

Харламова Ольга Сергеевна

**СУРФАКТАНТНЫЕ БЕЛКИ SP-A И SP-D В ОПТИМИЗАЦИИ
ДИАГНОСТИКИ ТЯЖЁЛЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У
ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

14.01.04 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2020

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Николаев Константин Юрьевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, чл.-корр. РАН

Рагино Юлия Игоревна

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук

Титова Елена Александровна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО, г. Барнаул);

доктор медицинских наук, профессор

Демко Ирина Владимировна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, г. Красноярск)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2021 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 003.011.02 созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, тел. 8 (383) 264-25-16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, <https://iimed.ru>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 года.

Учёный секретарь диссертационного совета

С. В. Мустафина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Внебольничная пневмония (ВП) в составе инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей является четвёртой по значимости причиной смерти во всём мире (А. А. Abajobir et al., 2017). Внебольничная пневмония относится и к наиболее частым заболеваниям человека: общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн. человек (И.В. Демко и др., 2015). Согласно данным Роспотребнадзора, показатель заболеваемости ВП в России составил 492,2 на 100 тыс. населения за 2018 г. против 413,2 тыс. в 2017 г., отмечена тенденция (19,1%) к росту числа заболевших ВП. Практически каждый пятый пациент, госпитализированный с ВП, нуждается в интенсивной терапии (R. Cavallazzi et al., 2020). Несмотря на то, что более 75% госпитализированных пациентов с ВП достигают клинического улучшения, через 1 год после госпитализации возможен летальный исход одного из двух пациентов с клинически неблагоприятным течением (смертность в течение 1 года составляет до 51%) (P. Peurani et al., 2020). Поскольку возраст является существенным фактором риска для развития тяжёлой ВП (более трети госпитализированных пожилых умирают в течение 1 года), и учитывая, что во многих регионах мира население стареет, ожидается прирост заболеваемости в ближайшие десятилетия (А. А. Бобылев и др., 2015; F. W. Arnold et al., 2020).

В патогенезе ответа на микробную инвазию лёгочной ткани одну из ключевых ролей играют белки сурфактанта SP-A (A1, A2) и SP-D. При попадании в лёгкие микроорганизмы сначала сталкиваются с компонентами врождённого иммунного ответа, в частности альвеолярными макрофагами, дендритными клетками и лёгочными коллектинами, белками поверхностно-активного вещества, сурфактанта, SP-A и SP-D. При связывании с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами SP-A и SP-D усиливают опсонофагоцитоз общих респираторных патогенов макрофагами (A. Naczki, 2008). Лёгочные коллектины SP-A и SP-D также участвуют и в других аспектах иммунной и воспалительной регуляции в лёгких (J. R. Wright, 2005). Оба белка связываются с поверхностными структурами, экспрессируемыми широким спектром микроорганизмов, и обладают способностью модулировать многочисленные функции лейкоцитов, включая усиленную интернализацию и уничтожение определённых микроорганизмов (E. Crouch, 2001). Несомненно, белки сурфактанта SP-A и SP-D играют ключевую многофункциональную роль в каскаде реакций ответа на патогенную инвазию лёгких, что позволит рассматривать их в качестве диагностических и прогностических маркеров для ВП, включая тяжёлые формы заболевания. Авторы руководства по ВП Американского торакального общества (ATS) и Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA, 2019) указывают на то, что, несмотря на обширное изучение ключевых

клинических вопросов, сохраняются трудности в детекции тяжёлой ВП (Н. Y. Li et al., 2015). Следовательно, в реальной клинической практике существует потребность в разработке более надёжных маркеров тяжести ВП. В качестве биологических маркеров при пневмонии используются прокальцитонин, пресепсин, интерлейкин 6, С-реактивный белок, лейкоциты, которые наиболее информативны в отношении бактериальных и грибковых инфекций (Е.А.Титова и др., 2017). Тогда как белки сурфактанта SP-A и SP-D обладают уникальной способностью индуцировать элиминацию патогена бактериального, вирусного и грибкового происхождения (А. Naczki, 2008) и контролировать провоспалительные механизмы, что делает эти белки перспективными для оценки острого воспаления нижних дыхательных путей.

Степень разработанности темы исследования. Пациенты терапевтического профиля имеют повышенный риск тяжёлого течения ВП. Как известно, существующие маркеры, индексы и шкалы, разработанные для общей популяции, недостаточно адекватно оценивают риск тяжёлой ВП у пациентов терапевтического профиля. Внедрение принципов персонализированной медицины обуславливает необходимость выявления константных автономных маркеров, ассоциированных с тяжёлым течением ВП.

Цель исследования. Сопоставить показатели белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови пациентов терапевтического профиля без бронхолёгочных заболеваний и с внебольничной пневмонией и оптимизировать диагностику тяжёлого течения внебольничной пневмонии.

Задачи исследования:

1. Оценить уровни белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови у пациентов терапевтического профиля без бронхолёгочных заболеваний, с нетяжёлой и тяжёлой внебольничной пневмонией;
2. Определить ассоциации белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови пациентов терапевтического профиля с внебольничной пневмонией с клиническими характеристиками и лабораторными показателями;
3. Оценить влияние некоторых конвенционных факторов риска (табакокурение, возраст, наличие ожирения, повышение артериального давления) на показатели белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови у пациентов терапевтического профиля без бронхолёгочных заболеваний;
4. Исследовать диагностические характеристики белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови пациентов терапевтического профиля для детекции тяжёлой внебольничной пневмонии;

5. Разработать подходы для оптимизации диагностики тяжёлой внебольничной пневмонии у пациентов терапевтического профиля с использованием показателей белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови.

Научная новизна

1. Впервые продемонстрировано, что наличие тяжёлой внебольничной пневмонии у пациентов терапевтического профиля ассоциировано с высоким уровнем белков сурфактанта SP-A и SP-D независимо от гендерных характеристик, возраста, курения, уровня артериального давления и класса хронической сердечной недостаточности, что может быть использовано для оптимизации диагностики тяжёлого течения внебольничной пневмонии.

2. Впервые выявлена прямая связь для белка сурфактанта SP-A с лихорадкой, уровнем лейкоцитов, скоростью оседания эритроцитов, содержанием в крови С-реактивного белка, белком сурфактанта SP-D; обратная связь с сатурацией крови кислородом. Для белка сурфактанта SP-D получены прямые ассоциации с уровнем лейкоцитов, скоростью оседания эритроцитов, содержанием в крови С-реактивного белка; обратная связь с сатурацией крови кислородом.

3. Впервые установлено, что у пациентов терапевтического профиля без бронхолёгочных заболеваний, уровень белка сурфактанта SP-A напрямую связан с диастолическим артериальным давлением, а уровень белка сурфактанта SP-D имеет обратную связь с возрастом пациента.

4. Впервые определена диагностическая значимость белков сурфактанта SP-A и SP-D в детекции тяжёлой формы внебольничной пневмонии у пациентов терапевтического профиля.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Продemonстрировано, что у пациентов терапевтического профиля с тяжёлой внебольничной пневмонией наблюдаются более высокие уровни белков сурфактанта SP-A и SP-D в сравнении с пациентами без бронхолёгочной патологии и нетяжёлой внебольничной пневмонией. Это даёт возможность рассматривать белки SP-A и SP-D в качестве новых биомаркеров тяжёлой внебольничной пневмонии.

