

НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КАНДИДАТНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

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

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва, Россия
107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

New Diagnostic Candidate Molecular Biomarkers of Acute Respiratory Distress Syndrome

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

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia;
25, Petrovka St., Build. 2, Moscow 107031

Редакционная статья посвящена разработке алгоритма диагностики и прогноза течения острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС), основанного на использовании данных, полученных в НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского в 2012–2014 гг. Представлены современные подходы к диагностике и лечению ОРДС. Приведены собственные данные и данные зарубежной литературы последних лет, свидетельствующие о потенциале количественного определения сурфактантных белков SP-A и SP-D, продуцируемых клетками дыхательного эпителия, для раннего диагноза и прогноза течения ОРДС. Предложен новый алгоритм ранней диагностики и прогноза развития ОРДС, основанный на использовании поэтапного определения количественного содержания SP-A и SP-D в плазме больных при критических состояниях. Циркулирующие молекулы SP-A и SP-D рассматриваются в качестве кандидатных биомаркеров, имеющих существенную ценность для создания мультипараметрической панели биомаркеров для диагноза и прогноза ОРДС как жизнеугрожающего критического состояния.

Editorial dedicated to the development of the algorithm of diagnosis and prognosis of acute respiratory distress syndrome (ARDS), based on the use of recent data (2012–2014) from the V. A. Negovsky Institute of General reanimatology. Modern approaches to the diagnosis and treatment of ARDS are discussed. Available modern data including results of own recent investigation have clearly demonstrated the potential of quantifying surfactant proteins SP-A and SP-D, which produced by cells of the respiratory epithelium, for the early diagnosis and prognosis of ARDS. A new algorithm for diagnosis and prognosis of ARDS based on a sequential quantification of SP-A and SP-D molecules in the plasma of patients in critical conditions is suggested. Circulating SP-A and SP-D are considered as valuable candidate biomarkers for developing multiparametric panel of biomarkers for diagnosis and prognosis of ARDS in patients with life-threatening critical illness.

DOI: 10.15360/1813-9779.2014.10.4.6-10

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — частое осложнение критических состояний, обусловленное развитием некардиогенного отека легких 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. С учетом общности этиологии, факторов риска и патогенеза острое повреждение легких следует рассматривать как первую и обратимую стадию ОРДС [1–3].

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a prevalent complication of critical illness caused by a damage (dystrophy, necrosis, apoptosis) of the vascular endothelium, alveolar epithelium and their basal membranes (including structures of arohematic barrier). This damage is caused by exogenous or endogenous factors and leads to an increase of vascular permeability and development of noncardogenic pulmonary edema. Taking into account the similarity of etiology, risk factors and pathogenesis, the acute lung injury is currently considered as a first and reversible stage of ARDS [1–3].

Адрес для корреспонденции:

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

Correspondence to:

Kuzovlev Artem Nikolaevich
E-mail: artem_kuzovlev@mail.ru

Таблица 1. Критерии диагностики ранней стадии острого повреждения легких (ОРДС)
Table 1. Diagnostic criteria of early stage of acute lung injury (ARDS)

Risk factors for ARDS +

1. Acute onset (within 72 hrs.)
2. Pulmonary edema: extravascular lung water index > 7 ml/kg
3. Hypoxemia: P/F ratio \leq 300 mmHg
4. No signs of left-ventricular insufficiency (clinical and instrumental data)

Note (примечание). Risk factors for ARDS + — факторы риска развития ОРДС +; Acute onset (within 72 hrs.) — острое начало (в пределах 72 ч); Pulmonary edema: extravascular lung water index > 7 ml/kg — отек легких: индекс внесосудистой воды легких > 7 мл/кг; Hypoxemia: P/F ratio \leq 300 mmHg — гипоксемия: индекс оксигенации \leq 300 мм рт. ст.; No signs of left-ventricular insufficiency (clinical and instrumental data) — отсутствие признаков недостаточности левого желудочка (клинические или инструментальные данные). P/F ratio — отношение концентрации кислорода артериальной крови к фракции вдыхаемого кислорода. «+» — наличие ОРДС.

