

## Ассоциация белков сурфактанта *SP-A* и *SP-D* с тяжестью внебольничной пневмонии

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>

Лаборатория неотложной терапии

<sup>1</sup> НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

Российская Федерация, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

<sup>2</sup> ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 25»

Российская Федерация, 630075, Новосибирск, ул. Александра Невского, д. 1а

<sup>3</sup> Новосибирский государственный университет

Российская Федерация, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1

\* Контактная информация: Харламова Ольга Сергеевна, аспирант лаборатории неотложной терапии НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН; заведующая терапевтическим отделением ГБУЗ НСО ГКБ №25. Email: [olga.kharlamova2016@yandex.ru](mailto:olga.kharlamova2016@yandex.ru)

### АКТУАЛЬНОСТЬ

В современной клинической практике существует необходимость исследований для поиска новых диагностических тестов с целью определения пациентов с самым высоким риском смерти от пневмонии. В патогенезе ответа на микробную инвазию легочной ткани одну из ключевых ролей играют сурфактантные белки *SP-A* и *SP-D*, которые участвуют в каскаде реакций как врожденного, так и приобретенного иммунитета, в связи с чем возможно рассматривать белки *SP-A* и *SP-D* в качестве маркеров тяжести внебольничной пневмонии (ВП).

### ЦЕЛЬ

Оценить ассоциации сурфактантных белков *SP-A* и *SP-D* в плазме крови с тяжестью ВП.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 247 пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение. Группа пациентов с ВП ( $n=188$ ) разделена на группы тяжелой ( $n=103$ ) и нетяжелой ( $n=85$ ) пневмонии. Группу сравнения ( $n=59$ ) составили пациенты без острых и хронических заболеваний бронхов и легких. Средний возраст (лет,  $Me$ , 25%-й; 75%-й процентиля) пациентов составил 55 (47; 68), 55 (47; 70) и 61 (37; 63) год соответственно. Всем пациентам проведены клиническое, функционально-диагностическое и лабораторное исследования (включая определение содержания белков *SP-A* и *SP-D* методом иммуноферментного анализа).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе пациентов с тяжелыми пневмониями в отличие от данных группы нетяжелых пневмоний и группы сравнения получены более высокие уровни белков *SP-A* и *SP-D*. При корреляционном анализе выявлены нижеописанные статистически значимые связи: для белка *SP-D* – прямая связь с уровнем лейкоцитов ( $r=0,320$ ,  $p<0,0001$ ), скоростью оседания эритроцитов ( $r=0,331$ ,  $p<0,0001$ ), обратная связь с насыщением крови кислородом ( $r=-0,407$ ,  $p<0,0001$ ), для белка *SP-A* – прямая связь с температурой тела ( $r=0,355$ ,  $p<0,0001$ ), скоростью оседания эритроцитов ( $r=0,369$ ,  $p<0,0001$ ), содержанием в крови С-реактивного белка ( $r=0,446$ ,  $p<0,0001$ ), *SP-D* ( $r=0,357$ ,  $p<0,0001$ ), а также связь с продолжительностью клинических симптомов ( $r=0,528$ ,  $p<0,0001$ ) и обратная связь с насыщением крови кислородом ( $r=-0,401$ ,  $p<0,0001$ ). При проведении ROC-анализа для сурфактантного белка *SP-A* в отношении тяжелой пневмонии площадь под ROC-кривой составила 0,70, оптимальная чувствительность – 68%, специфичность – 69% при уровне *SP-A* в плазме крови, равном 42,9 нг/мл. При проведении ROC-анализа для сурфактантного белка *SP-D* в отношении тяжелой пневмонии площадь под ROC-кривой составила 0,64, оптимальная чувствительность – 62%, а специфичность – 62% при содержании *SP-D* в плазме крови, равном 319,2 нг/мл.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам настоящего исследования белки *SP-A* и *SP-D* ассоциированы с клиническими и лабораторными признаками, которые отражают тяжесть течения ВП. Таким образом, белки сурфактанта *SP-A* и *SP-D* являются новыми лабораторными маркерами тяжести ВП.

### Ключевые слова:

сурфактант, сурфактантный белок А, сурфактантный белок D, биомаркер, внебольничная пневмония

### Ссылка для цитирования

Харламова О.С., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Ассоциация белков сурфактанта *SP-A* и *SP-D* с тяжестью внебольничной пневмонии. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(3):348–355. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-3-348-355>

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

### Благодарность, финансирование

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

Работа выполнена на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 25», Новосибирск, Россия, в рамках государственного задания по интеграционному проекту (0324-2018-0040) «Разработка новых способов экспресс-диагностики заболеваний человека на основе детекции органоспецифических маркеров с помощью современных физических и физико-химических подходов»

ВП — внебольничная пневмония  
 ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром  
 СОЭ — скорость оседания эритроцитов  
 ЧДД — частота дыхательных движений

СРБ — С-реактивный белок  
 SP-A — сурфактантный белок А  
 SP-D — сурфактантный белок D

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей, в частности внебольничная пневмония (ВП), являются четвертой по значимости причиной смерти во всем мире (около 2,4 млн. смертей в 2016 году) [1, 2]. В России за 2018 г. показатель заболеваемости ВП составил 492,2 на 100 000 населения против 413,2 в 2017 г., то есть намечена тенденция к росту (на 19,1%) числа заболевших ВП [3].

Учитывая распространенность пневмонии и частоту развития жизнеугрожающих осложнений, вопросам ее диагностики и лечения посвящены многочисленные работы: только за 2019 год по запросу «Внебольничная пневмония» по данным базы «Medline» опубликовано более 2000 статей. Накоплены значительные сведения для понимания исчерпывающего патогенеза пневмонии. Однако авторы руководства Американского Торакального общества (ATS) в 2019 г. по ВП подчеркивают, что лишь немногие ключевые клинические вопросы были изучены достаточно обширно для того, чтобы дать строгие рекомендации в отношении стандарта медицинской помощи [4]. ATS рекомендуется использовать индекс тяжести пневмонии (PSI), включающий ряд биохимических показателей: кислотность крови (рН), содержание в ней азота мочевины, натрия, глюкозы, а также гематокрит и парциальное давление кислорода в артериальной крови; и шкалу CURB-65 Британского торакального общества, оценивающую спутанность сознания, уровень в крови мочевины, частоту дыхания, артериальное давление и возраст пациента (старше 65 лет) [5, 6]. Однако применение индекса PSI в клинической практике достаточно сложно по причине необходимости использования ряда биохимических параметров, которые рутинно определяются не во всех лечебно-профилактических учреждениях России, он также не всегда точно позволяет установить показания для направления больного в отделение реанимации и интенсивной терапии [1, 7]. Все вышеизложенное подтверждает, что в современной клинической практике существует необходимость дальнейших исследований с целью поиска новых диагностических тестов для определения интенсивности лечения и выявления пациентов с самым высоким риском смерти от пневмонии.

