

АССОЦИИИ УРОВНЯ В КРОВИ СУРФАКТАНТНОГО БЕЛКА А С КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ПНЕВМОНИИ

**Юлия Игоревна РАГИНО, Константин Юрьевич НИКОЛАЕВ,
Ольга Сергеевна ХАРЛАМОВА, Екатерина Михайловна СТАХНЁВА,
Михаил Иванович ВОЕВОДА**

*НИИ терапии и профилактической медицины
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Цель исследования – изучить ассоциации между содержанием сурфактантного белка А в крови и клиническими характеристиками пневмонии. **Материал и методы** Основную группу составили 72 пациента с пневмонией, средний возраст $56,3 \pm 1,9$ года, индекс массы тела $25,7 \pm 1,2$ кг/м². В группу сравнения вошли 26 больных без пневмонии, средний возраст $53,0 \pm 3,8$ года, индекс массы тела $25,9 \pm 1,1$ кг/м². Всем пациентам проведены клиническое, функционально-диагностическое и лабораторное исследования. Измерение уровня в сыворотке крови сурфактантного белка А проведено методом иммуноферментного анализа. **Результаты.** У пациентов с пневмонией по сравнению с больными второй группы были повышены средние значения температуры тела, частоты сердечных сокращений в 1,1 раза, частоты дыхательных движений в 1,2 раза. Одышка была в 1,3 раза чаще, кашель – в 2,6 раза чаще, мокрота – в 5 раз чаще у пациентов с пневмонией. Сатурация крови кислородом по данным пульсоксиметрии у лиц с пневмонией была ниже, чем в группе сравнения. Концентрация в крови сурфактантного белка А была в 1,5 раза выше у пациентов с пневмонией, чем в группе сравнения. Корреляционный анализ выявил ассоциации уровня в крови сурфактантного белка А с некоторыми клиническими характеристиками пациентов с пневмонией. **Заключение.** Повышенное содержание в крови сурфактантного белка А при пневмонии может быть новым значимым биомаркером этого заболевания.

Ключевые слова: пневмония, сурфактантный белок А, биомаркер, бронхолегочная система.

Пневмония относится к наиболее частым заболеваниям у человека и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней, поэтому исследования в области данной проблемы крайне актуальны для современной клинической практики [4]. В России пневмонию ежегодно переносят > 1,5 млн человек взрослого населения. В лечебные стационары страны поступают ≈ 400 тыс. человек в год; летальность от пневмонии составляет ≈ 40 тыс. случаев (2014 г.). Острота проблемы в здравоохранении России подчеркивается и данными медицинской статистики: при суммировании и сопоставлении показателей и результатов международных эпидемиологических исследований установлено, что диагноз «пневмония», несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики, своевременно не был установлен у ≈ 1 млн человек [3]. Реали-

зация новых диагностических и прогностических подходов к ведению пациентов с пневмонией основана на поиске новых биомаркеров, позволяющих своевременно выявить заболевание, оценить степень его тяжести и определить необходимость назначения и продолжительность антибактериальной терапии [7].

В организме легкие обеспечивают не только дыхание, но и функционирование механизмов врожденного иммунитета. Для выполнения этих основных функций важное значение отводится сурфактанту, покрывающему поверхность альвеолярного эпителия легких [2] и представляющему собой поверхностно-активное вещество, состоящее из фосфолипидов, белков (в том числе сурфактантного белка А) и полисахаридов. Сурфактантный белок А синтезируется альвеолоцитами и может принимать участие в патогене-

Рагино Ю.И. – д.м.н., член-кор. РАН, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований, e-mail: ragino@mail.ru

