



БИОМАРКЕРЫ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

В. А. ПУГАЧ^{1,2}, М. А. ТЮНИН¹, Т. Д. ВЛАСОВ², Н. С. ИЛЬИНСКИЙ¹, А. С. ГОГОЛЕВСКИЙ¹, С. В. ЧЕПУР¹

¹ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ, Санкт-Петербург, РФ

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

В обзоре проведен анализ результатов современных клинических и экспериментальных исследований, посвященных поиску и оценке информативности биомаркеров острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Приведены сведения о биомаркерах ОРДС, характеризующих основные морфологические изменения легких и степень выраженности синдрома системного воспалительного ответа. С целью определения наиболее информативных показателей ОРДС различной этиологии проанализированы данные о биомаркерах, свидетельствующих о повреждении бронхиального эпителия, альвеолярного эпителия, эндотелия сосудов и экстрацеллюлярного матрикса легких. Установлено, что для диагностики и прогноза течения ОРДС наибольшим потенциалом обладают: интерлейкин-6, растворимая форма рецептора конечных продуктов гликозилирования (sRAGE), сурфактантный белок D, белок KL-6, фактор роста эндотелия сосудов, ангиопоэтин-2. Для экспресс-диагностики ОРДС следует считать перспективным одновременное определение перечисленных показателей, которое может быть реализовано в виде мультимаркерной панели.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром, биомаркеры, синдром системного воспалительного ответа, эндотелий, экспресс-диагностика

Для цитирования: Пугач В. А., Тюнин М. А., Власов Т. Д., Ильинский Н. С., Гоголевский А. С., Чепур С. В. Биомаркеры острого респираторного дистресс-синдрома: проблемы и перспективы их применения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 38-46. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-38-46

BIOMARKERS OF ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME: PROBLEMS AND PROSPECTS OF THEIR APPLICATION

V. A. PUGACH^{1,2}, M. A. TYUNIN¹, T. D. VLASOV², N. S. ILINSKIY¹, A. S. GOGOLEVSKIY¹, S. V. CHEPUR¹

¹State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

The review analyzes the results of modern clinical and experimental studies on the search and informative value of biomarkers for acute respiratory distress syndrome (ARDS). It describes ARDS biomarkers of the main morphological changes in the lungs and severity of the systemic inflammatory response syndrome. Biomarkers of injury of bronchial epithelium, alveolar epithelium, vascular endothelium and pulmonary extracellular matrix were analyzed to determine the most informative indicators of ARDS of different etiology. It was found that for diagnosis and prognosis of the course of ARDS, the following biomarkers were the most informative: interleukin-6, a soluble form of the receptor for advanced glycation end products (sRAGE), surfactant protein D, protein KL-6, vascular endothelial growth factor, and angiopoietin-2. Using a multimarker panel for simultaneous determination of these indicators can promote rapid diagnostics of ARDS.

Key words: acute respiratory distress syndrome, biomarkers, systemic inflammatory response syndrome, endothelium, rapid diagnostics

For citations: Pugach V.A., Tyunin M.A., Vlasov T.D., Ilinskiy N.S., Gogolevskiy A.S., Chepur S.V. Biomarkers of acute respiratory distress syndrome: problems and prospects of their application. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2019, Vol. 16, no. 4, P. 38-46. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-38-46

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – остро возникающее диффузное воспалительное поражение паренхимы легких, развивающееся как неспецифическая реакция на различные повреждающие факторы и приводящее к формированию острой дыхательной недостаточности вследствие нарушения структуры и уменьшения массы аэрированной легочной ткани [3].

Основные этиологические факторы ОРДС классифицируются на две группы:

– факторы, вызывающие прямое повреждение легких (пневмония, аспирация желудочного содержимого, вдыхание токсических веществ, травма грудной клетки);

– факторы, приводящие к опосредованному (непрямому) повреждению легких, как правило, вследствие синдрома полиорганной недостаточности на

фоне сепсиса, политравмы, обширных ожогов и кровопотери.

В некоторых случаях ОРДС развивается при сочетанном воздействии прямых и непрямых этиологических факторов. К таким вариантам относят политравму с аспирацией и кровопотерей, пневмонию на фоне вентилятор-ассоциированного повреждения легких и т. д. [2, 3, 34].

Распространенность ОРДС составляет порядка 60 случаев на 100 тыс. населения в год, а летальность при его развитии в зависимости от этиологического фактора варьируется в пределах от 11 до 87% [13, 33]. Существующие схемы лечения ОРДС характеризуются низкой эффективностью [33, 34], что для современной медицинской науки является очевидной проблемой, которая требует скорейшего решения. В настоящее время диагно-

стика и определение степени тяжести ОРДС основаны на использовании Берлинских критериев, включающих клинические, рентгенологические и физиологические показатели, характеризующие наличие двустороннего отека легких и выраженность нарушений оксигенации крови [3]. Берлинские критерии, безусловно, решают задачу по верификации ОРДС, однако не дают возможности выявить развитие патологического процесса на ранних сроках и поэтапно оценить его течение по основным звеньям, лежащим в основе существующих и перспективных способов патогенетической терапии [5]. Таким образом, современные методы диагностики не позволяют проследить развитие основных патологических изменений при ОРДС, обоснованно назначить патогенетическую терапию, оценить ее эффективность и прогноз лечения.

В последнее десятилетие значительное количество экспериментальных и клинических исследований сосредоточено на изучении диагностических и прогностических возможностей молекулярных биомаркеров, обладающих значительным потенциалом в отношении идентификации поврежденных структур легких и оценки выраженности синдрома системного воспалительного ответа при ОРДС [5, 13, 44].

Сфера применения биомаркеров с каждым годом расширяется и включает не только их использование в качестве индикаторов наличия или отсутствия заболевания, но и определение его степени тяжести [4, 44]. В данном контексте большие надежды применения биомаркеров связывают с решением задачи по ранней диагностике развития ОРДС, когда еще отсутствуют рентгенологические признаки двустороннего отека легких и критические нарушения оксигенации крови. Другим актуальным направлением исследований биомаркеров следует считать их внедрение для определения тактики лечения и оценки его прогноза. Так, например, J. M. Forel et al. показали, что изменения уровня проколлагена-3, характеризующего фибропролиферативные процессы в легких, значимы для мониторинга эффективности терапии глюкокортикоидами [21]. Для оптимизации режимов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и выбора стратегии инфузионной терапии при ОРДС сообщается об успешном применении комплекса биомаркеров, включающего интерлейкин-8 (ИЛ-8), растворимую форму рецептора фактора некроза опухоли (sTNFr-1), растворимую форму молекулы клеточной адгезии ICAM (sICAM), протеин С, фактор фон Виллебранда (vWF) [15, 20]. Кроме этого, биомаркеры могут быть информативны при проведении доклинических исследований по разработке моделей ОРДС, а также изучении эффективности и безопасности перспективных лекарственных препаратов для его терапии [4, 13].

