

Биологические маркеры при респираторных заболеваниях

А.Г. ЧУЧАЛИН

НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

Biological markers of respiratory diseases

A.G. CHUCHALIN

Pulmonology Research Institute, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow

Ключевые слова: биологические маркеры, респираторные заболевания, медицина, основанная на доказательствах (доказательная медицина).

Key words: biological markers, respiratory diseases, evidence-based medicine.

АБТ — антибактериальная терапия
АЛПС-синдром — алкоголизм, лейкопения и пневмококковый сепсис
АТ — антитела
БМ — биологические маркеры
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ДМ — доказательная медицина
ИЛ — интерлейкин
ЛДГ — лактатдегидрогеназа

ЛП — легионеллезная пневмония
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
ПКТ — прокальцитонин
ПП — пневмококковая пневмония
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ФР — фактор риска
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
P/F — соотношение напряжения кислорода в артериальной крови и фракции вдыхаемого воздуха

В начале 90-х годов прошлого столетия сформировалось новое направление, получившее название медицины, основанной на доказательствах, или доказательной медицины (ДМ). Пионерами этого направления были А. Cochrane, D. Sacket, S. Straus и супруги Флетчер, труды которых были изданы на русском языке [1–3]. Молодые врачи и студенты медицинских университетов во всем мире стремились пройти курсы и семинары у основоположников ДМ. Самым посещаемым был цикл лекций и практических занятий по клинической эпидемиологии. Основным разделом данного курса являлась тема биологических маркеров (БМ). После длительной дискуссии по вопросу определения БМ остановились на том, что они являлись индикаторами биологических и патобиологических процессов и с их помощью можно оценивать эффективность и неэффективность проводимой терапии [4].

В респираторной медицине широко внедрены БМ. Они применялись при проведении скрининговых исследований, стратификации риска развития определенных заболеваний легких, а также при формировании диагностического алгоритма. Это исследования по эпидемиологии бронхиальной астмы [5], рака легкого, множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и др. Стратификация риска развития заболеваний легких и их влияния на ожидаемую продолжительность жизни человека изучена в работе Р. Флетчер и соавт. [3]. В ней приведены достоверные (валидизированные) данные по влиянию курения на риск развития дисфункции легких и снижение ожидаемой продолжительности жизни курящего человека более чем на 12 лет. Бесспорным достижением является определение роли БМ в постановке диа-

гноза. Многие нозологические формы патологии легких генотипированы, что позволяет не только установить диагноз, но и рассматривать оценку БМ в качестве прогностического теста. Так, генотипирование муковисцидоза позволило выделить «мягкие» формы мутации, при которых средняя продолжительность жизни больных на 10–15 лет дольше, чем при «жестких» генотипических формах.

БМ широко применяются для того, чтобы объективизировать тяжесть течения респираторного заболевания. Примером может служить исследование прокальцитонина (ПКТ), который используется для определения степени тяжести пневмонии; он может рассматриваться в качестве информационного маркера трансформации пневмонии в сепсис, т.е. в данном случае ПКТ играет роль прогностического БМ.

Бурно развивается область применения БМ для решения вопросов соотношения фенотипов и генотипов. Кроме указанного примера с муковисцидозом, успехи достигнуты в исследовании лимфангиолейомиоматоза, туберозного склероза, первичной цилиарной дискинезии респираторного эпителия, рака легких, туберкулеза и др. В настоящее время проводятся крупные клинические испытания, в которых большая роль отводится БМ как одному из инструментов ДМ.

Таким образом, проблема изучения БМ в респираторной медицине охватывает такие области, как скрининг, стратификация рисков, диагностический процесс, оценка

Контактная информация:

Чучалин Александр Григорьевич — д.м.н., проф., акад. РАМН, дир. НИИ пульмонологии; тел.: +7(495)465-5264; e-mail: pulmo_fmba@mail.ru

степени тяжести заболевания, уровень контроля над течением болезни, идентификация фенотипов, клинические испытания новых лекарственных средств и медицинских инструментов. Концепция БМ позволила сформировать новую стратегию клинической медицины, что проявилось в качестве разработки алгоритмов диагностики и лечения [6]. Для исследования роли БМ используют биологический материал, который получают при бронхоскопии (лаваж, браш-биопсия, трансбронхиальная биопсия лимфатических узлов и неопластической ткани). Другими объектами исследования служат индуцированная мокрота, кровь, моча и выдыхаемый воздух. Исследование выдыхаемого воздуха является специфическим, его применяют только при заболеваниях легких. Оно позволяет получить информацию о таких БМ, как оксид азота (аллергические заболевания дыхательных путей, первичная дискинезия реснитчатого эпителия, идиопатическая легочная гипертензия), монооксид углерода (легочное кровотечение, гемолиз эритроцитов, отравление угарным газом, курение). Определенные перспективы связаны с исследованием конденсата выдыхаемого воздуха. В настоящее время измеряется более 100 видов молекул разной природы. Некоторые химические соединения уже рассматриваются в качестве БМ. Так, исследование перекиси водорода в конденсате выдыхаемого воздуха служит высокочувствительным тестом для характеристики окислительного стресса. Повышение концентрации лактата в конденсате выдыхаемого воздуха опережает его метаболические изменения в крови, и исследование лактата широко используется для оценки соотношения аэробного и анаэробного пути метаболизма. Данный тест чувствителен в оценке эффективности терапии, которая в целом направлена на улучшение транспорта кислорода к митохондриям.

Методы исследования, которые применяют, чтобы получить объективную информацию о валидации БМ, включают генетические и эпигенетические; исследования проводятся на уровне протеома, метаболома, гликомики, липидомики. Обсуждая вопрос о доказательной базе БМ, следует отметить, что они включают самые совершенные научно-обоснованные методы исследования биологии живого организма и патобиологических процессов.

Оценка БМ проводится с 3 позиций, каждая из которых имеет внутреннюю логическую связь с двумя другими. Так, для достижения трактовки индикатор — БМ его необходимо валидировать, квалифицировать и «утилизировать».

Валидизация (достоверность) БМ должна быть значимой (релевантной). Основным требованием, которое предъявляется к БМ, — его валидизация. Термин «квалификация» употребляется для определения исходов болезни, наступивших после лечения с использованием определенных методов. Наконец, в этой тройной характеристике БМ необходимо определить его «утилизацию», т.е. возможность использования в аналитической валидации. Таким образом, БМ должен быть валидизирован, квалифицирован и «утилизирован».

На практике врача интересует, чем может ему помочь концепция БМ в решении конкретных задач ежедневной практики. Отвечая на этот вопрос, следует указать, что одна из задач, которая ставится и решается, состоит в том, что маркеры могут быть применены на этапе диагностики предболезни, т.е. когда болезнь еще может носить бессим-

птомный характер. Так, БМ применяют в целях скрининга респираторного заболевания. Другая важная функция, с которой связано практическое применение БМ, заключается в выявлении факторов риска — ФР (антецедентная функция БМ). Можно сослаться на исследования по изучению ФР развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В настоящее время выделено несколько ФР: курение, ингаляция продуктов горения биомасс, рецидивирующая респираторная инфекция, генетическая предрасположенность и т.д. Однако только курение как ФР имеет высокие специфичность и чувствительность по сравнению с другими перечисленными ФР. Бесспорно, большой интерес всегда вызывает доказательство того, что БМ имеет диагностическую ценность, особенно когда он несет информацию о стадийности, тяжести и исходах заболевания. Наконец, оценка БМ позволяет врачу ставить вопросы о прогнозе течения заболевания или эффективности и безопасности проводимой терапии.

