GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

No 9 (294) Сентябрь 2019

ТБИЛИСИ - NEW YORK

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии

საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ КРОВИ И БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА ДЛЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА (ОБЗОР)

Яковлева О.А., Клекот А.А., Щербенюк Н.В., Гойна-Кардасевич О.Ю.

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), известный ранее в пульмонологии как идиопатический фиброзирующий альвеолит – синдром Хаммана-Рича (описанный в 1935, 1944 году Hamman L., Rich A.R.) остается лидером среди заболеваний с неизвестной этиологией, диагностика и лечение которых малоуспешны, несмотря на прогресс молекулярной медицины. Скоротечное неблагоприятное завершение ИЛФ позволяет его считать даже более смертельным заболеванием, чем многие виды рака. Неутешительный прогноз и высокая смертность в течение 2-5 лет после диагностики [15,16] ставят перед необходимостью поиска эффективных методов терапии [12], среди которых наиболее успешной является трансплантация легких [29, 39]. Однако длительные списки ожидания и последующий результат могут быть «перечеркнуты» скрытыми в организме особенностями молекулярных регуляторных механизмов, нивелирующих достигнутый положительный эффект пересадки. К другим методам поддерживающей терапии можно отнести длительную кислородотерапию, реабилитационные мероприятия и недостаточно успешную фармакологическую поддержку.

Предшествующие разновекторные аспекты изучения патогенеза ИФЛ по сей день не выявили ключевы механизмов нарушений. Длительное скрытое течение до верификации диагноза, иногда возможного только при биопсии легких, позволяет предположить, что какое-либо первичное повреждение легочной ткани, эпителия или эндотелия инициирует каскады профиброгенных реакций через активацию клеток воспаления и формирование фиброза, т.к. биологическое значение рубцовой ткани направлено на ограничение агрессивного патологического процесса. Поэтому диагностика ИФЛ реализуется уже на конечных этапах лишь следов воспаления, чем и определяется неэффективность глюкокортикоидов (ГК) или цитостатиков.

Роль воспалительного и инфекционного начала. Среди патогенетических аспектов развития ИФЛ ранее предполагалась роль инфекционного фактора, однако морфологические исследования и характер клеточных реакций, отсутствие эффективности противовоспалительной терапии не подтвердили такую возможность, тем не менее, значение инфекционного начала нельзя исключить полностью. Так, наблюдения свидетельствуют, что у пациентов с ИФЛ довольно часто встречается продромальный вирусный синдром ещё до развития респираторных симптомов [14]. Предполагаемыми вирусами могут быть и вирусы гепатита С, однако выводы достаточно противоречивы в отношении его триггерной роли при ИЛФ. Гораздо больше внимания уделено вирусам семейства герпеса человека (HHV). В работах Tang Y.W. et al. [38] показано, что в 97% случаев ИЛФ наблюдалась предшествующая инфекция, вызванная одним или двумя видами вируса этого семейства (против контроля всего 36%). Возможно присутствие вирусов и в самой легочной ткани больных: в альвеолярном эпителии выявлены латентные литические вирусы HHV, тем более, что гипотеза успешно подтверждена экспериментально, особенно у стареющих мышей [28]. Среди механизмов такого влияния называют вирусный стресс эндоплазматического ретикулума легочного эпителия, экспрессию фактора роста опухоли TGF-b (мощного профибротического фактора) или протеинов сурфактанта [28,36]. Однако в наблюдениях авторов [43] присутствие вирусов в тканях легких отрицается даже в случаях смерти [24].

Хотя бактериальные инфекции респираторных путей при госпитализации таких пациентов несут риск смерти, роль бактериальной флоры изучена недостаточно, тем более что существует давнее ложное убеждение о стерильности нижних дыхательных путей. Сегодня активно изучают множество доказательств и фактов о выраженных нарушениях микробиома легких при различных респираторных патологиях [11,18,20], в том числе и наличие множества некультивируемых бактерий в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) при ИЛФ [13], но состав легочного микробиома при нем остается неизвестным [27]. Соответственно возникает вынужденный поиск оптимальных и точных маркеров для отбора и прогноза, т.к. показатель выживания, по всей вероятности, влияет на приоритетные списки ожидания трансплантации легких больных ИЛФ [25].

В зависимости от предполагаемого их назначения биомаркеры ИФЛ могут быть разные: диагностики, предрасположенности к заболеванию и его прогноза, активности течения и ответа на фармакотерапию. Все эти маркеры изучаются при ИЛФ, однако более разработанными считают биомаркеры прогноза и восприимчивости, например, мутации в белках сурфактанта или укорочение теломер некоторых хромосом. При ИЛФ трудно оценивать активность болезни, поэтому и отсутствует консенсус в вопросе, что именно определяет ее активность. Среди биомаркеров различают оценку генетических факторов и полиморфизм генов, белки крови, рецепторы к метаболическим модификаторам, разные клеточные популяции, участвующие в фиброгенезе -3 все это создает сложную диагностическую мозаику и тем более трудности в эффективной терапии.