Противоречивость результатов различных исследований, а также расширение спектра рассматриваемых биомаркеров вследствие появления новых данных о патогенезе ОРДС указывают на то, что

до сих пор не выявлены наиболее информативные показатели и их сочетания, претендующие на роль диагностических критериев этого синдрома. Очевидно, что в силу методических ограничений при проведении клинических исследований и многообразия этиологических факторов, вызывающих ОРДС, поиск биомаркеров с наибольшим диагностическим и прогностическим потенциалом требует многосторонней оценки современного уровня знаний по рассматриваемой проблеме.

С целью обоснования наиболее перспективных направлений совершенствования диагностики ОРДС в настоящем обзоре с позиций этиологии и патогенеза проведен анализ данных источников литературы о клинических и экспериментальных исследованиях, направленных на поиск и оценку информативности биомаркеров, характеризующих морфофункциональные нарушения в легких, а также выраженность синдрома системного воспалительного ответа.

Про- и противовоспалительные цитокины

Наиболее исследованными при ОРДС являются изменения провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), фактора некроза опухоли (ФНО α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-8, интерлейкина-9 (ИЛ-9), интерлейкина-15 (ИЛ-15), интерлейкина-17 (ИЛ-17) и интерлейкина-18 (ИЛ-18) [13]. Особый акцент направлен на определение прогностической роли ИЛ-6 при ОРДС [26, 45, 46]. Следует отметить, что ИЛ-6 выступает как модулятор развития воспалительных процессов в легких, не проявляя свойств собственно провоспалительного или противовоспалительного цитокина. Существует мнение, что ИЛ-6 может угнетать развитие воспалительных реакций посредством ингибирования нейтрофильной инфильтрации и свободнорадикального повреждения ткани легкого, а также снижения образования ФНО α , ИЛ-1 β и макрофагального воспалительного пептида-2 (MIP-2) [46]. Тем не менее в ранние стадии ОРДС ИЛ-6 обладает преимущественно провоспалительным потенциалом. Показано, что ИЛ-6 представляет собой надежный предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с ОРДС на фоне синдрома полиорганной недостаточности [26]. Особая предикативная ценность при стратификации подтипов ОРДС подчеркивается в совместном определении уровней ИЛ-6 и ИЛ-8 в 1-е сут после манифестации признаков дыхательной недостаточности [45].

Известно, что параллельно с активацией каскада провоспалительных цитокинов запускаются и молекулярные пути сигналинга, индуцирующие и противовоспалительные механизмы. Описаны неспецифические (α 2-макроглобулин, ИЛ-10) и специфические (антагонист рецептора ИЛ-1 β ; sTNFr-1, sTNFr-2) противовоспалительные медиаторы, однако использование этих биомаркеров показало меньшую прогностическую значимость у пациентов с ОРДС [13].

Маркеры повреждения бронхиального и альвеолярного эпителия

Одним из кандидатных биомаркеров острого повреждения легких может выступать секреторный белок клеток Клара (CC16), который продуцируется эпителиальными клетками, выстилающими терминальные бронхиолы. CC16 обеспечивает защиту респираторного тракта от вдыхаемых ксенобиотиков, способствуют активации регенеративных процессов при повреждении [41].

Тем не менее данные о диагностической ценности CC16 до сих пор достаточно противоречивы. Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что в ранние сроки острого повреждения легких как высокие, так и критически сниженные сывороточные уровни CC16 ассоциированы с риском развития ОРДС [6, 32]. Вероятнее всего, определенные изменения содержания CC16 зависят от степени повреждающего воздействия: умеренная деструкция ткани легкого сопровождается активацией и пролиферацией клеток Клара, что проявляется в повышении продукции этого белка. Крайне тяжелые поражения легких характеризуются прогрессирующей гибелью клеток Клара и дефицитом CC16. Несмотря на высокий интерес к диагностическим возможностям CC16, ряду исследователей так и не удалось выявить явной корреляции между изменениями уровня CC16 и прогнозом тяжести ОРДС [14].

Маркеры повреждения альвеолярного эпителия могут быть рассмотрены как надежные предикторы развития ОРДС, поскольку эти соединения более специфичны для острого повреждения легких [16, 27, 39]. В раннюю фазу ОРДС происходит альтерация альвеолярных эпителиоцитов за счет механизмов, индуцированных активированными нейтрофилами и провоспалительными цитокинами [2, 39]. Эти процессы являются основополагающими в манифестации клинических проявлений ОРДС.

Альвеолоциты 1-го типа занимают 90–95% всей поверхности альвеол и являются наиболее чувствительными клетками респираторного тракта к действию различных патогенов. Одним из перспективных маркеров деструкции этих эпителиоцитов, который определяется в сыворотке (плазме) крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), является растворимая форма рецептора конечных продуктов гликозилирования (sRAGE) [27]. RAGE экспрессируется всеми клетками организма, но в большей степени этот рецептор представлен на базальной поверхности плазмалеммы альвеолоцитов 1-го типа. RAGE рассматривается как один из ключевых посредников развития воспалительной реакции при остром повреждении легких, а плазменные уровни sRAGE коррелируют с тяжестью развития диффузного альвеолярного повреждения [27]. Следует отметить, что уровень sRAGE значительно выше при прямом повреждении легких, чем при непрямом [16].

Показателями деструкции альвеолоцитов 2-го типа выступают сурфактантные белки (SP-A, SP-B, SP-D, SP-C), а также гликопротеин KL-6 (Krebs von den Lunden-6, муцин-1, MUC-1) [13, 29, 39].

Известно, что при ОРДС происходит изменение поверхностного натяжения альвеол, обусловленное разрушением сурфактанта [12, 23, 39]. У больных, находящихся в группе риска до манифестации клинических признаков дыхательной недостаточности, содержание SP-A и SP-B в БАЛЖ снижается. У пациентов с верифицированным диагнозом ОРДС уровни этих белков увеличиваются в плазме крови [12, 23]. С неблагоприятным прогнозом ассоциировано одновременное снижение уровня SP-D в БАЛЖ и повышение уровня SP-A в плазме крови [17]. В настоящее время SP-D рассматривается как основной предиктор ОРДС, причем его диагностическая ценность подчеркивается преимущественно при прямом повреждении легких [39].

