

Современные представления об идиопатическом легочном фиброзе: в фокусе – биомаркеры

Э.Х.Анаев

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Информация об авторе

Анаев Эльдар Хусеевич — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией неинвазивных методов диагностики клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: el_anaev@hotmail.com

Резюме

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — хроническое прогрессирующее заболевание легких с неблагоприятным прогнозом. В последние годы благодаря разработке международных диагностических критериев, основой которых явились клинические, физиологические, рентгенологические и морфологические особенности, диагностика ИЛФ улучшилась. Тем не менее имеющиеся в настоящее время клинические данные не позволяют точно прогнозировать болезнь, прогрессирование которой может протекать непредсказуемо — как медленно, так и быстро. В 5 % случаев ИЛФ протекает с обострением. Указанными проблемами обусловлена необходимость разработки и валидации не только диагностических биомаркеров, специфичных для ИЛФ, но и прогностических биомаркеров течения болезни для принятия тактики лечения, в т. ч. трансплантации легких. После регистрации противофиброзных препаратов (пирфенидона и нинтеданиба) и выявления новых потенциальных терапевтических мишеней появилась необходимость в поиске терагностических маркеров — биомаркеров, способных оценить эффективность препарата в начале лечения, что позволит избежать нежелательных явлений и повысить эффективность лечения. Кроме того, с помощью имеющихся в настоящее время методов не представляется возможным выявить ИЛФ в ранней стадии, прогнозировать течение болезни, а также оценить ответ на противофиброзную терапию. Благодаря последним достижениям в понимании нескольких взаимосвязанных патогенетических путей, лежащих в основе ИЛФ, выявлены различные молекулярные фенотипы в результате сложного взаимодействия генетических, эпигенетических, транскрипционных, метаболических факторов, а также факторов окружающей среды. Для более точной и ранней диагностики и улучшения прогнозирования течения ИЛФ необходима разработка и обоснование диагностических и прогностических биомаркеров.

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, диагностика, фенотипирование, биомаркеры, конденсат выдыхаемого воздуха.

Для цитирования: Анаев Э.Х. Современные представления об идиопатическом легочном фиброзе: в фокусе — биомаркеры. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 56–64. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-56-64

Current concepts of idiopathic pulmonary fibrosis: focus on biomarkers

El'dar Kh. Anaev

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia

Author information

El'dar Kh. Anaev, Doctor of Medicine, head of Laboratory of Non-invasive Diagnostic Methods, Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: el_anaev@hotmail.com

Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic progressive lung disease with a poor prognosis. In recent years, the development of international diagnostic criteria based on clinical, physiological, radiological, and histopathological appearances, improved diagnosis of IPF. However, currently available clinical data do not accurately predict the course of the disease, which can vary from a slowly progressing to rapidly progressive, and, in 5% of cases, is punctuated by episodes of rapid acute exacerbation. These challenges highlight the need for the development and validation of diagnostic biomarkers specific to IPF and prognostic biomarkers of future disease behavior to guide treatment decisions, including referral for transplant. The recent approval of pirfenidone and nintedanib and the identification of new potential therapeutic targets have created an urgent need for theragnostic markers, i.e. biomarkers able to assess, ideally at an early stage, therapeutic response to a given drug. This will avoid the side effects and increase efficacy of treatment. In addition, the currently available methods are not able to identify the IPF in the early stage to predict the course of disease, and to assess response to antifibrotic therapy. Recent advances in understanding the multiple interrelated pathogenic pathways underlying IPF have identified various molecular phenotypes resulting from complex interactions among genetic, epigenetic, transcriptional, post-transcriptional, metabolic, and environmental factors. The development and validation of diagnostic and prognostic biomarkers are necessary to enable a more precise and earlier diagnosis of IPF and to improve prediction of future disease behavior.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis; diagnostics; phenotyping; biomarkers; exhaled breath condensate.

For citation: Anaev E.Kh. Current concepts of idiopathic pulmonary fibrosis: focus on biomarkers. *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (1): 56–64 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-56-64

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) — хроническое прогрессирующее заболевание с неблагоприятным прогнозом [1]. Хотя этиология и патогенез ИЛФ до сих пор изучены недостаточно, эффектив-

ность в замедлении прогрессирования заболевания показали 2 противофиброзных препарата — пирфенидон и нинтеданиб [2–4]. Последние разработки в области постгеномных технологий положили начало

системной биологии, благодаря которой появились не только персонализированная медицина, обладающая огромным потенциалом, но и новые идеи в понимании и лечении ИЛФ [4, 5]. В данном обзоре обсуждаются биомаркеры ИЛФ, при использовании которых улучшается диагностика и выявляются потенциально новые терапевтические мишени и предикторы ответа на лечение.

Нынешний подход к диагностике ИЛФ впервые описан в международном руководстве (2001), обновленном в 2011 г. В данном руководстве определены точные диагностические критерии, основанные на клинических, рентгенологических и морфологических особенностях, а также место междисциплинарного обсуждения среди пульмонологов, рентгенологов и патологоанатомов в качестве «золотого стандарта» диагностики ИЛФ [6, 7].

Диагноз ИЛФ в $2/3$ случаев устанавливается на основе соответствующей клинической картины и типичной картины обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) при мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). В сложных клинических случаях и нетипичной картине МСКТ для гистологического подтверждения диагноза ОИП рекомендуется проведение открытой (хирургической) биопсии легкого, которая из-за риска прогрессирования заболевания противопоказана тяжелым больным и пожилым пациентам с сопутствующими патологиями [8]. Даже в специализированных крупных центрах диагноз «неклассифицируемое интерстициальное заболевание легких» (ИЗЛ) устанавливается у 10 % больных с первоначально выявленным прогрессирующим легочным фиброзом [9]. В недавнем исследовании с участием пациентов ($n = 117$) с фиброзирующими ИЗЛ показано, что бронхоскопическая криобиопсия легкого может оказаться безопасной и эффективной в получении адекватных образцов легочной ткани для диагностики ИЛФ [10]. Эта малоинвазивная методика представляет собой альтернативу открытой биопсии легкого и в ближайшее время будет включена в алгоритм диагностики ИЛФ и других фиброзирующих ИЗЛ.