2. Значения белка сурфактанта SP-A не менее 72,8 нг/мл и белка сурфактанта SP-D не менее 563,3 нг/мл являются маркерами тяжёлой внебольничной пневмонии у пациентов терапевтического профиля. Эти показатели являются перспективными новыми маркерами тяжёлой внебольничной пневмонии.

3. Определены повышенные уровни белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови курящих пациентов терапевтического профиля без бронхолёгочных заболеваний в

сравнении с некурящими пациентами, что является проявлением влияния табакокурения на белки лёгочного сурфактанта SP-A и SP-D у данной категории пациентов.

Методология и методы исследования. Методология исследования основана на изучении результатов исследований, посвящённых анализу использования белков сурфактанта SP-A и SP-D в качестве маркеров при тяжёлой внебольничной пневмонии. Диссертационное исследование является обсервационным по типу «случай-контроль». В исследовании приняли участие 247 человек, из них 188 пациентов с внебольничной пневмонией. Все больные перед включением в исследование подписывали добровольное информированное согласие. На первом этапе проводилось общеклиническое обследование, включающее общий анализ крови, биохимический анализ крови, инструментальные методы обследования: рентгенография органов грудной клетки, электрокардиограмма, исследование сатурации крови кислородом, по показаниям выполнялась мультиспиральная томография лёгких и спирография, также методом иммуноферментного анализа определялось содержание белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Уровни белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови пациентов терапевтического профиля с внебольничной пневмонией ассоциированы с клинико-лабораторными показателями тяжести течения. Белок сурфактанта SP-A прямо связан с температурой тела, уровнем лейкоцитов, скоростью оседания эритроцитов, содержанием в крови С-реактивного белка, белком SP-D, и обратно связан с сатурацией крови кислородом. Белок сурфактанта SP-D прямо ассоциирован с уровнем лейкоцитов, скоростью оседания эритроцитов, содержанием в крови С-реактивного белка, обратно связан с сатурацией крови кислородом.

2. Значения белка сурфактанта SP-A не менее 72,8 нг/мл и белка сурфактанта SP-D не менее 563,3 нг/мл являются маркером тяжёлой внебольничной пневмонии, независимо от гендерных характеристик, возраста, статуса курения, уровня артериального давления и класса хронической сердечной недостаточности. В связи с хорошими диагностическими характеристиками белка сурфактанта SP-A в детекции тяжёлой внебольничной пневмонии (чувствительность – 68%, специфичность – 69%, площадь под ROC-кривой – 0,70), определение уровня SP-A в сыворотке крови является перспективным диагностическим тестом для оптимизации диагностики тяжёлой внебольничной пневмонии у пациентов терапевтического профиля.

3. У курящих пациентов терапевтического профиля без бронхолёгочных заболеваний отмечаются более высокие уровни белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке

крови в сравнении с некурящими пациентами, что является проявлением влияния табакокурения на белки лёгочного сурфактанта SP-A и SP-D у данной категории пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов диссертации основана на использовании современных методик клинического, функционально-диагностического и лабораторных исследований в обследованных группах лиц, применении статистических методов. Основные результаты исследований доложены на XXIV Всемирном конгрессе терапевтов (Кейптаун, Южно-Африканская Республика, октябрь 2018), XIII Научно-практической конференции «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения болезней внутренних органов. Междисциплинарные проблемы» (Новосибирск, апрель 2019) и V юбилейном Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, сентябрь 2019). Апробация материалов диссертационной работы проведена на межлабораторном семинаре «НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН», протокол № 6 от 25 июня 2020 г.

Внедрение результатов исследования в практику. Материалы и выводы диссертации используются в работе клиники Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН). Также результаты и практические рекомендации диссертационной работы используются в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 25» (ГБУЗ НСО «ГКБ № 25») при стационарном лечении в терапевтическом отделении врачами терапевтами, пульмонологами.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, 5 статей в журналах, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 3 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Web of Science и / или Scopus).

Объём и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 104 страницах. Включает: введение; четыре главы основного текста; выводы; практические рекомендации; список сокращений и условных обозначений; список литературы, включающий 197 источников (из них 19 – отечественных и 178 – зарубежных авторов); список иллюстративного материала. Работа содержит 5 рисунков и 8 таблиц.

Личный вклад автора. Автором лично произведён сбор клинических данных, создана база данных; автор принимал участие в статистической обработке материала, анализе и научной интерпретации полученных результатов. В соавторстве написаны и опубликованы все печатные

работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины, филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН) в период с 2014 по 2020 гг. С 2014 по 2016 гг. проводился набор материала на клинической базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 25». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦИГ СО РАН (протокол № 38 от 23.09.2014 г.). Всеми пациентами подписано информированное согласие.

Проведено наблюдательное исследование по типу «случай-контроль» пациентов с внебольничной пневмонией.

У всех больных в течение часа от момента поступления проведена оценка жалоб, социального статуса и семейно-бытовых условий, собран полный медицинский, эпидемиологический и профессиональный анамнез, проведено физикальное обследование: общий осмотр, термометрия, детальное обследование грудной клетки. Непосредственно перед взятием крови для лабораторных тестов (в течение 24 часов от момента поступления) оценены витальные функции: частота дыхательных движений (ЧДД), частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление, уровень сатурации крови кислородом.

Всем пациентам проведены клиническое, функционально-диагностическое (в течение 24 часов от момента поступления) и лабораторное исследования (в течение 24 часов от момента поступления) согласно действующим стандартам оказания помощи (приказы Минздрава РФ №№ 1658н и 741н).

Общие критерии включения:

1. возраст от 18 до 75 лет;
2. мужской и женский пол;
3. подписанное информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерий включения в основную группу: пациенты с установленным диагнозом внебольничной пневмонии в соответствии с критериями Российского Респираторного Общества 2010 г. (А. Г. Чучалин и др., 2010).

Критерий включения в группу сравнения: пациенты без острых и / или хронических заболеваний бронхолёгочной системы.

Общие критерии невключения:

1. наличие иного острого и / или обострения хронического инфекционного заболевания на момент включения в исследование;
2. наличие верифицированных онкологических заболеваний;
3. наличие аллергических заболеваний органов дыхательной системы;
4. иммунодефицитные состояния: первичные, вторичные (приобретённые, спонтанные), индуцированные иммунодефициты;
5. перенесённый / активный туберкулёз лёгких;
6. сердечная недостаточность с застойными явлениями 3 или 4 степени согласно классификации NYHA;
7. клинически значимое по мнению исследователя нестабильное кардиологическое заболевание;
8. тяжёлая степень почечной недостаточности, определяемая при значении рСКФ, рассчитанном по формуле СКД-ЕРІ с учётом концентрации креатинина в сыворотке крови менее 15 мл/минута/1,73 м²;
9. сахарный диабет 1 типа;
10. печёночная недостаточность (тяжёлой степени по Чайлд-Пью, класс С);
11. цирроз печени различной этиологии;
12. заболевания печени в активной стадии (в том числе активный хронический гепатит, хронический алкогольный гепатит);
13. сердечно-сосудистые события (острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда) с давностью менее 1 года;
14. беременность и период лактации.

Лабораторные методы исследования. На госпитальном этапе в клиничко-биохимической лаборатории ГБУЗ НСО «ГКБ № 25» определяли:

1. показатели общего анализа крови: лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, палочкоядерные, сегментоядерные нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (гематологический анализатор Siemens ADVIA 2120i, BC 5300, Германия);
2. показатели биохимического анализа крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий белок, билирубин общий, холестерин, креатинин, глюкоза, мочевины, натрий, калий, С-реактивный белок (СРБ), фибриноген (биохимический анализатор Beckman Coulter AU 480, Бекмен Культер, США).

В лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний (заведующая лабораторией: член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Ю. И. Рагино) НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН определяли содержание белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на анализаторе Multiscan EX (Финляндия) с использованием тест-системы ELISA BioVendor (R&D, США).

Инструментальные методы исследования. Рентгенографическое исследование органов грудной клетки проводилось в ГБУЗ НСО «ГКБ № 25» на аппарате «ТелеКоРД-МТ» (комплекс рентгеновский диагностический телеуправляемый, Россия). Всем пациентам с подозрением на ВП выполнялась обзорная рентгенография органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях. При неизвестной локализации воспалительного процесса выполнялось исследование в правой боковой проекции, что подтверждало или исключало наличие воспалительного процесса в лёгочной ткани.

При сомнительных результатах полноформатной рентгенографии выполнялась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) на аппарате Siemens SOMATOM Emotion, Германия. МСКТ органов грудной клетки проведено 39 (20,7%) пациентам в рамках дифференциальной диагностики ВП.

В отделении функциональной диагностики ГБУЗ НСО «ГКБ № 25» проводилась запись электрокардиограммы (ЭКГ) в стандартных отведениях электрокардиографом Cardiovit AT-2, Schiller AG (Швейцария) и спирометрия. Спирометрия выполнялась в следующих случаях (для групп с нетяжёлой и тяжёлой ВП и группы сравнения):

1. установление причины респираторных жалоб больного, клинических симптомов либо отклонений в лабораторных показателях;
2. оценка влияния заболевания (патологического состояния) на лёгочную функцию;
3. скрининг популяций людей с высоким риском лёгочных заболеваний;
4. оценка прогноза заболевания.

Сатурация крови кислородом определялась в терапевтическом отделении ГБУЗ НСО «ГКБ № 25» перед взятием крови на определение белков сурфактанта пульсоксиметром «МАР-02-КАРДЕКС» (Россия).

Методы статистического анализа. Статистическую обработку проводили с помощью пакета статистических программ SPSS, версия 13. Определялся характер распределения количественных признаков методом Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения вычислялось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). При сравнении двух нормально распределённых выборок использовался t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялись медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля (Q1

и Q3). Связи между признаками оценивались путём вычисления коэффициента корреляции Спирмена (r). При оценке качественных признаков использовался критерий χ^2 . Зависимости чувствительности и специфичности биомаркеров от прогностических оценок строились с использованием площади под ROC-кривой (AUC) при проведении ROC-анализа. Кроме того, проведены многофакторные анализы с помощью бинарной логистической регрессии и парциального корреляционного анализа. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Клиническая характеристика обследованных больных. В исследование включено 247 пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 25» в период с 2014 по 2016 гг.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 38 от 23.09.2014 г.). Всеми пациентами подписано информированное согласие.

Группы наблюдения. Основная группа: 188 пациентов, госпитализированных по экстренным показаниям в круглосуточный стационар терапевтического отделения с установленным диагнозом ВП, разделена на подгруппы тяжёлой и нетяжёлой ВП по критериям практических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ВП у взрослых (А. Г. Чучалин и др., 2010): с нетяжёлой ВП, $n=85$, с тяжёлой ВП, $n=103$.

Группу сравнения составили 59 пациентов без острых и хронических заболеваний бронхов и лёгких, госпитализированных в круглосуточный и стационар дневного пребывания терапевтического отделения.

Характеристика пациентов группы сравнения. Группу сравнения составили пациенты, госпитализированные в терапевтическое отделение ГБУЗ НСО «ГКБ № 25» в период с 2014 по 2016 гг. с ухудшением течения гипертонической болезни (на основании рекомендаций Министерства здравоохранения РФ, утверждённых Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии и профильной комиссией по кардиологии, 2013).

В соответствии с уровнем систолического артериального давления (АД), включены пациенты 1, 2, 3 степени, I и II стадий, а также низкого, среднего и высокого риска по стратификации риска у больных артериальной гипертензией.

В группу сравнения вошли 32 (54,2%) мужчины и 27 (45,8%) женщин, средний возраст 54 года [45; 65] и 55 лет [48; 69] соответственно, Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. Средний рост ($M \pm SD$) составил $169,2 \pm 9,0$ см, а масса тела – 75 кг [69; 85], Ме [25-й перцентиль;

75-й перцентиль]. Среднее систолическое артериальное давление (САД) ($M \pm SD$) составило 157 ± 26 мм рт. ст., а диастолическое артериальное давление (ДАД) ($M \pm SD$) – 89 ± 12 мм рт. ст.

Характеристика пациентов группы нетяжёлой ВП. В группу вошли пациенты с нетяжёлой ВП, $n=85$. Термин «нетяжёлая» пневмония (средней степени тяжести) подразумевает наличие I-II баллов по шкале CURB/CRB-65, а также наличие воспалительного процесса в лёгочной ткани не более чем в 2-х сегментах лёгкого по данным рентгенографии органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях.

В группу нетяжёлой ВП вошли 42 (49,4%) мужчины и 43 (50,6%) женщин, средний возраст 51,5 года [32; 61] и 59 лет [42; 67] соответственно, Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. Средний рост ($M \pm SD$) составил $168,1 \pm 9,5$ см, а масса тела – 75 кг [68; 85], Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. Среднее САД ($M \pm SD$) составило 133 ± 14 мм рт. ст., а ДАД ($M \pm SD$) – 80 ± 7 мм рт. ст.

Характеристика пациентов группы тяжёлой внебольничной пневмонии. В группу вошли пациенты с тяжёлой ВП, $n=103$. При наличии хотя бы одного из нижеследующих критериев ВП расценивалась как тяжёлая (А. Г. Чучалин и др., 2010, 2014):

1. острая дыхательная недостаточность: частота дыхания более 30 дыхательных движений в минуту;
2. сатурация крови кислородом менее 90%;
3. гипотензия: систолическое АД менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 60 мм рт. ст.;
4. двух- или многодолевое поражение лёгких по данным рентгенографии лёгких;
5. нарушение сознания;
6. внелёгочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.);
7. анурия;
8. лейкопения (менее 4×10^9 /л);
9. гипоксемия: pO_2 менее 60 мм рт. ст.;
10. гемоглобин менее 100 г/л;
11. гематокрит менее 30%;
12. острая почечная недостаточность (креатинин в сыворотке крови более 176,7 мкмоль/л, азот мочевины более 7,0 ммоль/л).

Определены нижеследующие показатели встречаемости критериев тяжести у пациентов группы тяжёлой ВП: тахипное при поступлении (частота дыхания более 30 движений в минуту) – 58,3%, многодолевое поражение лёгких по данным рентгенологического исследования – 100%, лейкопения – 9,8%, гемоглобин менее 100 г/л – 15,7%, гематокрит менее 30% – 15,7%, креатинин в сыворотке крови более 176,7 мкмоль/л – 5,0%.

В группу нетяжёлой ВП вошли 60 (58,3%) мужчин и 43 (41,7%) женщины, средний возраст 61 год [48; 70] и 58 лет [39; 73] соответственно, Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. Средний рост (M±SD) составил 168,6±8,8 см, а масса тела – 70 кг [61; 78], Ме [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. У пациентов группы тяжёлой ВП масса тела была статистически значимо ($p<0,05$) ниже по сравнению с группами контроля и нетяжёлой ВП. Среднее САД (M±SD) составило 130±19 мм. рт. ст., а ДАД (M±SD) – 80±9 мм. рт. ст.

