



Суркова Л.К., Будник О.А., Иванова А.Л., Давидовская Е.И., Богуш Л.С.
Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

Биомаркер периферической крови Krebs von den Lungen 6 (KL-6) при интерстициальных и других заболеваниях легких

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Суркова Л.К.; сбор и обработка материала – Иванова А.Л., Будник О.А.; написание текста – Суркова Л.К., Иванова А.Л.; редактирование – Давидовская Е.И., Богуш Л.С.

Подана: 01.12.2023

Принята: 09.01.2024

Контакты: niipulm@tut.by, olya.budnik@gmail.com, ludabogush@mail.ru

Резюме

В статье обсуждается диагностическая и прогностическая значимость сывороточного биомаркера Krebs von den Lungen 6 (KL-6) при различных интерстициальных и других заболеваниях легких.

Показана возможность использования биомаркера KL-6 для прогнозирования течения и исхода заболевания, тяжести и оценки активности отдельных интерстициальных болезней легких.

Отмечено, что повышение уровня KL-6 ассоциируется с тяжестью легочного фиброза. Биомаркер KL-6 может быть использован для прогнозирования развития легочного фиброза и других осложнений COVID-19.

Материал содержит рекомендации экспертной группы ATS/ERS/JRS/ALAT по использованию сывороточных биомаркеров для дифференциальной диагностики идиопатического легочного фиброза от других интерстициальных заболеваний легких. Подчеркивается необходимость дальнейшего проведения исследований для получения доказательной базы клинической эффективности биомаркера KL-6 (в т. ч. в совокупности с другими биомаркерами).

Ключевые слова: Krebs von den Lungen 6 (KL-6), интерстициальные заболевания легких, идиопатический легочный фиброз, легочный фиброз при COVID-19

Surkova L., Budnik O., Ivanova A., Davidovskaya E., Bohush L.
Republican Scientific and Practical Centre for Pulmonology and Tuberculosis,
Minsk, Belarus

Peripheral Blood Biomarker Krebs von den Lungen 6 (KL-6) for Interstitial and Other Lung Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study – Surkova L.; collection and processing of material – Ivanova A., Budnik O.; writing the text – Surkova L., Ivanova A.; editing – Davidovskaya E., Bohush L.

Submitted: 01.12.2023

Accepted: 09.01.2024

Contacts: niipulm@tut.by, olya.budnik@gmail.com, ludabogush@mail.ru

Abstract

The diagnostic and prognostic significance of the serum biomarker Krebs von den Lungen-6 (KL-6) in various interstitial and other lung diseases is discussed. The possibility of using the KL-6 biomarker for predicting the course and outcome of the disease, severity and evaluation of the activity of individual interstitial lung diseases is shown.

It was noted that an increase in the level of KL-6 is associated with the severity of pulmonary fibrosis. The KL-6 biomarker can be used to predict the development of pulmonary fibrosis and other complications of COVID-19.

The material contains the recommendations of the ATS/ERS/JERS/ALAT expert group on the use of serum biomarkers for differential diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis from other interstitial pulmonary diseases are given. The necessity of further research is emphasized in order to obtain an evidence base for the clinical efficacy of the KL-6 biomarker (including in combination with other biomarkers).

Keywords: Krebs von den Lungen 6 (KL-6), interstitial lung diseases, idiopathic pulmonary fibrosis, pulmonary fibrosis in COVID-19

Среди сывороточных биомаркеров интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) наибольший интерес вызывает белок, синтезируемый пневмоцитами 2-го типа, клетками, непосредственно участвующими в патогенезе ИЗЛ, а именно в процессах микроповреждения легочного эпителия, регенерации и развития фиброза. На сегодняшний день наиболее часто определяемым маркером для выявления легочного фиброза является сывороточный биомаркер Krebs von den Lungen 6 (KL-6), трансмембранный муцин человека 1 (MUC1), который представляет собой высокомолекулярный муциноподобный гликопротеин [1]. Обнаружено, что KL-6 является пролиферативным и хемотаксическим фактором для фибробластов [2]. KL-6 способствует миграции, пролиферации и выживанию фибробластов в легких и, следовательно, может участвовать в патофизиологическом процессе легочного фиброза (ЛФ), причем KL-6 чаще высвобождается, когда пневмоциты 2-го типа