В самом начале статьи сообщалось, что концепция БМ рассматривается в курсе клинической эпидемиологии как одного из центральных в ДМ. Математический аппарат позволил подойти к рассмотрению БМ с позиции их специфичности и чувствительности, что предельно важно в принятии решения клиницистом. Характеристика чувствительности БМ основана на положительных результатах тестов, определяемых на всех этапах болезни. Специфичность определена как негативные данные достоверности; они применяются для того, чтобы исключить вероятность развития болезни или реакции организма, возникшей на то или иное лекарственное средство.

Пневмония в современной клинической практике сохраняет актуальность. Она относится к числу наиболее распространенных заболеваний у человека. Так, по данным международных эпидемиологических исследований, распространенность пневмонии составляет 4—5 на 1000 взрослого населения. Если эти данные экстраполировать на население России, то можно предполагать, что ежегодно пневмонию переносит более 1 млн жителей Российской Федерации. Официальная медицинская статистика учитывает только $\frac{1}{3}$ этого контингента больных. После пандемии гриппа 2009 г. возросла смертность от пневмонии во многих странах мира. На примере России становится очевидной необходимость поиска новых методов диагностики и контроля эффективности лечения. В последние годы проводятся научные исследования по изучению БМ при пневмонии. В связи с высоким риском развития пневмококковой пневмонии (ПП) в настоящее время ведется активный поиск новых методов диагностики [7]. Требования к новым диагностическим системам состоят в том, чтобы пневмококковый антиген можно было определять в моче; ведется разработка новой диагностической платформы с применением теста амплификации нуклеиновых кислот, поиск новых технологий с высокой степенью валидации. К оценочным критериям диагностических тестов относятся быстрота выполнения, надежность полученных результатов, возможность использовать диагностическую информацию для оптимизации программ лечения. Немаловажным требованием к новым диагностическим системам является их стоимость.

Объективная трудность в этиологической диагностике ПП — наличие более 90 ее серотипов. В клинической

практике проявили себя иммунохроматографический метод (Binax Now) и иммуноферментный тест (ELISA).

Чувствительность теста на пневмококковый антиген в моче у больных пневмонией при бактериемии составила 75–80%, в отсутствие бактериемии его чувствительность снижалась до 50%; влияние на специфичность теста оказывала антибактериальная терапия (АБТ) [8]. Специфичность теста на наличие пневмококкового антигена в моче достигала 92–95%, прогностическая ценность положительного результата составила 70–80%, а отрицательного — 90–96%. Таким образом, в современной клинической практике диагностика пневмонии, вызванной пневмококком, обогатилась высокочувствительным и специфическим методом, который существенно влияет на качество диагностического процесса. Возникли новые проблемы, которые связаны с длительным поступлением пневмококкового антигена с мочой. Так, ряд авторов [9] отметили длительный срок выделения антигена. Следует ли рассматривать подобную группу больных, у которых может развиться рецидив пневмонии, остается вопросом, нуждающимся в изучении. Пневмококковый антиген может быть исследован в отделяемом из полости носа; имеются данные об определении этого антигена в плевральной жидкости, которая может накапливаться в плевральной полости при парапневмоническом плеврите. Внедрение в клиническую практику теста на пневмококковый антиген в моче оказало уже большое влияние на постановку диагноза ПП в более ранние сроки заболевания и качество проводимой терапии.

Пневмония, вызванная *Legionella pneumophylia*, относится к числу тяжело протекающих респираторных инфекций. В литературе содержится описание эпидемических вспышек легионеллезной пневмонии (ЛП). В России (Верхняя Пышма) летом 2008 г. в течение 2–3 дней ЛП заболели несколько десятков граждан этого небольшого уральского города. Диагноз был установлен на 4-й день после того как сформировался очаг пневмонии в этом городе. У 5 больных ЛП в моче был выявлен легионеллезный антиген (исследование проведено по просьбе автора статьи в институте им. Гамалеи).

Существует несколько серотипов легионеллезного антигена; в случае вспышки ЛП в городе Верхняя Пышма обнаружен первый серотип *L. pneumophylia*. Binax — диагностическая тест-система, которая была применена в анализе данной вспышке. Чувствительность этого метода превышает 93%, в то время как чувствительность микробиологического метода не превышает 53–70%. Российский опыт ранней диагностики и быстрого и эффективно-го лечения докладывался на ежегодных конгрессах в Европе и Америке. Наблюдение за больными, перенесшими ЛП, позволило выявить у некоторых из них длительное выделение легионеллезного антигена с мочой. У некоторых пациентов в постинфекционном периоде развились такие заболевания, как миокардит, нефрит, сахарный диабет. Таким образом, легионеллезный антиген, определяемый в моче как БМ, может быть применен в диагностическом процессе и в мониторинге исходов ЛП.

Большие надежды связаны с применением теста амплификации нуклеиновых кислот, однако в настоящее время он не получил широкого практического применения. Некоторое ограниченное применение получил тест фрагмента гена *Spn9802*, который используется для диа-

гностики пневмококковой инфекции. Метод диагностики на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР) получил применение не только в верификации возбудителя; его можно использовать как прогностический тест возможного развития сепсиса при пневмонии. Этот тест основан на подсчете числа микроорганизмов; данные получены при колонизации пневмококков [10].

ПЦР широко используется при диагностике острых вирусных заболеваний дыхательных путей. Так, в период пандемии гриппа в 2009–2010 гг. был использован как быстрый метод диагностики гриппа, так и классический. Чувствительность этих методов в диагностике гриппа составила 63%. Следует указать, что молекулярно-биологические методы, обладающие высокой чувствительностью, применяются в диагностике следующих возбудителей: *Legionella*, *MRSA*, *Influenza A+B*, *RSV*, *CMV*, *Metapneumovirus*, *Rhinovirus*, *Aspergillus*, *Pneumocystis*, *Mycobacterium tuberculosis*. Разрабатываются новые методы молекулярно-генетического исследования, которые позволят в предельно короткий период устанавливать этиологический диагноз, принимать решение о неэмпирической терапии противовоспалительными лекарственными средствами и контролировать эффективность терапии, формировать группы риска развития рецидивирующих респираторных инфекционных заболеваний. Определенные надежды связаны с дальнейшим развитием теста с выдыхаемым воздухом. В настоящее время он применяется для диагностики колонизации *Helicobacter pylori*. Таким образом, можно ожидать создания новых диагностических платформ, которые будут предназначены для определения респираторных бактериальных, вирусных, грибковых заболеваний и их ассоциаций.

