

Клиническое значение определения серологических сурфактантных протеинов А и D и других биологических маркеров в диагностике саркоидоза и идиопатического легочного фиброза

В.Д. Бекетов¹, Н.А. Мухин^{1,2}

¹Кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова,

²Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

Представлен обзор исследований современных биологических маркеров для диагностики самых распространенных форм интерстициальных болезней легких – саркоидоза и идиопатического легочного фиброза.

Ключевые слова. *Интерстициальные болезни легких, идиопатический легочный фиброз, саркоидоз, сурфактантные протеины А и D.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (4), 73-78.

Интерстициальные болезни легких (ИБЛ) – это неоднородная группа заболеваний, включающих в себя идиопатический легочный фиброз, экзогенный фиброзирующий альвеолит, саркоидоз, гистиоцитоз Х, альвеолярный протеиноз, некротизирующий легочный васкулит в рамках системных заболеваний и др. [1]. ИБЛ характеризуются прогрессирующим течением и достаточно быстрым формированием дыхательной недостаточности. Морфологическим субстратом прогрессирования является хроническое воспаление, которое начинается с альвеолита, а затем охватывает различные структурные элементы всего респираторного тракта, легочного интерстиция и трансформируется в легочный фиброз [2-4]. Среди ИБЛ чаще всего встречаются идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) и саркоидоз [1,4].

ИБЛ нередко диагностируют поздно на стадиях активного распространенного воспаления и часто необратимого фиброзирующего легочного процесса, который быстро приводит к развитию терминального пневмосклероза со вторичной легочной гипертензией и дыхательной недостаточностью [5-8]. Трудности диагностики ИБЛ связаны со скудностью начальных клинических проявлений, сложностью дифференциальной диагностики на развернутой стадии и отсутствием соответствующих диагностических маркеров, в том числе лабораторных. Диагностика ИБЛ предполагает учет совокупности результатов рентгенологических, морфологических и лабораторных методов исследования [6,8]. В настоящее время внимание исследователей привлекает к себе изучение лабораторных маркеров, которые

предположительно позволят оценивать наличие легочного воспаления, его трансформацию в пневмофиброз и прогрессирование последнего и могут найти применение как для диагностики, так и мониторинга результатов лечения [9-12].

Сурфактантные пептиды

Сурфактант – это важный компонент легочного ациноса. Он представляет собой смесь поверхностно-активных белковых веществ, выстилающих легочные альвеолы изнутри (т.е. на границе аэрогематического барьера), и предотвращающих спадение (слипание) стенок альвеол при дыхании за счет снижения поверхностного натяжения пленки тканевой жидкости, покрывающей альвеолярный эпителий, а также участвующих в иммунной защите легких. Сурфактантные белки секретируются альвеолоцитами II типа из компонентов плазмы крови. Особо выделяют гидрофильные сурфактантные протеины А (SP-A) и D (SP-D), функции которых связаны с иммунной защитой в легких [13,12].

С начала 90-х годов прошлого века начались исследования сурфактантных белков у больных ИБЛ, результатом которых стало признание важной роли SP-A и SP-D в диагностике заболеваний этой группы [14]. В дальнейшем было показано, что сурфактантные белки являются перспективными маркерами активности ИБЛ. В условиях повышенной проницаемости аэрогематического барьера при активном альвеолите в сыворотке значительно повышается концентрация SP-A и SP-D, которая отражает активность воспалительного процесса в легких [15-17].

Н. Nishikiori и соавт. показали преимущество определения этих маркеров в сыворотке крови по сравнению с бронхо-альвеолярной лаважной жидкостью у 36 пациентов с ИЛФ и 18 пациентов с саркоидозом [18]. К аналогичному выводу пришли Н. Ishii и соавт., которые обследовали больных с ИЛФ [19]. В 2002 году были опубликованы первые результаты масштабного исследования SP-A и SP-D у больных с разными формами легочного фиброза. Сывороточные уровни SP-A и SP-D у пациентов с ИЛФ и системной склеродермией