Альвеолоциты 2-го типа продуцируют высокомолекулярный гликопротеин KL-6, интенсивность синтеза которого увеличивается при пролиферации этих клеток. Плазменные концентрации KL-6 повышаются у пациентов с ОРДС, коррелируя со степенью повреждения легких и вероятностью развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [37]. В работе Kondo T. et al. показано, что KL-6 перспективен как прогностический биомаркер ОРДС уже на самых ранних его сроках [29].

Авторы подчеркивают, что одновременное определение уровней SP-D и KL-6 может быть значимо для предотвращения развития вентилятор-индуцированного повреждения легких, поскольку при ослаблении режима ИВЛ отмечено снижение содержания этих белков в плазме крови [19].

Маркеры повреждения экстрацеллюлярного матрикса легких и развития пневмофибротических изменений

Экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) представляет собой сложную динамическую структуру, которая влияет на процессы пролиферации, дифференцировки и прикрепления клеток. Главные компоненты ЭЦМ: фибриллярные белки (коллагены и эластин) и адгезивные белки (ламинин, фибронектин, нидоген и др.) [13]. Определение содержания некоторых компонентов ЭЦМ в плазме (сыворотке) крови или моче может иметь диагностическое значение, поскольку увеличение их уровня не только характеризует степень деструкции легочной ткани, но и свидетельствует в дальнейшем о реализации фиброзирующих процессов в паренхиме легких.

Увеличение содержания в БАЛЖ и сыворотке крови фрагментов ламинина-5 (ламинин-5-γ-2 цепи), играющего важнейшую роль в эпителиальном ремоделировании, зарегистрировано уже на ранних сроках развития ОРДС и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. В период реконвалесценции

уровень этого биомаркера прогрессивно снижается [28].

При деструкции эластиновых волокон эластин экскретируется почками в виде фрагментов – десмозина и изодесмозина. Показано, что повышенный уровень десмозина в моче коррелирует с тяжестью течения ОРДС и со степенью деструкции легочной ткани. Также авторы показали, что исследование уровня десмозина может быть значимо для подбора оптимального режима ИВЛ при ОРДС [35].

В ремоделировании ЭЦМ при его повреждении участвуют многочисленные матриксные металлопротеиназы (ММП) и их ингибиторы (ТИМП 1, 2, 3). При фульминантных формах воспаления активность ТИМП может быть подавлена, что сопровождается массивным разрушением ткани легкого. Показано, что повышение концентраций ММП-2, ММП-8 и ММП-9 в БАЛЖ и сыворотке крови свидетельствует о неблагоприятном прогнозе ОРДС [13, 25], в то время как увеличение содержания ММП-3 и ММП-13 может, наоборот, иметь положительную прогностическую значимость. Некоторые авторы полагают, что ММП-3 и ММП-13 препятствуют чрезмерной активации воспалительного каскада, опосредуемого RAGE [24].

Маркеры пневмофибротических процессов редко используют в комплексе диагностики ОРДС, однако ряд авторов подчеркивают высокую предикативную ценность показателей синтеза коллагена – проколлагена-1 (PCP I) и проколлагена-3 (PCP III) [13, 21].

Несмотря на незначительное количество исследований, посвященных маркерам повреждения внеклеточного матрикса при ОРДС, определение уровня некоторых из них (ламинины, компоненты разрушения эластина, ММП/ТИМП) в биологических жидкостях организма может иметь диагностическую ценность, свидетельствуя о степени вовлечения ЭЦМ в патологический процесс. Кроме этого, биомаркеры развития фиброзирующих легочных процессов могут быть использованы с целью идентификации перехода экссудативной стадии ОРДС в пролиферативную.

Маркеры изменения функционального состояния эндотелия

Активация и увеличение адгезивных свойств эндотелиоцитов, трансмиграция нейтрофилов и высвобождение аутоагрессивных медиаторов, дестабилизация и шеддинг компонентов эндотелиального гликокаликса являются центральными событиями в патогенезе ОРДС [36]. Весь спектр эндотелиальных нарушений при ОРДС объединяет в себе изменения адгезионной, вазомоторной, гемостатической и ангиогенной функций эндотелия [1, 7, 8, 13, 18, 31, 38, 47].

Биомаркеры нарушения адгезионной функции эндотелия

Изменение адгезивности эндотелия, как типовое проявление реакций воспаления, возникает уже на самых ранних этапах ОРДС. Поэтому диагностическую значимость может иметь изучение уровней

растворимых форм молекул клеточной адгезии (рМКА). Показано, что в сравнении с увеличением уровня рМКА (sICAM-1, sVCAM-1) в БАЛЖ аналогичное изменение сывороточных концентраций этих рМКА имеет большую прогностическую значимость при ОРДС [8]. Увеличение рМКА E- и P-селектинов и одновременное снижение L-селектина в сыворотке крови ассоциированы с неблагоприятным исходом ОРДС [50].

В настоящее время интенсивно изучается диагностическая и прогностическая значимость маркеров деструкции эндотелиального гликокаликса, особенно в патогенезе сепсис-индуцированного ОРДС [18]. Как известно, системный воспалительный ответ при сепсисе сопровождается дестабилизацией и шеддингом компонентов гликокаликса эндотелия, а следовательно, и появлением их в крови. Доказан высокий предикативный потенциал сывороточного синдекана-1 в развитии респираторных осложнений септического шока [43].

Биомаркеры нарушения вазомоторной функции эндотелия

Прогностическая роль маркеров нарушения вазомоторной функции в патогенезе ОРДС недостаточно изучена. Незначительное количество экспериментальных исследований посвящено определению содержания эндотелина-1 и метаболитов оксида азота (NO) в крови [31].

Выявлено, что у пациентов с ОРДС на фоне политравмы и сепсиса высокий уровень метаболитов NO в БАЛЖ коррелировал с риском развития летального исхода [42]. В то же время повышение содержания метаболитов NO в сыворотке крови в период реконвалесценции при ОРДС, инициированном вирусом гриппа H1N1, свидетельствовало о благоприятном исходе [30].