В представленном аналитическом обзоре, методы изучения роли биомаркеров базируются на сочетании клинической диагностики и прогноза, при этом наиболее значимым представляется, что в нижеприведенных исследованиях [7,15,39], у большинства больных (70%) диагноз подтвержден открытой биопсией легких, а уровни изучаемых маркеров оценены современными биохимическими, иммуноферментными, статистическими методами, причем биосредами для анализа служили как кровь, так и жидкость БАЛ.

Патогенетическая роль эндотелина-1 в течении ИЛФ. Кроме известных вазоконстрикторных влияний, появились доказательства о роли эндотелина-1 (ЕТ-1) в фиброгенезе: он может быть главной детерминантой хемотаксиса фибробластов (ФБ) в легочной артерии, стимулировать их репликацию, синтез коллагена и уменьшать деградацию коллагена [17,21]. В исследованиях [33,34,41] показано, что экспрессия ЕТ-1 повышена в эпителии легких, в пневмоцитах II типа, эндотелии и в воспалительных клетках.

В исследованиях Barlo N.P. et al. в Department of Pulmonology of the St. Antonius Hospital in Nieuwegein (2010)

уровни ЕТ-1 определяли коммерческими иммуноанализаторами (R&D MN USA) [8]. Значение этого маркера уточнялся рядом исследований у пациентов ИЛФ, и установлен нижний предел его выявления – 0,34 пг/мл в сыворотке крови.

В десятилетний период исследования 1998-2007 г. [8] у 71 пациента ИЛФ (55 мужчин и 16 женщин, средний возраст 62,9 г.) в крови средний уровень ЕТ-1 был достоверно ($p<0,0001$) повышен до 1,15 пг/мл против контрольной группы 0,85 пг/мл, однако в БАЛ этот уровень маркера был значительно снижен (1,33 пг/мл против 2,10 пг/мл, $p<0,0005$) [8]. При расчетах соотношения ЕТ-1 с альбумином (Алб) в жидкости БАЛ это снижение еще более очевидно: 16,7 против 63,4, т.е. в 3,8 раза меньше ($p<0,0001$). Замечена отрицательная корреляция с возрастом больных ИФЛ ($r=-0,36$, $p<0,007$), однако у здоровых лиц возрастная корреляция в БАЛ не обнаруживалась. Прием низких доз ГК или курение не влияли на уровни ЕТ-1 в обеих биосредах. Клеточные достоверные корреляции уровня ЕТ-1 или ЕТ-1/Алб были установлены у больных, но не у здоровых, только для процентного содержания в жидкости БАЛ макрофагов ($r=+0,34$ и $+0,50$), а не для нейтрофилов, лимфоцитов или эозинофилов. Ассоциаций сывороточных уровней эндотелина с показателями функции внешнего дыхания (ФВД): диффузионной способности легких по СО (DLco), объема форсированного выдоха (FEV1), тотальной легочной емкости (TLC) не обнаружено, хотя ЕТ-1 в БАЛ отрицательно коррелировал со снижением показателя DLco.

Выживаемость больных ИФЛ коррелирует только с соотношением ЕТ-1/Алб в жидкости БАЛ: при разделении пациентов на 2 группы с учетом значения маркера ЕТ-1/Алб до 25 и выше соответственно медиана выживаемости при низком ЕТ-1/Алб достигала 50,4 месяца, в то время как с высоким ЕТ-1/Алб – всего 9 месяцев ($p<0,006$).

Уточнения различий в уровнях ЕТ-1 в крови и БАЛ, его ассоциации с профибротической ролью макрофагов (МФ) авторы видят в следующем: возможны 2 разных фенотипа МФ – классический активированный МФ, который стимулируется липополисахаридом (ЛПС) или интерфероном IFN-γ (они не влияют на фибробласты), и МФ активированы альтернативным путем (Alternative activation of macrophages –AA-Mac) – через IL-4 или ГК рецепторы. Именно последние фенотипы МФ увеличивают пролиферацию и синтез коллагена ФБ, секрецию TGF-β, тромбоцитарного фактора роста; такой вариант выявлен совсем недавно и мало изучен. Эти результаты авторов [8] о соответствии ЕТ-1 в жидкости БАЛ (но не в крови) прогрессированию ИЛФ ставят вопрос – достаточно ли значение этого биомаркера для прогноза болезни.

