

# Уровень моноцитов периферической крови как биомаркер тяжести легочного фиброза – неиспользованная возможность общеклинического лабораторного обследования?

Е.И.Щепихин<sup>1,2</sup> ✉, С.А.Евдокимова<sup>3</sup>, Т.В.Бекетова<sup>3-5</sup>, Т.Р.Багдасарян<sup>2</sup>, Н.Н.Владимирова<sup>3</sup>

- <sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»: 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, 2
- <sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»: 141132, Россия, Московская обл., Мытищи, пос. Здравница, ул. Дубки, 7, стр. 1
- <sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации: 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15
- <sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34А
- <sup>5</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский политехнический университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 107023, Россия, Москва, ул. Большая Семеновская, 38

## Резюме

Развитие легочного фиброза (ЛФ) и факт его прогрессирования – важнейшие детерминанты прогноза интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ). Несвоевременность диагностики – глобальная проблема, при решении которой требуется поиск простых и надежных прогностических биомаркеров. **Целью** исследования явилось изучение потенциальной ценности уровня моноцитов периферической крови как биомаркера тяжести ИЗЛ. **Материалы и методы.** Проведено кросс-секционное исследование с участием пациентов с ИЗЛ ( $n = 50$ ). На основании стратификации по шкале GAP ((G – Gender (пол), A – Age (возраст), P – Physiology (параметры легочной функции)) пациенты были распределены на 2 группы: в 1-ю группу (GAP I) включены пациенты, набравшие от 0 до 3 баллов по шкале GAP, во 2-ю (GAP II и III) –  $\geq 4$  баллов; проведены межгрупповые сравнения. Выполнены субанализы для оценки влияния моноцитоза на наличие или отсутствие фиброзных изменений по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК), уточнения дискриминационной способности моноцитоза в качестве биомаркера тяжести ИЗЛ, а также потенциал точки отсечения (*cut-off*) уровня моноцитов 600 кл. / мкл. **Результаты.** У пациентов с фиброзными изменениями большей тяжести по данным КТ ОГК выявлен больший сывороточный уровень моноцитов, причем отмечена значимая корреляционная связь степени моноцитоза с выраженностью интерстициальных изменений в легких по шкале *Warrick*. Однако у пациентов, уровень моноцитов у которых был равен или превышал 600 кл. / мкл, отмечается большая степень снижения форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду. **Заключение.** В результате проведенного исследования выявлен более высокий уровень моноцитов в периферической крови у пациентов с ИЗЛ большей степени тяжести по шкале GAP, показан дискриминационный потенциал порогового значения уровня моноцитов, равного и превышающего 600 кл. / мкл, при выявлении пациентов с более высокой степенью нарушения вентиляционной способности легких и распространенностью интерстициальных изменений легких. Продолжающееся изучение неинвазивных биомаркеров тяжести ИЗЛ и предикторов прогрессирования ЛФ представляется одной из наиболее актуальных проблем современной респираторной медицины.

**Ключевые слова:** интерстициальные заболевания легких, легочный фиброз, легочная функция, биомаркер, моноциты, моноцитоз, легочный интерстиций.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Финансирование.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования при проведении исследования и публикации статьи.

**Этическая экспертиза.** Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (протокол № 2 / 2 от 21.02.23). Процедура утверждения протокола проводилась по принципам Хельсинкской конвенции. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

© Щепихин Е.И. и соавт., 2025

Для цитирования: Щепихин Е.И., Евдокимова С.А., Бекетова Т.В., Багдасарян Т.Р., Владимирова Н.Н. Уровень моноцитов периферической крови как биомаркер тяжести легочного фиброза – неиспользованная возможность общеклинического лабораторного обследования? *Пульмонология*. 2025; 35 (4): 482–490. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-482-490

# Peripheral blood monocyte level as a biomarker of pulmonary fibrosis severity – an unused opportunity for general clinical laboratory testing?

Evgeniy I. Shchepikhin<sup>1,2</sup> ✉, Svetlana A. Evdokimova<sup>3</sup>, Tatiana V. Beketova<sup>3-5</sup>, Tatevik R. Bagdasaryan<sup>2</sup>, Nadezhda N. Vladimirova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”: Yauzskaya alleya 2, Moscow, 107564, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”: ul. Dubki 7, build. 1, Zdravnitsa, Mytishchi, Moscow region, 141132, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution “Central Clinical Hospital with a Polyclinic”, Presidential Property Management Department of the Russian Federation: ul. Marshala Timoshenko 15, Moscow, 121359, Russia

<sup>4</sup> Federal State Budgetary Scientific Institution “V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology”: Kashirskoe shosse 34A, Moscow, 115522, Russia

<sup>5</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Moscow Polytechnic University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Bolshaya Semenovskaya 38, Moscow, 107023, Russia