Адрес: Москва, 119435, ул. Россолимо, 11/5

были значительно выше, чем у больных саркоидозом и бериллиозом и здоровых людей. Содержание SP-D в сыворотке у пациентов с ИЛФ коррелировало с рентгенологическими изменениями. Кроме того, результаты многофакторного анализа показали, что концентрации SP-A и SP-D имеют прогностическое значение [20]. В другом исследовании у 25 больных ИЛФ более высокие сывороточные концентрации SP-A и SP-D также ассоциировались со снижением выживаемости [21]. Наиболее показательные результаты были получены B.W. Kinder и соавт., которые в течение года наблюдали 82 больных с морфологически подтвержденным диагнозом ИБЛ. После учета известных клинических предикторов смертности они обнаружили, что каждое увеличение сывороточного уровня SP-A на 49 нг/мл от базового было связано с 3,3-кратным повышением риска смерти в первый год наблюдения. Сходная корреляция была выявлена при анализе концентрации SP-D в сыворотке, хотя она не достигла статистической значимости. Вместе с тем, результаты ROC анализа (площадь под кривой, равная 0,89) позволили включить оба биомаркера в список предикторов неблагоприятных исходов [22].

Важное значение с точки зрения дифференциальной диагностики имеет недавнее исследование, проведенное совместно немецкими и греческими учеными. Авторы показали, что наличие эмфиземы легких, затрудняющее диагностику на ранних стадиях интерстициального фиброза, не влияет на повышение концентраций сурфактантных белков [23]. Роль сурфактантных белков в ранней диагностике ИБЛ изучалась в единичных исследованиях. R. Zhai и соавт. доказали, что воздействие кремния приводит к изменению содержания всех классов сурфактантных белков как в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, так и в сыворотке [24].

Интересные результаты были получены K. Namai и соавт., которые показали, что уровни SP-D и высокомолекулярного гликопротеина Krebs von den Lunden-6 (KL-6) у больных с ИЛФ были достоверно выше, чем у пациентов с бактериальной пневмонией. Сывороточный уровень SP-A у больных ИЛФ и бактериальной пневмонией повышался примерно в одинаковой степени [17]. Многие исследователи указывают на корреляцию содержания SP-A и SP-D с пройденной за 6 минут дистанцией, диффузионной способностью легких, результатами мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки [25,26].

Возможность применения сурфактантных белков в дифференциальной диагностике саркоидоза практически не изучалась. Повышение сурфактантных протеинов, ассоциированное с альвеолитом, могло бы иметь диагностическое значение на ранней стадии ИБЛ, в том числе саркоидоза. T. Ishikawa и соавт. показали, что с этой целью может быть использован SP-D. Последний имел преимущество перед KL-6, сывороточный уровень которого повышался вслед за появлением рентгенологических изменений на компьютерных томо-

граммах органов грудной клетки под действием пегилированного интерферона, применявшегося для лечения больных гепатитом С [27]. Аналогичные результаты получены Y. Aono и соавт., которые показали увеличение сывороточного уровня SP-D у больных, получавших блеомицин [28].

Японские ученые изучали уровни KL-6 и SP-D в 5-летнем исследовании у 36 больных раком легких и лекарственным интерстициальным поражением легких, развившимся вследствие лечения ингибиторами рецепторов к эпидермальному фактору роста. У 14 умерших больных уровень SP-D значительно превышал таковой у выживших пациентов, в то время как концентрация KL-6 не отличалась у пациентов этих двух групп. Значительное снижение выживаемости наблюдалось у пациентов с уровнем SP-D более 398 нг/мл. Полученные результаты позволили исследователям предложить применение сурфактантного протеина D в качестве показателя повреждения легочного интерстиция и прогностического серологического маркера у онкологических больных, получающих химиотерапию [29]. Аналогичные данные были получены у пациентов с ИБЛ в рамках системной склеродермии и других диффузных заболеваний соединительной ткани. Повышение концентрации KL-6 и SP-D в крови коррелировало со снижением диффузионной способности легких и форсированной жизненной емкости легких [30]. К таким же выводам пришла группа исследователей при изучении поражения легких у больных полимиозитом/дерматомиозитом [31].

Сегодня именно сурфактантные белки (альвеоломуцины) вызывают особый интерес исследователей, однако их клиническое значение не установлено, в частности не проводилась оценка динамики уровней сурфактантных белков на разных этапах прогрессирования ИБЛ.