Основным патогенетическим механизмом ИЛФ 20 лет назад считалось хроническое воспаление,

предшествующее прогрессирующему фиброзу. В последнее десятилетие признано, что у лиц, имеющих генетическую предрасположенность, фиброзирование обусловлено персистирующими или периодическими микротравмами альвеолярного эпителия (например, сигаретным дымом, микроаспирацией или инфекцией) [11]. По результатам многочисленных исследований показано, что повреждение альвеолярных эпителиальных клеток сопровождается внесосудистым свертыванием и активацией иммунной системы [12]. Альвеолярные эпителиальные клетки индуцируют миграцию и пролиферацию фибробластов, приток циркулирующих фиброцитов в очаг повреждения и способствуют дифференцировке фибробластов в миофибробласты. Это приводит к образованию очагов миофибробластов (гистологическая «визитная карточка» ОИП), в которых активированные миофибробласты секретируют избыточное количество белков внеклеточного матрикса. Осаждение и накопление компонентов внеклеточного матрикса в интерстиции и альвеолярных перегородках приводят к фиброзу с прогрессирующим разрушением ткани легких и потере их функций.

Этот патогенетический каскад включает взаимодействия комплексов «клетка–клетка» и «клетка–матрикс» через многочисленные биохимические медиаторы, такие как факторы роста, ферменты, хемокины, факторы свертывания крови, а также активные формы кислорода. Основным из них является трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) – мощный профибротический медиатор, участвующий в рекрутировании клеток, дифференциации миофибробластов и индукции продукции внеклеточного матрикса [13] (см. рисунок).

Ранние манифестации ИЛФ в отсутствие биопсии часто трудно отличить от других ИЗЛ. Кроме того, ОИП – гистологический признак ИЛФ – встречается и при других ИЗЛ. Имеющиеся в настоящее время клинические данные не позволяют точно прогнозировать болезнь, прогрессирование которой может протекать как медленно, так и быстро, а в 5 % случаев может осложняться обострением. Скорейшее решение данного вопроса является одной из

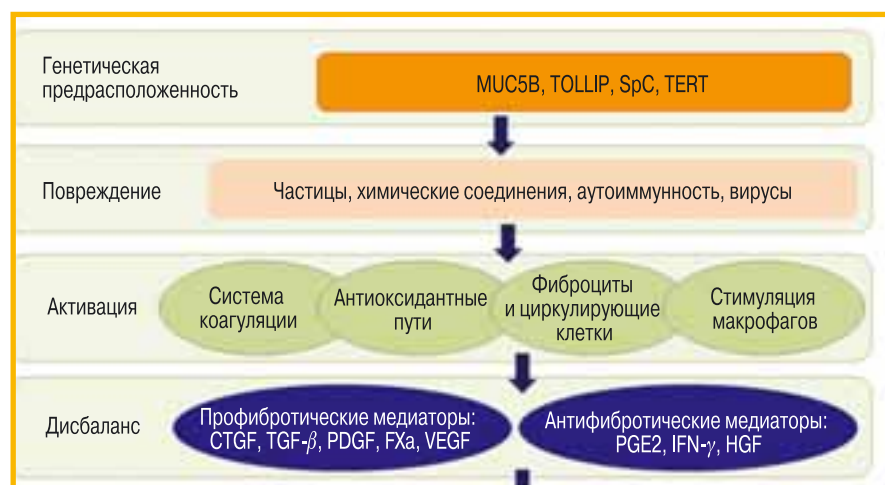


Рисунок. Современная модель патогенеза идиопатического легочного фиброза
Примечание: MUC5B – муцин 5B; TOLLIP – Толл-интерактивный протеин; SpC – сурфактантный протеин C; TERT – обратная транскриптаза теломеразы; CTGF – фактор роста соединительной ткани; TGF- β – трансформирующий фактор роста- β ; PDGF – фактор роста тромбоцитов; Fx α – фактор Xa; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; PGE2 – простагландин E2; IFN- γ – интерферон- γ ; HGF – фактор роста гепатоцитов.

Figure. A current model of pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis
Notes. MUC5B, mucin 5B; TOLLIP, Toll-interacting protein; SpC, surfactant protein C; TERT, telomerase reverse transcriptase; CTGF, connective tissue growth factor; TGF- β , transforming growth factor β ; PDGF, platelet-derived growth factor; Fx α , Xa factor; VEGF, vascular endothelial growth factor; PGE2, prostaglandin E2; IFN- γ , interferon- γ ; HGF, hepatocyte growth factor.

задач для клиницистов. Эти проблемы подчеркивают необходимость поиска и валидации диагностических биомаркеров, специфичных для ИЛФ, и прогностических биомаркеров течения болезни в процессе лечения, в т. ч. при направлении на трансплантацию [14]. После регистрации пирфенидона и нинтеданиба и выявления новых потенциальных терапевтических мишеней появилась необходимость в поиске терагностических маркеров — биомаркеров, способных оценить эффективность препарата в начале лечения. Это позволит избежать побочных явлений и повысить эффективность лечения.