Николаев К.Ю. – д.м.н., проф., зав. лабораторией неотложной терапии

Харламова О.С. – аспирант

Стахнёва Е.М. – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований

Воевода М.И. – д.м.н., проф., академик РАН, директор НИИТПМ

зе клинических состояний, характеризующихся воспалением слизистой оболочки или повреждением паренхимы легких [1, 6]. В связи с этим целесообразны исследования эффективности применения сурфактантного белка А в качестве специфического маркера воспалительных заболеваний легких. Настоящее исследование посвящено изучению этого белка при пневмонии и поиску его ассоциаций с клиническими характеристиками заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование, проведенное в рамках бюджетной НИР НИИ терапии и профилактической медицины и одобренное локальным Этическим комитетом, были включены две группы пациентов, находящихся на стационарном лечении в терапевтических отделениях ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 25 г. Новосибирска, всеми пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Основную группу составили 72 пациента с пневмонией, средний возраст $56,3 \pm 1,9$ года, индекс массы тела (ИМТ) $25,7 \pm 1,2$ кг/м², 32 мужчины (44,4 %) и 40 женщин (55,6 %). С внебольничной пневмонией средней степени тяжести было 35 человек (48,6 %), с внебольничной пневмонией тяжелой степени – 34 (47,2 %), с госпитальной пневмонией – 3 (4,3 %). Диагноз пневмонии был поставлен при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и по крайней мере двух клинических признаков из числа следующих: а) острая лихорадка в начале заболевания, б) кашель с мокротой, в) физикальные признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука), г) лейкоцитоз более 10×10^9 /л и /или палочкоядерный сдвиг (более 10 %) [4, 16]. В группу сравнения вошли 26 пациентов без пневмонии, средний возраст $53,0 \pm 3,8$ года, ИМТ $25,9 \pm 1,1$ кг/м², 10 мужчин (38,5 %) и 16 женщин (61,5 %). С бронхиальной астмой было 6 больных (23,1 %), с плевритом – 3 (11,5 %), с бронхоэктазами – 1 (3,8 %), с сахарным диабетом – 5 (19,2%), с хронической сердечной недостаточностью – 11 (42,3 %). По половозрастным и антропометрическим параметрам различий между группами не было.

Всем пациентам проведены клиническое, функционально-диагностическое и лабораторное исследования. Кровь из вены забирали однократно в первые сутки поступления в стационар. Содержание сурфактантного белка А в сыворотке крови определяли методом иммуноферментно-

го анализа (ИФА) на анализаторе Multiscan EX (Финляндия) с использованием тест-системы ELISABioVendor (R&D, США).

Статистическая обработка результатов, проведенная в лицензированной программе SPSS for Windows (версия 17), включала создание базы данных, статистический анализ, в том числе дескриптивную статистику, независимый *t*-критерий Стьюдента, критерий χ^2 . Ассоциацию признаков оценивали с помощью корреляционного анализа (коэффициент корреляции Спирмена r_s) и многофакторного ковариационного анализа. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группы различались по клиническим характеристикам (табл. 1). Среди пациентов с пневмонией курящих было в 2,3 раза меньше, чем в группе сравнения. Показатели систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД) были также ниже в основной группе пациентов. У пациентов с пневмонией, в сравнении со второй группой пациентов, были повышены средние значения температуры тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС) в 1,1 раза, частоты дыхательных движений (ЧДД) в 1,2 раза. Одышка была в 1,3 раза чаще, кашель – в 2,6 раза чаще, мокрота – в 5 раз чаще у лиц с пневмонией. По симптому наличия болей в грудной клетке пациенты двух групп не различались. Сатурация крови кислородом по данным пульсоксиметрии у лиц с пневмонией была ниже, чем в группе сравнения. Значимых различий в показателях лабораторных исследований (СОЭ, содержание лейкоцитов, фибриногена и С-реактивного протеина (СРП) в крови) между группами не выявлено. Концентрация в крови сурфактантного белка А была в 1,5 раза выше у пациентов с пневмонией (см. табл. 1), даже несмотря на наличие в группе сравнения лиц с заболеваниями бронхолегочной системы.

Полученный результат не противоречит данным других клинических и экспериментальных исследований. Сурфактантный белок А, основной протеин легочного сурфактанта, функционирует в качестве опсонизирующего агента и иммуномодулятора: стимулирует хемотаксис макрофагов, влияет на пролиферацию клеток иммунного ответа и продукцию провоспалительных цитокинов, повышает генерацию активных форм кислорода и азота, стимулирует фагоцитоз [5, 8–11, 13–15]. Благодаря таким свойствам сурфактантный белок А может опосредовать провоспалительные процессы в легких. Его углевод-связывающий