Идеальный биомаркер заболевания должен быть легко доступным, получен неинвазивными методами и специфичен. В то же время, процедура и стандартизация жидкости БАЛ характеризуется изменчивостью концентраций молекул, его клиническая ценность по сей день дискутабельна. Не установлен и состав конденсата выдыхаемого воздуха, что нами было отмечено ранее, т.к. его объемы и состав зависят от ФВД, гемодинамики, обструктивного синдрома, проницаемости аэро-гематического барьера [3]. С учетом вышеизложенного, очевидно, что Barlo N.P. et al. [8] подтверждают концепцию о роли ЕТ-1 в патогенезе ИЛФ, однако не уверены в его прогностической роли.

Необходимо подчеркнуть, что генетические ассоциации биомаркеров более значимы при ИЛФ, чем при других многофакторных хронических заболеваниях. Так, риски генетического полиморфизма, например, для muc-5b могут возрастать в 20 раз [40]. Потому результаты генетического полиморфизма биомаркеров наиболее важны в научных прогнозах.

Роль генетического полиморфизма хемокинов в оценке прогноза у пациентов с ИЛФ. Nicole P. Barlo et al. [10] показали роль провоспалительного CC-Хемокинового лиганда-18 (CCL18) в прогрессировании ИЛФ с позиций его генетических вариаций, что базируется на понимании, что этот лиганд экспрессируется альвеолярными МФ и может достигать сверхвысоких уровней в легких человека, приводя к повышению синтеза ФБ коллагена и молекул экстрацеллюлярного матрикса [4,6,26,31], особенно при альтернативном активированном фенотипе альвеолярных МФ, создавая обратную связь с фибробластами. Кодирующий CCL18 ген невелик, расположен на q плече 17 хромосомы и содержит 3 экзона. Изученная частота носителей аллелей и 3 гаплотипов у пациентов в контроле не отличалась даже в возрастном аспекте [10]. Уровни CCL18 в крови у больных с ИЛФ (645 нг/мл) были достоверно выше в 3,5 раза, чем у здоровых в контроле (185 нг/мл, $p<0,0001$). В здоровой популяции отмечены определённые различия между носителями и неносителями С-аллеля полиморфизма гена rs2015086: уровни хемокинов при ТТ варианте составили 151 нг/мл, у СТ+СС - 239 нг/мл ($p<0,0001$). У пациентов с ИЛФ были явные вариации при этом полиморфизме, соответственно уровни CCL18 при ТТ – 585 нг/мл, при СТ – 817 нг/мл ($p<0,002$); экспрессия мРНК CCL18 положительно коррелирует ($r=+0,73$, $p<0,002$) с его уровнем в крови. Аллель С характеризовался самой высокой экспрессией мРНК CCL18 как у здоровых, так и у больных.

Пороговое значение CCL18 в площади под кривой (AuC) рассчитано для концентрации 500 нг/мл в крови и для отклонений выше или ниже этого параметра. В результате установлено, что медиана выживаемости при более низком его уровне более оптимальна и достигает 50,4 месяцев, и хуже – только при 27,6 месяцев в группе больных с более высоким уровнем CCL18 ($p<0,02$). Генотип СТ rs2015086 характеризовался значительно низким показателем выживаемости против генотипа ТТ, соответственно по медиане - 14,3 месяца ($p= 0,01$) [10].

Авторы заключают, что генетическая изменчивость определяет существенные различия мРНК этого лиганда, его уровня в крови и играет модифицирующую роль в течении болезни, что позволяет считать его прогностическим маркером [10], как и при системном склерозе [22].

Роль сурфактантного белка SP-D. Роль сурфактантного белка SP-D оценена исследователями N.P. Barlo et al. - получены доступные результаты у 72 пациентов [7]. Внимание к этому белку сурфактантов уделялось еще в начале 90-х годов [19,30,35]. Авторы определяли концентрации белка с помощью моноклональных антител методом иммуноферментного анализа (ELISA) [7]. У здоровых лиц средние уровни этого белка достигали в сыворотке крови 57,5 нг/мл, без различий по полу, возрасту или факта курения. У больных ИЛФ этот показатель был выше в 6,35 раза, составляя 365 нг/мл ($p<0,0001$), однако концентрация в жидкости БАЛ, при величине 385 нг/мл, оказалась значительно ниже контроля (504 нг/мл), также вне его зависимости от курения и выживаемости или возраста и без зависимости уровней в БАЛ и крови. Отмечена только отрицательная корреляция SP-D при болезни с параметрами диффузионной способности по монооксиду углерода ($rDLco =-0,315$, $p<0,04$).

Поскольку уровень SP-D в сыворотке до 80% зависим от генетического контроля, значимым является полиморфизм кодирующего его гена rs721917: описан аминокислотный полиморфизм в 11 положении, где метионин замещен на треонин (Met11Thr), составляя половину влияний, с последующими изменениями более высокого уровня сурфактантного белка в крови. Несомненно, что генетическая составляющая должна учитываться в оценке прогностических маркеров [35]. Установлено, что частота изученных аллелей у больных и здоровых не отличалась: у первых гомозиготная аллель ТТ гена rs721917 встречалась у 30%, гетерозиготная аллель СТ – у 53% и генотип СС – у 17%, у здоровых соответственно генотип ТТ - 32%, СТ - 52% и СС - 16%, хотя различия в концентрации белка в сыворотке зависели от генотипа у здоровых контролей, а не у больных.