участвуют в регенерации повреждения. Следовательно, сывороточный биомаркер KL-6 можно рассматривать как одну из ключевых молекул, вовлеченных в эпителиально-мезенхимальное взаимодействие и фиброзирование при ИЗЛ, и один из чувствительных биомаркеров, определяющих активность фиброзирующих процессов в легких.

В настоящее время по диагностической точности выделяют всего четыре специфических сывороточных биомаркера ИЗЛ: матриксная металлопротеиназа 7 (ММП-7), сурфактантный протеин D (SPD), хемокиновый лиганд 18 (CCL-18) и гликопротеин Krebs von den Lungen 6 (KL-6) [3]. Экспертами рабочей группы ATS/ERS/JRS/ALAT [4] указанные сывороточные биомаркеры не рекомендованы для клинического применения, для дифференциальной диагностики ИЛФ с другими ИЗЛ в связи с отсутствием достаточной доказательной базы.

Сывороточный KL-6 как один из маркеров активности ИЗЛ не нашел применения в клинической практике, хотя интерес международного научного сообщества к данному маркеру не исчез. Исследователей привлекает возможность использования сывороточного уровня KL-6 в качестве диагностического и прогностического биомаркера при разных ИЗЛ, а также для оценки взаимосвязи изменения уровня KL-6 с клиническими исходами заболевания.

В последние годы резко возросло количество публикаций по данному биомаркеру [5–7]. Уровни KL-6 в сыворотке крови оценивают с использованием наборов для иммуноферментного анализа (Human Krebs von der Lungen-6 (KL-6) ELISA kit).

Показано, что уровень KL-6 в сыворотке крови повышается при ИЗЛ и некоторых видах рака (рак легких, молочной железы) по сравнению с другими заболеваниями легких [8–10].

Во многих публикациях проведена оценка роли биомаркера KL-6 для прогнозирования течения и исхода ИЗЛ, для оценки активности, тяжести заболевания и ответа на проводимое лечение [5–7, 11].

Следует отметить, что в Республике Беларусь заболеваемость ИЗЛ за 5 лет, с 2015 г. по 2019 г., возросла практически вдвое – с 3,4 на 100 тыс. населения до 6,4 на 100 тыс. населения соответственно, а за период пандемии COVID-19 к 2022 г. увеличилась до 8,0 на 100 тыс. населения.

В недавно проведенных исследованиях сравнивали сывороточные уровни KL-6 у пациентов с различными ИЗЛ (идиопатической интерстициальной пневмонией, гиперчувствительным пневмонитом, легочным саркоидозом) с другими легочными заболеваниями (инфекцией дыхательных путей, бронхитом, альвеолярным протеинозом, COVID-19) с целью выявления взаимосвязи сывороточного уровня KL-6 с клиническими исходами заболеваний [6, 11–14]. В большинстве клинических наблюдений показана возможность использования KL-6 в качестве маркера активности и предиктора клинического исхода многих заболеваний.

Прогностическая роль изменения уровня Krebs von den Lungen-6 (KL 6) была показана в проведенном метаанализе [15]. Пациенты с ИЛФ с повышенной концентрацией KL-6 имели значительно более повышенный риск развития неблагоприятных исходов. Однако значение этого биомаркера ограничено. Не было обнаружено никакой связи между концентрацией биомаркера и смертностью. E. Aloisio et al. (2021) подчеркивают, что исследования проведены на азиатском населении, поэтому

необходима осторожность при распространении результатов по уровню KL-6 на не-азиатское население.

