

## Сурфактантные белки А и D: роль в патогенезе внебольничной пневмонии и возможные прогностические перспективы

О.С. Харламова<sup>1,2</sup>, К.Ю. Николаев<sup>1,3</sup>, Ю.И. Рагино<sup>1</sup>, М.И. Воевода<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» СО РАН, Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №25», Новосибирск, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Россия

### Аннотация

Внебольничная пневмония относится к наиболее частым заболеваниям у человека и продолжает оставаться одной из ведущих причин смерти от инфекционных болезней, поэтому исследования в области данной проблемы крайне актуальны для современной клинической практики. Одна из ключевых ролей в патогенезе ответа на бактериальную, вирусную, грибковую инвазию в систему легких человека принадлежит системе легочного сурфактанта, в частности его белкам SP-A и SP-D. В данном обзоре рассмотрены уже известные механизмы важных биологических свойств, иммуномодулирующей активности белков SP-A и SP-D в ответ на микробную инфекцию в легких, а также роли сурфактантных белков в каскаде реакций, приводящих к тяжелым жизнеугрожающим осложнениям при внебольничной пневмонии. Использование сурфактантных белков SP-A и SP-D в качестве новых биомаркеров у пациентов с внебольничной пневмонией может помочь в разработке новых диагностических и прогностических подходов к ведению пациентов с данной нозологией.

*Ключевые слова:* сурфактант, сурфактантный белок А, сурфактантный белок D, биомаркер, внебольничная пневмония.

*Для цитирования:* Харламова О.С., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Сурфактантные белки А и D: роль в патогенезе внебольничной пневмонии и возможные прогностические перспективы. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (3): 109–115. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000275

## Surfactant proteins A and D: role in the pathogenesis of community-acquired pneumonia and possible predictive perspectives

O.S. Kharlamova<sup>1,2</sup>, K.Yu. Nikolaev<sup>1,3</sup>, Yu.I. Ragino<sup>1</sup>, M.I. Voevoda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №25, Novosibirsk, Russia;

<sup>3</sup>Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia

Community-acquired pneumonia is one of the most common infectious diseases and remains one of the leading causes of death in this group of diseases. Studies of community-acquired pneumonia are extremely relevant for modern clinical practice. One of the important role in the pathogenesis of bacterial, viral, fungal invasion in the system of a human lung system belongs to the pulmonary surfactant, in particular, its proteins SP-A and SP-D. This article reviews the well-known mechanisms of important biological properties of immunomodulatory activity of the proteins SP-A and SP-D in response to microbial infection in the lungs. The mechanisms of participation of surfactant proteins SP-A and SP-D in the cascade of reactions that lead to severe life-threatening complications in community-acquired pneumonia are considered. The use of serum levels of surfactant proteins SP-A and SP-D can help finding new diagnostic and prognostic approaches in patients with community-acquired pneumonia.

*Keywords:* surfactant, surfactant protein A, surfactant protein D, biomarker, community-acquired pneumonia.

*For citation:* Kharlamova O.S., Nikolaev K.Yu., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. Surfactant proteins A and D: role in the pathogenesis of community-acquired pneumonia and possible predictive perspectives. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (3): 109–115. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000275

ВП – внебольничная пневмония  
ИЛ – интерлейкин  
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром  
ПАВ – поверхностно-активное вещество  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
ATS – Американское торакальное общество  
CD – cluster of differentiation, кластер дифференцировки  
C1q – комплекс активации системы комплемента  
CRT – калретикулин  
Ig – иммуноглобулин  
LAM – липоарабино-маннан микобактерий туберкулеза  
LPS – липополисахарид, основной компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий  
MyD88 – цитозольный адаптерный белок

NF- $\kappa$ B – транскрипционный ядерный фактор  
OMP P2 – белок наружной мембраны P2 гемофильной палочки  
OSCAR – рецептор, ассоциированный с остеокластами  
PSI – индекс тяжести пневмонии  
SIRP $\alpha$  – сигнально-ингибирующий регуляторный белок альфа  
SP-A – сурфактантный белок А  
SP-B – сурфактантный белок В  
SP-C – сурфактантный белок С  
SP-D – сурфактантный белок D  
SRCR – фагоцитарный рецептор, богатый цистеином  
TLR – Toll-подобный рецептор  
TRAF – фактор, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли  $\alpha$

По определению А.Г. Чучалина и соавт., пневмонии – это группа разных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно

бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [1].

Внебольничная пневмония (ВП) – одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний в мире [1–4]. На долю ВП приходится значительное число случаев госпитализации, за последние годы отмечена тенденция к росту заболеваемости во многих регионах мира и увеличению развития серьезных осложнений [5, 6]. ВП признана одной из ведущих причин смерти среди инфекционных заболеваний [1, 4, 6]. Несмотря на достижения в изучении патофизиологических механизмов болезни, появление все новых генераций антибактериальных препаратов, устойчиво сохраняются высокие показатели летальности, возрастает число осложненных и затяжных форм пневмонии [5, 6].

В России за 2018 г. показатель заболеваемости ВП составил 492,2 на 100 тыс. населения против 413,2 в 2017 г., намечена тенденция (19,1%) к росту числа заболевших ВП; смертность при ВП превышает 12% [3].

Поскольку возраст является существенным фактором риска для развития ВП и во многих регионах мира население стареет, ожидается прирост заболеваемости в ближайшие десятилетия [7].

Учитывая распространенность пневмонии и частоту развития жизнеугрожающих осложнений, вопросам ее диагностики и лечения посвящены многочисленные работы: только за 2017 г. опубликовано более 10 тыс. статей. Накоплены значительные сведения для понимания исчерпывающего патогенеза пневмоний.