В патогенезе ответа на микробную инвазию легочной ткани одну из ключевых ролей играют сурфактантные белки SP-A и SP-D, которые участвуют в каскаде реакций как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Белки сурфактанта SP-A и SP-D в современной литературе рассматриваются как диагностический и прогностический маркер таких тяжелых заболеваний легких, как хроническая обструктивная болезнь легких [8–11], бронхиальная астма [12–14], рак легкого [15, 16], интерстициальные заболевания легких [17–19], идиопатический легочный фиброз [20], легочной аспергиллез [21], саркоидоз [22], острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [23–26]. Установлено, например, что содержание сурфактантного протеина SP-D в плазме крови является чувствительным и специфичным биомаркером ОРДС [27], а содержание SP-A — чувствительным и специфичным прогностическим биомаркером риска смертельного исхода при ОРДС [28].

В настоящее время публикуется все больше данных о роли белков SP-A и SP-D на самых ранних этапах ответа на чужеродную инвазию легочной ткани. Белки SP-A и SP-D участвуют в активации пути комплемента, опсонизации чужеродных микроорганизмов, положительно регулируют экспрессию рецепторов клеточной поверхности, ответственных за распознавание патогенов и фагоцитоз, а также являются индукторами системного воспаления, приводя к каскаду цитокиновых реакций [29]. Сложные взаимодействия белков SP-A и SP-D являются одними из ключевых в регуляции воспаления легких [26]. Лишь в единичных исследованиях уровня в крови белков SP-A и SP-D при ВП по сравнению со здоровыми лицами показано не только наличие более высоких показателей, но и ассоциация белков с развитием жизнеугрожающих осложнений и летальности при ВП [30, 31].

С учетом вышесказанного, белки сурфактанта SP-A и SP-D возможно рассматривать в качестве диагностических и прогностических маркеров для ВП.

**Цель:** оценить ассоциации сурфактантных белков SP-A и SP-D в плазме крови с тяжестью внебольничной пневмонии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 247 пациентов, госпитализированных в терапевтическое отделение городской клинической больницы № 25 г. Новосибирска. Критерии включения в исследование: пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 75 лет, согласие на участие в данном исследовании и заполнение соответствующей формы информированного согласия, отсутствие острых и хронических заболеваний бронхов и легких, а также наличие верифицированного диагноза ВП. Общие критерии исключения пациентов из данного исследования: наличие острого инфекционного процесса и онкологических заболеваний на момент включения в исследование, предшествующие курсы химио- или лучевой терапии, иммунодефицитное заболевание, перенесенный/активный туберкулез легких, клинически значимое (по мнению исследователя) нестабильное кардиологическое заболевание, например, неконтролируемая симптоматическая аритмия, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность с застойными явлениями 3-й или 4-й степени согласно классификации NYHA (New York Heart Association Functional Classification — функциональная классификация хронической сердечной недостаточности), тяжелая степень почечной недостаточности, определяемая по значению скорости клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, рассчитанной по формуле CKD-EPI с учетом концентрации креатинина в сыворотке крови, сахарный диабет (СД) I типа, период беременности или лактации, известное сопутствующее заболевание, представляющее опасность для жизни, при котором ожидаемая продолжительность жизни может составить менее 18 месяцев с момента включения в исследование.

Группа пациентов с ВП, n=188 (диагноз верифицирован согласно диагностическим критериям Российского респираторного общества 2010 г.) [7], разделена на

группы тяжелой ( $n=103$ ) и нетяжелой ( $n=85$ ) пневмонии [7]. Более 3 критериев тяжести имели 78,8% больных, 2 критерия — 18,3%, 1 критерий — 2,9% пациентов с тяжелой ВП. При поступлении в отделение приемного покоя решение о месте госпитализации принималось на основании расчета баллов по шкале CURB/CRB-65 (согласно критериям Российского респираторного общества, 2014 г.) [32], пациенты с тяжелой ВП относились к III группе и нуждались в неотложной экстренной госпитализации. Группу сравнения ( $n=59$ ) составили пациенты без острых и хронических заболеваний бронхов и легких, госпитализированные с ухудшением течения гипертонической болезни в терапевтическое отделение и отделение дневного стационара.

Всем пациентам и лицам, включенным в группу сравнения, проведены клиническое, функционально-диагностическое и лабораторное исследования в течение 24 часов от момента поступления в стационар. Лабораторную диагностику проводили на биохимическом анализаторе *Beckman Coulter AU 480* и гематологическом анализаторе *Siemens Healthineers ADIVA2120i*, вс 5300. Содержание сурфактантных белков SP-A и SP-D в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе *Multiscan EX* с использованием тест-системы *ELISA BioVendor* в течение суток от момента госпитализации с оценкой витальных функций в момент забора лабораторных данных. Насыщение крови кислородом определялось также перед забором крови на исследование содержания сурфактантных белков пульсоксиметром *Armed YX200*. Рентгенография органов грудной клетки проводилось на аппарате «ТелеКорД-МТ» (комплекс рентгеновский диагностический телеуправляемый).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ *SPSS 10.05*. Определяли характер распределения количественных признаков с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения вычисляли среднее значение ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ). При сравнении двух нормально распределенных выборок использовали  $t$ -тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычисляли межквартильный размах — медиану ( $Me$ ) и 25%-й и 75%-й процентиля. Связи между признаками оценивали путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена ( $r$ ). При оценке качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$ . Зависимости чувствительности и специфичности биомаркеров от прогностических оценок строились с использованием площади под ROC-кривой ( $AUC$ ) при проведении ROC-анализа. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы ( $p$ ) принимался равным 0,05.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по месту его проведения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов в группах представлена в табл. 1.

Как видно из таблицы, у пациентов с нетяжелой и тяжелой ВП при сопоставлении с данными группы сравнения при поступлении отмечались статистически значимо более высокая температура тела и частота дыхательных движений (ЧДД). Также получены статистически значимые различия по долям пациентов с выделением мокроты, кровохарканьем и болью в грудной клетке. У пациентов из группы тяжелых ВП масса тела оказалась ниже, чем в группах сравнения и

нетяжелых ВП. При сравнении групп с тяжелой и нетяжелой ВП получены статистически значимые различия по следующим параметрам: температура при поступлении, частота сердечных сокращений, ЧДД, долям пациентов с выделением мокроты, кровохарканьем и болью в грудной клетке. Также группы нетяжелых и тяжелых ВП статистически значимо отличаются по уровню насыщения крови кислородом: 98,3% (98,0; 99,0) и 96,7% (96,0; 98,0) соответственно ( $p<0,001$ ).

Данные о сопутствующих заболеваниях у пациентов представлены в табл. 2.