В другом метаанализе, проведенном недавно [7], показано, что имеется связь между уровнем сывороточного KL-6 и фиброзом легких. KL-6 является лучшим инструментом для диагностики легочного фиброза с чувствительностью 87%, специфичностью – 91%.

KL-6 является биомаркером тяжести ИЗЛ, полезным для клинического наблюдения за пациентами с тяжелым фиброзирующим заболеванием легких [7, 11].

P. Zheng et al. (2018) при сравнительном исследовании KL-6 в сыворотке крови выявили значительное повышение уровня KL-6 при различных типах ИЗЛ, включая ИЛФ, идиопатические интерстициальные пневмонии различных морфологических типов, гиперчувствительный пневмонит.

В исследованиях, проведенных японскими учеными, сообщается о повышенных уровнях KL-6 в сыворотке у пациентов с идиопатической интерстициальной пневмонией (ИИП), радиационным пневмонитом, альвеолярным протеинозом, ИЗЛ, связанными с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), раком легких, бронхолегочной дисплазией у недоношенных детей [8].

D. Jiang et al. (2022) отмечают, что сывороточный уровень KL-6 может быть полезен в диагностике ИЗЛ, особенно в труднодиагностируемых случаях.

Измерение концентрации KL-6 в течение одной недели может быть полезным для прогнозирования внутрибольничной летальности у пациентов с тяжелым и критическим состоянием при остром обострении интерстициального заболевания легких [6]. Уровни KL-6 в сыворотке у пациентов с ИЗЛ значимо положительно коррелировали с показателями компьютерной томографии и отрицательно коррелировали с диффузной способностью легких по монооксиду углерода (DLCO) [10].

Концентрация Krebs von den Lungen 6 и сурфактантного белка D (SP-D) в сыворотке крови может предсказывать прогрессирование интерстициального заболевания легких и смертельный исход [16].

Наиболее распространенными интерстициальными заболеваниями легких является группа идиопатических интерстициальных пневмоний.

Диагностическая и прогностическая ценность уровней KL-6 в сыворотке крови была изучена у 105 пациентов в группе с ИИП (n=75) и без ИИП (n=30) в сопоставлении с данными патологоанатомического исследования и компьютерной томографии [9]. Контрольную группу составили пациенты с другими заболеваниями: бронхит, легочная инфекция, ХОБЛ, легочный саркоидоз. Авторы показали, что уровень KL-6 является ценным и значимым диагностическим маркером ИИП и полезным предиктором клинического прогноза. Уровень KL-6 в сыворотке крови был значительно выше в группе пациентов с ИИП по сравнению с группой без ИИП ($p < 0,001$). Установлена диагностическая эффективность для ИИП с чувствительностью 85,39%, специфичностью – 90,0%, положительной диагностической ценностью – 95,52%, отрицательной диагностической ценностью – 71,05%. Динамическое исследование в течение 2 лет уровней KL-6 отражало прогрессирование ИИП и может использоваться для оценки клинических исходов.

P. Zheng et al. (2018) обращают внимание, что в группе ИИП сывороточный уровень KL-6 значительно различался между пациентами с сопутствующими заболеваниями или легочной инфекцией и без них.

Пациенты с ИИП и легочной инфекцией имели значительно более высокие уровни KL-6 в сыворотке крови по сравнению с пациентами без легочной инфекции, поэтому важно исследовать текущий или предыдущий инфекционный статус у пациентов с высокой концентрацией KL-6 в сыворотке крови [9]. В других исследованиях показано, что сывороточный KL-6 является стабильным биомаркером, на который не влияет легочная инфекция и курение [5]. Авторы не наблюдали никаких различий в уровне KL-6 в сыворотке крови у пациентов с пневмонией различной этиологии (*Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*) или без нее.