Результаты исследования и их обсуждения

Уровни белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови у пациентов терапевтического профиля без бронхолёгочных заболеваний, а также с тяжёлой и нетяжёлой внебольничной пневмонией

Уровни белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови у пациентов с тяжёлой и нетяжёлой ВП в сравнении с пациентами без заболеваний бронхолёгочной системы представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Показатели белков сурфактанта SP-A и SP-D у обследованных пациентов в сравниваемых группах

Показатель	Группа сравнения, n=59	Подгруппа пациентов с нетяжёлой внебольничной пневмонией, n=85	Подгруппа пациентов с тяжёлой внебольничной пневмонией, n=103
SP-A Ме (25%; 75%), нг/мл	34,19 (26,97; 45,96)	36,88 (28,79; 46,77)	57,58 (39,70; 92,88) **##
SP-D Ме (25%; 75%), нг/мл	274,06 (173,95; 484,22)	273,90 (189,39; 425,66)	411,83 (249,32; 649,88) **##

*Примечание. Сравнение подгрупп ВП тяжёлой и нетяжёлой степени с группой сравнения: * $p<0,05$, ** $p<0,001$, сравнение подгрупп ВП тяжёлой и нетяжёлой степени: # $p<0,05$, ## $p<0,001$*

Уровни белков сурфактанта SP-A и SP-D выше в подгруппе тяжёлых ВП, чем в группе сравнения без бронхолёгочных заболеваний и подгруппой нетяжёлых ВП. Полученные нами результаты в отношении уровня белка сурфактанта SP-D при ВП коррелируют с современными исследованиями, где показано не только наличие более высокого уровня SP-D у пациентов с ВП по сравнению со здоровыми, но и связь этого белка с развитием жизнеугрожающих осложнений и летальностью при ВП (R. Leth-Larsen et al., 2003; M. I. Garcia-Laorden et al., 2011). Согласно данным исследовательской группы Ovidius (2016), пациенты с тяжёлой ВП имели статистически значимо более высокие уровни SP-D по сравнению с пациентами с нетяжёлой ВП; было установлено, что SP-D является значимым предиктором для долгосрочной смертности по сравнению с СРБ и прокальцитонином (S. Spoorenberg et al., 2016). Исследования, посвящённые белку сурфактанта SP-A при ВП, единичны. В недавнем исследовании S. Spadaro и M. Park не показано статистически значимых различий между уровнем SP-A у пациентов с ВП и в контрольной группе без бронхолёгочной патологии, однако

в том же исследовании было обнаружено различие в сывороточных концентрациях SP-A у пациентов с ВП в сочетании с СД 2 типа и в группе пациентов только с ВП (Y. Que, X. Shen, 2016).

Оценка ассоциаций показателей белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови у пациентов терапевтического профиля с внебольничной пневмонией и пациентов без бронхолёгочных заболеваний с клиническими признаками и лабораторными показателями

Клиническая характеристика пациентов с тяжёлой и нетяжёлой ВП в сравнении с пациентами без заболеваний бронхолёгочной системы представлена в Таблице 2.

Таблица 2 - Клиническая характеристика обследованных пациентов в сравниваемых группах

Показатель	Группа сравнения, n=59	Подгруппа пациентов с нетяжёлой внебольничной пневмонией, n=85	Подгруппа пациентов с тяжёлой внебольничной пневмонией, n=103
Температура тела при поступлении, Me (25%; 75%), °C	36,7 (36,5; 37,0)	37,6 (36,9; 37,9) **	37,9 (37,5;38,2) **##
Частота дыхательных движений (M±SD), движений в минуту	17,6±4,8	19,6±2,0*	22,4±2,6**##
Частота сердечных сокращений (M±SD), ударов в минуту	84,2±10,2	90,0±15,1*	94,6±16,3*#
Количество пациентов, выделяющих мокроту, n (%)	8 (13,5)	42 (49,4) **	86 (83,5) **##
Количество пациентов с гемоптизисом, n (%)	0 (0)	0 (0)	9 (8,7)**##
Количество пациентов с болью в грудной клетке, n (%)	0 (0)	9 (10,6)**	37 (35,9) **##

*Примечание. Сравнение подгрупп ВП тяжёлой и нетяжёлой степени с группой сравнения: *p<0,05, **p<0,001, сравнение групп ВП тяжёлой и нетяжёлой степени: #p<0,05, ##p<0,001*

При сравнении подгрупп с тяжёлой и нетяжёлой ВП получены различия по следующим параметрам: температура тела при поступлении, ЧСС, ЧДД, по количеству пациентов с выделением мокроты, гемоптизисом, болью в грудной клетке. Также подгруппы пациентов с нетяжёлой и тяжёлой ВП отличаются по уровню сатурации крови кислородом: 98,3% (98,0; 99,0) и 96,7% (96,0; 98,0) соответственно (p<0,001).

Данные о сопутствующих заболеваниях пациентов изложены в Таблице 3.

Таблица 3 - Сопутствующие заболевания пациентов в группах

Заболевания и патологические состояния	Группа сравнения, n=59	Группа пациентов с нетяжёлой внебольничной пневмонией, n=85	Группа пациентов с тяжёлой внебольничной пневмонией, n=103
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	8 (13,6)	11 (12,9)	15 (14,6)
Ожирение, ИМТ \geq 30, n (%)	19 (32,2)	20 (23,5)	13 (12,6)
Гипертоническая болезнь, n (%)	44 (76,3)	46 (54,1)*	62 (62,1)*
ИБС: стенокардия напряжения, n (%)	12 (20,3)	14 (16,5)	20 (19,4)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	4 (6,8)	3 (3,5)	10 (9,7)
ХСН, ФК – 0 n (%), ФК – 1 n (%), ФК – 2 n (%).	37 (62,7) 4 (6,8) 18 (30,5)	61 (71,8) 15 (17,6)* 9 (10,6)**	51 (49,5)**## 7 (6,8)# 43 (43,7)**##
Табакокурение более 2 пачка / лет, n (%).	28 (47,5)	13 (14,4)**	35 (35,7)##

Примечание. Сравнение групп ВП тяжёлой и нетяжёлой степени с группой сравнения: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, сравнение групп ВП тяжёлой и нетяжёлой степени: # $p < 0,05$, ## $p < 0,001$. ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс

При сравнении групп по сопутствующим заболеваниям, выявлены различия по долям пациентов с анамнезом табакокурения в группах сравнения и пациентами с тяжёлой ВП по сравнению с группой нетяжёлых ВП. Доля пациентов с гипертонической болезнью выше в группе сравнения, чем в группе пациентов с нетяжёлой и тяжёлой ВП. Также получены различия по уровню ФК ХСН во всех группах.

Характеристика лабораторных показателей (общего анализа крови, биохимического анализа сыворотки крови) пациентов представлена в Таблицах 4, 5.