Фактор некроза опухоли альфа

Фактор некроза опухоли (ФНО- α) – полипептидный медиатор и провоспалительный цитокин, играющий определенную роль в патогенезе ИБЛ [2,12]. Отечественные авторы изучали спонтанную и индуцированную антигеном *Mycobacterium bovis* (БЦЖ) и неспецифическим митогеном конкавалином А продукцию ФНО- α периферическими мононуклеарными клетками крови у 22 больных активным саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких. У больных с острыми проявлениями саркоидоза выявлено достоверное усиление спонтанной и индуцированной БЦЖ продукции ФНО- α по сравнению с таковой у пациентов с бессимптомным течением заболевания и здоровых людей. У больных саркоидозом по сравнению со здоровыми людьми определялась гиперпродукция ФНО- α , индуцированная конкавалином А, независимо от клинических признаков активности процесса. Это позволило авторам предположить, что указанный маркер может отражать повышение функциональной активности иммунокомпетентных клеток у больных

саркоидозом и их склонность к гиперреактивности при контакте с антигеном [32]. Однако концентрация ФНО- α не отражает активность саркоидоза и не может быть использована в качестве маркера воспаления или прогрессирования заболевания. Тем не менее, по-прежнему считается актуальным исследование ФНО- α у больных с гранулематозными воспалительными заболеваниями, в том числе саркоидозом, в сопоставлении с более специфичными биологическими молекулами [2,4,7,8]. L. Armstrong выявили повышение уровней ФНО- α и растворимых рецепторов к этому цитокину в крови и менее значимое – в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у больных активным саркоидозом [33].

Активность указанного биомаркера может повышаться при других воспалительных заболеваниях, в том числе острых респираторных вирусных инфекциях, а также на всех стадиях альвеолита и фиброза. Концентрация ФНО- α в сыворотке переменная и может спонтанно повышаться и снижаться в течение короткого периода времени. В связи с этим ФНО- α не имеет практического значения в виду низкой специфичности в отношении стадий легочных процессов и невозможности использования его в прогностических целях.

Ангиотензинпревращающий фермент

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) – циркулирующая во внеклеточном пространстве экзопептидаза, катализирующая расщепление декапептида ангиотензина I до октапептида ангиотензина II. В норме АПФ вырабатывается в эпителиальных клетках легких и определяется в небольших количествах в сосудах и почках [7,8]. При саркоидозе уровень АПФ в крови значительно повышается и коррелирует с активностью воспалительного процесса. Считается, что АПФ вырабатывается в увеличенном количестве эпителиоидными клетками гранулем. В небольших количествах АПФ содержится в щеточной каемке эпителия проксимальных канальцев почек, эндотелии кровеносных сосудов и плазме крови [8,12]. Поскольку АПФ выделяется эпителиоидными клетками гранулемы, сывороточная активность этого фермента отражает выраженность гранулематозного воспаления в организме больного [4,7,8,11]. Тем не менее, диагностическое и прогностическое значение активности АПФ в сыворотке вызывает сомнения. P. Studdy и соавт. провели масштабное исследование активности этого фермента у 1941 пациента с саркоидозом, 1575 здоровых людей и 1355 пациентов с другими заболеваниями. Чувствительность повышенной активности АПФ в сыворотке в диагностике саркоидоза составила 57%, специфичность – 90%, положительное предсказательное значение – 90%, но отрицательное предсказательное значение – только 60% [34]. Таким образом, этот показатель не обладает достаточной чувствительностью в диагностике саркоидоза. Кроме того, активность АПФ повышается при других заболеваниях, в том числе диссеминирован-

ном туберкулезе, грибковых инфекциях, гипертиреозе, болезни Гоше, пневмокониозах, ревматоидном артрите [12]. Снижение активности этого фермента может быть выявлено при хронических обструктивных заболеваниях легких и поздних стадиях рака легких. Таким образом, АПФ не является специфическим маркером саркоидоза, а его повышение может рассматриваться как проявление активности саркоидоза только в сочетании с другими критериями. С другой стороны, нормальный уровень АПФ при наличии гранулем в тканях не позволяет исключить диагноз саркоидоза [7,8,12].

Многими исследователями подтверждена возможность применения АПФ крови как маркера динамики гранулематозного воспаления у больных саркоидозом, не страдающих артериальной гипертензией и не принимающих антигипертензивных препаратов, у которых исключены заболевания щитовидной железы и грибковые инфекции. Активность АПФ обычно повышается на фоне выраженного воспалительного процесса и снижается при формировании фиброза, хотя целесообразность определения активности АПФ для оценки перехода воспаления в стадию фиброза нуждается в дополнительном изучении.

