

УДК 616.24

<https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-37-45><https://elibrary.ru/JGAKXH>

## Перспективная роль онкомаркеров СА 19-9 и СА 125 в диагностике прогрессирующего фиброза легких

Евгений Игоревич Щепихин<sup>1,2</sup>✉, Евгений Иванович Шмелёв<sup>1</sup>, Атаджан Эргешович Эргешов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия

<sup>2</sup> Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер, Москва, Россия

<sup>3</sup> Российский университет медицины, Москва, Россия

✉ shhepikhin11@yandex.ru

### Аннотация

**Цель исследования** — установить роль сывороточных гликопротеинов СА 19-9 и СА 125 как потенциальных неинвазивных биомаркеров прогрессирующего фиброза при интерстициальных заболеваниях легких.

**Материалы и методы.** В поперечное обсервационное исследование включено 77 пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ). На основании наличия или отсутствия признаков прогрессирования за предшествующие 6 месяцев пациенты были разделены на 2 группы (пациенты с прогрессирующим легочным фиброзом и пациенты с непрогрессирующими ИЗЛ). Всем пациентам выполнялись форсированная спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, компьютерная томография органов грудной клетки, исследование сывороточной концентрации СА 19-9 и СА 125.

**Результаты.** В группе пациентов с прогрессирующим фибротическим фенотипом ИЗЛ выявлен более высокий уровень СА 19-9 и СА 125. Показана корреляция изучаемого уровня онкомаркеров с параметрами легочной функции и выраженностью интерстициальных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (Warrick-тест).

**Заключение.** Полученные в результате проведенного исследования данные демонстрируют потенциальные возможности сывороточных онкомаркеров СА 19-9 и СА 125 в качестве неинвазивного инструмента в диагностике прогрессирующего фиброза легких и требуют дальнейших исследований и проспективного наблюдения для оценки диагностической и прогностической роли исследуемых биомаркеров, а также определения их места в клинической практике.

**Ключевые слова:** интерстициальные заболевания легких, легочный фиброз, микроциркуляция, COVID-19, онкомаркеры, прогрессирующий фибротический фенотип, биомаркеры

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Центрального научно-исследовательского института туберкулеза (протокол № 2/2 от 21 февраля 2023 г.). Одобрение и процедура проведения протокола получена согласно принципам Хельсинкской конвенции.

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

**Для цитирования:** Щепихин Е. И., Шмелёв Е. И., Эргешов А. Э. Перспективная роль онкомаркеров СА 19-9 и СА 125 в диагностике прогрессирующего фиброза легких // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 37–45. DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-37-45>. EDN: <https://elibrary.ru/JGAKXH>.

## The Promising Role of Oncomarkers CA 19-9 and CA 125 in the Diagnosis of Progressive Pulmonary Fibrosis

Evgeniy I. Shchepikhin<sup>1,2</sup>✉, Evgeniy I. Shmelev<sup>1</sup>, Atadzhan E. Ergeshov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian University of Medicine, Moscow, Russia

✉ shhepikhin11@yandex.ru

### Abstract

*Purpose of the study* to study the role of serum glycoproteins CA 19-9 and CA 125 as a potential non-invasive biomarker of progressive fibrosis in interstitial lung diseases.

*Materials and methods.* The study included 77 patients with interstitial diseases. Based on the presence/absence of signs of progression over the previous 6 months, patients were divided into 2 groups. All patients underwent forced spirometry, body plethysmography, diffusion test, computed tomography of the chest, and a study of serum concentrations of CA 19-9 and CA 125.

*Results.* In the group of patients with a progressive fibrotic phenotype of interstitial lung diseases (ILD), higher levels of CA 19-9 and CA 125 were detected. A correlation of the studied level of tumor markers with parameters of pulmonary function and the severity of interstitial changes in lung changes according to computed tomography of the chest was shown (Warrick test).