Таблица 2. Дифференцированное лечение острого респираторного дистресс-синдрома
Table 2. Differentiated treatment of acute lung injury (ARDS)

Stage I — ARDS

- Perftoran
- corticosteroids
- restrictive fluid strategy, diuretics
- N-acetylcysteine
- surfactants
- non-invasive ventilation
- extracorporeal detoxication

Stage II — ARDS

- invasive mechanical ventilation (protective ventilation)
- recruitment maneuvers
- prone-positioning
- combination with non-ventilatory and pharmacological treatment methods

Stage III — ARDS

- same + treatment of septic complications and multiorgan deficiency syndrome

Note (примечание). Stage — стадия; acute lung injury (ARDS) — острое повреждение легких (ОРДС); Perftoran — перфторан; Corticosteroids — кортикостероиды; restrictive fluid strategy, diuretics — ограничение инфузий/трансфузий, диуретики; N-acetylcysteine — N-ацетилцистеин; Surfactants — препараты сурфактантов; non-invasive ventilation — неинвазивная респираторная поддержка; extracorporeal detoxication — экстракорпоральные методы детоксикации; invasive mechanical ventilation (protective ventilation) — инвазивная респираторная поддержка («безопасная» ИВЛ); recruitment maneuvers — прием «открытие легких»; prone-positioning — искусственная вентиляция легких в положении на животе (прон-позиции); combination with non-ventilatory and pharmacological treatment methods — комбинация с нереспираторными и фармакологическими методами; same + treatment of septic complications and multiorgan deficiency syndrome — то же + лечение гнойно-септических осложнений и полиорганной недостаточности.

В НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН на основании научных исследований разработан алгоритм дифференциальной диагностики и дифференцированного лечения ОРДС (табл. 1, 2) [1–3].

Своевременное лечение при ранней стадии ОРДС позволяет снизить летальность до 23%. Тем не менее даже наиболее современные диагностические критерии ОРДС, основанные на ранней количественной оценке некардиогенного отека легких, остаются ретроспективными, поскольку не дают возможности выявления пускового элемента патогенеза ОРДС — повреждения структур аэрогематического барьера (альвеолярного эпителия, эндотелия, базальных мембран). Актуальной остается проблема диагностики ранней стадии ОРДС на основании выявления маркеров повреждения структур аэрогематического барьера, а также выработка критериев прогнозирования развития и исходов ОРДС, что необходимо для выбора тактики лечения [3–6].

Значительным потенциалом в отношении выявления повреждения структур аэрогематического барье-

The research project performed at the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology resulted in developing the algorithm of differential diagnosis and treatment of ARDS (Table 1, 2) [1–3].

Prompt treatment of the early stage of ARDS makes it possible to decrease the mortality down to 23%. Nevertheless, even the most modern ARDS diagnostic criteria including estimation of extravascular lung water index are retrospective because they do not provide a possibility to detect the key element of ARDS pathogenesis — damage of the structures of arohematic barrier (alveolar epithelium, endothelium and basal membranes). Diagnosis of early stage of ARDS using molecular biomarkers of arohematic barrier damage and development of criteria of ARDS development and outcomes prediction is of great significance because it affects ARDS treatment [3–6].

Molecular biomarkers present a great potential in the field of detection of arohematic barrier damage, estimation of ARDS treatment efficacy and prediction of outcomes. An «ideal» biomarker must be an element of ARDS pathogenesis, show sufficient sensitivity and

ра, оценки эффективности лечения и прогнозирования исходов ОРДС, а также понимания патогенеза ОРДС обладают молекулярные биомаркеры. Идеальный биомаркер должен быть элементом патогенеза ОРДС, обладать достаточной чувствительностью и специфичностью; важна также легкость забора материала и точность методики измерения [7–10].

На сегодняшний день определен ряд потенциальных биомаркеров ОРДС — провоспалительные 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 Керкса ван ден Лунгена) [7–11]. По данным ряда исследований, содержание в крови провоспалительных биомаркеров — молекулы межклеточной адгезии 1 типа, интерлейкинов 1, 6 и 8 коррелирует с большей продолжительностью искусственной вентиляции легких и неблагоприятным прогнозом при ОРДС, а на фоне лечения ОРДС содержание данных белков в крови снижается [7–11]. Тем не менее ни один из провоспалительных биомаркеров не используется в клинике, т.к. не является специфичным для поражения структур аэрогематического барьера.

