

# Возможности бронхоальвеолярного лаважа в диагностике прогрессирующего легочного фиброза

**Е.В. Болотова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, [bolotowa\\_e@mail.ru](mailto:bolotowa_e@mail.ru)

**Ю.Г. Юркова**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-0255-2533>, [dr.yurkova.yu@yandex.ru](mailto:dr.yurkova.yu@yandex.ru)

**И.В. Гилевич**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>

**Л.В. Шульженко**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>, [larisa\\_shulzhenko@mail.ru](mailto:larisa_shulzhenko@mail.ru)

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

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт «Краевая клиническая больница №1 имени С.В. Очаповского»; 360086, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

## Резюме

**Введение.** Прогрессирующий легочный фиброз (ПЛФ) представляет плохой прогноз у пациентов с интерстициальными заболеваниями легких, в том числе у пациентов с гиперчувствительным пневмонитом (ГП). В настоящее время наряду с распространенными функциональными и рентгенологическими критериями диагностики ПЛФ ведется активный поиск лабораторных биомаркеров ПЛФ.

**Цель.** Изучить динамику уровней металлопротеиназ (MMP-1, MMP-7, MMP-9), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и их взаимосвязь с критериями ПЛФ у пациентов с ИЛФ и ГП.

**Материалы и методы.** В исследование включены 62 пациента с интерстициальным заболеванием легких (ИЗЛ) старше 18 лет, диагноз ПЛФ установлен на основании критериев диагностики Американского торакального общества 2022 г. Показатели уровней биомаркеров в жидкости БАЛ сняты с помощью наборов Вектор-Бест (Россия) для количественного определения уровня MCP-1 и VEGF и наборов RayBiotech (США) для определения уровня MMP-1, MMP-7, MMP-9. Исследование проведено на иммуноферментном анализаторе «Hydro Flex» (TECAN, Австрия). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10,0.

**Результаты.** Исходные уровни MCP-1, VEGF, MMP-1, MMP-7, MMP-9 в жидкости БАЛ были выше у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ) и ПЛФ при ГП в сравнении с пациентами с ГП без признаков ПЛФ. При изучении уровней MMP-7 и VEGF выявлена достоверная связь повышения данных биомаркеров со снижением ФЖЕЛ  $\geq 5\%$  и DLCO  $\geq 10\%$  от должных в течение 1 года.

**Заключение.** Повышение уровней MMP-7 и MCP-1 в жидкости БАЛ имеет обратную корреляционную связь с динамикой показателей ФЖЕЛ и DLCO в течение года, что соответствует критерия ПЛФ.

**Ключевые слова:** интерстициальные заболевания легких, прогрессирующий фиброз легких, гиперчувствительный пневмонит, биомаркеры, бронхоальвеолярный лаваж

**Для цитирования:** Болотова ЕВ, Юркова ЮГ, Гилевич ИВ, Шульженко ЛВ. Возможности бронхоальвеолярного лаважа в диагностике прогрессирующего легочного фиброза. *Медицинский совет.* 2025;19(9):118–123. <https://doi.org/10.21518/ms2025-064>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Potential of bronchoalveolar lavage in diagnostics of progressive pulmonary fibrosis

**Elena V. Bolotova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>, [bolotowa\\_e@mail.ru](mailto:bolotowa_e@mail.ru)

**Yulia G. Yurkova**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0009-0001-0255-2533>, [dr.yurkova.yu@yandex.ru](mailto:dr.yurkova.yu@yandex.ru)

**Irina V. Gilevich**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>

**Larisa V. Shulzhenko**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>, [larisa\\_shulzhenko@mail.ru](mailto:larisa_shulzhenko@mail.ru)

<sup>1</sup> Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

<sup>2</sup> Institution Scientific Research Institute "Ochapovsky Regional Clinic Hospital"; 167, 1 May St., Krasnodar, 360086, Russia

## Abstract

**Introduction.** Progressive pulmonary fibrosis (PPF) represents a poor prognosis in patients with interstitial lung diseases, including hypersensitivity pneumonitis (HP). Currently, along with common functional and radiological diagnostic criteria for PPF, an active search for laboratory biomarkers of PPF is underway.