Исследование уровня KL-6 у пациентов в группе ИИП в динамике показало, что уровни KL-6 значительно различались до и после лечения у пациентов с обострением или улучшением заболевания [9]. У пациентов с клинически диагностированным ухудшением состояния после лечения уровень KL-6 был значительно повышен, в то же время у тех, у кого лечение улучшило состояние, наблюдалось резкое снижение уровня KL-6, а у пациентов со стабилизацией не наблюдалось уменьшения уровня KL-6. Уровень KL-6 в сыворотке крови можно использовать в качестве показателя прогрессирования ИИП и предиктора клинических исходов [9].

Наиболее частой формой ИИП является идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), который встречается преимущественно у людей среднего и пожилого возраста. На долю ИЛФ, по данным современных регистров, приходится от 17 до 37% всех интерстициальных заболеваний легких [17, 18]. В течение последних десятилетий прослеживается общая тенденция к постепенному росту смертности от ИЛФ [3], причем основное значение имеет не столько истинный рост смертности, сколько улучшение диагностики заболевания.

ИЛФ – заболевание с различными индивидуальными темпами прогрессирования, но при этом прогноз у пациентов с ИЛФ в целом неблагоприятный. Частота прогрессирования ИЛФ по-прежнему сильно варьируется и непредсказуема.

В нескольких исследованиях было показано, что уровень KL-6 в сыворотке крови значительно повышен при ИЛФ по сравнению с другими интерстициальными заболеваниями и здоровыми лицами и коррелирует со степенью активности заболевания [5, 6, 19].

Современная стратегия терапии ИЛФ направлена на применение препаратов с антифибротическими свойствами. Прогностические маркеры прогрессирования заболевания у пациентов с ИЛФ, получающих антифибротическую терапию, остаются невыясненными.

При ретроспективном анализе данных 188 пациентов с ИЛФ, которым была назначена антифибротическая терапия, не были выявлены различия в исходных уровнях KL-6 между группами пациентов с прогрессирующим течением и без прогрессирования [6].

Однако среди пациентов с высоким исходным уровнем KL-6 (>1500 МЕ/мл) уровень KL-6 в течение месяца был выше в группе с прогрессирующим течением, чем в группе пациентов без прогрессирования.

Данные свидетельствуют, что измерение KL-6 в сыворотке крови в течение 1 месяца может быть полезным для прогнозирования прогрессирующего течения ИЛФ у пациентов, получающих антифибротическую терапию, при первоначальном высоком исходном уровне KL-6.

Клиническое течение ИЛФ обычно является хроническим с медленным прогрессированием, однако у некоторых пациентов (5–15%) в течение одного года наблюдается быстрое прогрессирование заболевания и возникает ухудшение клинического состояния.

Острое обострение ИЛФ может возникнуть в любой момент заболевания, а иногда может быть основным, первым проявлением ИЛФ, являясь основной причиной смерти.

Согласно данным литературы, в настоящее время нет ни клинических, ни биохимических маркеров, позволяющих различать идиопатическое и неидиопатическое обострение при ИЛФ [3]. Разграничение обострения на «вызываемое» обострение или идиопатическое представляет определенные трудности.

Серологический маркер KL-6 способен помочь в прогнозировании риска острого обострения и смертельного исхода при ИЛФ [20].

KL-6 является первым биомаркером, который продемонстрировал прогностическую ценность для риска обострения у пациентов с ИЛФ. Проведенные проспективные исследования у 77 пациентов с ИЛФ показали, что исходный уровень KL-6 был предиктором повышенного риска острого обострения ИЛФ [19].

Однако в другом исследовании получены противоположные данные. K. Wakamatsu et al. (2017) при ретроспективном исследовании обнаружили снижение уровня KL-6, связанное с прогрессированием ИЛФ [21].

S. Ohsimo et al. (2014) показали, что чувствительность, специфичность, точность и отношение правдоподобия для прогнозирования острого обострения составляли 92%, 61%, 66% и 2,36 соответственно, при этом авторы подчеркивают высокую чувствительность, но низкую специфичность (61%) уровня KL-6, причем низкий уровень KL-6 не являлся предиктором низкого риска обострения ИЛФ. Авторы подчеркивают, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить клиническую полезность исходного измерения KL-6 для прогнозирования обострения ИЛФ. Установлено, что у пациентов с ИЛФ более высокие уровни KL-6 связаны с более низким уровнем ФЖЕЛ, ОФВ1 и DLCO [5].

