

СУРФАКТАНТНЫЙ ПРОТЕИН D – БИОМАРКЕР ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

В. В. Мороз, А. М. Голубев, А. Н. Кузовлев,
В. М. Писарев, А. К. Шабанов¹, М. А. Голубев

НИИ общей реаниматологии РАМН им. В. А. Неговского, Москва
¹ НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, Москва

Surfactant Protein D Is a Biomarker of Acute Respiratory Distress Syndrome

V. V. Moroz, A. M. Golubev, A. N. Kuzovlev, V. M. Pisarev, A. K. Shabanov¹, M. A. Golubev

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
¹ N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является одной из основных проблем реаниматологии. Современные технологии позволяют осуществить диагностику ранней стадии ОРДС. В то же время отсутствуют объективные показатели оценки повреждения структур аэрогематического барьера. В этом отношении перспективны биомаркеры. *Цель исследования* – оценить информативность содержания сурфактантного протеина D (SP-D) в плазме крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛ) в качестве кандидатного биомаркера ранней стадии ОРДС. *Материалы и методы.* Многоцентровое обсервационное исследование проведено на клинических базах НИИ общей реаниматологии им. В.А.Неговского РАМН в 2010–2012 гг. В исследование было включено 70 больных в соответствии с критериями включения и исключения, а также 30 здоровых доноров. Диагностика ОРДС и его стадий проводилась по критериям НИИ ОР РАМН. Измерение содержания SP-D в крови и БАЛ выполняли с помощью иммуноферментного метода Human Surfactant Protein D ELISA, RD194059101, BioVendor, США. Статистический анализ полученных данных производился при помощи пакета Statistica 7.0. Для определения чувствительности и специфичности SP-D был проведен ROC-анализ. Достоверным считалось различие при $p < 0,05$. *Результаты.* Содержание SP-D в плазме больных с ОРДС было в течение всех суток исследования (1-е, 3-и, 5-е, 7-е) достоверно выше, чем у больных без ОРДС. Содержание SP-D в плазме больных с первой стадией ОРДС было в течение всех суток исследования достоверно ниже, чем у больных со второй стадией ОРДС. Содержание SP-D в плазме умерших больных с ОРДС было в течение всех суток исследования достоверно выше, чем у выживших больных с ОРДС. Содержание SP-D в первые сутки исследования $\geq 115,8$ нг/мл обладает чувствительностью 82,5% и специфичностью 80,0% в отношении диагностики ОРДС (площадь под кривой 0,87; 95% доверительный интервал 0,778–0,984; $p=0,0026$). Содержание SP-D в первые сутки исследования $\leq 253,0$ нг/мл обладает чувствительностью 84,0% и специфичностью 80,0% в отношении диагностики первой стадии ОРДС (площадь под кривой 0,80; 95% доверительный интервал 0,646–0,911; $p=0,0026$). *Заключение.* Содержание сурфактантного протеина D в плазме крови $\geq 115,8$ нг/мл является чувствительным и специфичным биомаркером ОРДС, содержание сурфактантного протеина D $\leq 253,0$ нг/мл – биомаркером первой стадии острого респираторного дистресс-синдрома. *Ключевые слова:* острый респираторный дистресс-синдром, сурфактантный протеин D, биомаркер, диагностика, сепсис.

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is one of the major problems of reanimatology. Current technologies allow diagnosis of early-stage ARDS. At the same time, no objective parameters for assessing structural damage to the air-blood barrier are available. Biomarkers are promising in this respect. *Objective:* to estimate the informative value of the plasma and bronchoalveolar lavage (BAL) fluid levels of surfactant protein D (SP-D) as a candidate biomarker for early-stage ARDS. *Subjects and methods.* A multicenter observational study was conducted at the Clinics of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology (RIGR), Russian Academy of Medical Sciences (RAMS), in 2010–2012. It enrolled 70 patients in accordance with inclusion and exclusion criteria and 30 healthy donors. ARDS and its stages were diagnosed using the criteria developed by the RIGR, RAMS. Blood and BAL SP-D levels were measured by the enzyme immunoassay Human Surfactant Protein D ELISA, RD194059101, BioVendor, USA. Statistical analysis of the findings was performed using a Statistica 7.0 package. ROC analysis was made to determine the sensitivity and specificity of SP-D. The difference was considered significant at $p < 0.05$. *Results.* During all study days (1, 3, 5, and 7), the plasma SP-D levels were significantly higher in the patients with ARDS than in those without this condition. On the same study days, these were significantly lower in patients with Stage 1 ARDS than in those with its Stage 2. On the same study days, the plasma SP-D content was significantly higher in deceased patients with ARDS than in survivors with this condition. The SP-D level of ≥ 115.8 ng/ml on study day 1 had a sensitivity of 82.5% and a specificity of 80.0% in diagnosing ARDS (area under the curve 0.87; 95% confidence interval 0.778-0.984; $p=0.0026$). That of ≤ 253.0 ng/ml on study day 1 had a sensitivity of 84.0% and a specificity of 80.0% in diagnosing Stage 1 ARDS (area under the curve 0.80; 95% confidence interval 0.646–0.911; $p=0.0026$). *Conclusion.* The plasma SP-D level of ≥ 115.8 ng/ml is a sensitive and specific biomarker of ARDS and that of ≤ 253.0 ng/ml is a biomarker of Stage 1 ARDS. *Key words:* acute respiratory distress syndrome, surfactant protein D, biomarker, diagnosis, sepsis.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Кузовлев Артем Николаевич
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — частое осложнение критических состояний, обусловленное развитием некардиогенного отека лёгких в результате повреждения (дистрофия, некроз, апоптоз) эндотелия, альвеолярного эпителия, их базальных мембран (включая структуры аэрогематического барьера) и повышения проницаемости сосудов гемомикроциркуляции при воздействии экзогенных или эндогенных факторов агрессии [1, 2].