В результате проведенного на клинических базах НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского в 2010–2014 гг. многоцентрового обсервационного исследования у больных с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями были выявлены кандидатные молекулярные биомаркеры ОРДС. Было показано, что сурфактантные протеины А и D (SP-A и SP-D) информативны как кандидатные молекулярные биомаркеры повреждения альвеолоцитов II типа при ОРДС [12, 13]. Это соответствует ранее полученным данным других исследователей, показавших, что содержание SP-D в крови больных с ОРДС увеличено по сравнению с содержанием SP-D у больных с кардиогенным отеком легких [14]. В другом исследовании высокая концентрация SP-D в плазме ассоциировалась с неблагоприятным исходом ОРДС в течение последующих 6 месяцев и уменьшением количества дней на ИВЛ и признаков полиорганной недостаточности [15]. Недавнее исследование Ware и соавт. [16] подтвердило обнаруженную диагностическую ценность количественного определения SP-D в плазме, выявленное нами ранее [12], и обосновало его использование в качестве компонента системы биомаркеров для своевременной диагностики ОРДС. Вместе с тем практических рекомендаций по применению количественного определения обоих легочных сурфактантов — А и D в клинической практике предложено не было.

Опубликованные нами ранее исследования [12–13] свидетельствуют о том, что:

1. Сурфактантный протеин D информативен для диагностики ОРДС — содержание SP-D в день диагно-

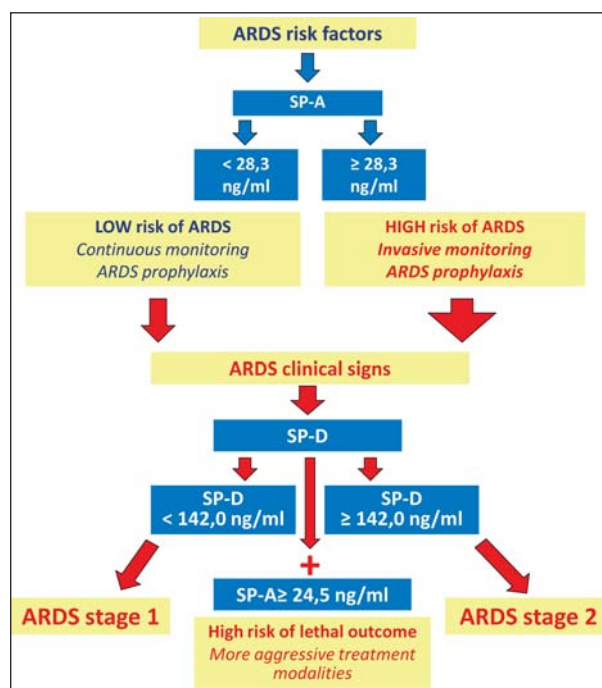


Рис. 1. Алгоритм диагностики, прогнозирования исходов и лечения ОРДС с использованием кандидатных молекулярных биомаркеров.

Fig. 1. Algorithm of diagnosis, prediction of outcomes and treatment of ARDS using the candidate molecular biomarkers.

Note (примечание): ARDS — acute lung injury; ARDS risk factors — факторы риска ОРДС; LOW risk of ARDS — НИЗКИЙ риск развития ОРДС; HIGH risk of ARDS — ВЫСОКИЙ риск развития ОРДС; Continuous monitoring ARDS, prophylaxis — динамический мониторинг, профилактика ОРДС; Invasive monitoring ARDS prophylaxis — расширенный мониторинг профилактики ОРДС; ARDS clinical signs — Клинические признаки ОРДС; ARDS stage 1 — ОРДС 1 стадия; ARDS stage 2 — ОРДС 2 стадия; High risk of lethal outcome — Риск летального исхода ОРДС; More aggressive treatment modalities — более агрессивные методы лечения. SP — surfactant protein (сурфактантный белок). SP-A — сурфактантный протеин А; SP-D — сурфактантный протеин D.

specificity; be easily withdrawn from the biological material and detected [7–10].

