

## Биомаркеры воспаления при хронической обструктивной болезни легких

1 – ГБОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития РФ: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3;

2 – ООО "Медицинское объединение "Новая больница": 620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

*I.V.Leshchenko, I.I.Baranova*

## Inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, inflammatory biomarkers.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, биомаркеры воспаления.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – многокомпонентное заболевание, включающее в себя эмфизему легких, воспаление центральных дыхательных путей и мукоцилиарную дисфункцию, бронхолит и структурные изменения мелких бронхов [1]. Эти патологические изменения в органах дыхания приводят к хроническому прогрессирующему ограничению воздушного потока, что характеризует клиническую картину [2].

При оценке лечения ХОБЛ характеризуется динамика клинических, функциональных симптомов заболевания и показатели качества жизни (КЖ). Традиционно диагностика и определение степени тяжести заболевания основываются на данных спирометрии. Согласно общепринятым представлениям о ХОБЛ, показатели функции внешнего дыхания (ФВД), в частности объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) отражают тяжесть ХОБЛ, а постепенное изменение ОФВ<sub>1</sub>, определяемое в течение длительного времени, является общепринятым показателем прогрессирования заболевания. Измерение ОФВ<sub>1</sub> считается "золотым стандартом", однако как показатель тяжести заболевания ОФВ<sub>1</sub> имеет слабую корреляцию с клиническими параметрами (такими как одышка, КЖ и стоимость лечения).

Установлено, что пациенты с одинаковыми показателями ОФВ<sub>1</sub> могут иметь разные патологические изменения, например выраженность эмфиземы, изменение калибра мелких бронхов [3]. Исследования, в которых прогрессирование ХОБЛ оценивается по снижению ОФВ<sub>1</sub>, обычно длятся  $\geq 3$  лет, а стоимость и физические затраты, связанные с исследованиями продолжительностью  $\geq 3$  лет, ограничивают количество новых лекарств, которые могут использоваться для лечения ХОБЛ [4]. В конечном итоге, хотя ОФВ<sub>1</sub> и другие показатели легочной функции могут использоваться в прогностических целях, связь между ОФВ<sub>1</sub> и смертностью значимо сильнее, когда ОФВ<sub>1</sub> оценивается в комплексе с другими показателями

для определения прогноза болезни [5]. Очевидно, что необходимы более чувствительные показатели для оценки тяжести и прогрессирования ХОБЛ. Они должны более точно отражать несколько компонентов, например выраженность воспаления, прогрессирование ХОБЛ, структурные изменения, активность заболевания, влияние на КЖ и прогноз болезни. Доказано, что в результате лечения по поводу обострения ХОБЛ наступает регресс клинических симптомов, однако возможное увеличение ОФВ<sub>1</sub> происходит позже и несвоевременно демонстрирует положительную динамику заболевания [1].

Воспаление дыхательных путей является основным компонентом в патогенезе ХОБЛ [6, 7]. Оно характеризуется разными клеточными профилями, которые могут отображать различные подгруппы ХОБЛ в зависимости от характера воспаления [8] и уровня медиаторов воспаления. Воспаление дыхательных путей до определенной степени может быть изучено неинвазивными методами с использованием индуцированной мокроты и выдыхаемого конденсата. На сегодняшний день наиболее подробно изучен такой маркер воспаления, как С-реактивный белок (СРБ). Исследования по оценке здоровья выявили корреляцию СРБ с прогрессированием ХОБЛ.

Необходимость определения маркеров воспаления, позволяющих в количественном выражении в более короткий срок оценить регресс местного и системного воспаления, подтверждается при рассмотрении ХОБЛ как системного заболевания. ХОБЛ сопровождается не только ограничением воздушного потока, но и внелегочными системными проявлениями, связанными с хроническим системным персистирующим воспалением, увеличивающим тяжесть заболевания. Известно, что при хроническом воспалительном процессе в легких повышение уровня протеаз и оксидантов, вероятно, способствует деградации легочной ткани и прогрессированию ХОБЛ. Однако маркеры воспаления могут изменяться под

воздействием и других заболеваний и, таким образом, при определенных обстоятельствах представляют не относящиеся к ХОБЛ фенотипы.

Исследование биомаркеров относится к изучению молекул или материй (например, клеток, тканей), которые отражают прогрессирование заболевания. При ХОБЛ измеряются несколько типов биомаркеров, которые имеют отношение к патофизиологическим, воспалительным и деструктивным процессам в легких. Легочные биомаркеры определяются в бронхиальном биоптате, жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), мокроте и выдыхаемом воздухе. Обзор более 600 опубликованных исследований дает возможность предположить, что некоторые из этих биомаркеров могут использоваться в диагностических целях, но в настоящее время недостаточно данных о воспроизводимости этих показателей, их отношении к развитию заболевания и степени прогрессирования [9]. При оценке легочных биомаркеров важно сравнивать результаты исследований у пациентов с ХОБЛ и у курильщиков, которые не имеют ограничения воздушного потока, а также у пожилых некурящих людей. Это редко выполняется, что усложняет интерпретацию выявленных нарушений. В 2006 г. *P. Barnes* проанализировал различные легочные биомаркеры при ХОБЛ и установил их преимущества и недостатки [10].

### Бронхиальная биопсия

Хотя воспаление при ХОБЛ преимущественно захватывает легочную паренхиму и мелкие бронхи, бронхиальная биопсия, видимо, отражает клеточные изменения, возникающие в периферических тканях легкого. У пациентов со стабильным течением ХОБЛ выявляется значительная нейтрофилия в выдыхаемом воздухе, но это не подтверждается при исследовании образцов тканей, за исключением пациентов с ограничением воздушного потока тяжелой степени [11].

Для оценки возможного противовоспалительного воздействия терапии на результаты бронхиальной биопсии у пациентов с ХОБЛ проведено несколько исследований. В целом ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) незначительно повлияли на характерные для ХОБЛ воспалительные изменения в дыхательных путях, хотя препараты этой группы снижают количество тучных клеток, которые ассоциируются со снижением числа обострений. Наиболее показательные результаты были получены на фоне лечения ингибиторами фосфодиэстеразы-4 в сравнении с комбинацией иГКС и бронходилататоров [12].

Для бронхиальной биопсии есть некоторые ограничения. Это инвазивный метод, в связи с чем могут возникнуть трудности при обследовании пациентов с использованием биопсии. Биопсия из проксимальных отделов дыхательных путей может неточно отражать изменения в периферических отделах и в легочной паренхиме. Более того, проведение этого исследования невозможно при более тяжелых формах заболевания с сопутствующей кардиологичес-

кой патологией, что часто связано с десатурацией и/или гиперкапнией [13].

### ЖБАЛ

ЖБАЛ имеет преимущества в сравнении с бронхиальной биопсией для создания образцов периферических клеток. Выполнение ЖБАЛ, по сравнению с бронхиальной биопсией, более безопасно, а метод более информативен [13].