Острый респираторный дистресс-синдром, являясь одной из основных проблем реаниматологии, развивается у больных с различными заболеваниями, пострадавших и раненых, характеризуется высокой летальностью. Тяжелые инфекционные осложнения критических состояний (пневмонии, перитонит и др.) — ведущие причины ОРДС [3, 4].

Научные разработки НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН позволили снизить летальность при ОРДС до 23% благодаря ранней диагностике и своевременному, патогенетически обоснованному лечению первой стадии ОРДС [1–8]. Но методы количественной оценки выраженности некардиогенного отека лёгких (транспульмональная термодилуция) инвазивны, сопряжены с рядом осложнений, их стоимость высока, а оборудование не везде доступно [9]. В то же время отсутствуют объективные критерии оценки повреждения структур аэрогематического барьера (альвеолярного эпителия, эндотелия, базальных мембран) как раннего звена патогенеза ОРДС [5].

Значительным потенциалом в отношении диагностики повреждения структур аэрогематического барьера, оценки эффективности лечения и прогнозирования исходов ОРДС, а также понимания патогенеза ОРДС обладают биомаркеры. Идеальный биомаркер ОРДС должен обладать достаточной чувствительностью и специфичностью; важна также легкость получения материала (кровь или бронхоальвеолярная лаважная жидкость (БАЛ) и точность методики измерения. В настоящее время при ОРДС исследованы цитокины, компоненты системы коагуляции и фибринолиза, ростовые факторы, маркеры повреждения альвеолоцитов. В качестве потенциальных биомаркеров повреждения альвеолоцитов I типа рассматривается RAGE (Receptor for Advanced Glycation End-products), альвеолоцитов II типа — сурфактантные протеины и KL-6 (протеин Кербса ван ден Люнгрена). Тем не менее ни один из описанных биомаркеров пока что не используется в клинике [10].

В НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН в рамках научного проекта по изучению и внедрению в клинику новых биомаркеров тяжелых инфекционных осложнений критических состояний проводится оценка информативности в качестве биомаркеров следующих веществ: сурфактантные протеины A и D (SP-A, SP-D), белок клеток Клара, эластаза нейтрофилов, миелопероксидаза нейтрофилов, матриксная металлопротеиназа; белок, повышающий проницаемость бактериальных клеток и антитела к нему

(Bacterial Permeability Increasing (BPI) protein, anti-BPI). Данная статья описывает результаты исследования SP-D в диагностике ОРДС при тяжелых инфекционных осложнениях критических состояний.

Сурфактант является не только поверхностно-активным веществом в легких, но и важным компонентом иммунной системы легких, участвует в мукоцилиарном клиренсе и обмене жидкости в легких. 10% сурфактанта состоит из сурфактантных протеинов — SP-A, SP-B, SP-C, SP-D. Синтез сурфактантных протеинов происходит в альвеолоцитах II типа, поэтому логично использовать данные вещества в качестве потенциальных биомаркеров повреждения альвеолоцитов, продуцирующих сурфактант [11–12].

Сурфактантные протеины A и D — крупные, гидрофильные гликопротеины из семейства коллектинов, участвующие в неспецифической иммунной защите против бактерий, вирусов и грибов. Эта функция реализуется посредством связывания с патогеном, увеличения проницаемости его оболочек, агглютинацией (в случае вирусов) и последующей нейтрализации макрофагами. SP-A и SP-D участвуют также в регуляции воспаления (ингибируют высвобождение провоспалительных цитокинов) и апоптоза (ускоряют удаление апоптотических телец).

Сурфактантные протеины B и C — более мелкие, гидрофобные гликопротеины, играющие роль в поддержании стабильности альвеол, обмене фосфолипидов, регуляции синтеза сурфактанта. Кроме того, недавно описано семейство PLUNK-протеинов (например, BPI, липополисахарид-связывающий протеин), сходных по своим функциям с сурфактантными протеинами [12–13].

Цель исследования — оценить информативность содержания SP-D в плазме крови и БАЛ в качестве кандидатного биомаркера ОРДС.

Материал и методы

Многоцентровое наблюдательное исследование проведено на клинических базах НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН в 2010–2012 гг. Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации, Национальными стандартами и рекомендациями НИИ ОР РАМН.

Больные были включены в исследование в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения: возраст 30–65 лет; больные с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями, находящиеся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ); показания для инвазивного мониторинга центральной гемодинамики. Больных включали в исследование в день диагностики тяжелого гнойно-септического осложнения и ОРДС (для группы «ОРДС»).