Таблица 4 - Показатели общего анализа крови обследованных пациентов в сравниваемых группах

Показатель	Группа сравнения, n=59	Подгруппа пациентов с нетяжёлой внебольничной пневмонией, n=85	Подгруппа пациентов с тяжёлой внебольничной пневмонией, n=103
Лейкоциты М \pm (25%; 75%), $\times 10^9$ /л	8,1 (6,6; 10,1)	10,35 (8,1; 13,3)	13,3 (9,6; 17,0) **##
Эритроциты (М \pm SD), $\times 10^9$ /л	4,5 \pm 0,7	4,4 \pm 0,9	4,3 \pm 0,7
Гемоглобин (М \pm SD), г/л	135,3 \pm 22,7	130,2 \pm 18,5	127,6 \pm 19,8

Продолжение таблицы 4

Тромбоциты Ме (25%; 75%), ×10 ⁹ /л	225 (176; 267)	231 (188; 299)	206 (170; 275)
Палочкоядерные нейтрофилы, Ме (25%; 75%), %	2 (2; 3)	3 (2; 4)	5 (3; 6) ** ##
Сегментоядерные нейтрофилы, Ме (25%; 75%), %	62 (57; 69)	66 (60; 72)*	70 (60; 78) *#
Лимфоциты, Ме (25%; 75%), %	26 (19; 31)	23 (18; 28)	16 (11; 25) ** ##
Моноциты, Ме (25%; 75%), %	6 (4; 8)	6 (4; 8)	6 (4; 8)
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ), Ме (25%; 75%) мм/час	8 (5; 13)	20 (12; 30)	29 (19; 40)**##

Примечание. Сравнение подгрупп ВП тяжёлой и нетяжёлой степени с группой сравнения: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, сравнение подгрупп ВП тяжёлой и нетяжёлой степени: # $p < 0,05$, ## $p < 0,001$

Таблица 5 – Показатели биохимического анализа крови обследованных пациентов в сравниваемых группах

Показатель	Группа сравнения, n=59	Подгруппа пациентов с нетяжёлой внебольничной пневмонией, n=85	Подгруппа пациентов с тяжёлой внебольничной пневмонией, n=103
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Ме (25%; 75%), МЕ/л	18,5 (12,0; 29,2)	22,4 (15,2; 39,5) **	22,5 (16,3; 35,0) *
Аспаратаминотрансфераза (АСТ), Ме (25%; 75%), МЕ/л.	21,3 (17,1; 35,0)	24,4 (18,2; 38) *	28,4 (20,4; 41,8) *
Общий белок (M±SD), г/л	71,±26,5	71,3±6,2	68,6±7,6*
Креатинин, Ме (25%; 75%), ммоль/л	99,0 (80,9; 21,6)	93,6 (80,3; 106,0)	90,4 (80,5; 120,7)
С-реактивный белок (СРБ), Ме (25%; 75%), мг/л	10,7 (0; 18)	12,0 (0; 24,0) *	24 (12,0; 48,0) **
Фибриноген, Ме (25%; 75%), г/л	3,9 (3,4; 5,9)	5,0 (4,1; 6,8)	5,8 (4,5; 7,2)

Примечание. Сравнение подгрупп ВП тяжёлой и нетяжёлой степени с группой сравнения: * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, сравнение подгрупп ВП тяжёлой и нетяжёлой степени: # $p < 0,05$, ## $p < 0,001$

В подгруппе пациентов с тяжёлой ВП в сравнении с группой сравнения и с подгруппой пациентов с нетяжёлой ВП получены более высокие уровни следующих параметров гемограммы: количество лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, а также СОЭ. У всех пациентов с ВП уровень сегментоядерных нейтрофилов, АЛТ, АСТ и СРБ был выше, чем в группе сравнения.

При корреляционном анализе выявлены ассоциации белков сурфактанта с клиническими и лабораторными характеристиками, наиболее значимые связи были выявлены по следующим показателям. Для SP-D определена прямая связь с лейкоцитами ($r=0,320$, $p < 0,0001$), СОЭ

($r=0,331$, $p<0,0001$), обратная связь – с сатурацией крови кислородом ($r=-0,407$, $p<0,0001$). Для SP-A определена прямая связь с температурой тела ($r=0,355$, $p<0,0001$), СОЭ ($r=0,369$, $p<0,0001$), СРБ ($r=0,446$, $p<0,0001$), белком сурфактанта SP-D ($r=0,357$, $p<0,0001$), а также обратная связь SP-A с сатурацией крови кислородом ($r=-0,401$, $p<0,0001$).

При корреляционном анализе ассоциаций белков сурфактанта с лабораторными параметрами не выявлено статистически значимых связей в группе пациентов без бронхолёгочных заболеваний.

Исследований, посвященных изучению ассоциаций клинических и лабораторных характеристик с белками сурфактанта SP-D и SP-A при ВП, в доступной нам литературе не обнаружено. Оценивая полученные в нашем исследовании корреляции SP-A и SP-D, можно заключить, что белки сурфактанта связаны с основными клиническими проявлениями острого инфекционного повреждения лёгкого: с дыхательной недостаточностью, температурой тела. Также получена связь с ключевыми лабораторными показателями (уровнем лейкоцитов в крови, ускорение СОЭ, повышение содержания в крови СРБ), которые отражают активность воспалительного процесса, его тяжесть, а также реактивность организма в ответ на чужеродную инвазию дыхательной системы. Прямая связь между SP-A и SP-D обусловлена, вероятно, их схожими защитными функциями. Полученные результаты подтверждают важную роль данных белков в защите лёгких при инфекции дыхательных путей (SP-A и SP-D действуют как опсоины и имеют как прямые, так и косвенные биологические эффекты, запускают ряд механизмов как врождённого, так и приобретённого иммунитета). Согласно общепринятому мнению, в процессе инфекционной инвазии лёгочной системы повышается альвеолярно-капиллярная проницаемость, что также влияет на базальную мембрану. Эти изменения и приводят к миграции белков сурфактанта в кровеносные сосуды и, следовательно, происходит увеличение их содержания в сыворотке крови. На основании вышеприведённых данных возникает предположение, что белки сурфактанта SP-A и SP-D в качестве маркеров тяжести ВП имеют большой потенциал в диагностике и стратификации риска ВП. Это может быть использовано в реальной клинической практике, поскольку с их помощью возможно выделение пациентов с ВП в соответствующую категорию тяжести, что позволяет оптимизировать длительность и объём терапии, а также избежать дальнейших инвазивных и/или дорогостоящих диагностических тестов.

Влияние некоторых конвенционных факторов риска на показатели белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови пациентов терапевтического профиля без бронхолёгочных заболеваний

Влияние сопутствующих заболеваний и конвенционных факторов риска на показатели

белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови оценивали в группе пациентов без бронхолёгочных заболеваний, n=59.

Общая группа разделена на подгруппы: некурящие пациенты (n=31) и «здоровые курильщики» (n=28). «Здоровые курильщики» – термин, используемый в современной литературе, который подразумевает отсутствие у данных пациентов респираторных симптомов либо минимальные респираторные симптомы (такие как кашель, выделение мокроты, одышка после незначительных физических нагрузок), которые могут быть обнаружены только с помощью клинического опроса (I. Mastora et al., 2001; Z. Zhou et al., 2016). В подгруппу «здоровых курильщиков» были включены пациенты с минимальным индексом курения от двух пачка/лет, а также отсутствием изменений по данным исследования функции внешнего дыхания (спирометрии).