Авторы руководства Американского торакального общества (ATS) в 2019 г. по ВП указывают на то, что немногие ключевые клинические вопросы были изучены достаточно адекватно для того, чтобы дать строгие рекомендации в отношении диагностики и стандарта медицинской помощи [1, 4]. Для стратификации тяжести течения ВП в рекомендациях ATS рекомендуется использовать индекс тяжести пневмонии (PSI), включающий ряд биохимических показателей: кислотность крови (рН), азот мочевины, натрий, глюкоза, гематокрит, парциальное давление кислорода в артериальной крови и шкалу определения тяжести пневмонии CURB-65 (инструмент на основе оценки уровня сознания, уровня мочевины, частоты дыхания, артериального давления и возраста пациента старше 65 лет) [4]. Однако использование PSI в клинической практике достаточно сложно по причине применения ряда биохимических параметров, которые рутинно определяются не во всех лечебно-профилактических учреждениях России, а также не всегда точно позволяет установить показания для направления больного в отделение реанимации и интенсивной терапии [1]. С учетом сказанного в рекомендациях подчеркнута необходимость дальнейших исследований для поиска новых диагностических и прогностических тестов для определения интенсивности лечения и определения пациентов, у которых самый высокий риск смерти от пневмонии.

Также остаются неясными отдельные звенья этиопатогенетических механизмов заболевания. В частности, не изучены взаимосвязь факторов патогенности микрооргани-

мов и системного воспалительного ответа организма, участие системы белков легочного сурфактанта А и D (SP-A, SP-D) в ответе на патогенную инвазию. Исследования роли белков сурфактанта носят фрагментарный и нередко противоречивый характер [8, 9]. Однако, по имеющимся на сегодняшний день данным, можно с уверенностью говорить о важной, одной из ключевых ролей SP-A и SP-D в патогенезе ВП – развитии жизнеугрожающих осложнений [4, 9–11]. Цель данного обзора – анализ сведений о роли SP-A и SP-D в патогенезе ВП.

## Белки А и D в системе легочного сурфактанта

Легкие человека уникальны: эта система с динамически изменяющимися давлениями и объемами постоянно сталкивается с множеством различных частиц, микроорганизмов и газов, что, в свою очередь, может оказывать влияние как на гомеостаз легких, так и уязвимость легочной ткани к инфекциям. Несмотря на воздействие возможных токсинов и патогенов при дыхании, частота тяжелой инфекции нижних дыхательных путей является относительно низкой у здоровых людей [10].

Каждая из этих двух очень разнородных задач реализуется на огромной площади границы раздела воздух–жидкость поверхности альвеол. Система легочного сурфактанта (поверхностно-активное вещество – ПАВ) занимает уникальное место, играя роль как в динамике регулирования межфазного поверхностного натяжения с изменением легочных объемов, так и в активном ингибировании и инактивации широкого спектра чужеродных патогенов [9, 11].

Мономолекулярный слой сурфактанта покрывает альвеолярный эпителий, который, в свою очередь, состоит из альвеолоцитов I и II типа [12].

Сурфактант изменяет степень поверхностного натяжения поверхностного слоя жидкости в альвеолах, в четкой корреляции изменения площади альвеол; пул сурфактанта, его состав контролируются несколькими физиологическими процессами, в том числе секрецией, обратным захватом и утилизацией альвеолоцитами II типа и деградацией альвеолоцитами как I, так и II типа, а также макрофагами [9, 13, 14]. Компоненты сурфактанта синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме альвеолоцитов II типа и далее транспортируются в комплекс Гольджи, где они будут модифицированы. Фосфолипидные и белковые компоненты сурфактанта хранятся в пластинчатых тельцах до момента экзоцитоза. Сурфактант формируется в трубчатый миелин, который может сохраняться в виде пула для последующего использования или непосредственно к границе воздух–жидкость, образуя пленку, поддерживающую стабильность альвеол. Инактивация сурфактанта в альвеолах происходит без значительных изменений количества его компонентов. Переработанные фосфолипиды возвращаются назад к альвеолоцитам II типа и будут храниться в пластинчатых тельцах до необходимости повторного использования [15, 16].

Легочный сурфактант представляет собой сложную смесь из липидов и белков [9, 13, 16]. Около 90% сурфактанта – липиды; 80–85% из них – фосфолипиды, 5–10% являются нейтральными липидами, а 10% – белками [15–18].

### Сведения об авторах:

Николаев Константин Юрьевич – д.м.н., проф. каф. внутренних болезней ИМПЗ НГУ, зав. лаб. неотложной терапии НИИТПМ – филиала ИЦиГ. ORCID: 0000-0003-4601-6203

Рагино Юлия Игоревна – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зам. рук. по научной работе НИИТПМ – филиала ИЦиГ. ORCID: 0000-0002-4936-8362

Воевода Михаил Иванович – акад. РАН, д.м.н., проф., рук. НИИТПМ – филиала ИЦиГ. ORCID: 0000-0001-9425-413X

### Контактная информация:

Харламова Ольга Сергеевна – аспирант лаб. неотложной терапии НИИТПМ – филиала ИЦиГ, зав. терапевтическим отд-нием ГБУЗ НСО ГКБ №25. Тел.: +7(383)276-75-22, +7(913)068-33-13; e-mail: olga.kharlamova2016@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8788-685X

Фосфатидилхолин – преобладающий фосфолипид сурфактанта, он составляет около 75–80% от общего числа фосфолипидов. Эта фракция липидов высококонсервативна у разных видов млекопитающих [9, 19].

Основным поверхностно-активным компонентом фосфатидолина (около 50%) является дипальмитоилфосфатидилхолин, и это в значительной степени обеспечивает поверхностное натяжение. На долю фосфатидилглицерола и фосфатидилинозитола приходится порядка 8–15%, также описаны другие фосфолипиды и нейтральные липиды [15].

Сурфактантные белки представлены белками: SP-A (~5,3%), SP-D (~0,6%), SP-B (~0,7%) и SP-C (~0,4%). Все белки сурфактанта обладают способностью к интернализации [18, 19]. Основная функция ПАВ реализуется за счет содержания как раз этих четырех связанных белков, каждый из которых в отдельности относительно хорошо изучен [16, 18, 20].