У больных с низкой выживаемостью (менее 6 месяцев) отмечалась обратная зависимость с уровнем этого белка в крови, он был выше (661 нг/мл), чем при длительности жизни 6-12 месяцев (465 нг/мл), а более 12 месяцев еще ниже – 250 нг/мл ($p<0,0001$), и медиана выживаемости при низком белке составила 50–67 месяцев за критерий разделения принят уровень 460 нг/мл, а при его повышении эта медиана соответствовала только 11 месяцам. Авторы считают, что белок SP-D сыворотки крови может предсказать худший прогноз ИФЛ и смертность (особенно если его уровень выше 460 нг/мл, даже в сроки менее 12 месяцев) и его можно считать новым значимым маркером смертности. Механизм появления SP-D белка в крови, согласно Barlo N.P. et al [7], скорее всего, связан с повышенной проницаемостью аэрогематического барьера и повреждением альвеолоцитов II типа.

Прогностическая роль цитокинов и их генов. Современная концепция ИЛФ предполагает, что ИЛФ развивается при повторяющихся эпизодах повреждения легких на фоне незначительного воспаления, или же болезнь является следствием некоего ремоделирования, однако это требует уточнения [37]. С точки зрения определения роли воспаления в течении и прогнозе ИЛФ, несомненно, важна оценка статуса интерлейкинов, источниками которых могут быть эпителиальные или мезенхимальные клетки, Т- и В-лимфоциты, альвеолярные макрофаги, клетки крови [23]. Значительный интерес представляет определение роли интерлейкина I типа (IL-1), участвующего в формировании фиброза [23]. Семейство IL-1 состоит из трех структурно родственных белков: два из них – IL-1a и IL-1b – агонисты, а третий IL-1Ra – конкурентный антагонист рецептора этого интерлейкина, белок кодируется геном на II хромосоме (IL-1RN) [42]. Бета-интерлейкин-1(IL-1b) продуцируется активированными альвеолярными МФ и эпителием, стимулируя выработку других цитокинов (TNF-a и IL-6). Полиморфизм гена рецептора определяет чувствительность к ним [32], причем продукция IL-1Ra в МФ выше, чем IL-1b, однако снижение отношения рецептора IL-lRa к IL-1b способно увеличивать фиброгенез [32].

Акцент на роль интерлейкина в исследовании [9] проведен у 77 пациентов с ИЛФ (средний возраст 60,8 лет), путем сравнения с результатами 349 здоровых добровольцев славянской популяции (средний возраст 39,4 года); показано: уровни IL-1b в сыворотке повышены в сравнении с здоровыми лицами, тогда как уровни рецептора IL-1Ra - снижены. В жидкости БАЛ оба они значительно повышены, еще более повышены у больных, принимавших препараты глюкокортикоиды.

Соотношение в БАЛ IL-1Ra к IL-1b (215,7 против 771,4 в контроле), очевидно, в 3,5 раза ниже, с аналогичными изменениями в сыворотке крови (77,9 против 293,5, $p<0, 0001$). В крови гормоны изменяли это соотношение в сторону повышения: 101,7 против 71,5 ($p<0,01$).

Что касается полиморфизма гена рецептора IL-1Ra или IL-1b, то он не влияет на уровни интерлейкинов ни в крови, ни в БАЛ [9]. Но перенос аллеля G в гене IL-1Ra rs2637988 более тесно связан с ИЛФ: его носительство у больных выше - 75% против контроля 61%, ($p<0,02$) и сочетается с более низким соотношением IL-1Ra/IL-1b в БАЛ, т.е. имеет место относительный дефицит IL-1Ra в сравнении с IL-1b, означая, что именно присутствие G-аллеля играет патогенетическую роль. Повышение уровня этого рецептора в БАЛ было недостаточным, чтобы сравниться с огромным увеличением местного синтеза IL-1, что ведет к снижению IL-1Ra/IL-1b против контроля. Известно, что сверхвысокие уровни IL-1b в легких блеомициновых крыс сопровождались тяжелым фиброзом, скоплением миофибробластов, очагами появления коллагена и фибронектина [23], в то время как введение экзогенного рецептора IL-1Ra предотвращает эти процессы. Такие результаты позволяют судить о положительной роли гена IL-1Ra в предрасположенности и начальном запуске патологического процесса. Баланс между про- и противовоспалительными цитокинами имеет более значимое биологическое значение, чем их абсолютные концентрации [9].

