МЕДИАТОРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ

К. А. Павлов, Е. А. Дубова, О. Д. Мишнёв, А. И. Щёголев

ФГУ Институт хирургии имени А. В. Вишневского Росмедтехнологий, Москва

Mediator Interactions in Acute Respiratory Distress Syndrome

K. A. Pavlov, Ye. A. Dubova, O. D. Mishnyov, A. I. Shchegolev

A. V. Vishnevsky Institute of Surgery, Russian Agency for Medical Technologies, Moscow

В обзоре литературы освещены вопросы взаимодействия многочисленных медиаторов, являющихся инициаторами и основными движущими стимулами возникновения и развития острого респираторного дистресс-синдрома. Основные семейства медиаторов включают цитокины, медиаторы липидного происхождения, компоненты внеклеточного матрикса, медиаторы оксидантной и антиоксидантной систем, протеиназы и компоненты системы свертывания. Представители каждого из указанных семейств играют важную роль на каждом из этапов развития ОРДС: повышение проницаемости легочных капилляров, хемотаксис нейтрофильных гранулоцитов, макрофагов и лимфоцитов, вторичное повреждение эндотелиоцитов, легочного эпителия и сурфактанта, возникновение легочной гипертензии, а также развитие легочного фиброза в завершающей стадии ОРДС. Интенсивность клинических проявлений зависит от взаимодействия между про- и противовоспалительными медиаторами, начинающегося на самых ранних этапах их развития. Отмечена важная роль поиска специфических антагонистов провоспалительных медиаторов и их рецепторов для дальнейшего использования в клинической практике и, прежде всего, для разработки новых, более эффективных методов лечения ОРДС. *Ключевые слова:* острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром, медиаторы.

The review of literature covers the interaction of numerous mediators that are initiators and major motive forces of the occurrence and development of acute respiratory distress syndrome (ARDS). The major mediator families include cytokines, mediators of lipid origin, components of the extracellular matrix, mediators of the oxidative and antioxidative systems, proteinases, and components of the coagulation system. The representatives of each of the above families play an important role at each developmental stage of ARDS: an increase in the permeability of pulmonary capillaries, chemotaxis of neutrophilic granulocytes, macrophages, and lymphocytes, secondary damage to endotheliocytes, pulmonary epithelium and surfactant, occurrence of pulmonary hypertension, and development of pulmonary fibrosis in late-stage ARDS. The intensity of clinical manifestations depends on the interaction between pro- and anti-inflammatory mediators, which starts at the earliest stages of their development. Searches for specific antagonists of proinflammatory mediators and their receptors were noted to be of importance for further clinical application and, first all, development of more effective treatments for ARDS. *Key words:* acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, mediators.

За прошедшие годы были проведены многочисленные исследования по изучению механизмов развития острого повреждения легких (ОПЛ) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Однако, несмотря на ежегодно возрастающее число работ, посвященных данной проблеме, некоторые вопросы до сих пор остаются окончательно не решенными. К развитию вышеуказанных состояний может вести воздействие множества различных по своей природе факторов, каждый из которых при этом не является специфичным. К сожалению, до конца не ясно, почему в одних случаях воздействие повреждающего агента ведет к развитию пневмонии, в других — к ОПЛ, в третьих — к ОРДС. Пролить свет на эти проблемы может детальное изучение особенностей межклеточных медиатор-опосредованных взаимодействий как основы процессов повреждения и воспаления легочной паренхимы [1]. В свою очередь, выяснение характера этих процессов поможет в дальнейшем использовать их в качестве мишени для терапевтических воздействий.

Важную роль в патогенезе ОРДС играют многочисленные медиаторы и их сложные комплексные многоуровневые взаимодействия [2]. Влияние того или иного медиатора на развитие и течение указанного синдрома зависит, прежде всего, от природы химического вещества. Основные медиаторы, участвующие в развитии и течении ОПЛ и ОРДС, представлены в таблице [3].

Цитокины. Ранняя фаза ОРДС характеризуется усилением синтеза множества различных цитокинов, в частности, фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина-1 (ИЛ-1) и интерлейкина-8 (ИЛ-8), повышенная концентрация которых определяется, прежде всего, в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) [4]. Эти цитокины продуцируются преимущественно мононуклеарными лейкоцитами, и из-за участия в начальных этапах развития воспаления они названы «цитокинами раннего ответа». Установлено, что концентрация ФНО в сыворотке крови больных с сепсисом, осложненным развитием ОРДС, коррелирует с выраженностью повреждения легочной ткани [5, 6].

