

БИОМАРКЕРЫ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ

Е. В. Григорьев¹, Ю. А. Чурляев², А. С. Разумов¹

¹ ГОУВПО «Кемеровская государственная медицинская академия Росздрав»,
² Филиал ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Новокузнецк

Biomarkers of Acute Lung Lesion

Ye. V. Grigoryev¹, Yu. A. Churlyayev², A. S. Razumov¹

¹ Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo,
² Research Institute of General Reanimatology, Novokuznetsk

Проведен анализ литературных данных по вопросу диагностической значимости биологических маркеров острого повреждения легких в критических состояниях. Показано, что исследование диагностической и прогностической значимости биологических маркеров острого повреждения легких является перспективным направлением в разделе критических состояний. Наибольшей эффективностью биологические маркеры ОПЛ будут обладать при оценке: развития острого повреждения легких на доклиническом этапе, дифференциации экссудативной и пролиферативной стадий ОПЛ/ОРДС, показаний к респираторной поддержке. Биологические маркеры ОПЛ способны предсказать развитие вентилятор-индуцированного повреждения легких. Наибольшей диагностической и прогностической значимостью, вероятно, будет обладать анализ экспрессии генов, исследование массива последовательности нуклеотидов ДНК в клетках с целью определения предрасположенности к синтезу цитокинов и межклеточных сигнальных молекул. *Ключевые слова:* острое повреждение легких, диагностика, биологические маркеры.

The paper analyzes the data available in the literature on the diagnostic value of biological markers of acute lung lesion (ALL) in critical conditions. The study of the diagnostic and prognostic values of biological markers of ALL is shown to be a promising line in the section of critical conditions. The biological markers of ALL will have the highest effectiveness in evaluating the development of ALL at the preclinical stage, in differentiating the exudative and proliferative stages of ALL/acute respiratory distress syndrome, and defining indications for respiratory support. The biological markers of ALL are capable to predict the development of ventilator-induced lung lesion. The analysis of gene expression and the study of an array of DNA nucleotide sequence in the cells are of the greatest diagnostic and prognostic value in determining the predisposition of cytokines and intercellular signal molecules to synthesis. *Key words:* acute lung injury, diagnosis, biological markers.

Острое повреждение легких (ОПЛ) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) являются практически обязательными компонентами синдрома полиорганной недостаточности у больных в критических состояниях [1, 2]. Структурное повреждение альвеолы развивается в течение часов и суток после окончания действия первичного повреждающего фактора. Анализ существующей ситуации позволяет предположить, что частота развития ОПЛ/ОРДС будет увеличиваться вследствие учащения случаев тяжелого сепсиса и септического шока, внедрения новых технологий протезирования органов, развития трансплантологии. Биохимические маркеры, специфичные для повреждения определенных органов, являются вполне реальными и эффективными показателями, способными предсказать развитие органной недостаточности, определить тяжесть повреждения и оценить эффективность интенсивных терапевтических мероприятий по коррекции нарушенной функции [3–5]. На данный момент острое повреждение легких устанавливают на ос-

новании ряда клинических, лабораторных и инструментальных данных (определение факторов риска развития ОПЛ/ОРДС, шкала J. Mugaу, компьютерная томография, оценка легочного вено-артериального шунта, спирография и т. д.). Однако такой подход не удовлетворяет тем, что исследуются группы, гетерогенные по своему нозологическому составу. Кроме того, оценка тяжести и прогноз возможен при уже развившемся остром повреждении легких, то есть на стадии патофизиологических изменений, а не биохимических и иммунохимических явлений. Индексы артериальной гипоксемии, предложенные многими авторами, не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью в качестве предикторов неблагоприятного исхода у больных с ОПЛ/ОРДС.

При рассмотрении диагностических критериев определены основные мишени действия повреждающих факторов развития ОПЛ/ОРДС: компоненты альвеоло-капиллярной мембраны, легочный интерстиций, клетки локальной иммунной защиты

и факторы системы гемостаза. При этом наблюдается как изменение их количественных характеристик, так и нарушение фенотипа клеток [2].