БМ при пневмонии применяются не только для постановки этиологического диагноза, но и для оценки тяжести течения, а также с целью формирования индивидуального прогноза болезни. Для врача важно знать: могут ли БМ быть применены для определения ближайшего и отдаленного исходов болезни? Могут ли они быть применены для определения сроков АБТ и места проведения лечения (в домашних условиях, стационаре, палате интенсивной терапии)?

Наибольшая информация накоплена по клеточным реакциям. Так, при сочетании алкоголизма, лейкопении и пневмококкового сепсиса (синдром АЛПС) смертность превышает 50% [11]. При этом тромбоцитопения, которая как и лейкопения, является биологическим (клеточным) маркером тяжелого течения пневмонии. Одним из первых авторов, который указал на диагностическое значение тромбоцитопении, был А.Ф. Билибин. Лейкопения и гиперлейкоцитоз служат маркерами системной воспалительной реакции. В последние годы пересматривается диагностическое значение тромбоцитоза, который также ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при пневмонии.

В последние годы выполнено большое количество работ, посвященных такому БМ, как ПКТ. Он является предшественником кальцитонина — гормона, который секретируется клетками С. Эти клетки распределены в различных эндокринных органах: околотитовидная железа, поджелудочная железа, клетки системы АПУД и др. Предшественник кальцитонина ПКТ привлек внимание в связи с диагностикой пневмонии и сепсиса, особенно

бактериальной природы. Показано, что оценка содержания ПКТ как БМ позволила сократить продолжительность АБТ с 11 до 7 дней; неэффективность лечения снизить с 23 до 19%. ПКТ оказался надежным маркером в выборе режима АБТ. В Европе и США проведены исследования по диагностической значимости ПКТ у больных с приобретенной пневмонией. Исследование проводили каждые 2 дня. Основным выводом, к которому пришли в этом исследовании, состоял в том, что при уровне ПКТ выше 5 нг/л необходимо немедленно приступать к АБТ. АБТ можно было отменять при снижении концентрации ПКТ на 80%. Таким образом, в настоящее время создан алгоритм ведения больных пневмонией. Эффективность АБТ значительно выросла, повысилась степень соблюдения больными схемы назначенного лечения. Эти данные позволили подойти с новых позиций в балльной оценке тяжести пневмонии. Известная британская система, основанная на таких клинических признаках, как нарушение сознания, гипотония (систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст.), число дыхательных движений более 24 в 1 мин, повышение концентрации остаточного азота, дополняется показателями концентрации ПКТ. Согласно заключению, которое размещено в базе данных Кохрановской библиотеки, ПКТ является высокоспецифичным тестом в диагностике пневмонии и сепсиса и чувствительным тестом в оценке эффективности терапии.

Особый раздел внутренней медицины приходится на область грибкового поражения дыхательных путей. Необходимо подчеркнуть, что число больных с инвазивными формами грибковой инфекции постоянно увеличивается. Так, по эпидемиологическим данным W. Carlos и соавт. [12], полученным в США, распространенность грибковых пневмоний составляет 25 на 1 000 000 человек. Среди этой категории основное число составляют больные с нарушенным иммунитетом (инфицированные вирусом иммунодефицита человека — ВИЧ, вирусом гепатита С), а также больные, которым проводится иммуносупрессивная терапия (после трансплантации органов, стволовых клеток), при назначении биологических препаратов (больные с ревматическими заболеваниями, псориазом и др.). Научный прогноз предполагает дальнейшее увеличение числа больных данной категории. Современная научная задача заключается в активном поиске БМ, с помощью которых можно ускорить постановку диагноза грибковой пневмонии, повысить качество лечения и осуществлять профилактические программы, что особенно важно для больных, перенесших трансплантацию органов.

Диагноз грибковой инфекции дыхательных путей требует высокого уровня компетенции врача; ему необходимо тщательно проанализировать обстоятельства, которые могли стать ФР развития грибковой инвазии, всесторонне оценить клиническую картину и осуществить направленный диагностический поиск «виновного» возбудителя грибковой инфекции. В современной клинической практике применяют следующие методы: культуральные, гистопатологические, цитологические, серологические, определения грибковых антигенов и молекулярные методы — ПЦР. Наконец, ведется активный поиск новых БМ, которые бы обладали высокой специфичностью и чувствительностью.

«Золотым стандартом» считаются культуральные методы, единственным недостатком, которых являются дли-

тельный период роста микроорганизмов на питательных средах (более 4 нед) и необходимость определенного времени для их идентификации. Так, специфичность культурального метода для деморфических плесневых грибов, которые высоко патогенны у человека, составляет для *Histoplasma* 15–60%, для *Blastomyces* 67–86%, для *Aspergillus* 40–100%, для *Coccidioides* 85%, для *Cryptococcus* 75%. Гистопатологические методы идентификации грибов относятся к числу инвазивных. Специфичность среди наиболее распространенных форм составляет для *Histoplasma* 17–70%, для *Blastomyces* 20–90%, для *Coccidioides* 30–60%, для *Aspergillus* 50–90%, для *Pneumocystis* 90–98%. Таким образом, исторически сложившиеся методы не являются высокоспецифичными. Это было одной из причин разработки альтернативных методов диагностики. Изначально стали активно развиваться серологические методы диагностики, которые стали применять при инвазии таких грибов, как *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*. Однако они не принесли заметного успеха и уровень диагностики грибковой инфекции практически остался на прежнем уровне. Прогресс наступил с внедрением методов определения антигенов к различным грибам: *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Coccidioides*. Особого внимания заслуживает внедрение диагностических тестов с β -глюканом и маннаном. В настоящее время они широко применяются для диагностики инвазии аспергилл, кандидоза и других видов грибов.

В России 7 лет назад была успешно проведена первая двусторонняя трансплантация легких. В послеоперационном периоде на 4–5-й день у больного стала повышаться концентрация галактоманнана, и уже на следующий день пришло подтверждение микологического исследования (на питательной среде обнаружен рост гриба *Aspergillus fumigatus*). Эти БМ позволили принять решение о комбинированной антигрибковой терапии, которая была достаточно эффективной, предотвратив инвазивную форму аспергиллеза.

В микологической практике молекулярно-биологические методы оказались самыми чувствительными и специфичными при диагностике таких грибков инфекций, как *Pneumocystis*, *Candida*, *Aspergillus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*. Ниже приводятся диагностические алгоритмы некоторых микологических заболеваний, обращая особое внимание на роль БМ.

Cryptococcus neoformans. Микологические культуральные методы и обнаружения антител (АТ) оказались неспецифичны (не превышали 50%); исследованию подвергались кровь, спинномозговая жидкость, моча. Определенные надежды были связаны с применением теста на β -глюкан; была показана его диагностическая эффективность при аспергиллезе, кандидозе, но не при криптококкозе. Достижением в диагностике данной формы грибковой инфекции явился тест с применением моноклональных АТ (LFA), специфичность БМ достигала 90%. Другим достоинством этого теста является быстрота его выполнения (10 мин). Высокая специфичность достигнута также с применением ПЦР.