**Aim.** To study of the dynamic of metalloproteinase levels (MMP-1, MMP-7, MMP-9), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in bronchoalveolar lavage fluid (BAL) and their relationship with IPF criteria in patients with IPF and GP.

**Materials and methods.** The study included 62 patients with ILD over 18 years old, the diagnosis of ILD was established based on the diagnostic criteria of the American Thoracic Society (2022). The levels of markers in bronchoalveolar lavage fluid were determined using Vector-Best kits (Russia) for quantitative determination of MCP-1 and VEGF levels and RayBiotech kits (USA)

for determining the level of MMP-1, MMP-7, MMP-9. The study was conducted on a Hydro Flex enzyme immunoassay analyzer (TECAN, Austria). Statistical data processing was performed using the Statistica 10.0 program.

**Results.** Baseline levels of MCP-1, VEGF, MMP-1, MMP-7, MMP-9 in BAL fluid were higher in patients with IPF and PLF in GP compared to patients with GP without signs of PLF. When studying the levels of MMP-7 and VEGF, a reliable association was found between an increase in these biomarkers and a decrease in FVC  $\geq$  5% and DLCO  $\geq$  10% of the predicted value within 1 year.

**Conclusion.** Increased levels of MMP-7 and MCP-1 in BAL fluid have an inverse correlation with the dynamics of FVC and DLCO indicators during the year, which corresponds to the FVC criterion.

**Keywords:** interstitial lung diseases, progressive pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis, biomarkers, bronchoalveolar lavage

**For citation:** Bolotova EV, Yurkova YuG, Gilevich IV, Shulzhenko LV. Potential of bronchoalveolar lavage in diagnostics of progressive pulmonary fibrosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(9):118–123. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-064>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой группу заболеваний, поражающих паренхиму легочной ткани. Несмотря на различную этиологию и патогенез при хроническом течении, ряд ИЗЛ характеризуется повышенным фиброобразованием, что приводит к развитию хронической дыхательной недостаточности, ухудшению качества жизни и ухудшению прогноза [1]. Такое течение различных ИЗЛ в настоящее время обозначается термином прогрессирующий легочный фиброз (ПЛФ) [2, 3]. Основными ИЗЛ, для которых характерно развитие ПЛФ, являются идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), гиперчувствительный пневмонит (ГП), неклассифицируемые ИЗЛ, а также ИЗЛ, ассоциированное с системной склеродермией (ССД) [4, 5]. По данным зарубежных ретроспективных исследований, частота ПЛФ при ИЗЛ составляет от 13 до 40% пациентов с ИЗЛ в Европе и США [6].

Несмотря на разнородные данные о частоте и распространенности ПЛФ, большинство авторов выделяют хронический ГП как наиболее распространенный вариант ПЛФ. По данным Американского торакального общества и результатам исследования INBUILD, ГП является самым распространенным ИЗЛ, для которого характерно развитие ПЛФ (38–40% от всех ПЛФ) [6, 7]. Частота ПЛФ при ГП составляет от 25,1 (исследование INBUILD) до 58% (канадский регистр легочного фиброза) [7, 8]. Диагноз ГП устанавливается на основании анамнестических данных, функциональных и рентгенологических методов исследования, а также данных клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Лимфоцитарный состав БАЛ характерен для ГП, в то время как для ИЛФ, являющимся вторым по распространенности ПЛФ, клеточный состав представлен преимущественно нейтрофилами [9, 10].