Клиническое фенотипирование

Различным клиническим, физиологическим, рентгенологическим и морфологическим показателям придается определенная роль в прогнозировании смертности при ИЛФ. К клиническим предикторам низкой выживаемости относятся пожилой возраст, мужской пол, длительность курения, низкий индекс массы тела, наличие легочной гипертензии и сопутствующей эмфиземы легких. Динамическое изменение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (DL_{CO}) являются лучшими прогностическими факторами по сравнению с исходными значениями. При снижении ФЖЕЛ на 5–10 % в течение 6 мес. смертность в течение последующего года увеличивается более чем в 2 раза [15]. К независимым предикторам смерти также относятся показатели 6-минутного шагового теста и его изменение в течение 6 мес. [16]. Кроме того, при оценке прогноза необходимо учитывать интеграцию различных клинических, физиологических и рентгенологических данных при ИЛФ [17], которые, однако, не могут достоверно предсказать прогноз болезни или ответ на лечение и не позволяют выявить молекулярные фенотипы болезни. Ис-

пользование взаимосвязи динамических функциональных параметров и биомаркеров активности заболевания позволит определить персонализированное лечение и улучшить прогноз заболевания [18].

Молекулярное фенотипирование

В настоящее время учеными разных стран активно изучаются «омик»-технологии, основанные на последних достижениях в таких областях биологии, как протеомика, метаболомика, транскриптомика и геномика. Использование «омик»-технологий позволяет быстро и точно провести одновременный анализ генов, РНК-транскриптов, белков или метаболитов, что способствовало появлению системной биологии — междисциплинарного подхода, основанного на интеграции моделей, направленных на изучение биологических систем в целом. Такое масштабное моделирование позволит выявить специфические молекулярные фенотипы ИЛФ, которые в будущем могут быть использованы для улучшения диагностики и при подборе лечения [14].

Идеальные молекулярные биомаркеры, отражающие ключевые патологические механизмы ИЛФ, могут быть легко и точно измерены и валидизированы [19]. Стратификация и индивидуализированное лечение ИЛФ могут основываться на использовании молекулярных биомаркеров в клинической практике. Недавно выявлены кандидатные биомаркеры, участвующие в дисфункции альвеолярных эпителиальных клеток, иммунной дисрегуляции, ремоделировании внеклеточного матрикса и фибропролиферации [20]. Среди небольшого числа проспективных когортных исследований заслуживают внимания COMET (США) [21] и PROFILE (Великобритания) [22]. В последнем исследовании принимали участие больные ИЛФ ($n = 550$), ранее не получавшие противифиброзную терапию.

Таблица 1
Генетические биомаркеры идиопатического легочного фиброза
Table 1
Genetic biomarkers of idiopathic pulmonary fibrosis

Биомаркеры	Потенциальная роль	Комментарии
Муцин 5В промотор однонуклеотидного полиморфизма (MUC5B promoter SNPs)	Предрасположенность, прогноз	rs35705950 (минорный аллель): повышенная чувствительность, увеличение выживаемости; rs5743890 (минорный аллель): снижение чувствительности, уменьшение выживаемости
Толл-интерактивный протеин однонуклеотидного полиморфизма (TOLLIP SNPs)	Предрасположенность, прогноз	
Ген сурфактантного протеина С (SFTPC), ген 2 сурфактантного протеина А (SFTPA2)	Предрасположенность	
Теломер-связанные гены: обратная транскриптаза теломеразы (TERT), РНК-компонент теломеразы (TERC), дискератин (DKC1), регулятор элонгации теломеразы ДНК-геликазы (RTEL1)	Предрасположенность	Короткие теломеры в лейкоцитах связаны с плохой выживаемостью
Длина теломера	Предрасположенность, прогноз	
Профили экспрессии генов в легких или периферической крови	Диагноз, прогноз	Пример: экспрессия микроРНК лизокардиолипид-ацил-трансферазы (LYCAT) в лейкоцитах коррелирует с легочной функцией и выживаемостью
Профили экспрессии микроРНК в легких или периферической крови	Диагноз, прогноз, терапевтическая мишень	Пример: антифибротическая негативная регуляция микроРНК: микроРНК-29, Let-7d; профибротическая активация регуляции микроРНК: микроРНК-21, микроРНК-154

Генетическое фенотипирование

В 2 крупных полногеномных исследованиях выявлено несколько общих генетических вариантов, связанных с предрасположенностью к ИЛФ и риском прогрессирования заболевания. Идентифицированные гены участвуют в защитных реакциях, межклеточной адгезии и репарации ДНК [23].

Кандидатные генетические биомаркеры ИЛФ приведены в табл. 1.

Однонуклеотидный полиморфизм в промоторной области гена муцина 5В (*MUC5B*) — кодирующий муцин, участвующий в защите дыхательных путей. В основном это связано со спорадическими и семейными формами ИЛФ, и, как ни парадоксально, — с повышением выживаемости. Полиморфизм муцина 5В промотора не связан с фиброзом легких при склеродермии или саркоидозе и специфичен для ИЛФ [24]. Аналогично несколько однонуклеотидных полиморфизмов, ответственных за предрасположенность к ИЛФ, выявлены в *TOLLIP*-локусе [23]. У больных ИЛФ *TOLLIP*-ген кодирует уменьшение экспрессии белка и регулирует часть врожденной иммунной системы, опосредованной Toll-подобными рецепторами и *TGF-β* сигнальными путями. Удивительно, но минорный аллель rs5743890 в *TOLLIP* защищает от развития ИЛФ, хотя его наличие, как правило, связано с повышенной смертностью.

При исследовании семейных форм ИЛФ выявлены редкие генетические варианты генов, кодирующих белки сурфактанта, включая сурфактантные белки С (*SFTPC*) и А2 (*SFTPA2*), а также несколько генов, связанных с функцией теломер, такие как *TERT*, который кодирует теломеразу обратной транскриптазы — компонента теломеразного комплекса, отвечающего за поддержание длины теломер. Короткие теломеры также свидетельствуют о ремоделировании паренхимы легких и эпителиальной дисфункции, выявленные у бессимптомных родственников 1-й степени родства в семьях больных ИЛФ, а также о ранних стадиях ИЛФ. Даже в отсутствие полиморфизма *TERT* в моноцитах периферической крови или альвеолярных эпителиальных клетках больных ИЛФ часто обнаруживаются короткие теломеры — факторы неблагоприятного прогноза заболевания [25]. Показано влияние обоих генетических вариантов и факторов окружающей среды, включая сигаретный дым, на укорочение теломер.