*Conclusion.* The data obtained demonstrate the capabilities of non-invasive diagnosis of PF-ILD and require further research and prospective observation to assess the diagnostic and prognostic role of the studied biomarkers, as well as determine their place in clinical practice.

**Keywords:** interstitial lung diseases, pulmonary fibrosis, microcirculation, COVID-19, tumor markers, progressive fibrotic phenotype, biomarkers

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the Local Ethics Committee of the Central Tuberculosis Research Institute (Protocol No. 2/2 of February 21, 2023). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

**For citation:** Shchepikhin EI, Shmelev EI, Ergeshov AE. The promising role of oncomarkers CA 19-9 and CA 125 in the diagnosis of progressive pulmonary fibrosis. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):37–45. DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-37-45>. EDN: <https://elibrary.ru/JGAKXH>.

© Щепихин Е. И., Шмелёв Е. И., Эргешов А. Э., 2024

© Shchepikhin E. I., Shmelev E. I., Ergeshov A. E., 2024

### Введение

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) — обширная группа патологических состояний, различающихся как в патогенетическом, клиническом, так и прогностическом смыслах. Недавняя пандемия новой коронавирусной инфекции (*англ.* Coronavirus Disease 2019, COVID-19) не только значительно модифицировала естественное течение предсуществующих ИЗЛ, но и возвела в особый ранг проблеме интерстициальных изменений в легких в исходе перенесенного COVID-19 [1–3]. Прогностическая гетерогенность ИЗЛ проявляется в диаметрально противоположном характере их течения: респираторные симптомы и изменения в легких могут спонтанно саморазрешаться или регрессировать в условиях терапии при одних заболеваниях (например, при саркоидозе, криптогенной организирующейся пневмонии и др.) и неуклонно прогрессировать при других (идиопатическом легочном фиброзе, идиопатическом плевропаренхиматозном фиброэластозе и др.). Зачастую именно развитие и темпы прогрессирующего фиброза (ПФ) легких определяют прогноз пациентов с ИЗЛ [1, 4, 5]. Неблагоприятный прогноз, схожие траектории снижения легочной функции и сопоставимая эффективность антифибротических препаратов свидетельствуют о существовании общих патофизиологических механизмов, лежащих в основе прогрессирующего легочного фиброза при ИЗЛ различной этиологии [6–8]. Согласно современному состоянию проблемы, в основе дифференциальной диагностики интерстициальных заболеваний легких в настоящее время находятся правильно собранные и верно интерпре-