При сравнении групп по сопутствующим заболеваниям выявлены статистически значимые различия по долям пациентов с анамнезом табакокурения в группах сравнения и тяжелых ВП по сравнению с группой нетяжелых ВП. Доля пациентов с гипертонической болезнью была статистически значимо больше в группе сравнения, чем в группе нетяжелых ВП.

Дополнительно для всех пациентов с ВП оценивали продолжительность клинических симптомов ВП на амбулаторном этапе (до момента поступления в стационар). В группе тяжелых ВП 32 человека (31,1%) имели длительность симптомов более 10 дней, в группе нетяжелых ВП — соответственно 12 (14,1%), что статистически значимо меньше ( $\chi^2=132,6$ ,  $p<0,001$ ).

Характеристика лабораторных показателей пациентов представлена в табл. 3.

Из таблицы видно, что в группе тяжелых пневмоний, при сравнении с данными группы нетяжелых ВП и группы сравнения, получены более высокие уровни следующих параметров гемограммы: количество лей-

Таблица 1

### Клиническая характеристика пациентов

Table 1

#### Clinical characteristics of patients

Показатели	Группа сравнения, $n=59$	Группа пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией, $n=85$	Группа пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, $n=103$
Пол, мужчины/женщины, $n$ (%)	32 (54,2)/27 (45,8)	42 (49,4)/43 (50,6)	60 (58,3)/43 (41,7)
Возраст, лет, $Me$ (25%; 75%)	55 (47;68)	55 (47;70)	61 (37;63)*
Рост ( $M\pm SD$ ), см	169,2 $\pm$ 9,0	168,1 $\pm$ 9,5	168,6 $\pm$ 8,8
Масса тела, $Me$ (25%; 75%), кг	75 (69; 85)	75 (68; 85)	70 (61; 78)**
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 ( $M\pm SD$ ), движений/минуту	17,6 $\pm$ 4,8	19,6 $\pm$ 2,0*	22,4 $\pm$ 2,6****
Частота сердечных сокращений ( $M\pm SD$ ), ударов/минуту	84,2 $\pm$ 10,2	90,0 $\pm$ 15,1*	94,6 $\pm$ 16,3**
Пациенты, выделяющие мокроту, $n$ (%)	8 (13,5)	42 (49,4)**	86 (83,5)***
Пациенты с кровохарканьем, $n$ (%)	0 (0)	0(0)	9 (8,7)***
Пациенты с болью в грудной клетке, $n$ (%)	0 (0)	9 (10,6)**	37 (35,9)****

Примечания: сравнение данных групп с внебольничной пневмонией тяжелой и нетяжелой степени с данными группы сравнения: \* —  $p<0,05$ , \*\* —  $p<0,001$ ; сравнение групп данных с внебольничной пневмонией тяжелой и нетяжелой степени: # —  $p<0,05$ , ## —  $p<0,001$

Notes: comparison of groups of community-acquired pneumonia, severe and non-severe degree with a comparison group: \* —  $p<0,05$ , \*\* —  $p<0,001$ ; comparison of groups of community-acquired pneumonia of severe and non-severe degree: # —  $p<0,05$ , ## —  $p<0,001$

Таблица 2

## Сопутствующие заболевания у пациентов

Table 2

## Comorbidities in patients

Заболевание	Группа сравнения, n=59	Группа пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией, n=85	Группа пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, n=103
Сахарный диабет II типа, n (%)	8 (13,6)	11 (12,9)	15 (14,6)
Ожирение, индекс массы тела $\geq 30$ , n (%)	19 (32,2)	20 (23,5)	13 (12,6)
Гипертоническая болезнь, n (%)	44 (76,3)	46 (54,1)*	62 (62,1)
Ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения, n (%)	12 (20,3)	14 (16,5)	20 (19,4)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	4 (6,8)	3 (3,5)	10 (9,7)
Анамнез табакокурения на момент исследования более 2 пачка/лет, n (%)	28 (47,5)	13 (14,4)**	35 (35,7)**

Примечания: сравнение данных групп внебольничной пневмонии тяжелой и нетяжелой степени с данными группы сравнения: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$ ; сравнение данных групп внебольничной пневмонии тяжелой и нетяжелой степени: ## –  $p < 0,001$

Notes: comparison of groups of community-acquired pneumonia, severe and non-severe degree with the comparison group: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$ ; comparison of groups of community-acquired pneumonia of severe and non-severe degree: ## –  $p < 0,001$

коцитов, палочкоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, а также скорость оседания эритроцитов (СОЭ). У всех пациентов с ВП в крови оказались выше уровни сегментоядерных нейтрофилов, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, С-реактивного белка (СРБ), чем у пациентов группы сравнения. При этом уровни сурфактантных белков *SP-A* и *SP-D* в группе тяжелых ВП превышали таковые в группах сравнения и нетяжелых ВП.

При корреляционном анализе белков сурфактанта с клиническими и лабораторными характеристиками выявлены наиболее существенные статистически значимые связи по следующим показателям. Для сурфактантного белка *SP-D* — прямая связь с уровнем лейкоцитов ( $r=0,320$ ,  $p < 0,0001$ ), СОЭ ( $r=0,331$ ,  $p < 0,0001$ ), обратная связь с насыщением крови кислородом ( $r=-0,407$ ,  $p < 0,0001$ ). Для сурфактантного белка *SP-A* — прямая связь с температурой тела ( $r=0,355$ ,  $p < 0,0001$ ), СОЭ ( $r=0,369$ ,  $p < 0,0001$ ), уровнем в крови СРБ ( $r=0,446$ ,  $p < 0,0001$ ), сурфактантным белком *SP-D* ( $r=0,357$ ,  $p < 0,0001$ ), и, наиболее сильная, статистически значимая связь с продолжительностью клинических симптомов ВП ( $r=0,528$ ,  $p < 0,0001$ ), обратная статистически значимая связь *SP-A* с насыщением крови кислородом ( $r=-0,401$ ,  $p < 0,0001$ ).