Несмотря на то что для постановки диагноза ПЛФ большинство авторов используют показатели, представленные в клинических рекомендациях Американского торакального общества от 2022 г., общепризнанные критерии ПЛФ отсутствуют. Американское торакальное общество предлагает клинические, функциональные и рентгенологические критерии, динамика которых оценивается в срок 12 мес., что является недостатком в отношении ранней диагностики ПЛФ при первичной постановке диагноза [10]. В связи

с этим, в настоящее время продолжается поиск лабораторных биологических маркеров для диагностики ПЛФ.

Одними из наиболее изученных биологических маркеров при ИЗЛ являются матриксные металлопротеиназы (ММП), хемокины, такие как моноцитарный хемотрактантный белок-1 (MCP-1), а также маркеры иммунной дисрегуляции, к которым относятся фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), профибротические цитокины – трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) и тромбоцитарный фактор роста ВВ (PDGF-BB) [11, 12]. Большинство биомаркеров наиболее изучено при ИЛФ и представляют собой перспективу для изучения данных показателей у других ПЛФ, т. к. имеют общие патогенетические характеристики [13].

**Целью** исследования явилось изучение динамики уровней MCP-1, VEGF, MMP-1, MMP-7, MMP-9 в жидкости БАЛ и их взаимосвязи с критериями прогрессирующего легочного фиброза у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом и гиперчувствительным пневмонитом.

**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 14.09.2022).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 62 пациента с ИЗЛ, в том числе 39 мужчин (средний возраст  $61,1 \pm 10,1$  года) и 23 женщины (средний возраст  $63,8 \pm 7,8$  года), находящихся на лечении и обследовании в пульмонологическом отделении и консультативно-диагностической поликлинике ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 имени профессора С.В. Очаповского». Разделение по группам основано по нозологиям и признаками ПЛФ: 1-я группа представлена пациентами с ИЛФ ( $n = 12$ ; средний возраст  $67,5 \pm 7,3$  года), во 2-ю группу вошли пациенты с ГП и признаками ПЛФ ( $n = 18$ ; средний возраст  $67,1 \pm 6,5$  года); в 3-ю группу – с ГП без признаков ПЛФ ( $n = 32$ ; средний возраст  $57,5 \pm 11,1$  года). Средний стаж болезни у пациентов с ИЛФ составил  $2,3 \pm 1,8$  года, у пациентов с ГП с признаками ПЛФ  $1,8 \pm 1,5$  года, у пациентов с ГП без признаков

ПЛФ  $2,8 \pm 2,1$  года ( $p = 0,02$ ). Срок динамического наблюдения составил  $1,1 \pm 0,8$  года.

Всем пациентам выполнена спирометрия и измерение диффузионной способности легких для монооксида углерода (DLCO). Измерение уровня одышки проводилось по шкале Modified Medical Research Council (mMRC). Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) выполнена всем пациентам, у 31 пациента проведена морфологическая верификация диагноза. По данным КТВР определены критерии фиброза легких: ретикулярные изменения с преобладанием в субплевральных и базальных отделах легких, наличие тракционных бронхо/бронхиолоэктазов и/или «сотовое легкое» [1]. Для определения ПЛФ использованы критерии диагностики Американского торакального общества от 2022 г., которые соответствуют возникшим в течение 12 мес. 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 [10].

Посредством фибробронхоскопии, проведенной под местной анестезией, выполнялся забор БАЛ. В сегментарной части средней доли расклинивали бронхоскоп и вводили 4 фракции 50 мл теплого физиологического раствора, после инстилляций жидкость отсасывалась и помещалась в стерильные контейнеры. После центрифугирования надосадочную жидкость хранили в замороженном виде для последующего определения значений цитокинов и хемокинов. Показатели уровней биомаркеров в жидкости БАЛ исследованы на иммуноферментном анализаторе «Hydro Flex» (TECAN, Австрия) с помощью наборов Вектор-Бест (Россия) для количественного определения уровня MCP-1 и VEGF и наборов RayBiotech (США) для количественного определения уровня MMP-1, MMP-7, MMP-9.

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).