## Abstract

The development of pulmonary fibrosis (PF) and its progression are the most important determinants of the prognosis of interstitial lung diseases (ILD). Late diagnosis is a global problem that necessitates the search for simple and reliable prognostic biomarkers. **The aim** of the study was to investigate the potential value of the level of peripheral blood monocytes as a biomarker of ILD severity. **Methods.** A cross-sectional study was conducted involving patients with ILD ( $n = 50$ ). Based on the stratification by the GAP scale (G – gender, A – Age, P – Physiology (lung function parameters)), the patients were divided into 2 groups: group 1 (GAP I) scored from 0 to 3 points on the GAP scale, group 2 (GAP II and III) scored  $\geq 4$  points. Intergroup comparisons were performed. Subanalyses were conducted to assess the effect of monocytosis on the presence or absence of fibrotic changes according to chest computed tomography (CT) data, as well as to clarify the discriminatory ability of monocytosis as a biomarker of ILD severity and the potential of the cut-off point of the monocyte level of 600 cells/ $\mu$ l. **Results.** Patients with more severe fibrotic changes according to chest CT data showed a higher serum level of monocytes, and a significant correlation was noted between the degree of monocytosis and the severity of interstitial changes in the lungs according to the Warrick scale. However, a greater degree of decrease in forced vital capacity and forced expiratory volume in 1 second was noted in patients whose monocyte level was equal to or exceeded 600 cells/ $\mu$ l. **Conclusion.** The study revealed a higher level of monocytes in the peripheral blood of patients with ILD of greater severity according to the GAP scale, and demonstrated the discriminatory potential of the threshold value of the monocyte level equal to and exceeding 600 cells/ $\mu$ l in identifying patients with a higher degree of impairment of the pulmonary ventilation capacity and the prevalence of interstitial changes in the lungs. The ongoing study of non-invasive biomarkers of ILD severity and predictors of LF progression seems to be one of the most pressing issues in modern respiratory medicine.

**Key words:** interstitial lung diseases, pulmonary fibrosis, pulmonary function, biomarker, monocytes, monocytosis, pulmonary interstitium.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interests.

**Funding.** The authors declare that there is no external funding for the study and publication.

**Ethical review.** The study was approved by the local ethics committee of Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”, protocol No.2/2 of February 21, 2023. The protocol was approved in accordance with the principles of the Helsinki Convention. Written consent was obtained from patients for publication of relevant medical information.

© Bolotova E.V. et al., 2025

For citation: Shchepikhin E.I., Evdokimova S.A., Beketova T.V., Bagdasaryan T.R., Vladimirova N.N. Peripheral blood monocyte level as a biomarker of pulmonary fibrosis severity – an unused opportunity for general clinical laboratory testing? *Pul'monologiya*. 2025; 35 (4): 482–490 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-4-482-490

Общим термином интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) охватывается в крайней степени разнородная группа патологических состояний, которые проявляются развитием воспаления и фиброза на территории легочного интерстиция в различной степени выраженности, причем различными являются не только их этиопатогенез и патобиология, но и прогноз [1–4]. Самый неблагоприятным течением с драматическим снижением легочной функции характеризуется идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), однако при развитии прогрессирующего легочного фиброза (ЛФ) в рамках естественного течения заболевания (или в условиях неэффективного лечения), ИЗЛ другой этиологии становятся неотличимыми

по прогнозу и траектории снижения легочной функции от ИЛФ [5]. Таким образом, прогноз у пациентов с ИЗЛ определяется именно ЛФ и темпами прогрессирующего фиброобразования.

Эпидемиологические сведения различаются как в силу географических и этнических особенностей, так и по способам получения материала. Так, по данным исследования PERSEIDS, распространенность ИЗЛ на территории европейского региона составила 33,6–247,4 случая на  $10^5$  населения, а распространенность ИЗЛ с фибротическим фенотипом в европейских странах колеблется от 26,7 до 236,8 на  $10^5$  населения, среди которых  $\frac{1}{2}$  пациентов соответствуют критериям прогрессирующего ЛФ [6]. Что касается

отечественных данных, то в Российской Федерации с момента появления первых отечественных рекомендаций по ИЛФ (2016) функционировал Национальный регистр, на основании которого были получены предварительные данные о распространенности и заболеваемости ИЛФ в РФ, составляющим 8–12 и 4–7 случаев на  $10^5$  населения соответственно. Экстраполируя литературные данные по доле ИЛФ в общей структуре ИЗЛ, возможно с той или иной степенью достоверности представить распространенность ИЗЛ на территории Российской Федерации [7]. Согласно данным литературы, от  $\frac{1}{4}$  до  $\frac{1}{2}$  пациентов с ИЗЛ в условиях адекватного лечения и без такового приобретают прогрессирующий фибротический фенотип заболевания, согласно современной терминологии – прогрессирующий ЛФ [6, 8–10]. При прогрессирующем фибротическом ИЗЛ прогноз может улучшиться при условии раннего начала антифибротической терапии, в свою очередь, поздняя диагностика и отсроченное начало лечения неизбежно несут за собой фатальные последствия [11, 12]. Этим и объясняется острая необходимость поиска неинвазивных биологических маркеров для ранней диагностики, оценки тяжести и терапевтического ответа при ИЗЛ, которые бы позволили своевременно выявлять пациентов с высоким риском прогрессии и упреждающе производить модификацию терапевтической тактики.