Histoplasma capsulatum — термический диморфный плесневой грибок. Диагностическими методами являются гистопатологический, цитологический, культуральный, реакции фиксации комплемента, иммунодиффузионные се-

рологические тесты или определение АТ к гистоплазме. Несмотря на то что культуральные методы являются чувствительными, для идентификации возбудителя требуется несколько недель. Серологические методы относятся к достаточно чувствительным, но их диагностическая значимость снижается при хронических формах гистоплазмоза. Метод комбинированного определения антигена гистоплазмы является в настоящее время самым чувствительным методом при данной микологической форме заболевания.

Blastomyces dermatitidis — термофильный диморфный плесневой гриб. В клинической картине доминируют синдромы поражения кожных покровов, костного мозга и легких. Специфичность микроскопического метода и обнаружения специфических АТ достигает 7%. «Золотым стандартом» считается микологическая культура.

Coccidioides immitis служит причиной с вариабельными проявлениями заболевания, которое всегда тяжело протекает у больных с иммунодефицитом. Диагностическими методами являются определение микологической культуры, микроскопическое или гистопатологическое выявление гриба или сферул. Большая роль отводится обнаружению преципитирующих АТ. Высокий титр можно обнаружить в первые 3 нед заболевания. Высокий титр АТ класса IgG свидетельствует о тяжелом течении болезни, вызванной кокцидиями. В настоящее время доминирующая роль при диагностике кокцидиоидоза принадлежит ПЦР.

При аспергиллезе диагностическая роль отводится тесту на галактоманнан. Особенно высока ценность данного метода у больных нейтропенией и инвазивным аспергиллезом. Положительный тест на галактоманнан появляется на несколько дней раньше, чем поступают результаты микологического исследования. Снижение концентрации галактоманнана на 35% свидетельствует о хорошем ответе на лечение. Если концентрация галактоманнана не снижается, то можно констатировать резистентность аспергилл к проводимой терапии. По данным Кохрановского систематического обзора, чувствительность галактоманнана составляет 79%, специфичность — 82%. Исследование проводилось в таких биологических средах, как кровь, жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже. При легочных локализованных формах исследование лаважной жидкости более информативно в диагностике аспергиллеза, чем сыворотка крови.

При пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii pneumoniae*, чувствительным БМ является обнаружение β-D-глюкана; его специфичность составила 90% и его чувствительность — 100%. В настоящее время это самый эффективный БМ в постановке диагноза пневмоцистной пневмонии.

Туберкулез является областью интенсивных научных исследований БМ, с помощью которых можно улучшить качество диагностики и лечения больных [13]. В странах Африканского континента очень остро стоит проблема туберкулеза и такого сопутствующего заболевания, каким является СПИД. Среди этого контингента больных сохраняется высокая смертность. Одна из общих проблем — поздняя диагностика туберкулеза. В России сохраняется высокая степень напряженности по туберкулезу, как взрослого, так и детского контингента. Определенные успехи достигнуты в последние 5 лет, о чем свидетельству-

ет снижение смертности от туберкулеза. Однако остается вопрос открытым, насколько эта тенденция носит устойчивый характер. Данный вопрос не носит риторического характера, так как количество больных туберкулезом и СПИДом неуклонно растет, что может негативно влиять на смертность от туберкулеза.

Перед разработчиками диагностических БМ и БМ для оценки эффективности лечения стоят актуальные вопросы: диагностика активных форм туберкулеза и дифференциальная диагностика с латентными формами заболевания. При латентной форме туберкулеза необходимо решение следующих задач: разработка БМ применительно к этой форме туберкулеза, прогностические БМ инфицирования туберкулезом, а также прогностические факторы трансформации латентного туберкулеза в активную форму болезни. Важным разделом остается корреляция между вакцинацией и иммунным ответом. Наконец, разработка маркеров, с помощью которых можно было бы оценивать эффективность лечения или прогрессирование болезни («суррогатные маркеры»).

Диагностика туберкулеза является многоступенчатой, так как в настоящее время нет ни одного метода, с помощью которого можно было бы безошибочно констатировать туберкулез. Современный подход в обнаружении *Mycobacterium tuberculosis* состоит в выявлении антигена возбудителя с помощью LAM, ELISA, исследуя кровь, мочу, спинномозговую жидкость, мокроту. Традиционно уже более 100 лет применяется метод микроскопии, позволяющий оценить бацилловыделение, и микробиологический метод культивирования *M. tuberculosis*. Однако указанные методы малочувствительны. Если бактериоскопия может быть проведена за короткое время, то для микробиологической диагностики требуется порой более 30 дней — наиболее важный период в принятии решения по диагностике и лечению туберкулеза. Это основные вопросы, которые стимулируют современные исследования по поиску БМ туберкулезного процесса. Определенный успех достигнут при применении в диагностике туберкулеза теста амплификации нуклеиновых кислот (LAMP, Xpert MTB). Последние 2 метода позволили исследовать ДНК возбудителя туберкулеза и провести генотипирование.

Наконец, большой интерес вызывает исследование летучих органических соединений; с этой целью разработан биосенсор, получивший название «электронный нос». Следует подчеркнуть, что исследование конденсата выдыхаемого воздуха и самого выдыхаемого воздуха является объектом активного поиска новых маркеров. Последняя область связана с разработкой новых диагностических методов и оценкой интерферонового иммунитета. Разработаны методы определения интерферона-γ, которые, обладая высокой специфичностью, стали с успехом применяться при диагностике туберкулезного плеврита, перикардита, перитонита, менингита. Следует уделить особое внимание в диагностическом алгоритме больным туберкулезом, инфицированным ВИЧ. Для больных этой категории характерен атипичный инфильтрат, который можно выявить при рентгенологическом исследовании. Однако он может полностью отсутствовать, что создает трудности при диагностике туберкулеза. Некоторые современные методы диагностики малочувствительны, особенно у больных СПИДом при количестве клеток CD4 менее 200

в 1 мл. Так, чувствительность Хрерт составляет 40%, LAM — 58%, LAM+Хрерт — 68%; это лучший результат в диагностике туберкулеза у больных СПИДом. Диагностические системы, в основу которых положено исследование антигенов, способны определять антигенный комплекс 45/47 кДа, 20 кДа, 65 кДа, 38 кДа, а также комплекс Ag85. В настоящее время лидирующую роль в диагностике туберкулеза и СПИДа занимает тест LAM. Объектом исследования может быть моча; длительность его выполнения не превышает 20 мин, стоимость — 4 долларов США.