Критерии исключения: тяжесть состояния по АРАСНЕ II > 26 баллов; травматологические больные; тяжелый иммунодефицит; клинически значимая гипопропротеинемия (общий белок < 65 г/л, альбумин < 20 г/л); противопоказания к катетеризации бедренной артерии (тяжелое атеросклеротическое поражение магистральных артерий, гипокоагуляция (АЧТВ > нормы в 2 раза, МНО > 2), тромбоцитопения менее 50×10^9 /л); недостаточность левого желудочка (клинические данные, оценка показателей объемной преднагрузки); беременность; параллельное участие в других клинических исследованиях.

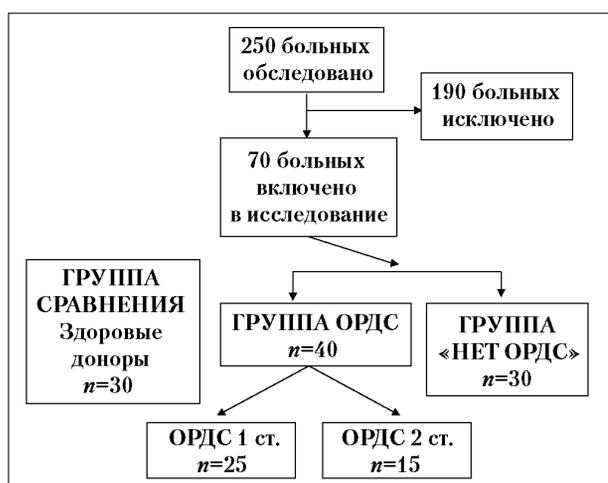


Рис. 1. Схема включения больных в исследование.

В группу сравнения были отобраны практически здоровые доноры, давшие свое согласие на участие в данном исследовании ($n=30$; средний возраст $35,9 \pm 2,7$ лет; 25 мужчин, 5 женщины; не страдающих хроническими заболеваниями органов дыхания и не курящих). В группе сравнения был выполнен однократный забор 8 мл венозной крови для исследования физиологического уровня SP-D.

Распределение больных по группам (рис. 1) производилось в соответствии с диагностическими критериями ОРДС. Диагностика ОРДС и его стадий проводилась в день включения больных в исследование по критериям НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН [1–2]. Диагностика гнойно-септических осложнений (внебольничная пневмония, перитонит) осуществлялась по общепринятым критериям в момент поступления больного в отделение реаниматологии (перевод из других отделений стационара или из других лечебных учреждений). Характеристики больных в исследованных группах представлены в таблице.

Для исследования содержания SP-D производился забор 8 мл венозной крови в стандартные пробирки с этилендиаминтетраацетатом, при включении в исследование, на 3-и, 5-е и 7-е сут. Кровь центрифугировали в течение 10 мин. со скоростью 2000 об/мин. Плазму крови в количестве 3–4 мл отделяли и замораживали в отдельных пробирках без консерванта при температуре -20°C . Образцы БАЛ забирали при выполнении санационной бронхоскопии или при аспирации санационным катетером в стандартные пробирки. Образцы БАЛ в разведении $\times 10$ замораживали при температуре -20°C . Все замороженные образцы хранили не более 20 сут.

Измерение содержания SP-D в образцах крови и БАЛ проводили независимые лаборанты, не владеющие информацией о больных, включенных в исследование. Измерение концентрации SP-D выполняли с помощью иммуноферментного метода Human Surfactant Protein D ELISA, RD194059101, BioVendor, США.

Лечение ОРДС и сепсиса проводили в соответствии с международными, Национальными рекомендациями и научными разработками НИИ ОР РАМН. Респираторную поддержку проводили на аппаратах Puritan Bennett 840 (Puritan-Bennett Corporation, США). Применяли вспомогательные режимы вентиляции SIMV и BiLevel в режиме с контролем по объему или по давлению. У больных с ОРДС респираторную поддержку проводили в соответствии с концепцией безопасной ИВЛ. По показаниям использовали приемы «открытие легких».

Больные всех групп были обследованы по следующему алгоритму (день включения в исследование, 3-и, 5-е и 7-е сут.): оценка по шкале АРАСНЕ II и Mupay, физикальное обследование, оценка газов крови, центральной гемодинамики и легочной волюметрии, общего анализа крови; рентгенография органов грудной клетки.

Анализ газового состава артериальной и смешанной венозной крови осуществляли на Bayer 865 Blood Gas Analyzer (Bayer, Германия). Общий анализ крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе Advia 60 (Bayer, Германия). Параметры центральной гемодинамики и легочной волюметрии измеряли по методике транспульмональной термодилуции с использованием модуля инвазивного мониторинга M1012A#C10 «Pulsion PiCCO Plus» (Pulsion Medical Systems, Германия). Для осуществления инвазивного мониторинга производили пункцию и катетеризацию бедренной артерии (набор Pulsioath PV2015L20 + PCCO Monitoring kit $5\mu\text{V/V/mmHg}$ PV8115). Длительность катетера в бедренной артерии не превышала 10 сут. Промывание артериальной линии проводили периодическими болюсами физиологического раствора с добавлением гепарина 1 ЕД/мл. Перед первой калибровкой измеряли рост и вес больного с помощью кроватных электронных весов (Seca, Vogel & Halke, Германия). В качестве холодового индикатора использовали 15 мл физиологического раствора натрия хлорида $t 0^\circ\text{C}$. При калибровке прибора выполняли три последовательных холодовых термодилуции. Калибровку прибора проводили 2 раза в сут. или чаще при нестабильном состоянии больного. Измеряли следующие параметры: частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление систолическое ($\text{АД}_{\text{сис}}$), артериальное давление диастолическое ($\text{АД}_{\text{диаст}}$), артериальное давление среднее ($\text{АД}_{\text{ср}}$), центральное венозное давление (ЦВД), ударный объем (УО), сердечный выброс (СВ), общее перифериче-