SP-A и SP-D – более крупные гидрофильные гликопротеины, играют значительную роль в системе защиты легких [9, 18, 21], напротив, SP-B и SP-C – полипептиды с высокой гидрофобностью, но значительно меньшие по размерам, выполняют ключевую роль в альвеолярной стабильности: снижают поверхностное натяжение, тем самым предотвращают альвеолярный коллапс [21].

Белки SP-A и SP-D относятся к семейству коллектинов типа С, активно участвуют в ранней противомикробной защите респираторного тракта [9, 11].

SP-A, являясь частью системы врожденного иммунитета, способен посредством взаимодействия с дендритными клетками и Т-клетками регулировать иммунный ответ в легких [9, 22]. Дендритные клетки не только обладают фагоцитирующей способностью, но и (в «зрелом» виде) презентуют антиген Т-клеткам, а также стимулируют Т-клетки в региональных лимфатических узлах и тканях. SP-A ингибирует пролиферацию Т-клеток двумя способами: во-первых, опосредованно, т.е. через торможение созревания дендритных клеток, во-вторых, путем прямого взаимодействия с Т-клетками. Одна из основных задач SP-A – предотвратить чрезмерную активацию каскадов воспалительного ответа, что потенциально может привести к повреждению легочной ткани и, как следствие, к нарушению газообмена [23]. SP-A опосредует механизмы аллергических реакций в легких, участвуя в непосредственной элиминации аллергена [24].

SP-A представлен двумя генными продуктами: SP-A1 и SP-A2. Генетический локус SP-A человека расположен на хромосоме 10 и представлен двумя функциональными генами – *sftpa1* (или SP-A1) и *sftpa2* (или SP-A2), расположенными в противоположной транскрипционной ориентации; гены SP-A1 и SP-A2 гомологичны на 94%. Функциональные различия SP-A1 и SP-A2 – в способности стимулировать фагоцитоз и в ингибировании секреции сурфактанта, а также в способности стимулировать продукцию фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [9, 25].

Октодекамеры SP-A1 и биологически более активный SP-A2 состоят из шести тримеров, связанных дисульфидными связями. Каждый тример SP-A человека состоит из двух молекул SP-A1 и одной молекулы SP-A2 [26]. Однако тримеры могут состоять только из одного SP-A варианта и также могут обладать функциональной активностью. SP-A состоит из четырех доменов: N-терминальная последовательность, коллагеноподобный домен, углевод-узнающий домен (CRD, Carbohydrate Recognition Domain), «шейка» между коллагеноподобным и углевод-узнающим доменами. Различия в аминокислотной последовательности между вариантами SP-A1 и SP-A2 локализируются в коллагеноподобном домене [9, 27]. Наиболее важное различие в структуре

SP-A1 и SP-A2 – аминокислотная позиция 85 коллагеноподобного домена белка SP-A, где SP-A1 имеет цистеин, а SP-A2 – аргинин. Дополнительный цистеин в SP-A1 может быть вовлечен в формирование межтримерной или внутритримерной дисульфидной связи и может отвечать за различия в олигомеризации SP-A1 и SP-A2 [25].

Белок SP-D, так же как SP-A, играет ключевую роль в легких, в системе гуморального и врожденного иммунитета; связывает широкий спектр патогенных микроорганизмов, подавляет рост микроорганизмов, участвует в повреждении бактериальной мембраны, стимулирует фагоцитоз, хемотаксис, регулирует экспрессию цитокинов и продукцию свободных радикалов [28]. SP-D обеспечивает взаимодействие с патогенными микроорганизмами (как грамотрицательными, такими как *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Haemophilus influenzae*, так и грамположительными, микобактериями, вирусами, в том числе вирусом гриппа, грибами), выступая в качестве аттрактанта для иммунных клеток, тем самым выполняя классические опсонизирующие функции [9, 28].

Так же, как SP-A, SP-D является членом группы III коллектинов С-типа и состоит из уже упомянутых четырех основных областей. Домены соединяются вместе, чтобы образовать тример. В SP-A эти тримеры образуют октодекамер, а в SP-D они образуют додекамер [25, 26].

Белки SP-A и SP-D играют колоссальную роль в каскаде и моделировании воспалительных реакций. SP-D регулирует клиренс апоптотических клеток и телец, а также тормозит высвобождение цитокинов и других провоспалительных продуктов [9, 29]. SP-A и SP-D посредством взаимодействия с миелопероксидазой увеличивают апоптотическую активность нейтрофилов [30]. SP-A регулирует сигнальные пути в макрофагах при микробном распознавании, причем дифференцированно – за счет контроля экспрессии генов в ответ на критические сигнальные события в клетках [31].

### Изменения в структуре легочного сурфактанта при пневмонии. Роль SP-A и SP-D в патогенезе пневмонии

На сегодняшний день достаточно много указаний на то, как меняется структура сурфактанта и его компонентов, в частности его белков SP-A и SP-D, при респираторной инфекции [9, 18, 32, 33]. Патогенные микроорганизмы, попадая в дыхательные пути, изменяют поверхностный баланс несколькими механизмами, что приводит к непосредственному снижению содержания апопротеина и липидных компонентов внутри альвеол, а также к деградации коллектинов [33, 34, 35].

Синегнойная палочка синтезирует протеазы IV типа и эластазы, которые посредством углевод-узнающего домена обеспечивают деградацию белков SP-A и SP-D [36, 37]. Протеазы IV типа также активны в отношении SP-B, что приводит к нарушению функции всей системы легочного сурфактанта [37]. Синегнойная палочка способствует снижению уровня поверхностных фосфолипидов путем ингибирования транскрипции генов, также ингибирует транскрипцию генов SP-B и SP-C, что усугубляет устойчивость поверхностного натяжения [37]. Помимо этого происходит ингибирование синтеза фосфолипидов за счет секреции липополисахаридов грамотрицательными бактериями. Дополнительно бактериальное угнетение синтеза ПАВ еще и косвенное – за счет синтеза собственных цитокинов, в том числе ФНО- $\alpha$  [9, 35, 37, 38].