Большое внимание привлечено к диагностической системе Хрерт. Данная диагностическая платформа объединила несколько методов. Первый этап состоит в том, что испытуемый собирает выдыхаемый воздух в специальный коллектор — закрытую систему, поэтому не происходит контаминации окружающей среды. На втором этапе собранный биологический материал обрабатывается до выделения нуклеиновых кислот, которые автоматически подаются на диагностическую платформу; здесь считывается диагностическая информация, и выявляются ДНК туберкулезной палочки. Время, необходимое на проведение данного исследования, не превышает 40 мин. Эта диагностическая платформа напоминает разработанный группой М.А. Пальцева ДИАСКИН-тест. Пептид, полученный с помощью современной биотехнологии, наносится на кожу человека. Метод высокоспецифичен в диагностике, в частности у больных с латентным туберкулезом. Хрерт-система использует пептидную технологию вне человека; ДИАСКИН-тест — метод, основанный на выявлении повышенной чувствительности, но объектом является кожный покров больного человека. Российские ученые близки к тому, чтобы создать современную диагностическую платформу, высокочувствительную как при латентном туберкулезе, так и активной фазе болезни.

Новый подход в диагностике туберкулеза связан с внедрением метода определения липоарабиноманнана. Этот тест предназначен для прогностического определения тяжести туберкулезного процесса.

Другая перспектива основана на электрохимическом методе определения АТ (Artames). Техника связывания АТ применена также для оценки интерферонового статуса.

2013 г. войдет в историю изучения туберкулеза, так как в этом году опубликованы данные по генетической предрасположенности к тяжелым формам туберкулеза. Генетическая предрасположенность обусловлена дисфункцией рецепторов интерферона I и II типов. Нарушенный интерфероновый иммунитет создает предпосылки к тяжелому течению болезни. Следует подчеркнуть, что эти научные данные открыли новые мишени для разработки нового поколения лекарственных средств при туберкулезе.

Следующий раздел, в котором рассматривается роль БМ в диагностическом процессе, относится к болезням плевральной полости. Эпидемиологические данные по распространенности болезней плевры приводят только американские авторы. Так, в США распространенность болезни плевры составляет 3 тыс. на 1 млн жителей, и около 60 заболеваний служат причиной депонирования жидкости в плевральной полости [14]. Основными причинами выпота в плевральную полость являются: застойная сердечная недостаточность — у 500 тыс. человек, пневмо-

ния — у 300 тыс., злокачественные новообразования — у 200 тыс., тромбоэмболия в систему легочной артерии — у 150 тыс., причина не установлена — у 100 тыс. (возможно, ведущая роль принадлежит вирусной инфекции), туберкулез — более 3 тыс. человек и другие заболевания. Таким образом, более 1 500 000 больных наблюдаются в госпиталях США, у которых диагностирован синдром депонирования жидкости в плевральной полости. Следует подчеркнуть актуальность проблемы, связанной с болезнями плевры, и умение врача владеть современным алгоритмом диагностики и лечения. Диагностический поиск начинается с выявления клинических признаков вовлечения в патологический процесс плевры, т.е. клиницист с помощью методов клинического обследования устанавливает факт поражения плевральной полости. Дальнейший шаг состоит в том, что с помощью визуализирующих методов диагностики, в том числе ультразвукового исследования, выявляется жидкость в плевральной полости. Диагностический алгоритм предполагает аспирацию содержимого плевральной полости и ориентирует врача на определенные БМ, что позволяет сделать заключение о природе выпота. Общепринятые тесты подразумевают исследование в аспирированной плевральной жидкости следующих параметров: общий белок (данные сопоставляются с результатами исследования сыворотки крови), активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), уровень глюкозы; проводятся цитологические и микробиологические исследования. Указанные БМ несут информацию, которая позволяет врачу приблизиться к диагнозу. Так, низкий рН свидетельствует о тяжелом воспалительном процессе в плевральной полости (эмпиема плевры) или о злокачественном характере ее поражения. Чем ниже рН, тем короче ожидаемая продолжительность жизни больного раком; при трансудате рН составляет 7,3—7,4. Врачи на начальных этапах диагностики ориентируются на критерии Лайта: рН, белок, активность ЛДГ, содержание глюкозы [15]. Последние показатели сопоставляются с аналогичными в сыворотке крови. Эти БМ позволяют провести дифференциальный диагноз между трансудатом и экссудатом. Для экссудата характерны низкий рН, высокая активность ЛДГ, сниженное содержание глюкозы в плевральной жидкости по сравнению с ее содержанием в сыворотке крови, содержание белка составляет более $\frac{2}{3}$ от содержания в сыворотке крови. Низкий уровень глюкозы объясняется высоким ее потреблением клетками воспаления, мигрировавшими в плевральную полость. Высокая активность ЛДГ и низкий рН отражают изменения буферной среды воспалительного процесса плевральной полости. Дополнительными БМ могут быть мозговой натрийуретический пептид, аденозиндеаминаза, мезотелин, амилаза, хиломикроны, трансферрин.

При аспирации плеврального выпота необходимо обратить внимание на цвет, вязкость, осадок и запах выпота. Эти простые способы позволяют в дальнейшем выстроить алгоритм диагностики.

Ведущее место по распространенности занимает застойная сердечная недостаточность, течение которой осложняется депонированием трансудата (согласно закону Старлинга) в плевральной полости. В диагностике трансудата ориентируются на совокупность нескольких БМ: физиологические параметры рН, содержание глюкозы и активность ЛДГ сопоставимы с показателями в сыворотке

крови; содержание белка составляет $\frac{1}{3}$ от содержания в сыворотке крови. Если трансудат депонирован длительное время в плевральной полости и больному часто назначались диуретики, то могут возникнуть трудности в проведении дифференциального диагноза с экссудатом. Они связаны со снижением рН, появлением некоторых признаков воспаления. В таких случаях рекомендуется определить концентрацию мозгового натрийуретического пептида и с помощью ультразвуковой диагностики измерить давление в устье легочных вен, которое при застойной сердечной недостаточности превысит 18 мм рт.ст.

Второй по распространенности причиной развития плеврита является его парапневмоническая природа. С.П. Боткин [16] в своих лекциях, посвященных крупозному воспалению легких, описывает клиническую картину плеврита, отмечая, что он часто встречается при пневмонии. Классическое описание С.П. Боткиным признаков плеврита долгое время служило единственным способом диагностики этого осложнения при пневмонии. В настоящее время с внедрением БМ диагностический алгоритм приобрел новое качество. Однако следует особенно подчеркнуть, что приоритет клинических методов сохраняет свою актуальность. Выше уже обсуждалась роль диагностических признаков Лайта в постановке диагноза плеврита. Аспирационная жидкость подвергается исследованию в 3 направлениях: определение БМ, цитологическое и микробиологическое. Воспалительная природа жидкости в плевральной полости характеризуется сниженным рН, но не ниже 7,2. На рН влияют воздух, который может проникнуть в плевральную полость, а также лидокаин, вводимый с целью местного обезболивания. рН ниже 7,2 может свидетельствовать о развитии эмпиемы плевры. Врач использует данные показатели для принятия решения о выборе метода лечения больного. Так, при рН ниже 7,2 показано дренирование плевральной полости с помощью хирургического дренажа. При рН выше 7,2 необходимо вести плеврит консервативно, назначая АБТ и антикоагулянтную терапию. Следующим маркером, который используют в дифференциальной диагностике трансудата и экссудата, является содержание белка в жидкости, депонированной в плевральной полости. Количество белка в выпоте, которое составляет более $\frac{2}{3}$ от содержания белка в сыворотке крови, характеризует воспалительную природу выпота. Данные БМ дополняются результатами исследования содержания глюкозы и активности ЛДГ (их метаболическая активность обсуждена ранее). Необходимо подчеркнуть, что БМ при экссудативном плеврите более чувствительны и специфичны, чем микробиологические и отчасти цитологические методы исследования.

