах. Установлено достоверное возрастание уровня альвеоломуцина в сыворотке крови пациентов как с ЭТА, так и с ЭАА в период обострения заболеваний. По данным ROC-анализа, значения AUC альвеоломуцина и KL-6 сопоставимы, что дает возможность использования альвеоломуцина как маркера активности экзогенных альвеолитов.

Регенерация альвеолярного эпителия после токсического или аллергического воздействия является необходимым условием для нормализации функции дыхательной системы. Известно, что булавчатые клетки способны к самовосстановлению, а также к дифференцировке в клетки реснитчатого эпителия в бронхиолах [7]. Поэтому исследование содержания CC16 позволяет судить об активности репарационного процесса при ЭТА и ЭАА, а также о возможности использования CC16 как маркера активности этих заболеваний. Установлено достоверное увеличение содержания CC16 в крови больных как ЭАА, так и ЭТА в период активности воспалительного процесса по сравнению с ремиссией. При этом не выявлено различий в уровне CC16 между исследуемыми заболеваниями ни в период активности, ни при ремиссии. По результатам ROC-анализа показано, что значение AUC для CC16 ниже, чем для альвеоломуцина и KL-6, что дает основание считать альвеоломуцин и KL-6 более информативными маркерами активности экзогенных альвеолитов по сравнению с CC16. Однако следует учитывать, что различные токсические и аллергические воздействия могут по-разному влиять на эпителий респираторного тракта, вызывая повреждения, в т. ч. самих булавчатых клеток. Поэтому важно исследовать уровень CC16 в крови в зависимости от токсического фактора. О разнонаправленности изменений CC16 в сыворотке крови при воздействии различных токсических веществ свидетельствуют и данные литературы. При развитии патологических изменений в легочной ткани при асбестозе затрагивается эпителий дистальных отделов респираторного тракта и активируется синтез CC16. При этом у курящих больных асбестозом синтез CC16 был достоверно выше по сравнению со здоровыми курильщиками, но ниже, чем у некурящих больных, что дало возможность предложить CC16 в качестве биомаркера при профзаболеваниях как у курящих, так и некурящих [17, 18]. Установлена обратная зависимость между концентрациями CC16 и ионов алюминия в сыворотке крови у рабочих алюминиевой промышленности [19]. Хроническое воздействие аллергенов вызывает метаплазию булавчатых клеток, что приводит к снижению их защитных свойств и уровня CC16 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, при этом противовоспалительная терапия способствует восстановлению нормального фенотипа булавчатых клеток и их функций [20].

Заключение

По результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- KL-6 и альвеоломуцин являются более информативными маркерами для оценки активности и прогрессирования экзогенных ФА по сравнению с CC16;
- альвеоломуцин обладает более высокой специфичностью, но меньшей чувствительностью, чем KL-6 и может применяться для скринингового исследования при подозрении на экзогенные альвеолиты;
- для оценки эффективности терапии ЭАА и ЭТА целесообразно мониторировать уровень KL-6 и альвеоломуцина сыворотки крови.

Конфликт интересов отсутствует.
Исследование проводилось без участия спонсоров.
There is no conflict of interest.
The study was performed without any sponsorship.