Биомаркеры нарушения гемостатической функции эндотелия

Известно, что патогенез ОРДС характеризуется увеличением продукции тромбогенных и снижением образования атромбогенных эндотелиальных факторов, которые могут быть рассмотрены в качестве сывороточных биомаркеров. К атромбогенным факторам относят: тромбомодулин, тканевой активатор плазминогена (tPA), протеин С, ингибитор пути тканевого фактора (TFPI); к тромбогенным: vWF, тканевой фактор (TF), ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) [1]. Одновременное увеличение уровня TF и PAI-1 у пациентов, находящихся на ИВЛ, свидетельствует о прогрессировании ОРДС [38]. При исследовании комплекса биомаркеров у пациентов с изолированной ожоговой травмой и при ингаляционных термических поражениях показано, что vWF может выступать в роли надежного предиктора ОРДС [7]. Снижение концентрации протеина С, сочетанное с увеличением уровня тромбомодулина в сыворотке крови, коррелирует с высокой смертностью по причине ОРДС [47].

Наряду с этим, существуют более ранние исследования, в которых показано, что TF, TFPI и vWF не

могут выступать в качестве надежных предикторов ОРДС у пациентов, находящихся в критических состояниях, однако данные этой работы получены на небольшой выборке [10].

Биомаркеры нарушения ангиогенной функции эндотелия

К одним из перспективных биомаркеров из этой группы относят представителей семейства фактора роста эндотелия сосудов (в первую очередь VEGF-A), а также ангиопоэтин-1 (Ang-1) и ангиопоэтин-2 (Ang-2) [11, 13].

VEGF представляет собой ключевой проангиогенный фактор, который участвует практически во всех этапах ангиогенеза. Ряд авторов полагают, что VEGF-A способствует увеличению проницаемости аэрогематического барьера, а следовательно, и развитию отека легких [13]. В то же время результаты некоторых работ свидетельствуют о реализации протективных свойств VEGF при ОРДС [11]. С неблагоприятным исходом ассоциировано одновременное снижение уровня VEGF в БАЛЖ и увеличение в сыворотке крови в 1-е сут после манифестации признаков дыхательной недостаточности. Авторы полагают, что такая динамика содержания VEGF вызвана его декомпартиментализацией из ткани легкого в системный кровоток в результате прогрессирующей деструкции компонентов аэрогематического барьера, а также дисбалансом между образованием растворимой и мембранно-связанной его изоформами [11].

Кроме VEGF, в процессах ангиогенеза участвует ангиопоэтин-ТГЕ2 лиганд-рецепторная система. Как известно, Ang-1 вызывает стабилизацию межэндотелиальных контактов, а Ang-2 стимулирует апоптоз эндотелиоцитов. Доказана тесная взаимосвязь между повышением плазменного уровня Ang-2 и вероятностью развития острого повреждения почек у пациентов с ОРДС при критических состояниях [9]. Рядом авторов показано, что Ang-2 может выступать в качестве кандидатного биомаркера сепсис-индуцированного ОРДС [40].

Мультимаркерные панели в диагностике ОРДС

Принимая во внимание сложность и многогранность патогенеза ОРДС, в идентификации и прогнозировании его исхода целесообразно использовать комплекс биомаркеров. Исходя из проанализированных данных литературы, наибольшую прогностическую значимость при ОРДС на фоне политравмы имеют следующие маркеры: sRAGE, РСР III, Ang-2, ИЛ-10, ФНО α , ИЛ-8 [22]. W. Xu et al. подчеркивают необходимость определения также растворимой формы L-селектина [50]. Апробация двух мультимаркерных панелей для диагностики ОРДС у больных с тяжелыми травматическими повреждениями показала, что, несмотря на широкий спектр использованных биомаркеров (SP-D, sRAGE, CC16, Ang-2, vWF, PAI-1, ИЛ-10, ИЛ-8, РСР III, ФНО α), прогностическим потенциалом обладали только Ang-2 и sRAGE [49].

При сепсис-индуцированном ОРДС авторами доказана важность определения SP-D, sRAGE, CC-16,

ИЛ-6, ИЛ-8, [48]. C. S. Calfee et al. доказали эффективность сочетанного исследования ИЛ-6, ИЛ-8, Ang-2, SP-D, sRAGE при прямом (пневмония, аспирация желудочного содержимого) и непрямом (панкреатит, сепсис) повреждении легких. Прямое повреждение легких характеризовали более высокие уровни SP-D, чем непрямое, а увеличенное содержание ИЛ-6, ИЛ-8, Ang-2 коррелировало с высоким уровнем смертности [16]. В нашей стране исследователи из НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского подчеркнули важность включения SP-A и SP-D в состав мультимаркерной панели, предназначенной для ранней идентификации сепсис-индуцированного ОРДС при критических состояниях [5].

С точки зрения клинического применимости наиболее предпочтительным биоматериалом для исследования биомаркеров является сыворотка/плазма крови. Сравнительный анализ рассмотренных в обзоре источников литературы позволил кратко систематизировать сведения о кандидатных биомаркерах ОРДС в виде таблицы.

Комплекс данных литературы свидетельствует о высокой предикативной способности ряда биомаркеров, поэтому создание высокочувствительных экспресс-панелей позволит не только усовершенствовать лабораторную диагностику, но и значительно рационализировать терапию ОРДС. Тем не менее мультимаркерный подход еще недостаточно внедрен в практику, что связано с недостаточной проработкой вопроса по выбору удачных сочетаний биомаркеров и временных точек отбора материала.

Заключение

Необходимость разработки и внедрения новых подходов к ранней диагностике ОРДС обусловлена сложностью алгоритмов верификации данного патологического состояния, а также низкой эффективностью существующих способов терапии, особенно на поздних сроках его развития. Поскольку современные инструментальные методы позволяют поставить точный диагноз ОРДС только в манифестной стадии, для проведения ранней диагностики представляется перспективным использование лабораторных методов, основанных на определении уровня критических для ОРДС биомаркеров.