Особое место занимает туберкулезная этиология плеврита. Диагностическим маркером, к сожалению, не являются рН, содержание глюкозы, белка и активность ЛДГ. В последнее время показано, что активность аденозиндеамины является чувствительным методом в диагностике туберкулезной природы плеврита. Метаанализ 63 рандомизированных исследований позволил установить, что специфичность аденозиндеамины как БМ составляет 92%, специфичность — 90%. По своей диагностической значимости к данному тесту приближается определение интерферона- γ в плевральной жидкости. В последние годы разрабатывается метод определения АТ как более чувствительного в оценке интерферонового им-

мунитета. Среди других методов диагностики туберкулезной природы плеврита значение придается цитологическому и бактериологическому исследованию, несмотря на их низкую чувствительность. В 40% случаев плевральная полость колонизирована грамположительной микрофлорой, в таком же проценте случаев микробиологическое исследование носит отрицательный характер.

В литературе широко обсуждается вопрос о роли вирусных заболеваний в развитии плеврита, а также лекарственного повреждения плевры. Рассматриваются роль и место в диагностическом процессе ПКТ. Если его исследование занимает важное место при анализе сыворотки крови, то остается непонятным, можно ли его использовать для дифференциальной диагностики воспалительной и невоспалительной природы выпота в плевральной полости?

Третье место по распространенности занимает плеврит, развивающийся у больных раком. На первом месте находится рак легких, который порой осложняется не только плевритом, но и перикардитом. Второй после рака легких причиной плеврита являются рак молочной железы и мезотелиома плевры. Следует подчеркнуть, что в настоящее время отсутствуют БМ, которые бы обладали высокой степенью чувствительности и специфичности в диагностике злокачественной природы выпота в плевральную полость. Рекомендуется ориентироваться на низкие рН в отсутствие данных о воспалительной природе экссудата, а также на низкую концентрацию глюкозы, что объясняется высоким потреблением ее растущими раковыми клетками. При мезотелиоме установлен новый БМ — мезотелин. Он обладает высокой чувствительностью (73%), что значительно превосходит чувствительность другого БМ — остопенина (45%). Специфичность мезотелина достигает 95%. Другим маркером, который проходит исследование, является фибулин-3. Продемонстрировано диагностическое значение фибулина-3 при мезотелиоме по сравнению с опухолями другой локализации. Специфичность данного БМ достигла 100%, чувствительность — 94%, точкой отсечения явилась концентрация фибулина 46 мг/мл. Определенные надежды связаны с цитологическими исследованиями клеток, которые мигрируют в плевральную полость при формировании выпота. Однако, по всей видимости, из-за многообразной природы клеточного состава опухолей, поражающих плевральную полость, метод не имеет высокой чувствительности и на него нельзя опираться в диагностике ракового поражения плевры.

У ряда больных диагностика плеврита затруднена. К таким относительно редким формам плеврита относится хилоторакс. В дифференциальном диагнозе необходимо использовать БМ, позволяющие отличить хилоторакс от псевдохилоторакса. Хилоторакс, как правило, развивается при лимфангиолейомиоматозе (болезнь, поражающая женщин), во время травмы пищевода (эзофагоскопия, травма грудной клетки), при лимфоме. Псевдохилоторакс — длительно существующий синдромокомплекс, для него характерно утолщение плевры. Однако по этим признакам невозможно провести дифференциальный диагноз между двумя формами хилоторакса. БМ истинного хилоторакса является высокое содержание в выпоте плевральной полости триглицеридов, в то время как при псевдохилотораксе отмечено высокое содержание холе-

стерина и его кристаллов; при истинном обнаруживают хиломикроны [15].

Как отмечалось ранее, одной из ведущих причин формирования выпота является тромбоэмболия в систему легочной артерии с последующим развитием инфарктной пневмонии и выпотом в плевральную полость. При всей остроте данной клинической проблемы отсутствует четкий алгоритм, с помощью которого можно было бы охарактеризовать природу данного выпота. В настоящее время ориентируются на клиническую картину, данные ультразвукового исследования легочной артерии и давления в ней, правых отделов сердца, а также повышенного содержания в крови D-димера; «золотым стандартом» является ангиопульмонография. Выпот в плевральную полость при инфарктной пневмонии часто бывает диагностической находкой при проведении визуализирующей диагностики. Следует отметить, что иногда инфарктная пневмония вовлекается в гнойный деструктивный процесс в легких, и в этом случае плеврит напоминает формы, описанные выше при пневмонии.

Актуальной является тема поиска БМ при ХОБЛ [17]. ХОБЛ относится к числу социально значимых заболеваний, так как характеризуется высокой распространенностью и, по прогнозам, смертность от ХОБЛ к 2020 г. выйдет на 3-е место в структуре всех причин смертности. Современная концепция ВОЗ построена на том, что ХОБЛ как болезнь можно предотвратить, успешно лечить и оказывать качественное влияние на здоровье больного человека. Достижение поставленных задач стимулирует разработку новых подходов в диагностике и лечении больных ХОБЛ. Большое значение для решения поставленных задач придается исследованиям БМ. Однако на современном этапе эта проблема находится лишь в стадии разработки. Интерес представляют исследования БМ обострения ХОБЛ. Обострению ХОБЛ отводится большая патогенетическая роль, так как после каждого обострения болезни прогрессируют признаки дыхательной недостаточности. С клинической точки зрения под обострением понимается повышенная продукция мокроты; она приобретает гнойный характер и больного человека беспокоит нарастающая в своей интенсивности одышка (критерии Антонизена). Причина обострения ХОБЛ связана с инфекционным воспалительным процессом в слизистой оболочке дыхательных путей или паренхиматозной части легких (пневмония). Природа воспалительного процесса оказывает существенное влияние на прогноз и исход обострения. Причинами обострения служат колонизация бактериальной микрофлорой слизистой оболочки дыхательных путей, а также вирусные или же вирусно-бактериальные заболевания. Особого внимания требуют больные ХОБЛ, у которых обострение может протекать на фоне эозинофилии. Подобного типа организация воспалительного процесса может произойти как при вирусном заболевании, так и при бактериальном. У отдельных больных связать эозинофилию с предшествующим заболеванием не представляется возможным. Таким образом, картина обострения ХОБЛ носить гетерогенный характер. Однако следует подчеркнуть, что поиск БМ пневмонии важен, так как именно эта форма обострения ХОБЛ протекает наиболее тяжело. Решению вопроса о диагностике пневмонии при обострении ХОБЛ посвящены исследования целого ряда авторов; приводятся сообщения о роли ПКТ и

C-реактивного белка в диагностике пневмонии. Эти БМ имеют высокие чувствительность и специфичность и демонстрируют те же характеристики, что и при приобретенной пневмонии; к ним стали прибегать при мониторинге эффективности АБТ. Имеются также данные о низкой диагностической значимости данных БМ при обострении ХОБЛ на фоне гиперэозинофилии. Глюкокортикостероиды при обострении ХОБЛ показаны только в случае повышения содержания эозинофилов, и при этом варианте болезни, как правило, следует избегать назначения АБТ. Таким образом, обострение ХОБЛ оказывает существенное влияние на течение болезни. Некоторые авторы проводят аналогию с инфарктом миокарда у больного ишемической болезнью сердца. Современная стратегия направлена на профилактику обострения и его раннюю диагностику. Это единственный путь, который может существенно замедлить прогрессирование заболевания.