Публикуется все больше данных, указывающих, что гидрофильные белки SP-A и SP-D играют ключевую роль в моделировании иммунного ответа. Это и возможность агрегировать и контролировать клиренс патогенов, и возможность корректировать функции макрофагов [9, 35, 39]. Оба белка, как уже сказано, способны связываться с множеством различных патогенов: грамотрицательные и грамположительные бактерии, микобактерии, грибы и дрожжи, микоплазмы и вирусы [39]. Различные конфигурации SP-A и SP-D, их многомерная структура позволяют дифференцированно связывать и распознавать посредством углеводного домена широкий спектр микробных агентов [40]. Лиганды и рецепторы SP-A и SP-D и их различные иммунологические эффекты представлены на **рисунке (см. цветную вклейку)** [9].

Опсонизация и агрегация патогенных микроорганизмов белками SP-A и SP-D способствуют последующему фагоцитозу и киллингу как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий [9, 39, 40]. SP-A и SP-D взаимодействуют со *Streptococcus*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *P. carinii*, *K. pneumoniae*. [41]. Как показано на рисунке, белок наружной мембраны P2 (OMP P2) *H. influenzae* связывается с SP-A, аналогично липоарабино-маннан микобактерий туберкулеза (LAM) связывается с SP-D. SP-A и SP-D связываются с микробными лигандами посредством различных структур: SP-D через основные олигосахариды, в то время как SP-A связывается с липидами домена [34, 41].

Было показано, что большинство классов иммуноглобулинов (Ig) связывается или агрегируется с SP-A и/или SP-D [42].

Другим классом лигандов, взаимодействующих как с SP-A, так и с SP-D, является домен врожденного иммунитета – фагоцитарный рецептор, богатый цистеином (SRCR), который связывается с широким спектром патогенов, таких как стрептококки и *Helicobacter pylori*, вирусы гриппа и вирус иммунодефицита человека, а также с белками защиты слизистой оболочки [9, 16, 41].

Несколько лигандов, описанных в литературе, имеет сродство только к SP-D. Это дефензины из нейтрофилов, которые посредством взаимодействия с SP-D снижают инфекционность вирусов с оболочкой. Также и декорин, протеогликан, являющийся компонентом соединительной ткани, связывается с коллагеновыми фибриллами I типа и играет роль в сборке матрикса [9].

Рецепторы клеточной поверхности или трансмембранные белки необходимы для обеспечения широкой нисходящей иммунной функции белков сурфактанта SP-A и SP-D, они также представлены на рисунке. Так, взаимодействие с рецептором SIRP $\alpha$  приводит к снижению активации транскрипционного ядерного фактора (NF- $\kappa$ B) и в итоге будет снижать продукцию провоспалительных цитокинов и активацию альвеолярных макрофагов [9, 16, 24]. В случае легкой инфекции CRD-домен связан с микробными лигандами и поэтому его связь с SIRP $\alpha$  становится невозможной [9, 42]. Однако появляется возможность связывания коллагеноподобного домена с рецепторами кальретикулин/CD91 (CD, cluster of differentiation, кластер дифференцировки), что стимулирует активацию NF- $\kappa$ B и повышает продукцию провоспалительных цитокинов и активацию альвеолярных макрофагов [24].

Также SP-A и SP-D обладают антимикробным действием за счет значительного увеличения проницаемости их мембран [9, 37, 42]. Взаимодействие SP-A и *Staphylococcus aureus* является более специализированным в сравнении с другими бактериями путем взаимодействия с рецептором

210 SP-A. Этот рецептор используется также для взаимодействия и последующего фагоцитоза *Mycobacterium bovis* [43]. Белки SP-A и SP-D оба способны связываться с *Mycoplasma pneumoniae* [44]. SP-A активен в ограничении провоспалительных биологических сигналов, запускаемых *M. pneumoniae*, а также выступает в качестве ингибирующего рост сигнала для микроорганизма [45]. SP-A и SP-D также посредством CRD-домена участвуют в связывании и элиминации грибов и дрожжей. Порой это взаимодействие приводит к ингибированию роста, например, в случае с *Candida albicans* и *Aspergillus fumigates* [46].

Другим важным белковым рецептором для SP-A является рецептор C1q (C1qR), который моделирует фагоцитоз. C1qR, известный как CD93, экспрессируется на клетках миелоидного происхождения. P. Steinberger и соавт. (2002 г.) показали, что клетки, экспрессирующие CD93, обладают повышенной способностью связывать C1q, что опосредует усиление фагоцитоза в моноцитах [47].

Важным подтверждением того, что сурфактантные белки оказывают важные модулирующие эффекты во время грамотрицательной инфекции, является взаимодействие с CD14, присутствующим на макрофагах и тканевых моноцитах, действующим как корецептор с TLR-4 (Toll-подобный рецептор) для липополисахарида, основного компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий (LPS), что приводит к значительной воспалительной реакции. Когда SP-A и SP-D взаимодействуют в качестве лигандов с CD14, в результате снижается экспрессия ФНО- $\alpha$ , интерлейкином (ИЛ)-1 $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , а также активность связывания ДНК NF- $\kappa$ B [48].

TLR являются важными рецепторами врожденной иммунной системы. SP-A и SP-D являются лигандами как для TLR-2, так и для TLR-4. Оба рецептора присутствуют на клеточной поверхности и модулируют внутриклеточную передачу сигналов либо через MyD88, либо с помощью адаптеров TRAF, что в конечном итоге увеличивает транскрипцию белка цитокинами [49].

Одним из недавно описанных рецепторов является рецептор, ассоциированный с остеокластами (OSCAR), который связывается с коллагеновым доменом SP-D, в результате увеличивается секреция ФНО- $\alpha$  [9].

### Сывороточные уровни белков сурфактанта SP-A и SP-D как диагностический и прогностический биомаркер при пневмонии

Всемирная организация здравоохранения определяет биомаркер как любую субстанцию, структуру или процесс, которые могут быть измерены в организме или по продукции и влиянию которых можно прогнозировать заболеваемость или исход болезни. В более широком смысле, биомаркер – это почти любое измерение, отражающее взаимодействие между биологической системой и потенциальной угрозой, которая может быть химической, физической или биологической. Ответ может быть функциональным и физиологическим, биохимическим на клеточном уровне или на уровне молекулярного взаимодействия [50].