Анализ современных знаний о патогенезе ОРДС различной этиологии, а также результатов экспериментальных и клинических исследований по поиску биомаркеров для выявления этого синдрома позволяет заключить, что в настоящее время не выявлены биомаркеры, обеспечивающие диагностику ОРДС без применения клинических, инструментальных и других лабораторных методов. Для идентификации ОРДС необходимо использовать комплекс биомаркеров, характеризующих основные морфологические изменения легких и степень выраженности синдрома системного воспалительного ответа. При ОРДС, вызванном прямыми факторами, целесообразно определение показателей деструкции

Таблица. Изменения уровней кандидатных биомаркеров в сыворотке (плазме) крови при ОРДС различной этиологии
Table. Changes in the levels of candidate biomarkers in blood serum (plasma) in case of acute respiratory distress syndrome of various etiology

Этиология	Биомаркеры, характеризующие:														
	синдром системного воспалительного ответа		повреждение альвеолярного эпителия				повреждение ЭЦМ и пневмофибротические процессы		изменение функционального состояния эндотелия						
	ИЛ-6	ИЛ-8	CC16	SP-D	sRAGE	KL-6	LAM5	PCP I, PCP III	pMKA	Syn-1	NOx	TF	PAI-1	VEGF	Ang-2
Прямое повреждение легких															
Пневмония	↑	↑	#	↑	↑	↑	н/д	↑	↑	н/д	↓	н/д	#	↑	↑
ВИПЛ	н/д	н/д	н/д	↑	н/д	↑	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	↑	↑	н/д	н/д
Непрямое повреждение легких															
Сепсис	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	н/д	↑	↑	н/д	↑	#	↑	↑
Политравма	↑	↑	↑	н/д	↑	н/д	н/д	↑	↑,↓	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	↑

Примечание: ВИПЛ – вентилятор-индуцированное повреждение легких; ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ИЛ-8 – интерлейкин-8; CC16 – белок клеток Клара; SP-D – сурфактантный белок D; sRAGE – растворимая форма рецептора конечных продуктов гликозилирования; KL-6 – белок KL-6; LAM5 – фрагменты ламинина-5; PCP I – проколлаген I; PCP III – проколлаген 3; pMKA – растворимые формы молекул клеточной адгезии; Syn-1 – синдекан-1; NOx – метаболиты оксида азота; TF – тканевой фактор; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; Ang-2 – ангиопоэтин-2; ↑ – увеличение уровня биомаркера; ↓ – снижение уровня биомаркера; # – противоречивые данные; н/д – нет данных

альвеолярного эпителия (sRAGE, SP-D, KL-6), а в случае непрямого повреждения легких – маркеров изменения функционального состояния эндотелия (Ang-2, VEGF). В качестве интегральных показателей развития системной воспалительной реакции при ОРДС могут выступать ИЛ-6 и ИЛ-8.

При оценке прогноза ОРДС на самых ранних этапах его формирования представляют интерес

биомаркеры VEGF, KL-6 и ИЛ-6, определяемые в БАЛЖ и сыворотке (плазме) крови.

Резюмируя данные литературы, следует заключить, что с целью идентификации и прогнозирования исхода ОРДС целесообразно использование мультимаркерной панели. Патогенетически обоснованным считаем одномоментное определение ИЛ-6, sRAGE, SP-D, KL-6, VEGF, Ang-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4–15.
2. Голубев А. М., Мороз В. В., Сундуков Д. В. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 13–21.
3. Грицан А. И., Ярошецкий А. И., Власенко А. В. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации ФАР // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – Т. 61, № 1. – С. 62–70.
4. Дон Е. С., Тарасов А. В., Эпштейн О. И. и др. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 1. – С. 52–59.
5. Мороз В. В., Голубев А. М., Кузовлев А. Н. и др. Новые диагностические кандидатные молекулярные биомаркеры острого респираторного дистресс-синдрома // Общая реаниматология. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 6–10.
6. Пруткина Е. В., Цыбиков Н. Н., Исакова Н. В. и др. Взаимоотношения ферментов нейтрофилов и их ингибиторов в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома на фоне гриппозной пневмонии // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 227–232.
7. Afshar M., Burnham E. L., Joyce C. et al. Injury characteristics and von Willebrand factor for the prediction of acute respiratory distress syndrome

REFERENCES

1. Vasina L.V., Petrishev N.N., Vlasov T.D. Endothelial dysfunction and its main markers. *Regionarnoe Kровоobraschenie i Mikrotsirkulyatsiya*, 2017, vol. 16, no. 1, pp. 4-15. (In Russ.)
2. Golubev A.M., Moroz V.V., Sundukov D.V. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Obschaya Reanimatologiya*, 2012, vol. 8, no. 4, pp. 13-21. (In Russ.)
3. Gritsan A.I., Yaroshetskiy A.I., Vlasenko A.V. et al. Diagnostics and differential treatment of acute respiratory distress syndrome. Clinical recommendations of AICPF. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2016, vol. 61, no. 1, pp. 62-70. (In Russ.)
4. Don E.S., Tarasov A.V., Epshteyn O.I. et al. Biomarkers in medicine: search, choice, studying and validation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*, 2017, vol. 62, no. 1, pp. 52-59. (In Russ.)
5. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N. et al. New diagnostic candidate molecular biomarkers of acute respiratory distress-syndrome. *Obschaya Reanimatologiya*, 2014, vol. 10, no. 4, pp. 6-10. (In Russ.)
6. Prutkina E.V., Tsybikov N.N., Isakova N.V. et al. Relations of neutrophiles enzymes and their inhibitors in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome during influenza pneumonia. *Meditsinskaya Immunologiya*, 2012, vol. 14, no. 3, pp. 227-232. (In Russ.)
7. Afshar M., Burnham E.L., Joyce C. et al. Injury characteristics and von Willebrand factor for the prediction of acute respiratory distress syndrome in