Клинические данные, сопутствующие заболеваниям пациентов в группе без бронхолёгочных заболеваний, представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Клиническая характеристика и сопутствующие заболевания в группе пациентов без бронхолёгочных заболеваний

Показатель	Общая группа, n=59	Подгруппа «здоровых курильщиков», n=28	Подгруппа некурящих пациентов, n=31	p
Пол, мужчины/женщины, n (%)	32 (54,2)/27 (45,8)	17 (60,7)/11 (39,3)	15 (48,4)/16 (51,6)	>0,05
Возраст, лет, Me (25%; 75%)	55 (47; 68)	53 (48; 65)	61 (44; 68)	>0,05
Рост (M±SD), см	169,2±9,0	170,6±9,6	168,0±8,3	>0,05
Масса тела, Me (25%; 75%), кг	79 (69; 85)	80 (71; 83)	75 (65; 86)	>0,05
Систолическое артериальное давление (M±SD), мм рт.ст.	157±26	162,7±26,8	152,3±24,3	>0,05
Диастолическое артериальное давление (M±SD), мм рт. ст.	89±12	91,8±12,7	86,3±10,5	>0,05
Частота дыхательных движений (M±SD), движений в минуту	17,6±4,8	17,3±6,4	18,0±2,6	>0,05
Частота сердечных сокращений (M±SD), ударов в минуту	84,2±10,2	83,4±10,1	83,8±10,4	>0,05
Количество пациентов с сахарным диабетом 2 типа, n (%)	8 (13,6)	4 (14,3)	4 (12,9)	>0,05
Количество пациентов с ожирением, ИМТ≥30, n (%)	21 (35,6)	10 (35,7)	11 (35,4)	>0,05

Примечание: p – величина различия по показателю между подгруппами некурящих пациентов и «здоровых курильщиков». ИМТ – индекс массы тела

Подгруппы не различались по полу, возрасту, росту, массе тела, уровню артериального давления, частоте сердечных сокращений, частоте дыхательных движений, а также по распределению сопутствующей патологии.

Анализ концентрации белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови у пациентов без бронхолёгочных заболеваний представлен в Таблице 7.

Таблица 7 – Уровни белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови у пациентов без бронхолёгочных заболеваний

Показатель	Общая группа пациентов, n=59	Подгруппа «здоровых курильщиков», n=28	Подгруппа некурящих пациентов, n=31	p
Белок SP-A, Me (25%; 75%), (нг/мл)	34,19 (26,97; 45,96)	44,60 (28,35; 61,56)	29,26 (21,25; 39,46)	0,007
Белок SP-D, Me (25%; 75%), (нг/мл)	274,06 (173,95; 484,22)	333,99 (232,32; 593,35)	242,37 (145,51; 356,80)	0,039

Примечание: p – величина различия по показателю между подгруппами некурящих пациентов и «здоровых курильщиков»

Выявлено, что содержание белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови пациентов из подгруппы «здоровых курильщиков» было выше в сравнении с подгруппой некурящих пациентов.

Статистически значимые корреляционные связи белков сурфактанта SP-A и SP-D с некоторыми конвенционными факторами риска представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Статистически значимые корреляционные связи белков сурфактанта SP-A и SP-D с некоторыми конвенционными факторами риска у пациентов без бронхолёгочных заболеваний

Корреляционная пара	Общая группа пациентов, n=59	
	R	p
Белок SP-A – Курение	0,360	0,006
Белок SP-D – Курение	0,274	0,037
Белок SP-A – Диастолическое артериальное давление	0,271	0,039
Белок SP-D – Возраст	-0,315	0,016

Прямая корреляционная связь получена для белков сурфактанта SP-A и SP-D и курения, обратная связь SP-D с возрастом, и прямая связь белка SP-A с диастолическим артериальным давлением. При рассмотрении корреляционных связей отдельно в подгруппах, в подгруппе некурящих получена обратная связь SP-D с возрастом ($R=-0,438$, $p=0,016$) и систолическим артериальным давлением ($R=-0,433$, $p=0,017$).

Полученные нами результаты, указывающие на более высокие концентрации белков сурфактанта SP-A и SP-D в крови исследуемых из подгруппы «здоровых курильщиков» по

сравнению с подгруппой некурящих пациентов, коррелируют с результатами ряда исследований (G. L. Sorensen et al., 2006; H. Plumets et al., 2011; W. Mazur et al., 2011; S. Laurent, P. Boutouyrie, 2015; F. Moazed et al., 2016; K. P. L. Nida, 2018; F. Moazed et al., 2016). В результатах нашего исследования обращает на себя внимание статистически значимая обратная связь SP-D с САД в подгруппе некурящих пациентов. В доступной нам литературе не встречается указаний на связь белков сурфактанта SP-A и SP-D с систолическим и диастолическим артериальным давлением. Известно, что для гипертензивной ангиопатии неотъемлемой частью является сосудистое ремоделирование: сложная структурная и пространственная модификация мелких артерий, в том числе в тканях лёгких (D. Rizzoni, E. Agabiti-Rosei, 2012; S. Laurent, P. Boutouyrie, 2015; A. A. Gutsol et al., 2019). Ремоделирование стенок представляет собой многослойное взаимодействие, включающее гипертрофию, гиперплазию, апоптоз, гиалиноз и фибриноидный некроз гладкомышечных клеток сосудов, а также отложение внеклеточного матрикса (G. S. Hill et al., 2006; V. Kumar et al., 2012). Экспериментально доказана важная роль белков SP-A и SP-D в регуляции апоптоза клеток, дальнейшем поглощении фагоцитами клеточного детрита, а также последующем ремоделировании внеклеточного матрикса. Однако SP-D является более мощным модулятором апоптоза клеток в лёгких по сравнению с SP-A (R. W. Vandivier et al., 2002). Таким образом, при высоком артериальном давлении происходит не только нарушение альвеолярно-капиллярной проницаемости в лёгких, но и активное ремоделирование сосудистой стенки с участием SP-D, что может повлиять на снижение уровня данного белка в крови.

В нашем исследовании получена обратная связь уровня белка сурфактанта SP-D в крови с возрастом и не выявлено статистически значимых связей в паре ожирение – SP-D, SP-A. Исследования в этом направлении единичны и противоречивы. Так, в исследовании G. Sorensen и соавторов (2006), возраст наряду с ожирением отмечены как важные детерминанты конституциональных уровней циркулирующего SP-D. В свою очередь, исследования уровня альвеолярного SP-D у человека (T. Betsuyaku et al., 2004; X. M. Zhao et al., 2007) не показали заметного изменения его уровня с возрастом. Это коррелирует с данными J. I. Moliva и соавторов (2014), экспериментально продемонстрировавшими индукцию альвеолярного SP-D во время старения, наряду с индукцией цитокинов и окислителей. Таким образом, повышенное содержание SP-A и SP-D у курящих пациентов обусловлено воспалительными изменениями и структурными аномалиями, приводящими к утрате целостности альвеолярно-капиллярного барьера при курении, что влечёт за собой утечку секреторируемых лёгочных белков внутрисосудистым путём в кровеносное русло. Белок SP-D более значим в сравнении с SP-A при ремоделировании сосудистой стенки, матрикса ткани лёгкого, при окислительном повреждении ткани лёгкого и апоптозе, что объясняет его обратную корреляционную связь с возрастом и систолическим артериальным давлением.

Диагностические характеристики белков сурфактанта SP-A и SP-D в детекции тяжёлой внебольничной пневмонии у пациентов терапевтического профиля

Для определения диагностической значимости белков сурфактанта SP-A и SP-D в детекции тяжёлых ВП использовался ROC-анализ.

Для белка сурфактанта SP-A оптимальная чувствительность в отношении тяжёлой пневмонии – 68%, специфичность – 69% при значениях SP-A 42,9 нг/мл, площадь под ROC-кривой составила 0,70 (Рисунок 1).