Одним из основных требований, предъявляемых к биомаркеру и приближающих его внедрение в реальную клиническую практику, является доступность, поэтому поиск биологических маркеров среди показателей, оцениваемых «рутинными» методами, не вызывает удивления. Одним из таких рутинных методов лабораторного исследования является клинический анализ крови – лидер среди используемых лабораторно-инструментальных обследований пациентов любого профиля. По данным одного из мультицентровых ретроспективных исследований выявлено, что повышение как абсолютного, так и относительного количества моноцитов в периферической крови было сопряжено с достоверным снижением выживаемости, а установленное пороговое значение абсолютного числа моноцитов (950 кл. / мкл) было валидировано на большой популяции ( $n = 7\ 000$ ) пациентов с ИЛФ [13]. По результатам другого ретроспективного исследования, в котором анализировались данные о пациентах ( $n = 2\ 067$ ), принимавших участие в 3 рандомизированных клинических исследованиях (ASCEND, CAPACITY и INSPIRE), установлено, что превышение абсолютного числа моноцитов в периферической крови  $> 600$  кл. / мкл сопряжено со значимым повышением риска прогрессии ЛФ и смертности в течение 1 года. Интересно, что в дальнейшем динамика абсолютного числа моноцитов не оказывала влияния на темпы снижения легочной функции и летальность, а проводимая терапия не влияла на уровень моноцитов [14].

Целью исследования явилось изучение потенциальной ценности уровня моноцитов периферической крови как потенциального биомаркера тяжести и вероятности прогрессии ИЗЛ.

## Материалы и методы

Проведено пилотное кросс-секционное исследование с участием пациентов с ИЗЛ ( $n = 50$ ) вне зависимости от нозологической принадлежности, которые находились на обследовании в пульмонологическом отделении Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации и дифференциально-диагностическом отделении Клиники № 1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» в 2024 г. Нозологическая структура пациентов представлена в табл. 1. Для стратификации пациентов по тяжести заболевания использована шкала GAP (G – Gender (пол), A – Age (возраст), P – Physiology (параметры легочной функции)) [15], согласно которой, пациенты были распределены на 2 группы:

- в 1-ю группу ( $n = 26$ ; GAP I) стратифицированы пациенты, набравшие от 0 до 3 баллов по шкале GAP;
- во 2-ю группу ( $n = 24$ ; GAP II и III соответственно) стратифицированы пациенты, набравшие  $\geq 4$  баллов.

У всех пациентов диагноз ИЗЛ установлен на основании анамнестических, клинико-лабораторных, функциональных и компьютерно-томографических (КТ) данных в ходе мультидисциплинарного обсуждения.

У всех пациентов оценивались параметры легочной функции, выполнялись клинический анализ крови, форсированная спирометрия и исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода ( $DL_{CO}$ ) методом однократного вдоха с задержкой дыхания с помощью аппарата *MasterScreen*

**Таблица 1**  
Нозологическая структура пациентов;  $n$  (%)

**Table 1**  
Nosological breakdown of the study sample;  $n$  (%)

Нозология	Число пациентов, $n$ (%)
Гиперчувствительный пневмонит	21 (42,0)
ИЗЛ / СЗСТ	6 (12,0)
ИЛФ	8 (16,0)
Идиопатическая неспецифическая интерстициальная пневмония	1 (2,0)
Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками	5 (10,0)
Криптогенная организирующаяся пневмония	3 (6,0)
Лимфоцитарная пневмония	1 (2,0)
Лекарственно-индуцированное поражение легких	2 (4,0)
Неклассифицирована	1 (2,0)
Хроническая эозинофильная пневмония	2 (4,0)

Примечание. ИЗЛ / СЗСТ – интерстициальные заболевания легких, ассоциированные с системными заболеваниями соединительной ткани; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз.

*Body/Diffusion* (Jaeger, Германия), КТ органов грудной клетки (ОГК) на аппарате *Somatom Emotion 16* (Siemens, Германия) в режиме высокого разрешения с использованием стандартного алгоритма. При задержке дыхания от 10 до 30 с при скорости движения стола 5 мм / с и коэффициенте смещения (*Pitch*) 1,5 мм толщина томографического среза составляла 0,6 мм. Для полуквантитативной оценки выраженности интерстициальных изменений в легких применялся метод, предложенный *J.H. Warrick et al.* (1991) [16].

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакета статистических инструментов *MS Excel* (2016) и программы *StatTech v. 3.1.3* (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Нормальность распределения для количественных показателей оценена с помощью критерия Шапиро–Уилка. Нормально распределенные количественные показатели описывались с помощью средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*). Указывались границы 95%-ного доверительного интервала (*ДИ*). В случае распределения, отличного от нормального, количественные показатели описывались с помощью медианы (*Me*) и квартилей (*Q1–Q3*). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Значение 95%-ных *ДИ* было рассчитано по методу Клоппера–Пирсона. Межгрупповое сравнение по нормально распределенному выполнялось с помощью *t*-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, – с помощью *U*-критерия Манна–Уитни. Процентные доли при анализе четырехпольных таблиц сопряженности сравнивались методом  $\chi^2$  Пирсона (при значениях ожидаемого явления  $> 10$ ) или критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления  $< 10$ ). Также определялось и указывалось отношение шансов с 95%-ным *ДИ* (отношение шансов; 95%-ный *ДИ*). При анали-

зе многопольных таблиц сопряженности сравнение долей (%) выполнялось с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона. Также с помощью коэффициента корреляции Пирсона  $\chi^2$  определялись направление и теснота корреляционной связи между двумя нормально распределенными количественными показателями. Основные характеристики пациентов исследуемых групп представлены в табл. 2.