Ограничение значения полученных результатов

Приведенные выше данные касательно некоторых биомаркеров указывают на сложность проблемы с точки зрения прогноза ИЛФ. Разногласия в оценке этих исследований касаются, прежде всего, избираемых конечных точек, они разные и часто недостаточно обоснованные, однако следует подчеркнуть, что такие существенные подходы к первичным и вторичным конечным точкам, особенно в прогнозировании смертности, остаются предметом продолжительных дискуссий. Очевидно, что для оценки прогноза смертности необходимо включать очень большое количество пациентов, продлевать сроки наблюдения, что увеличивает их стоимость и снижает возможности и желание фармацевтических компаний участвовать в этих исследованиях. Предложенный подход к оценке роли ФЖЕЛ в динамике для прогнозов ИЛФ требует количественного уточнения, тем более в условиях значительной клинической гетерогенности этого заболевания [5].

В проанализированных источниках научной литературы недостаточно четко отражены клинические и морфологические варианты болезни, однако предлагается несколько классификационных разновидностей течения ИЛФ: интерстициальная пневмония, десквамативная пневмония, болезнь Хаммана-Рича и неспецифическая интерстициальная пневмония с гистологическими отличиями.

Тем не менее, в последнее десятилетие нарастающее число различных дизайнов клинических исследований по ИЛФ послужит уточнению прогноза и появлению корректных фармакологических подходов к его лечению [1,2,5]. Очевидно, что прогрессирующее накопление в легких фибробласт-миофибробластных очагов при ИЛФ ухудшает прогноз, формирует собственную среду с набором цитокинов, ростовых факторов, коллагена, фибронектина во внеклеточном матриксе фиброзных легких (фибриновая подложка), особенно в их различных сочетаниях и изменяющемся балансе между факторами как пато-, так и саногенеза. Сложности решения успешной фармакотерапии базируются на