Сепсис является областью активных научных исследований по поиску БМ. С современных позиций сепсис определяется как системная воспалительная реакция, возникающая в ответ на инфекционное заболевание. Дискусии, которые проводились в последние годы по различным аспектам сепсиса, позволили прийти к выводу, что сепсис является синдромом и его не следует рассматривать как нозологическую форму болезни. «Входные ворота» сепсиса могут быть связаны с инфекционным заболеванием, которое вызвано бактериями или вирусом, или грибами, или ассоциацией нескольких возбудителей. Часто микробиологическое исследование не дает положительного результата на выявление «виновного» возбудителя. Критерии, которыми пользуются в клинике, часто носят гетерогенный характер и порой трудно объяснить их патогенетическую роль. Таким образом, можно утверждать, что в настоящее время отсутствует «золотой стандарт» в постановке диагноза сепсиса. Причиной данного утверждения служит то, что в патологический процесс при сепсисе вовлекаются многие клетки, различные ткани и органы человека. В процессе формирования системной воспалительной реакции участвуют система комплемента, нарушение свертывающей системы крови, апоптоз, дисрегуляция иммунной системы. Ответ на воспалительное повреждение может быть чрезвычайно бурным и малоконтролируемым с биологической точки зрения.

Запоздалая диагностика и лечение сепсиса всегда чреваты высокой летальностью, поэтому такое большое значение придается исследованиям по БМ, валидизация которых позволит ускорить установление диагноза, особенно на этапе развития системной воспалительной реакции. Основные требования к маркерам представлены ниже. В разделе диагностического алгоритма они должны ориентировать на развитие системной воспалительной реакции и вид возбудителя, с которым связано развитие сепсиса. Другим критерием БМ является его валидизация выявления вида возбудителя и «входных ворот» инфекции (легкие, кожные покровы, верхний отдел дыхательных путей и т.д.).

В разделе ведения больных сепсисом БМ должны помогать решить вопрос об индивидуализированной терапии (подбор доз лекарственных средств); они должны использоваться для оценки прогноза и распознавания на начальных стадиях поражения того или иного органа. Этот

этап ведения больных сепсисом очень ответственный, так как при прогрессировании заболевания и формировании полиорганной недостаточности возможности терапии резко снижаются. С этих позиций трудно найти один какой-либо значимый БМ, с помощью которого можно было бы получить ответ на столь сложные вопросы.

С. Pierrakos, J. Vincent [18] провели анализ 3370 научных публикаций, из которых сообщено о БМ и в 178 были осящены вопросы БМ при сепсисе; опыт клинической практики составил 101 публикацию, при этом только у 5 БМ чувствительность и специфичность превысила 90%. Такими БМ оказались интерлейкины (ИЛ) 12 и 10, CD-64, CD-11b, PLA-2. Оставшиеся маркеры (более 95) не вошли в число специфических и чувствительных тестов. Природа БМ при сепсисе, впрочем, как и при других заболеваниях, связана с индивидуальными особенностями человека или видом патогена, который послужил причиной сепсиса. Однако следует подчеркнуть, что микробиологические исследования малоинформативны, но протокол исследования больного сепсисом по разделу бактериологии необходимо выполнить в обязательном порядке. В случае положительной бактериальной культуры этиотропная терапия сепсиса будет высокоэффективной.

Для идентификации возбудителя наряду с классическими микробиологическими исследованиями стали широко применять ПЦР. Следует подчеркнуть, что увеличилось число больных сепсисом, у которых поставлен этиологический диагноз, однако качественных изменений не произошло. Большинство маркеров, которыми оперирует современная клиника, отражают реакцию организма на системный воспалительный процесс.

Большие надежды связаны с применением протеомики, транскриптомики, метаболомики и других высокотехнологических методов молекулярной биологии и генетики. Современные исследовательские технологии приближают нас к более глубокому пониманию патофизиологии сепсиса. Исследование экспрессии генов является ожидаемой областью новых знаний о БМ сепсиса. Внимание привлекают также БМ, с помощью которых можно выявлять повреждение того или иного органа, а также начальные стадии формирования полиорганной недостаточности. Известно, что почечная недостаточность встречается более чем у 25% больных сепсисом. Однако креатинин не является таким маркером, который позволяет выявить начальные стадии острого повреждения почек. Этим требованиям отвечает нейтрофильная гелатиназа, ассоциированная с липокаином.

Исследованию роли ПКТ при сепсисе посвящено большое число источников литературы. Недавно были два метаанализа, в которых приведена противоречивая информация о диагностической ценности ПКТ. Указано, что чувствительность ПКТ составила 77%, специфичность — 79%. Однако следует подчеркнуть, что данный БМ может быть использован для решения вопроса о назначении АБТ, мониторинговании ее эффективности и сроках приостановки. Приводятся сообщения о больных сепсисом, у которых были низкие уровни ПКТ, но АБТ оказалась эффективной. В другом сообщении, напротив, зарегистрированы высокие концентрации ПКТ, но АБТ не проводилась, и исход заболевания был благоприятным. В заключение следует подчеркнуть, что при всей противоречивости диагностической и прогностической роли ПКТ