## Результаты

В результате проведенного анализа установлено, что уровень моноцитов периферической крови в абсолютном значении у пациентов с ИЗЛ и индексом GAP II–III статистически значимо превышал таковой у пациентов группы GAP I (табл. 3).

Также установлено, что у пациентов в группе, соответствующей стратификации GAP II–III, отмечена статистически значимо большая выраженность фиброзных изменений по данным КТ ОГК в сравнении с группой пациентов с индексом GAP I, а именно – большая распространенность тракционных бронхоэктазий и частота встречаемости симптома «сотовое легкое», кроме того, отмечена большая выраженность интерстициальных изменений согласно кумулятивной оценке по шкале *J.H. Warrick et al.* [16]. Сравнительная оценка изменений на КТ ОГК представлены в табл. 4.

Для оценки взаимосвязи моноцитоза и интерстициальных изменений в легких по данным КТ ОГК был проведен субанализ, согласно которому уровень моноцитов периферической крови при наличии тракционных бронхоэктазий и симптома «сотового легкого» был достоверно выше в сравнении с пациентами без соответствующих патологических изменений (табл. 5). Достоверных различий в уровне моноцитов в зависимости от наличия / отсутствия симптома «матово-

Таблица 2  
Общая характеристика участников исследования  
Table 2  
General characteristics of the study participants

Характеристика	GAP I (n = 26)	GAP II–III (n = 24)	p
Возраст, годы, M (SD)	62,08 (11,99)	70,92 (12,40)	0,014*
Длительность заболевания в мес., Me (IQR)	36,00 (12,00; 74,25)	32,38 (6,75; 59,62)	0,502
Одышка (по шкале mMRC), Me (IQR)	2,00 (2,00; 3,00)	3,00 (3,00; 4,00)	< 0,001*
ОФВ <sub>1</sub> , л, M (SD)	2,11 (0,58)	1,79 (0,69)	0,107
ОФВ <sub>1</sub> , %, Me (IQR)	82,00 (62,83; 95,72)	70,00 (55,00; 85,00)	0,132
ФЖЕЛ, л, M (SD)	2,50 (0,74)	2,22 (0,86)	0,244
ФЖЕЛ, %, M (SD)	80,18 (23,41)	66,11 (19,39)	0,035*
Индекс Генслера, Me (IQR)	80,37 (74,80; 83,88)	82,00 (74,50; 88,72)	0,141
DL <sub>CO</sub> , Me (IQR)	56,00 (43,90; 69,00)	27,00 (22,75; 40,00)	< 0,001*
СДЛА, Me (IQR)	26,00 (23,00; 30,00)	45,00 (35,00; 55,00)	< 0,001*
Оценка по шкале Warrick, Me (IQR)	13,00 (11,00; 18,50)	20,00 (16,00; 24,00)	0,003*

Примечание: шкала GAP: G – Gender (пол), A – Age (возраст), P – Physiology (параметры легочной функции); IQR (*InterQuartile Range*) – интерквартильный размах; Me – медиана; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; \* – статистически достоверные межгрупповые различия.

Note: \* – statistically significant intergroup differences.

**Таблица 3**  
**Результаты анализа уровня моноцитов в зависимости от индекса GAP**  
**Table 3**  
**Results of the analysis of the level of monocytes depending on the GAP index**

Показатель	GAP I	GAP II-III	p
<b>Моноциты:</b>			
• абс., $1 \times 10^9$ / кл. / мкл, Me (IQR)	0,52 (0,46; 0,59)	0,71 (0,55; 0,80)	< 0,001*
• %, M (SD)	6,62 (2,08)	7,58 (2,78)	0,168

Примечание: шкала GAP: G – Gender (пол), A – Age (возраст), P – Physiology (параметры легочной функции); IQR (InterQuartile range) – интерквартильный размах; \* – статистически достоверные межгрупповые различия.

Note: \* – statistically significant intergroup differences.

**Таблица 4**  
**Сравнительный анализ патологических изменений по данным компьютерной томографии органов грудной клетки; n (%)**  
**Table 4**  
**Comparative analysis of pathological changes according to computed tomography data of the chest organs; n (%)**

Показатели	Категории	Группа		p
		GAP I	GAP II-III	
Ретикуляции	Есть	26 (100,0)	24 (100,0)	–
Тракционные бронхоэктазии	Нет	14 (53,8)	4 (16,7)	0,008*
	Есть	12 (46,2)	20 (83,3)	
Симптом «матовое стекло»	Нет	3 (11,5)	4 (16,7)	0,697
	Есть	23 (88,5)	20 (83,3)	
Симптом мозаичной плотности	Нет	18 (69,2)	16 (66,7)	1,000
	Есть	8 (30,8)	8 (33,3)	
Симптом «сотовое легкое»	Нет	21 (80,8)	11 (45,8)	0,018*
	Есть	5 (19,2)	13 (54,2)	
Эмфизема	Нет	20 (80,0)	16 (66,7)	0,345
	Есть	5 (20,0)	8 (33,3)	
Оценка по шкале Warrick, Me (IQR), баллы		13,00 (11,00; 18,50)	20,00 (16,00; 24,00)	0,003*

Примечание: шкала GAP: G – Gender (пол), A – Age (возраст), P – Physiology (параметры легочной функции); IQR (InterQuartile Range) – интерквартильный размах; \* – статистически достоверные межгрупповые различия;

Note: \* – statistically significant intergroup differences.