Таблица 1

Клинические и лабораторные характеристики пациентов двух групп

Показатель	Пациенты с пневмонией	Группа сравнения
Курение, <i>n</i> (%)	20 (27,8)*	17 (65,4)
Температура тела, °С	37,7 ± 0,1*	37,0 ± 0,1
САД, мм рт. ст.	135,5 ± 1,8*	152,7 ± 5,8
ДАД, мм рт. ст.	81,0 ± 0,9*	87,3 ± 2,7
ЧСС, в 1 мин	91,6 ± 1,7*	83,1 ± 2,4
ЧДД, в 1 мин	22,0 (20,0; 24,0)*	19,0 (17,0; 21,0)
Одышка, <i>n</i> (%)	65 (90,3)*	18 (69,2)
Кашель, <i>n</i> (%)	71 (98,6)*	10 (38,5)
Мокрота, <i>n</i> (%)	55 (76,4)*	4 (15,4)
Боль в грудной клетке, <i>n</i> (%)	21 (29,2)	3 (11,5)
Сатурация крови кислородом, %	98,0 (97,0; 99,0)*	99,0 (98,0; 99,0)
Содержание лейкоцитов, × 10 ⁹ /л	11,1 ± 0,5	9,2 ± 0,9
СОЭ, мм/ч	20,4 ± 1,8	17,0 ± 2,0
Содержание фибриногена, г/л	5,3 ± 0,3	5,1 ± 0,5
Содержание СРП, мг/л	22,0 ± 2,2	25,7 ± 4,5
Содержание сурфактантного белка А, нг/мл	55,8 ± 7,2*	36,1 ± 4,4

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – ошибка среднего арифметического значения, или в виде среднего значения (min; max).

Таблица 2

Ассоциации между содержанием сурфактантного белка А в крови и клиническими характеристиками в группе больных пневмониями

Корреляционная пара	r_s	p
Сурфактантный белок А – СРП	0,360	0,018
Сурфактантный белок А – СОЭ	0,410	0,002
Сурфактантный белок А – курение	0,347	0,007
Сурфактантный белок А – сатурация крови кислородом	-0,362	0,004
Сурфактантный белок А – ЧДД	0,277	0,030
Сурфактантный белок А – мокрота	0,300	0,018
Сурфактантный белок А – возраст	0,287	0,024

домен (carbohydrate recognition domain, CRD) взаимодействует с микробными лигандами, а «коллагеновый хвост» белка – с рецепторами калретикулин/CD91. В результате повышается продукция провоспалительных цитокинов и активируются альвеолярные макрофаги [8]. Кроме того, сурфактантный белок А проявляет базовый уровень провоспалительной активности и при отсутствии микробных лигандов [12].

Корреляционный анализ выявил ассоциации уровня в крови сурфактанта А с некоторыми клиническими характеристиками пациентов с пневмонией (табл. 2). Его повышенное содержание у лиц с пневмонией ассоциировалось с увеличением концентрации СРП в крови и СОЭ, с низкой сатурацией крови с кислородом, с курением, с наличием мокроты. У пациентов без пневмонии

повышенный уровень в крови сурфактантного белка А по данным корреляционного анализа ассоциировался только с повышенными температурой тела ($r = 0,612$, $p = 0,002$) и ЧДД ($r = 0,503$, $p = 0,014$).

В модели проведенного далее многофакторного ковариационного анализа уровень в крови сурфактантного белка А был зависимой переменной, а набором количественных и качественных величин были все исследуемые клинические и лабораторные характеристики пациентов (табл. 3). У пациентов с пневмониями выявлено значимое влияние СОЭ на уровень в крови сурфактантного белка А, а у пациентов группы сравнения – значимое влияние повышенной температуры тела на содержание сурфактантного белка А.

Таблица 3

Оценка влияния клинических факторов на содержание сурфактантного белка А у больных двух групп с помощью ковариационного анализа

Группа пациентов	Показатель	F	p
Пациенты с пневмонией	Характеристика модели	4,0	0,012
	СОЭ	4,3	0,042
	Курение	3,3	0,073
	Сатурация крови кислородом	0,4	0,551
Пациенты группы сравнения	Характеристика модели	9,9	0,001
	Температура тела	17,3	< 0,001
	ЧДД	1,5	0,239