Интерлейкины

Интерлейкины (ИЛ) – это неоднородная группа белков-цитокинов, передающих сигналы между иммунными клетками (лимфоцитами). ИЛ стимулируют деление или дифференцировку определенных клеток, экспрессирующих специфичные для данного ИЛ рецепторы. Следует отметить, что ФНО- α также относится к провоспалительным цитокинам [35]. Определение концентраций ИЛ в сыворотке крови позволяет оценить функциональную активность различных типов иммунокомпетентных клеток и получить представление о тяжести воспалительного процесса [12,35]. Провоспалительный ИЛ-8 определяли в крови у 16 больных хроническим саркоидозом. У 13 из них отмечалось достоверное повышение его концентрации по сравнению с контролем. При этом активность АПФ была повышена только у 4 больных, а ФНО- α – у 2 [36]. Y. Fujimori и соавт. также констатировали повышение уровня ИЛ-8 в сыворотке и бронхоальвеолярной жидкости у больных с ИЛФ, саркоидозом, гиперсенситивным пневмонитом [37]. В других исследованиях отмечено повышение уровней ИЛ-33 и ИЛ-18 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у больных саркоидозом II рентгенологической стадии и корреляция каждого из них с диффузионной способностью легких. Это позволило авторам сделать вывод, что ИЛ-33 можно применять как маркер активности поражения легких при саркоидозе, хотя остается неясным, какую фазу воспаления отражают изученные маркеры [38-40].

Наиболее интересным, несмотря на малую выборку пациентов, является отечественное исследование С.А. Терпигорева и соавт., которые изучали уровни ИЛ-4 и ИЛ-2 в периферической крови больных разными стадиями саркоидоза. Соотношение изученных ИЛ

повышалось у больных с фиброзом легких и могло рассматриваться как прогностически неблагоприятный признак [40]. Вместе с тем, исследователи не уточняли степень распространения легочного фиброза, не представили морфологического описания поражения легочной ткани, в том числе не указали выраженность пневмофиброза. Отсутствие специфичных для легочной ткани ИЛ позволяет рассматривать эти цитокины как вспомогательные маркеры для оценки воспаления при ИБЛ.

Растворимые цитокиновые рецепторы

Интерес к растворимым цитокиновым рецепторам существует около 20 лет. Так, в частности, выделены два типа растворимых рецепторов ФНО- α . Их содержание было значительно повышено в сыворотке пациентов с активным саркоидозом и прямо коррелировало с активностью АПФ. Высказано предположение, что измерение уровней рецепторов обоих типов может быть полезным для оценки активности саркоидоза [41]. В некоторых исследованиях выявлена ассоциация активности саркоидного воспаления с содержанием некоторых растворимых рецепторов, например, ИЛ-2 [42,35]. Однако содержание растворимых рецепторов может повышаться у пациентов со злокачественными опухолями и любыми внелегочными очагами воспаления, как острыми, так и хроническими, что ограничивает применение этого достаточно дорогостоящего параметра в клинической практике.

Фактор роста сосудистого эндотелия

Среди биомаркеров, имеющих прогностическое значение при саркоидозе, рассматривался фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF), который является основным фактором ангиогенеза, регулирует несколько клеточных функций через свои рецепторы и, кроме того, выделяется в зонах формирования гранулемы [3,4]. W. Piotrowski и соавт. выявили увеличение экспрессии VEGF в сыворотке, но не в бронхоальвеолярной жидкости у пациентов с саркоидозом независимо от клинической и рентгенологической стадий. Какая-либо корреляция повышенной экспрессии VEGF в сыворотке крови с поражением паренхимы и нарушением функции легких отсутствовала [43]. Аналогичные результаты были получены у пациентов ИЛФ, у которых прогностическое значение сывороточной активности VEGF окончательно не установлено [3,44]. Для оценки наличия и выраженности ангиогенеза необходимо трудоемкое морфологическое исследование с применением иммуногистохимических методов, что не всегда возможно в клинической практике. Роль ангиогенеза в развитии фиброза, механизмы образования кровеносных сосудов, методы оценки локального легочного ангиогенеза, а также особенности применения иммуногистохимических маркеров эндотелия сосудов для выявления формирующихся сосудов с целью оценки агрессивности прогноза фиброза остаются до конца неизученными [3,4]. Кроме того, не определена

роль легочных маркеров эндотелиального повреждения в развитии легочной гипертензии при первичном легочном фиброзе [3,4,43,44].