Характеристики групп больных на момент включения в исследование

Показатель	Группа «ОРДС»		Группа «НЕТ ОРДС»
	подгруппа ОРДС 1-я стадия	Подгруппа ОРДС 2-я стадия	
Число больных (n)	25	15	30
Пол (мужчины/женщины) (n)	20/5	12/3	20/10
Средний возраст (лет, $M \pm \sigma$)	$45,7 \pm 5,4$	$50,3 \pm 6,2$	$55,8 \pm 4,7$
Нозологическая структура (n)	ВнеПн 8	ВнеПн 5	ВнеПн 10
	Панкреонекроз 12	Панкреонекроз 6	Панкреонекроз 13
	Перитонит 5	Перитонит 4	Перитонит 7
АРАСНЕ II (баллы, $M \pm \sigma$)	$16,5 \pm 4,2$	$18,5 \pm 3,4$	$12,3 \pm 2,8$ * ($p=0,003$)
SOFA (баллы, $M \pm \sigma$)	$8,4 \pm 2,2$	$9,9 \pm 3,2$	$7,5 \pm 2,4$
Шкала Mupay (баллы, $M \pm \sigma$)	$1,54 \pm 0,65$ ** ($p=0,004$)	$2,78 \pm 1,55$	$0,68 \pm 0,32$ * ($p=0,002$)
Длительность пребывания в отделении реаниматологии, сутки	$27,2 \pm 3,2$	$25,4 \pm 3,6$	$20,6 \pm 3,4$
Летальность ($n, \%$)	6 (24)	4 (26)	8 (26)

Примечание. ВнеПн — внебольничная пневмония. Перитонит развивался у онкологических больных (рак пищевода, рак желудка, рак ободочной кишки) в послеоперационном периоде. * — достоверность различий между группами (Newman-Keuls тест); ** — достоверность различий между подгруппами (Newman-Keuls тест).

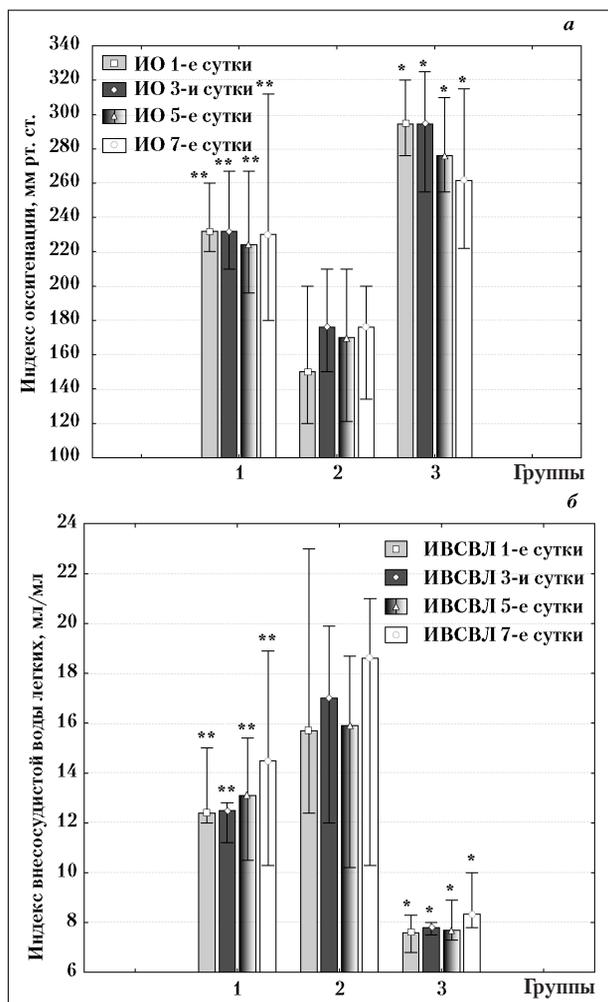


Рис. 2. Динамика индекса оксигенации (а) и индекса внесосудистой воды легких (б) в группах больных.

Примечание. Группы больных 1 – ОРДС 1-я стадия; 2 – ОРДС 2-я стадия; 3 – НЕТ ОРДС. * – достоверность различий между группами «НЕТ ОРДС» и «ОРДС» (Newman-Keuls тест, $p < 0,05$). ** – достоверность различий между подгруппами «ОРДС 1 ст.» и «ОРДС 2 ст.» (Newman-Keuls тест, $p < 0,05$). Данные представлены в виде медианы \pm 25–75 перцентилей (25–75 IQR). ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды легких; ИО – индекс оксигенации.

ское сосудистое сопротивление (ОПСС), глобальный конечно-диастолический объем (ГКДО), внутригрудной объем крови (ВГОК), внесосудистая вода легких (ВСВЛ) и соответствующие индексированные показатели, индекс проницаемости легочных сосудов (ИПЛС).