тированные клинико-анамнестические данные и сведения, полученные с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения, дополненные результатами функциональных и лабораторных исследований, при этом роль и место инвазивных способов морфологической диагностики имеет хоть и бесспорно важное, но весьма ограниченное место. Надежных инструментов для ранней диагностики и достоверного прогнозирования развития прогрессирующего фиброза легких в момент первичной диагностики ИЗЛ в арсенале практического здравоохранения нет. Патогенетически обоснованным, согласно современной модели прогрессирующего легочного фиброза, является изучение биомаркеров — продуктов эпителиального повреждения, к наиболее изученным из которых относятся KL-6 и сурфактантные протеины A и D (SP-A и SP-D). KL-6 представляет собой высокомолекулярный гликопротеин, экспрессируемый преимущественно альвеолоцитами II типа. В разное время установлен факт повышения этого биомаркера у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонией, гиперчувствительным пневмонитом, ИЗЛ, ассоциированными с системными заболеваниями соединительной ткани, саркоидозом и другими заболеваниями как в сыворотке крови, так и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Ценность такого биологического маркера показана и при динамическом наблюдении, выявившем обратную корреляцию уровня KL-6 с функциональными показателями [9–11]. Важным представляется факт, что KL-6 является не просто «биомаркером-свидетелем», а проявляет важную патогенетическую роль, будучи фактором хемотаксиса для легочных фибробластов [11]. Концентрация в крови, а также в жидкости БАЛ сурфактантных протеинов — молекул, секретируемых альвеолоцитами II типа, — закономерно претерпевает изменения в условиях легочного повреждения и прогрессирующего фиброобразования интерстиция. Так, в ряде исследований установлено, что высокий сывороточный уровень SP-A и SP-D сопряжен со снижением диффузионной способности легких (*англ.* Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide, DLco) и форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ), а также может обладать предиктивной способностью в отношении выживаемости и риска обострений [12–14]. В последнее время стали появляться малочисленные исследования о роли онкомаркеров СА 19-9 и СА 125, продуцируемых муцин-секретирующими клетками, в частности метастатически измененным альвеолярным эпителием, для оценки прогноза пациентов с ИЗЛ [15, 16]. Таким образом, актуальность изучения и практическая важность поиска биологических маркеров — предикторов прогрессирующего легочного фиброза как наиболее неблагоприятного варианта течения интерстициальных заболеваний легких независимо от этиологии не вызывает сомнения. Несмотря на то, что роль повреждения эпителия в генезе фиброза легочного интерстиция установлена давно, существующие и используемые в настоящее время маркеры эпителиального повреждения не удовлетворяют всем требованиям, которые предъявляются к идеальному биомаркеру. Высокомолекулярные гликопротеины СА 19-9 и СА 125 в ряде исследований показали свою потенциальную прогностическую полезность, однако данные весьма ограничены, что и явилось обоснованием целесообразности изучения этих биомаркеров в рамках настоящего исследования.

**Цель исследования** — установить роль сывороточных гликопротеинов СА 19-9 и СА 125 как потенциальных неинвазивных биомаркеров прогрессирующего фиброза при интерстициальных заболеваниях легких.

### Материалы и методы

Проведено поперечное обсервационное исследование, в которое было включено 77 пациентов с ИЗЛ: 46 женщин и 31 мужчина (59,7 % и 40,3 % соответственно) в возрасте от 26 до 84 лет. У всех пациентов диагноз ИЗЛ установлен на основании анамнестических, клинико-лабораторных, функциональных и компьютерно-томографических данных путем мультидисциплинарного обсуждения, руководствуясь отечественными и международными руководствами и рекомендациями (клинические рекомендации «Идиопатический легочный фиброз» (2021), «Саркоидоз» (2019); ERS Clinical Practice Guidelines on Treatment of Sarcoidosis (2021), Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline (2018); Diagnosis and Management of Connective

Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease in Australia and New Zealand: A Position Statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand (2020); Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline (2020)) [2, 16–20].

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст пациентов старше 18 лет;
- 2) наличие интерстициальных изменений в легких на компьютерной томограмме органов грудной клетки высокого разрешения (ВРКТ);
- 3) длительность периода с момента выявления интерстициальных изменений в легких на ВРКТ до момента включения в исследование не менее 6 месяцев;
- 4) наличие подписанного информированного согласия.

Критерии невключения в исследование:

- 1) хронические заболевания в стадии декомпенсации (хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, сахарный диабет с наличием макро- и микрососудистых осложнений);
- 2) острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе;
- 3) пациенты с установленным диагнозом злокачественного новообразования любой локализации.

Всем пациентам выполнялась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки на аппарате Somatom Emotion 16 фирмы Siemens (Германия). КТ проводилась в режиме высокого разрешения с использованием стандартного алгоритма. При задержке дыхания от 10 до 30 с., скорости движения стола 5 мм/с. и коэффициенте смещения (Pitch) 1,5 мм толщина томографического среза составляла 0,6 мм. Анализировалось наличие таких рентгенологических симптомов, как ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазии и наличие субплеврально расположенных многослойных кистозных структур (симптом «сотового легкого»). Для полуколичественной оценки выраженности интерстициальных изменений в легких использовался метод, предложенный Дж. Х. Уорриком и др. (*англ.* J. H. Warrick et al.), 1991 [21]. В качестве потенциального биомаркера прогрессирующего фиброза легких нами исследовался сывороточный уровень высокомолекулярных гликопротеинов СА 19-9 и СА 125 с помощью хемилюминесцентного иммуноанализа по технологии Architect, Abbott (США).