Высокие концентрации цитокинов в БАЛ отражают их повышенную экспрессию клетками, находящимися в воспалительном очаге, и, прежде всего, альвеолярными макрофагами [7]. ИЛ-1 секретируется клетками непосредственно в просвет альвеол и считается более важным провоспалительным агентом, чем ФНО [8]. Системное высвобождение данных цитоки-

Основные медиаторы, участвующие в патогенезе ОРДС

Семейство медиаторов	Провоспалительные	Противовоспалительные	Модулирующие
Оксиданты	^{-}OH, O_3, H_2O_2	NO	
Цитокины	TNF, IL-1, IL-8	sTNF R_{55}, sTNF R_{75}, Il-1Ra	IL-6, TGF β
Компоненты системы комплемента	C_3, C_5a		
Медиаторы липидной природы	Простагландины, LTB_4, эйкозаноиды, PAF		
Компоненты системы свертывания	PAI-1, прокоагулянты		
Протеазы (компоненты внеклеточного матрикса)	Металлопротеиназы, MMP-9, MMP-2, эластазы	TIMP-1	Проколлаген III типа
Сурфактант		SP-A	

нов ведет к развитию синдрома полиорганной недостаточности. При этом, по некоторым данным [9], высокие концентрации ИЛ-1 связаны с риском летального исхода при ОРДС. Высокие концентрации ИЛ-8 в БАЛ пациентов, у которых впоследствии развился ОРДС, позволяют говорить о возможности использования данного показателя как фактора прогноза развития ОРДС [10]. Более того, содержание ИЛ-8 и связанное с ним количество нейтрофильных гранулоцитов в БАЛ тесно связано с выраженностью повреждения легочной паренхимы и летальностью [11].

В условиях *in vivo* взаимоотношения между различными цитокинами регулируются посредством их естественных ингибиторов, составляющих своеобразные пары: ФНО и растворимые ФНО-рецепторы (TNF sR55 и sR75), ИЛ-1 и ИЛ-1 рецептор-антагонист (IL-1 Ra), растворимые рецепторы ИЛ-1 (IL-1sRI и sRII), ИЛ-6 и ИЛ-6 растворимый рецептор (IL-6sR). В этой связи эффект, являющийся результатом взаимодействия указанных цитокинов и их антагонистов, более значим по сравнению с эффектом, оказываемым ими в отдельности. Повышение количества клеток воспалительного инфильтрата, характерное для всех фаз ОРДС, также является результатом взаимодействия цитокинов, относящихся к семейству хемоаттрактантов. Кроме того, при ОРДС отмечается повышение концентрации ИЛ-8 и эпителиального активатора нейтрофилов-78 (ENA-78), стимулирующих появление в воспалительном очаге нейтрофильных гранулоцитов, а также моноцитарного белка-хемоаттрактанта-1 (MCP-1) и макрофагального воспалительного белка-1а (MIP-1a), являющихся аттрактантами для моноцитов [9].

Часть медиаторов, составляющих большое семейство цитокинов, относят к противовоспалительным агентам (ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13). ИЛ-10, синтезируемый моноцитами, Т и В-лимфоцитами, способен подавлять продукцию провоспалительных цитокинов путем стимуляции синтеза IL-1Ra. При внутритрахеальном введении ИЛ-10 животным с искусственно вызванным ОПЛ прекращается прогрессирование повреждения легочной паренхимы и отмечается обратное развитие процесса [12]. Также отмечен более высокий уровень летальности в группе пациентов с ОРДС со сниженной концентрацией ИЛ-10 и IL-1Ra в БАЛ [13]. Таким образом, несостоятельность противовоспалительного ответа, возникающая в раннюю фазу ОРДС, связана с более выраженным повреждением ткани легких и худшим прогнозом.

ИЛ-13, синтезируемый Т и В-лимфоцитами, способен подавлять продукцию большинства провоспалительных цитокинов, и, что немаловажно, ИЛ-10 [14]. Роль таких цитокинов, как трансформирующий фактор роста β (TGF β) и ИЛ-6, в патогенезе ОРДС изучена недостаточно, однако исследования в этом направлении продолжаются. Роль TGF β в регуляции продукции цитокинов не однозначна. Так, в части экспериментов внутритрахеальное введение данного медиатора в сочетании с липополисахаридами клеточной стенки бактерий животным с экспериментально вызванным ОПЛ приводило к снижению числа нейтрофилов и подавляло прогрессирование повреждения ткани легких [15]. По другим данным, связывание TGF β его антагонистами предотвращало развитие ОПЛ у мышей с кровотечением, что свидетельствует о потенциальных провоспалительных и иммуномодулирующих свойствах этого цитокина [16].

ИЛ-6 считается хорошим маркером интенсивности воспалительной реакции при сепсисе и полиорганной недостаточности. Однако в настоящее время установлено, что он выступает скорее в роли модулятора, чем собственно про- или противовоспалительного цитокина. ИЛ-6 способен подавлять продукцию ФНО и ИЛ-1, стимулируя при этом синтез некоторых белков острой фазы [17, 18]. Также показано, что С-реактивный белок может подавлять или наоборот стимулировать синтез ИЛ-1 и IL-1Ra в зависимости о того, на какие клетки он воздействует [19, 20].

Многочисленные молекулы адгезии делают межклеточные взаимодействия еще более сложными. Так, при внутритрахеальном введении в эксперименте ФНО и интерферона γ наблюдается повышение экспрессии внутриклеточных молекул адгезии-1 (ICAM-1) клетками легких (преимущественно альвеолоцитами II типа). В свою очередь, степень инфильтрации ткани легких нейтрофилами зависит от плотности некоторых молекул адгезии, в частности ICAM-1, на поверхности эндотелиоцитов капилляров легких. При ОРДС экспрессия ICAM-1, а также степень воспалительной инфильтрации, значительно выше по сравнению с контрольной группой [3]. Таким образом, цитокины играют если не ключевую, то очень важную роль в патогенезе ОРДС. Именно поэтому значение других медиаторов будет рассмотрено в контексте их взаимодействия с цитокинами.

Оксиданты. Свободные радикалы кислорода (^{-}OH, O_3 и H_2O_2) являются одним из компонентов защитной системы клеток [21]. Основными продуцентами этих метаболитов при ОРДС являются нейтрофильные гранулоциты, инфильтрирующие легочную паренхиму уже на самых ранних этапах развития синдрома. Неконтролируемая воспалительная реакция, сопровождающая ОРДС, вызывает чрезмерную продукцию метаболитов кислорода, становящихся в больших количествах токсичными для ткани легких [22].

Одновременно при ОРДС отмечается несостоятельность таких неспецифических антиоксидантных систем, как супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза и каталаза, тогда как уровень окисленной (неактивной) глутатионпероксидазы значительно повышен в БАЛ пациентов с ОРДС [13]. Нейтрофильные гранулоциты под воздействием различных стимулов (прежде всего таких цитокинов, как ФНО и ИЛ-1) способны продуцировать множество свободных радикалов, воздействующих в конечном итоге на клеточное окружение. В экспериментах *in vitro* восприимчивость эндотелиоцитов к супероксид-аниону и их проницаемость повышаются под воздействием ФНО, который параллельно вызывает снижение концентрации глутатиона [23]. Однако ФНО также способен стимулировать экспрессию генов марганцевой супероксиддисмутазы, одного из компонентов митохондриальной антиоксидантной системы клетки, что подтверждает возможность участия данного цитокина в защите клеток от оксидантного повреждения [24].

Многие цитокины способны стимулировать секрецию клетками воспалительного инфильтрата и легочной паренхи-

мы оксида азота (NO). Показано, что NO может играть роль антиоксиданта *in vitro*: снижение продукции супероксид-аниона нейтрофильными гранулоцитами путем прямого воздействия на НАДФН оксидазу, стимулирование выработки эндотелиальных антиоксидантов, таких как хемеоксигеназа [25]. В условиях экспериментальной ишемии NO подавляет адгезию лейкоцитов к эндотелию и снижает проницаемость сосудов микроциркуляторного русла [26]. Одной из возможных мишеней для NO на поверхности эндотелиальных клеток являются Р-селектины. Некоторые медиаторы липидного происхождения влияют на метаболизм оксидантов: тромбоцитарный активирующий фактор (PAF) стимулирует выработку нейтрофильными гранулоцитами супероксид — аниона [27].

Медиаторы липидного происхождения. Медиаторы липидного происхождения (прежде всего, метаболиты арахидоновой кислоты) принимают важное участие в развитии и течении ОРДС. Необходимо отметить лейкотриен В4 (LTB4), являющийся потенциальным активатором нейтрофильных гранулоцитов и, таким образом, играющий важную роль в повреждении легочной паренхимы [28]. Данный медиатор вызывает отек легких путем повышения сосудистой проницаемости, стимулирует хемотаксис и миграцию нейтрофильных лейкоцитов, а также приводит к развитию легочной гипертензии, оказывая сосудосуживающее действие на мелкие ветви легочной артерии. Подобные эффекты усиливаются тромбоцитарным активирующим фактором (PAF), производным липидного компонента клеточных мембран, секретируемым различными клетками как воспалительного инфильтрата (макрофагами), так и эндотелиоцитами, альвеоцитами, фибробластами [29]. Даже незначительные количества PAF, введенные в эксперименте животным совместно с липополисахаридами клеточной стенки бактерий вызывали развитие ОРДС-подобного состояния, однако при изолированном введении PAF указанные эффекты не отмечались [30]. Концентрация PAF значительно повышается в БАЛ у больных с ОРДС. Показано, что ФНО стимулирует продукцию PAF нейтрофильными лейкоцитами [21].

Одним из эффектов, оказываемых ФНО, является стимуляция синтеза тромбоксана А2 (TBX2), простагландина Е2 и простациклина. TBX2 и PAF, воздействуя на капилляры легких, вызывают развитие легочной гипертензии, кроме этого, PAF повышает проницаемость легочных капилляров [32]. Одновременно PAF стимулирует синтез ФНО В-лимфоцитами [33]. С учетом того, что практически все клетки воспалительного инфильтрата способны одновременно синтезировать и ФНО и PAF, установить, какой из указанных медиаторов вносит основной вклад в развитие начальных этапов воспаления легочной ткани, достаточно затруднительно. Не до конца ясна роль PAF и в патогенезе ОРДС: являясь стимулятором выработки нейтрофильными лейкоцитами супероксид-аниона и метаболитов арахидоновой кислоты в процессе их адгезии к эндотелиоцитам легочных капилляров, он одновременно служит важным компонентом сурфактанта и даже используется в качестве одной из составляющих заместительной терапии при респираторном дистресс-синдроме новорожденных [27, 34]. Использование режима высокочастотной вентиляции легких предупреждает избыточное образование PAF и TBX2 по сравнению с ИВЛ в обычном режиме и, таким образом, ведет к меньшему повреждению легочной паренхимы [35].

Компоненты внеклеточного матрикса. Внеклеточный (экстрацеллюлярный) матрикс (ВКМ) — динамичный компонент легочной паренхимы, участвующий в осуществлении функций основными структурными элементами легких. Его составляющие (коллаген, фибронектин, протеогликаны) являются мишенью для повреждающих факторов при ОПЛ и принимают активное участие в развитии воспаления легочной паренхимы [36].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) и их специфические ингибиторы, так называемые тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП), считаются основными компонентами ВКМ, обеспечивающими его целостность, а также играющими важную роль в процессах ремоделирования легких при ОРДС [37, 38]. Такие ферменты, как ММП-9 и ММП-2 (желатиназы массой 92 и 72 кДа, соответственно), синтезируемые клетками воспалительного инфильтрата или соединительной ткани выявляются в высоких концентрациях при многих хронических заболеваниях легких, идиопатическом фиброзирующем альвеолите, саркоидозе. Кроме того, эти ферменты и их специфический ингибитор ТИМП-1 определяются в БАЛ пациентов с ОРДС [39, 40]. При этом соотношение между ММП-9 и ТИМП является более точным критерием степени повреждения легочной паренхимы, чем каждый из указанных параметров в отдельности [3].

Следует еще раз отметить, что эффекты почти всех воспалительных агентов, в том числе цитокинов, во многом опосредованы другими медиаторами. Установлено, что действие таких медиаторов, как ФНО, ИЛ-1 и ИЛ-8, прекращается *in vitro* в течение нескольких часов, тогда как в организме оно может продолжаться до нескольких дней. Более того, не только клетки воспалительного инфильтрата, но и другие клетки, такие как фибробласты, альвеолоциты, эндотелиоциты играют важную роль в развитии и исходах воспаления. На продукцию цитокинов могут влиять и компоненты ВКМ. Так, например, способность макрофагов синтезировать ИЛ-1 и ИЛ-6 в экспериментальных условиях напрямую зависит от того, в какой среде они выращиваются. Под действием липополисахаридов фибробласты совместно с компонентами ВКМ увеличивают продукцию цитокинов, тогда как инертный материал (пластик или коллаген), наоборот, вызывает снижение клеточной реактивности [41].

Таким образом, такие эффекты ММП, как деградация ВКМ и пролиферация фибробластов являются результатом сложных многоуровневых взаимодействий между различными медиаторами. Активность ММП изменяется под воздействием таких цитокинов, как ФНО или TGF β, тогда как ИЛ-6 способен стимулировать в экспериментах *in vitro* синтез ТИМП [39]. ИЛ-4 и интерферон-γ способны подавлять синтез ММП легочными макрофагами, хотя указанный эффект не был окончательно подтвержден в условиях *in vivo* [43]. ММП как ключевые факторы ремоделирования ВКМ играют важную роль в позднюю фазу ОРДС, причем их действие тесно связано с фибробластами.

Активность ММП зависит не только от присутствия в тканях их естественных ингибиторов (ТИМП). Стимулирующее действие на ММП оказывают и некоторые другие факторы ферментной природы: эластаза, катепсин и ферменты системы свертывания крови. Все они благодаря протеолитическому действию стимулируют превращение проферментных форм ММП в ферментные, обладающие специфической активностью [19, 38].

Отмечено, что в БАЛ больных с ОРДС значительно повышается концентрация проколлагена III типа, причем степень ее повышения коррелирует с риском гибели пациента [39]. Данный белок является продуктом превращения проколлагена в коллаген и отражает течение процесса ремоделирования легочной паренхимы. Это еще раз подтверждает представление о том, что компоненты ВКМ являются не статичной, а динамичной системой, активно вовлеченной в процессы повреждения и воспаления легочной паренхимы.

Протеиназы. Фагоцитарные протеиназы (полиморфноядерная эластаза, катепсин В) являются важными пусковыми механизмами развития синдрома полиорганной недостаточности с преимущественным поражением легких [44]. Эффект указанных ферментов неспецифичен и заключается в протеолизе таких важных белков как фибрин, компоненты системы комплемента, иммуноглобулины, белки базальных мембран, клеточные рецепторы, коллагены. Обусловленное эластазой повреждение эндотелиоцитов и протеолитическое разрушение белковых компонентов сурфактанта является важным звеном патогенеза ОРДС. С другой стороны, эластаза способна инак-

тивировать ФНО и его рецептор. Также необходимо отметить, что протеолитические процессы инактивируются такими ферментами, как α-1-антипротеиназа и антитромбин III [35].

Компоненты системы свертывания. Легочная гипертензия, являющаяся одним из компонентов ОРДС, частично обусловлена микротромбами в легочных капиллярах [45]. Их образование может быть связано с повреждением эндотелиоцитов, однако и коагуляционный каскад сам по себе может выступать в качестве фактора, повреждающего эндотелиальные клетки и повышающего сосудистую проницаемость. Установлено, что концентрация некоторых компонентов коагуляционного каскада и продуктов деградации фибрина значительно повышена в ткани легких у больных с ОРДС [46]. Продукты деградации фибрина способны стимулировать процессы воспаления в ткани легких и обеспечивают развитие характерных для ОРДС морфофункциональных изменений. Местные расстройства системы коагуляции предшествуют внутриальвеолярному накоплению фибрина при ОПЛ [47].

Воспалительный каскад, запускаемый тканевыми метаболитами, компонентами бактериальных клеток и другими медиаторами, вызывает положительный хемотаксис нейтрофильных гранулоцитов, их адгезию, активацию и, в дальнейшем, дегрануляцию с высвобождением множества факторов, в особенности PAF, активирующего тромбоциты и реакции коагуляционного пути свертывания крови. Некоторые протеиназы, входящие в состав системы деградации фибрина, способны регулировать активность других ферментов. Так, например, ингибитор активатора плазминогена-I способен изменять активность некоторых металлопротеиназ путем частичного протеолиза исходной молекулы профермента с образованием активной формы энзима [48].

Сурфактант. Сурфактант обладает способностью снижать поверхностное натяжение стенки альвеол и, кроме того, играет важную иммунологическую роль в процессах воспаления [49]. Он вырабатывается преимущественно альвеолоцитами II типа и состоит из фосфолипидов (преимущественно фосфатидилхолина) и специфических сурфактантных белков: SP-A, SP-B, SP-C и SP-D [50, 51]. Способность сурфактанта снижать поверхностное натяжение зависит как от его фосфолипидного, так и от белкового компонентов (гидрофобных белков SP-B и SP-C).

Фосфолипиды накапливаются в пластинчатых тельцах альвеолоцитов II типа и, взаимодействуя с белками по мере высвобождения из клеток, формируют крупные агрегаты, называемые тубулярным миелином. В процессе нормального дыхательного цикла указанные агрегаты распадаются на более мелкие фрагменты, причем их способность снижать поверхностное натяжение стенки альвеол значительно ниже. Альвеолоциты II типа захватывают мелкие агрегаты и преобразуют их в крупные, возвращая в состав сурфактанта. При этом гидрофильный белок SP-A, основной белковый компонент сурфактанта, играет в этом процессе ключевую роль. Другой гидрофильный белок, SP-D, также важен для нормальной рециркуляции фосфолипидов.

Белки SP-A и SP-B, будучи представителями семейства коллектина, являются частью местной иммунной системы легких, обладают выраженной антибактериальной активностью, опсонируя фагоцитоз микроорганизмов альвеолярными макрофагами и подавляя апоптоз нейтрофилов [52, 53]. Кроме того, эти белки способствуют выведению разрушенных фрагментов легочной ткани из дыхательных путей при ОПЛ [54]. Установлено, что SP-A секретируется не только альвеолоцитами II типа, но и другими клетками легочной паренхимы, особенно в условиях ее повреждения. В частности, экспрессия SP-A клетками Клара значительно возрастает в условиях гипероксии [55].

Количество сурфактанта резко снижено при респираторном дистресс-синдроме новорожденных, отражая незрелость альвеолоцитов II типа. При ОРДС же недостаточность сурфактанта носит вторичный характер. Повреждение и гибель клеток II типа ведет к снижению синтеза и рециркуляции сурфактанта. Это приводит к накоплению малых агрегатов, снижению количества функционально активных больших агрегатов и повреждению белков сурфактанта [56]. Кроме того, богатый белками экссудат при ОРДС «загрязняет» сурфактант, снижая его функциональные возможности. При этом в результате повреждения клеточных мембран, в частности, токсичными радикалами кислорода, в легких больных с ОПЛ значительно повышается соотношение — малые фосфолипиды/фосфатидилхолин. Благодаря способности подавлять экспрессию SP-A, ФНО воздействует и на это звено патогенеза ОРДС. Установлено, что блокаторы ФНО могут частично восстанавливать синтез компонентов сурфактанта альвеолоцитами II типа [53, 57].

Таким образом, выяснение молекулярных основ патогенеза ОПЛ и ОРДС является крайне актуальной проблемой. Несмотря на то, что с каждым годом в данном вопросе остается все меньше «белых пятен», практическое использование полученных данных все еще далеко от совершенства [58]. Очень часто эффективность некоторых методов лечения, доказанная экспериментально, на практике оказывалась невысокой, а порой и отсутствовала. С точки зрения современных концепций патогенеза ОПЛ и ОРДС интенсивность их клинических проявлений зависит, прежде всего, от взаимодействия между про- и противовоспалительными медиаторами, начинающегося на самых ранних этапах развития указанных состояний [59].

Следовательно, основное внимание исследователей должно быть приковано к поиску специфических антагонистов провоспалительных медиаторов и их рецепторов для дальнейшего использования в клинической практике. Клеточные и молекулярные методы в сочетании с экспериментальными и клиническими исследованиями, приоритетные направления изучения патогенеза ОРДС, способны в недалеком будущем привести к значительному прогрессу в вопросах диагностики (прежде всего ранней диагностики) и лечения этого синдрома.

Литература

1. *Мишнёв О. Д., Щёголев А. И.* Патологическая анатомия ОРДС. В кн.: Гельфанд Б. Р., Кассиль В. Л. (ред.) Острый респираторный дистресс-синдром. М.: Литтерра; 2007. 48—67.
2. *Руднов В. А., Левит А. Л., Бутров А. В., Звягин А. А.* Эпидемиология и факторы риска. Там же. 26—28.
3. *Ricou B.* Acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS): Mediator network. Intensivmed. 1998; 35: 10—21.
4. *Игнатенко О. В., Проценко Д. Н., Ярошецкий А. И., Гельфанд Б. Р.* Вентилятор-ассоциированное повреждение легких. Там же. 114—126.
5. *Marks J. D., Berman-Marks C., Luce J. M. et al.* Plasma tumor necrosis factor in patients with septic shock. Mortality rate, incidence of adult respiratory distress syndrome, and effect of methylprednisolone administration. Amer. Rev. Respir. Dis. 1990; 141: 94—97.
6. *Pierce J. D., Pierce J., Stremming S., Fakhari M.* The role of apoptosis in respiratory diseases. Clin. Nurse. Spec. 2007; 21 (1): 22—30.
7. *Mukhopadhyay S., Hoidal J. R., Mukherjee T. K.* Role of TNF-alpha in pulmonary pathophysiology. Respir. Res. 2006; 7: 125.
8. *Pugin J., Ricou B., Steinberg K. P. et al.* Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavagefluid from ARDS patients: a prominent role for interleukin-1. Amer. J. Respir. Crit. Care. Med. 1996; 153: 1850—1856.
9. *Zimmerman J. J.* Understanding another acute respiratory distress syndrome. Crit. Care Med. 2007; 35 (3): 974—975.
10. *Donnelly S. C., Strieter R. M., Kunkel S. L. et al.* Interleukin-8 and development of adult distress syndrome in at risk patient groups. Lancet 1993; 41: 643—647.
11. *Terminella L., Sharma G.* Diagnostic studies in patients with acute respiratory distress syndrome. Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2006; 18 (1): 2—7.
12. *Mulligan M. S., Jones M. L., Vaporciyan A. A. et al.* Protective effects of IL-4 and IL-10 against immune complex-induced lung injury. J. Immunol. 1993; 151: 5666—5674.
13. *Donnelly S. C., Strieter R. M., Reid P. T. et al.* The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome. Ann. Intern. Med. 1996; 125: 191—196.

14. *Frank J. A., Parsons P. E., Matthay M. A.* Pathogenetic significance of biological markers of ventilator-associated lung injury in experimental and clinical studies. Chest 2006; 130 (6): 1906—1914.
15. *Ulich T. R., Yin S., Guo K. et al.* Intratracheal injection of endotoxin and cytokines II. Interleukin-6 and transforming growth factor-binhibit acute inflammation. Amer. J. Pathol. (USA) 1991; 138: 1097—1101.
16. *Shenkar R., Coulson W. F., Abraham E.* Anti-transforming growth factor-b monoclonal antibodies prevent lung injury in hemorrhaged mice. Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1994; 11: 351—357.
17. *Пальцев М. А.* (ред.) Введение в молекулярную медицину. М.: Медицина; 2004.
18. *Heinrich P. C., Castell J. V., Andus T.* Interleukin-6 and the acute phase response. Biochem. J. 1990; 265: 621—636.
19. *Пальцев М. А., Иванов А. А., Северин С. Е.* Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина; 2003.
20. *Miyake Y., Kaise H., Isono K., Koseki H.* Protective role of macrophages in noninflammatory lung injury caused by selective ablation of alveolar epithelial type II. Cells. J. Immunol. 2007; 178 (8): 5001—5009.
21. *Heffner J. E., Repine J. E.* Pulmonary strategies of antioxidant defense. Amer. Rev. Respir. Dis. 1989; 140: 531—554.
22. *Ware L. B.* Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. Semin Respir. Crit. Care Med. 2006; 27 (4): 337—349.
23. *Ishii Y., Partridge C. A., Del Vecchio P. J., Malik A. B.* Tumor necrosis factor — a mediated decrease in glutathione increases the sensitivity of pulmonary vascular endothelial cells to H_2O_2. J. Clin. Invest. 1992; 89: 794—802.
24. *Warner B. B., Burhans M. S., Clark J. C., Wisp J. R.* Tumor necrosis factor — a increases Mn-SOD expression: protection against oxidant injury. Amer. J. Physiol. 1991; 260: L296—L301.
25. *Motterlini R., Foresti R., Intaglietta M., Winslow R. M.* NO-mediated activation of heme oxygenase: endogenous cytoprotection against oxidative stress to endothelium. Amer. J. Physiol. 1996; 270: H107—H114.
26. *Kubes P., Granger D. N.* Nitric oxide modulates microvascular permeability. Amer. J. Physiol. 1992; 262: H611—H615.
27. *Hill M. E., Bird I. N., Daniels R. H. et al.* Endothelial cell-associated platelet-activating factor primes neutrophils for enhanced superoxide production and arachidonic acid release during adhesion to but no transmigration across IL-1 b-treated endothelial monolyers. J. Immunol. (USA) 1994; 153: 3673—3683.
28. *Jiang Y., Xu J., Zhou C., Wu Z.* Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171: 850—857.
29. *Henson P. M., Barnes P. J., Banks-Schlegel S. P.* Platelet-activation factor: role in pulmonary injury and dysfunction and blood abnormalities (NHLB Workshop summary). Amer. Rev. Respir. Dis. 1992; 145: 726—731.
30. *Rabinovici R., Bugelski P. J., Esser K. M. et al.* ARDS-like lung injury produced by endotoxin in platelet-activating factor-primed rats. J. Appl. Physiol. 1993; 74: 1791—1802.
31. *Matsumoto K., Taki F., Kondoh Y. et al.* Plateletactivating factor in bronchoalveolar lavage fluid of patients with adult respiratory distress syndrome. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1992; 19: 509—515.
32. *Belperio J. A., Keane M. P., Lynch J. P., Strieter R. M.* The role of cytokines during the pathogenesis of ventilator-associated and ventilator-induced lung injury. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2006; 27 (4): 350—364.
33. *Smith C. S., Parker L., Shearer W. T.* Cytokine regulation by plateletactivating factor in a human B cell line. J. Immunol. (USA) 1994; 153: 3997—4005.
34. *Moya F. R., Hoffman D. R., Zhao B., Johnston J. M.* Platelet-activating factor in surfactant preparations. Lancet 1993; 341: 858—860.
35. *Puneet P., Moochhala S., Bhatia M.* Chemokines in acute respiratory distress syndrome Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2005; 288: L3—L15.
36. *Campbell E. J., Senior R. M., Welgus H. G.* Extracellular matrix injury during lung inflammation. Chest 1987; 92: 161—167.
37. *Киров М. Ю., Недашковский Э. В., Кассиль В. Л., Багдатьев В. Е.* Этиология и патогенез. В кн.: Гельфанд Б. Р., Кассиль В. Л. (ред.) Острый респираторный дистресс-синдром. М.: Литтерра; 2007. 29—39.
38. *Woessner J. F.* Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. FASEB. J. 1991; 5: 2145—2154.
39. *Elkington P. T. G., Friedland J. S.* Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology. Thorax 2006; 61: 259—266.
40. *Torii K., Iida K. I., Miyazaki Y. et al.* High concentrations of matrix metalloproteinases in bronchoalveolar lavaga fluid of patients with adult respiratory distress syndrome. Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155: 43—46.
41. *Perez R. L., Roman J.* Fibrin enhances the expression of IL-1 by human peripheral blood mononuclear cells. Implications in pulmonary inflammation. J. Immunol. 1995; 154: 1879—1887.
42. *Lotz M., Guerne P. A.* Interleukin-6 induces the synthesis of tissue inhibitor of metalloproteinases-1/erythroid potentiating activity (TIMP-1/EPA). J. Biol. Chem. 1991; 266: 2017—2020.
43. *Lacraz S., Nicol L., Galve-de Rochemonteix B. et al.* Suppression of metalloproteinase biosynthesis in human alveolar macrophages by interleukin-4. J. Clin. Invest. 1992; 90: 383—388.
44. *Jawa R. S.* What is new in cytokine research related to trauma. Critical Care. J. Intens. Care Med. 2006; 21 (2): 63—85.
45. *Ventrice E. A., Marti-Sistac O., Gonzalvo R., Villagra A.* Molecular and biophysical mechanisms and modulation of ventilator-induced lung injury. Med. Intensiva 2007; 31 (2): 73—82.
46. *Fuchs-Buder T., De Moerloose Ph., Ricou B. et al.* Time course of procoagulant activity and d-dimer in bronchoalveolar fluid of patients at risk for or with ARDS. Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 164—167.
47. *Medford A. R. L., Millar A. B.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) in acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS): paradox or paradigm? Thorax 2006; 61: 621—626.
48. *Murphy G., Atkinson S., Ward R. et al.* The role of plasminogen activators in the regulation of connective tissue metalloproteinases. In Ann.: N.Y. Acad. Sci. 1992; 667. 1—12.
49. *Pison U., May M., Neuendank A. et al.* Host defense capacities of pulmonary surfactant: Evidence for non-surfactant functions of the surfactant system. Eur. J. Clin. Invest. 1994; 24: 586—599.
50. *Baudouin S. V.* Surfactant medication for acute respiratory distress syndrome. Thorax 1997; 52: S9—15.
51. *Rooney S. A., Young S. L., Mendelson C. R.* Molecular and cellular processing of lung surfactant. FASEB J. 1994; 8: 957—967.
52. *Greene K. E., Gardai S., Henson P. M.* SP-A and SP-D inhibit spontaneous neutrophil apoptosis via activation of the PI-3 kinase/AKT. Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 23.
53. *Bellingan G. J.* The pathogenesis of ALI/ARDS. Thorax 2002; 57: 540—546.
54. *Venkitaraman A. R., Hall S. B., Whitsett J. A., Notter R. H.* Enhancement of biophysical activity of lung surfactant extracts and phospholipid-apoprotein mixtures by surfactant protein. Chem. Phys. Lipids. 1990; 56: 185—194.
55. *Horowitz S., Watkins R. H., Auten R. L. et al.* Differential accumulation of surfactant protein A, B, and C mRNAs in two epithelial cell types of hyperoxic lung. Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1991; 5: 511—515.
56. *Baker C. S., Evans T. W., Randle B. J. et al.* Damage to surfactant-specific protein in acute respiratory distress syndrome. Lancet 1999; 353: 1232—1237.
57. *Balibrea-Cantero J. L., Arias-Diaz L., Garcia C. et al.* Effect of pentoxifylline on the inhibition of surfactant synthesis induced by TNF-a in human type II pneumocytes. Amer. J. Respir. Crit. Care 1994; 149: 699—706.
58. Гельфанд Б. Р., Кассиль В. Л. (ред.) Острый респираторный дистресс-синдром. М.: Литтерра; 2007. 232.
59. *Гельфанд Б. Р., Игнатенко О. В., Недашковский Э. В., Киров М. Ю.* Инфузионная терапия. Там же. 190—200.

Поступила 02.05.07