

Перспективные биологические маркеры в диагностике прогрессирующего легочного фиброза при гиперчувствительном пневмоните

Е.В. Болотова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

Ю.Г. Юркова^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0001-0255-2533>, dr.yurkova.yu@yandex.ru

И.В. Гилевич^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>, giliv@list.ru

Л.В. Шульженко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>, larisa_shulzhenko@mail.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

² Краевая клиническая больница №1 имени С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

Резюме

Введение. Гиперчувствительный пневмонит (ГП) и идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) в настоящее время являются наиболее распространенными прогрессирующими легочными фиброзами (ПЛФ), течение которых определяет развитие прогрессирующей дыхательной недостаточности и плохой прогноз у пациентов. В настоящее время продолжается поиск лабораторных маркеров ПЛФ, к которым относятся моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и интерлейкин-10 (IL-10).

Цель. Изучить взаимосвязь MCP-1, VEGF-A и IL-10 в сыворотке крови с критериями ПЛФ у пациентов с ГП.

Материалы и методы. В исследование включены 51 пациент с ГП и 12 пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ), диагноз ПЛФ установлен на основании критериев диагностики Американского торакального общества 2022 г. Средний возраст пациентов составил $61,7 \pm 10,6$ года. Количественное определение уровня MCP-1, VEGF-A и IL-10 в сыворотке крови выполнено на иммуноферментном анализаторе Hydro Flex (TECAN, Австрия) с помощью наборов Вектор-Бест (Россия).

Результаты. Исходные уровни MCP-1 были достоверно выше при ИЛФ и ГП с ПЛФ ($291,3 \pm 68,4$ vs $270,9 \pm 54,2$ пг/мл) в сравнении ГП без ПЛФ ($220,9 \pm 42,8$ пг/мл; $p = 0,005$ и $p = 0,008$). Выявлена отрицательная корреляция между уровнями MCP-1 и IL-10 с динамикой ФЖЕЛ и DLCO за 12 мес.

Заключение. Повышение уровней MCP-1 и IL-10 в сыворотке крови при ГП с ПЛФ статистически значимо связано со снижением ФЖЕЛ $\geq 5\%$ и DLCO $\geq 10\%$ в течение 12 мес.

Ключевые слова: гиперчувствительный пневмонит, прогрессирующий легочный фиброз, MCP-1, IL-10, VEGF-A

Благодарности. Исследование выполнено при поддержке администрации ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени С.В. Очаповского».

Для цитирования: Болотова ЕВ, Юркова ЮГ, Гилевич ИВ, Шульженко ЛВ. Перспективные биологические маркеры в диагностике прогрессирующего легочного фиброза при гиперчувствительном пневмоните. *Медицинский совет.* 2026;20(9):158–164. <https://doi.org/10.21518/ms2026-183>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Association of MCP-1, VEGF-A, and IL-10 with progressive pulmonary fibrosis in hypersensitivity pneumonitis

Elena V. Bolotova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, bolotowa_e@mail.ru

Yulia G. Yurkova^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0001-0255-2533>, dr.yurkova.yu@yandex.ru

Irina V. Gilevich^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>, giliv@list.ru

Larisa V. Shulzhenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>, larisa_shulzhenko@mail.ru

¹ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

² Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1; 167, 1st Maya St., Krasnodar, 350086, Russia

Abstract

Introduction. Hypersensitivity pneumonitis (HP) is the most common interstitial lung disease (ILD), which is characterized by the development of progressive pulmonary fibrosis (PPF).

Aim. To study the relationship between monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and interleukin-10 (IL-10) in serum and PPF criteria in patients with HP.

Materials and methods. The study included 51 patients with GP, the diagnosis of PPF was established based on the diagnostic criteria of the American Thoracic Society (2022), and 12 patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Quantitative determi-

nation of the level of MCP-1, VEGF-A and IL-10 in the blood serum was performed using Vector-Best kits (Russia) on the enzyme immunoassay analyzer "Hydro Flex" (TECAN, Austria). Statistical data processing was performed using Statistica 10.0 software.

Results. Baseline levels of MCP-1 and IL-10 (7.11 ± 2.26 vs. 6.53 ± 2.62 pg/ml) in the blood serum were comparable in IPF and GP with PPF ($p = 0.36$ and $p = 0.18$, respectively). MCP-1 levels were significantly higher in IPF and GP with PPF (291.3 ± 68.4 vs. 270.9 ± 54.2 pg/ml) compared to GP without PPF (220.9 ± 42.8 pg/ml; $p = 0.005$ and $p = 0.008$). A negative correlation was found between MCP-1 and IL-10 levels and dynamics FVC and DLCO over 12 months.

Conclusion. Increased serum MCP-1 and IL-10 levels in patients with PPF in GP are statistically significantly associated with a decrease in FVC $\geq 5\%$ and DLCO $\geq 10\%$ over a 12-month period.

Keywords: hypersensitivity pneumonitis, progressive pulmonary fibrosis, MCP-1, IL-10, VEGF-A

Acknowledgments. The study was carried out with the support of the administration of the State Budgetary Healthcare Institution "Research Institute – Regional Clinical Hospital No. 1 named after S.V. Ochapovsky".