Currently several potential ARDS molecular biomarkers are discussed — proinflammatory cytokines, coagulation and fibrinolysis systems components, growth factors, alveolocytes damage markers. RAGE (Receptor for Advanced Glycation End-products) is supposed to present the damage signaling molecules to alveolocytes type I; surfactant proteins and KL-6 (Krebs von den Lungen-6) serve as dsmsge-induced signaling ligands for alveolocytes type II [7–11]. Several investigations showed that plasma content of intercellular adhesion molecule type I, interleukins 1, 6, 8 correlate with a prolonged duration of mechanical ventilation and mortality in ARDS patients, and treatment of ARDS decreases the plasma content of these molecules [7–11]. None of these markers, however, are used in clinics because they are non-specific for the damage of aerohemetic barrier.

Clinical multicenter observation study at the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology in 2010–2014 in septic patients revealed new candidate molecular biomarkers of ARDS. It was shown that surfactant pro-

стики ОРДС $\leq 142,01$ нг/мл обладает чувствительностью 75,0% и специфичностью 60,9% в отношении диагностики первой стадии ОРДС [12].

2. Сурфактантный протеин А информативен для прогнозирования развития ОРДС и прогнозирования летального исхода при ОРДС — содержание SP-A в день диагностики ОРДС $\geq 24,5$ нг/мл обладает чувствительностью 85,2% и специфичностью 57,1% в отношении прогнозирования летального исхода у больных ОРДС; однако, содержание SP-A в день диагностики ОРДС $\geq 28,3$ нг/мл обладает чувствительностью 70,0% и специфичностью 100,0% в отношении прогнозирования развития ОРДС на 4–5-е сут. госпитализации в отделение реаниматологии [13].

Полученные результаты позволили предложить новый алгоритм диагностики, прогнозирования исходов и лечения ОРДС с использованием полученных данных (рисунок). При наличии у больного в критическом состоянии факторов риска развития ОРДС, когда еще нет клинических признаков ОРДС, необходимо оценить содержание в плазме сурфактантного протеина А. Очевидно, что методы профилактики развития ОРДС (лечение основного заболевания или травмы, искусственная вентиляция легких с безопасными параметрами, ограничение инфузий и трансфузий, диуретики) будут использованы вне зависимости от степени риска развития ОРДС. Однако, содержание в плазме SP-A позволяет выделить группу больных с высоким риском развития ОРДС. В данной категории больных целесообразно применять более расширенный и дорогостоящий инвазивный мониторинг центральной гемодинамики и индекса внесосудистой воды легких методом транспульмональной термодилуции.

При развитии ОРДС (клинические критерии — табл. 1) необходимо количественно измерить содержание в плазме SP-A и SP-D. Оценка содержания в плазме SP-D позволяет подтвердить диагноз ОРДС и дифференцировать стадии синдрома, что принципиально важно для выбора тактики лечения (табл. 2). При этом целесообразно повторно оценить содержание в плазме SP-A, что позволит выделить группу больных ОРДС с повышенным риском летального исхода и обосновать применение у них более агрессивных методов лечения (например, экстракорпоральная мембранная оксигенация).

Применение в клинической практике данных молекулярных биомаркеров позволит валидировать их использование для улучшения результатов диагностики и лечения ОРДС.

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. (ред.) Острый респираторный дистресс-синдром: классификация, диагностика, дифференцированное лечение. Учебно-методическое пособие. М.: НИИОР РАМН; 2013: 99.

teins A and D (SP-A and SP-D) are sensitive and specific molecular biomarkers of alveolocytes type II damage in ARDS [12, 13]. This correlates with the data of other investigators, who showed that plasma SP-D in ARDS patients was elevated in comparison to patients with cardiogenic pulmonary edema [14]. Other researchers demonstrated association between high plasma SP-D and unfavourable outcome in ARDS patients [15]. Ware et al. [16] confirmed the clinical utility of plasma SP-D in ARDS diagnosis which we proved in our research [12], and described its utilization as a component of biomarkers panel. Nevertheless there are currently no clinical guidelines available for SP-A and SP-D use.

Our previously published results [12, 13] confirm that:

1. Surfactant protein D is a diagnostic candidate molecular biomarker of ARDS — plasma SP-D on the day of ARDS diagnosis $\leq 142,01$ ng/ml provides a sensitivity of 75,0% and specificity of 60,9% for the diagnosis of a 1st stage of ARDS [12].