Биологическая роль различных генетических вариантов в патогенезе ИЛФ еще полностью не определена. Интересно, что ретроспективное исследование, проведенное в подгруппе пациентов, участвовавших в многоцентровом рандомизированном исследовании по оценке эффективности N-ацетилцистеина при ИЛФ, свидетельствует о том, что генетический полиморфизм может играть важную роль в определении ответа на лечение N-ацетилцистеином [26]. Однако эти данные не подтверждены результатами проспективного клинического исследования.

Транскрипционное фенотипирование

При полном анализе РНК микрочипов легочной ткани больных с различными ИЗЛ идентифицирована болезнь-специфичная экспрессия генов, которая позволяет различать образцы больных ОИП от образцов пациентов с не-ОИП. Кроме того, при сравнении профилей экспрессии генов в легких больных со стабильным или быстро прогрессирующим течением ИЛФ выявлено 134 транскрипта, которые активируют или приводят к негативной регуляции течения болезни. Аналогичным образом при анализе транскриптома периферической крови идентифицированы гены с различной экспрессией у пациентов с ИЛФ и здоровых людей, а также у пациентов с заболеванием разной тяжести. Выявлена экспрессия мРНК на лизокардиолипин-ацилтрансферазе (*LYCAT*), а также сильная корреляция содержания кардиолипин-ремоделирующего фермента в моноцитах периферической крови с показателями легочной функции и выживаемостью больных ИЛФ [27].

Идентификация показателей диагностической или прогностической экспрессии генов — это шаг к развитию молекулярных тестов, которые могут быть использованы при анализе материала, полученного при бронхоскопии, или образцов периферической крови, позволяя использовать менее инвазивные подходы к диагностике ИЛФ и рано выявлять лиц с высокой вероятностью быстрого прогрессирования.

Эпигенетическая и микроРНК регуляция фенотипирования

Метилирование ДНК, модификации гистонов и не-кодирующие микроРНК относятся к эпигенетическим механизмам, вносящим вклад в различия экспрессии генов, наблюдаемых при ИЛФ. Эти регуляторные механизмы находятся под влиянием различных агентов, включая факторы окружающей среды (сигаретный дым и инфекции), генетический профиль, пол и возраст [27]. При полногеномном анализе метилирования ДНК легочной ткани выявлено 2 130 значимых дифференциальных метилированных областей в образцах тканей, полученных у больных ИЛФ по сравнению с контрольной группой, из которых около 1/3 связаны со значительными изменениями экспрессии генов, включая гены, идентифицированные как ИЛФ-связанные общие аллели [28]. Таким образом, неуправляемая экспрессия генов в легких больных ИЛФ появляется в результате сложных взаимодействий между генетическими и эпигенетическими факторами.

МикроРНК оказывает влияние на экспрессию белка путем связывания с мРНК. Аберрантная экспрессия микроРНК описана в патогенезе многих форм рака. При микроРНК-профилировании легочной ткани выявляются значительное повышение или низкий уровень ряда регуляторных микроРНК у больных ИЛФ, что и позволяет отличить нормальное легкое от легкого с ИЛФ, а также быстрое про-

грессирование заболевания от медленного. TGF- β играет важную роль в повышении регуляции профибротических микроРНК и подавлении антифибротических микроРНК. Например, прямое ингибирование let-7d-экспрессии TGF- β в альвеолярных эпителиальных клетках связано с эпителиально-мезенхимальной транзицией и отложением коллагена [27]. Кроме того, уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-155 и микроРНК-101-3р в сыворотке крови могут коррелировать с показателями ФЖЕЛ и МСКТ-картиной при ИЛФ [29]. Интересно, что при внутривенном введении мышам синтетического микроРНК-29 при блеомицин-индуцированном фиброзе легких восстанавливаются функции эндотенной микроРНК-29, что сопровождается уменьшением экспрессии коллагена и восстановление легочного фиброза [30]. Эти изменения в экспрессии микроРНК у пациентов с ИЛФ указывают на их важную регуляторную роль при фиброзе легких, они также могут служить потенциальными диагностическими и прогностическими биомаркерами и терапевтическими мишенями.

Белковые и клеточные биомаркеры

Возрастает число исследований, направленных на выявление белковых и клеточных предикторов ИЛФ. Повышенное содержание в сыворотке крови ряда белков, в т. ч. сурфактантного протеина А (SP-A) и D (SP-D), муцина 1 (KL-6/MUC1), СС-хемокина лиганда-18 (CCL18), С-Х-С мотив хемокинов-13 (CXCL13), периостина, фибулина-1, матриксных металлопротеиназ (ММП) — ММП-1 и -7, интерлейкина (IL)-8, межклеточной молекулы адгезии (ICAM)-1 и лизилоксидаза-подобного белка-2 (LOXL2), связано с неблагоприятным прогнозом ИЛФ [27, 31]

(табл. 2). Повышение базовых уровней KL-6/MUC1 в сыворотке крови также является предиктором риска будущих обострений. Аналогичным образом некоторые циркулирующие клетки связаны с низкой выживаемостью. К клеточным маркерам быстро прогрессирующего ИЛФ относятся повышение содержания циркулирующих фиброцитов [32] и семафорин-7a⁺-регуляторных Т-клеток (T_{regs}) [27, 33].