этих разнородных клеточных популяциях в легких, они тем более «запутываются» и дискутируются в условиях эпителиально-мезенхимального перехода, когда (почти 50%) альвеолоцитов могут трансформироваться в фибробласты и подобные им клетки. Эти условия реализуются также при активации мультипотентных эпителиальных стволовых или прогениторных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дыгай А.М., Скурихин Е.Г., Крупин В.А. Фиброз легких и стволовые клетки: новые подходы лечения. Москва: Из-во РАН, 2018, 200 с.
2. Чучалин А.Г. Идиопатический легочный фиброз. Терапевт. Архив. 2000. № 3. С. 5-12.
3. Яковлева О.А., Клекот А.А., Жамба А.О., Щербенюк Н.В. Перспективы применения неинвазивных биомаркеров газовой фазы выдыхаемого воздуха. Biological Sciences. - 2017. – Т.7. – С.47-49.
4. Adema GJ, Hartgers F, Verstraten R et al. A dendritic-cell-derived C-C chemokine that preferentially attracts naive T cells. Nature 1997;387(6634):713-717.
5. Antoniou K.M., Margaritopoulos G.A., Siafakas N.M. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: from the past to the future. European Respiratory review, 2013, Vol. 22, № 129, p.281-291.
6. Atamas SP, Luzina IG, Choi J et al. Pulmonary and activation-regulated chemokine stimulates collagen production in lung fibroblasts. Am J Respir Cell Mol Biol 2003;29(6):743-749.
7. Barlo NP, van Moorsel CHM, Ruven HJ, Zanen P, van den Bosch JMM, Grutters JC. Surfactant protein-D predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2009;26:155-161.
8. Barlo N.P., van Moorsel C.H.M., Kazemier K.M., van den Bosch J.M.M., Grutters J.C. Potential role of ET-1 in pulmonary fibrosis. From the bench to the clinic. Am J Respir Cell Mol Biol. 2010 May; 42(5): 633.
9. Barlo N.P., van Moorsel C.H.M., Korthagen N., Heron M., Rijkers G.T., Ruven H.J.T., van den Bosch J.M.M., Grutters J.C. Genetic variability in the IL-1RN gene and the balance between IL-1RA and IL-1B in IPF. Clin Exp Immunol. 2011 Dec; 166 (3): 346-51.
10. Barlo N.P., van Moorsel C.H.M., Nagtegaal M.M., Korthagen N.M., Rijkers G.T., Ruven H.J.T., Grutters J.C. Genetic variation in CCL18 gene influences CCL18 expression and correlates with survival in IPF. Clin Exp Immunol. 2011 Dec; 166 (3): 346-51.
11. Beasley V, Joshi PV, Singanayagam A, et al. Lung microbiology and exacerbations in COPD. Int J Chron Obstruct Pulm Dis 2012; 7: 555–569.
12. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH et al. Imatinib Treatment for IPF: Randomized Placebo Controlled Trial Results. Am J Respir Crit Care Med 2009.
13. Friaza V, la Horra C, Rodríguez-Domínguez MJ, et al. Metagenomic analysis of bronchoalveolar lavage samples from patients with idiopathic interstitial pneumonia and its antagonic relation with Pneumocystis jirovecii colonization. J Microbiol Methods 2010; 82: 98–101.
14. Golden A, Bronk TT. Diffuse interstitial fibrosis of lungs; a form of diffuse interstitial angiosis and reticulosis of the lungs. AMA Arch Intern Med 1953; 92: 106–114.
15. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. Thorax 2006;61(11):980-985.
16. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2001;345(7):517-525.
17. Guidry C, Hook M. Endothelins produced by endothelial cells promote collagen gel contraction by fibroblasts. J Cell Biol 1991;115(3):873-880.
18. Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PloS One 2010; 5:e8578.
19. Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. Am J Respir Crit Care Med 1995;152(6 Pt 1):1860-1866.
20. Huang YJ, Kim E, Cox MJ, et al. A persistent and diverse airway microbiota present during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. OMICS 2010; 14: 9–59. 11.
21. Jain R, Shaul PW, Borok Z, Willis BC. Endothelin-1 induces alveolar epithelial-mesenchymal transitionthrough endothelin type A receptor-mediated production of TGF-beta1. Am J Respir Cell Mol Biol 2007;37(1):38-47.
22. Kodera M, Hasegawa M, Komura K, Yanaba K, Takehara K, Sato S. Serum pulmonary and activation regulated chemokine/CCL18 levels in patients with systemic sclerosis: a sensitive indicator of active pulmonary fibrosis. Arthritis Rheum 2005;52(9):2889-2896.
23. Kolb M, Margetts PJ, Anthony DC, Pitossi F, Gauldie J. Transient expression of IL-1beta induces acute lung injury and chronic repair leading to pulmonary fibrosis. J Clin Invest 2001;107(12):1529-1536.
24. Konishi K, Gibson KF, Lindell KO, et al. Gene expression profiles of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 167–175.
25. Ley B, Brown KK, Collard HR. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2014;307(9):681-691.
26. Moeller A, Gilpin SE, 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.
27. Molineaux P.L., Maher T.M. The role of infection in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. European Respiratory Review 2013 22: 376-381.
28. Naik PN, Horowitz JC, Moore TA, et al. Pulmonary fibrosis induced by gamma-herpes virus in aged mice is associated with increased fibroblast responsiveness to transforming growth factor-beta. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2012; 67: 714–725.
29. Noth I, Martinez FJ. Recent advances in idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2007;132(2):637-650.
30. Pastva AM, Wright JR, Williams KL. Immunomodulatory roles of surfactant proteins A and D: implications in lung disease. Proc Am Thorac Soc 2007;4(3):252-257.
31. Prasse A, Probst C, Bargagli E et al. Serum CC-chemokine ligand 18 concentration predicts outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2009;179(8):717-723.
32. Riha RL, Yang IA, Rabnott GC, Tunnicliffe AM, Fong KM, Zimmerman PV. Cytokine gene polymorphisms in idiopathic pulmonary fibrosis. Intern Med J 2004;34(3):126-129.
33. Saleh D, Furukawa K, Tsao MS et al. Elevated expression of endothelin-1 and endothelin-converting enzyme-1 in idiopathic pulmonary fibrosis: possible involvement of proinflammatory cytokines. Am J Respir Cell Mol Biol 1997;16(2):187-193.
34. Simler NR, Brenchley PE, Horrocks AW, Greaves SM, Hasleton PS, Egan JJ. Angiogenic cytokines in patients with idiopathic interstitial pneumonia. Thorax 2004;59(7):581-585.
35. Sorensen GL, Hjelmborg JB, Kyvik KO et al. Genetic and environmental influences of surfactant protein D serum levels. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2006;290(5):L1010-L1017.

© GMN

36. Stoolman JS, Vannella KM, Coomes SM, et al. Latent infection by γ-herpes virus stimulates profibrotic mediator release from multiple cell types. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2011; 300: L274–L285.
37. Strieter RM. Con: Inflammatory mechanisms are not a minor component of the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2002;165(9):1206-1207.
38. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, et al. Herpes virus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. J Clin Microbiol 2003; 41: 2633–2640.
39. Thabut G, Mal H, Castier Y et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;126(2):469-475.
40. Tzouvelekis A, Herazo-Maya J, Sakamoto K, et al. Biomarkers in the evaluation and management of idiopathic pulmonary fibrosis. Curr Top Med Chem. 2016;16(14):1587-1598.
41. Uguccioni M, Pulsatelli L, Grigolo B et al. Endothelin-1 in idiopathic pulmonary fibrosis. J Clin Pathol 1995;48(4):330-334.
42. Whyte M, Hubbard R, Meliconi R et al. Increased risk of fibrosing alveolitis associated with interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(2 Pt 1):755-758.
43. Wootton SC, Kim DS, Kondoh Y, et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 1698–1702.

