

СИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ И МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ

Л. В. Молчанова

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

Systemic Inflammatory Response and Adhesion Molecules

L. V. Molchanova

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

В лекции представлены материалы зарубежных исследований о механизмах формирования синдрома системного воспалительного ответа (СВО). Описаны гипотезы, объясняющие возникновение СВО при критических состояниях. Очевидно участие молекул адгезии и дисфункция эндотелия в процессе воспаления вне зависимости от причины СВО. Представлены современная классификация молекул адгезии (МА) и каскад адгезии при изменении характеристик кровотока. Отмечено два направления в исследованиях МА. Первое – количественное определение в плазме крови больных в критических состояниях разной этиологии как концентрации МА. Второе – изучение антиадгезионной терапии на снижение тяжести терминального состояния и его исход. Исследования доказывают, что процесс адгезии является своеобразной прелюдией системного воспалительного ответа

The lecture presents the materials of foreign studies on the mechanisms responsible for the formation of a systemic inflammatory response syndrome (SIRS). The hypotheses accounting for the occurrence of SIRS in emergencies are described. Adhesion molecules (AM) and endothelial dysfunction are apparent to be involved in the inflammatory process, no matter what the causes of SIRS are. The current classification of AM and adhesion cascades with altered blood flow is presented. There are two lines in the studies of AM. One line is to measure the concentration of AM in the plasma of patients with emergencies of various etiology. The other is to study the impact of antiadhesion therapy on the alleviation of the severity of terminal state and its outcome. The studies provide evidence for that an adhesive process is a peculiar prelude to a systemic inflammatory response.

Многие критические состояния, включая сепсис и септический шок, тяжелые множественные травмы и ожоги, характеризуются выраженной активацией врожденных иммунных реакций организма больного. Признаком этой активации является мощный выброс медиаторов воспалительного процесса в кровоток. Эту реакцию называют синдромом системного воспалительного ответа (СВО), подчеркивая неспецифическую воспалительную природу процесса. Если этот системный воспалительный ответ не прекращается, он может привести к полиорганной недостаточности (ПОН) и смерти больного.

Анализ значительного количества исследований позволяет считать доказанным, что ПОН есть результат неконтролируемого воспаления. Иначе говоря, СВО предшествует ПОН. Что же является причиной СВО? Существуют три гипотезы, различия которых обусловлены причинами, вызвавшими воспалительную реакцию:

1. гипотеза медиаторов
2. гипотеза нарушения микроциркуляции при ишемии/реперфузии.
3. гипотеза, рассматривающая кишечник как источник эндотоксикоза.

Гипотеза медиаторов макрофага

Избыточная или длительная стимуляция макрофагов ведет к сверхпродукции провоспа-

лительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли (TNF). Цитокины в свою очередь продуцируют вторичные медиаторы, включая оксид азота (NO), метаболиты арахидоновой кислоты, брадикинин и гистамин, которые постоянно активируют нейтрофилы и эндотелиальные клетки, вызывая повреждение ткани.

Эта гипотеза базируется на наблюдениях, в которых содержание цитокинов повышается в плазме крови после введения эндотоксина, а также у больных с сепсисом, травмой и ожогом. Экспериментальная блокада цитокинов задерживает апоптоз нейтрофилов.

Микроциркуляторная гипотеза при ишемии/реперфузии

Эта гипотеза постулирует положение о том, что воспалительный процесс является следствием повреждения сосудистого эндотелия при ишемии/реперфузии.

Микроциркуляторная гипотеза говорит о трех, зачастую пересекающихся механизмах, которые включают:

- 1) тканевую и клеточную недостаточность кислорода;
- 2) реперфузионную генерацию свободных радикалов;

3) повреждение ткани вследствие эндотелий-лейкоцитарного взаимодействия.

Необходимо понимать условность такой классификации, поскольку и первая, и вторая гипотезы основываются на взаимодействии форменных элементов крови и клеток эндотелия. В это взаимодействие вмешиваются многие факторы.