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 Краскела – Уоллиса и  $\chi^2$ . Для оценки различий между 2 группами в зависимости от нормальности распределения и типа данных использован коэффициент корреляции г-Пирсона. Связи и различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Признаки ПЛФ, согласно критериям диагностики Американского торакального общества, выявлены у 30 обследованных, в том числе у 12 пациентов с ИЛФ и у 18 – с ГП. Возраст пациентов с признаками ПЛФ был статистически выше пациентов с ИЛФ без признаков ПЛФ ( $67,3 \pm 6,9$  vs  $57,5 \pm 11,1$  года;  $p < 0,001$ ). Средний возраст пациентов с ГП и признаками ПЛФ был сопоставим со средним возрастом пациентов с ИЛФ ( $67,1 \pm 6,5$  vs  $67,5 \pm 7,3$  года соответственно;  $p = 0,4$ ).

Данные о степени выраженности одышки по шкале mMRC и динамики функциональных методов исследования представлены в *табл. 1*.

Показатели вентиляционной функции легких исходно статистически значимо отличались в 1-й и 3-й группах: ФЖЕЛ у пациентов с ИЛФ составила  $2,48 \pm 0,72$  л, а у больных с ГП без признаков ПЛФ –  $2,82 \pm 0,83$  л ( $p = 0,01$ ). Исходные показатели ФЖЕЛ при ГП с признаками фиброза составили  $2,65 \pm 0,78$  л и были сопоставимы с показателями 1-й и 3-й групп ( $p = 0,2$  и  $p = 0,3$  соответственно). Показатели DLCO были статистически значимо ниже у пациентов 1-й и 2-й группы в сравнении с группой ГП без признаков ПЛФ и составили при ИЛФ  $53,1 \pm 13,3\%$ , при ГП с признаками ПЛФ  $61,1 \pm 16,9\%$  в сравнении с  $70,1 \pm 18,8\%$  у пациентов с ГП без ПЛФ ( $p = 0,01$  и  $p = 0,01$  соответственно).

Исследования уровней MCP-1, VEGF, MMP-1, MMP-7, MMP-9 в жидкости БАЛ показали, что исходно эти показатели были выше у пациентов 1-й и 2-й групп с ПЛФ в сравнении с данными пациентов с ГП без ПЛФ (*табл. 2*). Исходные уровни металлопротеиназ MMP-1, MMP-7, MMP-9 при ИЛФ были сопоставимы с аналогичными показателями при ГП с признаками ПЛФ. Уровни MMP-1,

● **Таблица 1.** Динамика показателей функции внешнего дыхания и выраженности одышки у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом и гиперчувствительным пневмонитом

● **Table 1.** Changes in pulmonary function test results and dyspnoea severity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis

Показатель	ИЛФ		ПЛФ при ГП		ГП без ПЛФ		p
	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.	
ЖЕЛ, л	2,39 (1,61; 3,15)	2,05 (1,3; 2,89)	2,59 (1,39; 3,98)	2,28 (1,38; 3,43)	2,76 (1,47; 4,28)	2,72 (1,4; 4,13)	0,02
ФЖЕЛ, л	2,48 (1,66; 3,18)	2,12 (1,34; 3,02)	2,65 (1,47; 4,02)	2,3 (1,47; 3,54)	2,85 (1,51; 4,32)	2,78 (1,42; 4,2)	0,02
DLCO, %	53,1 (38,2; 68,9)	48,2 (34,7; 57,8)	61,1 (47,1; 73,7)	56,5 (44,5; 66,8)	70,1 (55,3; 83,8)	68,3 (53,1; 82)	0,005
mMRC, баллы	3,6 (2,8; 5,5)	3,9 (2,9; 5,9)	3,5 (2,5; 4,7)	3,8 (2,8; 5,1)	3,1 (2,1; 5,1)	3,0 (1,5; 4,3)	0,03

Примечание. ИЛФ – интерстициальные заболевания легких; ПЛФ – прогрессирующий легочный фиброз; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ; DLCO – диффузионная способность легких для монооксида углерода; mMRC – шкала Modified Medical Research Council; p – достоверность различий при сравнении всех групп между собой методом Краскела – Уоллиса.