SUMMARY

PROGNOSTIC VALUE OF BLOOD AND BRONCHOALVEOLAR LAVAGE FLUIDS BIOMARKERS FOR IDIOPATHIC PULMONARY FYBROSIS (REVIEW)

Yakovleva O., Klekot A., Shcherbeniuk N., Hoina-Kardasevich O.

Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Ukraine

The article reveals the modern aspects of IPF pathogenesis in with an emphasis on the main proposed prognostic biomarkers. IPF remains the leader among diseases with unknown etiology, the diagnosis and management of which are not very successful, despite the obvious progress in molecular medicine. There is presented analysis of the significance of IPF potential biomarkers and their concentrations in the blood and bronchoalveolar lavage fluids (BAL): endothelin-1, CC-chemokine ligand 18, interleukin-1, surfactant protein SP-D in the review. The role of their changing levels in the blood and BAL for assessing the course of the IPF and its prognosis, as well as the prevailing importance of the polymorphism of the genes encoding them, is shown. Obviously, the progressive accumulation of fibroblast-myofibroblast cells in the lungs IPF patients worsens the prognosis of disease, forms its own environment with a set of cytokines, growth factors, collagen, fibronectin in the extracellular matrix of fibrous lungs. The insufficient amount of studies in the face of the rarity of the disease leaves a lot of controversial issues for solution in the future. Obviously, to assess the prognosis of IPF mortality, it is necessary to include a very large number of patients, to extend the observation period, which increases their cost and reduces the opportunities and desire of pharmaceutical companies to participate in these studies.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), bronchoalveolar lavage fluids (BAL), endothelin-1, CC-chemokine ligand 18, interleukin-1, surfactant protein SP-D.

РЕЗЮМЕ

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ КРОВИ И БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА ДЛЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА (ОБЗОР)

Яковлева О.А., Клекот А.А., Щербенюк Н.В., Гойна-Кардасевич О.Ю.

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

В статье рассмотрены современные аспекты патогенеза ИФЛ с акцентом на основные предлагаемые прогностические маркеры. ИЛФ остается лидером среди заболеваний с неизвестной этиологией, диагностика и лечение которых, несмотря на очевидный прогресс молекулярной медицины, малоуспешны. Представлен анализ значимости потенциальных маркеров ИЛФ и их концентраций в крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа: эндотелина-1, CC-Хемокинового лиганда 18, интерлейкина-1, сурфактантного белка SP-D. Показана роль их изменяющихся уровней в обеих биосредах для оценки течения болезни и ее прогноза, а также превалирующее значение полиморфизма кодирующих их генов. Очевидно, что прогрессирующее накопление в легких фибробласт-миофибробластных очагов при ИЛФ ухудшает прогноз, формирует собственную среду с набором цитокинов, ростовых факторов, коллагена, фибронектина во внеклеточном матриксе фиброзных легких. Недостаточное количество исследований в условиях редкости болезни оставляет ряд дискуссионных вопросов для решения в будущем. Очевидно, что для оценки прогноза смертности необходимо включать большое количество пациентов, продлить сроки наблюдения, что увеличит их стоимость, снизит возможности и желание фармацевтических компаний участвовать в этих исследованиях.

რეზიუმე

სისხლის და ბრონქოალვეოლური ლავაჟის ბიომარკერების პროგნოზული მნიშვნელობა ფილტვის იდიოპათიური ფიბროზის დროს (მიმოხილვა)

ო. იაკოვლევა, ა. კლეკოტი, ნ. შჩერბენიუკი, ო. გოინა-კარდასევიჩი

ვინიცას ნ.პიროგოვის სახელობის ეროვნული სამედიცინო უნივერსიტეტი, უკრაინა

სტატიაში განხილულია ფილტვის იდიოპათიური ფიბროზის პათოგენეზის თანამედროვე ასპექტები, აქცენტით ძირითად პროგნოზულ მარკერებზე. ფილტვის იდიოპათიური ფიბროზი ლიდერად რჩება უცნობი ეტიოლოგიის დაავადებათა შორის, რომელთა მკურნალობა ნაკლებშედეგიანია, მიუხედავად თვალსაჩინო პროგრესისა მოლეკულური მედიცინის სფეროში. ნაშრომში წარმოდგენილია ფილტვის იდიოპა-

თიური ფიბროზის პოტენციური მარკერების და მათი კონცენტრაციის მნიშვნელობის ანალიზი სისხლსა და ბრონქოალვეოლურ ლავაჟში: ენდოთელინი-1, ქემოკინური ლიგანდი-18, ინტერლეიკინი-1, სურფაქტანტური ცილა SP-D. ნაჩვენებია მათი ცვალებადი დონის მნიშვნელობა ორივე გარემოში დაავადების მიმდინარეობისა და პროგნოზისათვის, ასევე, მათი გენების პოლიმორფიზმის მაკოდირებელი მნიშვნელოვანი და უპირატესი როლი. აშკარაა, რომ ფიბრობლასტ-მიოფიბრობლასტური კერების პროგრესირებადი დაგროვება ფილტვებში ფილტვის იდიოპათიური ფიბროზის დროს აუარესებს დაავადების პროგნოზს, ფიბროზული ფილტვის უჯრედშორის მატრიქსში აყალიბებს საკუთარ გარემოს ციტოკინების, ზრდის ფაქტორების, კოლაგენის და ფიბრონექტინის ნაკრებით.