На момент включения в исследование медиана длительности заболевания составила 96 недель. Все пациенты, включенные в исследование, были стратифицированы в соответствии с наличием или отсутствием признаков прогрессирования легочного фиброза (ПФ) за 6 месяцев, предшествующих включению в исследование. В качестве критериев прогрессирования легочного фиброза оценивалось:

- 1) нарастание респираторных симптомов;
- 2) функциональные критерии прогрессирования (абсолютное снижение ФЖЕЛ на 5 % и более и (или) абсолютное снижение DLco на 10 % и более от исходного);
- 3) нарастание признаков фиброза на ВРКТ области грудной клетки.

При наличии двух критериев ПФ пациенты были распределены в группу ПФ-ИЗЛ, при отсутствии или наличии только одного критерия ПФ — в группу непрогрессирующих ИЗЛ. Таким образом в группу ПФ-ИЗЛ отнесено 28 пациентов, в группу непрогрессирующих ИЗЛ — 49.

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических инструментов Microsoft Excel 2016 и программы StatTech 3.1.3 (ООО «Статтех», Россия). Соответствие нормальному распределению для количественных показателей оценивалось с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50). Имеющие нормальное распределение количественные показатели описывались с помощью средних арифметических (*англ.* Mean, M) и стандартных отклонений (*англ.* Standard Deviation, SD), а также границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего

и верхнего квартилей  $[Q_1; Q_3]$ . Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Межгрупповое сравнение по количественному показателю, распределенному нормально, при соблюдении условия равенства дисперсий выполнялось с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Межгрупповые сравнения по количественному показателю, не соответствующему критериям нормального распределения, выполнялись с использованием  $U$ -критерия Манна — Уитни. Сравнение процентных долей в анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности использовался  $\chi^2$ -критерий Пирсона. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ . Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена,  $\rho$  (при распределении показателей, отличном от нормального). Основные характеристики пациентов обеих исследуемых групп представлены в табл. 1.

Таблица 1

## Общая характеристика пациентов обеих групп

| Показатель                                                                                                                          | Непрогрессирующие ИЗЛ, $n = 49$ | ПФ-ИЗЛ, $n = 28$       | $p$    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------|--------|
| Возраст (годы), Ме $[Q_1; Q_3]$                                                                                                     | 59 [48; 64]                     | 62 [48; 68]            | 0,280  |
| Длительность заболевания (недели), Ме $[Q_1; Q_3]$                                                                                  | 80 [32; 176]                    | 138 [54; 396]          | 0,098  |
| Пол, $n$ (%):<br>мужской<br>женский                                                                                                 | 19 (38,8)<br>30 (61,2)          | 12 (42,9)<br>16 (57,1) | 0,725  |
| ОФВ <sub>1</sub> (л), Ме $[Q_1; Q_3]$                                                                                               | 2,4 [2; 2,9]                    | 1,6 [1,3; 2,3]         | <0,001 |
| ОФВ <sub>1</sub> (%), М (SD) [95 % ДИ]                                                                                              | 91 (20) [85; 97]                | 66 (22) [57; 75]       | <0,001 |
| ФЖЕЛ (л), Ме $[Q_1; Q_3]$                                                                                                           | 3 [2,4; 3,9]                    | 2,3 [1,8; 2,8]         | <0,001 |
| ФЖЕЛ (%), М (SD) [95 % ДИ]                                                                                                          | 94 (24) [87; 101]               | 71 (16) [64; 78]       | <0,001 |
| Индекс Генслера (%), Ме $[Q_1; Q_3]$                                                                                                | 80 [75; 85]                     | 81 [72; 87]            | 0,934  |
| DLco (%), Ме $[Q_1; Q_3]$                                                                                                           | 60 [43; 74]                     | 28 [23; 38]            | <0,001 |
| Выраженность интерстициальных изменений в легких на КТ органов грудной клетки по шкале Дж. Х. Уоррика и др., 1991, М (SD) [95 % ДИ] | 12 (3) [11; 13]                 | 16 (5) [14; 19]        | <0,001 |