Трансформирующий фактор роста- β_1

Трансформирующий фактор роста- β_1 (TGF- β_1) – это белок, контролирующий пролиферацию и дифференцировку большинства клеток. Он способен блокировать активацию лимфоцитов и макрофагов [3,4]. Высказано предположение, что TGF- β_1 выступает как антагонист VEGF, что объясняет их сочетанное повышение в ряде исследований у больных саркоидозом [43,44]. Н. Ahmadzai и соавт. выявили повышенные концентрации TGF- β_1 , АПФ и неоптерина в выдыхаемом воздухе у больных саркоидозом, однако авторы не оценивали их в динамике, что не позволяет судить о прогностическом значении результатов исследования [45]. Другие авторы изучали полиморфизм гена, кодирующего TGF- β_1 , у пациентов с саркоидозом и туберкулезом. Результаты позволили предположить, что полиморфизм гена TGF- β_1 не оказывает влияния на течение саркоидоза и туберкулеза, хотя может ассоциироваться с изменениями иммунного ответа у больных туберкулезом [46,47]. Следует подчеркнуть, что повышение уровней VEGF и TGF- β_1 у пациентов с саркоидозом по сравнению с таковыми у здоровых людей было выявлено в нескольких исследованиях [3,4,43-47] и указывает на роль этих маркеров в развитии фиброза при этом заболевании. Тем не менее, их практическое значение до конца не установлено. Известно, что VEGF и TGF- β_1 – это универсальные активаторы неоангиогенеза в тканях. Однако диагностически и прогностически значимым считают их одновременное определение как в сыворотке, так и в легочной ткани, что трудно выполнимо в рутинной практике, особенно в динамике.

Гликопротеин муцинового типа СА 15-3

СА 15-3 относится к высокомолекулярным гликопротеинам муцинового типа и содержится на поверхности эпителиальных клеток, особенно в органах дыхания, молочной железе и матке. Экспрессируется активированными и неактивированными Т-лимфоцитами. В больших количествах выделяется клетками эпителиальных и неэпителиальных опухолей молочных желез и яичников. В частности, изоформа 7 СА 15-3 экспрессируется только опухолевыми клетками, поэтому применяется как опухолевый маркер, а также для мониторинга течения и оценки эффективности лечения рака молочной железы [12,13,35]. Уровень СА 15-3 прямо коррелировал с концентрацией KL-6 и, по-видимому, может рассматриваться как альтернативный показатель активности альвеолита, ассоциированного с ИБЛ [48]. Недавно было высказано предположение, что СА 15-3 может быть и маркером прогрессирования легочного фиброза [26]. Вместе с тем, концентрация СА 15-3 у женщин может повыситься под влиянием различных факторов, например, гормонов или инсоляции, что ограничивает применение указанного лабораторно-

го параметра [12, 26]. Некоторые исследователи наблюдали корреляцию концентрации СА 15-3 с уровнями SP-A и SP-D, реже – KL-6 [48]. Однако эти единичные исследования проводились в небольших выборках, поэтому диагностическое и прогностическое значение СА 15-3 остается неизвестным.

Высокомолекулярный гликопротеин KL-6 (Krebs von den Lunden-6)

Высокомолекулярный гликопротеин KL-6 является человеческим муцином, который продуцируется регенерирующими альвеолоцитами II типа. Уже более двух десятилетий этот маркер изучается у пациентов с легочным фиброзом [26]. Японские ученые исследовали ряд биомаркеров у 43 больных с морфологически неподтвержденным саркоидозом и предположили, что сывороточная активность SIL-2R, лизоцима и высокомолекулярного гликопротеина KL-6 может отражать наличие лимфоцитарного альвеолита при легочном саркоидозе. Кроме того, повышение содержания KL-6 ассоциировалось с наличием паренхиматозных инфильтратов в легких [49]. Концентрация KL-6 в сыворотке крови повышается у больных ИЛФ и коррелирует с увеличением риска смерти [1, 12, 17]. Маркером, сходным с KL-6, является альвеоломуцин (ZEG5) [50]. К сожалению, в настоящее время применение обоих маркеров в отечественной лабораторной практике ограничено несмотря на их несомненную перспективность.