Эндотелий-лейкоцитарное взаимодействие происходит с участием так называемых молекул адгезии (адгезивные молекулы — АМ), которые не только осуществляют процесс адгезии, слипания, но изменяют метаболизм эндотелиальных клеток (ЭК). Активация ЭК приводит к изменению качества синтеза белков, контролируемого генетически (так называемая экспрессия белка). Провоспалительные ЭК, в добавление к вышесказанному, экспрессируют поверхностные рецепторы АМ, что способствует активации лейкоцитов и их адгезии. Это ведет к дальнейшему нарушению микроциркуляции, повреждению эндотелия. Таким образом, активация ЭК ведет к новому витку ишемии и органной недостаточности. Необходимо отметить, что действие цитокинов на ЭК протекает иначе при бактериальной инвазии, но, в конечном итоге, происходит процесс эндотелиальной активации, что ведет к микрососудистой окклюзии и органному повреждению. Прилипание нейтрофилов к ЭК является необходимым условием для повреждения клеток.

Нарушения микроциркуляции в различных органах приводят к изменению метаболизма, в котором разделяют реакции ответа гуморального и ответа клеточного. При гуморальной реакции локально активируются цитокины ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и TNF, факторы свертывания, свободные радикалы, протеолитические ферменты. Кроме того, образуются вазоактивные продукты арахидоновой кислоты.

Клеточный ответ приводит к активации лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов. Эти клетки и гуморальные факторы взаимодействуют между собой и с молекулами адгезии, относительно которых имеются доказательства их увеличения в крови пациентов с сепсисом. АМ прилипают к лейкоцитам, тромбоцитам и ЭК, причем взаимодействия эти достаточно сложные. Современная молекулярная биология изучает структуру, образование и распад АМ, а также процессы регуляции их синтеза и катаболизма. Итак, АМ прилипают к лейкоцитам, тромбоцитам и ЭК, формируя «rolling» нейтрофила и агрегацию фибриновых частиц. Все это, вместе взятое, нарушает капиллярный ток, увеличивает проницаемость капилляров, индуцирует локальный тканевой отек. Замедлению капиллярного тока способствует активация оксида азота, который вызывает ди-

латацию артериол. Таковы теоретические представления о нарушениях микроциркуляции в различных органах при СВО.

Гипотеза о роли кишечника

Гипотеза о роли кишечника в формировании СВО базируется на данных о том, что у 30% пациентов с бактериемией и сепсисом с последующим летальным исходом не обнаружен очаг инфекции. Подтверждением являются следующие факты: в экспериментах на животных показано, что кишечная флора обнаруживается в лимфоузлах после инсультов. Этот феномен, известный как транслокация бактерий, наблюдается также после геморрагического и септического шока, травмы, ожогов, т. е. в ситуациях, ведущих к потере кишечником его барьерной функции.

Представленная гипотеза пересекается с медиаторной, так как показано, что цитокины образуются в кишечнике даже в отсутствие бактериальной транслокации. Следовательно, кишечник может быть добавочным источником воспаления. Накоплены материалы за и против этой гипотезы, однако в настоящее время считается, что кишечник инициирует иммуносупрессию и воспаление, которые являются основными качественными характеристиками ПОН.

Молекулы адгезии

АМ — это гетерогенная группа белков, расположенных на поверхности ЭК, лейкоцитов и тромбоцитов.

До 1985 г. был известен только один белок, который включался в процесс прилипания лейкоцита к поверхности эндотелия. В последующие годы эндотелиальные и лейкоцитарные поверхностно-активные белки были идентифицированы функционально и иммунологически. В настоящее время выделено и исследовано более десятка поверхностно-активных белков. Значительное количество работ посвящено вопросам генной экспрессии, регуляции и функциональной активности этих белков, а также их рецепторов, которые также обладают адгезивными свойствами.