В исследовании PROFILE, включавшем пациентов с ИЛФ ($n = 189$), при серийных измерениях показателей сыворотки крови выявлено повышение концентрации фрагментов белков внеклеточного матрикса у больных ИЛФ по сравнению с контрольной группой. Повышение концентрации неоэпитопа связано с прогрессированием заболевания и скорость изменения 3 ММП-деградированных белков внеклеточного матрикса в течение 3 мес. предсказывало лучшую выживаемость [22]. Эти результаты позволяют предположить, что серийные измерения циркулирующих белков можно использовать в качестве прогностических или терагностических биомаркеров.

Повышенное содержание 8-изопростана у пациентов с ИЛФ в сыворотке крови по сравнению со здоровым контролем свидетельствует об усилении окислительного стресса и окислительно-восстановительном дисбалансе при ИЛФ [34].

Установлено значимо более высокое содержание белка S100A9 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) больных ИЛФ по сравнению со здоровыми лицами и страдающими другими фиброзирующими ИЗЛ [35]. Повышение циркулирующих фиброцитов в плазме — неблагоприятный прогностический признак, связанный с ранней смертью больных ИЛФ [32]. Увеличение экспрессии белка семафорина (Semaphorin 7a⁺) на циркулирующих

Таблица 2
Белковые биомаркеры сыворотки крови при идиопатическом легочном фиброзе
Table 2
Serum protein biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis

Биомаркеры	Потенциальная роль	Комментарии
Протеины сурфактанта А и D (SP-A, SP-D)	Диагноз, прогноз	Повышенные уровни – предикторы плохой выживаемости
Рак легких-6 / муцин-1 (KL-6/MUC1)	Диагноз, прогноз	Повышение уровня – предиктор плохой выживаемости и высокого риска обострений
Каспазный цитокератин-18 (сСК18)	Диагноз	Более высокий уровень при ИЛФ не связан с тяжестью заболевания или исходом
СС-хемокиновый лиганд-18 (CCL18)	Прогноз	Концентрация > 150 нг / мл связана с высокой смертностью
Хемокин с мотивом С-Х-С 13 (CXCL13)	Прогноз	Высокий уровень связан с легочной гипертензией, обострением и плохой выживаемостью
IgG-антитела к белку теплового шока-70 (Anti-HSP70 IgG)	Прогноз	Позитивный IgG связан с функциональными нарушениями и плохой выживаемостью
Периостин	Прогноз	Высокий уровень при ИЛФ – корреляция с прогрессированием болезни
Фибулин-1	Диагноз, прогноз	Высокий уровень при ИЛФ – корреляция с прогрессированием болезни
Матриксные металлопротеиназы) (ММП-1, ММП-7	Диагноз, прогноз	Высокие уровни связаны с прогрессированием заболевания и плохой выживаемостью
Интерлейкин-8; ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии 1-го типа)	Прогноз	Высокие концентрации связаны с плохой выживаемостью
Лизилоксидаза-подобный белок-2 (LOXL2)	Прогноз	Более высокие уровни связаны с повышенным риском прогрессирования заболевания
Новая детерминанта внеклеточного матрикса (ECM-неоэпитопes)	Прогноз	Увеличение концентрации связано с прогрессированием заболевания и темпами роста предиктора выживаемости

регуляторных Т-клетках [33], а также общая бактериальная нагрузка и обнаружение стафилококков и стрептококков в микробиоме легких [21, 36] связано со снижением легочной функции и быстрым прогрессированием ИЛФ.

При исследовании легочной ткани и анализе БАЛЖ также выявлены несколько кандидатных диагностических и прогностических биомаркеров ИЛФ, в т. ч. интегрин $\alpha v \beta_6$ [37], S100A9-протеин [35] и растворимый аннексин V [38].

Ценность этих белков или клеточных биомаркеров в качестве диагностических или прогностических факторов ИЛФ должна быть оценена в будущих исследованиях. Кроме того, интегрируя проверенные молекулярные переменные в модели многофакторного прогнозирования риска, можно повысить их точность в прогнозировании исходов ИЛФ. В связи с этим *R. Richards et al.* сформулирован персональный клинический и молекулярный индекс (сумма показателей, обозначающих пол, а также данных ФЖЕЛ (%_{долж.}), DL_{CO} (%_{долж.}) и концентрации ММП-7 в сыворотке крови — точный предиктор смерти в этой валидационной группе) [31]. Две другие интегрирующие модели прогнозирования — уровни SP-A и SP-D или ММП-7, SP-A и KL-6/MUC1 показали повышение предсказуемости смерти по сравнению с клиническими предикторами [39].

Метаболическое фенотипирование

Метабомика — это систематический комплексный анализ метаболитов (метаболома) в биологических системах при заданных условиях. При таком подходе открываются возможности для лучшего понимания дисрегуляции метаболизма, лежащего в основе многих болезней, в т. ч. заболеваний дыхательных путей, таких как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и муковисцидоз [40]. Дисрегуляция метаболизма также освещалась в патогенезе ИЛФ. Повышение уровня молочной кислоты в легочной ткани больных ИЛФ по сравнению с контролем, по-видимому, играет роль в дифференциации миофибробластов через рН-зависимую активацию TGF- β .

Недавно показано, что модифицированный аэробный гликолиз при посредничестве гликолитических ферментов, включая PFKFB3, представляет собой своевременное и стабильное событие при дифференциации миофибробластов [41]. Не менее важно, что PFKFB3 уменьшает ингибирование дифференциации миофибробластов и подавляет профибротические фенотипы миофибробластов, изолированных из легких у больных ИЛФ. Эти данные свидетельствуют о том, что гликолитическое перепрограммирование является важным фактором в патогенезе фиброза легких и, следовательно, представляет собой потенциальную терапевтическую цель. Для выяснения роли этих путей дисрегуляции клеточного метаболизма в патогенезе ИЛФ необходимо проведение дополнительных исследований в области метаболомики и их интеграция с имеющимися генетическими, эпигене-

тическими, транскриптомными и протеомными данными.