Заключение

Согласно совместной декларации американского и европейского респираторных обществ об обновлении международной классификации идиопатических интерстициальных пневмоний саркоидоз и ИЛФ относятся к одной группе заболеваний неизвестной этиологии и являются самыми часто встречающимися ИБЛ [5]. В настоящее время продолжается активный поиск серологических биомаркеров, которые позволили бы существенно улучшить диагностику ИБЛ и обострений хронических форм этих заболеваний. ИБЛ в целом характеризуются прогрессирующим течением и часто неблагоприятным прогнозом. В последнее десятилетие благодаря разработке рентгенологических и морфологических критериев диагностика ИБЛ значительно улучшилась. Тем не менее, клинические данные не позволяют точно прогнозировать прогрессирование заболеваний. В связи с этим существует необходимость выявления и валидации диагностических биомаркеров, специфичных для альвеолита и начальных проявлений пневмофиброза как общих стадий ИЛФ и саркоидоза. Наиболее перспективными в настоящее время представляются муцины, в частности SP-A и SP-D, которые отражают активность воспаления в легочном интерстиции, а также выраженность процесса фиброза.

1. Идиопатический легочный фиброз. Клинические рекомендации Минздрава РФ 2016; 44с.
2. Мухин Н.А., Серов В.В., Корнев Б.М. и др. Интерстициальные болезни лёгких клинические аспекты проблемы. Тер архив 1995;5:68-71.
3. Попова И.А. Клиническое значение маркеров эндотелиальной дисфункции в прогрессировании интерстициальных болезней легких. Автореферат дисс.

- канд. мед наук. М., 2010; 25 с.
4. Коган Е.А., Денъгин В.В., Жак Г., Корнев Б.М. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические особенности идиопатического фибрирующего альвеолита и саркоидоза легких. Архив патологии 2000;6:32-7.
5. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(6):733-48.
6. Петров Д.В., Тюрин И.Е., Черняев А.Л., Гаус О.В. Возможности мультидисциплинарной дискуссии в диагностике идиопатического легочного фиброза: альянс клиницист-рентгенолог-патолог. *Практическая пульмонология* 2016;3:55-60.
7. Визель А.А. Саркоидоз: обзор работ последних лет. *Пульмонология* 2009; 1:83-9.
8. Baughman RP, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. *Lancet Respir Med* 2015;3(10):813-22.
9. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология* 2016;4(26):399-419.
10. Чучалин А.Г. Биологические маркеры при респираторных заболеваниях. *Тер архив* 2014;3:4-13.
11. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. *Consilium Medicum (Прил.)* 2003;04:176-81.
12. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. Учебник М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014, 640 с.
13. Анаев Э.Х. Современные представления об идиопатическом легочном фиброзе: в фокусе – биомаркеры. *Пульмонология* 2017;27(1):56-64.
14. Akino T. Biochemical and clinical aspects of pulmonary surfactant proteins. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1992;30(Suppl):5-14.
15. Микеров А.Н. Роль сурфактантного белка А в иммунной защите легких. *Фундаментальные исследования* 2012;2:204-7.
16. Abe S, Takahashi H. Surfactant proteins A and D as biomarkers of disease activity in diffuse interstitial pneumonia. *Nihon Kogyaku Gakkai Zasshi* 2000;38(3):157-65.
17. Hamai K, Iwamoto H, Ishikawa N, et al. Comparative study of circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as disease markers of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dis Markers* 2016; 2016: 4759040.
18. 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.
19. Ishii H, Mukae H, Kadota J, et al. High serum concentrations of surfactant protein A in usual interstitial pneumonia compared with non-specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2003;58(1):52-7.
20. Greene KE, Kuroki Y, et al. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2002;19(3):439-46.
21. Takahashi H, Sano H, Chiba H, Kuroki Y. Pulmonary surfactant proteins A and D: innate immune functions and biomarkers for lung diseases. *Curr Pharm Des* 2006;12(5):589-98.
22. Kinder BW, Brown KK, McCormack FX, et al. Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009;135(6):1557-63.
23. Papaioannou AI, Papiris S, Papadaki G, et al. Surfactant proteins in smoking-related lung disease. *Curr Top Med Chem* 2016;16(14):1574-81.
24. Zhai RX, Yao L, Yao X, et al. The change of pulmonary surfactant protein of rat following silica exposure. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2012;30(9):667-71.
25. Hua-Huy T, Rivière S, Tiev KP, et al. Use of pulmonary function tests and biomarkers studies to diagnose and follow-up interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Rev Pneumol Clin* 2014;70(6):335-42.
26. Huang H, Peng X, Nakajima J. Advances in the study of biomarkers of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Biosci Trends* 2013;7(4):172-7.
27. Ishikawa T, Kubota T, Abe H, et al. Surfactant protein-D is more useful than Krebs von den Lungen 6 as a marker for the early diagnosis of interstitial pneumonitis during pegylated interferon treatment for chronic hepatitis C. *Hepato gastroenterology* 2012;59(119):2260-3.
28. Aono Y, Ledford JG, Mukherjee S, et al. Surfactant protein-D regulates effector cell function and fibrotic lung remodeling in response to bleomycin injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(5):525-36.
29. Nakamura K, Kato M, Shukuya T, 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.
30. Сосновская А.В., Фомин В.В., Попова Е.Н. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и взаимосвязь с выраженностью поражения легких при системной склеродермии. *Клиническая нефрология* 2016;1:24.
31. Sorensen GL, Husby S, Holmskov U. Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease. *Immunobiology* 2007;212(4-5):381-416.
32. Попов Е.В. Клиническое сопоставление проявлений системного воспаления у больных малыми формами туберкулеза легких и саркоидозом органов дыхания. Автореферат дисс. канд. мед наук. М., 2008; 29 с.
33. Armstrong L, Godinho SI, Uppington KM, et al. Tumour necrosis factor-alpha processing in interstitial lung disease: a potential role for exogenous proteinase-3. *Clin Exp Immunol* 2009;156:336-343.
34. Studdy PR, Bird R, Neville E, James DG. Biochemical findings in sarcoidosis. *J Clin Pathol* 1980;33:528-33.
35. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб: ООО "Издательство Фоллиант", 2008, 552 с.
36. Yokoyama T, Kanda T, Kobayashi I, et al. Serum levels of interleukin-8 as a marker of disease activity in patients with chronic sarcoidosis. *J Med* 1995;26(5-6):209-19.