### Клеточный состав

Клеточный состав у пациентов с ХОБЛ преимущественно (> 80 %) состоит из альвеолярных макрофагов с небольшим количеством нейтрофилов и Т-лимфоцитов, а у некоторых пациентов повышается количество эозинофилов. Исследования, в которых участвовали пациенты с ХОБЛ, курильщики с нормальной функцией внешнего дыхания (ФВД) и бывшие курильщики, показывают, что повышение числа нейтрофилов связано с курением, независимо от наличия у пациентов ХОБЛ или его отсутствия. Более того, некоторые пациенты с ХОБЛ имеют больший процент эозинофилов, чем курильщики с нормальной ФВД, что является предметом для обсуждения в публикациях. У пациентов с ХОБЛ *in vitro* в тканевых культурах в макрофагах повышена выраженность воспалительных протеинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-8 (IL-8) и матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9) [14]. Возможно, в дальнейшем изучение эффектов лечения у пациентов ХОБЛ будет производиться *in vitro*.

### Медиаторы воспаления

Некоторые медиаторы можно определять в ЖБАЛ. Уровни катионного эозинофильного протеина миелопероксидазы и IL-8 часто повышаются у пациентов с ХОБЛ и у курильщиков без ХОБЛ, в сравнении со здоровыми некурящими. Предполагается, что не ХОБЛ, а курение вызывает изменения уровня медиаторов воспаления. По результатам 2 исследований, изучавших уровни триптазы и гистамина, установлено, что у пациентов с ХОБЛ имеется их более высокий уровень, поэтому можно предположить, что происходит активация тучных клеток [15]. Однако эти данные не сравнивались с курильщиками без ХОБЛ, и, таким образом, повышение медиаторов тучных клеток могло быть связано только с курением.

### Курение и тяжесть заболевания

В исследовании показано, что курильщики с ХОБЛ имели более низкий уровень тучных клеток в БАЛ, чем бывшие курильщики с ХОБЛ. Однако нет других исследований, в которых проведено сравнение курильщиков и бывших курильщиков с ХОБЛ. Только в 1 исследовании изучалась связь между тяжестью ХОБЛ и воспалительными клетками в БАЛ. В этой работе было показано, что здоровые курящие мужчины с почти нормальным ОФВ<sub>1</sub> имеют признаки воспаления в нижних дыхательных путях, что связано со снижением диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) и выявлением эмфизе-

мы на компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) [16]. Вероятно, что это воспаление является результатом активации макрофагов и нейтрофилов и выявляется при оценке медиаторов в БАЛ. С другой стороны, у здоровых людей число воспалительных клеток не коррелирует со снижением легочной функции за 4-летний период.

ЖБАЛ относится к инвазивным диагностическим процедурам и может вызвать больший дискомфорт у пациентов, чем бронхиальная биопсия. БАЛ вызывает транзиторную лихорадку [13]. Количество получаемой жидкости у пациентов с ХОБЛ часто меньше, чем применяемой для процедуры, что приводит к неправильным результатам анализов.

### Мокрота

Многие пациенты с ХОБЛ откашливают валидную мокроту спонтанно, однако она может содержать большое количество омертвевших клеток, что потенциально дает неправильные результаты при подсчете клеточного состава в мокроте и исследовании медиаторов воспаления [17], поэтому лучше использовать индуцированную мокроту. Эту процедуру можно проводить у пациентов с  $ОФВ_1 > 30\%$  долж., но при получении индуцированной мокроты может возникнуть обструкция дыхательных путей [18], которая не купируется назначением  $\beta_2$ -агонистов.

Хотя у пациентов с ХОБЛ легко получить образцы индуцированной мокроты, которые дают много информации о воспалительных клетках и медиаторах, есть несколько проблем. Образцы индуцированной мокроты преимущественно получают из проксимальных дыхательных путей, и, возможно, они не отражают периферическое воспаление, которое влияет на клинические симптомы ХОБЛ. Обработка мокроты при исследовании может изменить протеины так, что они не будут распознаваться антителами [19]. Более того, протеазы в мокроте преимущественно при ХОБЛ могут вызвать деградацию белковых медиаторов. Много труда требуется для получения воспроизводимости результатов у пациентов с ХОБЛ при изучении эффектов терапии, продолжительности обострения и корреляции индивидуальных биомаркеров с тяжестью и прогрессированием заболевания.

### Выдыхаемые газы

Измерение биомаркеров в выдыхаемом воздухе — весьма прогрессивный подход к мониторингованию воспаления в дыхательных путях при ХОБЛ, т. к. это неинвазивный метод, который позволяет многократно получать образцы [20]. Однако возникает много вопросов в отношении его воспроизводимости и чувствительности.

### Оксид азота (NO)

Выдыхаемый NO широко изучался при бронхиальной астме (БА) и показал корреляцию с эозинофильным воспалением. Его концентрация снижается при назначении кортикостероидной терапии. Имеются рекомендации Европейского респираторного и Аме-

риканского торакального обществ для измерения фракции выдыхаемого NO [21]. Это метод обладает высокой воспроизводимостью для здоровых людей и больных БА, если соблюдается технология. Однако выдыхаемый NO менее информативен при ХОБЛ, т. к. уровень выдыхаемого NO обычно нормальный или слегка повышен, за исключением периода обострения заболевания [22]. Это, вероятно, связано с возникновением оксидативного стресса, вызывающего образование пероксинитрита и нитрата, т. к. NO выделяется из газообразной фазы. Это также объясняет, почему выдыхаемый NO снижен у курильщиков, не страдающих ХОБЛ.

### Моноксид углерода (CO)

Методика измерения CO в выдыхаемом воздухе ( $CO_{\text{выд.}}$ ) достаточно проста, но не менее информативна, по сравнению с определением фракции выдыхаемого оксида азота ( $FeNO$ ). Уровень  $CO_{\text{выд.}}$  повышается у пациентов с ХОБЛ, но он также выше нормативных значений и у курильщиков, вследствие значительного содержания CO в сигаретном дыме и остается увеличенным у бывших курильщиков [23]. На уровень CO влияет пассивное курение, поэтому данный метод не подходит для диагностики ХОБЛ.

### Гидрокарбонаты

Гидрокарбонаты, такие как этан и пентан, определяются в выдыхаемом воздухе и являются биомаркерами липидной пероксидации, отражая оксидативный стресс. Концентрация этана повышается у пациентов с ХОБЛ и коррелирует с тяжестью заболевания [23]. Измерение этана с помощью газового спектрометра затруднено, поэтому данный метод не подходит для клинических испытаний, в настоящее время ведется работа по созданию новых чувствительных детекторов.

### Конденсат выдыхаемого воздуха

Многие медиаторы воспаления определяются в конденсате выдыхаемого воздуха. Преимуществом этого метода является простая техника выполнения и полная неинвазивность [24]. Ограничения техники — вариабельность показателей и низкая концентрация медиаторов воспаления.