В исследовании, проведенном японскими учеными [22], авторы сравнивали диагностическую и прогностическую ценность ряда сывороточных биомаркеров (MMP-7, CCL-18, KL-6, SP-4, SP-2) в группе пациентов с ИЛФ и в группе сравнения. Исследование биомаркеров в группе пациентов с ИЛФ и группе контроля показало, что уровни биомаркеров MMP-7 и KL-6 являются независимыми предикторами прогноза у пациентов с ИЛФ. У пациентов с ИЛФ с повышением уровня MMP-7 и KL-6 были более низкие показатели выживаемости, а комбинация двух маркеров соответствовала наиболее высокому показателю смертности. Проведенные исследования свидетельствовали, что MMP-7 и KL-6 являются перспективными прогностическими маркерами ИЛФ, а комбинация двух маркеров способна улучшить оценку прогноза выживаемости пациентов. Кроме того, MMP-7 и KL-6 могут четко дифференцировать пациентов с ИЛФ от пациентов с бактериальной пневмонией и здоровых лиц, что указывает на их потенциал как диагностических маркеров.

Установлена обратно пропорциональная зависимость между концентрацией биомаркеров MMP-7 и KL-6 и прогнозом 5-летней выживаемости пациентов с ИЛФ [23].

Проведен метаанализ и систематический обзор работ, опубликованных в период с января 1980 г. по август 2022 г., для выяснения взаимосвязи между KL-6 и гиперчувствительными пневмонитами [13]. Показано, что биомаркер KL-6 может характеризовать прогрессирование и тяжесть гиперчувствительного пневмонита. Т. Okamoto et al. (2015) исследовали уровень KL-6 у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом и ИЛФ и обнаружили, что значения KL-6 намного выше у пациентов с ИЛФ, чем у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом.

KL-6 является информативным маркером для оценки активности и прогрессирования экзогенного аллергического альвеолита (ЭАА) [24]. Авторы показали высокую чувствительность и специфичность KL-6 как маркера активности ЭАА и целесообразность мониторинга уровня KL-6 и альвеоломуцина в сыворотке крови для оценки эффективности терапии ЭАА и экзогенного токсического альвеолита.

В другом исследовании показана целесообразность исследования KL-6 в сыворотке крови в качестве диагностического маркера лекарственно-индуцированного ИЗЛ (Л-ИЗЛ) для оценки активности и прогноза заболевания. В проспективном исследовании у 53% пациентов с Л-ИЗЛ наблюдалось повышение уровня KL-6, что коррелировало с паттерном диффузного альвеолярного повреждения легких и более обширными поражениями легочной ткани [19]. Однако специфичность KL-6 при Л-ИЗЛ не установлена.

Уровень KL-6 повышен при ИЗЛ, связанных с системными болезнями соединительной ткани (СЗСТ). Более высокая экспрессия KL-6, особенно у пациентов с СЗСТ, указывает на поражение легких [25]. Кроме того, пациенты с СЗСТ без ИЗЛ не имели значительно более высоких уровней KL-6 по сравнению с контрольной группой [26].

Krebs von den Lungen 6 повышен в сыворотке крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа пациентов с саркоидозом и может быть использован в качестве биомаркера в диагностике и оценке тяжести легочного саркоидоза [27].

Относительно недавно получены данные о прогностическом значении исходного уровня KL-6 при пневмонии, вызванной COVID-19 [28]. Авторы показали, что высокие концентрации KL-6 в значительной степени связаны с госпитальной смертностью и распространением процесса по данным КТ грудной клетки и стойким нарушением DLCO в течение 3 месяцев. Первоначальное определение уровня KL-6 в сыворотке крови может быть использовано в качестве прогностического биомаркера при пневмонии, связанной с COVID-19.