MMP-7, MMP-9 были статистически значимо выше у пациентов с ГП и ПЛФ при сравнении ГП без признаков фиброза ( $p = 0,03$  для MMP-1;  $p = 0,05$  для MMP-7 и  $p = 0,05$  для MMP-9 соответственно). Вместе с тем, при изучении динамики исследуемых показателей через 12 мес. только у показателя MMP-7 выявлена отрицательная корреляция между повышением уровня данного показателя в БАЛ в течение 12 мес. со снижением ФЖЕЛ  $\geq 5\%$  и DLCO  $\geq 10\%$  от должных в течение 1 года ( $r = -0,65$ ;  $p = 0,004$  и  $r = -0,78$ ;  $p = 0,002$  соответственно).

Динамика показателей уровней металлопротеиназ (MMP-1, MMP-7, MMP-9), MCP-1 и VEGF в жидкости БАЛ у пациентов с ИЛФ и ГП представлена в *табл. 2*.

Концентрации MCP-1 и VEGF в БАЛ также были статистически значимо выше в группах пациентов с ИЛФ и ГП с ПЛФ в сравнении с 3-й группой. Показатели VEGF в жидкости БАЛ при ГП без признаков ПЛФ ( $164,6 \pm 30,1$  пг/мл) исходно были статистически значимо ниже, чем у пациентов с ИЛФ ( $231,3 \pm 39,2$  пг/мл,  $p = 0,004$ ) и у пациентов с ПЛФ при ГП ( $212,5 \pm 35,1$  пг/мл,  $p = 0,006$ ). Статистически значимых различий между исходными показателями VEGF и уровнями VEGF через 12 мес. в 1-й и 2-й группах не выявлено ( $p = 0,8$  при ИЛФ,  $p = 0,7$  при ГП с ПЛФ).

Уровень MCP-1 у пациентов с ИЛФ ( $774,5 \pm 184,9$  пг/мл) и пациентов с ГП и ПЛФ ( $763,5 \pm 192,1$  пг/мл) был статистически значимо выше, чем у пациентов с ГП без признаков ПЛФ ( $309,4 \pm 75,1$  пг/мл,  $p < 0,001$  для ИЛФ;  $p < 0,001$  для ГП с ПЛФ). Через 12 мес. выявлена отрицательная корреляция между уровнем MCP-1 в БАЛ больных ИЛФ и пациентов с ГП с ПЛФ с показателями ФЖЕЛ  $\geq 5\%$  ( $r = -0,69$ ;  $p = 0,007$ ) и DLCO  $\geq 10\%$  ( $r = -0,81$ ;  $p = 0,003$  соответственно).

Уровень MCP-1 у пациентов с ИЛФ ( $774,5 \pm 184,9$  пг/мл) и пациентов с ГП и ПЛФ ( $763,5 \pm 192,1$  пг/мл) был статистически значимо выше, чем у пациентов с ГП без признаков ПЛФ ( $309,4 \pm 75,1$  пг/мл,  $p < 0,001$  для ИЛФ;  $p < 0,001$  для ГП с ПЛФ). Через 12 мес. выявлена отрицательная корреляция между уровнем MCP-1 в БАЛ больных ИЛФ и пациентов с ГП с ПЛФ с показателями ФЖЕЛ  $\geq 5\%$  ( $r = -0,69$ ;  $p = 0,007$ ) и DLCO  $\geq 10\%$  ( $r = -0,81$ ;  $p = 0,003$  соответственно).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время проведены единичные исследования для поиска лабораторных биомаркеров ПЛФ. Концентрации металлопротеиназ MMP-1, MMP-7, MMP-9 изучены в сыворотке крови пациентов с ИЛФ и ГП, установлено, что наиболее значимой для диагностики ПЛФ является уровень MMP-7 [14, 15]. По данным J. Guiot et al., значение MMP-7 в сыворотке крови при ИЛФ на уровне  $12,1$  нг/мл было значимо связано со смертностью от всех причин, в то время как в исследовании Y. Bauer et al., среднее значение уровня MMP-7 в сыворотке крови при ИЛФ составило  $4,94$  нг·мл<sup>-1</sup> в сравнении  $2,25$  нг·мл<sup>-1</sup> у независимой контрольной группой [16, 17].