### Кровь

В последние годы исследователи предполагают, что системное воспаление, которому не придавалось большого значения, может играть важную роль в развитии осложнений, наблюдаемых при хронических респираторных заболеваниях, таких как ХОБЛ [25]. На национальном конгрессе по оценке здоровья и питания населения США обсуждались маркеры системного воспаления (СРБ, фибриноген, лейкоциты и тромбоциты в сыворотке крови и плазме) и их связь с активным курением и снижением показателей  $ОФВ_1$ .

Необходимо отметить, что в настоящее время исследуется много препаратов для создания противовоспалительной терапии при ХОБЛ, но пока эффективных методов лечения не найдено. Остается

неясным, в какой степени и как быстро клинические параметры могут изменяться у пациентов ХОБЛ. В этой ситуации очень важно определить биомаркеры, которые можно эффективно использовать для оценки воспаления у пациентов с ХОБЛ и которые будут иметь преимущества перед другими методами определения активности и прогрессирования болезни. Для оценки противовоспалительного лечения необходимо выявить биомаркеры, которые отражают воздействие лекарственных средств на компоненты воспалительного процесса, а затем можно приступить к масштабным и пролонгированным клиническим испытаниям. Биомаркеры могут сформировать предпосылки для создания лекарственных препаратов следующим образом:

- создать доказательную базу по эффективности лекарственных средств;
- определить критерии для выбора дозировок во 2-й и 3-й фазах исследования;
- обеспечить принятие правильных решений по эффективности препаратов на ранних стадиях их разработки;
- выявить популяцию, которой новые лекарства будут необходимы;
- предотвратить проблемы, связанные с действием препарата для безопасности пациентов.

К настоящему времени у пациентов с ХОБЛ описано множество легочных биомаркеров, однако информации относительно воспроизводимости и корреляции с другими показателями при ХОБЛ недостаточно (например, одышка, качество жизни, связанное со здоровьем, частота обострений и смертность). Представляет интерес исследование биомаркеров у курильщиков с нормальной ФВД, пожилых людей и пациентов с разными стадиями заболевания (в сравнении со снижением ОФВ<sub>1</sub>), при разных клинических фенотипах ХОБЛ, при различном статусе курения (курящие и бывшие курильщики), клиническом статусе заболевания (стабильное течение и обострение) и лечении (эффект и ГКС, теofilлина и т. д.). Последующие исследования в этой области важны, т. к. легочные биомаркеры могут использоваться для прогнозирования клинических исходов ХОБЛ и для оценки новых терапевтических средств, которые влияют на воспаление и деструктивный процесс в легких.

В последние годы уделяется большое внимание изучению таких биомаркеров, как матриксные металлопротеиназы (MMPs), TNF- $\alpha$ , интерлейкины (IL), сурфактантные протеины (SPs). Нарушение баланса между MMPs и их эндогенными ингибиторами, возможно, является одной из причин развития легочных заболеваний, таких как ХОБЛ, БА, интерстициальные заболевания легких и онкологические заболевания.

MMPs относятся к семейству цинкозависимых эндопептидаз. Их можно разделить на подгруппы в зависимости от структуры, расположения и функции [26, 27]. Хотя исходно считалось, что они в основном находятся в наружной матричной оболочке, MMPs имеют значительно более широкий субстрат,

и специфическое воздействие на биоактивные молекулы является их наиболее важной функцией *in vivo* [28]. Они могут разрушать множество субстратов и активно участвуют в различных биологических и патофизиологических процессах, таких как заживление ран, онкопроцессы, фиброз и воспаление [29, 30].

Общая регуляция работы MMP осуществляется механизмами транскрипции и пост-трансляции. После высвобождения и активации MMPs регуляция производится эндогенными ингибиторами, такими как тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMPs) и  $\alpha_2$ -макроглобулин, которые находятся в экстрацеллюлярном пространстве. Активность MMP достаточно ограничена в ткани здорового легкого у взрослого человека, некоторые типы клеток в легких могут высвобождать MMPs в ответ на внешние воздействия, такие как инфекционные патогены, токсины, факторы роста (опухоли) и цитокины. Последующее нарушение баланса между MMPs и их эндогенными ингибиторами, которое называется протеазно-антипротеазным дисбалансом, является основным звеном в развитии легочных заболеваний и проявляется ремоделированием легких и воспалением [31].

Некоторые MMPs участвуют в патогенезе ХОБЛ. Возможным источником MMPs при ХОБЛ является паренхима легких [32] и воспалительные клетки, мигрирующие в легкие. Например, нейтрофилы и макрофаги, основные клетки воспаления у пациентов с ХОБЛ, способствуют высвобождению некоторых MMPs [33]. Использование различных ингибиторов MMPs у мышей показали важность MMPs в патогенезе ХОБЛ. Лечение ингибиторами MMPs привело к уменьшению нейтрофильного, но не макрофагального воспаления у мышей после развития эмфиземы от воздействия табачного дыма [34].

Приблизительно 25 % пациентов ХОБЛ имеют патологическую потерю мышечной массы тела [35]. У этих пациентов имеется повышенный риск смертности в сравнении с больными ХОБЛ с нормальной мышечной массой [36]. В этом случае многие авторы часто используют термин "кахексия", имея в виду потерю белковой массы вследствие провоспалительных процессов, которые активируются TNF- $\alpha$  и IL-6 [37]. Хотя нарастание системного воспаления считается основной причиной потери мышечной массы у некоторых пациентов с ХОБЛ, эта теория остается недоказанной [35]. В поддержку теории о роли системного воспаления свидетельствует тот факт, что в нескольких масштабных исследованиях был выявлен уровень TNF- $\alpha$  [38–41], IL-6 [40, 41] и СРБ [40] выше у больных ХОБЛ с пониженной массой тела, по сравнению с пациентами ХОБЛ, имеющими нормальную массу тела. В 4 исследованиях проводилось измерение индекса безжировой массы тела (FFMI) путем биоэлектрического импеданса [42–44]. В 3 из этих исследований, где измерялся TNF- $\alpha$ , не было выявлено статистически значимой зависимости между уровнем TNF- $\alpha$  и структурой тела [42–45]. В 4 исследованиях СРБ имел отрицательную связь с FFMI в 2-факторном

анализе, но без учета возраста, числа лимфоцитов, силы мышц руки, 6-минутного теста и процента зоны низкой воздушности легких по данным КТВР [45].

По предыдущим данным, в исследовании > 400 пациентов с ХОБЛ, включающем > 100 человек, имеющих кахексию, уровень маркеров воспаления (СРБ и растворимых рецепторов TNF-R1) не повышался в циркулирующей плазме у пациентов с низким уровнем FFM1, что подтверждалось 2-факторным и многофакторным анализом с учетом пола, возраста, статуса курения, ОФВ<sub>1</sub>, гипоксемии, сопутствующих заболеваний, использования ИГКС и жировой массы тела (FMI). *T.M.L.Eagan et al.* [46] получили обратные результаты: выявлена взаимосвязь FMI и FFM1 и уровня СРБ и sTNF-R1. В противоположность показателям СРБ и sTNF-R1, низкий FMI ассоциировался с высоким остеопротегерином (OPG), хотя связь между FFM1 и OPG не была найдена.