Неинвазивные биомаркеры ИЛФ

Выявление неинвазивных биомаркеров важно для ранней диагностики ИЛФ и ведения этих больных. Анализ конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) — новый неинвазивный метод выявления биомаркеров преимущественно из нижних отделов дыхательных путей. Исследование КВВ предоставляет возможность контролировать изменения концентрации медиаторов воспаления и окислительного стресса в дыхательных путях при ИЛФ [42–44].

По результатам исследований показано значимое повышение концентраций 8-изопропостана, пероксида водорода, цистеиновых лейкотриенов, нитритов и 3-нитротирозина в КВВ у пациентов с ИЛФ по сравнению со здоровым контролем [44–48]. Это свидетельствует о высокой активности окислительного и нитрозативного стресса в бронхолегочной системе при ИЛФ. Выявлена обратная корреляция содержания пероксида водорода в КВВ с DL_{CO}, указывающая на связь данного биомаркера с тяжестью течения ИЛФ [46].

В КВВ пациентов с ИЛФ обнаружено 9 различных типов лизофосфатидиловой кислоты, которая является важным медиатором привлечения фибробластов. Кроме того, в КВВ больных ИЛФ выявлено достоверно повышенное содержание докозатетраэноил-лизофосфатидиловой кислоты по сравнению со здоровыми людьми [49].

При определении элементного состава в КВВ больных ИЛФ в отличие от здоровых некурящих людей обнаружены пневмотоксичные (кремний, никель) и эссенциальные микроэлементы (цинк, селен и медь). Эти данные подтверждают гипотезу, что экологические и профессиональные факторы играют важную роль в патогенезе ИЛФ. Для лучшего понимания основных патофизиологических процессов требуется проведение дальнейших исследований [50].

Среди неинвазивных «омик»-маркеров повышенный интерес проявлен к изучению генетических альтераций микросателлитной ДНК в КВВ. В образцах КВВ больных ИЛФ обнаружены 4 микросателлитных маркера (THRA1, D17S579, D17S250 и D8S137). Эти изменения важны при изучении генетической основы ИЛФ и выявлении альтераций микросателлитной ДНК при раке легкого, чем можно объяснить более высокий относительный риск онкогенеза при ИЛФ [51].

Факторы организма и окружающей среды

Анамнез курения давно описан как преобладающий фактор риска развития ИЛФ, включая семейные формы, что связано с неблагоприятным прогнозом [52]. Некоторые другие экологические и профессиональные вредности, в т. ч. древесная, минеральная и металлическая пыль, продукты сельского

хозяйства и животноводства, также были связаны с ИЛФ, хотя формально причинно-следственная связь не установлена. Кроме того, загрязнение воздуха также может играть роль в патогенезе ИЛФ. В недавно проведенном исследовании продемонстрирован значительный риск обострения ИЛФ при повышенном воздействии озона и диоксида азота в течение предшествующих 6 нед. [53].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) — распространенное состояние при ИЛФ, хотя часто протекает бессимптомно и имеет повышенный риск микроаспирации. По результатам ретроспективных исследований при проведении антирефлюксной терапии у больных ИЛФ показаны увеличение выживаемости и меньшее снижение ФЖЕЛ в течение 30 нед. [54]. Несмотря на растущие доказательства того, что латентная микроаспирация при ГЭРБ может играть роль в патогенезе ИЛФ, на сегодняшний день нет подтверждения того, что эта связь причинная. Следовательно, в недавно обновленном международном руководстве по лечению ИЛФ сохранились рекомендации по использованию антацидной терапии [55]. Для дальнейшей оценки роли ГЭРБ и микроаспирации при ИЛФ и подтверждения эффективности антирефлюксной терапии необходимо проведение проспективного рандомизированного контролируемого исследования.

Инфекционные процессы могут играть роль в инициации, прогрессировании или обострении ИЛФ. В ряде исследований показана связь с ИЛФ вирусных инфекций, в частности вируса герпеса человека (ВГЧ), в т. ч. вирусов простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), Эпштейна—Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), ВГЧ-7 и ВГЧ-8 [56]. Является ли эта связь причинной — до сих пор не доказано. ВГЧ имеют потенциал, чтобы вызвать стресс и апоптоз эндоплазматического ретикулаума. Это предполагает, что вирусная инфекция может выступать в качестве кофактора в развитии ИЛФ через реактивацию латентной инфекции ВГЧ в альвеолярном эпителии после первого повреждающего действия. Кроме того, по результатам недавнего исследования показано увеличение количества ВЭБ и ДНК ЦМВ в БАЛЖ пациентов с ИЛФ и в меньшей степени — у бессимптомных родственников первой степени родства больных семейной формой ИЛФ. Таким образом, повышенная репликация ВГЧ может вызвать повреждение эпителиальных клеток и инициировать болезнь. При клиническом испытании ганцикловира у больных тяжелым ИЛФ с положительными IgG-антителами к ВЭБ при серологическом исследовании показано незначительное улучшение сурrogатных маркеров прогрессирования заболевания [57]. В недавно проведенном исследовании установлено, что гриппозная инфекция также может играть роль в развитии фиброза легких, способствуя отложению коллагена через интегрин- $\alpha\upsilon\beta_6$ -опосредованную активацию TGF- β в эпителиальных клетках [27].