Все АМ по своим свойствам разделены на крупные белковые суперсемейства. Поскольку это новая область исследований, многие лаборатории идентифицируют одни и те же АМ независимо и одновременно, то терминология здесь пока не устоялась. Нельзя забывать, что АМ это обобщенная группа и молекул межклеточной адгезии и рецепторов внеклеточного матрикса. Одни исследователи делят семейства АМ на две системы — кадгериновые и некадгериновые, другие — на кальций-зависимые и кальций-независимые и т. д. В 1990 г. рассматривали три главных семейства,

однако сейчас имеются уже пять главных групп АМ: *селектины, интегрины, кадгерины, иммуноглобулины и протеогликаны.*

Селектины — группа белков, которая классифицируется и обозначается по их локализации: Е — эндотелиальный, Р — тромбоцитарный, L — лейкоцитарный селектины. Одно из главных свойств селективов то, что все они являются комплементарными белками. Они включаются в процесс адгезии нейтрофилами и несколькими линиями лейкоэмических клеток, стимулируются цитокинами.

С точки зрения структуры белка все селектины имеют много общего. Гены, контролирующие синтез селективов, связаны с хромосомой 1, где локализованы гены других комплементарных белков и фактора V свертывания крови. Селектины мыши и кролика были проклонированы и показали высокую степень гомологии с Е-селектином человека. Р-селектин, другой белок адгезии, вначале был обнаружен в тромбоцитах и обозначен как PADGEM (platelet activation dependent granule external membrane protein) или GMP-140. Кроме того, Р-селектин присутствует в ЭК. В обоих случаях он синтезируется и сохраняется в цитоплазматических гранулах. Клонирование Р-селектина показало, что внутренняя, структурная организация белков для селективов общая. Растворимый Р-селектин определяется в плазме крови здоровых людей (0,15–0,30 мг/мл). Сравнение Р-селективов мыши, быка и человека показало, что для выполнения функции важны две аминокислоты в составе этих белков — тирозин 94 и лизин 113. L-селектин содержится только в лейкоцитах. Рецептор селектина обозначен как МоAbMel-14 и участвует в движении лейкоцитов в системной микроциркуляции. Клонирование селектина человека показало, что организация внеклеточной сферы белка схожа с таковой Р- и Е- селективов.

Имеются доказательства того, что L-селектин теряется при активации лейкоцитов и его потеря является следствием протеолитического отщепления молекулы от мембраны. Растворимый L-селектин определяется в плазме крови здоровых людей в количестве 1,6 мг/мл. Эта концентрация способна частично ингибировать адгезию лейкоцитов к эндотелию, стимулированному цитокинами. Показано, что циркулирующий селектин может изменять адгезию лейкоцитов к эндотелию в процессе воспаления.

L-селектин был охарактеризован как внутренний рецептор, который осуществляет связывание лимфоцита с эндотелием венул в периферических лимфатических узлах. При использовании определенной криометодики было показано, что связывание лимфоцита чувствительно к обработке венул сиалидазой, а ингибируется фосфорилированными олигосахаридами. Эксперименталь-

ные работы позволяют заключить, что связывание с рецептором осуществляется посредством углеводной части белка.

Эндотелиальные Ig-подобные белки. В эту группу входят наиболее известные и изученные АМ. Самый типичный представитель — молекула РЕ-САМ-1 — широко распространенный гликопротеид. Этот белок играет ключевую роль в адгезии лейкоцитов к ЭК, так же как и в связывании тромбоцитов миелоидными клетками. Он увеличивает адгезию Т-клеток к фибронектину, но не к фибриногену или коллагену, связывает моноциты, но не нейтрофилы. Участвует в трансдукции сигнала в лейкоците. При обработке лейкоцитов TNF, или ИЛ-1, или их комбинацией с интерфероном РЕСАМ-1 не увеличивает свою активность. К этой группе белков относятся внутриклеточные молекулы адгезии ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 и MAdCAM-1.

Интегрины. Эту группу составляют трансмембранные белки, расположенные на поверхности клеток. Они связываются с другими белками и передают экстраклеточные сигналы. Для этого каждый интегрин содержит нековалентно связанные гетеродимерные α - и β -цепи, причем α -цепи гомологичны структуре Ca^{++} -связывающего белка кальмодулина и тропонина. Кроме того, молекулы интегринов способны связывать двухвалентные катионы, содержат много цистеина, который важен для процессов связывания. Регуляция интегринов эндотелия сосудов осуществляется фосфорилированием. При активации процессов фосфорилирования, т. е. при достаточном энергообеспечении клетки, реакции адгезии уменьшаются.