Причиной развития кахексии у больных с ХОБЛ некоторые авторы [47, 48], по крайней мере частично, считают развитие системного воспаления, которое, проявляется повышением воспалительных маркеров в плазме или сыворотке крови.

В нескольких исследованиях изучались маркеры воспаления у пациентов с ХОБЛ с кахексией и нормальной массой тела. Большинство исследований были сосредоточены на TNF- $\alpha$  [38–44] и / или рецепторах к TNF- $\alpha$  [39, 40, 44, 49, 50], и всего в 2 случаях изучался СРБ [45]. В ранее опубликованных результатах исследований описывалось повышение уровня TNF- $\alpha$  [38–41] у пациентов с кахексией, затем в более поздних исследованиях [42, 43] это не нашло подтверждения. В дополнение наблюдается снижение уровня TNF- $\alpha$  с 6–70 пг / мл [38, 39] в ранних исследованиях до 0,5–1,2 пг / мл по более поздним данным [42, 43]. Возможно, это связано с улучшением оценки специфичности, и данные ранних исследований требуют пересмотра.

Потеря мышечной массы тела у пациентов с кахексией – это не единственная причина снижения безжировой массы тела, также важно учитывать снижение костной массы. Пациенты с кахексией имеют высокий риск развития остеопороза [51]. OPG является растворимой частью рецепторов TNF, которая ингибирует остеокластогенез путем блокирования лигандов активаторов рецепторов нуклеарного фактора – kB (RANKL) Уровень OPG у пациентов с ХОБЛ ниже, чем у здоровых [46]. В исследовании *T.M.L.Eagan et al.* [46] высокий уровень OPG связан с низким FMI, хотя не было выявлено корреляции уровня OPG в плазме и FFM1. Эти результаты могут свидетельствовать о более значительном изменении метаболизма в костной ткани у пациентов с ХОБЛ, имеющих низкий FMI, т. к. OPG отражает пути развития воспаления, которые нельзя проследить по изменению СРБ или sTNF-R1.

Таким образом, пациенты с ХОБЛ, возможно, имеют высокий уровень системного воспаления до развития кахексии, но при развитии кахексии сни-

жается уровень маркеров (эта теория требует дальнейшего изучения).

Полученные данные не позволяют подтвердить теорию о том, что развитие кахексии у пациентов с ХОБЛ связано с повышением TNF- $\alpha$ . Более вероятной является гипотеза, согласно которой высокая жировая масса является предиктором повышения СРБ и sTNF-R1 у пациентов с ХОБЛ. Выявленная корреляция FMI и OPG у пациентов с ХОБЛ может свидетельствовать о том, что жировой метаболизм является фактором развития остеопороза у пациентов с ХОБЛ, но это требует подтверждения.

Сурфактантные протеины являются основным компонентом сурфактантной субстанции, выстилающей конечные отделы дыхательных путей. Легочный сурфактант состоит из фосфолипидов, холестерина и протеинов и продуцируется альвеолярными клетками II типа [52, 53]. Он образует тонкий липидный слой на поверхности альвеол, который снижает поверхностное натяжение и предотвращает коллапс альвеол во время дыхания. Исходно сурфактант существует как многослойная везикулярная структура в эпителиальной жидкости альвеолярных клеток II типа. Он распространяется по поверхности альвеол под воздействием их расширения и сужения в процессе дыхания.

SP-B является одним из 4 известных SPs человека (SP-A, SP-B, SP-C и SP-D). Он играет важную роль в структуре ламеллярных (пластинчатых) тел и правильном расположении сурфактантного слоя. Недостаток SP-B вызывает фатальный дистресс-синдром у новорожденных [54].

SP-A составляет 3–4 % общей массы изолированного сурфактанта и 50 % общего сурфактантного протеина [55]. В исследованиях *in vitro* с использованием SP-A мышей был сделан вывод, что SP-A, который относится к коллектинам, осуществляет защитную функцию против аллергенов, вирусной и бактериальной инфекции, а также участвует в поддержании нормальной легочной структуры [56, 57]. SP-A активируется цитокинами, липополисахаридами и лекарственными препаратами с противовоспалительной активностью, в т. ч. ГКС, а также, вероятно, сигаретным дымом, хотя в этом случае данные противоречивы [58, 59]. Вариабильность и этнические особенности, а также возможный полиморфизм генов, связанных с SP-A, объясняет некоторые непоследовательные данные. В исследованиях с участием курильщиков и пациентов с ХОБЛ испытуемые часто имели сопутствующие заболевания и подвергались воздействию различных факторов (курение, прием медикаментов), что усложняет сравнение с предыдущими исследованиями.

Большинство исследований SP-A проводилось в образцах сыворотки и плазмы в исследовательских центрах Японии, но эти данные не подтвердились при изучении других популяций. Забор индуцированной мокроты – безопасный, неинвазивный и достаточно воспроизводимый метод, который широко используется при изучении хронических заболеваний дыхательных путей [60], но данные об уровне

SP-A в индуцированной мокроте очень скудны. По опубликованным данным, при исследовании легочной ткани выявлено значительное повышение SP-A у пациентов с ХОБЛ, даже на ранних стадиях заболевания [61]. На основе результатов этого исследования и исследования *H.Kobayashi et al.* [62], можно предположить, что концентрация SP-A в плазме и мокроте (взятой из бронхов) является ранним маркером реакции легких на стрессовые факторы / минимальное повреждение легких у курильщиков при нормальной функции легких. Сурфактантные протеины, SP-A и SP-D, – многофункциональные природные иммунные молекулы, участвующие в иммунологических реакциях, обеспечивающие нейтрализацию вирусов, бактерий, грибов, апоптозных и некротических клеток и уменьшающие аллергические и воспалительные реакции [63]. Полученные функциональные характеристики клеточных рецепторов позволили выдвинуть предположение о противовоспалительной роли SP-A и SP-D в здоровых легких, которые могли бы минимизировать потенциальное повреждение при постоянном воздействии небольшого количества патогенов, аллергенов и апоптозных клеток. Установлено, что, когда легкие поражаются экзогенными факторами, SP-A и SP-D могут выполнять провоспалительную роль в качестве дополнения легочного обычного и адаптивного иммунитета [63].

*D.D.Sin et al.* [64] опубликовали данные об одном из вероятных биомаркеров ХОБЛ – сурфактантном протеине D (SP-D). Данный маркер относительно специфичен для легких и определяется в сыворотке крови [64]. Синтез SP-D в основном происходит в легочной ткани, что показано в ряде работ [65, 66]. Установлено, что SP-D повышается в крови в ответ на патологические изменения в легких, а также снижается при назначении иГКС и комбинации иГКС с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия, поэтому может использоваться как маркер ХОБЛ, специфичный для легких [65, 67].