For citation: Bolotova EV, Yurkova YuG, Gilevich IV, Shulzhenko LV. Association of MCP-1, VEGF-A, and IL-10 with progressive pulmonary fibrosis in hypersensitivity pneumonitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2026;20(9):158–164. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2026-183>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Прогрессирующие легочные фиброзы (ПЛФ) представлены гетерогенной группой интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), имеющих схожие патогенетические особенности повышенного фиброобразования в паренхиме легких, что приводит к худшему прогнозу и высокой смертности пациентов с данной патологией [1–3]. Развитие фиброза легких наиболее изучено при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ, однако ПЛФ также развивается при хроническом гиперчувствительном пневмоните (ГП), неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП), пневмокониозах, саркоидозе легких и ИЗЛ, ассоциированными с диффузными заболеваниями соединительной ткани [4, 5]. По данным Американского торакального общества и результатам исследования INBUILD, 38–40% от всех ПЛФ представлено ГП, что определяет ГП как самое распространенное ИЗЛ, для которого характерно развитие ПЛФ [6, 7]. Согласно данным зарубежных исследований, частота развития ПЛФ при хроническом течении ГП составляет от 25 до 58%, а в отдельных регионах России до 72,7% [8–10].

Критерии ПЛФ, представленные Американским торакальным обществом в 2022 г., включают в себя оценку в динамике клинических, функциональных и рентгенологических методов исследования за период наблюдения 1 год [7]. Данные критерии используются в настоящее время для определения ПЛФ при различных формах ИЗЛ, однако, их недостатком является необходимость динамического наблюдения, что увеличивает сроки назначения необходимой антифибротической терапии. В связи с этим ведется активный поиск лабораторных биомаркеров ПЛФ. В настоящее время наиболее изучены биомаркеры фиброза при ИЛФ, к которым относятся сурфактантные белки А и D (SP-A, SP-D), матриксные металлопротеиназы (MMP), Krebs von den Lungen-6 (KL-6), хитиназа-3-подобный белок 1 (YKL-40), трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), а также

про- и противовоспалительные цитокины, такие как интерлейкины (IL-4, IL -6, IL-10, IL -13, IL -17A), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и другие [11–13].

IL-10 является противовоспалительным цитокином, препятствующим чрезмерной активации воспаления и усиливающим ремоделирование тканей и внеклеточного матрикса [13, 14]. Повышение уровня IL-10 при повреждении легочной ткани имеет неоднозначные данные. Так, повышение уровня IL-10 при остром повреждении легких или остром респираторном дистресс-синдроме может улучшить течение заболевания, в то время как длительная экспрессия IL-10 может увеличивать фиброз легочной ткани [15–17]. MCP-1, также известный как хемокиновый (CC-мотив) лиганд 2 (CCL2), играет важную роль в процессе воспаления. Усиливая миграцию моноцитов и макрофагов, а также других цитокинов, MCP-1 напрямую или косвенно участвует в формировании многих хронических заболеваний [18, 19]. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A) представляет собой сигнальный протеин, который вырабатывается клетками для стимулирования процессов васкулогенеза и ангиогенеза [11]. В российских и зарубежных исследованиях повышение VEGF-A связано с распространенностью фиброза легких по данным компьютерной томографии (КТ) и имеет отрицательную корреляцию с уровнем ФЖЕЛ [11, 20].

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) и интерлейкина-10 (IL-10) в сыворотке крови с критериями ПЛФ у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 63 пациента с ИЗЛ старше 18 лет, в том числе 41 мужчина (средний возраст $60,3 \pm 11,6$ года) и 22 женщины (средний возраст $63,9 \pm 7,6$ года), находящихся на лечении и обследовании в пульмонологическом отделении и консультативно-диагностической поликлинике ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 имени

профессора С.В. Очаповского». Пациенты разделены на 3 группы в зависимости от нозологии и наличия или отсутствия признаков ПЛФ. В 1-ю группу включены пациенты с ИЛФ ($n = 12$; средний возраст $67,5 \pm 7,3$ года), 2-я группа представлена пациентами с ПЛФ при ГП ($n = 18$; средний возраст $65,9 \pm 5,9$ года); 3-я группа – пациентами с ГП без признаков ПЛФ ($n = 33$; средний возраст $57,7 \pm 11,3$ года), в 4-ю группу ($n = 15$; средний возраст $34,7 \pm 7,8$ года) вошли здоровые добровольцы. Срок динамического наблюдения составил от 1 до 2 лет.

Всем пациентам выполнена оценка вентиляционной функции легких посредством спирометрии (спирометр Spiroshift 3000, Fukuda Denshi, Япония) и диффузионной способности легких для монооксида углерода – DLCO (бодиплатизмограф Masterscreen body, Jager, Германия), выраженность респираторных симптомов проводилась по шкале Modified Medical Research Council (mMRC). Морфологическая верификация диагноза проведена у 32 больных. КТВР проведена у всех пациентов, признаки фиброза легких определяли по следующим критериям: ретикулярные изменения с преобладанием в субплевральных, базальных отделах легких, наличие тракционных бронхо/бронхиолектазов и/или «сотовое легкое».

Признаки ПЛФ оценивались по критериям диагностики Американского торакального общества от 2022 г. на основании возникших в течение года 2 из 3 критериев: усиление респираторных симптомов; абсолютное снижение ФЖЕЛ $\geq 5\%$ от должных в течение 1 года; увеличение распространенности фиброзных изменений по данным КТВР [4]. Рентгенологические признаки прогрессирования легочного фиброза определялись согласно клиническим рекомендациям Американского торакального общества от 2022 г. [4].