Примечание. F – коэффициент модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, повышенный уровень в крови сурфактантного белка А при пневмонии, на наш взгляд, может быть, с одной стороны, новым значимым биомаркером этого заболевания, а с другой стороны, играть важную роль в патогенезе развития клинических проявлений пневмонии, отражающих активный воспалительный процесс и повреждение паренхимы легких.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ковалькова Н.А., Рагино Ю.И., Логвиненко Н.И. и др. Значение сурфактантных белков в диагностике терапевтических заболеваний // *Терапевт. арх.* 2015. 87. (1). 115–119.
2. Микеров А.Н. Роль сурфактантного белка А в иммунной защите легких // *Фундам. исслед.* 2012. (2). 204–207.
3. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века // *Терапевт. арх.* 2016. 88. (3). 4–12.
4. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // *Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия.* 2006. 8. (1). 54–86.
5. Borron P., McIntosh J.C., Korfhagen T.R. et al. Surfactant-associated protein A inhibits LPS-induced cytokine and nitric oxide production in vivo // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2000. 278. (4). L840–L847.
6. Eisner M.D., Parsons P., Matthay M.A. et al. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury // *Thorax.* 2003. 58. (11). 983–988.
7. Fernandez E., Krueger P., Loeb M. Predictors of health decline in older adults with pneumonia: findings from the Community-Acquired Pneumonia Impact Study // *BMC Geriatr.* 2010. 10. (1). 1–21.
8. Gardai S.J., Xiao Y.-Q., Dickinson M. et al. By binding SIRP-alpha or calreticulin/CD91, lung collectins act as dual function surveillance molecules to suppress or enhance inflammation // *Cell.* 2003. 115. (1). 13–23.
9. Hickman-Davis J.M., O'Reilly P., Davis I.C. et al. Killing of *Klebsiella pneumoniae* by human alveolar macrophages // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2002. 282. (5). L944–L956.
10. Kremlev S.G., Phelps D.S. Surfactant protein A stimulation of inflammatory cytokine and immunoglobulin production // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 1994. 267. (6, Pt. 1). L712–L719.
11. Mikerov A.N., Umstead T.M., Huang W. et al. SP-A1 and SP-A2 variants differentially enhance association of *Pseudomonas aeruginosa* with rat alveolar macrophages // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2005. 288. (1). L150–L158.
12. Phelps D.S. Surfactant regulation of host defense function in the lung: a question of balance // *Pediatr Pathol. Mol. Med.* 2001. 20. (4). 269–292.
13. Schagat T.L., Wofford J.A., Wright J.R. Surfactant protein A enhances alveolar macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils // *J. Immunol.* 2001. 166. (4). 2727–2733.
14. Wright J.R., Youmans D.C. Pulmonary surfactant protein A stimulates chemotaxis of alveolar macrophage // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 1993. 264. (4, Pt. 1). L338–L344.
15. Wu H., Kuzmenko A., Wan S. et al. Surfactant proteins A and D inhibit the growth of Gram-negative bacteria by increasing membrane permeability // *J. Clin. Invest.* 2003. 111. (10). 1589–1602.
16. Wunderink R.G., Mutlu G.M. Pneumonia // *Encyclopedia of respiratory medicine* / Eds. G.J. Laurent, S.D. Shapiro. Oxford: Elsevier, 2006. 402–407.

ASSOCIATION OF SURFACTANT PROTEIN A BLOOD LEVEL WITH THE CLINICAL CHARACTERISTICS OF PNEUMONIA

Yuliya Igorevna RAGINO, Konstantin Yuryevich NIKOLAEV,
Olga Sergeevna KHARLAMOVA, Ekaterina Mikhaylovna STAKHNEVA,
Mikhail Ivanovich VOEVODA

*Institute of Internal and Preventive Medicine
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

Aim of the study – to investigate the association of blood surfactant protein A level with the clinical characteristics of pneumonia. **Material and methods.** The main group consisted of 72 patients with pneumonia; the average age was 56.3 ± 1.9 years, body mass index of 25.7 ± 1.2 kg/m². The comparison group consisted of 26 patients without pneumonia, with an average age of 53.0 ± 3.8 years, body mass index of 25.9 ± 1.1 kg/m². All patients underwent clinical, functional-diagnostic and laboratory tests. The blood serum surfactant protein A level was measured by enzyme immunoassay. **Results.** The patients with pneumonia had increased mean values of body temperature, 1.1-fold enhanced heart rate, 1.2-fold increased frequency of respiratory movements in comparison with the second group of patients. Shortness of breath was 1.3 times more frequent, cough – 2.6 times more often, sputum – 5 times more often in patients with pneumonia. Saturation of blood oxygen according to pulse oximetry in patients with pneumonia was lower than in the comparison group. The blood concentration of surfactant protein A was 1.5 times higher in patients with pneumonia than in the comparison group. Conducted correlation analysis revealed the association of blood levels of surfactant protein and some clinical characteristics of the patients with pneumonia. **Conclusion.** Elevated blood levels of surfactant protein A in pneumonia may be an important new biomarker for this disease.

Key words: pneumonia, surfactant protein A, biomarker, bronchopulmonary system.

Ragino Yu.I. – doctor of medical sciences, corresponding member of RAS, deputy director on scientific work, head of laboratory for clinical and hormonal researches, e-mail: ragino@mail.ru

Nikolaev K.Yu. – doctor of medical sciences, professor; head of laboratory for emergent therapy

Kharlamova O.S. – postgraduate student

Stakhneva E.M. – candidate of biological sciences, senior researcher of laboratory for clinical and hormonal researches

Voevoda M.I. – doctor of medical sciences, professor; academician of RAS, director