**Таблица 5**  
**Субанализ выраженности фиброзных изменений по данным компьютерной томографии органов грудной клетки в зависимости от уровня моноцитов**  
**Table 5**  
**Subanalysis of the severity of fibrous changes according to computed tomography data of the chest organs depending on the level of monocytes**

Показатель	Категория	Моноциты, абс.			p
		Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	n	
Тракционные бронхоэктазии	Нет	0,52	0,46–0,59	18	0,044*
	Есть	0,66	0,51–0,72	32	
		<b>M ± SD</b>	<b>95%-ный ДИ</b>		
Изменения по типу «сотового легкого»	Нет	0,57 ± 0,19	0,50–0,64	32	0,05*
	Есть	0,69 ± 0,22	0,54–0,76	18	

Примечание: Me – медиана; Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub> – интерквартильный интервал, где Q<sub>1</sub> – 25-й перцентиль, Q<sub>3</sub> – 75-й перцентиль; M ± SD – среднее арифметическое ± стандартное отклонение; ДИ – доверительный интервал; \* – статистически достоверные межгрупповые различия.

Note: \* – statistically significant intergroup differences.

го стекла» и «мозаичной плотности» не установлено ( $p > 0,05$ ). Также установлена статистически достоверная ( $p = 0,008$ ) корреляционная связь с умеренной теснотой ( $\rho = 0,395$ ) между уровнем моноцитов периферической крови и тяжестью интерстициальных изменений в легких по данным полуколичественной оценки изменений по методу *J.H. Warrick et al.* [16].

Также установлена статистически достоверная ( $p = 0,008$ ) корреляционная связь с умеренной теснотой ( $\rho = 0,395$ ) между уровнем моноцитов периферической крови и тяжестью интерстициальных изменений в легких по данным полуколичественной оценки изменений по методу *J.H. Warrick et al.* [16].

Кроме того, для уточнения дискриминационной способности моноцитоза в качестве биомаркера тяжести ИЗЛ, а также потенциала точки отсечения (*cut-off*) уровня моноцитов в 600 кл. / мкл для совершенствования существующей диагностической модели, включенные в исследование пациенты были разделены на 2 сопоставимые по возрасту, гендерным характеристикам и длительности заболевания группы:

- у пациентов 1-й группы уровень моноцитов составлял  $< 600$  кл. / мкл;
- у пациентов 2-й группы –  $\geq 600$  кл. / мкл.

В качестве точки отсечения показатель моноцитоза 600 кл. / мкл избран методом экстраполяции из объединенного анализа исследований ASCEND, CAPACITY и INSPIRE, где уровень моноцитов

$> 600$  кл. / мкл был сопряжен с достоверным повышением летальности, частоты госпитализаций и темпов прогрессирования ИЗЛ [14].

Установлено достоверно более выраженное снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), ОФВ<sub>1</sub> и большая выраженность интерстициальных изменений в легких по данным КТ ОГК согласно полуколичественной оценке по шкале *J.H. Warrick et al.* [16]. Снижение ОФВ<sub>1</sub> не сопровождалось снижением индекса Генслера, что свидетельствует о снижении показателя ОФВ<sub>1</sub> пропорционально степени снижения ФЖЕЛ. Результаты межгруппового анализа представлены в табл. 6.

## Обсуждение

Продолжающиеся поиски неинвазивных биологических маркеров фиброобразования в целом и прогрессирующего ЛФ – в частности не обошли стороной исследование уровня моноцитов как потенциального маркера тяжести ИЗЛ и предиктора прогрессирующего ЛФ. Так, *M.K.D.Scott et al.* (2019) показана прогностическая роль повышенного уровня моноцитов  $> 950$  кл. / мкл при ИЛФ [13]. Превышение данного порога было сопряжено со значимым повышением риска летальности. В свою очередь, исследователями из Южной Кореи показана предиктивная роль моноцитоза крови при идиопатической неспецифической интер-

Таблица 6  
Межгрупповое сравнение клинико-лабораторных и инструментальных характеристик пациентов  
Table 6  
Intergroup comparison of clinical, laboratory and instrumental characteristics of patients

Показатели	Уровень моноцитов периферической крови, кл. / мкл:		p
	< 600	$\geq 600$	
Возраст, М (SD)	66,52 (10,35)	66,12 (15,19)	
Пол, n (%):			0,914
• мужской	14 (56,0)	12 (48,0)	0,571
• женский	11 (44,0)	13 (52,0)	
Длительность заболевания, Ме (IQR)	36,00 (12,00; 72,00)	32,00 (5,00; 59,50)	0,303
Моноциты, абс., Ме (IQR)	0,48 (0,41; 0,53)	0,71 (0,66; 0,81)	< 0,001*
Моноциты %, Ме (IQR)	6,00 (5,00; 8,00)	7,00 (7,00; 9,00)	0,021*
ОФВ <sub>1</sub> , л, М (SD)	2,10 (0,63)	1,84 (0,64)	0,176
ОФВ <sub>1</sub> %, Ме (IQR)	85,00 (68,50; 95,85)	65,50 (53,75; 85,00)	0,026*
ФЖЕЛ, л, М (SD)	2,46 (0,77)	2,29 (0,83)	0,469
ФЖЕЛ %, М (SD)	80,92 (22,94)	66,58 (20,26)	0,030*
Индекс Генслера, М (SD)	80,12 (7,80)	79,73 (8,99)	0,875
DL <sub>CO</sub> , М (SD)	50,94 (21,15)	42,02 (21,47)	0,168
СДЛА, Ме (IQR)	30,00 (26,50; 37,50)	35,00 (23,00; 51,75)	0,594
Warrick, Ме (IQR)	14,00 (11,00; 20,50)	18,50 (15,50; 24,00)	0,05*