Количественное определение уровня MCP-1, VEGF-A и IL-10 в сыворотке крови выполнено на иммуноферментном анализаторе Hydro Flex (TECAN, Австрия) с помощью наборов Вектор-Бест (Россия).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0. Показатели представлены в виде $M(SD)$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение при параметрическом распределении и в виде медианы (Me) 25 и 75 перцентиля при непараметрическом. При сравнении групп применены критерии Крускала – Уоллиса и χ^2 . Оценка различий между 2 группами в зависимости от нормальности распределения и типа данных проведена с использованием коэффициента корреляции r -Пирсона. Связи и различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен Независимым этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №11 от 14.09.22).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты с ПЛФ были статистически значимо старше пациентов с ГП без ПЛФ. Так, средний возраст пациентов с ИЛФ составил $67,5 \pm 7,3$ года, ГП с ПЛФ – $65,9 \pm 5,9$ года по сравнению с возрастом пациентов с ГП без ПЛФ $57,7 \pm 11,3$ года ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно).

Динамика клинических и функциональных показателей у обследуемых пациентов за период наблюдения 12 мес. представлена в *табл. 1*. Наибольшее количество баллов по шкале mMRC определено у пациентов с ПЛФ в 1-й и 2-й группах. Выраженность одышки по шкале mMRC у пациентов с ИЛФ и ГП с ПЛФ была сопоставима ($3,6 \pm 0,8$ vs $3,4 \pm 1,3$ балла, $p = 0,20$). За период наблюдения выявлено статистически значимое нарастание одышки у пациентов 1-й и 2-й групп ($0,6 \pm 0,44$ и $0,5 \pm 0,38$ балла соответственно) по сравнению с пациентами с ГП без ПЛФ ($0,1 \pm 0,33$ балла), в которой данная динамика не прослеживалась ($p = 0,02$; $p = 0,03$).

Исходные показатели SpO_2 в покое были статистически значимо ниже у пациентов с ИЛФ ($93,7 \pm 3,1\%$) и ГП с ПЛФ ($94,9 \pm 4,8\%$) в сравнении с больными ГП без ПЛФ ($96,1 \pm 3,7\%$; $p = 0,02$ и $p = 0,026$ соответственно). Наиболее выраженная десатурация после ТШХ определялась у пациентов с ИЛФ и ГП с ПЛФ.

● **Таблица 1.** Динамика клинических и функциональных показателей у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких и контрольной группы за период наблюдения 12 мес.

● **Table 1.** Dynamics of clinical and functional parameters in patients with ILD and the control group over a 12-month observation period

Группа	Показатель	mMRC, баллы	SpO ₂ после ТШХ, %	ФЖЕЛ, л	DLCO, %
ИЛФ (n = 12)	Исходно	3,3 (2; 6)	86,1 (78; 90)	2,48 (1,66; 3,18)	53,1 (38,2; 68,9)
	Через 12 мес.	3,9 (2; 7)	84,2 (75; 87)	2,12 (1,38; 3,02)	48,2 (34,7; 57,8)
ГП с ПЛФ (n = 18)	Исходно	3,3 (2; 5)	89 (84; 92)	2,55 (1,39; 3,8)	62,5 (48,1; 75,1)
	Через 12 мес.	3,8 (2; 6)	87,1 (79; 89)	2,27 (1,42; 3,65)	57,4 (45,5; 67,5)
ГП без ПЛФ (n = 33)	Исходно	3,1 (1; 5)	92,1 (88; 95)	2,81 (1,49; 4,3)	69,1 (55,3; 82,9)
	Через 12 мес.	3,0 (0; 4)	91,5 (91; 96)	2,73 (1,45; 4,03)	72,5 (53,1; 81,2)
Контрольная группа (n = 15)	Исходно	0,6 (0; 4)	95,8 (92; 97)	3,18 (2,24; 5,2)	73,1 (64,9; 89,8)
	Через 12 мес.	0,5 (0; 3)	96,2 (93; 98)	3,15 (2,15; 5,4)	72,8 (59,3; 87,9)
p		0,003	0,018	0,02	0,003

Примечание. ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ПЛФ – прогрессирующий фиброзирующий фенотип; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ; DLCO – диффузионная способность легких для монооксида углерода; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; SpO₂ – сатурация кислорода; mMRC – шкала Modified Medical Research Council; p – достоверность различий при сравнении всех групп между собой методом Крускала – Уоллиса.

Исследование исходной вентиляционной функции легких выявило статистически значимую разницу показателя ФЖЕЛ в 1-й и 3-й группах ($2,48 \pm 0,72$ vs $2,81 \pm 0,79$ л, $p = 0,012$). Достоверное снижение ФЖЕЛ в сравнении с группой контроля определялось в 1-й и 2-й группах и составило при ИЛФ $0,56 \pm 0,16$ л (20,3% от исходного, $p < 0,001$), а при ГП с ПЛФ $0,42 \pm 0,23$ л (16,3% от исходного, $p < 0,001$), в то время как в 3-й группе только $0,15 \pm 0,19$ л (4,9% от исходного, $p = 0,07$). Исходные показатели DLCO статистически значимо различались во всех группах; наименьшие значения DLCO зарегистрированы у пациентов с ИЛФ ($53,1 \pm 13,3$ vs $62,5 \pm 15,1\%$ с ГП с ПЛФ; $p = 0,03$). У пациентов с ГП без ПЛФ показатель DLCO был статистически значимо выше по сравнению с аналогичным показателем в 1-й и 2-й группах ($69,1 \pm 16,9\%$, $p = 0,013$ и $p = 0,023$ соответственно).