В нескольких недавно проведенных исследованиях показано клиническое значение определения биомаркера KL-6 при COVID-19 [14, 29].

Ретроспективный анализ 47 пациентов с положительным мазком из носоглотки на РНК SARS-CoV-2 и тяжелой критической формой COVID-19 показал значимость исследования сывороточного уровня KL-6 у этих пациентов для прогнозирования рисков смертельного исхода [14].

По данным систематического обзора, включающего 4 исследования с участием 151 взрослого пациента, показано, что уровень KL-6 в сыворотке крови был значительно выше у пациентов с тяжелым течением COVID-19 с чувствительностью 79,4% и специфичностью 80,0% по сравнению с нетяжелыми пациентами [30]. Определение концентрации KL-6 в сыворотке крови имело клиническое значение в качестве прогностического маркера при тяжелом течении COVID-19 [29].

При ретроспективном когортном исследовании у 122 пациентов с COVID-19, у которых измеряли концентрацию KL-6 в сыворотке крови во время пребывания в отделении интенсивной терапии, наблюдали повышенный уровень циркулирующего KL-6 [31]. Смертность в группе с повышенным уровнем KL-6 была выше, чем в группе со сниженным значением (80% против 46%, $p < 0,001$).

Установлены значительно более высокие уровни KL-6 у выздоровевших от COVID-19 пациентов через 12 недель после госпитализации при исходно аномальных значениях KL-6 по сравнению с остальными пациентами [12]. Авторы не выявили существенных корреляций между исходным уровнем KL-6 и тяжестью состояния при поступлении, не было существенной разницы в уровне KL-6 через 12 недель после госпитализации с наличием или отсутствием у пациентов субъективной одышки. Авторы отмечают, что требуются дальнейшие исследования для выяснения возможности биомаркера KL-6 в дифференциации пациентов с персистирующей одышкой из-за осложнений COVID-19 или связанной с другими состояниями. Связь между высоким уровнем KL-6 и сохраняющимися отклонениями на КТ требует также дальнейшего изучения.

Получены данные, подтверждающие, что уровни KL-6 у пациентов, перенесших COVID-19, связаны с тяжестью острого эпизода болезни [32]. Биомаркер KL-6 может быть использован для прогнозирования развития легочного фиброза и других осложнений COVID-19 [20].

Таким образом, в последнее десятилетие все больше и больше исследователей отмечают диагностическую и прогностическую ценность уровня KL-6 в сыворотке крови при различных интерстициальных заболеваниях легких (ИЛФ, гиперчувствительном пневмоните, аутоиммунноассоциированной интерстициальной пневмонии, лекарственно-индуцированном ИЗЛ, саркоидозе) и других заболеваниях (COVID-19).

Однако до сих пор сывороточные биомаркеры не указаны в клиническом руководстве по пульмонологии как диагностические инструменты.

Исследования были направлены на изучение клинического значения и потенциального использования KL-6 в качестве биомаркера для диагностики и мониторинга ИЗЛ. Показана диагностическая и прогностическая ценность в качестве вспомогательного биомаркера для диагностики ИЛФ, гиперчувствительного пневмонита и COVID-19. Сывороточный KL-6 является полезным неинвазивным биомаркером, который помогает повысить достоверность диагностики ИЛФ и оценить тяжесть заболевания и прогноз.

Биомаркер может быть использован не только для прогнозирования развития легочного фиброза и других осложнений COVID-19, но и для персонализации лечения.

Тем не менее, исследования имеют некоторые ограничения: во-первых, большинство исследований носят ретроспективный характер, не проводилось рандомизированное исследование и большая часть исследований проводилась на азиатском населении, что может поставить под сомнение обобщаемость полученных результатов на неазиатском населении.

