

Матриксные металлопротеиназы и пропептид коллагена при интерстициальных заболеваниях легких: предварительные результаты пилотного исследования

Е.И. Щепихин^{1, 2} ✉, Г.С. Шепелькова¹, Е.И. Шмелёв¹, В.В. Еремеев¹, А.Э. Эргешов^{1, 3}

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; Россия, г. Москва

² ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; Россия, г. Москва

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить роль продуктов метаболизма внеклеточного матрикса (матриксных металлопротеиназ 7 и 9, пропептида коллагена III типа) как потенциальных неинвазивных биомаркеров прогрессирующего фиброза при интерстициальных заболеваниях легких.

Дизайн. Кросс-секционное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены 32 пациента с интерстициальными заболеваниями легких и 8 здоровых добровольцев. На основании наличия/отсутствия признаков прогрессирования за предшествующие 6 мес пациенты с интерстициальными заболеваниями легких были разделены на две группы. У всех пациентов выполнялись форсированная спирометрия, бодиплетизмография, диффузионный тест, компьютерная томография органов грудной клетки, исследование сывороточных концентраций пропептида коллагена III типа и матриксных металлопротеиназ 7 и 9.

Результаты. Нами выявлены большие сывороточные концентрации матриксной металлопротеиназы 7 и пропептида коллагена III типа у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких, чем у здоровых добровольцев из группы контроля. Статистически значимые различия в уровнях исследуемых биомаркеров между пациентами с интерстициальными заболеваниями легких в зависимости от прогрессирования фиброза отсутствовали.

Заключение. Нами не получены убедительные данные о потенциальной роли металлопротеиназ 7 и 9, пропептида коллагена III типа как маркеров-предикторов прогрессирующего фиброза легких. Требуются дальнейшие исследования, которые могут дать ответ на вопрос о том, в какой мере можно использовать изучаемые маркеры в качестве инструментов диагностики или скрининга в группах наибольшего риска развития интерстициальных заболеваний легких, например у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани и при семейных формах интерстициальных заболеваний легких.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, легочный фиброз, коллаген, пропептид коллагена III типа, матриксные металлопротеиназы 7 и 9, прогрессирующий фибротический фенотип, биомаркеры.

Для цитирования: Щепихин Е.И., Шепелькова Г.С., Шмелёв Е.И., Еремеев В.В., Эргешов А.Э. Матриксные металлопротеиназы и пропептиды коллагена при интерстициальных заболеваниях легких: предварительные результаты пилотного исследования. Доктор.Ру. 2025;24(2):7–11. DOI: 10.31550/1727-2378-T(1)1.24

Matrix Metalloproteinases and Collagen Propeptide in Interstitial Lung Diseases: Preliminary Results of a Pilot Study

E.I. Shchepikhin^{1, 2} ✉, G.S. Shepelkova¹, E.I. Shmelev¹, V.V. Yermeev¹, A.E. Ergeshov^{1, 3}

¹ Central Tuberculosis Research Institute; 2 Yauzskaya Alley, Moscow, Russian Federation 107564

² Central Clinical Hospital and Outpatient Clinic of the Department of Presidential Affairs of Russian Federation; 15 Marshal Timoshenko Str., Moscow, Russian Federation 121359

³ Russian University of Medicine; 4 Dolgorukovskaya Str., Moscow, Russian Federation 127006

ABSTRACT

Aim. To study the role of extracellular matrix metabolic products (matrix metalloproteinases 7 and 9, type III collagen propeptide) as potential non-invasive biomarkers of progressive fibrosis in interstitial lung diseases.

Design. A cross-sectional study.

Materials and methods. The study included 32 patients with interstitial lung diseases and 8 healthy volunteers. Based on the presence/absence of signs of progression over the previous 6 months, patients with interstitial lung diseases were divided into two groups. All patients underwent forced spirometry, body plethysmography, diffusion test, computed tomography of the chest, and study of serum concentrations of type III collagen propeptide and matrix metalloproteinases 7 and 9.

Results. We found higher serum concentrations of matrix metalloproteinase 7 and type III collagen propeptide in patients with interstitial lung diseases than in healthy volunteers from the control group. There were no statistically significant differences in the levels of the studied biomarkers between patients with interstitial lung diseases depending on the progression of fibrosis.