Стимуляция синтеза интегринов происходит при воспалении и может быть длительной (часы и дни) или быстрой (минуты), что осуществляется двумя разными механизмами.

Рецепторы интегринов в нормально циркулирующем лейкоците неактивны. При активации лейкоцита рецепторы интегринов трансформируются в активное состояние.

Рассматривают три типа интегринов, активно участвующих во взаимодействии лейкоцита и иммуноглобулинов ЭК.

1. β_1 -интегрины представляют собой клеточные рецепторы для внеклеточных белков, таких как фибронектин, вбронектин, коллаген, ламинин. Интегрин этой группы, включенный в лимфоцит, моноцит, эозинофил, базофил, вызывает адгезию через активированные цитокины.

2. β_2 -интегрины имеют свои особенности в структуре, чувствительны к протеолизу, способны к экспрессии. В частности, экспрессия увеличивается такими агонистами, как форболовый эфир, С5а, TNF и т. д. В этом процессе участвуют фибриноген и фактор X.

3. $\alpha_4\beta_1$ -интегрин является рецептором для таких белков, как фибронектин, тромбоспондин и белка внутренней мембраны бактерий — инвазина.

Лейкоциты имеют также три типа интегринов, гетеродимеры которых построены из нековалентно связанных субъединиц. В свою очередь субъединицы интегринов взаимодействуют клетка-клетка или клетка-субстрат. Макрофаги и нейтрофилы экспрессируют интегрины. У пациентов с недостаточностью интегринов в нейтрофилах не происходит их слипания с эндотелием, и эти пациенты предрасположены к хроническим инфекциям. Рецепторами для интегринов служат другие АМ. Изучение взаимодействия нейтрофилов с различными вазоактивными веществами показало, что адгезивность увеличивается при действии очень широкого спектра веществ, среди которых необходимо отметить лейкотриены, факторы тромбоза, комплементарные факторы, такие как С5а, бактериальный липополисахарид и некоторые цитокины, например ИЛ-8. Ингибирование адгезивности может быть достигнуто антителами к интегрину. АМ могут быть не только в связанной с мембраной форме. В циркулирующей крови содержатся растворимые изоформы, которые увеличиваются количественно либо вследствие увеличения экспрессии белка, например, после стимуляции цитокинами, либо вследствие протеолитического отщепления, которое ведет к повреждению эндотелия. Так, Р-селектин очень быстро экспрессируется активированными тромбоцитами при воспалении, а тромбин, гистамин и свободные радикалы производят мобилизацию АМ в течение минут. Растворимые формы АМ являются биологически активными веществами. Например, растворимая форма ЕLАМ-1 избирательно связывается с клетками, у которых имеется на поверхности аналогичные молекулы. Растворимая форма ЕLАМ-1 регулирует функцию нейтрофила через увеличение взаимодействия нейтрофила с эндотелием. Кроме того, она способна связывать антиген с лимфоцитом, действовать как регулятор клеточной адгезии, активируя противоположный процесс — деадгезию. Так, растворимая форма ICАМ-1 может конкурировать с мембраносвязанной формой за лейкоцитарную АМ, предотвращая повреждение ткани. Растворимая GMP-140 может ингибировать адгезию нейтрофилов к эндотелию, блокируя вызванную TNF активацию интегринового комплекса. Иначе говоря, для растворимых молекул адгезии ICАМ-1 и GMP-140 доказаны механизмы, с помощью которых они оказывают противовоспалительное действие.

Физиологическая роль АМ

Одной из наиболее изученных функций АМ являются стабилизирующие эффекты межклеточной адгезии в организации структур организма в раннем эмбриогенезе. В процессе развития клет-

ки движутся, пролиферируют и приходят в контакт друг с другом. После экспрессии белки двигаются по определенным молекулярным адресам и остаются на своих местах, в соответствующих компартментах, за счет селективного слипания с другими клетками. Такое формирование структуры обеспечивается клеточной адгезией семейством кальций-зависимых кадгеринов. В отличие от кадгеринов интегрины опосредуют присоединение клеток к компонентам внеклеточного матрикса. Такое взаимодействие клеток выполняет важную роль в процессе гастрюляции.