В 11 центрах в течение 4 нед. проводилось двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование (289 пациентов с ОФВ<sub>1</sub> 47,8 ± 16,2 %<sub>долж.</sub>), в котором сравнивались действия флутиказона пропионата (ФП) или комбинации ФП / сальметерола (САЛ) с плацебо на биомаркеры системного воспаления в крови у больных ХОБЛ [64]. Определялись СРБ, IL-6 и SP-D. ФП и комбинация ФП / САЛ не оказали значимого влияния на уровень СРБ или IL-6. Характеристика обследованных лиц после рандомизации представлена в табл. 1.

Показано значимое снижение уровня сывороточного SP-D в группе больных ХОБЛ, лечившихся в течение 4 нед. ФП ( $p = 0,016$ ) и фиксированной комбинацией ФП / САЛ в сравнении с плацебо ( $p = 0,002$ ) [64]. КЖ достоверно улучшилось в обеих группах в сравнении с плацебо, что связано, в основном, с уменьшением симптомов заболевания. Изменение уровня сывороточного SP-D соответствовало изменениям КЖ. ОФВ<sub>1</sub> достоверно увеличился только в группе больных, получавших ФП / САЛ в сравнении с плацебо (табл. 2).

Снижение концентрации сывороточного SP-D, выявленное у пациентов с ХОБЛ, получавших иГКС, дает основание предположить, что SP-D может явиться биомаркером противовоспалительной терапии [64].

Более масштабным является 3-летнее проспективное исследование *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE)* [4, 68], проведенное в 46 центрах 12 стран. Его основной целью являлась идентификация биомаркеров как предикторов прогрессирования заболевания для определения конечных суррогатных точек у индивидуумов с различными вариантами течения ХОБЛ.

В исследовании ECLIPSE определяли клинически значимые подтипы ХОБЛ у пациентов с ХОБЛ II–IV стадий по GOLD. Прогрессирование заболевания оценивали по изменению вариабельности

Таблица 1  
Характеристика обследованных лиц после рандомизации [64]

Показатель	Плацебо (n = 45)	ФП (n = 87)	ФП / САЛ (n = 92)	p
Возраст, лет	66,8 ± 9,8	70,2 ± 9,0	69,6 ± 9,3	0,138
Мужчины, %	64,4	64,4	60,9	0,866
ИМТ, кг / м <sup>2</sup>	26,0 ± 5,6	27,8 ± 5,4	27,8 ± 6,2	0,166
Курящие, %	33,3	27,6	30,4	0,784
Индекс курения, пачек / лет	56,3 (40,0–91,0)	63,0 (50,0–75,8)	56,5 (39,0–73,7)	0,156
ОФВ <sub>1</sub> , л	1,38 ± 0,54	1,42 ± 0,53	1,33 ± 0,62	0,544
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>долж.</sub>	47,0 ± 16,1	49,2 ± 15,3	45,8 ± 16,4	0,358
ФЖЕЛ, л	2,85 ± 0,95	2,80 ± 0,69	2,80 ± 0,94	0,938
ФЖЕЛ, % <sub>долж.</sub>	75,1 ± 18,2	74,2 ± 13,4	74,3 ± 17,9	0,958
ФП, %	71	64	71	0,537
ФП + САЛ, %	62	3	62	0,347
СРБ, мг / л	3,98 (1,56–7,82)	2,73 (1,65–5,56)	2,88 (1,07–7,53)	0,511
IL-6, пг / мл	2,52 (1,67–4,37)	2,21 (1,51–2,62)	2,37 (1,56–3,50)	0,598
SP-D, нг / мл	116,6 (90,6–147,2)	107,9 (80,8–141,7)	118,6 (84,4–161,1)	0,315

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

**Таблица 2**  
**Изменение биомаркеров в крови и показателей легочной функции у больных ХОБЛ через 1 мес. лечения ФП, ФП / САЛ в сравнении с плацебо, M (95%-ный ДИ)\* [64]**

Показатель	Плацебо (n = 39)	ФП (n = 85)	ФП / САЛ (n = 88)	p
СРБ, мг / л	-0,145 (-1,923-1,732)	-0,168 (-1,385-0,691)	0,074 (-1,205-2,674)	0,537
IL-6, пг / мл	-0,2 (-1,3-0,5)	0,1 (-0,6-0,9)	0,2 (-0,5-1,1)	0,120
SP-D, нг / мл	-1,9 (-9,8-15,2)	-7,3 (-22,8-1,1)	-12,3 (-28,4-0,4)	0,016*, 0,002**
ОФВ <sub>1</sub> , %долж.	1,0 (-3,9-3,9)	1,6 (-1,1-5,9)	3,8 (0,0-6,8)	0,018**
ФЖЕЛ, %долж.	2,3 (-4,7-4,8)	1,1 (-3,9-7,5)	1,9 (-1,5-6,8)	0,718

Примечание: M – среднее арифметическое; 95%-ный ДИ – доверительный интервал; \* – достоверная разница между плацебо и ФП; \*\* – достоверная разница между плацебо и ФП / САЛ.

легочной функции, симптомам заболевания, частоте обострений, физической выносливости и паренхиматозным изменениям (по данным КТ). Для выявления маркеров прогрессирования заболевания авторы исследования ECLIPSE определяли биомаркеры в крови, моче, мокроте и дыхательном конденсате и их корреляцию с клинически значимыми подтипами ХОБЛ. Исследование предусматривало 7 визитов: через 3 и 6 мес., а затем каждые 6 мес. в течение 3 лет. В дополнение к визитам в клинику пациенты ежемесячно сообщали по телефону о своем состоянии для отслеживания обострений. Всем больным был разрешен прием любых препаратов в течение всего исследования. В исследовании участвовали 2 180 пациентов с ХОБЛ в возрасте 40–75 лет, с исходным ОФВ<sub>1</sub> после бронходилататора < 80 %<sub>долж.</sub> и ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ ≤ 0,7, со стажем курения ≥ 10 пачек / лет. Контрольная группа состояла из 566 человек (ОФВ<sub>1</sub> > 85 %<sub>долж.</sub> и ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ после бронходилататора > 0,7) в возрасте 40–75 лет. Среди них было 343 человека со стажем курения ≥ 10 пачек / лет и 223 некурящих со стажем курения < 1 пачки / лет.