Conclusion. We have not obtained convincing data on the potential role of metalloproteinases 7 and 9, type III collagen propeptide as predictor markers of progressive pulmonary fibrosis. Further research is needed to determine the extent to which these markers can be

✉ Щепихин Евгений Игоревич / Shchepikhin, E.I. — E-mail: shchepikhin11@yandex.ru

used as diagnostic or screening tools in groups at greatest risk for interstitial lung disease, such as patients with systemic connective tissue diseases and familial forms of interstitial lung disease.

Keywords: interstitial lung diseases, pulmonary fibrosis, collagen, type III collagen propeptide, matrix metalloproteinases 7 and 9, progressive fibrotic phenotype, biomarkers.

For citation: Shchepikhin E.I., Shepelkova G.S., Shmelev E.I., Yermeev V.V., Ergeshov A.E. Matrix metalloproteinases and collagen propeptides in interstitial lung diseases: preliminary results of a pilot study. Doctor.Ru. 2025;24(2):7–11. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-T(1)1.24

ВВЕДЕНИЕ

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), течение которых осложняется развитием и прогрессированием фиброза с неуклонным снижением легочной функции, представляются одной из важнейших проблем респираторной медицины [1–4]. Основными драйверами фиброгенеза при ИЗЛ являются повторяющиеся повреждения альвеолярного эпителия и/или эндотелия с исходно сниженным по тем или иным причинам регенераторным потенциалом, приводящие к aberrантной активации мезенхимальных клеток, прежде всего фибробластов [5–7].

Будучи ключевыми клетками, секретирующими избыточное количество экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), фибробласты при фибротическом фенотипе ИЗЛ проявляют устойчивость к апоптозу, конститутивные признаки старения и митохондриальной дисфункции. В свою очередь, ЭЦМ при фиброзе легких топографически, химически и механически отличается от внеклеточного матрикса здорового легкого и по принципу обратной связи может усиливать фиброобразование [1–10].

Таким образом, патогенетически обосновано изучение циркулирующих в крови продуктов деградации и синтеза компонентов соединительнотканной стромы легкого, а также матриксных металлопротеиназ (ММП), вовлеченных в метаболизм коллагена. В результате многочисленных исследований установлено, что в крови пациентов с легочным фиброзом повышено содержание таких цинк-зависимых протеиназ, как ММП-1, -2, -3, -7, -9, причем в наибольшей степени — ММП-1 и ММП-7 [11–15].

Существуют исследования ценности сывороточных уровней ММП для дифференциальной диагностики, однако результаты их неоднозначны. Так, в одном исследовании выявлено, что увеличение содержания ММП-1 и ММП-7 было наибольшим при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ), и это отличало указанную нозологическую форму от других фибротических ИЗЛ, в том числе с вариантом обычной интерстициальной пневмонии, по данным высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) [13].

В другом исследовании, посвященном концентрации ММП-7 в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, не удалось найти различия в степени повышения уровня этого биомаркера при ИЛФ, саркоидозе и идиопатической неспецифической интерстициальной пневмонии [14].

Не менее интересным для исследования и с точки зрения ожидаемой практической ценности является изучение метаболитов коллагена, в частности его пропептидов. Известна работа, в которой исследовали уровни пропептидов коллагена типов I и III у пациентов с системной склеродермией в зависимости от наличия/отсутствия ИЗЛ. Более высокие сывороточные уровни указанных пропептидов были у больных с системной склеродермией и ИЗЛ, причем степень их повышения коррелировала с тяжестью поражения легких [16].

В проспективном мультицентровом когортном исследовании PROFILE, выполненном в Великобритании, зафиксирована статистически значимая ассоциация таких неопептидов,

как пропептиды коллагена III типа (PIIINP) и VI типа, с прогрессированием легочного фиброза (ПФ) [17]. Продолжаются исследования существующих, а также поиск новых кандидатов-биомаркеров метаболизма внеклеточного матрикса, результаты которых, вероятно, способны улучшить существующие диагностические возможности и усовершенствовать прогностические инструменты в отношении ПФ.