Данные, полученные разными авторами, неоднозначны и зачастую противоречивы в отношении клинического значения KL-6. Надежность имеющихся доказательств

неясна. В настоящее время необходимо проведение дальнейших клинических исследований для получения доказательной базы эффективности биомаркера KL-6 при ИЗЛ в качестве важного диагностического и прогностического маркера прогрессирования и тяжести ИЗЛ. Многие аспекты молекулярных механизмов KL-6 при различных заболеваниях требуют дальнейшего изучения.

Достоверно установить диагностическую и прогностическую роль биомаркера KL-6 и других биомаркеров еще предстоит. Значимость биомаркеров в качестве диагностического и прогностического фактора ИЗЛ должна быть оценена в будущих исследованиях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest*. 1989;96(1):68–73. doi: 10.1378/chest.96.1.68.
2. Hirasawa Y, Kohno N, Yokoyama A. et al. KL-6, a human MUC1 mucin, is chemotactic for human fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;17(4):501–07. doi: 10.1165/ajrcmb.17.4.2253.
3. Avdeev S, Chikina S, Nagatkina O. Idiopathic pulmonary fibrosis: new international clinical guidelines. *Pul'monologiya*. 2019;29(5):525–52. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-525-552. (in Russian)
4. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J.L. et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):44–68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
5. Jiang D, Xiao H, Dong R. et al. Krebs von den Lungen-6 levels in untreated idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Respir J*. 2022;16(3):234–43. doi: 10.1111/crj.13475.
6. Choi M.G., Choi S.M., Lee J.H. et al. Blood Krebs von den Lungen-6 levels predict treatment response to antifibrotic therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Res*. 2022;23(1). doi: 10.1186/s12931-022-02273-6.
7. Wang Ch, Wang Q, Liu T. et al. Krebs von den Lungen-6 (KL-6) as a diagnostic marker for pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Biochem*. 2023;114:30–38. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2023.01.010.
8. Okamoto T, Fujii M, Furusawa H. et al. The usefulness of KL-6 and SP-D for the diagnosis and management of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Med*. 2015;109(12):1576–81. doi: 10.1016/j.rmed.2015.10.005.
9. Zheng P, Liu X, Huang H. Diagnostic value of KL-6 in idiopathic interstitial pneumonia. *J Thorac Dis*. 2018;10(8):4724–32. doi: 10.21037/jtd.2018.07.54.
10. Qin H, Xu X.P, Zou J. et al. Krebs von den Lungen-6 associated with chest high-resolution CT score in evaluation severity of patients with interstitial lung disease. *Pulmonology*. 2019;25(3):143–48. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.05.008.
11. D'Alessandro M, Bergantini L, Cameli P. et al. Krebs von den Lungen-6 as a biomarker for disease severity assessment in interstitial lung disease: a comprehensive review. *Biomark Med*. 2020;14(8):665–74. doi: 10.2217/bmm-2019-0545.
12. Arnold D.T., Donald Ch., Lyon M. et al. Krebs von den Lungen 6 (KL-6) as a marker for disease severity and persistent radiological abnormalities following COVID-19 infection at 12 weeks. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249607. doi: 10.1371/journal.pone.0249607.
13. He J, Zhang J, Ren X. Krebs von den lungen-6 as a clinical marker for hypersensitivity pneumonitis: A meta-analysis and bioinformatics analysis. *Front Immunol*. 2022;13. doi: 10.3389/fimmu.2022.1041098.
14. D'Agnano V., Scialò F., Perna F. et al. Exploring the Role of Krebs von den Lungen-6 in Severe to Critical COVID-19 Patients. *Life (Basel)*. 2022;12(8). doi: 10.3390/life12081141.
15. Aloisio E., Braga F., Puricelli Ch., Panteghini M. Prognostic role of Krebs von den Lungen-6 (KL-6) measurement in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2021;59(8):1400–1408. doi: 10.1515/cclm-2021-0199.
16. Rai M., Parthasarathi A., Beeraka N.M. et al. Circulatory Serum Krebs von Den Lungen-6 and Surfactant Protein-D Concentrations Predict Interstitial Lung Disease Progression and Mortality. *Cells*. 2023;12(9). doi: 10.3390/cells12091281.
17. Thomeer M., Demedts M., Vandeurzen K. et al. Registration of interstitial lung diseases by 20 centres of respiratory medicine in Flanders. *Acta Clin Belg*. 2001;56(3):163–72. doi: 10.1179/acb.2001.026.
18. Tinelli C., Silvestri A. De, Richeldi L., Oggionni T. The Italian register for diffuse infiltrative lung disorders (RIPID): a four-year report. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2005;22 Suppl 1:4–8.
19. Ohshimo S., Ishikawa N., Horimasu Y. et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2014;108(7):1031–39. doi: 10.1016/j.rmed.2014.04.009.
20. Kurbanaliev M., Potselueva T., Lyakh E. Biomarkers of pulmonary fibrosis in COVID-19 and post-Covid syndrome. *Lechashchii Vrach*. 2022;10(25):16–20. doi: 10.51793/OS.2022.25.10.003. (in Russian)
21. Wakamatsu K., Nagata N., Kumazoe H. et al. Prognostic value of serial serum KL-6 measurements in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2017;55(1):16–23. doi: 10.1016/j.resinv.2016.09.003.
22. Hamai K., Iwamoto H., Ishikawa N. et al. Comparative study of circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as disease markers of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dis Markers*. 2016;2016:4759040. doi: 10.1155/2016/4759040.
23. Leshchenko I., Zherebtsov A. Idiopathic pulmonary fibrosis: modern view on pathogenesis and the role of biomarkers. *RMZh*. 2018;10(1):6–10. (in Russian)