Примечание: М (SD) – среднее арифметическое (стандартное отклонение); Ме – медиана; IQR (InterQuartile Range) – интерквартильный размах; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; \* – статистически достоверные межгрупповые различия.

Note: \* – statistically significant intergroup differences.

стициальной пневмонии, где при превышении этого показателя  $> 600$  кл. / мкл выявлено значимо бóльшие темпы снижения параметров легочной функции [17]. Патогенетическое обоснование состоит в том, что моноциты являются одним из путей трансдифференцировки в фибробласты, а медикаментозное воздействие на подобный путь (с использованием аналогов пентраксина-2) находилось в объективе исследовательского интереса [18–20]. В нашем исследовании установлено, что у пациентов с бóльшей тяжестью ЛФ (с наличием тракционных бронхоэктазий и изменений по типу «сотовое легкое») отмечается бóльший сывороточный уровень моноцитов, причем степень моноцитоза имеет значимую корреляционную связь с выраженностью интерстициальных изменений в легких по шкале Warrick. У пациентов, уровень моноцитов у которых составляет  $\geq 600$  кл. / мкл, отмечается бóльшая степень снижения ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>, кроме того, отмечена бóльшая степень снижения DL<sub>CO</sub>, однако последнее различие не достигло статистической значимости.

Представленное исследование имеет очевидные ограничения: прежде всего, малый объем выборки и поперечный дизайн исследования. Таким образом, благодаря полученным результатам подтвержден потенциал моноцитоза как биомаркера тяжести ИЗЛ, однако требуется дальнейшее изучение в исследованиях бóльшей мощности реальной клинической ценности данного показателя.

## Заключение

В результате проведенного исследования выявлены более высокий уровень моноцитов в периферической крови у пациентов с ИЗЛ бóльшей степени тяжести по шкале GAP, показан дискриминационный потенциал порогового значения уровня моноцитов – равного и превышающего 600 кл. / мкл – при выявлении пациентов с бóльшей степенью нарушения вентиляционной способности легких и распространенностью интерстициальных изменений в легких.

Продолжающееся изучение неинвазивных биомаркеров тяжести ИЗЛ и предикторов прогрессирования ЛФ представляется одной из наиболее актуальных задач современной респираторной медицины.

## Литература

1. Adegunsoye A., Ryerson C.J. Diagnostic classification of interstitial lung disease in clinical practice. *Clin. Chest Med.* 2021; 42 (2): 251–261. DOI: 10.1016/j.ccm.2021.03.002.
2. Wijsenbeek M., Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (10): 958–968. DOI: 10.1056/NEJMra2005230.
3. Ананьева Л.П., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е. и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58 (6): 631–63. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-631-636.
4. Адамовская Е.Н., Шепихин Е.И., Шмелев Е.И. Интерстициальные заболевания легких и прогрессирующий фиброз: на каком этапе поставить знак равенства. *Эффективная фармакотерапия.* 2022; 18 (49): 16–21. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-49-16-21.
5. Brown K.K., Martinez F.J., Walsh S.L.F. et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2000085. DOI: 10.1183/13993003.00085-2020.