Большинство проведенных исследований (более 200 публикаций за последние 10 лет) касается уровней белков сурфактанта SP-A и SP-D при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) разной этиологии (важно, что до 80% ОРДС на фоне пневмонии), значительно меньшее число публикаций – по хроническим заболеваниям легких и единичные – в отношении ВП [23, 51].

Одним из первых в 1999 г. К. Greene и соавт. описали сложные изменения протеинов сурфактанта при ОРДС [52]. В исследовании было показано, что в начале экссудативной фазы уровень SP-A и SP-B снижался в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, при этом концентрация SP-D оставалась стабильной, что могло означать активное потребление поверхностно-активных белков и/или одновременное снижение синтеза ввиду клеточных повреждений. Интересно, что уровень белков в сыворотке крови не коррелировал с уровнями белков в бронхоальвеолярной лаважной жидкости для SP-A и SP-D в течение первых 7 дней после установления диагноза, и именно в бронхоальвеолярной лаважной жидкости сурфактантные белки являются маркерами для выживания (при отметке выше 1,2 мкг/мл). Здесь же отмечено, что повышенный плазменный уровень SP-A также является фактором риска неблагоприятного прогноза у пациентов с вторичным ОРДС на фоне сепсиса, аспирационного синдрома, но не при травматическом повреждении легких. Последующее исследование той же группы установило связь сывороточных уровней других сурфактантных белков с риском развития ОРДС [51, 52]. Схожие результаты получены А. Versten и соавт. – корреляция плазменных уровней SP-B с риском развития ОРДС [53]. Последующее крупное лонгитюдное исследование (565 случаев) с использованием многофакторного анализа для определения клинических исходов, основанных на плазменных уровнях SP-A и SP-D [54], не выявило корреляций любого клинического исхода с уровнями сурфактантных белков. Однако более высокие базовые концентрации SP-D в плазме крови были связаны с более высокой смертностью и тяжелым течением инфекции нижних дыхательных путей, осложненным искусственной вентиляцией легких, присоединением полиорганной недостаточности. В другом исследовании получены данные, что полиморфизм в SP-D связан с увеличением риска развития ОРДС у женщин, что подтверждает важность протеинов сурфактанта в гомеостазе легких и их роли в развитии ОРДС [55]. Приведенные данные позволяют предположить, что при нарушении альвеолярно-капиллярной мембранной проницаемости происходит попадание SP-A в плазму крови, что и является маркером повреждения эпителия легких.

В единичных исследованиях уровня белка SP-D у пациентов с ВП по сравнению со здоровыми показаны не только наличие более высокого показателя, но и прямая связь этого белка в отношении развития жизнеугрожающих осложнений и летальности при ВП [56, 57]. По сведениям исследования группы Ovidius в 2016 г., пациенты с тяжелой ВП имели достоверно более высокие уровни SP-D по сравнению с пациентами с нетяжелой ВП, и установлено, что SP-D яв-

ляется значимым предиктором для долгосрочной смертности по сравнению с С-реактивным белком и прокальцитонинном [58]. Для SP-A при ВП исследования также немногочисленны. В исследовании S. Spadaro и соавт. в 2019 г. не показано достоверных различий общего уровня SP-A у пациентов с ВП и группой контроля без бронхолегочной патологии, однако в том же исследовании было показано отличие сывороточных уровней SP-A у пациентов с ВП в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа от группы пациентов только с ВП [59].

В качестве биомаркеров сывороточные уровни SP-A и SP-D определены и для других легочных заболеваний, включая хроническую обструктивную болезнь легких [60], прогрессирующий системный склероз [61], интерстициальные заболевания легких (в том числе ассоциированные с ревматоидным артритом) [62], саркоидоза [63], играют важную роль в дифференциальной диагностике и имеют прогностическое значение. В настоящий момент отсутствуют данные о связи сывороточных уровней белков сурфактанта с известными прогностически значимыми маркерами заболеваний легких, а также с иными клинико-лабораторными характеристиками при патологии дыхательной системы. Не установлена связь сывороточного уровня белков с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, метаболическими нарушениями, заболеваниями желез внутренней секреции.

В заключение следует отметить, что на сегодняшний день много известно о структуре SP-A и SP-D, их роли в каскаде иммунопатологических реакций, механизмах поддержания поверхностного натяжения пленки тканевой жидкости, покрывающей альвеолярный эпителий, при пневмониях разной этиологии, а также о том, насколько разрушительными для организма могут быть нарушение структуры и функции SP-A и SP-D. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью понять биологическую и клиническую значимость SP-A и SP-D при заболеваниях легких, как острых, так и хронических. В свете этого перспективно дальнейшее клиническое исследование уровней сывороточных SP-A и SP-D и их ассоциаций с клинико-лабораторными, инструментальными характеристиками. Разработка новых подходов оптимизации использования этих белков поможет оптимизации дифференциальной диагностики и стратификации риска ВП.

#### Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал статьи является частью бюджетной темы НИИТЛМ – филиала ИЦиГ СО РАН, работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы №АААА-А17-117112850280-2.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