При проведении ROC-анализа для сурфактантного белка *SP-A* в отношении тяжелой пневмонии площадь под ROC-кривой составила 0,70, оптимальная чувствительность — 68%, а специфичность — 69% при уровне *SP-A* в крови, равном 42,9 нг/мл. При проведении ROC-анализа для сурфактантного белка *SP-D* в отношении тяжелой пневмонии площадь под ROC-кривой составила 0,64, оптимальная чувствительность — 62%, а специфичность — 62% при содержании *SP-D* в крови, равном 319,2 нг/мл.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные нами результаты в отношении сурфактантного белка *SP-D* корреспондируются с современными исследованиями, где показано не только нали-

Таблица 3

## Показатели общего и биохимического анализа крови у пациентов

Table 3

## Indicators of general and biochemical blood test in patients

Показатели	Группа сравнения, n=59	Группа пациентов с нетяжелой внебольничной пневмонией, n=85	Группа пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, n=103
Лейкоциты, Ме (25%; 75%), $\cdot 10^9/\text{л}$	8,1 (6,6; 10,1)	10,4 (8,1; 13,3)	13,3 (9,6; 17,0)****
Эритроциты, (М $\pm$ SD), $\cdot 10^9/\text{л}$	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
Тромбоциты, Ме (25%; 75%), $\cdot 10^9/\text{л}$	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, Ме (25%; 75%) мм/час	8 (5; 13)	20 (12; 30)	29 (19; 40)****
Аланинаминотрансфераза, Ме (25%; 75%), МЕ/л	18,5 (12,0; 29,2)	22,4 (15,2; 39,5)**	22,5 (16,3; 35,0)*
Аспартатаминотрансфераза, Ме (25%; 75%), МЕ/л	21,3 (17,1; 35,0)	24,4 (18,2; 38,0)*	28,4 (20,4; 41,8)*
Общий белок, (М $\pm$ SD), г/л	71,0 $\pm$ 26,5	71,3 $\pm$ 6,2	68,6 $\pm$ 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, Ме (25%; 75%), мг/л	10,7 (0; 18,0)	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)
<i>SP-A</i> , Ме (25%; 75%), нг/мл	34,2 (27,0; 46,0)	36,9 (28,8; 46,8)	57,6 (39,7; 92,9)****
<i>SP-D</i> , Ме (25%; 75%), нг/мл	274,1 (174,0; 484,2)	273,9 (189,4; 425,7)	411,8 (249,3; 649,9)****

Примечания: сравнение данных групп внебольничной пневмонии тяжелой и нетяжелой степени с данными группы сравнения: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$ ; сравнение данных групп внебольничной пневмонии тяжелой и нетяжелой степени: # –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,001$

Notes: comparison of groups of community-acquired pneumonia, severe and non-severe degree with the comparison group: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$ ; comparison of groups of community-acquired pneumonia of severe and non-severe degree: # –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,001$

чие более высокого уровня в крови *SP-D* у пациентов с ВП по сравнению со здоровыми, но и связь этого белка в отношении развития жизнеугрожающих осложнений и летальностью при ВП [30, 31]. Так, в исследованиях группы *Ovidius* (2016 г.) показано, что пациенты с тяжелой ВП имели статистически значимо более высокие уровни *SP-D* по сравнению таковыми у пациентов с нетяжелой ВП, и установлено, что *SP-D* является более информативным предиктором летальности в отдаленном периоде наблюдения по сравнению с СРБ и прокальцитонином [33]. Относительно сурфактантного белка *SP-A* при ВП исследования немногочисленны.

S. Spadaro и M. Park (2019 г.) не нашли 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 СД II типа от их значений у пациентов только с ВП [34].

В нашем исследовании при тяжелой ВП по сравнению с нетяжелой у пациентов обнаружены более высокие значения температуры тела при поступлении в стационар, учащение частоты дыхания, снижение насыщения крови кислородом, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево и повышение маркеров острофазовых реакций (СОЭ, СРБ). Эти результаты согласуются с многочисленными исследованиями в связи с тем, что перечисленные параметры широко используются для стратификации риска и тяжести у пациентов с ВП [35, 36]. Исследований, посвященных изучению ассоциаций клинических и лабораторных характеристик с сурфактантными белками SP-D и SP-A при ВП в доступной нам литературе не обнаружено. Нами определены более высокие уровни белков SP-A и SP-D в сыворотке крови у пациентов с ВП тяжелой степени по сравнению с их значениями у пациентов без бронхолегочных заболеваний и с нетяжелой пневмонией. Полученная нами прямая связь уровня в крови SP-A с длительностью клинической симптоматики ВП обусловлена важнейшей ролью этого белка в иммунном ответе в легких, наличием его прямой бактерицидной активности, что подтверждает возможность использования SP-A в качестве маркера эпителиального повреждения в легких.

Самые высокие значения площади под ROC-кривой в отношении тяжелой пневмонии были связаны с сурфактантным белком SP-A (0,70), что свидетельствует об умеренной точности прогнозирования маркера. Полученные нами данные незначительно отличаются по площади под ROC-кривой для большинства известных биомаркеров при ВП [37–40].

Оценивая полученные в нашем исследовании корреляции SP-A и SP-D, можно заключить, что сурфактантные белки связаны с основными клиническими проявлениями острого инфекционного повреждения легкого: дыхательной недостаточностью, лихорадкой и длительностью клинических симптомов. Также получена связь с ключевыми лабораторными показателями (лейкоцитоз, ускорение СОЭ, повышение уровня в

крови СРБ), которые отражают активность воспалительного процесса, его тяжесть, а также реактивность организма при ответе на чужеродную инвазию дыхательной системы. Прямая связь между содержанием в крови сурфактантных белков SP-A и SP-D, вероятно, обусловлена близкими защитными функциями этих белков.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам настоящего исследования сурфактантные белки SP-A и SP-D ассоциированы с клиническими и лабораторными признаками, которые отражают тяжесть течения внебольничной пневмонии. Полученные результаты, на наш взгляд, свидетельствуют о вовлеченности сурфактантных белков SP-A и SP-D в патогенез клинических проявлений внебольничной пневмонии, что отражает активный воспалительный процесс и повреждение паренхимы легких. Таким образом, белки сурфактанта SP-A и SP-D являются новыми лабораторными маркерами тяжести внебольничной пневмонии.

## ВЫВОДЫ

1. Показатели уровня в крови белков SP-A и SP-D при тяжелой внебольничной пневмонии ((нг/мл, Me, 25-й; 75-й процентиля) 57,6 (39,7; 92,9) и 411,8 (249,3; 649,9) соответственно) выше, чем при нетяжелой внебольничной пневмонии (36,9 (28,8; 46,8) и 273,9(189,4; 425,7) соответственно) и отсутствии бронхолегочных заболеваний (34,2 (27,0; 46,0) и 274,1 (174,0; 484,2) соответственно).

2. Для сурфактантного белка SP-A доказана статистически значимая прямая связь его уровня в крови с температурой тела ( $r=0,355$ ,  $p<0,0001$ ), скоростью оседания эритроцитов ( $r=0,369$ ,  $p<0,0001$ ), содержанием в крови С-реактивного белка ( $r=0,446$ ,  $p<0,0001$ ), SP-D ( $r=0,357$ ,  $p<0,0001$ ), а также продолжительностью клинических симптомов ( $r=0,528$ ,  $p<0,0001$ ) и обратная связь с насыщением крови кислородом ( $r=-0,401$ ,  $p<0,0001$ ).

3. Для сурфактантного белка SP-D получены статистически значимые прямые ассоциации его уровня в крови с лейкоцитозом ( $r=0,320$ ,  $p<0,0001$ ), скоростью оседания эритроцитов ( $r=0,331$ ,  $p<0,0001$ ) и обратная связь с насыщением крови кислородом ( $r=-0,407$ ,  $p<0,0001$ ).