По данным КТВР, признаки фиброза легких (паттерн ОИП – обычной интерстициальной пневмонии) выявлены у 20 пациентов из 63 (31,7%), в том числе у всех пациентов с ИЛФ (100%) и у 8 с ГП: у 5 пациентов (27,8) во 2-й группе и 3 (9,1%) – в 3-й группе. Признаки ПЛФ по данным КТВР, согласно критериям Американского торакального общества, выявлены у 100% пациентов 1-й группы и 83,3% 2-й группы, у 18,2% пациентов 3-й группы ($\chi^2 = 4,3$; $p = 0,01$).

Исследование показателей МСР-1 в сыворотке крови выявило статистически значимую разницу между 1-й и 2-й группами в сравнении с группой пациентов с ГП без ПЛФ ($291,3 \pm 68,4$ vs $220,9 \pm 42,8$ пг/мл, $p = 0,005$ и $270,9 \pm 54,2$ vs $220,9 \pm 42,8$ пг/мл,

$p = 0,008$ соответственно) (табл. 2). Исходные уровни МСР-1 у пациентов с ИЛФ и ГП с ПЛФ были сопоставимы ($291,3 \pm 68,4$ vs $270,9 \pm 54,2$, $p = 0,36$). Взаимосвязь уровня МСР-1 с динамикой ФЖЕЛ в течение года представлена на рис. А и В. При оценке динамики МСР-1 в сыворотке крови в течение 12 мес. выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем МСР-1 и показателями ФЖЕЛ $\geq 5\%$ ($r = -0,75$; $p = 0,005$) и DLCO $\geq 10\%$ ($r = -0,64$; $p = 0,012$).

Исходный уровень IL-10 в сыворотке крови у пациентов с ИЗЛ был статистически значимо выше, чем в группе контроля ($6,39 \pm 3,81$ vs $2,6 \pm 1,31$ пг/мл, $p < 0,001$) (табл. 3). Показатели IL-10 у пациентов с ИЛФ и ГП с ПЛФ были сопоставимы ($7,11 \pm 2,26$ vs $6,53 \pm 2,62$ пг/мл, $p = 0,18$). Исходный уровень IL-10 в 1-й группе был статистически значимо выше, чем в группе ГП без ПЛФ ($7,11 \pm 2,26$ vs $5,45 \pm 2,65$ пг/мл, $p = 0,003$). Через 12 мес. достоверное повышение уровня IL-10 выявлено только в 1-й и 2-й группах ($p = 0,03$ и $p = 0,008$ соответственно), напротив, а у пациентов с ГП без ПЛФ отмечено достоверное снижение уровня IL-10 ($p = 0,041$). Связь исходных показателей IL-10 с динамикой ФЖЕЛ в течение года представлена на рис. С и D. Обнаружена отрицательная корреляционная связь между показателями ФЖЕЛ и DLCO и уровнем IL-10 при ИЛФ ($r = -0,69$, $p = 0,01$ и $r = -0,72$, $p = 0,007$ соответственно) и ГП с ПЛФ ($r = -0,74$, $p = 0,015$ и $r = -0,79$, $p = 0,01$ соответственно). Обнаружена положительная корреляционная связь уровней МСР-1 и IL-10 с усилением одышки по шкале mMRC ($r = 0,59$; $p = 0,03$ и $r = 0,69$; $p = 0,01$ соответственно).

● **Таблица 2.** Динамика уровней МСР-1 в сыворотке крови и функциональных показателей у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких и контрольной группы за 12 мес.

● **Table 2.** Dynamics of MCP-1 levels in blood serum and functional parameters in patients with ILD and the control group over 12 months

Группа	Показатель			
	МСР-1, пг/мл		Изменение показателя за 12 мес., % (r)	
	Исходно	Через 12 мес.	ФЖЕЛ	DLCO
ИЛФ (n = 12)	291,3 (202; 380)	305,4 (222; 374)	-16,3 (-0,83)	-14,7 (-0,79)
ГП с ПЛФ (n = 18)	270,9 (196; 335)	282,3 (182; 358)	-14,3 (-0,68)	-13,2 (-0,7)
ГП без ПЛФ (n = 33)	220,9 (162; 289)	232,6 (154; 296)	-4,8 (-0,18)	-4,3 (-0,13)
Контрольная группа (n = 15)	158,4 (84; 162)	149,5 (78; 181)	-1,2 (-0,05)	-2,1 (-0,09)
p	0,003	0,002	0,016	0,02

Примечание. ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ПЛФ – прогрессирующий фиброзирующий фенотип; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ; DLCO – диффузионная способность легких для монооксида углерода; МСР-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; r – коэффициент корреляции динамики МСР-1 и функциональных показателей (ФЖЕЛ и DLCO соответственно); p – достоверность различий при сравнении всех групп между собой методом Крускала – Уоллиса.

● **Таблица 3.** Динамика уровней IL-10 в сыворотке крови и функциональных показателей у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких и контрольной группы за 12 мес.