Нормальный гемопоэз регулируется сложной последовательностью реакций внутриклеточной передачи сигнала, в которой роль вторичного посредника осуществляет фосфатидил-инозитол-глицерин-фосфат (PIG) с активацией фосфолипазы и участием таких молекул адгезии, как кластеры дифференциации (CD). В процессе гемопоэза принимают участие не только CD4 и CD8, но и семейство клеток антигена функционирования лейкоцитов (LFA).

Участие молекул адгезии в системе передачи внутриклеточных и межклеточных сигналов или, другими словами, в системе трансдукции происходит с участием β -катенина. Этот белок является центральным регуляторным компонентом адгезионного комплекса, способным взаимодействовать с белками различных внутриклеточных систем. Генерируя внутриклеточные сигналы, АМ изменяют поведение клеток.

Отдельным важным аспектом функций АМ является защитная функция связывания паразитов (малярийный плазмодий, хламидии, реновирусы). Интенсивно исследуются АМ при канцерогенезе и гломерулонефрите.

Каскад адгезии при воспалении

Одним из определяющих факторов процесса адгезии при критических состояниях является изменение характеристик кровотока. Измерению сил адгезии в динах на квадратный сантиметр поверхности сосудов посвящено значительное количество исследований, так как эти биофизические параметры определяют миграцию лейкоцита к месту воспаления. Миграция лейкоцита из кровотока в ткань происходит поэтапно. Первый этап — rolling, вызывается множественными взаимодействиями между рецепторами селектинов и углеводными структурами. Второй этап — процесс активации адгезии зависит от интегринов и Ig-подобных белков. Третий этап — миграция лейкоцита, в которой, кроме упомянутых молекул адгезии, активно участвует тромбоцитарная — PECАМ-1. На каждом этапе составляющие процесса различны. Адгезия одинаково происходит при взаимодействии между селективным мембраны нейтрофила и сульфатированным

гликопротеином эндотелия и между эндотелиальным селектином и сиалил-Lewis олигосахаридами нейтрофила. В начале процесса нейтрофил кружится, замедляет движение, но не останавливается. Начальное взаимодействие между селектином и углеводом происходит вследствие высокого сродства между лейкоцитарным интегрином и эндотелиальной АМ. Фактор, активирующий тромбоциты из эндотелиальных клеток, может оказывать действие на нейтрофилы, потенцируя их адгезию к эндотелию. В этом процессе участвуют такие молекулы, как фибронектин, фибрин и фрагменты комплемента. Существуют и другие пути адгезии.

АМ у больных в критических состояниях

Анализируя литературу, посвященную роли АМ в воспалительном процессе, необходимо отметить два направления в исследованиях. Первое — количественное определение АМ в плазме крови больных в критических состояниях, как показателей процесса воспаления, как показателей ПОН и ее прогноза, второе — антиадгезионная терапия.

Действительно, ряд авторов отмечают увеличение АМ в крови пациентов с сепсисом, а в эксперименте на модели повреждения легкого эндотоксином наблюдали появление ICAM-1 в результате экспрессии этой молекулы альвеолярными клетками I и II типа. Липополисахарид вызывает экспрессию ICAM-1 только в альвеолярных клетках II типа.

Концентрация АМ в плазме крови может служить показателем исхода критического состояния. Так, концентрация ICAM-1 у пациентов с сепсисом, которые погибли, составила 1793 ± 1026 нг/мл, а у выживших — 786 ± 454 нг/мл. Авторы считают, что концентрация ICAM-1 выше 1000 нг/мл свидетельствует о высокой опасности летального исхода.

Результаты, полученные другими исследователями, также позволяют сделать вывод о том, что концентрация ICAM-1 при септическом шоке является прогностическим показателем. Так, у 47 пациентов отделения интенсивной терапии с септическим шоком определяли в плазме крови каждые 8 ч ICAM-1, ELAM-1, ИЛ-6, ИЛ-8, лактат, креатининазу и тропонин. Результаты позволили сделать вывод о том, что ICAM-1 является патогенетическим фактором повреждения эндотелия вследствие прямой цитотоксичности.