он имеет наиболее широкое практическое применение при сепсисе. ПКТ изучен при малярии, лептоспирозе, лихорадке Денге и других геморрагических васкулитах, но наиболее специфичным оказался для бактериального сепсиса. Современная клиническая практика стоит на пороге применения комплекса БМ при ведении больных сепсисом.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) взрослых остается одной из актуальных тем современной клинической практики [19]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в США, ежегодно в госпиталях страны наблюдается более 80 тыс. больных с ОРДС. В последние 20 лет активного исследования патогенеза ОРДС отмечается снижение смертности с 80 до 20%. Однако следует подчеркнуть, что такие положительные результаты удалось добиться в клиниках, которые специализируются на интенсивной пульмонологии. Средние показатели смертности сохраняются на высоком уровне. Прогресс в ведении больных с ОРДС достигнут за счет современных научных знаний о патофизиологии ОРДС и внедрения принципиально новых схем лечения больных, которые основаны на принципах ДМ. Большую роль играет концепция БМ при ОРДС: они должны способствовать диагностике ОРДС на ранних этапах развития острой дыхательной недостаточности, т.е. выполнять функцию прогноза. Такую роль выполняет ангиопозитин-2; он является медиатором проницаемости эндотелиальных клеток. Приблизительно за 6 ч до развития клинических признаков острого повреждения легких можно определить повышение уровня данного медиатора. Другими критериями БМ при ОРДС является разработка тех, что улучшат качество диагностики (высокая степень валидации). Использование результатов научных исследований в практической медицине не является простым процессом. Достаточно отметить, что из множества апробированных БМ в практической медицине остаются лишь единичные. Для ОРДС предельно важен прогноз заболевания и его осложнений. Данная задача остается трудной, так как патофизиология ОРДС представляет гетерогенную картину. Болезни, при которых развивается ОРДС, имеют разную природу: инфекционные заболевания дыхательных путей, аспирация, сепсис, множественная травма (травматический шок), переливание препаратов крови и др. Клеточная организация при ОРДС носит сложный характер. Клетки и ткани, которые вовлечены в процесс формирования ОРДС и связанные с их измененной функцией БМ, многообразны. Это фибробласты — их маркером является РСРЗ (проколлагеновый пептид); эндотелиальные клетки — маркерами служат ангиопозитин-2, а также фактор Виллебранда. Маркерами повреждения эпителиальных клеток является СС-16 — пептид клеток Клара; сурфактант D (SP-D); RAGE — рецептор для конечных продуктов гликозилирования. Участие нейтрофилов отражает повреждение легочной паренхимы; маркерами этого процесса является повышенная альвеолокапиллярная проницаемость, некардиогенный отек легких, воспаление. Маркерами альвеолярных макрофагов служат МРО, ICAM 1, ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, IFN γ , TNF α , GM-CSF, маркером тромбоцитов — ингибитор активатора плазминогена 1-го типа.

Трудно себе представить, что найдется один БМ, который способен отразить такую разнообразную картину повреждения легочной ткани на начальном этапе ОРДС и

развернутую картину самого синдрома. Объективная трудность возникла при формировании клинических групп больных с ОРДС. В настоящее время основным правилом их формирования являются критерии соотношения напряжения кислорода в артериальной крови и фракции вдыхаемого воздуха (P/F).

Если суммировать современные требования к БМ, то их можно классифицировать на физиологические, патофизиологические и клинические. Физиологические маркеры: P/F, объем мертвого пространства, данные визуализирующих методов исследования, биологические (белки, геном). Патофизиологическими маркерами являются те, что отражают поражение эпителия, эндотелия, возникают вследствие воспалительной реакции, отражают нарушения в системе коагуляции. С клиническими маркерами связывают диагноз, прогноз, исходы заболевания («суррогатные маркеры»).

Прогностические БМ находятся в центре исследований у больных с ОРДС. Большое внимание уделено sRAGE, маркерам воспаления, ангиопоэтину-132, ИЛ-8. В исследовании S. Agrawal и соавт. [20] показано, что только ангиопоэтин-2 и ИЛ-8 имели высокую чувстви-

тельность и специфичность и их рекомендуется использовать с прогностической целью.

Целый ряд маркеров тестировались с целью повышения качества диагностики ОРДС. В настоящее время нет одного БМ, который мог бы иметь высокую степень валидации в постановке диагноза ОРДС. Объективная картина выглядит так: для улучшения диагностики ОРДС необходимо прибегать к «суррогатным маркерам»: RAGE, РСР III, BNP, Ang2, ИЛ-10, TNF α , ИЛ-8. Концепция «суррогатных маркеров» направлена на оценку не только БМ, но и основных клинических проявлений, которые в своей совокупности определяют исход ОРДС. Настоящие исследования сконцентрированы на высоких биотехнологических методах, позволяющих исследовать геном человека, а также вести исследования по метаболомики, протеомики, липопротеомики и другим «омикам». Эти исследования позволяют уменьшить гетерогенность групп ОРДС, сформировать фенотипические группы и выделить маркеры с высокими чувствительностью и специфичностью, что, несомненно, окажет большое влияние на диагностический процесс и методы лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cochrane methodology registry. In: The Cochrane Library. Oxford 2001.
2. Sacket D.L., Straus S.E. Finding and applying evidence during clinical rounds. JAMA 1998; 280: 1336—1338.
3. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология (основы доказательной медицины). М: Медиа Сфера 1998; 352.
4. De Gruttola V.G., Clax P., DeMets D.L. et al. Consideration in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. Summary of a National Institutes of Health workshop. Control Clin Trials 2001; 22 (5): 485—502.
5. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F. et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major sub phenotypes of asthma. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180 (5): 388—395.
6. Micheel C.M., Ball J.R., eds. Committee on Qualification of Biomarkes and Surrogate Endpoints in Chronic Disease; Institute of Medicine. Evaluation of Biomarkes and Surrogate Endpoints in Chronic Disease. 2010.
7. Waterer G. Modern Diagnosis of Community Acquired and Viral Pneumonia: Beyond Conventional Microbiology Culture. Proceedings American Thoracic Society, Postgraduate course #3,4/12.
8. Porcel J.M., Ruiz-González A., Falguera M. et al. Contribution of a pleural antigen assay (Binax NOW) to the diagnosis of pneumococcal pneumonia. Chest 2007; 131 (5): 1442—1447.
9. Murdoch D.R., Laing R.T., Cook J.M. The NOW S. pneumoniae urinary antigen test positivity rate 6 weeks after pneumonia onset and among patients with COPD. Clin Infect Dis 2003; 37 (1): 153—154.
10. Rello J., Ausina V., Ricart M. et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. 1993. Chest 2009; 104 (4): 1230—1235.
11. Perlino C. Alcoholism, leukopenia, and pneumococcal sepsis. Am Rev Respir Dis 1984; 132: 757—760.
12. Carlos W.G., Hage Ch.A. Advances in the non-culture based laboratory diagnosis of cryptococcus and endemic molds. Curr Fungal Infect Rep 2012; 6 (3): 215—220.
13. Cattamanchi A. Moving beyond smear and culture: rapid diagnosis of tuberculosis and identification of drug resistance. Proceedings American Thoracic Society, 2013. Postgraduate course #3, 1—18.
14. Light R.W., Lee G., Lee Y.C.G. Textbook of Pleural Disease. Hodder Arnold 2008; 650.
15. Light R.W., Lee Y.C. Pneumothorax, Chylothorax, Hemothorax, Fibrothorax. In Murray and Nadel's Textbook of respiratory disease. 5th ed. 2010; 2400.
16. Боткин С.П. Клинические лекции. Под ред. А.Л. Мясникова. 1952.
17. Sethi S., Wrona C., Eschberger K. et al. Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. AJRCCM 2008; 177 (5): 491—495.
18. Pierrakos C., Vincent J.L. Sepsis biomarkers: a review. Critical care 2010; 14 (1): 15.
19. Calfee C. Novel biomarkers in ARDS. Proceedings American Thoracic Society 2013. Postgraduate course #3.
20. Agrawal S. et al. COPD Pulmonary disease, chronic obstructive, severe early-onset. AJRCCM 2013 (in press).

Поступила 03.09.2013