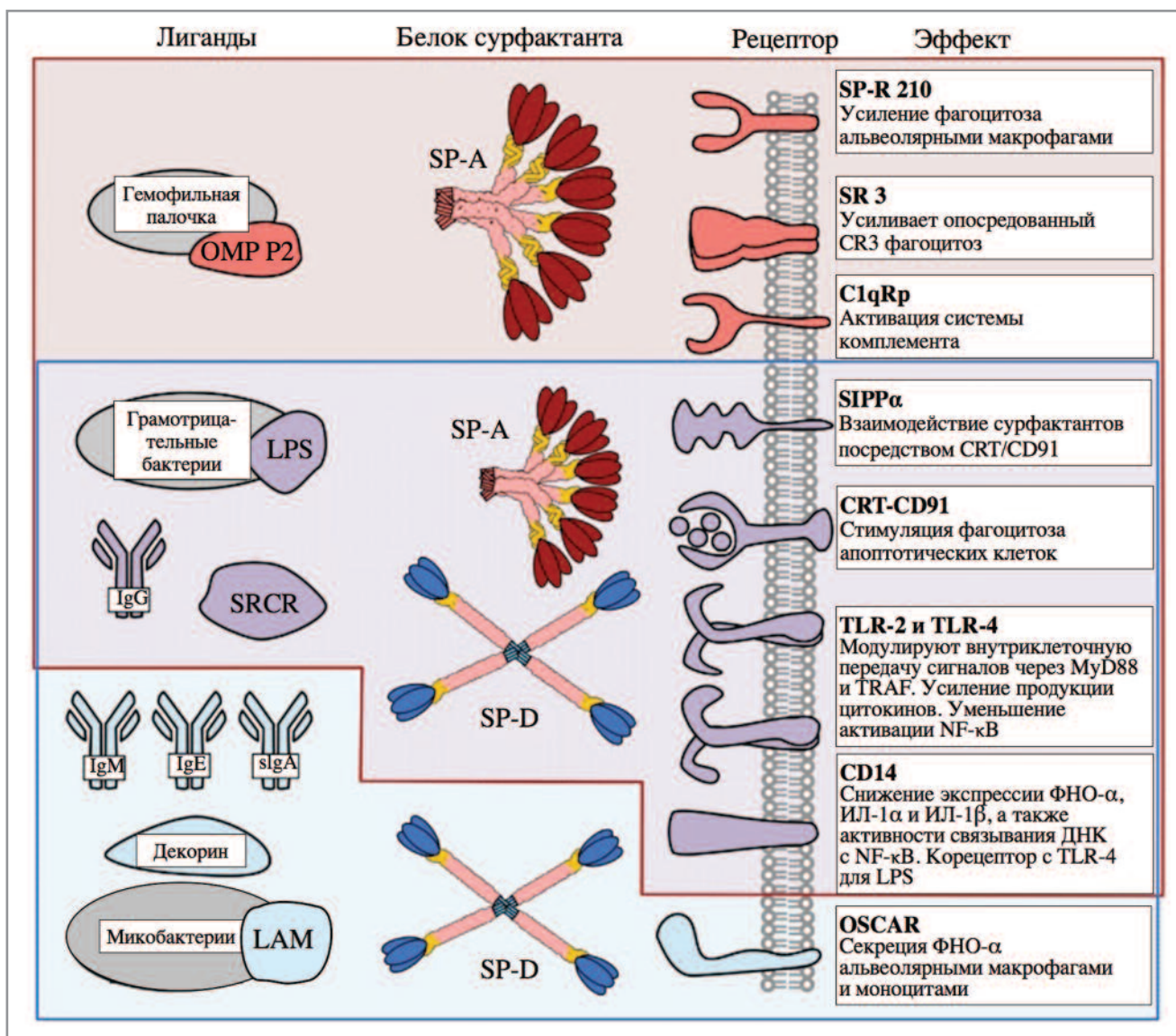
1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010;12(3):186-7 [Chuchalin AG, Sinopal'nikov AI, et al. Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2010;12(3):186-7 (In Russ.)].
2. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1133-61.
3. Свод по РФ, январь-ноябрь 2017 г. /<http://rospotrebnadzor.ru/> Ссылка активна на 30.01.2020. [https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=11277](https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277) [Summary of the Russian Federation, January-December 2018 /<http://rospotrebnadzor.ru/>. The link is active on 30.01.2020. [https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=11277](https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277) (In Russ.)].
4. Modified IDSA/ATS minor criteria for severe community-acquired pneumonia best predicted mortality. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(33):e16914. doi: 10.1097/md.00000000000016914
5. Welte T. Risk factors and severity scores in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: prediction of severity and mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(1):33-47. doi: 10.1007/s10096-011-1272-4
6. Fauci AS, Morens DM. The perpetual challenge of infectious diseases. *N Engl J Med*. 2012;366(5):454-61. doi: 10.1056/nejmra1108296