Необходимо отметить, что в исследованиях других ученых показателями прогноза ПОН могут быть и другие факторы, например эндотелиальный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, фактор 4 тромбоцитов. Однако интерпретация данных авторов различна. Так, проводили

сравнительный анализ концентрации растворимых АМ в плазме крови в 3 группах больных: с септическим шоком, тяжелым сепсисом и травматическим геморрагическим шоком. Определенные АМ выполняли в первые 3 дня критического состояния. В 1-й день уровни E-селектина, P-селектина, ICAM и VCAM были значительно повышены у пациентов с септическим шоком, в то время как у пациентов с травмой была повышена только концентрация P-селектина. У пациентов с тяжелым сепсисом на ранней стадии критического состояния отмечена повышенная концентрация только последних двух видов АМ. Контролем служили данные, полученные у 15 здоровых доноров. На 3-й день повышенное содержание АМ у больных с септическим шоком сохранялось, при этом значительно увеличивалось содержание фактора некроза опухоли, который является индуктором экспрессии АМ *de novo*. Поскольку тяжесть состояния у больных всех групп, определяемая по шкале APACHE-II, составила 38, 38 и 35 баллов, т.е. была одинаковой, авторы сделали вывод, что активация АМ различна у больных трёх клинических групп и не отражает активированное состояние клеток эндотелия.

В исследованиях других авторов, при сравнении 2 групп больных — с сепсисом и травмой — тяжесть состояния по шкале APACHE II была значительно легче — 12,9 и 10,0 баллов, соответственно. Результаты изменений концентрации АМ в плазме крови показали различия в активации эндотелия двух групп больных, хотя респираторный дистресс-синдром был у 26% больных с сепсисом и у 25% больных с травмой.

Антиадгезионная терапия

Естественно, что исследование АМ направлено на совершенствование терапии критических состояний. Использование моноклональных антител (MoAbs), которые распознают лейкоцитарные интегрины или селектины и их лиганды показало, что введение антител против β -цепей семейства интегринов может значительно уменьшить ретенцию нейтрофилов в коже и кишечнике. Относительно легочной ткани имеются спорные данные, хотя показано, что антитела к β -интегринам значительно уменьшают аккумуляцию нейтрофилов в легочной ткани при остром повреждении легких.

За последние несколько лет опубликован ряд сообщений, описывающих системное введение моноклональных антител для ингибирования адгезии лейкоцитов к эндотелию на экспериментальных моделях активации воспалительной или иммунной реакции. Исследователи фокусируют внимание на антиадгезионной терапии, направленной непосредственно на белки адгезии эндоте-

лия и белки адгезии лейкоцитов. При трансплантации, хронических воспалительных заболеваний (ревматоидный артрит, болезни демиелинизации) доминирующую роль играют моноклональные лейкоциты.

В большинстве исследований применяли МоAbs для блокирования адгезии лейкоцитов к эндотелию. Применение МоAbs против ICAM-1, PECAM-1, P-селектина, L-селектина, E-селектина на экспериментальной модели ишемии/реперфузии показало уменьшение неврологического дефицита, нейтрофильной инфильтрации, легочных геморрагий, предотвращение реакции Шварцмана и т. д.

Однако есть и другие способы антиадгезионной терапии. Так, соединение молекул L-селектина с Ig ингибировало аккумуляцию нейтрофилов при экспериментальном перитоните. Соединение Sle с олигосахаридом ингибировало факторы яда кобры и, таким образом, предотвращало острое повреждение легкого.

Кроме вышесказанного, необходимо учесть, что эндотелиальная клетка может продуцировать вещества, которые ингибируют адгезию нейтрофила. Это простагландин G^2 , важный дериват эндотелиальной арахидоновой кислоты, ингибитор адгезии. ЭК содержат также ферментную систему, образующую аденозин, который является ингибитором ряда функций нейтрофила. Исследования на нейтрофилах здоровых людей показали, что такие инотропы, как допамин и допексамин, ингибируют экспрессию селектинов.

Одно из важных направлений антиадгезионной терапии — защита ЭК сосудов при инфузионной терапии.