Цель исследования: изучить роль продуктов метаболизма внеклеточного матрикса (ММП-7 и ММП-9, PIIINP) как потенциальных неинвазивных биомаркеров ПФ при ИЗЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено пилотное исследование, в которое включены 32 пациента: по 16 человек с ПФ и ИЗЛ и с непрогрессирующими ИЗЛ. Больные обеих групп были сопоставимы по гендерным и возрастным характеристикам. Из-за отсутствия сведений о референсных значениях биомаркеров в используемых тест-наборах в исследование также включена группа контроля из 8 здоровых добровольцев. Таким образом, за референсные значения условно принимались 95% доверительные интервалы, рассчитанные для каждого показателя у лиц контрольной группы.

У всех пациентов диагноз ИЗЛ установлен на основании анамнестических, клинико-лабораторных, функциональных и компьютерно-томографических данных в ходе мультидисциплинарного обсуждения. Все пациенты, включенные в исследование, стратифицированы в соответствии с наличием или отсутствием признаков ПФ за 6 месяцев, предшествующих включению в исследование. В качестве критериев ПФ использовались:

- 1) нарастание респираторных симптомов;
- 2) функциональные критерии прогрессирования (абсолютное снижение форсированной жизненной емкости легких $\geq 5\%$ и/или абсолютное снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCo) $\geq 10\%$ от исходного);
- 3) нарастание признаков фиброза на ВРКТ органов грудной клетки.

При наличии двух критериев ПФ пациентов включали в группу ПФ и ИЗЛ, при отсутствии критериев ПФ (или наличии только одного критерия) — в группу непрогрессирующих ИЗЛ. Для оценки параметров легочной функции у больных выполнялись форсированная спирометрия и исследование DLCo методом однократного вдоха с задержкой дыхания с помощью аппарата MasterScreen Body/Diffusion (Jaeger, Германия).

У всех пациентов проводили КТ органов грудной клетки на аппарате Somatom Emotion 16 фирмы Siemens (Германия) в режиме высокого разрешения с использованием стандартного алгоритма. При задержке дыхания от 10 до 30 секунд, при скорости движения стола 5 мм/с и коэффициенте смещения (Pitch) 1,5 мм толщина томографического среза составляла 0,6 мм.

Для полуколичественной оценки выраженности интерстициальных изменений в легких применяли метод, предложенный J.N. Warrick и соавт. (1991) [18]. Концентрации

PIIINP, ММП-7 и ММП-9 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью специальных наборов реагентов: High Sensitive ELISA Kit For Procollagen III N-Terminal Propeptide, Human Matrix Metalloproteinase 7 ELISA Kit, Human Matrix Metalloproteinase 9 ELISA Kit (MyBioSource, США).

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета статистических инструментов MS Excel 2016 и программы StatTech v. 3.1.3 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Соответствие нормальному распределению для количественных показателей оценивалось с применением критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых 50 и менее) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50). Имеющие нормальное распределение количественные показатели описывали с помощью средних арифметических (M) и стандартных отклонений (SD), а также границ 95% доверительного интервала. При отсутствии нормального распределения количественные данные приводили в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1$ – $Q3$).

Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентов. Межгрупповое сравнение по количественному показателю, распределенному нормально, при соблюдении условия равенства дисперсий выполнялось при помощи t -критерия Стьюдента, межгрупповое сравнение по количественному показателю, не соответствующему критериям нормального распределения, — U -критерия Манна — Уитни.

Проценты при анализе четырехпольных таблиц сопряженности сравнивали с применением точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10), а при анализе многопольных таблиц сопряженности — критерия χ^2 Пирсона.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось методом однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с использованием критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела — Уоллиса, апостериорные сравнения — при помощи критерия Данна с поправкой Холма. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Основные характеристики исследуемых групп представлены в таблице 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного иммуноферментного анализа установлено, что сывороточная концентрация PIIINP у пациентов с ИЗЛ независимо от прогрессирования статистически значимо превышала таковую у участников группы контроля (табл. 2).

Значимых различий в концентрации PIIINP между больными с ПФ и ИЗЛ и непрогрессирующими ИЗЛ не было.