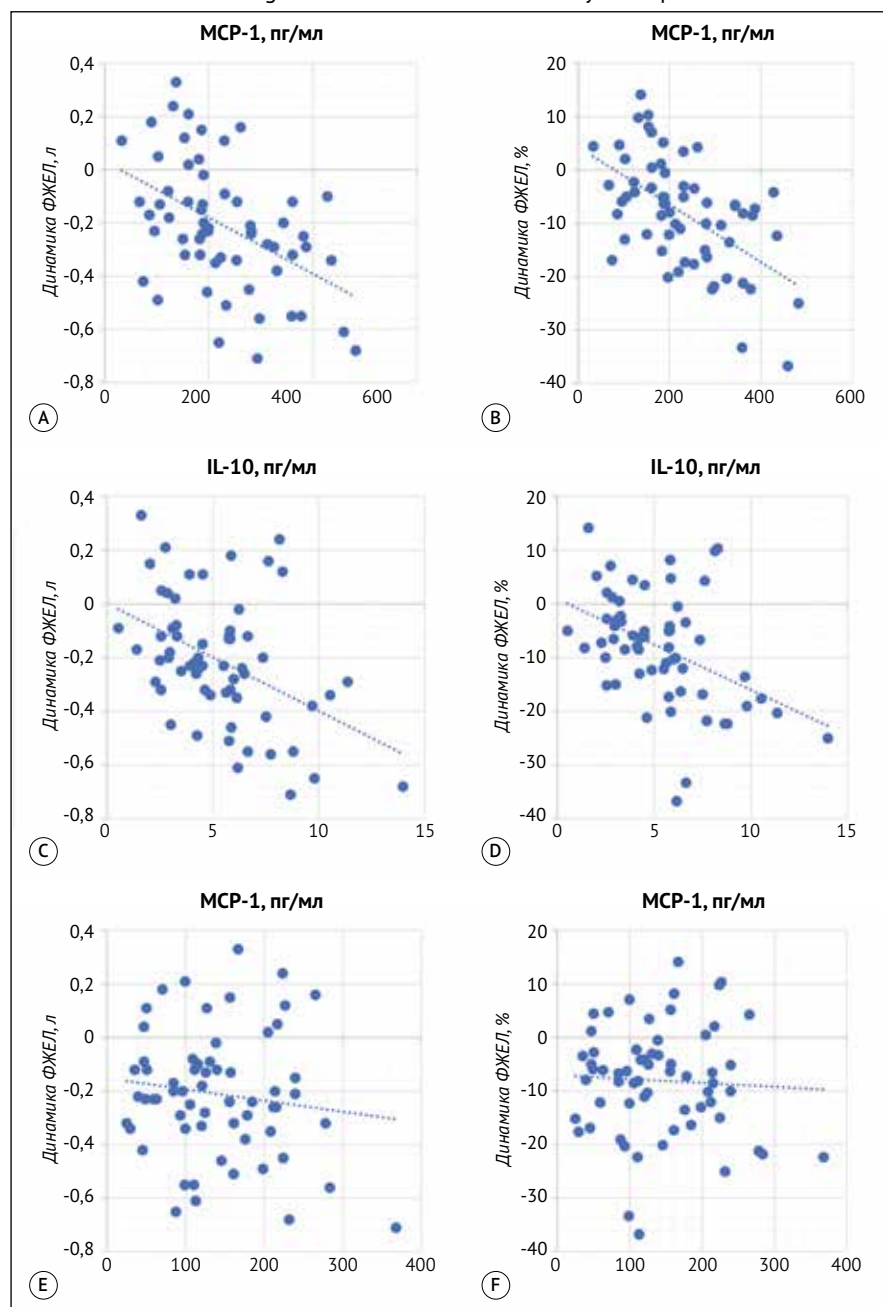
● **Table 3.** Dynamics of IL-10 levels in blood serum and functional parameters in patients with ILD and the control group over 12 months

Группа	Показатель			
	IL-10, пг/мл		Изменение показателя за 12 мес., % (r)	
	Исходно	Через 12 мес.	ФЖЕЛ	DLCO
ИЛФ (n = 12)	7,11 (5,11; 8,65)	7,52 (4,89; 8,93)	-16,3 (-0,69)	-14,7 (-0,74)
ГП с ПЛФ (n = 18)	6,53 (4,65; 7,96)	7,08 (4,72; 8,52)	-14,3 (-0,72)	-13,2 (-0,79)
ГП без ПЛФ (n = 33)	5,45 (2,45; 6,82)	4,81 (1,78; 6,19)	-4,8 (0,21)	-4,3 (0,17)
Контрольная группа (n = 15)	2,6 (0,5; 4,42)	2,23 (0,3; 3,89)	-1,2 (0,13)	-2,1 (0,15)
p	0,012	0,007	0,016	0,02

Примечание. ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ПЛФ – прогрессирующий фиброзирующий фенотип; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ; DLCO – диффузионная способность легких для монооксида углерода; IL-10 – интерлейкин 10; r – коэффициент корреляции динамики IL-10 и функциональных показателей (ФЖЕЛ и DLCO соответственно); p – достоверность различий при сравнении всех групп между собой методом Крускала – Уоллиса.

● **Рисунок.** Взаимосвязь уровня MCP-1 (A, B), IL-10 (C, D) и VEGF-A (E, F) сыворотки крови к изменению ФЖЕЛ в течение года у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких

● **Figure.** Relationship between the level of MCP-1 (A, B), IL-10 (C, D) and VEGF-A (E, F) in blood serum and changes in FVC over the course of a year in patients with ILD



Примечание. ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ; MCP-1 – моноцитарный хемотаксисный белок-1; IL-10 – интерлейкин 10; VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов.