2. Surfactant protein A is a prognostic candidate molecular biomarker of ARDS development and mortality in ARDS patients — concentration of plasma SP-A on the day of ARDS diagnosis $\geq 24,5$ ng/ml provides a sensitivity of 85,2% and specificity of 57,1% for the prediction of mortality in ARDS patients. Plasma SP-A on the day of ARDS diagnosis $\geq 28,3$ ng/ml provides a sensitivity of 70,0% and specificity of 100% for the prediction of ARDS development within 4–5 days of intensive care unit stay [13].

The results of the current investigation made it possible to propose an algorithm of ARDS diagnosis, prediction of outcomes and treatment using new molecular biomarkers (Fig. 1). Plasma SP-A must be measured in patients with ARDS risk factors and t no clinically evident ARDS. Prophylaxis of ARDS (treatment of the background disease, restrictive fluid administration, diuretics) will be used in any critically ill patient. Plasma SP-A reflects the high risk of ARDS development. More invasive and expensive monitoring of central hemodynamics and extravascular water index (e.g. transpulmonary thermodilution) can be used in this groups of patients.

When ARDS develops (clinical criteria — Table 1) clinician should measure the plasma content of SP-A and SP-D. Measurement of plasma SP-D adds information to the diagnosis of ARDS and its stages, which is crucial for a treatment (Table 2). It is also necessary to simultaneously measure plasma SP-A, which reflects prediction of mortality in ARDS patients, when the clinician can use more aggressive treatment methods.

Use of these candidate molecular biomarkers in clinical practice will make it possible to validate the results of our investigations and improve the ARDS diagnosis and treatment.

References

1. Moroz V.V., Golubev A.M. Klassifikatsiya ostrogo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Classification of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2007; 3 (5–6): 7–9. [In Russ.]
2. Moroz V.V., Golubev A.M. Printsipy diagnostiki rannikh proyavleniy ostrogo povrezhdeniya legkikh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Principles in the diagnosis of early manifestations of acute lung lesion. *General Reanimatology*]. 2006; 2 (4): 5–7. [In Russ.]

4. Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Булатов Н.Н., Смелая Т.В. Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (3): 5–13.
5. Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Булатов Н.Н., Смелая Т.В. Дифференцированное лечение острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (4): 5–15.
6. 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.
7. Agrawal A., Zhuo H., Brady S., Levitt J., Steingrub J., Siegel M.D., Soto G., Peterson M.W., Chesnut M.S., Matthay M.A., Liu K.D. Pathogenetic and predictive value of biomarkers in patients with ALI and lower severity of illness: results from two clinical trials. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2012; 303 (8): L634–L639. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00195.2012>. PMID: 22865551
8. Cross L., Matthay M. Biomarkers of acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury. *Crit. Care Clin.* 2011; 27 (2): 355–377. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2010.12.005>. PMID: 21440206
9. Flori H.R., Ware L.B., Glidden D., Matthay M.A. Early elevation of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 in pediatric acute lung injury identifies patients at increased risk of death and prolonged mechanical ventilation. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2003; 4 (3): 315–321. <http://dx.doi.org/10.1097/01.PCC.0000074583.27727.8E>. PMID: 12831413
10. Proudfoot A., Hind M., Griffiths M. Biomarkers of acute lung injury: worth their salt? *BMC Med.* 2011; 9: 132–140. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-9-132>. PMID: 22152131
11. Григорьев Е.В., Чурилов Ю.А., Разумов А.С. Биомаркеры острого повреждения легких. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (4): 94–99.
12. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М., Шабанов А.К., Голубев М.А. Сурфактантный белок D – биомаркер острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (4): 11–18.
13. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М., Половников С.Г., Шабанов А.К., Голубев М.А. Сурфактантный белок А (SP-A) – прогностический молекулярный биомаркер при остром респираторном дистресс-синдроме. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 5–13.
14. Cheng I.W., Ware L.B., Greene K.E., Nuckton T.J., Eisner M.D., Matthay M.A. Prognostic value of surfactant proteins A and D in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (1): 20–27. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200301000-00003>. PMID: 12544988
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. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.11.983>. PMID: 14586055
16. Ware L.B., Koyama T., Zhao Z., Janz D.R., Wickersham N., Bernard G.R., May A.K., Calfee C.S., Matthay M.A. Biomarkers of lung epithelial injury and inflammation distinguish severe sepsis patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care*. 2013; 17 (5): R253. PMID: 24156650
3. Moroz V.V. (red.). Ostryi respiratornyi distress-sindrom: klassifikatsiya, diagnostika, differentsirovannoe lechenie. Uchebno-metodicheskoe posobie. [Acute respiratory distress syndrome: Classification, diagnosis, differentiated treatment. A teaching guide]. Moscow: NIIO RAMN; 2013: 99. [In Russ.]
4. 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 ostromo respiratornogo distress-sindroma, obuslovlennogo pryamyimi i nepryamyimi etiologicheskimi faktorami. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The pathogenesis and differential diagnosis of acute respiratory distress syndrome induced by direct and indirect etiological factors. *General Reanimatology*]. 2011; 7 (3): 5–13. [In Russ.]
5. Moroz V.V., Vlasenko A.V., Golubev A.M., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G., Bulatov N.N., Smelaya T.V. Differentsirovannoe lechenie ostromo respiratornogo distress-sindroma, obuslovlennogo pryamyimi i nepryamyimi etiologicheskimi faktorami. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Differentiated treatment for acute respiratory distress syndrome induced by direct and indirect etiological factors. *General Reanimatology*]. 2011; 7 (4): 5–15. [In Russ.]
6. Marchenkov Yu.V., Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N. Evolyutsiya diagnostiki i lecheniya ostromo respiratornogo distress-sindroma na osnove noveishikh meditsinskikh tekhnologii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Evolution of the diagnosis and treatment of acute respiratory distress syndrome on the basis of up-to-date medical technologies. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 22–30. [In Russ.]
7. Agrawal A., Zhuo H., Brady S., Levitt J., Steingrub J., Siegel M.D., Soto G., Peterson M.W., Chesnut M.S., Matthay M.A., Liu K.D. Pathogenetic and predictive value of biomarkers in patients with ALI and lower severity of illness: results from two clinical trials. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2012; 303 (8): L634–L639. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00195.2012>. PMID: 22865551
8. Cross L., Matthay M. Biomarkers of acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury. *Crit. Care Clin.* 2011; 27 (2): 355–377. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2010.12.005>. PMID: 21440206
9. Flori H.R., Ware L.B., Glidden D., Matthay M.A. Early elevation of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 in pediatric acute lung injury identifies patients at increased risk of death and prolonged mechanical ventilation. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2003; 4 (3): 315–321. <http://dx.doi.org/10.1097/01.PCC.0000074583.27727.8E>. PMID: 12831413
10. Proudfoot A., Hind M., Griffiths M. Biomarkers of acute lung injury: worth their salt? *BMC Med.* 2011; 9: 132–140. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-9-132>. PMID: 22152131
11. Grigoryev Ye.V., Churlyayev Yu.A., Razumov A.S. Biomarkery ostromo povrezhdeniya legkikh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Biomarkers of acute lung lesion. *General Reanimatology*]. 2006; 2 (4): 94–99.
12. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Pisarev V.M., Shabanov A.K., Golubev M.A. Surfaktantnyi protein D – biomarker ostromo respiratornogo distress-sindroma. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Surfactant protein D is a biomarker of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (4): 11–18. [In Russ.]
13. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Pisarev V.M., Polovnikov S.G., Shabanov A.K., Golubev M.A. Surfaktantnyi protein A (SP-A) – prognostichesky molekulyarnyi biomarker pri ostromo respiratornom distress-sindrome. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Surfactant protein A (SP-A) is a prognostic molecular biomarker in acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (3): 5–13. [In Russ.]
14. Cheng I.W., Ware L.B., Greene K.E., Nuckton T.J., Eisner M.D., Matthay M.A. Prognostic value of surfactant proteins A and D in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (1): 20–27. <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200301000-00003>. PMID: 12544988
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. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.11.983>. PMID: 14586055
16. Ware L.B., Koyama T., Zhao Z., Janz D.R., Wickersham N., Bernard G.R., May A.K., Calfee C.S., Matthay M.A. Biomarkers of lung epithelial injury and inflammation distinguish severe sepsis patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care*. 2013; 17 (5): R253. PMID: 24156650

Поступила 30.11.2013

Submitted 30.11.2013