## ЛИТЕРАТУРА

- Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2017;390:1151–1210. PMID: 28919116 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9)
- Bräuer L, Schicht M, Worlitzsch D, Bense T, Sawers R, Paulsen F. Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa Express and Secrete Human Surfactant Proteins. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e53705. PMID: 23349751 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053705>
- Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2018 г. URL: [https://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=11277](https://rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277) [Дата обращения 31.08.2020.]
- Li H-Y, Guo Q, Song W-D, Zhou Y-P, Li M, Chen X-K, et al. Modified IDSA/ATS minor criteria for severe community-acquired pneumonia best predicted mortality. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(33):e16914. PMID: 26356705 <https://doi.org/10.1097/md.00000000000016914>
- Schuetz P, Koller M, Christ-Crain M, Steyerberg E, Stolz D, Müller C, et al. Predicting mortality with pneumonia severity scores: importance of model recalibration to local settings. *Epidemiol Infect*. 2008;136(12):1628–1637. PMID: 18502806 <https://doi.org/10.1017/s0950268808000455>
- Hunter B, Wilbur L. How Accurately Do Pneumonia Severity Scores Predict Mortality in Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Ann Emerg Med*. 2012;59(1):51–52. PMID: 21944899 <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2011.07.034>
- Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Практические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых: диагностика, лечение, профилактика. *Инфекционные болезни. Новости. Лечение. Обучение*. 2013;(2):91–123.
- Nandy D, Sharma N, Senapati S. Systematic Review and Meta-Analysis Confirms Significant Contribution of Surfactant Protein D in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Genet*. 2019;10:339. PMID: 31057601 <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00339> eCollection 2019.
- El-Deek SE, Makhlof HA, Saleem TH, Mandour MA, Mohamed NA. 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(5):469–474. PMID: 23860258 <https://doi.org/10.1159/000349934>
- Liu Z, Chen S, Xu Y, Liu X, Xiong P, Fu Y. Surfactant protein A expression and distribution in human lung samples from smokers with or without chronic obstructive pulmonary disease in China. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(7):e19118. PMID: 32049827 <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019118>
- Nida, Lone K. Plasma surfactant protein A levels in apparently healthy smokers, stable and exacerbation COPD patients. *Pak J Med Sci*. 2018;34(4):934–939. PMID: 30190756 <https://doi.org/10.12669/pjms.344.15951>
- Mackay RA, Grainge CL, Lau LC, Barber C, Clark HW, Howarth PH. Airway surfactant protein D (SP-D) deficiency in adults with severe asthma. *Chest*. 2016;149(5):1165–1172. PMID: 26836907 <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.012>

13. Dy ABC, Tanyaratsrisakul S, Voelker DR, Ledford JG. The Emerging Roles of Surfactant Protein-A in Asthma. *J Clin Cell Immunol.* 2018;9(4):553. PMID: 30123671 <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000553>
14. Dy ABC, Arif M, Addison K, Que LG, Boitano S, Kraft M, et al. Genetic Variation in Surfactant Protein-A2 Delays Resolution of Eosinophilia in Asthma. *J Immunol.* 2019;203(5):1122–1130. PMID: 31350355 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900546>
15. Mangogna A, Belmonte B, Agostinis C, Ricci G, Gulino A, Ferrara I, et al. Pathological Significance and Prognostic Value of Surfactant Protein D in Cancer. *Front Immunol.* 2018;9:1748. PMID: 30127783 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01748> eCollection 2018.
16. Shiels MS, Chaturvedi AK, Katki HA, Gochoico BR, Caporaso NE, Engels EA. Circulating markers of interstitial lung disease and subsequent risk of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(10):2262–2272. PMID: 21828236 <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0326>
17. Bonhomme O, André B, Gester F, de Seny D, Moermans C, Struman I, et al. Biomarkers in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(9):1534–1546. PMID: 31292645 <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez230>
18. White ES, Xia M, Murray S, Dyal R, Flaherty CM, Flaherty KR, et al. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(10):1242–1251. PMID: 27149370 <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0862OC>
19. Nakamura K, Kato M, Shukuya T, Mori K, Sekimoto Y, Ihara H, et al. Surfactant protein-D predicts prognosis of interstitial lung disease induced by anticancer agents in advanced lung cancer: a case control study. *BMC Cancer.* 2017;17(1):302. PMID: 28464801 <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3285-6>
20. Yoshikawa T, Otsuka M, Chiba H, Ikeda K, Mori Y, Umeda Y, et al. Surfactant protein A as a biomarker of outcomes of anti-fibrotic drug therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):27. PMID: 32005219 <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1060-y>
21. Krane M, Griese M. Surfactant protein D in serum from patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J.* 2003;22(4):592–595. PMID: 14582909 <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00060603>
22. Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura 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(3):378–381. PMID: 11818324 <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.3.2107134>
23. Determann RM, Royakkers AA, Haitsma JJ, Zhang H, Slutsky AS, Ranieri VM, et al. Plasma levels of surfactant protein D and KL-6 for evaluation of lung injury in critically ill mechanically ventilated patients. *BMC Pulm Med.* 2010;10:6. PMID: 20158912 <https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-6>
24. Ware LB, Koyama T, Billheimer DD, Wu W, Bernard GR, Thompson BT, et al. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. *Chest.* 2010;137(2):288–296. PMID: 20158912 <https://doi.org/10.1378/chest.09-1484>
25. Calfee CS, Ware LB, Glidden DV, Eisner MD, Parsons PE, Thompson BT, et al. Use of risk reclassification with multiple biomarkers improves mortality prediction in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2011;39(4):711–717. PMID: 21283009 <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318207ec3c>
26. Robb CT, Regan KH, Dorward DA, Rossi AG. Key mechanisms governing resolution of lung inflammation. *Semin Immunopathol.* 2016;38(4):425–448. PMID: 27116944 <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0560-6>
27. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М., Шабанов А.К., Голубев М.А. Сурфактантный протеин D-биомаркер острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология.* 2013;9(4):11–17.
28. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М., Половников С.Г., Шабанов А.К., и др. Сурфактантный протеин А (SP-A) – прогностический молекулярный биомаркер при остром респираторном дистресс-синдроме. *Общая реаниматология.* 2013;9(3):5–13.
29. Vieira F, Kung J, Bhatti F. Structure, genetics and function of the pulmonary associated surfactant proteins A and D: The extrapulmonary role of these C type lectins. *Ann Anat.* 2017;211:184–201. PMID: 28351530 <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2017.03.002>
30. Leth-Larsen R, Nordenbaek C, Tornoe I, Vivi Moeller, Anders Schlosser, Claus Koch, et al. Surfactant protein D (SP-D) serum levels in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Immunol.* 2003;108(1):29–37. PMID: 12865068 [https://doi.org/10.1016/s1521-6616\(03\)00042-1](https://doi.org/10.1016/s1521-6616(03)00042-1)
31. Garcia-Laorden MI, Rodriguez de Castro F, Sole-Violan J, Rajas O, Blanquer J, Borderias L, 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(1):R57. PMID: 21310059 <https://doi.org/10.1186/cc10030>
32. Чучалин А.Г., Синопольников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руднов В.А., и др. Российское респираторное общество (РРО), Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. *Пульмонология.* 2014;4(4):13–48.
33. Spoorenberg S, Rijkers G, Meek V, van Moorsel CHM, Grutters JC, et al. YKL-40, CCL18 and SP-D predict mortality in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2016;22(3):542–550. PMID: 27782361 <https://doi.org/10.1111/resp.12924>
34. Spadaro S, Park M, Turrini C, Tunstall T, Thwaites R, Mauri T, et al. Biomarkers for Acute Respiratory Distress syndrome and prospects for personalised medicine. *J Inflamm.* 2019;16:1. PMID: 30675131 <https://doi.org/10.1186/s12950-018-0202-y> eCollection 2019.
35. Brown J. Community-acquired pneumonia. *Clin Med (Lond.).* 2012;12(6):538–543. PMID: 23342408 <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.12-6-538>
36. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* 2010;67(1):71–79. PMID: 20729232 <https://doi.org/10.1136/thx.2009.129502>
37. Ebell M, Bentivegna M, Cai X, Hulme C, Kearney M. Accuracy of Biomarkers for the Diagnosis of Adult Community-acquired Pneumonia: A Meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2020;27(30):195–206. PMID: 32100377 <https://doi.org/10.1111/acem.13889>
38. Honore PM, Mugisha A, Barreto Gutierrez L, Redant S, Kaefer K, Gallerani A, et al. Biomarker suPAR seems a good prognostic factor for community-acquired pneumonia but less prominent for septic shock. *Crit Care.* 2019;23(1):405. PMID: 31829222 <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2694-0>
39. Karakioulaki M, Stolz D. Biomarkers and clinical scoring systems in community-acquired pneumonia. *Ann Thorac Med.* 2019;14(3):165–172. PMID: 31335765 [https://doi.org/10.4103/atm.atm\\_305\\_18](https://doi.org/10.4103/atm.atm_305_18)
40. Savvateeva E, Rubina A, Gryadunov D. Biomarkers of Community-Acquired Pneumonia: A Key to Disease Diagnosis and Management. *Biomed Res Int.* 2019;2019:1701276. PMID: 31183362 <https://doi.org/10.1155/2019/1701276> eCollection 2019