Статистический анализ полученных данных производили при помощи пакета Statistica 7.0. Использовали общепринятые математико-статистические методы расчета основных характеристик выборочных распределений: параметрические методы статистического анализа (Newman-Keuls тест), данные были представлены в виде медианы \pm 25–75 перцентилей (25–75 IQR). Для определения чувствительности и специфичности кандидатного биомаркера был проведен ROC-анализ. Достоверным считалось различие при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам анализа основных клинико-лабораторным признакам достоверных различий между

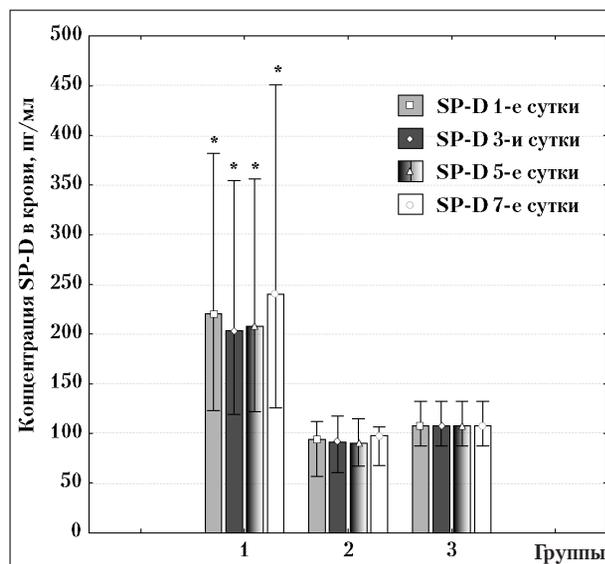


Рис. 3. Динамика SP-D в плазме больных с ОРДС (1) и без ОРДС (2), доноры (3).

Примечание. * – достоверность различий между группами (Newman-Keuls тест, $p < 0,05$). Данные представлены в виде медианы \pm 25–75 перцентилей (25–75 IQR). Здесь и на рис. 4–6: SP-D – сурфактантный протеин D.

группами выявлено не было, за исключением ожидаемых различий по индексу оксигенации (ИО, рис. 2, а) и ИВСВЛ (рис. 2, б).

Содержание SP-D у здоровых доноров. Медиана SP-D в плазме здоровых доноров составила 260,8 нг/мл (25–75 IQR 110,0–254,5 нг/мл). Содержание SP-D в плазме здоровых доноров отражает, вероятно, физиологический процесс проникновения данного вещества в кровь через аэрогематический барьер.

Содержание SP-D у больных с ОРДС. Содержание SP-D в плазме больных с ОРДС была в течение всех суток исследования достоверно выше, чем у больных без ОРДС, и выше, чем у здоровых доноров. Содержание SP-D у больных без ОРДС было несколько ниже, чем у здоровых доноров, но данные различия не достигали статистической достоверности (рис. 3). У больных с ОРДС были выявлены сильные отрицательные корреляции между содержанием SP-D в плазме и ИО в 1-е и 3-и сут. ($r -0,62, -0,61$ соответственно, $p < 0,05$). Также сильные отрицательные корреляции были выявлены между содержанием SP-D в плазме в 1-е сут. и ИО в 3-и и 5-е сут. ($r -0,47, -0,53$ соответственно, $p < 0,05$), содержанием SP-D в плазме в 3-и сут. и ИО в 5-е сут. ($r -0,64, p < 0,05$). Сильные положительные корреляции были выявлены между содержанием SP-D в плазме в 1-е сут. и ИО в 1-е и 3-и сут. ($r +0,66, +0,60$ соответственно, $p < 0,05$). Результаты корреляционного анализа доказывают связь содержания SP-D и развития ОРДС.

Содержание SP-D в БАЛ проанализировали у 15 больных с ОРДС, у которых по техническим причинам оказалось возможным выполнить забор БАЛ. Концентрацию SP-D в БАЛ у этих больных сравнили с концен-

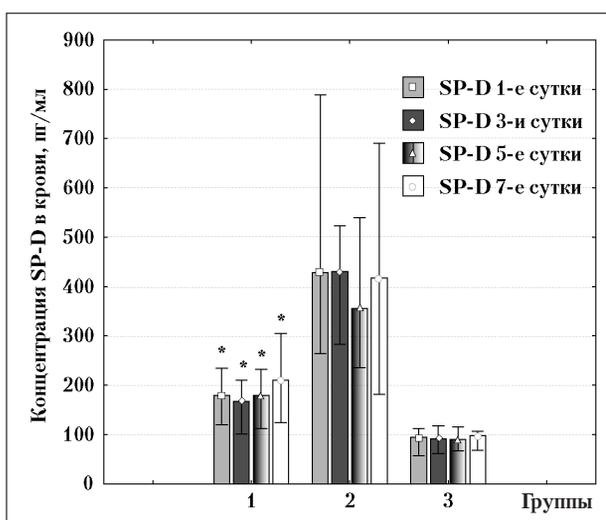


Рис. 4. Динамика SP-D в плазме больных с ОРДС первой (1) и второй (2) стадии, НЕТ ОРДС (3).

Примечание. * – достоверность различий между группами «ОРДС 1 ст.» и «ОРДС 2 ст.» и «ОРДС» и здоровые доноры (Newman-Keuls тест, $p < 0,05$). Данные представлены в виде медианы \pm 25–75 перцентилей (25–75 IQR).