Нами также установлено, что в сыворотке крови пациентов с ИЗЛ обеих групп сывороточные концентрации матрилина (ММП-7) были выше, чем у участников группы контроля ($p = 0,001$ и $p = 0,007$ соответственно). Количественные характеристики представлены в таблице 2. Нам не удалось найти статистически значимую разницу в концентрации

Таблица 1. Общая характеристика участников исследования

Table 1. General characteristics of examined patients

Параметр	Пациенты с непрогрессирующими ИЗЛ	Пациенты с ПФ и ИЗЛ	Группа контроля	P
Возраст, годы, $M \pm SD$ [95% доверительный интервал (ДИ)]	56 $\pm$ 13 [49–63]	58 $\pm$ 12 [51–64]	46 $\pm$ 11 [36–55]	0,085
Мужчины, n (%)	5 (31,2)	5 (31,2)	2 (25,0)	0,942
Женщины, n (%)	11 (68,8)	11 (68,8)	6 (75,0)	
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, л, Me [Q1–Q3]	2,2 [1,57–3,06]	1,47 [0,27–3,60]	–	0,069
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, %, $M \pm SD$ (95% ДИ)	87 $\pm$ 27 (71–102)	60 $\pm$ 25 (46–74)	–	0,012
Форсированная жизненная емкость легких, л, Me [Q1–Q3]	2,8 [1,7–4,2]	2,1 [0,66–4,12]	–	0,057
Форсированная жизненная емкость легких, %, $M \pm SD$ (95% ДИ)	89 $\pm$ 31 (71–108)	68 $\pm$ 17 (58–78)	–	0,039
Индекс Генслера, %, Me [Q1–Q3]	81 [73–86]	84 [74–86]	–	0,38
Диффузионная способность легких по монооксиду углерода, %, $M \pm SD$ (95% ДИ)	55 $\pm$ 21 (43–67)	34 $\pm$ 15 (26–43)	–	0,006
Выраженность интерстициальных изменений в легких на компьютерной томографии органов грудной клетки по шкале J.H. Warrick и соавт., $M \pm SD$ (95% ДИ)	11 $\pm$ 3 (9–14)	16 $\pm$ 4 (14–19)	–	0,003

Примечание. Здесь и в таблице 2: ИЗЛ — интерстициальные заболевания легких, ПФ — прогрессирующий легочный фиброз.

Таблица 2. Результаты иммуноферментного анализа
Table 2. Results of enzyme immunoassay

Показатель	Пациенты с непрогрессирующими ИЗЛ ₁	Пациенты с ПФ и ИЗЛ ₂	Группа контроля ₃	P
Пропептид коллагена III типа, нг/мл, М ± SD (95% доверительный интервал)	27 ± 11 (21–33)	26 ± 11 (20–32)	18 ± 3 (16–21)	p ₁₋₂ = 0,8 p ₁₋₃ = 0,045 p ₂₋₃ = 0,05
Матриксная металлопротеиназа 7, нг/мл, Ме [Q1–Q3]	5,7 [2,88–7,27]	5,95 [4,0–7,6]	2,21 [1,7–2,4]	p ₁₋₂ = 0,17 p ₁₋₃ = 0,007 p ₂₋₃ = 0,001
Матриксная металлопротеиназа 9, нг/мл, Ме [Q1–Q3]	1042 [769–1351]	984 [787–1108]	1118 [961–1251]	p = 0,697

ММП-7 между больными с ПФ и непрогрессирующими ИЗЛ. Значимые различия в уровне ММП-9 между участниками с ИЗЛ и здоровыми добровольцами из группы контроля отсутствовали (p = 0,697).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами выполнено пилотное исследование по изучению потенциальной роли маркеров метаболизма внеклеточного матрикса (PIIINP, ММП-7 и ММП-9) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. PIIINP представляет собой белок-неоэпитоп, образующийся в результате синтеза или деградации коллагена III типа. Ввиду того что одним из главных в цепи патогенетических событий при ИЗЛ является отложение избыточного количества внеклеточного матрикса на территории легочного интерстиция, мы предположили, что сывороточная концентрация PIIINP может отражать интенсивность фиброгенеза и использоваться в качестве потенциального биомаркера ПФ.

Лишь немногие исследования сообщают о потенциальной диагностической полезности измерения данного показателя при различных, в том числе субклинически протекающих, ИЗЛ [17–19].

В нашей работе мы выявили бóльшие уровни PIIINP в крови у пациентов с ИЗЛ (как прогрессирующими, так и непрогрессирующими), чем у здоровых добровольцев из группы контроля.