## REFERENCES

1. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet.* 2017;390:1151–1210. PMID: 28919116 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32152-9)
2. Bräuer L, Schicht M, Worlitzsch D, Bense T, Sawers R, Paulsen F. Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa Express and Secrete Human Surfactant Proteins. *PLoS ONE.* 2013;8(1):e53705. PMID: 23349731 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053705>
3. *Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2018 г.* Available at: [https://rosпотреbnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=11277](https://rosпотреbnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277) [Accessed Aug 31, 2020] (In Russ.).
4. Li H-Y, Guo Q, Song W-D, Zhou Y-P, Li M, Chen X-K, et al. Modified IDSA/ATS minor criteria for severe community-acquired pneumonia best predicted mortality. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(35):e16914. PMID: 26356705 <https://doi.org/10.1097/md.00000000000016914>
5. Schuetz P, Koller M, Christ-Crain N, Steyerberg E, Stolz D, Müller C, et al. Predicting mortality with pneumonia severity scores: importance of model recalibration to local settings. *Epidemiol Infect.* 2008;136(12):1628–1637. PMID: 18302806 <https://doi.org/10.1017/s0950268808000435>
6. Hunter B, Wilbur L. How Accurately Do Pneumonia Severity Scores Predict Mortality in Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Ann Emerg Med.* 2012;59(1):51–52. PMID: 21944899 <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2011.07.054>
7. Chuchalin AG, Sinopol'nikov AI, Kozlov RS, Tyurin IE, Rachina SA. Community-Acquired Pneumonia in Adults: Practical Guidelines for Diagnostics, Treatment and Prevention. *Infectious Diseases: News, Views, Education.* 2013;(2):91–123. (in Russ.)
8. Nandy D, Sharma N, Senapati S. Systematic Review and Meta-Analysis Confirms Significant Contribution of Surfactant Protein D in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Genet.* 2019;10:339. PMID: 31057601 <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00339> eCollection 2019.
9. El-Deek SE, Makhlof HA, Saleem TH, Mandour MA, Mohamed NA. 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(5):469–474. PMID: 23860258 <https://doi.org/10.1159/000349934>
10. Liu Z, Chen S, Xu Y, Liu X, Xiong P, Fu Y. Surfactant protein A expression and distribution in human lung samples from smokers with or without chronic obstructive pulmonary disease in China. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(7):e19118. PMID: 32049827 <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019118>
11. Nida, Lone K. Plasma surfactant protein A levels in apparently healthy smokers, stable and exacerbation COPD patients. *Pak J Med Sci.* 2018;34(4):934–939. PMID: 30190756 <https://doi.org/10.12669/pjms.344.13951>
12. Mackay RA, Grainge CL, Lau LC, Barber C, Clark HW, Howarth PH. Airway surfactant protein D (SP-D) deficiency in adults with severe asthma. *Chest.* 2016;149(5):1165–1172. PMID: 26836907 <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.012>