D.A.Lomas et al. [68] продолжили оценку сывороточного SP-D как биомаркера противовоспалительной терапии у больных ХОБЛ и определение зависимости величины SP-D от обострения заболевания, курения и тяжести заболевания. Сывороточный SP-D измерялся у 1 888 пациентов с ХОБЛ, 296 курящих без нарушений бронхиальной проходимости и 201 некурящего (контрольная группа), как показано в табл. 3. Был установлен достоверно более высокий средний уровень сывороточного SP-D в группе больных ХОБЛ по сравнению с группой курящих

(121,1 и 114,3 нг • / мл<sup>-1</sup> соответственно; p = 0,021) и у курящих по сравнению с некурящими без бронхиальной обструкции (114,3 и 82,2 нг • / мл<sup>-1</sup>; p < 0,001). Показано, что воспалительные реакции выражены в большей степени у больных ХОБЛ, по сравнению с курящими без нарушений бронхиальной проходимости и некурящими лицами.

В то же время уровень сывороточного SP-D был одинаковым у мужчин и женщин. У больных ХОБЛ не установлено корреляции между уровнем сывороточного SP-D и выраженностью эмфиземы или зонной пневмосклероза. Более того, не было значимого повышения сывороточного уровня SP-D при более тяжелых стадиях ХОБЛ (по GOLD).

У 89 больных ХОБЛ (курильщики либо экс-курильщики) было проанализировано влияние ГКС на уровень ОФВ<sub>1</sub> и сывороточного SP-D [68]. Одной группе пациентов назначали плацебо, другой группе больных – преднизолон в суточной дозе 20 мг в сутки в течение 4 нед. с постепенным снижением суточной дозы ГКС в течение последующих 2 нед. и полной отменой препарата. В процессе курса лечения из группы преднизолона досрочно выбыли 5 человек, а из группы плацебо – 4. Демографические и основные характеристики больных с ХОБЛ, лечившихся преднизолоном, в сравнении с группой плацебо даны в табл. 4.

Лечение преднизолоном привело к небольшому повышению ОФВ<sub>1</sub> до и после применения бронходилататора относительно плацебо (97 и 107 мл; p = 0,07 и p = 0,06 соответственно). В то же время лечение преднизолоном привело к снижению уровня сывороточного SP-D с 126,0 до 82,1 нг • / мл<sup>-1</sup> за

**Таблица 3**  
**Уровень сывороточного SP-D в группах больных ХОБЛ, курящих без нарушений бронхиальной проходимости и некурящих [68]**

Показатель	ХОБЛ (n = 1 888)	Курящие (n = 296)	Некурящие (n = 201)	p*
Возраст, лет	63,4 ± 7,2	54,7 ± 8,9	53,2 ± 8,6	< 0,001
Мужчины, n (%)	1222 (65)	161 (54)	74 (37)	< 0,001
Курение, пачек / лет	49,2 ± 27,3	32,0 ± 22,1	04, ± 0,5	< 0,001
Продолжающие курить, n (%)	746 (40)	201 (68)	0 (0)	< 0,001
ОФВ <sub>1</sub> , л	1,4 ± 0,5	3,4 ± 0,8	3,3 ± 0,8	< 0,001
ОФВ <sub>1</sub> , %долж.	48,7 ± 15,5	108,6 ± 12,1	114,8 ± 14,0	< 0,001
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	0,45 ± 0,11	0,79 ± 0,05	0,81 ± 0,05	< 0,001
SP-D, нг / мл <sup>-1</sup>	121,1 (84,9–174,2)	114,3 (75,6 ± 162,3)	82,2 (56,1 ± 117,7)	0,021

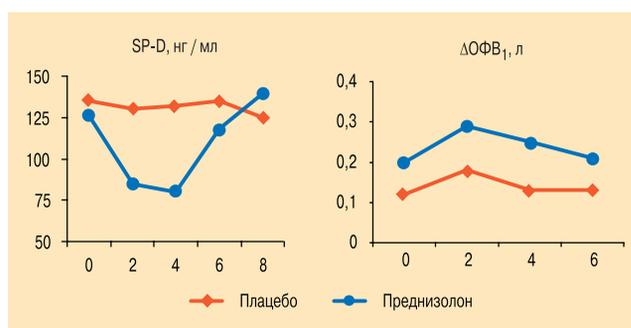
Примечание: \* – достоверные различия между группами больных с ХОБЛ и курящими лицами без нарушения бронхиальной проходимости; p < 0,001 по всем показателям между группами больных с ХОБЛ и некурящими лицами.

**Таблица 4**  
**Демографические и основные характеристики**  
**больных с ХОБЛ, лечившихся преднизолоном,**  
**в сравнении с группой плацебо [68]**

Показатель	Плацебо (n = 44)	Преднизолон (n = 45)
Возраст, лет	62,8 ± 8,4	62,6 ± 9,1
Мужчины, n (%)	32 (73)	35 (78)
Курение, пачек / лет	53,4 ± 35,1	48,4 ± 24,5
Продолжающие курить, n (%)	21 (48)	19 (42)
ОФВ <sub>1</sub> , л	1,35 ± 0,56	1,33 ± 0,56
ОФВ <sub>1</sub> , % <sub>долж.</sub>	49,6 ± 15,6	46,6 ± 15,1
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ	0,49 ± 0,12	0,45 ± 0,12
Обратимость ОФВ <sub>1</sub> , %	15,1 ± 14,7	18,2 ± 17,9
КТ, n	36	40
Эмфизема легких, n (%)	34 (94)	36 (92)

4 нед. ( $p < 0,001$ ). Концентрация сывороточного SP-D оставалась низкой, пока пациенты принимали 20 мг преднизолона в день, но по мере снижения дозы ГКС в течение 2 нед. после прекращения курса лечения и возвращения к исходному уровню концентрация сывороточного SP-D возрастала. Изменений уровня сывороточного SP-D не было у пациентов с ХОБЛ, получавших плацебо (136,0 нг • / мл<sup>-1</sup> исходно и 135,8 нг • / мл<sup>-1</sup> через 4 нед.). Действие преднизолона было специфичным для SP-D у больных ХОБЛ, т. к. в данном исследовании не установлено значимого снижения других маркеров воспаления, повышение которых выявляется при ХОБЛ (фибриноген, П-1β, П-8, П-6, миелопероксидаза или ММР-9). Эффективность терапии преднизолоном у больных ХОБЛ в сравнении с группой лиц ХОБЛ, принимавших плацебо, показана на рисунке.

В эксперименте установлено повышение интраплеврального уровня SP-D у мышей после острого воздействия табачного дыма [69]. Оказалось, что у больных ХОБЛ [70] и фиброзирующим альвеолитом уровень SP-D в ЖБАЛ был ниже, чем в эксперименте, и составил ~75 % [63]. *U. Kishore et al.* [63] полагают, что гидрофильный протеин или продукты его деградации мигрируют из легких в результате повышения проницаемости сосудистой стенки, связанного с воспалением и затем определяется в циркулирующей крови. Авторы делают заключение о том, что сывороточный SP-D отражает внутрилегочное воспаление, и поэтому определяется его высокий уровень в сыворотке крови у курящих людей – как



**Рисунок. Соотношение выживших пациентов с ВП, принимавших и не принимавших статины**

болеющих, так и не болеющих ХОБЛ. На основании полученных сведений определено, что сывороточный SP-D является значимым маркером курения. У некурящих людей выявляется нормальный уровень сывороточного SP-D.