- in patients with burn injury: Development and Internal Validation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 197. – A1135.
8. Agouridakis P., Kyriakou D., Alexandrakis M. G. et al. The predictive role of serum and bronchoalveolar lavage cytokines and adhesion molecules for acute respiratory distress syndrome development and outcome // *Respir. Res.* – 2002. – Vol. 3. – P. 25–34.
 9. Araújo C. B., de Oliveira Neves F. M., de Freitas D. F. et al. Angiotensin-2 as a predictor of acute kidney injury in critically ill patients and association with ARDS // *Respirology*. – 2019. – Vol. 24, № 4. – P. 345–351.
 10. Bajaj M. S., Tricomi S. M. Plasma levels of the three endothelial-specific proteins von Willebrand factor, tissue factor pathway inhibitor, and thrombomodulin do not predict the development of acute respiratory distress syndrome // *Intens. Care Med.* – 1999. – Vol. 25, № 11. – P. 1259–1266.
 11. Barratt S., Medford A. R., Millar A. B. Vascular endothelial growth factor in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome // *Respiration*. – 2014. – Vol. 87, № 4. – P. 329–342.
 12. Bersten A. D., Hunt T., Nicholas T. E. et al. Elevated plasma surfactant protein-B predicts development of acute respiratory distress syndrome in patients with acute respiratory failure // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164, № 4. – P. 648–652.
 13. Blondonnet R., Constantin J. M., Sapin V. et al. Pathophysiologic approach to biomarkers in acute respiratory distress syndrome // *Dis. Markers*. – 2016. – Vol. 2016. – ID 3501373.
 14. Broeckaert F., Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker // *Clin. Exp. Allergy*. – 2000. – Vol. 30, № 4. – P. 469–475.
 15. Calfee C. S., Delucchi K., Parsons P. E. et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials // *Lancet Respir. Med.* – 2014. – Vol. 2, № 8. – P. 611–620.
 16. Calfee C. S., Janz D. R., Bernard G. R. et al. Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multicenter studies // *Chest*. – 2015. – Vol. 147, № 6. – P. 1539–1548.
 17. Cheng I. W., Ware L. B., Greene K. E. et al. Prognostic value of surfactant proteins A and D in patients with acute lung injury // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31, № 1. – P. 20–27.
 18. de Freitas Caires N., Gaudet A., Portier L. et al. Endocan, sepsis, pneumonia and acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care*. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 280–290.
 19. Determann R. M., Royakkers A. A., Haitsma J. J. et al. Plasma levels of surfactant protein D and KL-6 for evaluation of lung injury in critically ill mechanically ventilated patients // *BMC Pulm. Med.* – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 6–15.
 20. Famous K. R., Delucchi K., Ware L. B. et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 195, № 3. – P. 331–338.
 21. Forel J. M., Guervilly C., Hraiech S. et al. Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation // *Intens. Care Med.* – 2015. – Vol. 41, № 1. – P. 1–11.
 22. Fremont R. D., Koyama T., Calfee C. S. et al. Acute lung injury in patients with traumatic injuries: utility of a panel of biomarkers for diagnosis and pathogenesis // *J. Trauma*. – 2010. – Vol. 68, № 5. – P. 1121–1127.
 23. Greene K. E., Ye S., Mason R. J. et al. Serum surfactant protein-A levels predict development of ARDS in at risk patients // *Chest*. – 1999. – Vol. 116, № 1. – P. 90–91.
 24. Hergueter A. H., Nguyen K., Owen C. A. Matrix metalloproteinases: all the RAGE in the acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2011. – Vol. 300, № 4. – P. 512–515.
 25. Hsu A. T., Barrett C. D., DeBusk G. M. et al. Kinetics and role of plasma matrix metalloproteinase-9 expression in acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome // *Shock*. – 2015. – Vol. 44, № 2. – P. 128–136.
 26. Hui L., Zhang X., An X. et al. Higher serum procalcitonin and IL-6 levels predict worse diagnosis for acute respiratory distress syndrome patients with multiple organ dysfunction // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2017. – Vol. 10, № 7. – P. 7401–7407.
 27. Jabaudon M., Berthelin P., Pranal T. et al. Receptor for advanced glycation end-products and ARDS prediction: a multicentre observational study // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 2603–2614.
 28. Katayama M., Ishizaka A., Sakamoto M. et al. Laminin gamma2 fragments are increased in the circulation of patients with early phase acute lung injury // *Intens. Care Med.* – 2010. – Vol. 36, № 3. – P. 479–486.
 29. Kondo T., Hattori N., Ishikawa N. et al. KL-6 concentration in pulmonary epithelial lining fluid is a useful prognostic indicator in patients with acute respiratory distress syndrome // *Respir. Res.* – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 32–39.
 - patients with burn injury: Development and Internal Validation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2018, vol. 197, A1135.
 8. Agouridakis P., Kyriakou D., Alexandrakis M.G. et al. The predictive role of serum and bronchoalveolar lavage cytokines and adhesion molecules for acute respiratory distress syndrome development and outcome. *Respir. Res.*, 2002, vol. 3, pp. 25-34.
 9. Araújo C.B., de Oliveira Neves F.M., de Freitas D.F. et al. Angiotensin-2 as a predictor of acute kidney injury in critically ill patients and association with ARDS. *Respirology*, 2019, vol. 24, no. 4, pp. 345-351.
 10. Bajaj M.S., Tricomi S.M. Plasma levels of the three endothelial-specific proteins von Willebrand factor, tissue factor pathway inhibitor, and thrombomodulin do not predict the development of acute respiratory distress syndrome. *Intens. Care Med.*, 1999, vol. 25, no. 11, pp. 1259-1266.
 11. Barratt S., Medford A.R., Millar A.B. Vascular endothelial growth factor in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respiration*, 2014, vol. 87, no. 4, pp. 329-342.
 12. Bersten A.D., Hunt T., Nicholas T.E. et al. Elevated plasma surfactant protein-B predicts development of acute respiratory distress syndrome in patients with acute respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, vol. 164, no. 4, pp. 648-652.
 13. Blondonnet R., Constantin J.M., Sapin V. et al. Pathophysiologic approach to biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *Dis. Markers*, 2016, vol. 2016, ID 3501373.
 14. Broeckaert F., Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker. *Clin. Exp. Allergy*, 2000, vol. 30, no. 4, pp. 469-475.
 15. Calfee C.S., Delucchi K., Parsons P.E. et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.*, 2014, vol. 2, no. 8, pp. 611-620.
 16. Calfee C.S., Janz D.R., Bernard G.R. et al. Distinct molecular phenotypes of direct vs indirect ARDS in single-center and multicenter studies. *Chest*, 2015, vol. 147, no. 6, pp. 1539-1548.
 17. Cheng I.W., Ware L.B., Greene K.E. et al. Prognostic value of surfactant proteins A and D in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med.*, 2003, vol. 31, no. 1, pp. 20-27.
 18. de Freitas Caires N., Gaudet A., Portier L. et al. Endocan, sepsis, pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 280-290.
 19. Determann R.M., Royakkers A.A., Haitsma J.J. et al. Plasma levels of surfactant protein D and KL-6 for evaluation of lung injury in critically ill mechanically ventilated patients. *BMC Pulm. Med.*, 2010, vol. 10, no. 1, pp. 6-15.
 20. Famous K.R., Delucchi K., Ware L.B. et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2017, vol. 195, no. 3, pp. 331-338.
 21. Forel J.M., Guervilly C., Hraiech S. et al. Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation. *Intens. Care Med.*, 2015, vol. 41, no. 1, pp. 1-11.
 22. Fremont R.D., Koyama T., Calfee C.S. et al. Acute lung injury in patients with traumatic injuries: utility of a panel of biomarkers for diagnosis and pathogenesis. *J. Trauma*, 2010, vol. 68, no. 5, pp. 1121-1127.
 23. Greene K.E., Ye S., Mason R.J. et al. Serum surfactant protein-A levels predict development of ARDS in at risk patients. *Chest*, 1999, vol. 116, no. 1, pp. 90-91.
 24. Hergueter A.H., Nguyen K., Owen C.A. Matrix metalloproteinases: all the RAGE in the acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2011, vol. 300, no. 4, pp. 512-515.
 25. Hsu A. T., Barrett C. D., DeBusk G. M. et al. Kinetics and role of plasma matrix metalloproteinase-9 expression in acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Shock*, 2015, vol. 44, no. 2, pp. 128-136.
 26. Hui L., Zhang X., An X. et al. Higher serum procalcitonin and IL-6 levels predict worse diagnosis for acute respiratory distress syndrome patients with multiple organ dysfunction. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2017, vol. 10, no. 7, pp. 7401-7407.
 27. Jabaudon M., Berthelin P., Pranal T. et al. Receptor for advanced glycation end-products and ARDS prediction: a multicentre observational study. *Sci. Rep.*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 2603-2614.
 28. Katayama M., Ishizaka A., Sakamoto M. et al. Laminin gamma2 fragments are increased in the circulation of patients with early phase acute lung injury. *Intens. Care Med.*, 2010, vol. 36, no. 3, pp. 479-486.
 29. Kondo T., Hattori N., Ishikawa N. et al. KL-6 concentration in pulmonary epithelial lining fluid is a useful prognostic indicator in patients with acute respiratory distress syndrome. *Respir. Res.*, 2011, vol. 12, no. 1, pp. 32-39.