Что касается ММП-энзимов, расщепляющих компоненты ЭЦМ как в физиологических, так и в патологических услови-

ях, то мы изучали концентрации двух эндопептидаз, а именно ММП-7 и ММП-9. Нами установлено, как и в случае с PIIINP, что в крови больных ИЗЛ содержание ММП-7 существенно выше, чем в группе контроля.

Отсутствие статистически значимой разницы в концентрациях PIIINP и ММП-7 между пациентами с ПФ и без него не позволяет сделать однозначный вывод о роли данного биомаркера как предиктора ПФ. Малая мощность выборки, а также отсутствие опции динамического контроля в исследовании являются важными факторами, указывающими на необходимость осторожности в интерпретации полученных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлены более высокие сывороточные уровни ММП-7 и PIIINP у пациентов с ИЗЛ, чем у здоровых добровольцев (p < 0,05). Поскольку статистически значимых различия в содержании этих биомаркеров между больными с ПФ и ИЗЛ и с непрогрессирующими ИЗЛ не получены, невозможно убедительно подтвердить потенциальную роль ММП-7 и PIIINP как маркеров-предикторов ПФ.

Требуется дальнейшие исследования, которые могут дать ответ на вопрос о том, в какой мере можно использовать указанные маркеры в качестве инструментов диагностики или скрининга в группах наибольшего риска развития ИЗЛ, например у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани и при семейных формах ИЗЛ.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Щепихин Е.И. — постановка проблемы, разработка концепции и методологии исследования, критический анализ литературы, проведение лабораторных и инструментальных исследований, сбор и обработка статистических данных, интерпретация результатов исследования, написание текста статьи; Шепелькова Г.С. — планирование и руководство при проведении лабораторного этапа исследования, критический пересмотр текста рукописи, работа с графическим материалом; Шмелёв Е.И. — утверждение концепции и методологии исследования, редактирование текста рукописи; Еремеев В.В. — разработка концепции лабораторных исследований, редактирование текста рукописи; Эргешов А.Э. — общее руководство всеми этапами проводимого исследования, окончательное утверждение рукописи.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Shchepikhin, E.I. — statement of the problem, development of the concept and research methodology, critical analysis of the literature, conducting laboratory and instrumental studies, collection and processing of statistical data, interpretation of research results, writing the text of the article; Shepelkova, G.S. — planning and guidance during the laboratory stage of the study, critical revision of the manuscript text, work with graphic material; Shmelev, E.I. — approval of the concept and methodology of the study, editing the text of the manuscript; Yermeev, V.V. — development of the concept of laboratory research, editing the text of the manuscript; Ergeshov, A.E. — general management of all stages of the research, final approval of the manuscript.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.
 The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding source

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.
The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Этическое утверждение и информированное согласие / Ethics approval and consent for publication

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «ЦНИИТ», протокол № 2/2 от 21.02.2023 г. Процедура утверждения протокола проводилась по принципам Хельсинкской конвенции. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

The study was approved by the local ethics committee of Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia, protocol No 2/2 of 21.02.2023. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention. Written consent was obtained from patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Об авторах / About the authors

Щепихин Евгений Игоревич / Shchepikhin, E.I. — врач-пульмонолог пульмонологического отделения ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ; аспирант отделения дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15. eLIBRARY.RU SPIN: 1353-7929. <http://orcid.org/0000-0002-9146-0904>. E-mail: shchepikhin11@yandex.ru

Шепелькова Галина Сергеевна / Shepelkova, G.S. — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и биотехнологии отдела иммунологии ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 7436-4454. <http://orcid.org/0000-0001-6854-7932>. E-mail: shepelkovag@yahoo.com

Шмелёв Евгений Иванович / Shmelev, E.I. — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8059-3507. <http://orcid.org/0000-0002-1908-5601>. E-mail: shchepikhin11@yandex.ru

Еремеев Владимир Витальевич / Yermeev, V.V. — д. м. н., заведующий отделом иммунологии ФГБНУ «ЦНИИТ». 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 4825-5440. <http://orcid.org/0000-0001-6608-7557>. E-mail: yermeev56@mail.ru