7. Capelastegui A, España PP, Bilbao A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: link between etiology and patient characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. *BMC Infect Dis.* 2012;12(1):134. doi: 10.1186/1471-2334-12-134
8. Blasi F, Mantero M, PierAchille S, Tarsia P. Understanding the burden of pneumococcal disease in adults. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl.5):7-14. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03937.x
9. Vieira F, Kung J, Bhatti F. Structure, genetics and function of the pulmonary associated surfactant proteins A and D: The extra-pulmonary role of these C type lectins. *Annals of Anatomy – Anatomischer Anzeiger.* 2017;211:184-201. doi: 10.1016/j.aanat.2017.03.002
10. Christmann U, Buechner-Maxwell VA, Witonsky SG, Hite RD. The role of pulmonary surfactant in respiratory diseases: Current knowledge in large animal health. *J Vet Intern Med.* 2009;23:227-42. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0269.x
11. Mulugeta S, Beers MF. The surfactant protein C: its unique properties and emerging immunomodulatory role in the lung. *Microbes Infect.* 2006;8:2317-23. doi: 10.1016/j.micinf.2006.04.009
12. Orgeig S, Hiemstra PS, Veldhuizen EJ, et al. Recent advances in alveolar biology: evolution and function of alveolar proteins. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010;173(Suppl.):S43-S54. doi: 10.1016/j.resp.2010.04.023
13. Schmidt R, Markart P, Ruppert C, et al. Time-dependent changes in pulmonary surfactant function and composition in acute respiratory distress syndrome due to pneumonia or aspiration. *Respir Res.* 2007;8:55. doi: 10.1186/1465-9921-8-55
14. Barreira ER, Precioso AR, Bousso A. Pulmonary surfactant in respiratory syncytial virus bronchiolitis: a role in the pathogenesis and clinical manifestations. *Pediatr Pulmonol.* 2010. doi: 10.1002/ppul.21395
15. Mingarro I, Lukovic D, Vilar M, Perez-Gil J. Synthetic pulmonary surfactant preparations: new developments and future trends. *Kerr Med Chem.* 2008;15:393-403. doi: 10.2174/092986708783497364
16. Haagsman HP, Hogenkamp, van Eijk M, Veldhuizen EJ. Surfactant collectins and innate immunity. *Neonatology.* 2008;93(4):288-94. doi: 10.1159/000121454
17. Picardi MV, Cruz, Orellana G, Perez-Gil J. Phospholipid packing and hydration in pulmonary surfactant membranes and films, as perceived laurdan. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1808:696-705. doi: 10.1016/j.bbame.2010.11.019
18. Schurch D, Ospina OL, Cruz A, Perez-Gil J. Combined and Independent Action of Proteins SP-B and SP-C in the Surface Behavior and Mechanical Stability of Pulmonary Surfactant Films. *Biophys J.* 2010;99:3290-9. doi: 10.1016/j.bpj.2010.09.039
19. Bates SR, Dodya C, Tao JQ, Fisher AB. Surfactant protein plays a role in pulmonary surfactant clearance: Evidence using surfactant protein-A gene-targeted mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;294:L325-33. doi: 10.1152/ajplung.00341.2007
20. Ikegami M, Grant S, Korfhagen T, et al. Surfactant protein-D regulates the postnatal maturation of pulmonary surfactant lipid pool sizes. *J Appl Physiol.* 2009;106:1545-52. doi: 10.1152/jappphysiol.91567.2008
21. Blanco O, Perez-Gil J. Biochemical and pharmacological differences between preparations of exogenous natural surfactant used to treat Respiratory Distress Syndrome: role of the different components in an efficient pulmonary surfactant. *Eur J Pharmacol.* 2007;568:1-15. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.04.035
22. Curstedt T, Johansson J. Different effects of surfactant proteins B and C – implications for development of synthetic surfactants. *Neonatology.* 2010;97:367-72. doi: 10.1159/000297767
23. Chroneos ZC, Sever-Chroneos Z, Shepherd VL. Pulmonary surfactant: an immunological perspective. *Cell Physiol Biochem.* 2010;25:13-26. doi: 10.1159/000272047
24. Pastva AM, Wright JR, Williams KL. Immuno-modulatory roles of surfactant proteins A and D: implications in lung disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007;4:252-7. doi: 10.1513/pats.200701-018aw
25. Muhlfeld C, Becker L, Bussinger C, et al. Exogenous surfactant in ischemia/reperfusion: effects on endogenous surfactant pools. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29:327-34. doi: 10.1016/j.healun.2009.07.019
26. Alcorn JF, Wright JR. Degradation of pulmonary surfactant protein D by *Pseudomonas aeruginosa* elastase abrogates innate immune function. *J Biol Chem.* 2004;279:30871-9. doi: 10.1074/jbc.m400796200
27. Hickman-Davis JM, Fang FC, Nathan C, et al. Lung surfactant and reactive oxygen-nitrogen species: antimicrobial activity and host-pathogen interactions. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001;281:L517-L523. doi: 10.1152/ajplung.2001.281.3.1517
28. Kishore U, Greenhough TJ, Waters P, et al. Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors. *Mol Immunol.* 2006;43:1293-315. doi: 10.1016/j.molimm.2005.08.004
29. Kong XN, Yan HX, Chen L, et al. Lps-induced down-regulation of signal regulatory protein-alpha contributes to innate immune activation in macrophages. *J Exp Med.* 2007;204:2719-31. doi: 10.1084/jem.20062611
30. Lhert F, Yan W, Biswas SC, Hall SB. Effects of hydrophobic surfactant proteins on collapse of pulmonary surfactant monolayers. *Biophys J.* 2007;93:4237-43. doi: 10.1529/biophysj.107.111823
31. Pavlovic J, Papagaroufalis C, Xanthou M, et al. Genetic variants of surfactant proteins a, b, c, and d in bronchopulmonary dysplasia. *Dis Markers.* 2006;22:277-91. doi: 10.1155/2006/817805
32. LeVine AM, Hartshorn K, Elliott J, et al. Absence of sp-a modulates innate and adaptive defense responses to pulmonary influenza infection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;282:L563-72. doi: 10.1152/ajplung.00280.2001
33. Botas C, Poulain F, Akiyama J, et al. Altered surfactant homeostasis and alveolar type ii cell morphology in mice lacking surfactant protein D. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:11869-74. doi: 10.1073/pnas.95.20.11869
34. Ikegami M, Grant S, Korfhagen T, et al. Surfactant protein-d regulates the postnatal maturation of pulmonary surfactant lipid pool sizes. *J Appl Physiol.* 2009;106:1545-52. doi: 10.1152/jappphysiol.91567.2008
35. Guillot L, Epaud R, Thouvenin G, et al. New surfactant protein c gene mutations associated with diffuse lung disease. *J Med Genet.* 2009;46:490-4. doi: 10.1136/jmg.2009.066829
36. Maritano D, Sugrue ML, Tininini S, et al. The stat3 isoforms alpha and beta have unique and specific functions. *Nat Immunol.* 2004;5:401-9. doi: 10.1038/ni1052
37. LeVine AM, Kurak KE, Bruno MD, et al. Surfactant protein-a-deficient mice are susceptible to *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998;19:700-8. doi: 10.1165/ajrcmb.19.4.3254
38. Matsuzaki Y, Besnard V, Clark JC, et al. STAT3 Regulates ABCA3 Expression and Influences Lamellar Body Formation in Alveolar Type II Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2008;38:551-8. doi: 10.1165/rcmb.2007-0311oc
39. Bailey TC, Da Silva KA, Lewis JF, et al. Physiological and inflammatory response to instillation of an oxidized surfactant in a rat model of surfactant deficiency. *J Appl Physiol.* 2004;96:1674-80. doi: 10.1152/jappphysiol.01143.2003
40. Jiang F, Caraway NP, Nebiyou Bekele B, et al. Surfactant protein a gene deletion and prognostics for patients with stage i non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11:5417-24. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-04-2087
41. Lhert F, Yan W, Biswas SC, Hall SB. Effects of hydrophobic surfactant proteins on collapse of pulmonary surfactant monolayers. *Biophys J.* 2007;93:4237-43. doi: 10.1529/biophysj.107.111823
42. Wofford J, Wright J. Surfactant protein A regulates IgG-mediated phagocytosis in inflammatory neutrophils. *Am J Physiol Lung Cell Molecular Physiol.* 2007;293(6):L1437-L1443. doi: 10.1152/ajplung.00239.2007
43. Chroneos ZC, Sever-Chroneos Z, Shepherd VL. Pulmonary surfactant: an immunological perspective. *Cell Physiol Biochem.* 2010;25:13-26. doi: 10.1159/000272047
44. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, et al. Genetic defects in surfactant protein a2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet.* 2009;84:52-9. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.11.010
45. Foreman MG, DeMeo DL, Hersh CP, et al. Polymorphic variation in surfactant protein b is associated with copd exacerbations. *Eur Respir J.* 2008;32:938-44. doi: 10.1183/09031936.00040208
46. Schuerman FA, Griese M, Gille JP, et al. Surfactant protein b deficiency caused by a novel mutation involving multiple exons of the sp-b gene. *Eur J Med Res.* 2008;13:281-6.
47. Steinberger P, Szekeres A, Wille S, et al. Identification of human CD93 as the phagocytic C1q receptor (C1qRp) by expression cloning. *J Leukoc Biol.* 2002;71:133-40.
48. Herrmannová K, Trojáněk M, Havlíčková M, et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients hospitalized with severe influenza in the season 2012-2013. *Epidemiol Mikrobiol Immunol.* 2014;63(1):4-9. doi: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20729