37. Fujimori Y, Kataoka M, Tada S, et al. The role of interleukin-8 in interstitial pneumonia. *Respirology* 2003;8(1):33-40.
38. Naumnik W, Naumnik B, Niklińska W, et al. Interleukin-33 as a new marker of pulmonary sarcoidosis. *Adv Exp Med Biol* 2015;866:1-6.
39. Shigehara K, Shijubo N, Ohmichi M, et al. Increased levels of interleukin-18 in patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(5):1979-82.
40. Терпигорев С.А., Новиков А.А., Эль-Зейн Б.А. и др. Изменения спектра цитокинов крови у больных саркоидозом легких. *Терапевтический архив* 2013;3:23-7.
41. Armstrong L, Foley NM, Millar AB. Inter-relationship between tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) and TNF soluble receptors in pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1999;54(6):524-30.
42. Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, et al. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(5):1586-92.
43. Piotrowski WJ, Kiszkańkiewicz J, Górski P. Immunoexpression of TGF- β /Smad and VEGF-A proteins in serum and BAL fluid of sarcoidosis patients. *BMC Immunol* 2015;16:58.
44. Meyer KC, Cardoni A, Xiang ZZ. Vascular endothelial growth factor in bronchoalveolar lavage from normal subjects and patients with diffuse parenchymal lung disease. *J Lab Clin Med* 2000;135:332-8.
45. Ahmadzai H, Cameron B, Chui J, et al. Measurement of neopterin, TGF- β 1 and ACE in the exhaled breath condensate of patients with sarcoidosis. *J Breath Res* 2013;7(4):046003.
46. Nilimi T, Sato S, Sugiura Y, et al. Transforming growth factor-beta gene polymorphism in sarcoidosis and tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(6):510-5.
47. Salez F, Gosset P, Copin MC, et al. Transforming growth factor- β 1 in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1998;12:913-9.
48. Kruit A, Gerritsen WB, Pot N, et al. CA 15-3 as an alternative marker for KL-6 in fibrotic lung diseases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010;27(2):138-46.
49. Miyoshi S, Hamada H, Kadowaki T, et al. Comparative evaluation of serum markers in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2010;137(6):1391-7.
50. Авдеева О.Е., Лебедин Ю.С., Авдеев С.Н., и др. Гликозилированный муцин-антиген 3EG5 – сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких. *Пульмонология* 1998;2:22-27.

Clinical significance of serum surfactant proteins A and D and other biomarkers in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis

V.D. Beketov, N.A. Mukhin

The authors review the diagnostic significance of different biomarkers in patients with sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. Surfactant proteins A and D seems to be the most promising biomarkers in such patients.

Key words. *Interstitial lung diseases, idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis, surfactant proteins A and D.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (4), 73-78.