Нозологическая структура обеих групп значительно различалась. В группе непрогрессирующих ИЗЛ в нозологической структуре преобладали пациенты с саркоидозом (22 (44,9 %)), а в группе ПФ-ИЗЛ — пациенты с хроническим гиперчувствительным пневмонитом (15 (53,6 %)). Подробная характеристика нозологической структуры представлена в табл. 2.

Таблица 2

## Нозологическая структура обследуемых пациентов

| Диагноз                                                      | Прогрессирование ИЗЛ, $n$ (%) |                           | $p <$ |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------|
|                                                              | Непрогрессирующие, $n = 49$   | Прогрессирующие, $n = 28$ |       |
| ИЛФ                                                          | 0 (0,0)                       | 4 (14,3)                  | 0,001 |
| Хронический гиперчувствительный пневмонит (хр.ГП)            | 4 (8,2)                       | 15 (53,6)                 |       |
| Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками (ИПАП) | 5 (10,2)                      | 3 (10,7)                  |       |
| Саркоидоз                                                    | 22 (44,9)                     | 6 (21,4)                  |       |
| Постковид ИЗЛ                                                | 15 (30,6)                     | 0 (0,0)                   |       |
| Криптогенная organizing пневмония                            | 1 (2,0)                       | 0 (0,0)                   |       |
| Респираторный бронхиолит, ассоциированный с ИЗЛ              | 1 (2,0)                       | 0 (0,0)                   |       |
| Хроническая эозинофильная пневмония                          | 1 (2,0)                       | 0 (0,0)                   |       |



## Результаты

В рамках настоящего исследования в качестве потенциального биомаркера прогрессирующего фиброза легких нами исследовался сывороточный уровень высокомолекулярных гликопротеинов СА 19-9 и СА 125. В результате исследования установлено, что в группе пациентов с ПФ-ИЗЛ наблюдалась бо́льшая сывороточная концентрация СА 19-9 и СА 125, в сравнении с пациентами группы непрогрессирующих ИЗЛ, при этом межгрупповые различия были статистически значимыми,  $p < 0,001$  (табл. 3).

Таблица 3

**Сывороточная концентрация СА 19-9 и СА 125 у пациентов с ИЗЛ**

| Показатель     | Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] |                | p      |
|----------------|---------------------------------------|----------------|--------|
|                | Непрогрессирующие ИЗЛ, n = 49         | ПФ-ИЗЛ, n = 28 |        |
| СА 19-9, ЕД/мл | 4 [2; 13]                             | 17 [8; 78]     | <0,001 |
| СА 125, ЕД/мл  | 17 [12; 24]                           | 53 [38; 86]    | <0,001 |

Для оценки взаимосвязей СА 19-9 и СА 125 проведен корреляционный анализ. Анализировались направление, теснота и статистическая значимость связи сывороточных концентраций каждого из анализируемых высокомолекулярных гликопротеинов с параметрами легочной функции (ФЖЕЛ, однократным объемом форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>) и DLco), выраженностью интерстициальных изменений в легких на КТ органов грудной клетки по шкале Уоррика. Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 4 и 5.