49. Wu X, Zhao G, Lin J et al. The production mechanism and immunosuppression effect of pulmonary surfactant protein D via toll like receptor 4 signaling pathway in human corneal epithelial cells during *Aspergillus fumigatus* infection. *Int Immunopharmacol.* 2015;29(2):433-9. doi: 10.1016/j.intimp.2015.10.018
50. WHO International Programme on Chemical Safety. Biomarkers in risk assessment: validity and validation. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ech222.htm>
51. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 2012;122(8):2731-40. doi: 10.1172/JCI60331
52. Greene KE, Mason RJ, Parsons PE. Serums, surfactant protein-levels predicting the development of ARDS in patients at risk. *Chest.* 1999;116(1 external):90-x-91S. doi: 10.1378/chest.116.suppl\_1.90s-a
53. Bersten AD, Hunt T, Nicholas TE. Elevated plasma surfactant protein-B predicts the development of acute respiratory distress syndrome in patients with acute respiratory failure. *J Respir Crit Care Med.* 2001;164(4):648-52. doi: 10.1164/ajrccm.164.4.2010111
54. Eisner D, Parsons R, Matthay MA, Green K. Plasma surfactant protein substances and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thoracic Cell.* 2003;58(11):983-8. doi: 10.1136/thorax.58.11.983
55. Gong MN, Wei Z, Xu LL, et al. Polymorphism in the surfactant protein-B gene, sex, and the risk of direct damage to the lung and ARDS. *Chest.* 2004;125(1):203-11. doi: 10.1378/chest.125.1.203
56. Leth-Larsen R, Nordenbaek C, Tornoe I, et al. Surfactant protein D (SP-D) serum levels in patients with community-acquired pneumonia. This work was supported by the Danish Medical Research Council, an EU grant, contract number: QLK2-CT-2000-0035; the Novo Nordisk Foundation; Fonden til Lægevidenskabens Fremme; Ingemann O. Bucks Foundation and the Benzon Foundation. *Clin Immunol.* 2003;108(1):29-37. doi: 10.1016/s1521-6616(03)00042-1
57. Garcia-Laorden MI, Rodriguez de Castro F, Sole-Violan J, et al. Influence of genetic variability at the surfactant proteins A and D in community-acquired pneumonia: a prospective, observational, genetic study. *Crit Care.* 2011;15:R57. doi: 10.1186/cc10030
58. Spoorenberg S, Vestjens S, Rijkers G, et al. YKL-40, CCL18 and SP-D predict mortality in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2016;22(3):542-50. doi: 10.1111/resp.12924
59. Spadaro S, Park M, Turrini C, et al. Biomarkers for Acute Respiratory Distress syndrome and prospects for personalised medicine. *J Inflamm.* 2019;16(1). doi: 10.1186/s12950-018-0202-y
60. El-Deek SE, Makhlof HA, Saleem TH, et al. Surfactant protein D, soluble intercellular adhesion molecule-1 and high-sensitivity C-reactive protein as biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Princ Pract.* 2013;22:469-74. doi: 10.1159/000349934
61. Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, et al. Serum levels of surfactant proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:258-63. doi: 10.1164/ajrccm.162.1.9903014
62. Nishikiori H, Chiba H, Arika S, et al. Distinct compartmentalization of SP-A and SP-D in the vasculature and lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2014;14:196. doi: 10.1186/1471-2466-14-196
63. Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:378-81. doi: 10.1164/ajrccm.165.3.2107134

Поступила 19.02.2019

**К статье О.С. Харламовой и соавт. «Сурфактантные белки А и D: роль в патогенезе внебольничной пневмонии и возможные прогностические перспективы»**



**Роль SP-A и SP-D при патогенной инвазии легких [9].**

Примечание. Лиганды и рецепторы для SP-A отмечены *красным цветом*, для SP-D – *синим цветом*, а рецепторы, которые могут связываться с обоими белками, отмечены *фиолетовым цветом*. Функция активации лиганд-рецептора также отмечается для каждого рецептора.

**К статье В.Д. Закиева и соавт. «Социально-экономическое бремя легочной гипертензии: актуальность оценки в России и мире»**



Рис. 3. Структура прямых затрат на лечение пациентов с ХТЭЛГ в течение 1 года в РФ (%) [30].



Рис. 4. Структура прямых медицинских затрат в период наблюдения у больных ЛГ 3-й группы (%) [34].