Эргешов Атаджан Эргешович / Ergeshov, A.E. — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБНУ «ЦНИИТ»; профессор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. 107564, Россия, г. Москва, Яузская аллея, д. 2. eLIBRARY.RU SPIN: 8372-1666. <http://orcid.org/0000-0002-2494-9275>. E-mail: shchepikhin11@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wijsenbeek M., Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(10):958–68. DOI: 10.1056/NEJMra2005230
2. Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L., Nambiar A.M. et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2018;27(150):180076. DOI: 10.1183/16000617.0076-2018
3. Wijsenbeek M., Kreuter M., Olson A., Fischer A. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019;35(11):2015–24. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040
4. Kilpeläinen M., Hirvonen T., Perkonja K., Hirsjärvi S. Clinical characteristics and disease course of fibrosing interstitial lung disease patients in a real-world setting. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(2):281. DOI: 10.3390/medicina59020281
5. Moss B.J., Ryter S.W., Rosas I.O. Pathogenic mechanisms underlying idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev. Pathol.* 2022;17:515–46. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042320-030240
6. Confalonieri P., Volpe M.C., Jacob J., Maiocchi S. 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: 10.3390/cells11132095
7. Inui N., Sakai S., Kitagawa M. Molecular pathogenesis of pulmonary fibrosis, with focus on pathways related to TGF- β and the ubiquitin-proteasome pathway. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(11):6107. DOI: 10.3390/ijms22116107
8. Platenburg M.G.J.P., van der Vis J.J., Grutters J.C., van Moorsel C.H.M. Decreased survival and lung function in progressive pulmonary fibrosis. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(2):296. DOI: 10.3390/medicina59020296
9. Mei Q., Liu Z., Zuo H., Yang Z. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: an update on pathogenesis. *Front. Pharmacol.* 2022;12:797292. DOI: 10.3389/fphar.2021.797292
10. Deng Z., Fear M.W., Suk Choi Y., Wood F.M. et al. The extracellular matrix and mechanotransduction in pulmonary fibrosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2020;126:105802. DOI: 10.1016/j.biocel.2020.105802
11. Dancer R.C.A., Wood A.M., Thickett D.R. Metalloproteinases in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2011;38(6):1461–7. DOI: 10.1183/09031936.00024711
12. Rosas I.O., Richards T.J., Konishi K., Zhang Y. et al. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med.* 2008;5(4):e93. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050093
13. Moraes A., Beltrão M., Sokhatska O., Costa D. et al. Serum metalloproteinases 1 and 7 in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pneumonias. *Respir. Med.* 2015;109(8):1063–8. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.06.003
14. Vuorinen K., Myllärniemi M., Lammi L., Piirilä P. et al. Elevated matrilysin levels in bronchoalveolar lavage fluid do not distinguish idiopathic pulmonary fibrosis from other interstitial lung diseases. *APMIS*. 2007;115(8):969–75. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2007.apm_697.x
15. Chen H., Tang J., Liang J., Huang D. et al. Clinical association study on the matrix metalloproteinase expression in the serum of patients with connective tissue disease complicated with interstitial lung disease. *Arch. Rheumatol.* 2023;38(3):367–74. DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2023.9547
16. Gonzalez-Lopez L., Rocha-Muñoz A.D., Olivas-Flores E.M., Garcia-Gonzalez A. et al. Procollagen type I and III aminoterminal propeptide levels and severity of interstitial lung disease in Mexican women with progressive systemic sclerosis. *Arch. Bronconeumol.* 2015;51(9):440–8. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.06.018
17. Organ L.A., Duggan A.R., Oballa E., Taggart S.C. et al. Biomarkers of collagen synthesis predict progression in the PROFILE idiopathic pulmonary fibrosis cohort. *Respir. Res.* 2019;20(1):148. DOI: 10.1186/s12931-019-1118-7
18. Warrick J.H., Bhalla M., Schabel S.I., Silver R.M. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J. Rheumatol.* 1991;18(10):1520–8.
19. Madahar P., Duprez D.A., Podolanczuk A.J., Bernstein E.J. et al. Collagen biomarkers and subclinical interstitial lung disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Respir. Med.* 2018;140:108–14. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.06.001

Поступила / Received: 11.01.2024

Принята к публикации / Accepted: 25.03.2024