Что еще может характеризовать сывороточный SP-D? Установлено, что у пациентов с ХОБЛ, у которых уровень SP-D был достоверно на 95 % выше, чем у не курящих (контрольная группа;  $p < 0,05$ ), отмечен более высокий риск обострений, в т. ч. потребовавших антибактериальной терапии. Риск обострения возрастал с увеличением базовой концентрации SP-D в сыворотке крови.

В больших проспективных исследованиях определено, что сывороточный SP-D является наиболее ранним биомаркером повышенного риска обострений ХОБЛ. Повышенный уровень сывороточного SP-D может свидетельствовать о выраженном интраплевральном воспалении и высоком риске обострений.

В исследованиях показано, что тяжесть обострений ХОБЛ связана с воспалением дыхательных путей [71]. Обследовано 64 пациента с обострением ХОБЛ в период госпитализации и в период ремиссии. Определяли легочную функцию, газы крови, NO в выдыхаемом воздухе, а также исследовали мокроту на воспалительные изменения и вирусно-бактериальные инфекции. Обострения были связаны с ухудшением легочной функции ( $p < 0,01$ ) и повышением нейтрофилов в мокроте ( $p < 0,001$ ). Вирусные и / или бактериальные инфекции выявлены в 78 % случаев обострения ХОБЛ, из них вирусы – в 48,4 % и бактерии – в 54,7 %.

Было изучено, связаны ли обострения ХОБЛ, требующие госпитализации, с вирусными или бактериальными инфекциями. Выявлена взаимосвязь между инфекцией и тяжестью обострения, что оценивалось по снижению ОФВ<sub>1</sub> и специфичным биомаркерам. Одним из них является сывороточный SP-D, который можно использовать в качестве маркера оценки эффективности лечения ГКС или антибиотиками [72]. У пациентов с ХОБЛ, получающих преднизолон, наблюдалось быстрое и заметное снижение уровня SP-D в сыворотке крови, которое возвращалось к первоначальному уровню после отмены терапии. Механизм действия преднизолона не проявляется через непосредственное снижение SP-D в сыворотке, т. к. экзогенные стероиды ведут не к снижению, а повышению содержания сывороточного SP-D в легких человека.

Важно определить, связан ли SP-D со снижением легочной функции и прогрессированием эмфиземы, заболеванием дыхательных путей и системными проявлениями (такими как утомляемость, потеря мышечной массы и системное воспаление). Если это так, можно предложить, что SP-D – реальный биомаркер, который определяет прогрессирование заболевания. Если ГКС уменьшают обострение у больных ХОБЛ, то снижение уровня сывороточного SP-D, связанного с приемом ГКС, может свидетельствовать об изменении течения ХОБЛ.

## Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report Updated 2010. [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
- Seemungal T.A., Hurst J.R., Wedzicha J.A. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD – a review of potential interventions. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2009; 4: 203–223.
- Barnes P.J., Ito K., Adcock I.M. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004; 363: 731–733.
- Vestbo J., Anderson W., Coxson H.O. et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE). *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 869–873.
- Celli B.R., Cote C.G., Marin J.M. et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnoea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1005–1012.
- Rabe K.F., Hurd S., Anzueto A. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 532–555.
- Celli B.R., MacNee W., ATS / ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
- Perng D.W., Huang H.Y., Chen H.M. et al. Characteristics of airway inflammation and bronchodilator reversibility in COPD: a potential guide to treatment. *Chest* 2004; 126: 375–381.
- Franciosi L.G., Page C.P., Celli B.R. et al. Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2006; 7: 74.
- Barnes P.J., Chowdhury B., Kharitonov S.A. et al. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 6–14.
- Di Stefano A., Capelli A., Lusuardi M. et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1277–1285.
- Gamble E., Grootendorst D.C., Brightling C.E. et al. Anti-inflammatory effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor cilomilast (Ariflo) in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 976–982.
- Hattotuwa K., Gamble E.A., O'Shaughnessy T. et al. Safety of bronchoscopy, biopsy, and BAL in research patients with COPD. *Chest* 2002; 122: 1909–1912.
- Culpitt S.V., Rogers D.F., Shah P. et al. Impaired inhibition by dexamethasone of cytokine release by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 24–31.
- Pesci A., Balbi B., Majori M. et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 380–386.
- Ekberg-Jansson A., Andersson B., Bake B. et al. Neutrophil-associated activation markers in healthy smokers relates to a fall in DL, CO and to emphysematous changes on high resolution CT. *Respir. Med.* 2001; 95: 363–373.
- Tsoumakidou M., Tzanakis N., Siafakas N.M. Induced sputum in the investigation of airway inflammation of COPD. *Respir. Med.* 2003; 97: 863–871.
- Taube C., Holz O., Mucke M. et al. Airway response to inhaled hypertonic saline in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1810–1815.
- Kelly M.M., Keatings V., Leigh R. et al. Analysis of fluid-phase mediators. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (Suppl. 37): 24s–39s.
- Kharitonov S.A., Barnes P.J. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. *Biomarkers* 2002; 7: 1–32.
- ATS / ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 912–930.
- Bhowmik A., Seemungal T.A., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 1009–1015.
- Paredi P., Kharitonov S.A., Leak D. et al. Exhaled ethane, a marker of lipid peroxidation, is elevated in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 369–373.
- Montuschi P., Barnes P.J. Analysis of exhaled breath condensate for monitoring airway inflammation. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002; 23: 232–237.
- Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
- Fanjul-Fernandez M., Folgueras A.R., Cabrera S. et al. Matrixmetalloproteinases: evolution, gene regulation and functional analysis in mouse models. *Biochim. Biophys. Acta* 2010; 1803: 3–19.
- Klein T., Bischoff R. Physiology and pathophysiology of matrixmetalloproteinases. *Amino Acids* 2011; 41: 271–290.
- Rodriguez D., Morrison C.J., Overall C.M. Matrix metalloproteinases: what do they not do? New substrates and biological roles identified by murine models and proteomics. *Biochim. Biophys. Acta* 2010; 1803: 39–54.
- Vanlaere I., Libert C. Matrix metalloproteinases as drug targets in infections caused by gram-negative bacteria and in septic shock. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009; 22: 224–239.
- Dejonckheere E., Vandenbroucke R.E., Libert C. Matrix metalloproteinase-8 has a central role in inflammatory disorders and cancer progression. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011; 22: 73–81.
- Oikonomidi S., Kostikas K., Tsilioni I. et al. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications. *Curr. Med. Chem.* 2009; 16: 1214–1228.
- Baraldo S., Bazzan E., Zanin M.E. et al. Matrix metalloproteinase-2 protein in lung periphery is related to COPD progression. *Chest* 2007; 132: 1733–1740.
- Lim S., Roche N., Oliver B.G. et al. Balance of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 from alveolar macrophages in cigarette smokers. Regulation by interleukin-10. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1355–1360.
- Churg A., Dai J., Zay K. et al. Alpha-1-antitrypsin and a broad spectrum metalloproteinase inhibitor, RS113456, have similar acute anti-inflammatory effects. *Lab. Invest.* 2001; 81: 1119–1131.
- Wagner P.D. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 492–501.
- Schols A.M., Broekhuizen R., Welting-Scheepers C.A. et al. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 53–59.
- Debigare R., Cote C.H., Maltais F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical rele-