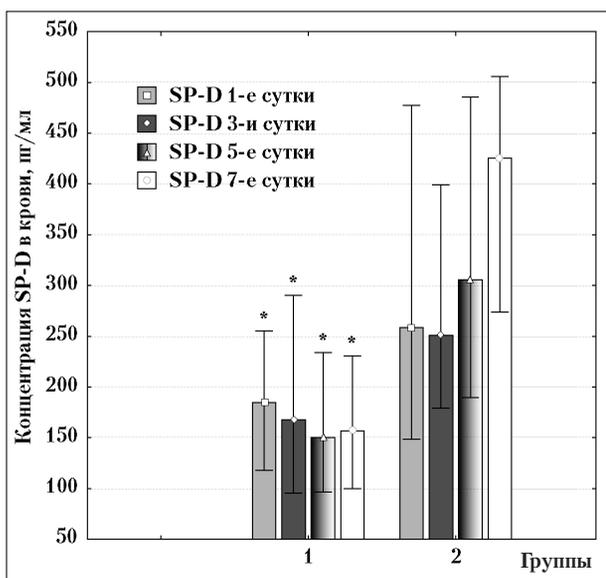


Рис. 5. Динамика концентрации SP-D у умерших (1) и выживших (2) больных с ОРДС.

Примечание. * – достоверность различий между группами (Newman-Keuls тест, $p < 0,05$). Данные представлены в виде медианы \pm 25–75 перцентилей (25–75 IQR).

трацией SP-D в плазме в те же сутки исследования (первые и третьи). Учитывая малую выборку, статистических различий получено не было, но была отмечена характерная тенденция к значительно более низкому содержанию SP-D в БАЛ по сравнению с содержанием в плазме крови. Содержание SP-D в первые сутки исследования: БАЛ 8,7 нг/мл (25–75 IQR 3,5–15,0 нг/мл), плазма 277,1 нг/мл (25–75 IQR 107,5–490,1 нг/мл). Содержание SP-D в третьи сутки исследования: БАЛ 5,0 нг/мл (25–75 IQR 4,3–6,0 нг/мл), плазма 211,6 нг/мл (25–75 IQR 99,2–210,0 нг/мл).

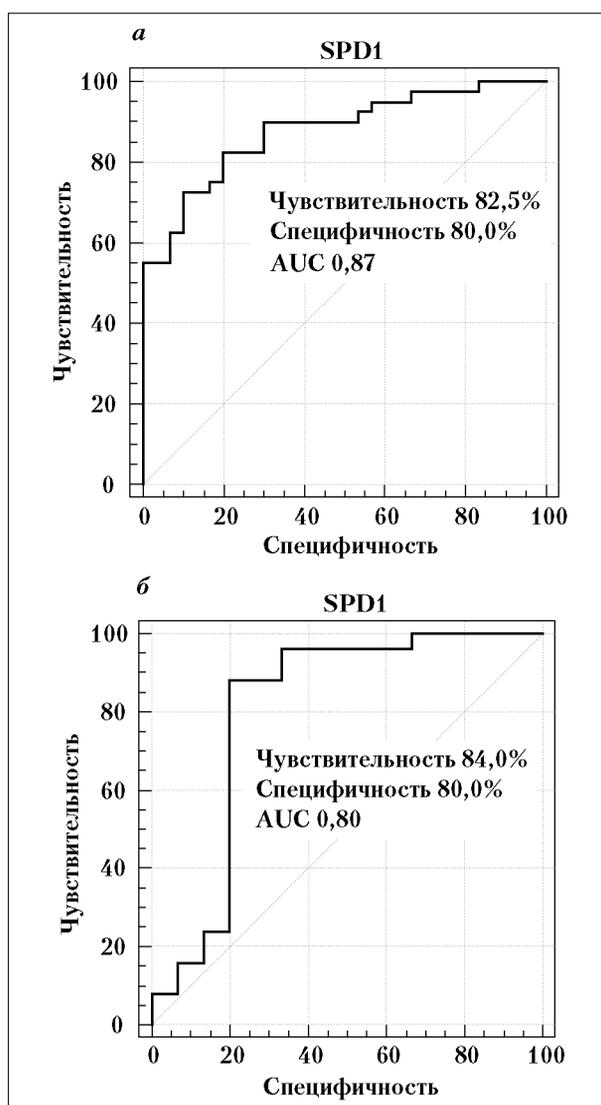


Рис. 6. Чувствительность и специфичность SP-D в первые сутки исследования для диагностики ОРДС (а); чувствительность и специфичность SP-D в первые сутки исследования в отношении диагностики первой стадии ОРДС (б).

В ряде исследований показано, что при ОРДС содержание SP-D повышается в плазме и понижается в БАЛ, что коррелирует с большей продолжительностью ИВЛ и неблагоприятным исходом [11]. При ОРДС повышение SP-D в плазме обусловлено двумя причинами:

1. Повреждением структур аэрогематического барьера с повышением его проницаемости для SP-D;
2. Пролиферацией альвеолоцитов II типа и увеличением синтеза SP-D (5–7-е сут. ОРДС).