Литература / References

1. Илькович М.М. Терминология и классификация. В кн.: М.М. Илькович, ред. Диссеминированные заболевания легких. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 10–13. / Il'kovich M.M. Terminology and characterization. In: M.M.Il'kovich, ed. Disseminated lung diseases. Moscow: GEOTAR-Media; 2011: 10–13 (in Russian).
2. Kinnula V.L., Ishikawa N., Bergmann U. et al. Proteomic approaches for studying human parenchymal lung diseases. *Exp. Rev. Proteomics*. 2009; 1 (6): 619–629.
3. Nukiwa T. The role of biomarkers in management of interstitial lung disease: implication of biomarkers derived from type II pneumocytes. In: Du Bois R.M., Richeldi L., eds. Interstitial Lung Disease. *Eur. Respir. Mon*. UK.: ERS Journals Ltd; 2009, 46: 47–66.
4. Hesselstrand R., Wildt M., Bozovic G. et al. Biomarkers from bronchoalveolar lavage fluid in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease relate to severity of lung fibrosis. *Respir. Med*. 2013; 107 (7): 1079–1086.
5. Xu L., Yan D.R., Zhu S.L. et al. KL-6 regulated the expression of HGF, collagen and myofibroblast differentiation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol*. Sci. 2013; 17 (22): 3073–3077.
6. Fazlyeva R.M., Mavziutova G.A., Kuzovkina O.Z. Clinical and diagnostic value of the determination of alveomucin in patients with community-acquired pneumonia. *Klin. Lab. Diagn*. 2010; 3: 51–53.
7. Zheng D., Limmon G.V., Yin L. et al. A cellular pathway involved in Clara cell to alveolar type II cell differentiation after severe lung injury. *PLoS One*. 2013; 8 (8): e71028.
8. Kropski J., Fremont R., Calfee C., Ware L. Clara cell protein (CC16), a marker of lung epithelial injury, is decreased in plasma and pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury. *Chest*. 2009; 135 (6): 1440–1447.
9. Ishikawa N., Hattori N., Yokoyama A., Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir. Invest*. 2012; 50 (1): 3–13.
10. Ichiyasu H., Ichikado K., Yamashita A. et al. Pneumocyte biomarkers KL-6 and surfactant protein D reflect the distinct findings of high-resolution computed tomography in non-specific interstitial pneumonia. *Respiration*. 2012; 83: 190–197.
11. Ley B., Brown K., Collard HR. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. 2014; 307: L681–L691.
12. Takahashi T., Munakata M., Ohtsuka Y. et al. Serum KL-6 concentrations in dairy farmers. *Chest*. 2000; 118: 445–450.
13. Ohnishi H., Miyamoto S., Kawase S. et al. Seasonal variation of serum KL-6 concentrations is greater in patients with hypersensitivity pneumonitis. *BMC Pulm. Med*. 2014; 7 (14): 129. DOI: 10.1186/1471-2466-14-129.
14. Kawase S., Hattori N., Ishikawa N. et al. Change in serum KL-6 level from baseline is useful for predicting life-threatening EGFR-TKIs induced inter Bronchiolar Clara cells play a critical role in lung homoeostasis interstitial lung disease. *Respir. Res*. 2011; 12: 97. *http://respiratory-research.com/content/12/1/97*
15. Ohnishi H., Yokoyama A., Yasuhara Y. et al. Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. *Thorax*. 2003; 58: 872–875.
16. Doishita S., Inokuma S., Asashima H. et al. Serum KL-6 level as an indicator of active or inactive interstitial pneumonitis associated with connective tissue diseases. *Intern. Med*. 2011; 50 (23): 2889–2892.
17. Petrek M., Hermans C., Kolek V. et al. Clara cell protein (CC16) in serum and bronchoalveolar lavage fluid of subjects exposed to asbestos. *Biomarkers*. 2002; 7 (1): 58–67.
18. Wang S.X., Liu P., Wei M.T. et al. Roles of serum Clara cell protein 16 and surfactant protein-D in the early diagnosis and progression of silicosis. *J. Occup. Environ. Med*. 2007; 49 (8): 834–839.
19. Hałatek T., Trzcinka-Ochocka M., Matczak W., Gruchała J. Serum Clara cell protein as an indicator of pulmonary impairment in occupational exposure at aluminum foundry. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*. 2006; 19 (4): 211–223.
20. Quintar A.A., Leimgruber C., García L. et al. Restoration of the normal Clara cell phenotype after chronic allergic inflammation. *Int. J. Exp. Pathol*. 2013; 94 (6): 399–411.

Поступила 05.02.16
УДК 616.24-092
Received February 05, 2016
UDC 616.24-092

Информация об авторах

Орлова Галина Павловна – д. м. н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института интерстициальных и орфанных заболеваний легких Научно-клинического исследовательского центра ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 499-68-02; e-mail: galorlova@mail.ru
Суркова Елена Аркадьевна – к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 338-71-94; e-mail: easurkova@mail.ru
Лапин Сергей Владимирович – к. м. н., заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России; тел.: (812) 338-71-94; e-mail: svlapin@mail.ru

Author information

Orlova Galina Pavlovna, MD, Chief Scientist, Research Institute of interstitial and orphan lung diseases, Research Clinical Center, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 499-68-02; e-mail: galorlova@mail.ru
Surkova Elena Arkad'evna, PhD in Biology, Senior Researcher at Laboratory of Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research Center of Molecular Medicine, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-71-94; e-mail: easurkova@mail.ru
Lapin Sergey Vladimirovich, PhD, Head of Laboratory of Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research Center of Molecular Medicine, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-71-94; e-mail: svlapin @mail.ru