По последним данным также показана предполагаемая роль бактерий и микробиома легких в раз-

витии ИЛФ. При анализе исследования СОМЕТ выявлена связь между прогрессированием ИЛФ и наличием конкретных компонентов стафилококка и стрептококка в БАЛЖ [21]. В другом исследовании обнаружена повышенная бактериальная обсемененность, состоящая в частности из *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Neisseria* и *Veillonella spp.* в БАЛЖ больных ИЛФ по сравнению со здоровыми курящими и некурящими донорами и пациентами со среднетяжелым течением ХОБЛ [36]. Показано, что общая бактериальная обсемененность является независимым предиктором снижения легочной функции и смертности при ИЛФ. Однако отсутствуют данные о том, что различия в микробиоме легких являются причиной или следствием ИЛФ. В 12-месячном клиническом исследовании у больных ($n = 181$) с фибротическими формами идиопатической интерстициальной пневмонии (примерно у 90 % из них установлен ИЛФ) показано снижение показателей смертности при добавлении котримоксазола к стандартной терапии [58]. Точную роль вирусов и бактерий в патогенезе ИЛФ еще предстоит определить, возможное применение противовирусных или антибактериальных препаратов при терапии ИЛФ требует дальнейшего изучения.

Заключение

Существующие в настоящее время методы лечения ИЛФ имеют ограниченную эффективность и прогноз болезни остается неутешительным. Последним достижением в понимании нескольких взаимосвязанных патогенетических механизмов ИЛФ является выявление различных молекулярных фенотипов в результате сложных взаимодействий между генетическими, эпигенетическими, транскрипционными, посттранскрипционными, метаболическими и экологическими факторами. Для точной и ранней диагностики ИЛФ и улучшения прогноза течения болезни необходима разработка и валидация диагностических и прогностических биомаркеров. Противофиброзная терапия потенциально новыми препаратами предполагает необходимость использования биомаркеров, благодаря которым возможны прогноз течения болезни и оценка эффективности лекарственной терапии, что в свою очередь способствует более широкому применению персонализированной терапии.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Публикация подготовлена без участия спонсоров.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. This publication was not sponsored.

Литература / References

1. Hutchinson J., Fogarty A., Hubbard R., McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (3): 795–806. DOI: 10.1183/09031936.00185114.
2. King T.E., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pul-

- monary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2083–2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1402582.
3. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2071–2082. DOI: 10.1056/NEJMoa1402584.
4. Woodcock H.V., Maher T.M. The treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *F1000Prime Rep.* 2014; 6: 16. DOI: 10.12703/P6-16.
5. Pathak R.R., Davé V. Integrating omics technologies to study pulmonary physiology and pathology at the systems level. *Cell Physiol. Biochem.* 2014; 33 (5): 1239–1260. DOI: 10.1159/000358693.
6. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (6): 788–824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
7. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419. / Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Federal Guidelines. *Pul'monologiya.* 2016; 26 (4): 399–419 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.
8. Hutchinson J.P., Fogarty A.W., McKeever T.M., Hubbard R.B. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States. 2000 to 2011. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (10): 1161–1167. DOI: 10.1164/rccm.201508-1632OC.
9. Ryerson C.J., Urbania T.H., Richeldi L. et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (3): 750–757. DOI: 10.1183/09031936.00131912.
10. Tomassetti S., Wells A.U., Costabel U. et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193 (7): 745–752. DOI: 10.1164/rccm.201504-0711OC.
11. King T.E., Pardo A., Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2011; 378 (9807): 1949–1961. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60052-4.
12. Ahluwalia N., Shea B.S., Tager A.M. New therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. Aiming to rein in runaway wound-healing responses. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (8): 867–878. DOI: 10.1164/rccm.201403-0509PP.
13. Wolters P.J., Collard H.R., Jones K.D. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu. Rev. Pathol.* 2014; 9: 157–179. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104706.
14. Maher T.M. Beyond the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis; the growing role of systems biology and stratified medicine. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19 (5): 460–465. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328363f4b7.
15. du Bois R.M., Weycker D., Albera C. et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184(12): 1382–1389.
16. du Bois R.M., Albera C., Bradford W.Z. et al. 6-Minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (5): 1421–1429.
17. Ley B., Bradford W.Z., Weycker D. et al. Unified baseline and longitudinal mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (5): 1374–1381.
18. Kolb M., Collard H.R. Staging of idiopathic pulmonary fibrosis: past, present and future. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23 (132): 220–224. DOI: 10.1183/09059180.00002114.
19. Ley B., Brown K.K., Collard H.R. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2014; 307 (9): L681–691. DOI: 10.1152/ajplung.00014.2014.
20. Spagnolo P., Tzouveleakis A., Maher T.M. Personalized medicine in idiopathic pulmonary fibrosis: facts and promises. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2015; 21 (5): 470–478. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000187.
21. Han M.K., Zhou Y., Murray S. et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 548–556. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70069-4.
22. Jenkins R.G., Simpson J.K., Saini G. et al. Longitudinal change in collagen degradation biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the prospective, multi-centre PROFILE study. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (6): 462–472. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00048-X.
23. Noth I., Zhang Y., Ma S.F. et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (4): 309–317.
24. Stock C.J., Sato H., Fonseca C. et al. Mucin 5B promoter polymorphism is associated with idiopathic pulmonary fibrosis but not with development of lung fibrosis in systemic sclerosis or sarcoidosis. *Thorax.* 2013; 68 (5): 436–441. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201786.
25. Stuart B.D., Lee J.S., Kozlitina J. et al. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (7): 557–565. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70124-9.
26. Oldham J.M., Ma S.F., Martinez F.J. et al. TOLLIP, MUC5B, and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (12): 1475–1482. DOI: 10.1164/rccm.201505-1010OC.
27. Daccord C., Maher T.M. Recent advances in understanding idiopathic pulmonary fibrosis. *F1000Res.* 2016; 5 (F1000 Faculty Rev): 1046. DOI: 10.12688/f1000research.8209.1.
28. Yang I.V., Schwartz D.A. Epigenetics of idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl. Res.* 2015; 165 (1): 48–60. DOI: 10.1016/j.trsl.2014.03.011.
29. Li P., Li J., Chen T. et al. Expression analysis of serum microRNAs in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int. J. Mol. Med.* 2014; 33 (6): 1554–1562. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1712.
30. Montgomery R.L., Yu G., Latimer P.A. et al. MicroRNA mimicry blocks pulmonary fibrosis. *EMBO Mol. Med.* 2014; 6 (10): 1347–1356. DOI: 10.15252/emmm.201303604.
31. Richards T.J., Kaminski N., Baribaud F. et al. Peripheral blood proteins predict mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 185 (1): 67–76. DOI: 10.1164/rccm.201101-0058OC.
32. Moeller A., Gilpin S.E., Ask K. et al. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 179 (7): 588–594. DOI: 10.1164/rccm.200810-1534OC.
33. Reilkoff R.A., Peng H., Murray L.A. et al. Semaphorin 7a⁺ regulatory T cells are associated with progressive idiopathic pulmonary fibrosis and are implicated in transforming growth factor- β ₁-induced pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (2): 180–188. DOI: 10.1164/rccm.201206-1109OC.