13. Dy ABC, Tanyaratsrisakul S, Voelker DR, Ledford JG. The Emerging Roles of Surfactant Protein-A in Asthma. *J Clin Cell Immunol.* 2018;9(4):553. PMID: 30123671 <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000553>
14. Dy ABC, Arif M, Addison K, Que LG, Boitano S, Kraft M, et al. Genetic Variation in Surfactant Protein-A2 Delays Resolution of Eosinophilia in Asthma. *J Immunol.* 2019;203(5):1122–1130. PMID: 31350355 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900546>
15. Mangogna A, Belmonte B, Agostinis C, Ricci G, Gulino A, Ferrara I., et al. Pathological Significance and Prognostic Value of Surfactant Protein D in Cancer. *Front Immunol.* 2018;9:1748. PMID: 30127783 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01748> eCollection 2018.
16. Shiels MS, Chaturvedi AK, Katki HA, Gochoico BR, Caporaso NE, Engels EA. Circulating markers of interstitial lung disease and subsequent risk of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(10):2262–2272. PMID: 21828236 <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0326>
17. Bonhomme O, André B, Gester F, de Seny D, Moermans C, Struman I, et al. Biomarkers in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(9):1534–1546. PMID: 31292645 <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez230>
18. White ES, Xia M, Murray S, Dyal R, Flaherty CM, Flaherty KR, et al. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(10):1242–1251. PMID: 27149370 <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0862OC>
19. Nakamura K, Kato M, Shukuya T, Mori K, Sekimoto Y, Ihara H, et al. Surfactant protein-D predicts prognosis of interstitial lung disease induced by anticancer agents in advanced lung cancer: a case control study. *BMC Cancer.* 2017;17(1):302. PMID: 28464801 <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3285-6>
20. Yoshikawa T, Otsuka M, Chiba H, Ikeda K, Mori Y, Umeda Y, et al. Surfactant protein A as a biomarker of outcomes of anti-fibrotic drug therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):27. PMID: 32005219 <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1060-y>
21. Krane M, Griesse M. Surfactant protein D in serum from patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J.* 2005;22(4):592–595. PMID: 14582909 <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00060603>
22. Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura 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(3):378–381. PMID: 11818324 <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.3.2107134>
23. Determann RM, Royakkers AA, Haitzma JJ, Zhang H, Slutsky AS, Ranieri VM, et al. Plasma levels of surfactant protein D and KL-6 for evaluation of lung injury in critically ill mechanically ventilated patients. *BMC Pulm Med.* 2010;10:6. PMID: 20158912 <https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-6>
24. Ware LB, Koyama T, Billheimer DD, Wu W, Bernard GR, Thompson BT, et al. Prognostic and pathogenetic value of combining clinical and biochemical indices in patients with acute lung injury. *Chest.* 2010;137(2):288–296. PMID: 20158912 <https://doi.org/10.1378/chest.09-1484>
25. Calfee CS, Ware LB, Glidden DV, Eisner MD, Parsons PE, Thompson BT, et al. Use of risk reclassification with multiple biomarkers improves mortality prediction in acute lung injury. *Crit Care Med.* 2011;39(4):711–717. PMID: 21283009 <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318207ec3c>
26. Robb CT, Regan KH, Dorward DA, Rossi AG. Key mechanisms governing resolution of lung inflammation. *Semin Immunopathol.* 2016;38(4):425–448. PMID: 27116944 <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0560-6>
27. Moroz VV, Golubev AM, Kuzovlev AN, Pisarev VM, Shabanov AK, Golubev MA. Surfactant Protein D Is a Biomarker of Acute Respiratory Distress Syndrome. *General Reanimatology.* 2013;9(4):11–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-4-11>
28. Moroz VV, Golubev AM, Kuzovlev AN, Pisarev VM, Polovnikov SG, Shabanov AK, et al. Surfactant Protein A (SP-A) is a Prognostic Molecular Biomarker in Acute Respiratory Distress Syndrome. *General Reanimatology.* 2013;9(3):5–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2013-3-5>
29. 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. *Ann Anat.* 2017;211:184–201. PMID: 28551530 <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2017.05.002>
30. Leth-Larsen R, Nordenbaek C, Tornøe I, Vivi Moeller, Anders Schlosser, Claus Koch, et al. Surfactant protein D (SP-D) serum levels in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Immunol.* 2003;108(1):29–37. PMID: 12865068 [https://doi.org/10.1016/s1521-6616\(03\)00042-1](https://doi.org/10.1016/s1521-6616(03)00042-1)
31. Garcia-Laorden MI, Rodriguez de Castro F, Sole-Violan J, Rajas O, Blanquer J, Borderias L, 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(1):R57. PMID: 21310059 <https://doi.org/10.1186/cc10030>
32. Chuchalin AG, Sinopal'nikov AI, Kozlov RS, Avdeev SN, Tyurin IE, Rudnov VA, et al. Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo (RRO), Mezhhregional'naya assotsiatsiya po klinicheskoy mikrobiologii i antimikrobnoy khimioterapii (MAKMAKH). Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike tyazhely vneob'nichnoy pnevmonii u vzroslykh. *Russian Pulmonology.* 2014;(4):13–48. (in Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-4-13-48>
33. Spoorenberg S, Vestjens S, Rijkers G, Meek B, van Moorsel CHM, Grutters JC, et al. YKL-40, CCL18 and SP-D predict mortality in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Respirology.* 2016;22(5):542–550. PMID: 27782361 <https://doi.org/10.1111/resp.12924>
34. Spadaro S, Park M, Turrini C, Tunstall T, Thwaites R, Mauri T, et al. Biomarkers for Acute Respiratory Distress syndrome and prospects for personalised medicine. *J Inflamm.* 2019;16:1. PMID: 30675131 <https://doi.org/10.1186/s12950-018-0202-y> eCollection 2019.
35. Brown J. Community-acquired pneumonia. *Clin Med (Lond).* 2012;12(6):538–543. PMID: 23342408 <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.12-6-538>
36. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* 2010;67(1):71–79. PMID: 20729232 <https://doi.org/10.1136/thx.2009.129502>
37. Ebell M, Bentivegna M, Cai X, Hulme C, Kearney M. Accuracy of Biomarkers for the Diagnosis of Adult Community-acquired Pneumonia: A Meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2020;27(30):195–206. PMID: 32100377 <https://doi.org/10.1111/acem.13889>
38. Honore PM, Mugisha A, Barreto Gutierrez L, Redant S, Kaefer K, Gallerani A, et al. Biomarker suPAR seems a good prognostic factor for community-acquired pneumonia but less prominent for septic shock. *Crit Care.* 2019;23(1):405. PMID: 31829222 <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2694-0>
39. Karakioulaki M, Stolz D. Biomarkers and clinical scoring systems in community-acquired pneumonia. *Ann Thorac Med.* 2019;14(3):165–172. PMID: 31333765 [https://doi.org/10.4103/atm.atm\\_305\\_18](https://doi.org/10.4103/atm.atm_305_18)
40. Savvateeva E, Rubina A, Gryadunov D. Biomarkers of Community-Acquired Pneumonia: A Key to Disease Diagnosis and Management. *Biomed Res Int.* 2019;2019:1701276. PMID: 31183362 <https://doi.org/10.1155/2019/1701276> eCollection 2019.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

### Харламова Ольга Сергеевна

аспирант лаборатории неотложной терапии НИИ ТПМ – филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН, заведующая терапевтическим отделением ГБУЗ НСО ГКБ №25; <https://orcid.org/0000-0001-8788-685X>, [olga.kharlamova2016@yandex.ru](mailto:olga.kharlamova2016@yandex.ru);

40%: сбор и обработка материала, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, написание текста

### Николаев Константин Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией неотложной терапии НИИ ТПМ – филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН; <https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>, [nikolaevky@yandex.ru](mailto:nikolaevky@yandex.ru);

20%: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование

### Рагино Юлия Игоревна

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, врио руководителя НИИ ТПМ – филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН; <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>, [ragino@mail.ru](mailto:ragino@mail.ru);

20%: концепция и дизайн исследования, получение данных для анализа, анализ и интерпретация данных, редактирование