Представленные данные зарубежных исследований весьма разнородны, однако не противоречат данным, полученным в ходе нашего исследования, в котором среднее значение MMP-7 в жидкости БАЛ при ИЛФ составило  $7,9 \pm 2,2$  нг/мл, что может отражать сходные уровни MMP-7 в сыворотке крови и жидкости БАЛ у пациентов с ПЛФ.

Выявленная в нашем исследовании связь повышения уровня MMP-7 в БАЛ при ИЛФ и ГП со снижением ФЖЕЛ и DLCO сопоставима с данными Y. Bauer et al., которые показали отрицательную корреляцию уровня MMP-7 в сыворотке со снижением ФЖЕЛ и DLCO при ИЛФ, а также данными W.S. Bowman et al., согласно которым уровни MMP-7 в сыворотке крови у пациентов с ГП коррелировали с нарушением функции легких [13, 17]. В исследовании M. Vruzova et al. уровни MMP-7 в БАЛ существенно не различались среди пациентов с ИЛФ и ГП с ПЛФ, что сопоставимо с полученными нами данными [18].

По данным S. Willems et al., уровни MCP-1 в БАЛ при ИЛФ были выше, чем при ИЗЛ без ПЛФ, что согласуется с полученными нами данными. Вместе с тем, в этом исследовании средняя концентрация MCP-1 в БАЛ при ИЛФ была выше аналогичного показателя, полученного в нашем исследовании ( $774,5 \pm 184,9$  пг/мл), что может быть обусловлено высокой вариабельностью данного показателя (в исследовании S. Willems et al. медиана *Me* составила  $294,1$  (106,9; 1307,0) пг/мл) [19].

● **Таблица 2.** Динамика показателей уровней металлопротеиназ (MMP-1, MMP-7, MMP-9), MCP-1 и VEGF в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом и гиперчувствительным пневмонитом

● **Table 2.** Changes in metalloproteinase levels (MMP-1, MMP-7, MMP-9), MCP-1 and VEGF in bronchoalveolar lavage fluid obtained from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis

Показатель	ИЛФ (n = 12)		ГП с ПЛФ (n = 18)		ГП без ПЛФ (n = 32)		p
	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.	Исходно	Через 12 мес.	
MMP-1, пг/мл	673,8 ± 118,4	699,5 ± 88,2	662,8 ± 118,4	679,8 ± 108,1	278,1 ± 81,1	265,2 ± 101,2	0,03
MMP-7, нг/мл	7,9 ± 2,2	8,5 ± 2,7	7,75 ± 2,9	8,4 ± 3,5	5,75 ± 2,75	4,75 ± 3,21	0,01
MMP-9, пг/мл	12402 ± 926	13127 ± 628	11339 ± 1726	11298 ± 1521	5622 ± 883	6622 ± 1281	0,05
MCP-1, пг/мл	774,5 ± 184,9	812,6 ± 167	763,5 ± 192,1	801,5 ± 182,1	309,4 ± 75,1	321,2 ± 65,3	0,02
VEGF, пг/мл	231,3 ± 39,2	240,4 ± 32,2	212,5 ± 35,1	221,4 ± 42,3	164,6 ± 30,1	153,7 ± 52,9	0,05

*Примечание.* ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ПЛФ – прогрессирующий легочный фиброз; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; ГП – гиперчувствительный пневмонит; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; MMP – металлопротеиназа; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; p – достоверность различий при сравнении всех групп между собой методом Краскела – Уоллиса.