კვლევების არასაკმრისი რაოდენობა ამ იშვიათი დაავადების დროს ტოვებს მომავალში გადასაწყვეტ რიგ სადისკუსიო საკითხებს. ნათელია, რომ სიკვდილობის პროგნოზის შეფასებისათვის საჭიროა პაციენტების დიდი რაოდენობა და დაკვირვების პერიოდის გახანგრძლივება, რაც ზრდის კვლევის ღირებულებას და ამცირებს ფარმაცევტული კომპანიების შესაძლებლობებს და სურვილს ამ კვლევებში მონაწილეობისათვის.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИИ (ОБЗОР)

Фокина Н.Ю., Чебышев Н.В., Горожанина Е.С., Богомолов Д.В., Гринев А.Б.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

Малярия является одной из значимых проблем мирового здравоохранения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2017 г. в мире зарегистрировано 219 млн. случаев заболевания малярией, 435 000 летальных исходов, преимущественно, в странах Африки и Юго-Восточной Азии. Риску заболевания малярией подвергается 3.2 млрд. человек в мире [32].

Несмотря на то, что к началу 1960 г. малярия в СС была практически полностью ликвидирована, в 1990 г., в связи с ухудшением социально-экономической ситуации, очаги малярии вновь образовались на территории бывших союзных республик и на юге РФ (*P.falciparum* – Таджикистан; *P.vivax* – Азербайджан, Таджикистан; *P.malariae* – Закавказье, Средняя Азия), из этих стран вследствие массовой сезонной миграции рабочих заболевание распространилось на всю территорию РФ и стран СНГ [3]. Рост случаев заболеваемости завозной малярией связан также с расширением международных связей со странами Африки, Юго-Восточной Азии, Латинской Америки [4]; развитием международного туризма.

Ежегодно на территории РФ регистрируется около 100 случаев заболеваемости малярией. Большинство из них приходится на тропическую малярию - 73% в 2017 г.

В таблице 1 и на рис. 1 представлены данные о возбудителях малярии и случаях заболеваемости в РФ за 2013-2017 гг. [7–11].

Тропическая малярия характеризуется самым тяжелым течением и высокой смертностью (до 98% всех летальных исходов). Наиболее частыми осложнениями являются церебральная форма малярии, тропическая алгидная малярия, гемоглобинурийная лихорадка, острая почечная недостаточность, нефротический синдром, респираторный дистресс-синдром. Церебральная форма малярии протекает максимально тяжело, развивается в 10% всех случаев тропической малярии в мире; 60-80% летальных исходов малярии вызвано развитием церебральной формы [1]. В 2013-2017 гг. в Российской Федерации зарегистрировано 9 случаев заболеваемостью тропической малярией с летальным исходом, 8 из них в результате ее церебральной формы [5].

Церебральная форма малярии (малярийная кома, инфекционно-токсическая энцефалопатия) является осложнением тропической малярии, характеризуется тяжелыми неврологическими нарушениями (коматозный статус - ШКГ <11, шкала ком Blantyre <3); судорогами с сохранением коматозного статуса более 30 минут [31]. Несмотря на то, что церебральная форма малярии практически всегда вызвана *P.falciparum*, известны отдельные случаи тяжелых неврологических осложнений в результате инвазии *P.vivax* и *P.knowlesi* (без развития комы) [13,17,25].

Клиническая картина

Церебральная форма малярии наиболее часто развивается у неиммунных лиц на I-II неделе болезни, в основном, в результате запоздалого или неадекватного лечения [1]. Возможно более раннее развитие церебральной формы малярии; ее проявления в течение первых 23-48 часов отмечаются преимущественно у больных с дефицитом массы тела [4].

Церебральная форма малярии развивается стремительно. В случае отсутствия своевременного и адекватного лечения смерть наступает в течение 1-5 суток после появления первых симптомов [2].

При описании коматозных состояний принято использовать шкалу комы Глазго (1974 г.) или ее модифицированную версию - шкалу FOUR.

Выделяют 3 стадии развития заболевания: (1) сомноленция; (2) сопор; (3) кома. Развитию церебральной формы малярии предшествуют сильная головная боль, резкая слабость; больные апатичны либо, возбуждены [1].