Вероятно, что содержание SP-D в плазме крови отражает степень повреждения клеток альвеолярного эпителия II типа и повышения проницаемости аэрогематического барьера при ОРДС. Поэтому содержание SP-D в плазме значительно выше у больных с ОРДС, чем у больных без ОРДС, и выше на второй стадии ОРДС, когда степень повреждения структур аэрогематического барьера больше. В экспериментальных исследованиях показана также вероятность повышения содержания SP-D в плазме при гиперплазии альвеолоцитов II типа, что, по

данным ряда исследований, отмечается при ОРДС. Увеличение синтеза SP-D является, вероятно, реакцией иммунной системы легких на повреждение. Учитывая сроки забора материала в нашем исследовании, повышение содержания SP-D связано, вероятно, с повреждением альвеолоцитов II типа [14–15].

Содержание SP-D в зависимости от стадии ОРДС.

Содержание SP-D в плазме больных с первой стадией ОРДС было в течение всех суток исследования достоверно ниже, чем у больных со второй стадией ОРДС (рис. 4).

В доступных нам в литературе исследованиях не проводился анализ динамики SP-D в крови больных с ранними, доклиническими стадиями ОРДС, диагностируемыми на основании оценки степени выраженности некардиогенного отека легких. Имеются только данные о корреляции степени тяжести ОРДС и концентрации сурфактантных протеинов в БАЛ – развитие ОРДС сопровождается снижением их концентрации в БАЛ, которое более выражено в подгруппе умерших больных [16–18]. Сурфактантный протеин D обладает преимуществом перед другими веществами именно как биомаркер ранней стадии ОРДС: по сравнению с белком клеток Клара это более крупная молекула, которая будет проникать в кровь на более поздних стадиях ОРДС, когда повреждение аэрогематического барьера больше и проницаемость выше [16–19].

Содержание SP-D и летальность больных. Содержание SP-D в плазме умерших больных с ОРДС была в течение всех суток исследования достоверно выше, чем у выживших больных с ОРДС (рис. 5). Учитывая биологическую функцию альвеолоцитов II типа и SP-D, связь их динамики и исходов лечения логична [14–16].

ROC-анализ. В результате проведенного ROC-анализа получены данные о высокой диагностической

информативности концентрации SP-D в плазме крови в отношении диагностики ОРДС и его стадий.

Содержание SP-D в первые сутки исследования $\geq 115,8$ нг/мл обладает чувствительностью 82,5% и специфичностью 80,0% в отношении диагностики ОРДС (площадь под кривой 0,87; 95% доверительный интервал 0,778–0,984; $p=0,0026$). Прогностическая ценность положительного результата данного теста составила 84,6%, отрицательного результата – 77,4% (рис. 6, а).

Содержание SP-D в первые сутки исследования $\leq 253,0$ нг/мл обладает чувствительностью 84,0% и специфичностью 80,0 в отношении диагностики первой стадии ОРДС (площадь под кривой 0,80; 95% доверительный интервал 0,646–0,911; $p=0,0026$). Прогностическая ценность положительного результата данного теста составила 87,0%, отрицательного результата – 82,5% (рис. 6, б). Для получения более достоверных результатов необходимо продолжение исследований на большей выборке больных.

Выводы

Содержание сурфактантного протеина D в плазме крови информативно для диагностики ОРДС и его первой стадии у больных с тяжелыми инфекционными осложнениями критических состояний. Содержание сурфактантного протеина D в плазме крови $\geq 115,8$ нг/мл является чувствительным и специфичным биомаркером ОРДС, содержание сурфактантного протеина D $\leq 253,0$ нг/мл – биомаркером первой стадии ОРДС. Оценка содержания сурфактантного протеина D в плазме крови открывает возможности для более обоснованного использования инвазивных методик у данной категории больных.

Литература

1. Мороз В.В., Голубев А.М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (5–6): 7–9.
2. Мороз В.В., Голубев А.М. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (4): 5–7.
3. Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Булатов Н.Н., Смеляя Т.В. Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (3): 5–13.
4. Власенко А.В., Голубев А.М., Мороз В.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г. Дифференцированное лечение острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (4): 5–14.
5. Голубев А.М., Мороз В.В., Сундуков Д.В. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 13–22.
6. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г., Смеляя Т.В. Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 5–12.
7. Марченков Ю.В., Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н. Эволюция диагностики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома на основе новейших медицинских технологий. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 22–30.
8. Голубев А.М., Антошина Е.М., Марченков Ю.В., Мороз В.В., Кузовлев А.Н., Сундуков Д.В. Морфологические изменения легких при закрытой травме груди (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 11–14.
9. Кузьков В.В., Киров М.Ю. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. Архангельск: Правда Севера; 2008.

10. Proudfoot A., Hind M., Griffiths M. Biomarkers of acute lung injury: worth their salt? *BMC Med*. 2011; 9: 132.
11. Грүнни М. Патофизиология легких. М.: БИНОМ; 2001.
12. Ware L.B., Koyama T., Billheimer D.D., Wu W., Bernard G.R., Thompson B.T., Brower R.G., Standiford T.J., Martin T.R., Matthay M.A.; NHLBI ARDS Clinical Trials Network. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. *Chest*. 2010; 137 (2): 288–296.
13. Galsler J., Mallampalli R. Surfactants and its role in the pathology of pulmonary infection. *Microbes Infect*. 2012; 14 (1): 17–25.
14. Determann R., Royakkers A., Huitsma J., Zhang H., Slutsky A., Ramieri V., Schultz M. Plasma levels of surfactant protein D and KL-6 for evaluation of lung injury in critically ill mechanically ventilated patients. *BMC Pulm. Med*. 2010; 10 (6): 6–15.
15. Eisner M.D., Parsons P., Matthay M.A., Ware L., Greene K.; Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax*. 2003; 58 (11): 983–988.
16. Greene K.E., Wright J.R., Steinberg K.P., Ruzinski J.T., Caldwell E., Wong W.B., Hull W., Whitsett J.A., Akino T., Kuroki Y., Nagae H., Hudson L.D., Martin T.R. Serial changes of surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 160 (6): 1843–1850.
17. Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2000; 342 (18): 1334–1349.
18. Doyle I., Bersten A., Nicholas T. Surfactant proteins A and B are elevated in plasma of patients with acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1997; 156 (4 Pt 1): 1217–1229.
19. Cross L.J., Matthay M.A. Biomarkers of acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury. *Crit. Care Clin*. 2011; 27 (2): 355–377.