В работе J. Boldt и соавт (1996) определяли содержание АМ в плазме крови больных с вторичным сепсисом при использовании различных инфузионных сред. Сравнивали результаты исследования трёх рандомизированных групп больных после обширных хирургических вмешательств. Больные 1-й группы получали низкомолекулярный 10% раствор

гидроксиэтилкрахмала (HES). Пациентам 2-й группы вводили 20% раствор человеческого альбумина, 3-й группы — пентоксифиллин, 1–4 мг/кг в час внутривенно. Исходной величиной содержания АМ служила концентрация, которую определяли при поступлении в отделение реанимации. Концентрации ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1 были значительно повышены у больных всех групп. При лечении динамика изменений АМ была различной в зависимости от используемых инфузионных сред. У больных 1 группы, которым вводили HES, при оценке тяжести состояния по шкале APACHE-II наблюдали уменьшение суммы баллов с 24 при поступлении до 17 — в конце исследования. Только у больных этой группы концентрация АМ в плазме либо снижалась, либо оставалась без изменений. Авторы заключают, что сепсис сопровождается значительным увеличением концентрации АМ, отражая активацию или повреждение эндотелия сосудов. Длительная инфузионная терапия HES эту повышенную концентрацию не увеличивала или даже снижала, в то время как у больных при других вариантах инфузионной терапии концентрация АМ продолжала увеличиваться.

Наконец, нельзя не отметить высказывания итальянских учёных, которые полагают, что они установили новые молекулярные механизмы, за счет которых компоненты средиземноморской диеты могут предотвращать воспалительный процесс. Антиоксиданты — полифенолы, содержащиеся в оливковом масле и красном вине, ингибируют экспрессию молекул эндотелиальной адгезии. Три полифенола — олеуропеин, гидрокситиразол и резвератрол — достоверно подавляли экспрессию молекул адгезии VCAM-1. Механизм действия заключается в подавлении транскрипции VCAM-1 через ядерный фактор κB и протеин активатор-1.

Все сказанное выше позволяет сделать вывод, что процесс адгезии является своеобразной прелюдией системного воспалительного ответа, развитие которого ведет к полиорганной недостаточности.

Литература

1. *Вашурина Т. В., Сергеева Т. В.* Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита // Нефрология и диализ. — 2002. — Т. 4, №3. — С. 1–20.
2. *Молчанова Л. В., Мороз В. В.* Молекулярные аспекты полиорганной недостаточности: молекулы адгезии (обзор литературы) // Новости науки и техники. Серия Медицина. Выпуск Реаниматология и интенсивная терапия / ВИНТИ РАН. — 1999. — № 2. — С. 10–17.
3. *Boldt J., Muller M., Heesen M. et al.* Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulated soluble adhesion molecules in critically ill patients // Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 24, № 3. — P. 385–391.
4. *Carlos T. M., Harlan J. M.* Leukocyte-endothelial adhesion molecules // Blood. — 1994. — Vol. 84, №7. — P. 2068–2101.
5. *Downey G. P., Fialkow L., Fukushima T.* Initial interaction of leukocytes within the microvasculature: deformability, adhesion and transmigration // New Horizons: Sci. and Pract. Acute Med. — 1995. — Vol. 3, № 2. — P. 219–228.
6. *Leone M., Boutiere B., Camoin-Jau L. et al.* Systemic endothelial activation is greater in septic than in traumatic-hemorrhagic shock but does not correlate with endothelial activation in skin biopsies // Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 30, № 4. — P. 808–814.
7. *Lin E., Calvano S. E., Lowry S. F.* Selectin neutralization: Does it make biological sense? // Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 27, № 8. — P. 2050–2053.
8. *Maman M., Sooranna S. R., Nel M. R., Soni N.* Dopamine and dopedamine inhibit lipopolysaccharide-induced P-selectin expression in isolated neutrophils // Intens. Care Med. — 1998. — Vol. 24, Suppl. 1. — S 20.
9. *Moss M., Gillespie V. K., Ackerson L. et al.* Endothelial cell activity varies in patients at risk for the adult respiratory distress syndrom // Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 24, № 11. — P. 1782–1786.

Поступила 06.09.04