- vance and mechanisms. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1712–1717.
38. *Di Francia M., Barbier D., Mege J.L. et al.* Tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1453–1455.
  39. *Takabatake N., Nakamura H., Abe S. et al.* Circulating leptin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1215–1219.
  40. *Eid A.A., Ionescu A.A., Nixon L.S. et al.* Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1414–1418.
  41. *Itoh T., Nagaya N., Yoshikawa M. et al.* Elevated plasma ghrelin level in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 879–882.
  42. *Broekhuizen R., Grimble R.F., Howell W.M. et al.* Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin 1 $\beta$ -511 single nucleotide polymorphism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 1059–1064.
  43. *Van Helvoort H.A., Heijdra Y.F., Thijs H.M. et al.* Exercise-induced systemic effects in muscle-wasted patients with COPD. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2006; 38: 1543–1552.
  44. *Shin K.C., Chung J.H., Lee K.H.* Effects of TNF- $\alpha$  and leptin on weight loss in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J. Intern. Med.* 2007; 22: 249–255.
  45. *Kurosaki H., Ishii T., Motohashi N. et al.* Extent of emphysema on HRCT affects loss of fat-free mass and fat mass in COPD. *Intern. Med.* 2009; 48: 41–48.
  46. *Eagan T.M.L., Aukrust P., Ueland T. et al.* Body composition and plasma levels of inflammatory biomarkers in COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 1027–1033.
  47. *Barnes P.J., Celli B.R.* Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 1165–1185.
  48. *Wouters E.F., Creutzberg E.C., Schols A.M.* Systemic effects in COPD. *Chest* 2002; 121 (Suppl. 5): 127S–130S.
  49. *Broekhuizen R., Vernooij J.H., Schols A.M. et al.* Leptin as local inflammatory marker in COPD. *Respir. Med.* 2005; 99: 70–74.
  50. *Bolton C.E., Ionescu A.A., Shiels K.M. et al.* Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 1286–1293.
  51. *Graat-Verboom L., Spruit M.A., van den Borne B.E. et al.* Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: An underestimated systemic component. *Respir. Med.* 2009; 103: 1143–1151.
  52. *Andreeva A.V., Kutuzov M.A., Voyno-Yasenetskaya T.A.* Regulation of surfactant secretion in alveolar type II cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2007; 293: L259–L271.
  53. *Dietl P., Haller T.* Exocytosis of lung surfactant: from the secretory vesicle to the air-liquid interface. *Ann. Rev. Physiol.* 2005; 67: 595–621.
  54. *Wilder M.A.* Surfactant protein B deficiency in infants with respiratory failure. *J. Perinat. Neonatal. Nurs.* 2004; 18: 61–67.
  55. *Kishore U., Bernal A.L., Kamran M.F. et al.* Surfactant proteins SP-A and SP-D in human health and disease. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)* 2005; 53: 399–417.
  56. *Haczku A.* Protective role of the lung collectins surfactant protein A and surfactant protein D in airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 861–879.
  57. *Pastva A.M., Walker J.K., Maddox L.A. et al.* Nitric oxide mediates a relative airway hyporesponsiveness to lipopolysaccharide in surfactant protein-A deficient mice. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2011; 44: 175–184.
  58. *Seppanen O., Glumoff V., Paananen R. et al.* Transcription factors NF- $\kappa$ B and C/EBP $\delta$  and IL-1-induced expression of surfactant protein A in lung explants during the perinatal period. *Biol. Neonatal.* 2005; 87: 152–159.
  59. *Shibata Y., Abe S., Inoue S. et al.* Altered expression of antimicrobial molecules in cigarette smoke-exposed emphysematous mice lungs. *Respirology* 2008; 13: 1061–1065.
  60. *Beeh K.M., Beier J., Kornmann O. et al.* Long-term repeatability of induced sputum cells and inflammatory markers in stable, moderately severe COPD. *Chest* 2003; 123: 778–783.
  61. *Ohlmeier S., Vuolanto M., Toljamo T. et al.* Proteomics of human lung tissue identifies surfactant protein A as a marker of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Prot. Res.* 2008; 7: 5125–5132.
  62. *Kobayashi H., Kanoh S., Motoyoshi K.* Serum surfactant protein-A, but not surfactant protein-D or KL-6, can predict preclinical lung damage induced by smoking. *Biomarkers* 2008; 13: 385–392.
  63. *Kishore U., Greenhough T.J., Waters P. et al.* Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors. *Mol. Immunol.* 2006; 43: 1293–1315.
  64. *Sin D.D., Man S.F.P., Marciniuk D.D. et al.* The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 1207–1214.
  65. *Apweiler R., Aslanidis C., Deufel T. et al.* Approaching clinical proteomics: current state and future fields of application in fluid proteomics. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009; 47 (6): 724–744.
  66. *Ponten F., Gry M., Fagerberg L. et al.* A global view of protein expression in human cells, tissues and organs. *Mol. Sys. Biol.* 2009. Epub ahead of print.
  67. *Sin D.D., Wu L., Anderson J.A., et al.* Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 992–997.
  68. *Lomas D.A., Silverman E.K., Edwards L.D. et al.* Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 95–102.
  69. *Cao Y., Grous M., Scanlon S.T. et al.* The innate immune molecule surfactant protein (SP)-D is up regulated in the lung following cigarette smoke (CS) exposure in a murine model. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: A832.
  70. *Sin D.D., Leung R., Gan W.Q. et al.* Circulating surfactant protein D as a potential lung-specific biomarker of health outcomes in COPD: a pilot study. *BMC Pulm. Med.* 2007; 7: 13.
  71. *Papi A., Bellettato C.M., Braccioni F. et al.* Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1114–1121.
  72. *Celli B.R., Barnes P.J.* Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 1224–1238.

#### Информация об авторах

Лещенко Игорь Викторович – д. м. н., проф. кафедры пульмонологии и фтизиатрии ГБОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития РФ; тел. / факс: (343) 246-44-75; e-mail: leshchenkoiv@mail.ru  
 Баранова Илона Игоревна – врач-пульмонолог пульмонологического отделения ООО "Медицинское объединение "Новая больница"; тел: (343) 242-48-42; e-mail: ilo@r66.ru

Поступила 01.09.11

© Лещенко И.В., Баранова И.И., 2012  
 УДК 616.24-036.12-092