Исходный уровень VEGF-A в сыворотке крови у пациентов с ИЛФ ($210 \pm 47,5$ мЕ/мл) был статистически значимо выше, чем у пациентов с ГП с ПЛФ ($169 \pm 39,1$ мЕ/мл; $p = 0,013$) и с ГП без ПЛФ ($180 \pm 33,2$ мЕ/мл, $p = 0,008$). Уровень VEGF-A при ГП с ПЛФ и ГП без ПЛФ был сопоставим ($p = 0,46$). Взаимосвязь уровня VEGF-A с динамикой ФЖЕЛ в течение года представлена на рис. E и F. При исследовании уровня VEGF-A через 12 мес. различий с исходными показателями в группах с ИЛФ и ГП с ПЛФ не выявлено ($p = 0,23$ и $p = 0,34$ соответственно) (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Поиск лабораторных маркеров ПЛФ представляет собой сложную задачу. В настоящее время MCP-1 используются в экспериментальных моделях фиброза легких у мышей с целью оценки эффективности терапии антифибротическими препаратами, имеются единичные исследования показателя MCP-1 как диагностического или прогностического биомаркера при фиброзе легких [21, 22]. По данным Н.В. Трушенко и др., повышение отдельных хемотаксических цитокинов (хемотаксис C-C) связано с усилением фибротических процессов при ГП [23, 24]. В исследовании X. Gui et al. установили, что повышение уровней MCP-1 (CCL2) в сыворотке крови связано с худшей выживаемостью пациентов при ИЛФ [25]. В нашем исследовании получены данные о связи повышенных значений MCP-1 при ИЛФ и ГП с ПЛФ с прогрессированием фиброза легких.

Согласно данным E. Steen et al., в экспериментальных исследованиях на мышах доказано, что краткосрочная сверхэкспрессия уровня IL-10 в легочной паренхиме связана с уменьшением воспаления в интерстиции легких, а долгосрочное повышение уровней IL-10 увеличивало фиброз легких за счет увеличения количества Т-клеток, В-клеток, М2-макрофагов и фиброцитов, продуцирующих коллаген [17]. Полученные в ходе нашего исследования данные о связи повышения IL-10 с признаками ПЛФ и снижении IL-10 в группе пациентов с ГП без ПЛФ, подтверждают результаты E. Steen et al. о влиянии персистирующего повышения IL-10 на формирование прогрессирующего фиброза легких.

По данным D. Kalafatis et al., высокие уровни VEGF-A при ИЛФ коррелируют со снижением ФЖЕЛ, с тяжестью и прогрессированием заболевания; также установлено, что повышение уровня VEGF-A определяет ответ на терапию антифибротическими препаратами [26]. В исследовании W. Bowman et al., у пациентов с ИЛФ также обнаружено повышение уровня VEGF-A в сыворотке крови, в то время как уровни VEGF-A в жидкости БАЛ были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе [11]. Полученные нами результаты не противоречат литературным данным о повышении уровня VEGF-A сыворотке крови у пациентов

● **Таблица 4.** Динамика уровней VEGF-A в сыворотке крови и функциональных показателей у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких и контрольной группы за 12 мес.
 ● **Table 4.** Dynamics of VEGF-A levels in blood serum and functional parameters in patients with ILD and the control group over 12 months

Группа	Показатель			
	VEGF-A, мЕ/мл		Изменение показателя за 12 мес., % (r)	
	Исходно	Через 12 мес.	ФЖЕЛ	DLCO
ИЛФ (n = 12)	210 (184; 367)	221 (179; 385)	-16,3 (-0,41)	-14,7 (-0,44)
ГП с ПЛФ (n = 18)	169 (98; 231)	176 (113; 244)	-14,3 (-0,27)	-13,2 (-0,34)
ГП без ПЛФ (n = 33)	180 (54; 278)	171 (69; 263)	-4,8 (0,13)	-4,3 (0,11)
Контрольная группа (n = 15)	45 (21; 119)	54 (24; 92)	-1,2 (-0,07)	-2,1 (-0,1)
p	0,003	0,004	0,016	0,02

Примечание. ИЛФ – интерстициальные заболевания легких; ПЛФ – прогрессирующий фиброзирующий фенотип; ИЛД – идиопатический легочный фиброз; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ; DLCO – диффузионная способность легких для монооксида углерода; VEGF-A – фактор роста эндотелия сосудов; r – коэффициент корреляции динамики VEGF-A и функциональных показателей (ФЖЕЛ и DLCO соответственно); p – достоверность различий при сравнении всех групп между собой методом Крускала–Уоллиса.

с ИЛФ в сравнении со здоровой контрольной группой, однако, в нашем исследовании не обнаружено достоверных различий исходных уровней VEGF-A между группами пациентов с ГП с ПЛФ и ГП без ПЛФ, а также взаимосвязи динамики VEGF-A с критериями ПЛФ в течение 1 года.

Таким образом, исследование уровней МСР-1 и IL-10 в сыворотке крови у пациентов с ГП представляет собой перспективное направление для оценки риска развития прогрессирующего легочного фиброза у данной категории пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Исходные уровни МСР-1 и IL-10 в сыворотке крови пациентов с ИЛФ и ГП с ПЛФ статистически значимо выше в сравнении с ГП без ПЛФ.