### Воевода Михаил Иванович

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного направления фундаментальных и клинических исследований НИИ ТПМ – филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН; <https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>, [mvoevoda@ya.ru](mailto:mvoevoda@ya.ru);

20%: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, редактирование

Received on 25.11.2019

Accepted on 23.04.2020

Поступила в редакцию 25.11.2019

Принята к печати 23.04.2020

# Association of SP-A and SP-D Surfactant Proteins with the Severity of Community-Acquired Pneumonia

O.S. Kharlamova<sup>1, 2\*</sup>, K.Y. Nikolayev<sup>1, 3</sup>, Y.I. Ragino<sup>1</sup>, M.I. Voyevoda<sup>1</sup>

Laboratory of emergency treatment

<sup>1</sup> Research Institute of therapy and preventive medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

175/1 Borisa Bogatkova St., Novosibirsk 630089, Russian Federation

<sup>2</sup> Novosibirsk Region City Clinical Hospital No. 25

1a Alexandra Nevskogo St., Novosibirsk 630075, Russian Federation

<sup>3</sup> Novosibirsk State University

1 Pirogova St., Novosibirsk 630090, Russian Federation

\* **Contacts:** Olga S. Kharlamova, postgraduate student of the Laboratory for Emergency Therapy, Research Institute of therapy and preventive medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; head of the Therapeutic Department, Novosibirsk Region City Clinical Hospital No. 25. Email: olga.kharlamova2016@yandex.ru

**RELEVANCE** In current clinical practice, there is a need for research to find new diagnostic tests for the purpose of determining the patients with the highest risk of death from pneumonia. Surfactant proteins SP-A and SP-D play a key role in the pathogenesis of the response to microbial invasion of lung tissue, which participate in a cascade of reactions of both innate and adaptive immunity, and therefore proteins SP-A and SP-D may be considered as markers of the severity of community-acquired pneumonia (CAP).

**AIM OF STUDY** To evaluate the associations of surfactant proteins SP-A and SP-D in blood plasma with the severity of CAP.

**MATERIAL AND METHODS** The study included 247 patients admitted to the therapeutic department. The group of patients with CAP (n=188) was divided into groups of severe (n=103) and non-severe (n=85) pneumonia. The comparison group (n=59) consisted of patients without acute and chronic diseases of the bronchi and lungs. The mean age (years, Me, 25th; 75th percentile) of patients was 55 (47; 68), 55 (47; 70), and 61 (37; 63) years, respectively. All patients underwent clinical, functional, diagnostic and laboratory studies (including determination of the content of SP-A and SP-D proteins by enzyme immunoassay).

**RESULTS** In the group of patients with severe pneumonia unlike mild pneumonia, and group of comparison higher levels of proteins SP-A and SP-D were observed. Correlation analysis described below revealed statistically significant connection: protein SP-D – direct relation with leukocyte levels ( $r=0.320$ ,  $p<0.0001$ ), erythrocyte sedimentation rate ( $r=0.331$ ,  $p<0.0001$ ), inverse relation with blood oxygen saturation ( $r=-0.407$ ,  $p<0.0001$ ), for SP-A protein – direct relation with body temperature ( $r=0.355$ ,  $p<0.0001$ ), erythrocyte sedimentation rate ( $r=0.369$ ,  $p<0.0001$ ) in the blood C-reactive protein ( $r=0.446$ ,  $p<0.0001$ ), SP-D ( $r=0.357$ ,  $p<0.0001$ ), and also relation with the duration of clinical symptoms ( $r=0.528$ ,  $p<0.0001$ ) and blood oxygen saturation ( $r=-0.401$ ,  $p<0.0001$ ). When conducting ROC-analysis for the surfactant protein SP-A, the area under the ROC-curve was 0.70, the optimal sensitivity for severe pneumonia was 68%, the specificity was 69% at the SP-A level in blood plasma equal to 42.9 ng/ml. When performing ROC analysis for the surfactant protein SP-D, the area under the ROC curve was 0.64 for severe pneumonia, the optimal sensitivity was 62%, and the specificity was 62% at the SP-D content in blood plasma equal to 319.2 ng/ml.

**CONCLUSION** According to the results of this study, the SP-A and SP-D proteins are associated with clinical and laboratory signs that reflect the severity of CAP. Thus, SP-A and SP-D are new laboratory markers of CAP severity.

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

**For citation** Kharlamova OS, Nikolayev KY, Ragino YI, Voyevoda MI. Association of SP-A and SP-D Surfactant Proteins with the Severity of Community-Acquired Pneumonia. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2020;9(3):348–355. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-3-348-355> (in Russ.)

**Conflict of interest** Authors declare lack of the conflicts of interests

**Acknowledgments, sponsorship** The material of the article is part of the budgetary topic of Research Institute of therapy and preventive medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. The work was carried out according to the State assignment within the framework of the budgetary topic No. AAAA-A17-117112850280-2.

The work was carried out on the basis of Novosibirsk Region City Clinical Hospital No. 25, Novosibirsk, Russian Federation. The work was carried out within the framework of the state assignment for the integration project (0324-2018-0040) "Development of new methods for the rapid diagnosis of human diseases based on the detection of organ-specific markers using modern physical and physicochemical approaches".

## Affiliations

Olga S. Kharlamova	postgraduate student of the Laboratory for Emergency Therapy, Research Institute of therapy and preventive medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; head of the Therapeutic Department, Novosibirsk Region City Clinical Hospital No. 25; <a href="https://orcid.org/0000-0001-8788-685X">https://orcid.org/0000-0001-8788-685X</a> , <a href="mailto:olga.kharlamova2016@yandex.ru">olga.kharlamova2016@yandex.ru</a> ; 40%, collection and processing of material, statistical processing, analysis and interpretation of data, writing text
Konstantin Yu. Nikolayev	Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Emergency Therapy, Research Institute of therapy and preventive medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; <a href="https://orcid.org/0000-0003-4601-6203">https://orcid.org/0000-0003-4601-6203</a> , <a href="mailto:nikolaevky@yandex.ru">nikolaevky@yandex.ru</a> ; 20%, research concept and design, data analysis and interpretation, editing
Yuliya I. Ragino	Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Acting Head of the Research Institute of therapy and preventive medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; <a href="https://orcid.org/0000-0002-4936-8362">https://orcid.org/0000-0002-4936-8362</a> , <a href="mailto:ragino@mail.ru">ragino@mail.ru</a> ; 20%, the concept and design of the study, obtaining data for analysis, analyzing and interpreting data, editing
Mikhail I. Voyevoda	Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Direction of Fundamental and Clinical Research, Research Institute of therapy and preventive medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; <a href="https://orcid.org/0000-0001-9425-413X">https://orcid.org/0000-0001-9425-413X</a> , <a href="mailto:mvoevoda@ya.ru">mvoevoda@ya.ru</a> ; 20%, research concept and design, data analysis and interpretation, editing