Таблица 4

**Характер корреляционных связей между концентрацией СА 19-9 в сыворотке крови, показателями легочной функции и распространенностью изменений на КТ органов грудной клетки**

| Показатель                               | Характеристика корреляционной связи СА 19-9 |                                |       |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|-------|
|                                          | ρ                                           | Теснота связи по шкале Чеддока | p     |
| ОФВ <sub>1</sub> (л)                     | -0,226                                      | Слабая                         | 0,085 |
| ОФВ <sub>1</sub> (% от должн.)           | -0,147                                      | Слабая                         | 0,266 |
| ФЖЕЛ (л)                                 | -0,248                                      | Слабая                         | 0,058 |
| ФЖЕЛ (% от должн.)                       | -0,134                                      | Слабая                         | 0,312 |
| DLco (% от должн.)                       | -0,309                                      | Умеренная                      | 0,016 |
| Балл по шкале Дж. Х. Уоррика и др., 1991 | 0,374                                       | Умеренная                      | 0,004 |

Таким образом, установлена статистически значимая обратная корреляционная связь умеренной тесноты показателя СА 19-9 с показателем DLco (% от должн.), а также прямая связь с показателем суммарной оценки интерстициальных изменений в легких на КТ органов грудной клетки по шкале Дж. Х. Уоррика и др. (1991). Аналогичным образом выполнен корреляционный анализ с показателем СА 125.

Таблица 5

**Характеристика корреляционных связей между концентрацией СА 125 в сыворотке крови, показателями легочной функции и распространенностью изменений на КТ органов грудной клетки**

| Показатель                               | Характеристика корреляционной связи СА 125 |                                |       |
|------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|-------|
|                                          | ρ                                          | Теснота связи по шкале Чеддока | p     |
| ОФВ <sub>1</sub> (л)                     | -0,379                                     | Умеренная                      | 0,003 |
| ОФВ <sub>1</sub> (% от должн.)           | -0,284                                     | Слабая                         | 0,031 |
| ФЖЕЛ (л)                                 | -0,335                                     | Умеренная                      | 0,01  |
| ФЖЕЛ (% от должн.)                       | -0,247                                     | Слабая                         | 0,062 |
| DLco (% от должн.)                       | -0,233                                     | Слабая                         | 0,076 |
| Балл по шкале Дж. Х. Уоррика и др., 1991 | 0,063                                      | Нет связи                      | 0,646 |

В результате проведенного анализа выявлена значимая слабая обратная корреляционная взаимосвязь показателя СА 125 и показателя однократного объема форсированного выдоха. Также установлена значимая обратная корреляционная связь умеренной тесноты с показателем ФЖЕЛ (л).

## Обсуждение

Целью настоящего исследования явилось изучение потенциальной роли онкомаркеров СА 19-9 и СА 125, традиционно используемых как биомаркеры муциносекретирующих опухолей и овариальных неоплазий, в диагностике ПФ-ИЗЛ. Поводом для инициации подобного исследования послужило то, что в 2017 г. опубликованы данные мультицентрового проспективного исследования PROFILE, показавшие значимую прогностическую роль онкомаркеров СА 19-9 и СА 125 при ИЛФ. Продemonстрирована бóльшая экспрессия таких углеводных антигенов в участках фиброзного ремоделирования легочной ткани и статистически достоверные различия их сывороточной концентрации у пациентов в зависимости от отсутствия или наличия прогрессирования легочного фиброза [22]. По всей видимости, растущие сывороточные концентрации этих маркеров у пациентов с ПФ могут быть обусловлены метаплазией поврежденного альвеолярного эпителия, т. е. увеличением массы клеток, секретирующих муцины, так называемой бронхиализацией альвеол. Таким образом, СА 19-9 и СА 125 стоят в одном ряду с такими биологическими маркерами как KL-6, сурфактантные протеины, и могут быть объединены в единую группу биологических маркеров эпителиального повреждения и аномальной репарации. Однако ни сурфактантные протеины, ни KL-6, несмотря на долгие годы изучения, не приблизились к имплементации в реальную клиническую практику [23–26]. Настоящие роль и место СА 19-9 и СА 125 в клинической практике еще предстоит изучить. В представленном исследовании выявлена статистически значимая межгрупповая разница сывороточной концентрации СА 19-9 и СА 125, а именно большее содержание таких высокомолекулярных гликопротеинов в сыворотке крови пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом. Примечателен и факт наличия статистически значимой обратной корреляционной связи СА 19-9 с показателем диффузионной способности легких и прямой корреляционной связи с выраженностью интерстициальных изменений в легких на ВРКТ по данным шкалы Уоррика. Также удалось установить корреляционную связь сывороточной концентрации СА 125 с показателями форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ). Таким образом, в настоящем исследовании показана взаимосвязь изучаемых онкомаркеров с ключевыми показателями, используемыми в качестве критериев прогрессирующего фиброза: параметрами легочной функции и распространенностью фиброзных изменений в легких по данным КТ органов грудной клетки.

## Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что у пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом наблюдаются бóльшие сывороточные концентрации гликопротеинов СА 19-9 и СА 125, а степень их повышения коррелирует с функциональными показателями и распространенностью интерстициальных изменений в легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о потенциальной роли этих онкомаркеров в диагностике прогрессирующего легочного фиброза, однако окончательное суждение об их месте в клинической практике требует дальнейшей валидации.

## Список литературы | References

1. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *The New England Journal of Medicine*. 2020;383(10):958–968. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2005230>.
2. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, Demura SA, Il'kovich MM, et al. Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal Guidelines. *PULMONOLOGIYA*. 2016;26(4):399–419. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419>.
3. Adegunsaye A, Ryerson CJ. Diagnostic classification of interstitial lung disease in clinical practice. *Clinics in Chest Medicine*. 2021;42(2):251–261. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2021.03.002>.

4. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SLE, Thannickal VJ, Prasse A, Schlenker-Herceg R, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Journal*. 2020;55(6):2000085. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00085-2020>.
5. Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaolaet M, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Review*. 2018;27(150):180076. DOI: <https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>.
6. Mei Q, Liu Z, Zuo H, Yang Z, Qu J. Idiopathic pulmonary fibrosis: An update on pathogenesis. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;12:797292. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.797292>.
7. Confalonieri P, Volpe MC, Jacob J, Maiocchi S, Salton F, Ruaro B, et al. Regeneration or repair? The role of alveolar epithelial cells in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *Cells*. 2022;11(13):2095. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11132095>.
8. Okuda R, Aoshiba K, Matsushima H, Ogura T, Okudela K, Ohashi K. Cellular senescence and senescence-associated secretory phenotype: Comparison of idiopathic pulmonary fibrosis, connective tissue disease-associated interstitial lung disease, and chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Thoracic Disease*. 2019;11(3):857–864. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.02.11>.
9. Zhang H, Chen L, Wu L, Huang J, Li H, Wang X, et al. Diagnostic and prognostic predictive values of circulating KL-6 for interstitial lung disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(16): e19493. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019493>.
10. Jehn LB, Costabel U, Boerner E, Wälscher J, Theegarten D, Taube C, et al. Serum KL-6 as a biomarker of progression at any time in fibrotic interstitial lung disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(3):1173. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12031173>.
11. Hirasawa Y, Kohno N, Yokoyama A, Inoue Y, Abe M, Hiwada K. KL-6, a human MUC1 mucin, is chemotactic for human fibroblasts. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 1997;17(4):501–507. DOI: <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.17.4.2253>.
12. Zhong D, Wu C, Bai J, et al. Comparative diagnostic efficacy of serum Krebs von den Lungen-6 and surfactant D for connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: A meta-analysis. *Medicine*. 2020;99(16): e19695. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019695>.
13. Wang K, Ju Q, Cao J, Tang W, Zhang J. Impact of serum SP-A and SP-D levels on comparison and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(23): e7083. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007083>.
14. Elhai M, Avouac J, Allanore Y. Circulating lung biomarkers in idiopathic lung fibrosis and interstitial lung diseases associated with connective tissue diseases: Where do we stand? *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020;50(3):480–491. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.01.006>.
15. Kwon BS, Kim ES, Lim SY, Song MJ, Kim YW, Kim HJ, et al. The significance of elevated tumor markers among patients with interstitial lung diseases. *Scientific Reports*. 2022;12(1):16702. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20683-w>.
16. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Baranova OP, Borisov SE, Geppe NA, et al. Sarcoidosis: Federal clinical guidelines for diagnosis and treatment. *PULMONOLOGIYA*. 2022;32(6):806–833. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-6-806-833>.
17. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *European Respiratory Journal*. 2021;58(6):2004079. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>.
18. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;198(5):e44–e68. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>.
19. Jee AS, Sheehy R, Hopkins P, Corte TJ, Grainge C, Troy LK, et al. Diagnosis and management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease in Australia and New Zealand: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology*. 2021;26(1):23–51. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.13977>.
20. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;202(3):e36–e69. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2032ST>. Erratum in: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021;203(1):150–151. Erratum in: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2022;206(4):518.
21. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *The Journal of Rheumatology*. 1991;18(10):1520–1528. PMID: 1765976.
22. Maher TM, Oballa E, Simpson JK, Porte J, Habgood A, Fahy WA, et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017;5(12):946–955. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30430-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30430-7).