2. У пациентов с ИЛФ и ГП с ПЛФ выявлено статистически значимое повышение уровней МСР-1 и IL-10 в сыворотке крови через 12 мес. наблюдения.

3. Уровень МСР-1 и IL-10 в сыворотке крови имеет статистически значимую отрицательную корреляционную связь с показателями ФЖЕЛ и DLCO через 12 мес. наблюдения, что может быть использовано для диагностики прогрессирующего легочного фиброза у пациентов с ГП.

Поступила / Received 02.02.2026
 Поступила после рецензирования / Revised 23.03.2026
 Принята в печать / Accepted 26.03.2026

Список литературы / References

1. Авдеев СН, Айсанов ЗР, Визель АА, Демко ИВ, Илькович ММ, Киняйкин МФ и др. Гиперчувствительный пневмонит: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Ппульмонология*. 2025;35(1):16–41. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-1-16-41>.
 Avdeev SN, Aisanov ZR, Vizel AA, Demko IV, Ilkovich MM, Kiniaikin MF et al. Federal clinical guidelines on diagnosis and treatment of hypersensitivity pneumonitis. *Pulmonologiya*. 2025;35(1):16–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2025-35-1-16-41>.
2. Авдеев СН, Чикина СЮ, Тюрин ИЕ, Белевский АС, Терпигоров СА, Ананьева ЛП и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов. *Ппульмонология*. 2021;31(4):505–510. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510>.
 Avdeev SN, Chikina SYu, Tyurin IE, Belevskiy AS, Terpigorev SA, Ananyeva LP et al. Chronic fibrosing progressing interstitial lung disease: a decision of Multidisciplinary Expert Board. *Pulmonologiya*. 2021;31(4):505–510. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-4-505-510>.
3. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An Official ATS/IRIS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):e36–69. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2032st>.
4. Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernández Pérez ER, Suda T. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir J*. 2018;27(150):180077. <https://doi.org/10.1183/16000617.0077-2018>.
5. Raghu G, Richeldi L, Jagerschmidt A, Martin V, Subramaniam A, Ozoux ML et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Prospective, Case-Controlled Study of Natural History and Circulating Biomarkers. *Chest*. 2018;154(6):1359–1370. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1083>.
6. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1718–1727. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908681>.
7. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/IRIS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18–e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>.
8. Hambly N, Farooqi MM, Dvorkin-Gheva A, Donohoe K, Garlick K, Scallan C et al. Prevalence and characteristics of progressive fibrosing interstitial lung disease in a prospective registry. *Eur Respir J*. 2022;60(4):2102571. <https://doi.org/10.1183/13993003.02571-2021>.
9. Нашатырева МС, Трофименко ИН, Черняк БА. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких по данным регистра больных, проживающих в Иркутске (Россия). *Ппульмонология*. 2022;32(2):199–207. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-199-207>.
 Nashatyreva MS, Trofimenko IN, Chernyak BA. Chronic fibrosing interstitial lung diseases according to the register of Irkutsk (Russia). *Pulmonologiya*. 2022;32(2):199–207. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-199-207>.
10. Nashatyreva MS, Trofimenko IN, Chernyak BA, Avdeev SN. Pulmonary Fibrosis and Progressive Pulmonary Fibrosis in a Prospective Registry of Interstitial Lung Diseases in Eastern Siberia. *Life*. 2023;13(1):212. <https://doi.org/10.3390/life13010212>.
11. Bowman WS, Newton CA, Linderholm AL, Neely ML, Pugashetti JV, Kaul B et al. Proteomic biomarkers of progressive fibrosing interstitial lung disease: a multicentre cohort analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(6):593–602. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00503-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00503-8).
12. Wang J, Zhang L, Luo L, He P, Xiong A, Jiang M et al. Characterizing cellular heterogeneity in fibrotic hypersensitivity pneumonitis by single-cell transcriptional analysis. *Cell Death Discov*. 2022;8(1):38. <https://doi.org/10.1038/s41420-022-00831-x>.
13. Bowman WS, Echt GA, Oldham JM. Biomarkers in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: Optimizing Diagnosis, Prognosis, and Treatment Response. *Front Med*. 2021;8:680997. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.680997>.
14. Kishore A, Petrek M. Roles of Macrophage Polarization and Macrophage-Derived miRNAs in Pulmonary Fibrosis. *Front Immunol*. 2021;12:678457. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.678457>.
15. Lou Y, Zheng Y, Fan B, Zhang L, Zhu F, Wang X et al. Serum levels of interleukins and S100A8/A9 correlate with clinical severity in patients with dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):196. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01226-3>.
16. Shih LJ, Yang CC, Liao MT, Lu KC, Hu WC, Lin CP. An important call: Suggestion of using IL-10 as therapeutic agent for COVID-19 with ARDS and other complications. *Virulence*. 2023;14(1):2190650. <https://doi.org/10.1080/21505594.2023.2190650>.
17. Steen EH, Wang X, Balaji S, Butte MJ, Bollyky PL, Keswani SG. The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis. *Adv Wound Care*. 2020;9(4):184–198. <https://doi.org/10.1089/wound.2019.1032>.
18. Pulito-Cueto V, Remuzgo-Martínez S, Genre F, Atienza-Mateo B, Mora-Cuesta VM, Iturbe-Fernández D et al. Elevated VCAM-1, MCP-1 and ADMA serum levels related to pulmonary fibrosis of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *Front Mol Biosci*. 2022;9:1056121. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1056121>.

19. Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021;101(Pt B):107598. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107598>.
20. Попова ЕН, Лебедева МВ, Пономарев АВ, Попова ИА, Фомин ВВ. Интерстициальный фиброз легких: роль факторов ангиогенеза, пути торможения прогрессирования. *Терапевтический архив*. 2014;86(8):23–28. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/interstitsialnyy-fibroz-legkih-rol-faktorov-angiogeneza-puti-tormozheniya-progressirovaniya/viewer>. Popova EN, Lebedeva MV, Ponomarev AB, Popova IA, Fomin VV. Interstitial pulmonary fibrosis: The role of angiogenic factors, the inhibitory pathways of progression. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2014;86(8):23–28. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/interstitsialnyy-fibroz-legkih-rol-faktorov-angiogeneza-puti-tormozheniya-progressirovaniya/viewer>.
21. Abdelhady R, Cavalu S, Saber S, Elmowafy R, Morsy NE, Ibrahim S et al. Mirtazapine, an atypical antidepressant, mitigates lung fibrosis by suppressing NLRP3 inflammasome and fibrosis-related mediators in endotracheal bleomycin rat model. *Biomed Pharmacother*. 2023;161:114553. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114553>.
22. Guilherme RF, Silva JBNF, Wacławski I, Fraga-Junior VS, Nogueira TO, Peclí C et al. Pleiotropic antifibrotic actions of aspirin-triggered resolvin D1 in the lungs. *Front Immunol*. 2023;14:886601. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.886601>.
23. Трушенко НВ, Николенко АМ, Суворова ОА, Авдеев СН. Биомаркеры и генетические предикторы при гиперчувствительном пневмоните. *Пульмонология*. 2024;34(6):896–903. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-6-896-903>. Trushenko NV, Nikolenko AM, Suvorova OA, Avdeev SN. Biomarkers and genetic predictors of hypersensitivity pneumonitis. *Pulmonologiya*. 2024;34(6):896–903. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-6-896-903>.
24. Trushenko NV, Suvorova OA, Pershina ES, Nekludova GV, Chikina SY, Levina IA et al. Predictors of Progression and Mortality in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis: Retrospective Analysis of Registry of Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Life*. 2023;13(2):467. <https://doi.org/10.3390/life13020467>.
25. Gui X, Qiu X, Tian Y, Xie M, Li H, Gao Y et al. Prognostic value of IFN- γ , sCD163, CCL2 and CXCL10 involved in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int Immunopharmacol*. 2019;70:208–215. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.02.039>.
26. Kalafatis D, Löfdahl A, Näsman P, Dellgren G, Wheelock ÅM, Elowsson Renden L et al. Distal Lung Microenvironment Triggers Release of Mediators Recognized as Potential Systemic Biomarkers for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13421. <https://doi.org/10.3390/ijms222413421>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Болотова**
 Концепция и дизайн исследования – **Е.В. Болотова**
 Написание текста – **Ю.Г. Юркова**
 Сбор и обработка материала – **Ю.Г. Юркова, И.В. Гилевич**
 Обзор литературы – **Ю.Г. Юркова**
 Анализ материала – **Е.В. Болотова, Ю.Г. Юркова, Л.В. Шульженко, И.В. Гилевич**
 Статистическая обработка – **Ю.Г. Юркова**
 Редактирование – **Е.В. Болотова**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Болотова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Elena V. Bolotova**
 Study concept and design – **Yulia G. Yurkova**
 Text development – **Yulia G. Yurkova**
 Collection and processing of material – **Yulia G. Yurkova, Irina V. Gilevich**
 Literature review – **Yulia G. Yurkova**
 Material analysis – **Elena V. Bolotova, Yulia G. Yurkova, Larisa V. Shulzhenko, Irina V. Gilevich**
 Editing – **Elena V. Bolotova**
 Approval of the final version of the article – **Elena V. Bolotova**

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Болотова Елена Валентиновна, д.м.н. профессор кафедры терапии №1 факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; bolotowa_e@mail.ru
Юркова Юлия Геннадьевна, аспирант кафедры пульмонологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; врач-пульмонолог консультативно-диагностического центра, Краевая клиническая больница №1 имени С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; dr.yurkova.yu@yandex.ru
Гилевич Ирина Валерьевна, к.м.н., заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, Краевая клиническая больница №1 имени С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; giliv@list.ru
Шульженко Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая кафедрой пульмонологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; заведующая пульмонологическим отделением, Краевая клиническая больница №1 имени С.В. Очаповского; 350086, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167; larisa_shulzhenko@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Bolotova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Therapy No. 1, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; bolotowa_e@mail.ru
Yulia G. Yurkova, Postgraduate Student of the Department of Pulmonology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia, Pulmonologist, Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1; 167, 1st Maya St., Krasnodar, 350086, Russia; dr.yurkova.yu@yandex.ru
Irina V. Gilevich, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Development and Study of New Treatment Technologies, Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1; 167, 1st Maya St., Krasnodar, 350086, Russia; Assistant Professor, Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; giliv@list.ru
Larisa V. Shulzhenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonology Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia, Head of the Department of Pulmonology, Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1; 167, 1st Maya St., Krasnodar, 350086, Russia; larisa_shulzhenko@mail.ru