В настоящее время показатели МСР-1 используются в экспериментальных исследованиях для оценки эффективности терапии антифибротическими препаратами в мышечной модели фиброза легких, индуцированного блеомицином, что представляет особый интерес для изучения [20, 21]. Согласно данным ретроспективного исследования, проведенного недавно в Японии и опубликованного в сентябре 2024 г., повышение МСР-1 в жидкости БАЛ определяло худший прогноз выживаемости для пациентов с ПЛФ [22]. Данные о динамике показателей МСР-1 в БАЛ при ИЛФ и ГП в доступной литературе нами не обнаружены.

Таким образом, исследование уровней биомаркеров в бронхоальвеолярной жидкости при ПЛФ представляет собой перспективное направление для раннего выявления пациентов с прогрессированием легочного фиброза; несмотря на разнородные литературные данные, повышенные концентрации MMP-1, MMP-7, MMP-9, МСР-1 и VEGF в жидкости БАЛ у пациентов с ГП могут свидетельствовать о развитии ПЛФ на ранних этапах заболевания.

## Выводы

1. Прогрессирующие легочные фиброзы, представленные ИЛФ и ГП, имеют схожий профиль биомаркеров бронхоальвеолярной жидкости.

2. Выявлено статистически значимое повышение исходных показателей уровней МСР-1, VEGF, MMP-1, MMP-7, MMP-9 в жидкости БАЛ у пациентов с ИЛФ и ГП с ПЛФ по сравнению с больными ГП без ПЛФ.

3. Повышение уровней MMP-7 и МСР-1 в жидкости БАЛ имеет обратную корреляционную связь с динамикой показателей ФЖЕЛ и DLCO в течение года, соответствующей критериям ПЛФ, что позволяет использовать данные показатели в качестве биомаркеров прогрессирующего легочного фиброза.



Поступила / Received 31.11.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2025  
Принята в печать / Accepted 10.02.2025