6. Hilberg O., Hoffmann-Vold A.M., Smith V. et al. Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries. *ERJ Open Res.* 2022; 8 (1): 00597-2021. DOI: 10.1183/23120541.00597-2021.
7. Chikina S., Cherniak A., Merzhoeva Z. et al. Russian registry of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features, treatment management, and outcomes. *Life (Basel).* 2023; 13 (2): 435. DOI: 10.3390/life13020435.
8. Gagliardi M., Berg D.V., Heylen C.E. et al. Real-life prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 23988. DOI: 10.1038/s41598-021-03481-8.
9. Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L. et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (150): 180076. DOI: 10.1183/16000617.0076-2018.
10. Wijsenbeek M., Kreuter M., Olson A. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019; 35 (11): 2015–2024. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040.
11. Hoyer N., Prior T.S., Bendstrup E., Shaker S.B. Diagnostic delay in IPF impacts progression-free survival, quality of life and hospitalisation rates. *BMJ Open Respir. Res.* 2022; 9 (1): e001276. DOI: 10.1136/bmjresp-2022-001276.
12. Sugino K., Ono H., Watanabe N. et al. Efficacy of early antifibrotic treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2021; 21 (1): 218. DOI: 10.1186/s12890-021-01595-3.
13. Scott M.K.D., Quinn K., Li Q. et al. Increased monocyte count as a cellular biomarker for poor outcomes in fibrotic diseases: a retrospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (6): 497–508. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30508-3.
14. Kreuter M., Lee J.S., Tzouveleki A. et al. Monocyte count as a prognostic biomarker in patients with Idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 204 (1): 74–81. DOI: 10.1164/rccm.202003-0669OC.
15. Ley B., Ryerson C.J., Vittinghoff E. et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156 (10): 684–691. DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004.
16. Warrick J.H., Bhalla M., Schabel S.I., Silver R.M. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J. Rheumatol.* 1991; 18 (10): 1520–1528.
17. Kim T.H., Kim H.J., Song M.J. et al. Correlation of monocyte counts with clinical outcomes in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 2804. DOI: 10.1038/s41598-023-28638-5.
18. Raghu G., Hamblin M.J., Brown A.W. et al. Long-term evaluation of the safety and efficacy of recombinant human pentraxin-2 (rPTX-2) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): an open-label extension study. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 129. DOI: 10.1186/s12931-022-02047-0.
19. Verstovsek S., Manshouri T., Pilling D. et al. Role of neoplastic monocyte-derived fibrocytes in primary myelofibrosis. *J. Exp. Med.* 2016; 213 (9): 1723–1740. DOI: 10.1084/jem.20160283.
20. Richeldi L., Schiffman C., Behr J. et al. Zimipentraxin alfa for Idiopathic pulmonary fibrosis: the randomized phase III STARScape trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 209 (9): 1132–1140. DOI: 10.1164/rccm.202401-0116OC.

Поступила: 14.01.24  
Принята к печати: 08.04.25

## References

1. Adegunsoye A., Ryerson C.J. Diagnostic classification of interstitial lung disease in clinical practice. *Clin. Chest Med.* 2021; 42 (2): 251–261. DOI: 10.1016/j.ccm.2021.03.002.
2. Wijsenbeek M., Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (10): 958–968. DOI: 10.1056/NEJMra2005230.
3. Ananieva L.P., Avdeev S.N., Tyurin I.E. et al. [Chronic fibrosing interstitial lung disease with progressive phenotype]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020; 58 (6): 631–636. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-631-636 (in Russian).
4. Adamovskaya E.N., Shchepikhin E.I., Shmelev E.I. et al. [Interstitial lung diseases and progressive fibrosis: at what stage to put an equal sign]. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2022; 18 (49): 16–21. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-49-16-21 (in Russian).

5. Brown K.K., Martinez F.J., Walsh S.L.F. et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2000085. DOI: 10.1183/13993003.00085-2020.
6. Hilberg O., Hoffmann-Vold A.M., Smith V. et al. Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries. *ERJ Open Res.* 2022; 8 (1): 00597-2021. DOI: 10.1183/23120541.00597-2021.
7. Chikina S., Cherniak A., Merzhoeva Z. et al. Russian registry of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features, treatment management, and outcomes. *Life (Basel).* 2023; 13 (2): 435. DOI: 10.3390/life13020435.
8. Gagliardi M., Berg D.V., Heylen C.E. et al. Real-life prevalence of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 23988. DOI: 10.1038/s41598-021-03481-8.
9. Cottin V., Hirani N.A., Hotchkiss D.L. et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2018; 27 (150): 180076. DOI: 10.1183/16000617.0076-2018.
10. Wijsenbeek M., Kreuter M., Olson A. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019; 35 (11): 2015–2024. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040.
11. Hoyer N., Prior T.S., Bendstrup E., Shaker S.B. Diagnostic delay in IPF impacts progression-free survival, quality of life and hospitalisation rates. *BMJ Open Respir. Res.* 2022; 9 (1): e001276. DOI: 10.1136/bmjresp-2022-001276.
12. Sugino K., Ono H., Watanabe N. et al. Efficacy of early antifibrotic treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm. Med.* 2021; 21 (1): 218. DOI: 10.1186/s12890-021-01595-3.
13. Scott M.K.D., Quinn K., Li Q. et al. Increased monocyte count as a cellular biomarker for poor outcomes in fibrotic diseases: a retrospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7 (6): 497–508. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30508-3.
14. Kreuter M., Lee J.S., Tzouveleki A. et al. Monocyte count as a prognostic biomarker in patients with Idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 204 (1): 74–81. DOI: 10.1164/rccm.202003-0669OC.
15. Ley B., Ryerson C.J., Vittinghoff E. et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156 (10): 684–691. DOI: 10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00004.
16. Warrick J.H., Bhalla M., Schabel S.I., Silver R.M. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J. Rheumatol.* 1991; 18 (10): 1520–1528.
17. Kim T.H., Kim H.J., Song M.J. et al. Correlation of monocyte counts with clinical outcomes in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 2804. DOI: 10.1038/s41598-023-28638-5.
18. Raghu G., Hamblin M.J., Brown A.W. et al. Long-term evaluation of the safety and efficacy of recombinant human pentraxin-2 (rPTX-2) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): an open-label extension study. *Respir. Res.* 2022; 23 (1): 129. DOI: 10.1186/s12931-022-02047-0.
19. Verstovsek S., Manshour T., Pilling D. et al. Role of neoplastic monocyte-derived fibrocytes in primary myelofibrosis. *J. Exp. Med.* 2016; 213 (9): 1723–1740. DOI: 10.1084/jem.20160283.
20. Richeldi L., Schiffman C., Behr J. et al. Zimprotraxin alfa for Idiopathic pulmonary fibrosis: the randomized phase III STARScape trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2024; 209 (9): 1132–1140. DOI: 10.1164/rccm.202401-0116OC.