23. Inoue Y, Kaner RJ, Guiot J, Maher TM, Tomassetti S, Moiseev S, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype. *Chest*. 2020;158(2):646–659. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.037>.
24. Watase M, Mochimaru T, Kawase H, Shinohara H, Sagawa S, Ikeda T, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for progressive fibrosing interstitial lung disease. *PLoS One*. 2023;18(3):e0283288. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283288>.
25. Nathan N, Corvol H, Amselem S, Clement A. Biomarkers in Interstitial lung diseases. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2015;16(4):219–224. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2015.05.002>.
26. Jee AS, Sahhar J, Youssef P, Bleasel J, Adelstein S, Nguyen M, et al. Review: Serum biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis associated interstitial lung disease — frontiers and horizons. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019;202:40–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.05.014>.

### Информация об авторах

**Евгений Игоревич Щепихин** ✉ — заведующий дифференциально-диагностическим отделением Клиники № 1, Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер, Москва, Россия; врач-пульмонолог, аспирант отделения дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия.

E-mail: [shhepikhin11@yandex.ru](mailto:shhepikhin11@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9146-0904>

**Евгений Иванович Шмелёв** — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва, Россия.

E-mail: [cniit@ctri.tu](mailto:cniit@ctri.tu)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1908-5601>

**Атаджан Эргешович Эргешов** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, директор, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; профессор кафедры фтизиатрии, Российский университет медицины, Москва, Россия.

E-mail: [cniit@ctri.tu](mailto:cniit@ctri.tu)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2494-9275>

### Information about the authors

**Evgeniy I. Shchepikhin** ✉ — Head of the Differential-Diagnostic Department, Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Moscow, Russia; Pulmonologist, Postgraduate Student of the Department Differential Diagnosis of Tuberculosis of the Lungs, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia.

E-mail: [shhepikhin11@yandex.ru](mailto:shhepikhin11@yandex.ru)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9146-0904>

**Evgeniy I. Shmelev** — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher of the Differential Diagnostics Department of Tuberculosis of the Lungs, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia.

E-mail: [cniit@ctri.tu](mailto:cniit@ctri.tu)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1908-5601>

**Atadzhan E. Ergeshov** — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia; Professor of the Department of Phthisiology, Russian University of Medicine, Moscow, Russia.

E-mail: [cniit@ctri.tu](mailto:cniit@ctri.tu)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2494-9275>

Рукопись получена: 06.12.2023. Одобрена после рецензирования: 12.12.2023. Принята к публикации: 22.12.2023.

Received: 06.12.2023. Revised: 12.12.2023. Accepted: 22.12.2023.