30. Kovačević P, Dragić S, Vidović J. et al. Serum levels of nitric oxide as a predictor of survival in acute respiratory distress syndrome caused by H1N1 pneumonia? // *Signa vitae*. – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 63-73.
31. Lai T.S., Cai S.X., Guo Z.H. Serum and lung endothelin-1 increased in a canine model of ventilator-induced lung injury // *Chin. Med. J. (Engl)*. – 2010. – Vol. 123, № 8. – P. 1021-1027.
32. Lin J., Zhang W., Wang L. et al. Diagnostic and prognostic values of Club cell protein 16 (CC16) in critical care patients with acute respiratory distress syndrome // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2018. – Vol. 32, № 2. – e22262.
33. Máca, J., Jor O., Holub M. et al. Past and present ARDS mortality rates: a systematic review // *Respir. Care*. – 2017. – Vol. 62, № 1. – P. 113-122.
34. Matthay M.A., Zemans R.L., Zimmerman G.A. et al. Acute respiratory distress syndrome // *Nat. Rev. Dis. Primers*. – 2019. – Vol. 5, № 1. – P. 18-30.
35. McClintock D.E., Starcher B., Eisner M.D. et al. Higher urine desmosine levels are associated with mortality in patients with acute lung injury // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2006. – Vol. 291, № 4. – P. 566-571.
36. Millar F.R., Summers C., Griffiths M.J. et al. The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syndrome: insights and therapeutic opportunities // *Thorax*. – 2016. – Vol. 71, № 5. – P. 462-473.
37. Nakashima T., Yokoyama A., Ohnishi H. et al. Circulating KL-6/MUC1 as an independent predictor for disseminated intravascular coagulation in acute respiratory distress syndrome // *J. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 263, № 4. – P. 432-439.
38. Ozolina A., Sarkele M., Sabelnikovs O. et al. Activation of coagulation and fibrinolysis in acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study // *Front Med (Lausanne)*. – 2016. – Vol. 28, № 3. – ID 64.
39. Park J., Pabon M., Choi A.M.K. et al. Plasma surfactant protein-D as a diagnostic biomarker for acute respiratory distress syndrome: validation in US and Korean cohorts // *BMC Pulm. Med.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 204-211.
40. Reilly J.P., Wang F., Jones T.K. et al. Plasma angiopoietin-2 as a potential causal marker in sepsis-associated ARDS development: evidence from Mendelian randomization and mediation analysis // *Intens. Care Med.* – 2018. – Vol. 44, № 11. – P. 1849-1858.
41. Rokicki W., Rokicki M., Wojtacha J. et al. The role and importance of club cells (Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases // *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* – 2016. – Vol. 13, № 1. – P. 26-30.
42. Sittipunt C., Steinberg K.P., Ruzinski J.T. et al. Nitric oxide and nitrotyrosine in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163, № 2. – P. 503-510.
43. Smart L., Bosio E., Macdonald S.P.J. et al. Glycocalyx biomarker syndecan-1 is a stronger predictor of respiratory failure in patients with sepsis due to pneumonia, compared to endocan // *J. Crit. Care*. – 2018. – Vol. 47. – P. 93-98.
44. Spadaro S., Park M., Turrini C. et al. Biomarkers for acute respiratory distress syndrome and prospects for personalised medicine // *J. Inflamm. (Lond)*. – 2019. – Vol. 16. – P. 1-11.
45. Swaroopa D., Bhaskar K., Mahathi T. et al. Association of serum interleukin-6, interleukin-8, and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score with clinical outcome in patients with acute respiratory distress syndrome // *Indian J. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 20, № 9. – P. 518-525.
46. Voiriot G., Razazi K., Amsellem V. et al. Interleukin-6 displays lung anti-inflammatory properties and exerts protective hemodynamic effects in a double-hit murine acute lung injury // *Respir. Res.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 64-78.
47. Ware L.B., Fang X., Matthay M.A. Protein C and thrombomodulin in human acute lung injury // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2003. – Vol. 285, № 3. – P. 514-521.
48. Ware L.B., Koyama T., Zhao Z. et al. Biomarkers of lung epithelial injury and inflammation distinguish severe sepsis patients with acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care*. – 2013. – Vol. 17, № 5. – R253.
49. Ware L.B., Zhao Z., Koyama T. et al. Derivation and validation of a two-biomarker panel for diagnosis of ARDS in patients with severe traumatic injuries // *Trauma Surg. Acute Care Open*. – 2017. – Vol. 2, № 1. – e000121.
50. Xu W., Song Y. Biomarkers for patients with trauma associated acute respiratory distress syndrome // *Mil. Med. Res.* – 2017. – Vol. 16, № 4. – P. 25-32.
30. Kovačević P, Dragić S, Vidović J. et al. Serum levels of nitric oxide as a predictor of survival in acute respiratory distress syndrome caused by H1N1 pneumonia? // *Signa Vitae*, 2015, vol. 10, no. 1, pp. 63-73.
31. Lai T.S., Cai S.X., Guo Z.H. Serum and lung endothelin-1 increased in a canine model of ventilator-induced lung injury. *Chin. Med. J. (Engl)*, 2010, vol. 123, no. 8, pp. 1021-1027.
32. Lin J., Zhang W., Wang L. et al. Diagnostic and prognostic values of Club cell protein 16 (CC16) in critical care patients with acute respiratory distress syndrome. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2018, vol. 32, no. 2, e22262.
33. Máca, J., Jor O., Holub M. et al. Past and present ARDS mortality rates: a systematic review. *Respir. Care*, 2017, vol. 62, no. 1, pp. 113-122.
34. Matthay M.A., Zemans R.L., Zimmerman G.A. et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2019, vol. 5, no. 1, pp. 18-30.
35. McClintock D.E., Starcher B., Eisner M.D. et al. Higher urine desmosine levels are associated with mortality in patients with acute lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2006, vol. 291, no. 4, pp. 566-571.
36. Millar F.R., Summers C., Griffiths M.J. et al. The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syndrome: insights and therapeutic opportunities. *Thorax*, 2016, vol. 71, no. 5, pp. 462-473.
37. Nakashima T., Yokoyama A., Ohnishi H. et al. Circulating KL-6/MUC1 as an independent predictor for disseminated intravascular coagulation in acute respiratory distress syndrome. *J. Intern. Med.*, 2008, vol. 263, no. 4, pp. 432-439.
38. Ozolina A., Sarkele M., Sabelnikovs O. et al. Activation of coagulation and fibrinolysis in acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study. *Front Med (Lausanne)*, 2016, vol. 28, no. 3, ID 64.
39. Park J., Pabon M., Choi A.M.K. et al. Plasma surfactant protein-D as a diagnostic biomarker for acute respiratory distress syndrome: validation in US and Korean cohorts. *BMC Pulm. Med.*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 204-211.
40. Reilly J.P., Wang F., Jones T.K. et al. Plasma angiopoietin-2 as a potential causal marker in sepsis-associated ARDS development: evidence from Mendelian randomization and mediation analysis. *Intens. Care Med.*, 2018, vol. 44, no. 11, pp. 1849-1858.
41. Rokicki W., Rokicki M., Wojtacha J. et al. The role and importance of club cells (Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.*, 2016, vol. 13, no. 1, pp. 26-30.
42. Sittipunt C., Steinberg K.P., Ruzinski J.T. et al. Nitric oxide and nitrotyrosine in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001, vol. 163, no. 2, pp. 503-510.
43. Smart L., Bosio E., Macdonald S.P.J. et al. Glycocalyx biomarker syndecan-1 is a stronger predictor of respiratory failure in patients with sepsis due to pneumonia, compared to endocan. *J. Crit. Care*, 2018, vol. 47, pp. 93-98.
44. Spadaro S., Park M., Turrini C. et al. Biomarkers for Acute Respiratory Distress syndrome and prospects for personalised medicine. *J. Inflamm. (Lond)*, 2019, vol. 16, pp. 1-11.
45. Swaroopa D., Bhaskar K., Mahathi T. et al. Association of serum interleukin-6, interleukin-8, and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score with clinical outcome in patients with acute respiratory distress syndrome. *Indian J. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 20, no. 9, pp. 518-525.
46. Voiriot G., Razazi K., Amsellem V. et al. Interleukin-6 displays lung anti-inflammatory properties and exerts protective hemodynamic effects in a double-hit murine acute lung injury. *Respir. Res.*, 2017, vol. 18, no. 1, pp. 64-78.
47. Ware L.B., Fang X., Matthay M.A. Protein C and thrombomodulin in human acute lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2003, vol. 285, no. 3, pp. 514-521.
48. Ware L.B., Koyama T., Zhao Z. et al. Biomarkers of lung epithelial injury and inflammation distinguish severe sepsis patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care*, 2013, vol. 17, no. 5, R253.
49. Ware L.B., Zhao Z., Koyama T. et al. Derivation and validation of a two-biomarker panel for diagnosis of ARDS in patients with severe traumatic injuries. *Trauma Surg. Acute Care Open*, 2017, vol. 2, no. 1, e000121.
50. Xu W., Song Y. Biomarkers for patients with trauma associated acute respiratory distress syndrome. *Mil. Med. Res.*, 2017, vol. 16, no. 4, pp. 25-32.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский
испытательный институт военной медицины» МО РФ,
195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4.
Тел./факс: 8 (812) 775-02-41.
E-mail: gniiicm_7@mail.ru

Пугач Виктория Александровна

кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник.

Тюнин Михаил Александрович

кандидат медицинских наук, начальник отдела.

Ильинский Никита Сергеевич

научный сотрудник.

Гоголевский Александр Сергеевич

доктор медицинских наук, начальник центра.

Чепур Сергей Викторович

доктор медицинских наук, профессор, начальник.

Власов Тимур Дмитриевич

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой патофизиологии с курсом
клинической патофизиологии,
197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8.
Тел./факс: 8 (812) 338-78-95, 8 (812) 338-66-02.
E-mail: tvlasov@yandex.ru

FOR CORRESPONDENCE:

State Scientific Research Testing Institute
of Military Medicine,
4, Lesoparkovaya St., St. Petersburg, 195043.
Phone/Fax: +7 (812) 775-02-41.
Email: gniiicm_7@mail.ru

Viktoria A. Pugach

Candidate of Biological Sciences,
Senior Researcher.

Mikhail A. Tyunin

Candidate of Medical Sciences, Head of Department.

Nikita I. Ilnskiy

Researcher.

Aleksandr S. Gogolevskiy

Doctor of Medical Sciences, Head of the Center.

Sergey V. Chepur

Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief.

Timur D. Vlasov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Head of Morbid Physiology
Department with Training Course
in Clinical Morbid Physiology,
6-8, Lva Tolstogo St.,
St. Petersburg, 197022
Phone/Fax: +7 (812) 338-78-95, +7 (812) 338-66-02.
Email: tvlasov@yandex.ru