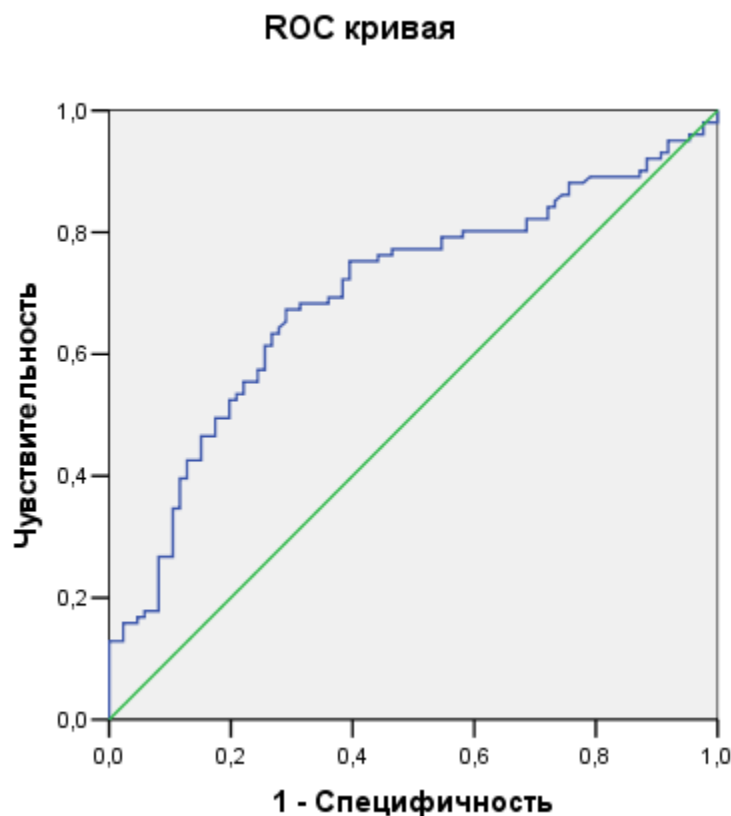


Рисунок 1 – ROC-кривая для белка сурфактанта SP-A в отношении детекции тяжёлой внебольничной пневмонии. Примечание: оптимальной принималась точка, наиболее близко расположенная к верхнему краю графика

Для белка сурфактанта SP-D в отношении тяжёлой пневмонии оптимальная чувствительность – 62%, специфичность – 62% при значениях SP-D 319,2 нг/мл, площадь под ROC-кривой составила 0,64 (Рисунок 2).

ROC кривая

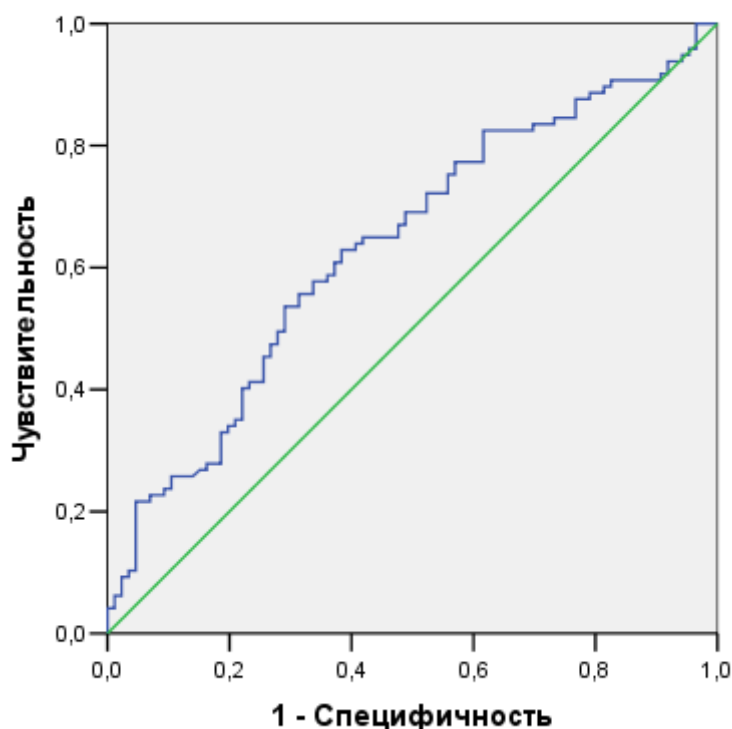


Рисунок 2 – ROC-кривая для белка сурфактанта SP-D в отношении детекции тяжёлой внебольничной пневмонии. Примечание: оптимальной принималась точка, наиболее близко расположенная к верхнему краю графика.

Диагностическая значимость для белка сурфактанта SP-A оценена как хорошая, для белка сурфактанта SP-D диагностическая значимость – удовлетворительная.

Полученные нами данные незначительно отличаются по площади под ROC-кривой для большинства известных биомаркеров при ВП (P. M. Honore et al., 2019; D. Stolz, M. Karakioulaki, 2019; E. Savvateeva et al., 2019; M. Ebell et al., 2020). Так, в исследовании S. Spoorenberg и соавторов (2016) уровни белка SP-D при ВП сопоставлялись с известными высокочувствительными маркерами пневмонии, такими как СРБ и прокальцитонин, специфичность диагностики которых и прогнозирование смертности от пневмонии достаточно высоки. В частности, статистически значимо более высокие уровни SP-D были определены у пациентов, классифицированных как 4-5 класс PSI и более 2 баллов по шкале CURB-65 в сравнении с пациентами с менее тяжёлой пневмонией. Кроме того, SP-D был диагностически значимым предиктором для долгосрочной смертности в многомерном анализе и по сравнению с уровнем СРБ и прокальцитонина при первичном исследовании, а площадь под ROC-кривыми была выше для 30-дневной, 1-летней и долгосрочной смертности (V. van der Meer et al., 2005; A. H. Bruns et al., 2008; S. Spoorenberg et al., 2016). Также известно, что уровень прокальцитонина при первичном исследовании является лучшим биомаркером тяжести и исхода ВП по сравнению с количеством

лейкоцитов и уровнем СРБ (S. Krüger et al., 2008). Однако в крупном многоцентровом проспективном наблюдательном когортном исследовании для большинства пациентов с ВП уровни прокальцитонина не давали прогностической информации за пределами шкал PSI и CURB-65 (D. T. Huang et al., 2008).

Оценка влияния клинических факторов на высокие уровни SP-A и SP-D с помощью парциального корреляционного анализа и бинарной логистической регрессии

Так как группу сравнения составили пациенты без острых и / или хронических заболеваний бронхолёгочной системы, но с ухудшением течения гипертонической болезни, сравниваемые подгруппы различались по количеству пациентов с установленной гипертонической болезнью и уровню САД и ДАД. Учитывая вышесказанное, проведена стандартизация путём использования парциального корреляционного анализа. Оценено влияние наличия гипертонической болезни (уровень САД и ДАД) на уровень ассоциации белков сурфактанта SP-A и SP-D с тяжестью течения ВП. Для SP-A подтверждён независимый характер ассоциации, $r=0,229$, $p=0,002$ ($n=178$). Для белка SP-D – $r=0,239$, $p=0,001$ ($n=182$), что также подтверждает ассоциацию белка с тяжестью ВП.

С помощью бинарной логистической регрессии у пациентов с пневмониями оценено влияние на высокий уровень белков сурфактанта SP-A и SP-D (зависимая переменная) ряда независимых переменных (пол, возраст, курение, наличие тяжёлой пневмонии, а также ФК ХСН). Качество приближения регрессионной модели оценивается при помощи функции подобия. Мерой правдоподобия служит отрицательное удвоенное значение логарифма этой функции (-2LL). В качестве начального значения для -2LL применяется значение, полученное для регрессионной модели, содержащей только константы. После добавления независимых переменных значение -2LL равно 182,779, что на 24,160 меньше, чем начальное. Подобное снижение величины означает улучшение регрессионной модели; разность обозначается как величина хи-квадрат и является статистически значимой ($p=0,004$). Модель корректно сгруппировала 76,1% случаев ВП.