## Список литературы / References

1. Кузубова НА, Титова ОН, Склярова ДБ. Интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим легочным фиброзом: патогенетические особенности и подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2020;(17):99–106. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-99-106>.  
Kuzubova NA, Titova ON, Skliarova DV. Interstitial lung diseases with progressive pulmonary fibrosis: pathogenetic features and approaches to therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(17):99–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-99-106>.
2. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, Altinisik G, Bonifazi M, Martinez FJ et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):925–934. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30355-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30355-6).
3. Rajan SK, Cottin V, Dhar R, Danoff S, Flaherty KR, Brown KK et al. Progressive pulmonary fibrosis: an expert group consensus statement. *Eur Respir J*. 2023;61(3):2103187. <https://doi.org/10.1183/13993003.03187-2021>.
4. Olson AL, Patnaik P, Hartmann N, Bohn RL, Garry EM, Wallace L. Prevalence and Incidence of Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype in the United States Estimated in a Large Claims Database Analysis. *Adv Ther*. 2021;38(7):4100–4114. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01786-8>.
5. 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 Rev*. 2018;27(150):180077. <https://doi.org/10.1183/16000617.10077-2018>.
6. Olson A, Hartmann N, Patnaik P, Wallace L, Schlenker-Herceg R, Nasser M, Richeldi L, Hoffmann-Vold AM, Cottin V. Estimation of the Prevalence of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Systematic Literature Review and Data from a Physician Survey. *Adv Ther*. 2021;38(2):854–867. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01578-6>.
7. 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>.
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. Hogue SP, Tudorache E, Pescaru C, Marc M, Oancea C. Bronchoalveolar lavage: role in the evaluation of pulmonary interstitial disease. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(11):1117–1130. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1806063>.
10. 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/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(9):e18–e47. <https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>.
11. 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>.
12. 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>.
13. 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).
14. Khan FA, Stewart I, Saini G, Robinson JA, Jenkins RG. A systematic review of blood biomarkers with individual participant data meta-analysis of matrix metalloproteinase-7 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2021;59(4):2101612. <https://doi.org/10.1183/13993003.01612-2021>.
15. Majewski S, Szewczyk K, Żal A, Białas AJ, Miłkowska-Dymanowska J, Piotrowski WJ. Serial Measurements of Circulating KL-6, SP-D, MMP-7, CA19-9, CA-125, CCL18, and Periostin in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Receiving Antifibrotic Therapy: An Exploratory Study. *J Clin Med*. 2021;10(17):3864. <https://doi.org/10.3390/jcm10173864>.
16. Guiot J, Moermans C, Henket M, Corhay JL, Louis R. Blood Biomarkers in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung*. 2017;195(3):273–280. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-9993-5>.
17. Bauer Y, White ES, de Bernard S, Cornelisse P, Leconte I, Morganti A, Roux S, Nayler O. MMP-7 is a predictive biomarker of disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res*. 2017;3(1):00074–2016. <https://doi.org/10.1183/25120541.00074-2016>.
18. Bruzova M, Pavlova M, Matej R, Sterclova M, Vasakova M. Interstitial Score and Concentrations of IL-4Ra, PAR-2, and MMP-7 in Bronchoalveolar Lavage Fluid Could Be Useful Markers for Distinguishing Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Diagnostics*. 2021;11(4):693. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040693>.
19. Willems S, Verleden SE, Vanaudenaerde BM, Wynants M, Dooms C, Yserbyt J et al. Multiplex protein profiling of bronchoalveolar lavage in idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis. *Ann Thorac Med*. 2013;8(1):38–45. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.105718>.
20. 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>.
21. Guilhaume RF, Silva JBNF, Waclawiack I, Fraga-Junior VS, Nogueira TO, Peclli C et al. Pleiotropic antifibrotic actions of aspirin-triggered resolvins D1 in the lungs. *Front Immunol*. 2023;14:886601. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.886601>.
22. Furuta K, Fujimoto D, Matsunashi A, Shibaki R, Taniya S, Tanaka M et al. Prognostic impact of cytokines and chemokines in bronchoalveolar lavage fluid on acute exacerbation of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Med*. 2024;231:107721. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107721>.

**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, Л.В. Шульженко**

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**

**Contribution of authors:**

Concept of the article – **Elena V. Bolotova**

Study concept and design – **Elena V. Bolotova**

Text development – **Yulia G. Yurkova**

Collection and processing of material – **Yulia G. Yurkova, Irina V. Gilevich, Larisa V. Shulzhenko**

Literature review – **Yulia G. Yurkova**

Material analysis – **Elena V. Bolotova, Yulia G. Yurkova, Larisa V. Shulzhenko, Irina V. Gilevich**

Editing – **Elena V. Bolotova**

**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, Научно-исследовательский институт «Краевая клиническая больница №1 имени С.В. Очаповского»; 360086, 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, Научно-исследовательский институт «Краевая клиническая больница №1 имени С.В. Очаповского»; 360086, 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; dr.yurkova.yu@yandex.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, Научно-исследовательский институт «Краевая клиническая больница №1 имени С.В. Очаповского»; 360086, 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, Institution Scientific Research Institute "Ochapovsky Regional Clinic Hospital"; 167, 1 May St., Krasnodar, 360086, Russia; dr.yurkova.yu@yandex.ru

**Irina V. Gilevich**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Development and Study of New Treatment Technologies, Institution Scientific Research Institute "Ochapovsky Regional Clinic Hospital"; 167, 1 May St., Krasnodar, 360086, 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

**Larisa V. Shulzhenko**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; Head of the Department of Pulmonology, Institution Scientific Research Institute "Ochapovsky Regional Clinic Hospital"; 167, 1 May St., Krasnodar, 360086, Russia; larisa\_shulzhenko@mail.ru