Received: January 14, 2025

Accepted for publication: April 08, 2025

## Информация об авторах / Authors Information

**Щепихин Евгений Игоревич** — к. м. н., научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики туберкулеза легких и экстракорпоральных методов лечения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»; врач-пульмонолог дифференциально-диагностического отделения Клиники № 1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; тел.: (977) 457-95-23; e-mail: shhepikhin11@yandex.ru (SPIN-код: 1353-7929; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9146-0904>)

**Evgeniy I. Shepikhin**, Candidate of Medicine, Researcher, Department of Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis and Extracorporeal Treatment Methods, Federal State Budgetary Scientific Institution “Central Research Institute of Tuberculosis”; Pulmonologist, Differential Diagnostic Department, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”; tel.: (977) 457-95-23; e-mail: shhepikhin11@yandex.ru (SPIN-code: 1353-7929; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9146-0904>)

**Евдокимова Светлана Анатольевна** — к. м. н., заведующая отделением пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; тел.: (495) 530-09-17; e-mail: evdokimovasa@yandex.ru

**Svetlana A. Evdokimova**, Candidate of Medicine, Head of Pulmonology Department, Federal State Budgetary Institution “Central Clinical Hospital with a Polyclinic”, Presidential Property Management Department of the Russian Federation; tel.: (495) 530-09-17; e-mail: evdokimovasa@yandex.ru

**Бекетова Татьяна Валентиновна** — д. м. н., заведующая отделением ревматологии с нефрологическими койками и кабинетом терапии генно-инженерными биологическими препаратами Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; ведущий научный сотрудник Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А.Насоновой»; профессор кафедры инфокогнитивных технологий Федерального государственного

автономного образовательного учреждения высшего образования «Московский политехнический университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 530-06-61; e-mail: tvbek@rambler.ru (SPIN-код: 7324-1107; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>)

**Tatiana V. Beketova**, Doctor of Medicine, Head of the Rheumatology Department with Nephrology Beds and a Room for Therapy with Genetically Engineered Biological Drugs, Federal State Budgetary Institution “Central Clinical Hospital with a Polyclinic”, Presidential Property Management Department of the Russian Federation; Leading Researcher, Federal State Budgetary Scientific Institution “V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology”; Professor of the Department of Infocognitive Technologies, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Moscow Polytechnic University, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 530-06-61; e-mail: tvbek@rambler.ru (SPIN-code: 7324-1107; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>)

**Багдасарян Татевик Рафиковна** — к. м. н., заведующая Клиникой № 1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»; тел.: (499) 673-00-11; e-mail: tatev0812@mail.ru (SPIN-код: 6173-3884)

**Tatevik R. Bagdasaryan**, Candidate of Medicine, Head of 1 Clinics, State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Moscow Regional Clinical Tuberculosis Dispensary”; tel.: (499) 673-00-11; e-mail: tatev0812@mail.ru (SPIN-code: 6173-3884)

**Владимирова Надежда Николаевна** — к. м. н. заместитель главного врача по медицинской части (по терапии) Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; тел.: (495) 530-03-95; e-mail: glavcchp@cchp.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8929-3748>)

**Nadezhda N. Vladimirova**, Candidate of Medicine, Deputy Chief Physician for Medical Affairs (Therapy), Federal State Budgetary Institution “Central Clinical Hospital with a Polyclinic”, Presidential Property Management Department of the Russian Federation; tel.: (495) 530-03-95; e-mail: glavcchp@cchp.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8929-3748>)

#### Участие авторов

**Щепихин Е.И.** — постановка проблемы, разработка концепции и методологии исследования, общее руководство всеми этапами проводимого исследования, критический анализ литературы, проведение лабораторных и инструментальных исследований, сбор и обработка статистических данных, интерпретация результатов исследования, написание текста статьи

**Евдокимова С.А.** — утверждение концепции и методологии исследования, редактирование текста рукописи

**Бекетова Т.В.** — участие в разработке концепции и методологии исследования, анализ литературных данных, редактирование и утверждение текста рукописи

**Багдасарян Т.Р.** — сбор и обработка статистических данных, критический анализ рукописи

**Владимирова Н.Н.** — анализ литературных данных, участие в разработке методологии исследования, окончательное утверждение рукописи

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

#### Authors Contribution

**Shchepikhin E.I.** — formulation of the problem, development of the concept and methodology of the study, general management of all stages of the study, critical analysis of the literature, conducting laboratory and instrumental studies, collecting and processing statistical data, interpreting the results of the study, writing the text of the article

**Evdokimova S.A.** — approval of the concept and methodology of the study, editing the text of the manuscript

**Beketova T.V.** — participation in the development of the concept and methodology of the study, analysis of literary data, editing and approval of the text of the manuscript

**Bagdasaryan T.R.** — collection and processing of statistical data, critical analysis of the manuscript

**Vladimirova N.N.** — analysis of the literature data, participation in the development of the methodology of the study, final approval of the manuscript

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.