Определены значения высоких уровней белков сурфактанта SP-A и SP-D: значения этих показателей выше 75% уровня считались высокими (HAS и HSD). Для белка сурфактанта SP-A значения не менее 72,8 нг/мл, для белка SP-D – 563,3 нг/мл.

При оценке результатов исследования выявлено, что наличие тяжёлой ВП существенно влияет на высокий уровень белка сурфактанта SP-A независимо от пола, возраста, курения и класса ХСН у пациентов с ВП (Exp B=4,153; 95% CI 1,715; 10,056). Также определено, что наличие тяжёлой ВП существенно влияет на высокий уровень SP-D независимо от пола,

возраста, курения и класса ХСН у пациентов с пневмониями (Exp B=2,785; 95% CI 1,223; 6,345).

ВЫВОДЫ

1. У пациентов терапевтического профиля с тяжёлой внебольничной пневмонией уровень белка сурфактанта SP-A составлял 57,58 нг/мл [39,70; 92,88], а уровень белка сурфактанта SP-D – 411,83 нг/мл [249,32; 649,88], Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль], что выше в сравнении с уровнем белков сурфактанта при нетяжёлой внебольничной пневмонии ($p < 0,001$, $p = 0,002$) и при отсутствии бронхолёгочных заболеваний ($p < 0,001$, $p = 0,012$).

2. Белок сурфактанта SP-A у пациентов терапевтического профиля с внебольничной пневмонией имеет прямую связь с температурой тела ($r = 0,355$, $p < 0,0001$), уровнем лейкоцитов ($r = 0,319$, $p < 0,0001$), скоростью оседания эритроцитов ($r = 0,369$, $p < 0,0001$), содержанием в крови С-реактивного белка ($r = 0,446$, $p < 0,0001$), белком сурфактанта SP-D ($r = 0,357$, $p < 0,0001$) и обратную связь с сатурацией крови кислородом ($r = -0,401$, $p < 0,0001$). Белок сурфактанта SP-D прямо ассоциирован с уровнем лейкоцитов ($r = 0,320$, $p < 0,0001$), скоростью оседания эритроцитов ($r = 0,331$, $p < 0,0001$), содержанием в крови С-реактивного белка ($r = 0,287$, $p = 0,0003$), обратно связан с сатурацией крови кислородом ($r = -0,407$, $p < 0,0001$) у пациентов терапевтического профиля с внебольничной пневмонией.

3. Курящие пациенты терапевтического профиля без бронхолёгочных заболеваний имели более высокие уровни белков сурфактанта SP-A ($p = 0,007$) и SP-D ($p = 0,039$) в сыворотке крови по сравнению с некурящими пациентами. У пациентов без бронхолёгочных заболеваний уровень белка SP-A был прямо связан с диастолическим артериальным давлением ($r = 0,271$, $p = 0,039$), а уровень белка SP-D имел обратную связь с возрастом пациента ($r = -0,315$, $p = 0,016$).

4. Белок сурфактанта SP-A при значениях не менее 42,9 нг/мл обладает хорошей диагностической значимостью в детекции тяжёлой внебольничной пневмонии у пациентов терапевтического профиля (чувствительность – 68%, специфичность – 69%, площадь под ROC-кривой – 0,70). Белок сурфактанта SP-D продемонстрировал удовлетворительную диагностическую значимость в детекции тяжёлой внебольничной пневмонии у пациентов терапевтического профиля при значениях не менее 319,2 нг/мл (чувствительность 62%, специфичность 62%, площадь под ROC-кривой – 0,64).

5. Значения белка сурфактанта SP-A не менее 72,8 нг/мл являются маркером тяжёлой внебольничной пневмонии у пациентов терапевтического профиля независимо от гендерных характеристик, возраста, статуса курения, уровня артериального давления и класса хронической сердечной недостаточности (Exp B=4,15; 95% CI 1,72; 10,06).

6. Значения белка сурфактанта SP-D не менее 563,3 нг/мл являются маркером тяжёлой внебольничной пневмонии у пациентов терапевтического профиля независимо от гендерных характеристик, возраста, статуса курения, уровня артериального давления и класса хронической сердечной недостаточности (Exp B=2,79; 95% CI 1,22; 6,35).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Определение концентрации белков сурфактанта SP-A и SP-D в сыворотке крови рекомендовано проводить больным с внебольничной пневмонией для диагностики тяжёлой внебольничной пневмонии.

Значения белка сурфактанта SP-A не менее 72,8 нг/мл и белка сурфактанта SP-D не менее 563,3 нг/мл являются маркерами тяжёлой внебольничной пневмонии у пациентов терапевтического профиля.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ассоциации уровня в крови сурфактантного белка А с клиническими характеристиками пневмонии [Текст] / Ю. И. Рагино, К. Ю. Николаев, О. С. Харламова, Е. М. Стахнёва, М. И. Воевода // Сиб. науч. мед. ж. – 2017. – Т. 37. – № 5. – С. 16-20. – Библиогр.: с. 19.

2. Новые аспекты использования белковых тканеспецифичных маркеров в оценке степени тяжести внебольничных пневмоний [Текст] / М. И. Воевода, Ю. И. Рагино, К. Ю. Николаев, О. С. Харламова, Е. М. Стахнёва, Е. В. Каштанова, Я. В. Полонская, Д. Е. Иванощук, М. В. Кручинина, В. Н. Кручинин // Сиб. науч. мед. ж. – 2019. – Т. 39. – № 4. – С. 93-98. – Библиогр.: с. 97.

3. Белки сурфактанта SP-A и SP-D при внебольничной пневмонии различной степени тяжести [Текст] / О. С. Харламова, К. Ю. Николаев, Ю. И. Рагино, М. И. Воевода // Мат. науч.-практ. конф. в рамках V юбил. Рос. конгресса лаб. мед. – М., 2019. – С. 36-37.

4. Ассоциация белков сурфактанта SP-A и SP-D с курением [Текст] / О. С. Харламова, К. Ю. Николаев, Ю. И. Рагино, М. И. Воевода // Сб. тез. XIV Нац. конгресса терапевтов. – Красногорск, 2019. – С. 139-140.

5. Белки сурфактанта А и D: роль в патогенезе внебольничной пневмонии и возможные перспективы [Текст] / О. С. Харламова, К. Ю. Николаев, Ю. И. Рагино, М. И. Воевода // Тер. арх. – 2020. – Т. 92. – № 3. – С. 109-115. – Библиогр.: с. 113-115.

6. Влияние курения на уровни сурфактантных белков SP-A и SP-D в крови у пациентов без бронхолёгочных заболеваний [Текст] / О. С. Харламова, К. Ю. Николаев, Ю. И. Рагино, М. И. Воевода // Бюл. сиб. мед. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 104-111. – Библиогр.: с. 109-110.

7. Ассоциация белков сурфактанта SP-A и SP-D с тяжестью внебольничной пневмонии [Текст] / О. С. Харламова, К. Ю. Николаев, Ю. И. Рагино, М. И. Воевода // Неотл. мед. помощь – 2020. – Т. 8. – № 5. – С. 347-354. – Библиогр.: с. 353-354.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ATS – Американское торакальное общество

IDSA – Американское общество инфекционных заболеваний

PSI – индекс тяжести пневмонии

SP-A – белок сурфактанта А

SP-D – белок сурфактанта D

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ВП – внебольничная пневмония

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

СД – сахарный диабет

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений