

А.В. Можаяев, Р.Р. Шилиев, М.Р. Гринева, О.А. Пахрова

Ивановская государственная медицинская академия

Современные представления о роли гемореологических отклонений и функционального состояния эндотелия в патогенезе острых воспалительных заболеваний лёгких и бронхов у детей

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ГЕМОРЕОЛОГИИ СОСТАВЛЯЮТ ОДНУ ИЗ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСНОВ ФОРМИРОВАНИЯ ОСТРЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ. В ОБЗОРЕ ПРЕДСТАВЛЕНА ИНФОРМАЦИЯ О РОЛИ И НАРУШЕНИЯХ АГРЕГАЦИИ И ДЕФОРМИРУЕМОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ, ВЯЗКОСТИ КРОВИ, ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, ГЕМОРЕОЛОГИЯ, ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ ОТКЛОНЕНИЯ, ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ОСТРЫЕ БРОНХОЛЁГочНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ДЕТИ.

58

Контактная информация:

Шилиев Рудольф Ростиславович,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой детских болезней
педиатрического факультета Ивановской
государственной медицинской академии,
заслуженный деятель науки РФ
Адрес: 153000, Иваново,
пр. Ф. Энгельса, д. 8,
тел. (4932) 30-17-66
Статья поступила 12.09.2006 г.,
принята к печати 10.03.2007 г.

Система гемореологии и функциональное состояние эндотелия все чаще находятся в фокусе внимания клиницистов, особенно в медицине критических состояний, при которых даже относительная стабильность центральной гемодинамики не гарантирует предотвращение гипоксии, связанной с нарушениями транспорта кислорода на периферию [1–4].

Ведущими механизмами повреждения легочной ткани при острых респираторных инфекциях являются проникновение в организм патогенных микроорганизмов и модуляция продуктами их жизнедеятельности процесса транскрипции генов, ответственных за синтез медиаторов воспаления [5]. Так, инфекционные агенты (грамположительные и грамотрицательные бактерии, вирусы, грибки, простейшие), попавшие в организм, выделяют большое число разнообразных патогенных факторов — экзо- и эндотоксины, ДНК, РНК и др. Эти активные высокомолекулярные соединения через ряд промежуточных звеньев приводят к изменению транскрипции генов, отвечающих за клеточные и гуморальные компоненты системного воспалительного ответа [6, 7].

Клеточный и гуморальный компоненты повреждения легочной ткани при острых бронхолегочных заболеваниях у детей тесно взаимосвязаны. Активированные макрофаги выделяют также провоспалительные цитокины (установлено, что при развитии патологии лёгких повышается уровень интерлейкинов (ИЛ) 1, 6, 8, 12, фактор некроза опухолей α (ФНО α) и интерферон (ИФН) α) [8, 9–13]. Известно, что в зависимости от природы, цитокины действуют аутокринно — на сами клетки-продуценты, паракринно — на другие клетки мишени или эндокринно — на разные клетки за пределами места их продукции [14–16]. В частности они действуют на сосудистый эндотелий, что приводит к его повреждению и дальнейшему усилению синтеза медиаторов воспаления. Их эффект связан с расширением со-

A.V. Mozhayev, R.R. Shiliyev, M.R. Grinyova,
O.A. Pakhrova

Ivanovo State Medical Academy

Modern insights into the role of hemorheological deviations and functional status of the endothelial tissue in the pathogenesis of acute inflammatory lung and bronchial diseases among children

DISORDERS OF THE ENDOTHELIAL TISSUE AND HEMORHEOLOGY FUNCTION BUILD UP ONE OF THE PATHOGENIC BASES TO FORM THE ACUTE INFLAMMATORY ABNORMALITY OF THE RESPIRATORY TRACT AMONG CHILDREN. THE OVERVIEW HIGHLIGHTS THE INFORMATION ON THE ROLE AND DISORDERS OF THE ERYTHROCYTE CLUMPING AND PLASTICITY, BLOOD VISCOSITY AND FUNCTION OF THE ENDOTHELIAL TISSUE AS A RESPONSE TO THE ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS AMONG CHILDREN.

KEY WORDS: ENDOTHELIAL DYSFUNCTION, HEMORHEOLOGY, HEMORHEOLOGICAL DEVIATIONS, ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS, ACUTE BRONCHOPULMONARY DISEASES, CHILDREN.

судов, увеличением их проницаемости и накоплением жидкости в ткани лёгкого [17–20]. В ряде исследований показана способность ИНФ γ и ФНО α индуцировать экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах человека [21–23]. Молекулы адгезии, прилипая к лейкоцитам, тромбоцитам и клеткам эндотелия, формируют так называемые «крутящиеся» нейтрофилы и способствуют агрегации частиц фибрина. Эти процессы вносят свой вклад в нарушение капиллярного кровотока, увеличивают проницаемость капилляров, индуцируют локальный отек тканей [24, 25]. Благодаря механизму обратной связи ФНО α активирует нейтрофилы и потенцирует синтез других цитокинов [26]. ИЛ-1 и ФНО α , стимулируют выброс из активированных клеток токсичных свободных радикалов и протеолитических ферментов. Воздействие на клеточные мембраны эндотелиальных клеток фермента фосфолипазы А2 способствует выделению эйкозаноидов и фактора активации тромбоцитов. Эйкозаноиды — это продукты метаболизма арахидоновой кислоты, протекающего по циклооксигеназному пути с продукцией тромбоксана и простагландинов и липооксигеназному пути с продукцией лейкотриенов. Тромбоксан вызывает агрегацию тромбоцитов, индуцирует бронхоконстрикцию и, вместе с лейкотриенами, приводит к легочной гипертензии и увеличению сосудистой проницаемости, что, прежде всего, характерно для ранней фазы воспалительного заболевания [26]. Более поздняя фаза повышения легочного сосудистого сопротивления и проницаемости эндотелия, по мнению ряда исследователей, связана с выбросом из эндотелиоцитов в кровь мощного вазоконстрикторного белка — эндотелина [27, 28]. В настоящее время в патогенезе острых респираторных инфекций у детей определенное значение придается хемокинам — специальным цитокинам, контролирующим дальнейшую миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. Ряд исследований показал, что хемокины продуцируются и секретируются не только активированными макрофагами, но и эндотелиальными клетками [17, 29]. Основная функция хемокинов — поставлять нейтрофилы в очаг воспаления и активировать их функциональную активность. Основным хемокином для нейтрофилов является ИЛ 8 [30]. Наиболее сильными его индукторами служат бактериальные липополисахариды, ИЛ 1 и ФНО α [31–33]. Р. Bahra et al. считают, что каждый шаг транс-эндотелиальной миграции нейтрофилов регулируется стимулирующими концентрациями ФНО α [17]. При развитии остро-го повреждения лёгких эндотелиоциты сосудов активируются и вовлекаются в фазовые взаимодействия [34]. В результате происходит, с одной стороны, их мобилизация и усиление защитных свойств, а, с другой стороны, возможно повреждение как самих клеток, так и окружающих тканей [35, 36].

Кроме того, на фоне острой бронхолегочной патологии у детей резко повышается концентрация гормона роста — соматотропин, который, согласно экспериментальным данным, может усиливать активацию нейтрофилов и утяжеляет поражение эндотелия капиллярного русла лёгких при септических состояниях [37].

Прямое и опосредованное воздействие цитокинов и бактериальных продуктов на генетический аппарат клетки ведёт не только к цепной реакции высвобождения медиаторов, но и к развитию тканевой гипоксии. Переход клетки на анаэробный метаболизм запускает процесс программированной клеточной смерти, или апоптоза. Данный вариант распада клетки опосредуется активацией генов, ответственных за экспрессию внутриклеточных энзимов — поли(АДФ-рибоза)полимеразы и каспаз (биохимических маркёров апоптоза), что сопровождается фрагментацией ДНК, нарушением функции митохондрий, энергетическим кризисом и гибелью клеток. В отличие от некроза, апоптоз сопровождается выработкой противовоспалительных медиаторов [38].

У детей в лёгких в нормальных условиях NO-синтазная активность обнаружена в эндотелии крупных и средних сосудов.

Однако при острой гипоксии повышается синтез индуцибельной NO-синтазы (iNOS). В гипоксических условиях снижается содержание эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) в эндотелии сосудов лёгких. Замедление экспрессии гена eNOS в условиях гипоксии происходит через транскрипционные и посттранскрипционные механизмы в эндотелиальных клетках человека. Таким образом, возникает дефицит эндотелиального NO, что приводит к вазоконстрикции и развитию легочной гипертензии, и одновременно — гиперпродукции NO в гладкой мышце, вызывающей повреждение сосудов. Усиление синтеза NO при гипоксии может происходить как за счет активации уже имеющегося фермента NO-синтазы, так и за счёт увеличения синтеза NO-синтазы *de novo*. Основным стимулом экспрессии iNOS является активация свободно радикальных процессов, которая при гипоксии связана с активацией синтеза цитокинов. Свободные радикалы, цитокины и ФНО α активируют ядерный фактор транскрипции каппа В (NF-kB), который является ключевым фактором экспрессии гена iNOS [39]. В свою очередь, iNOS участвует в синтезе провоспалительных цитокинов — ФНО α и ИЛ 1 [40]. ИЛ-4 и тромбоцитарный фактор роста β тормозят индукцию iNOS. Следовательно, синтез оксида азота зависит от влияния цитокинов и степени воспаления [41]. Экспрессия, iNOS приводит к продолжительной гиперпродукции оксида азота [42, 43], в тысячи раз превышающей его продукцию в норме. Экспрессия iNOS в дыхательных путях повышается под действием оксидантов, легочных раздражителей. Она образуется и обеспечивает длительное выделение NO активированными макрофагами, нейтрофилами, сосудистым эндотелием, микроглиальными клетками, астроцитами [44]. Увеличение выработки NO способствует замедлению капиллярного кровотока вследствие дилатации артериол [25].

В ряде работ показано, что в очаге воспаления способен накапливаться продукт частичного восстановления кислорода — супероксид, который инактивирует вазоактивное действие NO [45]. NO и супероксидный анион подвергаются быстрому взаимодействию с образованием пероксинитрита, повреждающего клетки [46]. Эта реакция способствует удалению NO из сосудистой и бронхиальной стенки [47, 48]. Гиперпродукция свободных радикалов приводит к резкому снижению продукции NO. Это одна из самых первых реакций в организме на гипоксию. По мнению ряда исследователей оксидантный стресс может продолжаться от 12–72 ч. В условиях оксидантного стресса в эндотелиоцитах не только угнетается синтез оксида азота — основного регулятора расслабления сосудистой стенки, но и активируется NF-kB, инициирующий выделение субстанций, которые ухудшают кровоток, например, эндотелина [27].

Представляет интерес исследование, показавшие, что традиционно рассматриваемый в качестве медиатора NO-токсичности, пероксинитрит может иметь физиологическое действие и вызывать сосудистую релаксацию через NO-опосредованное увеличение цГМФ в сосудистом эндотелии [46–48]. В свою очередь, пероксинитрит — это сильнодействующий оксидант, способный повреждать альвеолярный эпителий и лёгочный сурфактант [46]. Он вызывает разрушение белков и липидов мембран, повреждает эндотелий, увеличивает агрегацию тромбоцитов, участвует в процессах эндотоксемии. Его повышенное образование отмечено при синдроме острого повреждения лёгких [48]. Исследователи считают, что продуцируемый в результате активации индуцированного фермента NO, предназначен для неспецифической защиты организма от широкого спектра патогенных агентов, тормозит агрегацию тромбоцитов и улучшает местное кровообращение [49]. Установлено, что избыточное количество NO подавляет активность конституциональной (cNOS) в клетках за счет взаимодействия с супероксидом и, возможно, в результате десенситизации гуанилатциклазы, приводящей к снижению цГМФ в клетке и к повышению внутриклеточного каль-

ция [50]. S.J. Brett et al. и N.W. Kooy et al., анализируя значение нитрооксидергических механизмов в патогенезе респираторного дистресс-синдрома взрослого типа (РДСВ), высказали мнение, что ключевую роль в развитии синдрома может играть iNOS, пероксинитрит, а также нитротирозин — основной продукт воздействия пероксинитрита на белок [48, 51]. B.H. Cuthbertson et al. считают, что в основе острого повреждения лёгких лежит воздействие NO и пероксинитрита на эластазу и ИЛ 8 [35]. A. Kobayashi et al. также зарегистрировали увеличение содержания iNOS, ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8 в бронхоальвеолярной жидкости у больных с синдромом острого повреждения лёгких [33]. D.R. Meldrum et al. показали уменьшение выработки воспалительных цитокинов лёгочными макрофагами при РДСВ под влиянием субстрата локальной продукции NO — L-аргинина [34]. Установлено, что в генезе синдрома острого повреждения лёгких у детей существенную роль играет нарушение проницаемости сосудов, обусловленное действием цитокинов — ФНО α , ИЛ 2, моноклональные антитела к CD3 лимфоцитам на эндотелиальные клетки сосудов лёгких [8]. Быстрое и сильное увеличение проницаемости лёгочных сосудов приводит к миграции нейтрофилов в ткань лёгких и высвобождению ими цитотоксических медиаторов, что является ведущим в развитии патологической альтерации лёгких [15, 26]. В процессе развития острого повреждения лёгких ФНО α увеличивает адгезию нейтрофилов к сосудистой стенке, усиливает их миграцию в ткани, способствует структурным и метаболическим изменениям эндотелиоцитов, нарушает проницаемость клеточных мембран, активирует образование других цитокинов и эйкозаноидов, вызывают апоптоз и некроз эпителиальных клеток лёгких и эндотелия сосудов [14]. Показано также, что избыток оксида азота сам по себе является мощным проапоптотическим фактором [39, 41]. Апоптоз приводит к гибели эндотелиоцитов, снижению антикоагулянтной активности эндотелия и разрежению капиллярной сети. Усиление апоптоза ведёт к дисфункции эндотелия и происходит уже на самых ранних стадиях. Главным фактором, обеспечивающим защиту эндотелия от чрезмерного апоптоза, является физиологическая продукция NO, в то время как гиперпродукция NO служит проапоптотическим фактором и способствует эндотелиальной дисфункции [39, 41]. Активированные цитокинами и бактериальными эндотоксинами альвеолярные макрофаги усиливают синтез NO [41]. Уровень продукции NO эпителиоцитами бронхов и альвеол, нейтрофилами, тучными клетками, эндотелиоцитами и гладкими миоцитами легочных сосудов также увеличивается, вероятно, через активацию NF- κ B [19, 24, 25]. Считается, что продуцируемый в результате активации iNOS оксид азота, предназначен, в первую очередь, для неспецифической защиты организма. Выделяясь из макрофагов, NO быстро проникает в бактерии, грибки, где угнетает жизненно важные ферменты: N-электрон-транспортные, цикла Кребса и синтеза ДНК [45, 50]. NO вовлекается в защиту организма на последних этапах иммунного ответа и является одним из эффективнейших средств иммунной системы [45]. Однако, накапливаясь в клетке в неадекватно больших количествах, NO оказывает и повреждающий эффект [46]. Таким образом, при развитии синдрома острого повреждения лёгких цитокины и NO запускают последовательную цепь реакций, выражающихся в нарушении микроциркуляции, возникновении тканевой гипоксии, альвеолярного и интерстициального отёка, повреждении метаболической функции лёгких. Описанные патологические изменения также приводят к нарушению реологических свойств крови, усугубляя течение болезни. Комплекс изменений реологических свойств крови при острых респираторных инфекциях у детей реализуется гематологическим синдромом повышенной вязкости крови. В качестве составляющих этого синдрома выделяют повышение вязкости цельной крови и плазмы, уменьше-

ние деформируемости эритроцитов, увеличение гематокритного числа и концентрации фибриногена, усиление агрегации эритроцитов [4].

К настоящему времени накоплен богатый экспериментальный и клинический материал, касающийся изучения факторов, влияющих на вязкость крови.

В системе микроциркуляции, где размеры эритроцитов сопоставимы с величиной сосудистого просвета, состояние кровотока существенным образом зависит от реологических свойств клеток крови, изучение которых имеет первостепенное значение для понимания сущности патологических феноменов кровообращения, приводящих к извращению метаболизма, трансапиллярного обмена, нарушению оксигенации тканей, определяя, таким образом, тяжесть клинических проявлений заболевания [52].

Реологические свойства крови зависят от большого числа факторов. С.А. Селезнев и соавт. условно выделяют несколько групп факторов: 1) гемодинамические — обусловленные изменением свойств крови при ее движении; 2) клеточные — связанные с изменением характеристик форменных элементов и их концентрации; 3) плазменные; 4) факторы взаимодействия, под которыми чаще всего понимают различные проявления феномена внутрисосудистой агрегации форменных элементов крови; 5) факторы внешних условий [53].

При высокой скорости сдвига (200–400 с), характерной для аорты и магистральных сосудов, вязкость крови (так называемая динамическая вязкость), зависит от деформационных свойств эритроцитов — жёсткости мембраны, внутренней вязкости, формы клеток, так как максимальные значения напряжения сдвига, достигаемые во время систолы, обеспечивают гидродинамическую дезагрегацию клеток крови и их ориентацию вдоль оси потока [52].

Снижение деформируемости эритроцитарных мембран выявлено при патологии новорождённых, у больных с неспецифическими заболеваниями лёгких, при бронхиальной астме и деструктивной пневмонии у детей [3, 54]. Вследствие этого повышается вязкость крови при высоких скоростях сдвига, что ведёт к увеличению постнагрузки на сердце и способствует развитию сердечной недостаточности.

Деформируемость эритроцитов цельной крови *in vitro* и *in vivo* определяется состоянием клеточного окружения. Особую роль при этом играют плазменные факторы, осмолярность плазмы. Изменение «жёсткости» мембраны у детей при острых респираторных инфекциях происходит при воздействии на организм ацидоза и гипоксии. Снижению эластичности мембран эритроцитов способствует повышенное образование пирувата и лактата вследствие интенсификации при кислородном голодании анаэробного гликолиза [55].

Снижение деформируемости эритроцитарных мембран, отмеченное при воздействии токсинов, содержащихся в плазме при острых респираторных инфекциях у детей, является косвенным показателем степени интоксикации [54].

Нарушения деформируемости эритроцитов при острых респираторных инфекциях ухудшают способность красных клеток крови циркулировать по капиллярам и часто вызывают укорочение их времени жизни [54]. «Жёсткие» эритроциты затрудняют кровоток, блокируют участки сосудистого русла, увеличивая тем самым периферическое сопротивление и нагрузку на сердце. В частности, снижение текучести эритроцитов считают одной из причин развития блокады микроциркуляторного русла при экстремальных состояниях [56]. Ряд исследователей отмечает, что нормальный уровень NO поддерживает деформируемость эритроцитов в физиологическом диапазоне, тогда как чрезмерное количество NO или понижение его уровня приводит к нарушению деформируемости эритроцитов и/или их повреждению [57].

Двояковогнутая дискоидная форма настолько постоянна и характерна для эритроцита, что отклонения от нее служат основой для диагностики ряда заболеваний. Изменение пло-

щадя клеточной поверхности при трансформации эритроцитов в эхиноциты и стоматоциты, наблюдаемое при ряде состояний, сопровождается изменением их фильтруемости и транспортных свойств. Изменения реологии крови при тяжелой респираторной патологии у детей коррелируют с морфологическими изменениями эритроцитов, и в этой связи могут служить объективными критериями для оценки тяжести состояния и прогнозирования течения патологического процесса [58]. В исследованиях показано, что степень трансформации эритроцитов у новорожденных находится в прямой зависимости от тяжести септического процесса [58]. Увеличение вязкости крови при низких скоростях сдвига отражает интенсивность агрегатообразования в венозном отделе микроциркуляции. Этот участок кривой в координатах Casson соответствует неньютоновскому поведению крови и характеризует так называемую структурную вязкость [52]. Замедление кровотока по мере уменьшения напряжения сдвига в периферических отделах кровообращения приводит к появлению многомерных клеточных агрегатов по типу «монетных столбиков», при чём доказано, что в норме этот феномен у людей не обнаруживается [53]. Выделяют физиологические и патологические агрегаты. Патологические агрегаты резистентны к сдвигу, в отличие от физиологических, не распадаются, а, напротив, уплотняются. Выделение понятия «физиологические агрегаты» не противоречит положению об отсутствии агрегации эритроцитов в норме, а лишь даёт основания полагать, что необходимо говорить о едином динамическом процессе «агрегация–деагрегация», который постоянно имеет место в крови [53]. В норме деагрегация доминирует над агрегацией [1]. Однако, в условиях инфекционной бронхолегочной патологии у детей повышение агрегации форменных элементов крови — один из важнейших феноменов, возникающих в системе микроциркуляции, он неизбежно нарушает нормальную структуру кровотока в микрососудах и обуславливает резкое увеличение сопротивления для течения крови по капиллярам [54]. Агрегаты форменных элементов крови, закупоривая микрососуды, ухудшают кровоток и, таким образом, неблагоприятно влияют на трансапикалярный обмен [55]. Крайняя степень агрегации клеток крови обозначается термином «сладж-синдром». Развивающиеся вследствие агрегации форменных элементов крови нарушения капиллярного кровотока вызывают повышение проницаемости микрососудов, особенно венозной порции. Это может способствовать переходу веществ из капилляров в ткань и изменению соотношения фракций белков в плазме крови, что влечет за собой усиление внутрикапиллярной агрегации эритроцитов и появление стаза [55]. Основными следствиями гиперагрегации эритроцитов в организме являются, прежде всего, повышение вязкости крови, микроциркуляторный блок, увеличение артериовенозного шунтирования крови и тканевая гипоксия. Эти нарушения сопровождаются нарастанием периферического сопротивления и легочной гипертензии, развитием трудно компенсируемой анемии [3]. Расстройства тканевого газообмена и метаболизма в конечном итоге могут приводить к тяжёлым изменениям во внутренних органах вплоть до по-

явления некрозов. При повышенной внутрисосудистой агрегации клеток крови наиболее часто и тяжело повреждаются лёгкие. Клеточные агрегаты могут закупоривать *vasa vasorum*, а также стать очагами размножения микроорганизмов в тканях при сепсисе.

При особо тяжелом течении заболевания может развиваться ДВС-синдром по следующему пути: стаз в капиллярах — висцеральный застой — уход воды — повышение вязкости крови — агрегация красных и белых кровяных телец, образование красного и белого тромба — истощение факторов свертывания и тромбоцитов вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания — возникновение изнуряющей коагулопатии с повышенной предрасположенностью к кровотечению.

Существенное повышение агрегационной способности эритроцитов зарегистрировано при различных видах шока: травматическом, геморрагическом, септическом, ожоговом; при гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, острых и хронических заболеваниях почек, острой пневмонии. Гиперагрегация эритроцитов не является специфическим синдромом для каких-либо определенных болезней, а связана, главным образом, с возникновением воспалительного процесса в различных его формах (гнойных или без нагноения) [54, 59].

Гиперагрегация эритроцитов обусловлена, главным образом, плазменными факторами, прежде всего гиперфибриногенемией и в меньшей степени гипоальбуминемией и гиперглобулинемией. При патологии гиперфибриногенемия является проявлением реакций острой фазы на сосудистое повреждение, будучи вторичной в результате освобождения цитокинов из моноцитов в стенках сосудов или из сосудистого эндотелия [7].

Механизм повреждения лёгких обусловлен гетерогенными нарушениями перфузии и альвеолярной вентиляции, которые обусловлены лейкосеквестрацией в малом круге кровообращения, облитерацией и вазоконстрикцией лёгочных сосудов, коллабированием альвеол, отёком и воспалением легочной ткани [5]. Важную роль при этом играют вторичное повреждение сурфактанта и возникновение ателектазов. Данные патологические изменения приводят к повышению объема внесосудистой воды лёгких, возникновению некардиогенного отёка, легочной гипертензии, снижению податливости легочной ткани и прогрессирующей гипоксемии вследствие нарастающего внутрилегочного шунта. Легочная гипертензия, в свою очередь, ещё более повышает фильтрационное давление, увеличивает нагрузку на правый желудочек и усиливает отёк лёгких. Считается, что острое повреждение лёгких сопровождается некардиогенным интерстициальным отёком лёгких и нарушением проницаемости легочных сосудов; при РДСВ к этим изменениям присоединяется повреждение альвеол [7, 60].

Анализ рассмотренных в настоящем обзоре данных литературы приводит к пониманию важности роли гемореологических отклонений и эндотелиальной дисфункции в патологии респираторной системы у детей. Вызванные ими повреждения могут помочь понять патогенез данной патологии и могут оказаться полезными для изучения течения болезни и прогноза заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Малышев В.Д., Плесков А.П. Гемореологические аспекты интенсивной терапии. — 1993. — № 2–3. — С. 43–46.
2. Bruckner U.B., Messmer K. Blood rheology and systemic oxygen transport // *Clin. Hemorheol.* — 1990. — V. 10, № 4. — P. 383–392.
3. Dintenfass L. Rheology of blood in diagnostic and preventive medicine. — London, Boston. — 1976.
4. Rampling M.W. Haemorheology and the inflammatory process // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* — 1998. — V. 19, № 2. — P. 129–132.
5. Гриппи М.А. Патофизиология лёгких. М., СПб, изд-во БИНОМ — Невский диалект, 2001. — С. 19–43.

6. Киров М.Ю., Кузьков В.В., Недашковский Э.В. Острое повреждение лёгких при сепсисе. — «Правда Севера», 2004.
7. Opal S.M., Gluck T. Endotoxin as a drug target // *Crit. Care Med.* — 2003. — V. 31 (suppl. 1). — S.57–S64.
8. Armstrong L., Thickett D.R., Christie S.J. et al. Increased expression of functionally active membrane-associated Tumor Necrosis Factor in Acute Respiratory Distress Syndrome // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2000. — V. 1, № 22. — P. 68–74.
9. Donnelly S.C., Strieter R.M., Kunkel S.L. et al. Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups // *Lancet.* — 1993. — V. 341, № 8846. — P. 643–647.

10. Hirano T., Akira S., Taga T. Biological and clinical aspects of interleukin-6 // *Immunol. Today*. — 1990. — V. 11. — P. 443–449.
11. Miller E.J., Coden A.B., Matthay M.A. Increased Interleukin-8 concentration in pulmonary edema fluid of patients with Acute Respiratory-Distress Syndrome // *Crit. Care Med.* — 1996. — V. 24, № 9. — P. 1448–1454.
12. Robbins R.A., Sisson J.H., Springall D.R. et al. Human lung mononuclear cell induce nitric oxide synthase in murine airway epithelial cells in vitro: Role of TNF-alpha and IL-1 beta // *Am. J. Respirat. Crit. Care Med.* — 1997. — V. 155, № 1. — P. 268–273.
13. Ward N.S. Interleukin-6 protection in hyperoxic lung injury // *Chest*. — 1999. — V. 116 (Suppl. 1). — S. 26.
14. Ярилин А.А. Контактные межклеточные взаимодействия при иммунном ответе // *Иммунология*. — 1999. — № 1. — С. 17–24.
15. Kitamura S., Suzuki N., Shibuya Y. Role of the chemical mediators and cytokines in the lung // *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. — 1992. — V. 81, № 6. — P. 873–878.
16. Yamamoto T., Ebe Y., Hasegawa G. et al. Expression of scavenger receptor class A and CD14 in lipopolysaccharide-induced lung injury // *Pathol. Int.* — 1999. — V. 49, № 11. — P. 983–992.
17. Bahra P., Rainger G.E., Wautier J.L. et al. Each step during transendothelial migration of flowing neutrophils is regulated by the stimulatory concentration of tumor necrosis factor-alpha // *Cell. Adhes. and Comm.* — 1998. — V. 6, № 6. — P. 491–501.
18. Fukushima T., Sekizawa K., Jin Y.H., Sasaki H. Interferon-gamma increases cytoplasmic motility of alveolar macrophages via nitric oxide-dependent signaling pathways // *Am. J. Respirat. Cell. and Mol. Biol.* — 1994. — V. 10, № 1. — P. 65–71.
19. Schutte H., Iohmeyer J., Rosseau S. et al. Bronchoalveolar and systematic Cytokine Profiler in patients with ARDS // *Europ. Respirat. J.* — 1996. — V. 9, № 9. — P. 1858–1867.
20. Lo C.J., Fu M., Cryer H.G. Interleukin 10 inhibits alveolar macrophage production of inflammatory mediators involved in adult respiratory distress syndrome // *J. Surg. Res.* — 1998. — V. 79, № 2. — P. 179–184.
21. Kradin R., Bloch k., Anand A. Nitric oxide (NO) secretion by alveolar macrophages (AM) is effectively inhibited by anticellular adhesion molecule (ICAM)-1 // *Europ. Respirat. J.* — 1996. — V. 9, Suppl. 23. — P. 14 s, O184.
22. Taguchi M., Sampath D., Koga T. et al. Patterns for RANTES secretion and ICAM-1 expression mediate transepithelial T cell traffic based on analysis in vitro and in vivo // *J. Exp. Med.* — 1998. — V. 187. — P. 1927–1940.
23. Yamada T., Yukioka H., Hayashi M. et al. Effects of inhaled nitric oxide on platelet — activating factor-induced pulmonary hypertension in dogs // *Acta. Anesth. Scand.* — 1998. — V. 42, № 3. — P. 358–368.
24. Tavaf-Motamen H., Miner T.J., Starnes B.W. et al. Nitric oxide mediates acute injury by modulation of inflammation // *J. Surg. Res.* — 1998. — V. 78, № 2. — P. 137–142.
25. Xie Q.W., Kashiwarbara Y., Nathan C. Role of transcription factor NFkB in induction of nitric oxide synthase // *J. Biol. Chem.* — 1994. — V. 269. — P. 4705–4708.
26. Bauer T.T., Monton C., Torres A. et al. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls // *Thorax*. — 2000. — V. 55, № 1. — P. 46–52.
27. Кукин В.Н., Киров М.Ю., Совершаев М.А. и соавт. Эндотелин-1: физиологическое значение и роль в остром повреждении лёгких. В кн.: Тезисы докладов 2-го съезда ассоциации анестезиологов и реаниматологов Северо-запада РФ (Архангельск, 25–27 июня 2003 г.). — С. 150–152.
28. Morel D.R., Lacroix J.S., Hemsén A. et al. Increased plasma and pulmonary lymph levels of endothelin during endotoxin shock // *Eur. J. Pharmacol.* — 1989. — № 167. — P. 427–428.
29. Moine P. NF-kappaB regulatory mechanisms in alveolar macrophages from patients with acute respiratory distress syndrome // *Shock*. — 2000. — V. 13, № 2. — P. 85–91.
30. Donnelly S.C., Strieter R.M., Kunkel S.L. et al. Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups // *Lancet*. — 1993. — V. 341, № 8846. — P. 643–647.
31. Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков // *Вест. ПАМН*. — 1999. — № 5. — С. 28–32.
32. Armstrong L. Goodman R.F., Strier R.M., Martin D.P. et al. Inflammatory cytokines in Patients with Persistence of Acute Respiratory-Distress Syndrome // *Am. J. Respirat. Crit. Care Med.* — 1996. — V. 154, № 3. — P. 602–611.
33. Kobayashi A., Hashimoto S., Kooguchi K. et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and inflammatory cytokines in alveolar macrophages of ARDS following sepsis // *Chest*. — 1998. — V. 113, № 6. — P. 1632–1639.
34. Meldrum D.R., Shames B.D., Meng X.Z. et al. Nitric oxide down regulates lung macrophage inflammatory cytokine production // *Annals of Thoracic Surgery*. — 1998. — V. 66, № 2. — P. 313–317.
35. Cuthbertson B.H., Galley H.F., Webster N.R. The effect of nitric oxide and peroxynitrite on interleukin-8 and elastase from lipopolysaccharide-stimulated whole blood // *Anesthesia and Analgesia*. — 1998. — V. 86, № 2. — P. 427–431.
36. Kristof A.S., Goldberg P., Laubach V. et al. Role of inducible nitric oxide synthase in endotoxin-induced acute lung injury // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — V. 158, № 6. — P. 1883–1889.
37. Liu Z., Yu Y., Jiang Y., Li J. Growth hormone increases circulating neutrophil activation and provokes lung microvascular injury in septic peritonitis rats // *J. Surg. Res.* — 2002. — № 105. — P. 195–199.
38. Green D.R., Beere H.M. Gone but not forgotten // *Nature*. — 2000. — № 405. — P. 28–29.
39. Манухина Е.Б., Лямина Н.П., Долотовская П.В. и др. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии // *Кардиология*. — 2002. — № 11. — С. 73–84.
40. Маянская С.Д., Куимов А.Д. Эндотелиальная дисфункция и острый коронарный синдром // *Рос. кард. журн.* — 2001. — № 2. — С. 76–84.
41. Малышев И.Ю., Монастырская Е.А. Апоптоз и его особенности в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов // В кн.: Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические наблюдения / Под ред. А.П. Солодкова, В.И. Шебеко, Ю.Я. Родионова. — Витебск: ВГМУ, 2000. — С. 4–11.
42. Маеда Х., Акаике Т. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке // *Биохимия*. — 1998. — Т. 63, № 7. — С. 1007–1028.
43. Forstermann U., Bissel J.P., Kleinert H. Expressional control of the constitutive isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III) // *FASEB J.* — 1998. — V. 12. — P. 773–790.
44. Петрищук С.В., Шищенко З.Н., Марков Х.М. и др. Определение NO-регуляции и модуляции функциональной активности митохондрий в лейкоцитах // Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности. Минск, 1998. — С. 224–226.
45. Малышев И.Ю., Манухин Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // *Биохимия*. — 1998. — Т. 63. — С. 992–1006.
46. Alexander R.W. Nitric oxide and peroxynitrite // *Hypertension*. — 1995. — V. 25. — P. 155–161.
47. Мотавкин П.А., Гельцер Б.И. Клиническая и экспериментальная патофизиология лёгких. — М.: Наука, 1998. — 336 с.
48. Kooy N.W., Royall J.A., Ye Y.Z. et al. Evidence for in vivo peroxynitrite production in human acute lung injury // *Am. J. Respirat. Crit. Care Med.* — 1995. — V. 151, № 4. — P. 1250–1254.
49. Weinberger B. Nitric oxide in the lung: therapeutic and cellular mechanisms of action // *Pharmacol. Ther.* — 1999. — V. 84, № 3. — P. 401–411.
50. Barnes P.J. Nitric oxide and airway disease // *Ann. Med.* — 1995. — V. 27, № 3. — P. 389–393.
51. Brett S.J., Evans T.W. Measurement of endogenous nitric oxide in lungs of patients with the acute respiratory syndrome // *Am. J. Respirat. Crit. Care*. — 1998. — V. 157, № 3. — P. 993–997.
52. Чегоданов В.В. Микрогемореологические нарушения при инфекционном токсикозе у детей с острыми заболеваниями респираторной системы: Автореф. ... докт. мед. наук. — Иваново. — 1996. — 21 с.
53. Селезнев С.А., Назаренко Г.И., Зайцев В.С. Клинические аспекты микрогемодинамики. — Л.: Медицина, 1985. — 208 с.
54. Шибяев С.В. Диагностика и коррекция реологических нарушений крови и отклонений в гемодинамике у детей раннего возраста при осложненной пневмонии в остром периоде заболевания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 1992. — 22 с.
55. Шилев Р.Р., Чаша Т.В., Кузьменко Г.Н., Голубева Г.А. Характеристика реологических свойств эритроцитов у детей в асфиксии // *Педиатрия*. — 1986. — № 8. — С. 11–13.
56. Захарова Н.Б., Титова Г.П. Ультраструктура эритроцитов со сниженными текучими свойствами и их роль в развитии микроциркуляторных расстройств при экстремальных состояниях // *Пат. физиол. и эксперим. тер.* — 1992. — № 2. — С. 50–52.
57. Starzyk D., Korb R., Gryglewski R.J. The role of nitric oxide in regulation of deformability of red blood cells in acute phase of endotoxaemia in rats // *J. Physiol. Pharmacol.* — 1997. — V. 48, № 4. — P. 731–735.
58. Шибяев С.В., Шилев Р.Р., Чегоданов В.В. и др. Оценка поверхностной архитектоники клеток крови методами фазово-контрастной и сканирующей электронной микроскопии у детей // *Клин. лаб. диагностика*. — 1993. — № 3. — С. 27–29.
59. Rampling M.W. Haemorheology and the inflammatory process // *Clin. Microcirc. Microcirc.* — 1998. — V. 19, № 2. — P. 129–132.
60. Lang J.D., McArdle P.J., O'Reilly P.J., Matalon S. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury // *Chest*. — 2002. — V. 122 (suppl. 6). — 314S–320S.