References

1. Moroz V.V., Golubev A.M. Klassifikatsiya ostrogo respiratornogo distress-sindroma. [Classification of acute respiratory distress syndrome]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007; 3 (5–6): 7–9. [In Russ.]
2. Moroz V.V., Golubev A.M. Printsipy diagnostiki rannikh proyavlenii ostrogo povrezhdeniya legkikh. [Principles in the diagnosis of early manifestations of acute lung injury]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2006; 2 (4): 5–7. [In Russ.]
3. Moroz V.V., Vlasenko A.V., Golubev A.M., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G., Bulatov N.N., Smelaya T.V. Patogenez i differentsialnaya diagnostika ostrogo respiratornogo distress-sindroma, obuslovlennogo pryamymi i nepryamymi etiologicheskimi faktorami. [Pathogenesis and differential diagnosis of acute respiratory distress syndrome caused by direct and indirect etiological factors]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (3): 5–13. [In Russ.]
4. Vlasenko A.V., Golubev A.M., Moroz V.V., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G. Differentsirovannoe lechenie ostrogo respiratornogo distress-sindroma. [Differentiated treatment for acute respiratory distress syndrome]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (4): 5–14. [In Russ.]
5. Golubev A.M., Moroz V.V., Sundukov D.V. Patogenez ostrogo respiratornogo distress-sindroma. [Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 13–22. [In Russ.]
6. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Poloznikov S.G., Smelaya T.V. Diagnostika ostrogo respiratornogo distress-sindroma pri nozokomialnoi pnevmonii. [Diagnosis of acute respiratory distress syndrome in nosocomial pneumonia]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 5 (6): 5–12. [In Russ.]
7. Marchenkov Yu.V., Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N. Evolyutsiya diagnostiki i lecheniya ostrogo respiratornogo distress-sindroma na osnove noveishikh meditsinskikh tekhnologii. [Evolution of the diagnosis and treatment of acute respiratory distress syndrome on the basis of up-to-date medical technologies]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 22–30. [In Russ.]
8. Golubev A.M., Antoshina E.M., Marchenkov Yu.V., Moroz V.V., Kuzovlev A.N., Sundukov D.V. Morfologicheskie izmeneniya legkikh pri zakrytoi travme grudi (eksperimentalnoe issledovanie). [Lung morphological changes in closed chest injury (an experimental study)]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (2): 11–14. [In Russ.]
9. Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. Invazivnyi monitoring gemodinamiki v intensivnoi terapii i anesteziologii. [Invasive hemodynamic monitoring in intensive care and anesthesiology]. *Arkhangelsk: Pravda Severa*; 2008. [In Russ.]
10. Proudfoot A., Hind M., Griffiths M. Biomarkers of acute lung injury: worth their salt? *BMC Med*. 2011; 9: 132.
11. Grippi M. Patofiziologiya legkikh. [Pathophysiology of the lung]. Moscow: BINOM; 2001. [In Russ.]
12. Ware L.B., Koyama T., Billheimer D.D., Wu W., Bernard G.R., Thompson B.T., Brower R.G., Standiford T.J., Martin T.R., Matthay M.A.; NHLBI ARDS Clinical Trials Network. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. *Chest*. 2010; 137 (2): 288–296.
13. Galsler J., Mallampalli R. Surfactants and its role in the pathology of pulmonary infection. *Microbes Infect*. 2012; 14 (1): 17–25.
14. Determann R., Royakkers A., Haitsma J., Zhang H., Slutsky A., Ranieri V., Schultz M. Plasma levels of surfactant protein D and KL-6 for evaluation of lung injury in critically ill mechanically ventilated patients. *BMC Pulm. Med*. 2010; 10 (6): 6–15.
15. Eisner M.D., Parsons P., Matthay M.A., Ware L., Greene K.; Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax*. 2003; 58 (11): 983–988.
16. Greene K.E., Wright J.R., Steinberg K.P., Ruzinski J.T., Caldwell E., Wong W.B., Hull W., Whitsett J.A., Akino T., Kuroki Y., Nagae H., Hudson L.D., Martin T.R. Serial changes of surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 160 (6): 1843–1850.
17. Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2000; 342 (18): 1334–1349.
18. Doyle I., Bersten A., Nicholas T. Surfactant proteins A and B are elevated in plasma of patients with acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1997; 156 (4 Pt 1): 1217–1229.
19. Cross L.J., Matthay M.A. Biomarkers of acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury. *Crit. Care Clin*. 2011; 27 (2): 355–377.

Поступила 01.01.12