34. Malli F., Bardaka F., Tsilioni I. et al. 8-Isoprostane levels in serum and bronchoalveolar lavage in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. *Food Chem. Toxicol.* 2013; 61: 160–163. DOI: 10.1016/j.fct.2013.05.016.
35. Hara A., Sakamoto N., Ishimatsu Y. et al. S100A9 in BALF is a candidate biomarker of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2012; 106 (4): 571–580. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.12.010.
36. Molyneaux P.L., Cox M.J., Willis-Owen S.A. et al. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (8): 906–913. DOI: 10.1164/rccm.201403-0541OC.
37. Saini G., Porte J., Weinreb P.H. et al. $\alpha\beta_6$ Integrin may be a potential prognostic biomarker in interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (2): 486–494.
38. Buckley S., Shi W., Xu W. et al. Increased alveolar soluble annexin V promotes lung inflammation and fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (5): 1417–1429. DOI: 10.1183/09031936.00002115.
39. Song J.W., Do K.H., Jang S.J. et al. Blood biomarkers MMP-7 and SP-A: predictors of outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2013; 143 (5): 1422–1429. DOI: 10.1378/chest.11-2735.
40. Nobakht M.Gh.B.F., Aliannejad R., Rezaei-Tavirani M. et al. The metabolomics of airway diseases, including COPD, asthma and cystic fibrosis. *Biomarkers.* 2015; 20 (1): 5–16. DOI: 10.3109/1354750X.2014.983167.
41. Xie N., Tan Z., Banerjee S. et al. Glycolytic reprogramming in myofibroblast differentiation and lung fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (12): 1462–1474. DOI: 10.1164/rccm.201504-0780OC.
42. Konstantinidi E.M., Lappas A.S., Tzortzi A.S., Behrakis P.K. Exhaled breath condensate: Technical and diagnostic aspects. *Sci. World J.* 2015; 2015: 435160. DOI: 10.1155/2015/435160
43. Анаев Е., Авдеев С., Черняк А. et al. Exhaled breath condensate markers in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (Suppl. 49): 334s.
44. Chow S., Thomas P.S., Malouf M., Yates D.H. Exhaled breath condensate (EBC) biomarkers in pulmonary fibrosis. *J. Breath Res.* 2012; 6 (1): 016004. DOI: 10.1088/1752-7155/6/1/016004.
45. Shimizu Y., Dobashi K., Sano T., Yamada M. ROCK activation in lung of idiopathic pulmonary fibrosis with oxidative stress. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2014; 27 (1): 37–44. DOI: 10.1177/039463201402700106.
46. Psathakis K., Mermigkis D., Papatheodorou G. et al. Exhaled markers of oxidative stress in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006; 36 (5): 362–367. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2006.01636.x.
47. Rihák V., Zatloukal P., Chládková J. et al. Nitrite in exhaled breath condensate as a marker of nitrosative stress in the airways of patients with asthma, COPD, and idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Lab. Anal.* 2010; 24 (5): 317–322. DOI: 10.1002/jcla.20408.
48. Ono E., Mita H., Taniguchi M. et al. Comparison of cysteinyl leukotriene concentrations between exhaled breath condensate and bronchoalveolar lavage fluid. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38 (12): 1866–1874. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03108.x.
49. Montesi S.B., Mathai S.K., Brenner L.N. et al. Docosa-tetraenoyl LPA is elevated in exhaled breath condensate in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 5. DOI: 10.1186/1471-2466-14-5.
50. Corradi M., Acampa O., Gondoni M. et al. Metallic elements in exhaled breath condensate of patients with interstitial lung diseases. *J. Breath Res.* 2009; 3 (4): 046003. DOI: 10.1088/1752-7155/3/4/046003.
51. Carpagnano G.E., Lacedonia D., Soccio P. et al. How strong is the association between IPF and lung cancer? An answer from airway's DNA. *Med. Oncol.* 2016; 33 (11): 119. DOI: 10.1007/s12032-016-0835-8.
52. Antoniou K.M., Hansell D.M., Rubens M.B. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: outcome in relation to smoking status. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (2): 190–194.
53. Johansson K.A., 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.
54. Lee J.S., Collard H.R., Anstrom K.J. et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomized controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (5): 369–376. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70105-X.
55. Raghu G., Rochwerg B., Zhang Y. et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (2): e3–19. DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
56. Molyneaux P.L., Maher T.M. The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (129): 376–381. DOI: 10.1183/09059180.00000713.
57. Egan J.J., Adamali H.I., Lok S.S. et al. Ganciclovir antiviral therapy in advanced idiopathic pulmonary fibrosis: an open pilot study. *Pulm. Med.* 2011; 2011: 240805. DOI: 10.1155/2011/240805.
58. Shulgina L., Cahn A.P., Chilvers E.R. et al. Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of co-trimoxazole: a randomized controlled trial. *Thorax.* 2013; 68 (2): 155–162. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-202403.

Поступила 09.01.17
Received January 09, 2017