24. Orlova G., Surkova E., Lapin S. Markers of activity of exogenous interstitial lung diseases. *Pul'monologiya*. 2016;26(2):180–85. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-180-185. (in Russian)
25. Takahashi K., Nakamura H., Takenouchi K. et al. Serum KL-6 elevation and possible pulmonary involvement in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents. *J Nippon Med Sch*. 2014;81(6):364–71. doi: 10.1272/jnms.81.364.
26. Salazar G.A., Kuwana M., Wu M. et al. KL-6 but not CCL-18 is a predictor of early progression in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1153–58. doi: 10.3899/jrheum.170518.
27. Menon B., Tiwari M., Gopi A. et al. Serum krebs von den lungen-6 (KL-6): a promising biomarker in sarcoidosis. *MOJ Curr Res & Rev*. 2018;1(2):45–47. doi: 10.15406/mojcrr.2018.01.00009.
28. Letellier A., Rolland-Debord C., Luque Paz D. et al. Prognostic value of initial KL-6 (Krebs von den Lungen 6) plasma level during COVID-19 pneumonia. *European Respiratory Journal*. 2022;60. doi: 10.1183/13993003.congress-2022.2540.
29. Naderi N., Rahimzadeh M. Krebs von den Lungen-6 (KL-6) as a clinical marker for severe COVID-19: A systematic review and meta-analyses. *Virology*. 2022;566:106–13. doi: 10.1016/j.virol.2021.11.006.
30. Witarto A.P., Witarto B.S., Er Putra A.J. et al. Serum Krebs von den Lungen-6 for Predicting the Severity of COVID-19 Lung Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran Biomed J*. 2021;25(6):381–89. doi: 10.52547/ibj.25.6.381.
31. Scarpati G., Baldassarre D., Boffardi M. et al. Krebs von den Lungen 6 (KL-6) levels in COVID-19 ICU patients are associated with mortality. *J Anesth Analg Crit Care*. 2022;2(1). doi: 10.1186/s44158-022-00064-5.
32. Aguilar P.M., Escudero D.L., Qasem Moreno A.L. Relationship between Krebs von den Lungen-6 (KL-6) levels and the severity of patients of a post-Covid multidisciplinary unit. *European Respiratory Journal*. 2022;60. doi: 10.1183/13993003.congress-2022.1203.