ОПЛ/ОРДС определяется как компонент полиорганной недостаточности [6]. Серьезным достижением является раскрытие механизмов влияния системной воспалительной реакции и медиаторов на развитие острого повреждения легких, а также эффекта декомпарментализации медиаторов ОПЛ с развитием СПОН. Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) является одним из вариантов получения необходимой информации для исследования материала из поврежденных легких (или из поврежденного легкого при одностороннем ОПЛ/ОРДС) [7–9]. Однако авторами указывается на возможность активации нейтрофилов в процессе проведения БАЛ, их транслокации в альвеолы легких, в которых проводился БАЛ с последующим выбросом провоспалительных цитокинов как локально, так и в системный кровоток. Вероятным объяснением является контаминация эндотоксином в процессе БАЛ дистальных дыхательных путей с активацией локальной воспалительной реакции. Интересно это сообщение также и тем фактом, что после контаминации легких здоровых добровольцев эндотоксином спустя несколько минут отмечали увеличение концентрации цитокинов (интерлейкины 2, 8, фактор некроза опухолей) как в лаважной жидкости, так и в системном кровотоке. Этот феномен может служить доказательством эффекта «декомпарментализации» медиаторов системного воспаления из локального кровотока в системный (не только ОПЛ, но и системный эффект медиаторов ССВО при абдоминальном сепсисе, тяжелой ЧМТ, стерильном и инфицированном панкреонекрозе) [10, 11].

Измерение растворимых фракций белков в плазме, отечной жидкости и бронхоальвеолярном лаваже способно отразить биохимические процессы инициации ОПЛ. Однако характеристика белкового спектра *in vitro* может существенно отличаться от компонентов белковых молекул *in vivo*, что снижает прогностическую значимость данных маркеров. Кроме того, концентрация данных представителей в лаважной жидкости столь мала, что их верификация может быть значительно затруднена. Исследование структуры антигенов цитокинового профиля не коррелирует с их биологической активностью. Так, при исследовании ТНФ и интерлейкина 1-бета у больных с острым повреждением легких в содержимом дистальных дыхательных путей биологически более активным оказался последний [12, 13].

Легочный эпителий является важнейшим компонентом в патогенезе и разрешении ОПЛ/ОРДС. Этот факт подчеркивается исследованиями функций синтеза сурфактанта альвеолоцитами второго порядка и участия в движении во-

ды и электролитов при развитии отека легких. Дезинтеграция альвеоло-капиллярной мембраны — основная причина увеличения проницаемости и неконтролируемого движения белковых молекул с нарушением механики легких и инактивацией сурфактанта. На данный момент остается неясным факт нарушения межклеточных связей между альвеолоцитами II порядка путем изменения межклеточных сигналов, которые, в свою очередь, изменяют (активируют или дифференцируют) экспрессию генов для восстановления качества альвеоло-капиллярной мембраны. В частности, остается неясным вероятная диагностическая значимость определения цитокиновой продукции альвеолоцитами в ответ на разнообразные стимулы (такие как ЛПС, факторы роста или фактор некроза опухолей).

Значительно внимание уделяется процессам транспорта белков, воды и электролитов из просвета альвеол и дистальных бронхиол в плане диагностики начала ОПЛ/ОРДС и/или их регресса. С этой целью использовалась модифицированная методика исследования жидкости, взятой из дистальных дыхательных путей у интубированных пациентов с дальнейшим исследованием содержания белка в отечной жидкости для расчета альвеоло-капиллярного клиренса. Показано, что при увеличении содержания белка в лаважной жидкости прогрессивно увеличивалась летальность в группе больных с ОПЛ. При проведении браш-биопсии был показан (при проведении иммуногистохимических исследований) факт влияния на клиренс воды, электролитов и белка поврежденных ферментов типа натрий-калий-АТФазы и альвеолоцитарные натриевые каналы [14–17].

Эпителиоциты легких являются клетками первого ряда, отвечающими и принимающими факторы агрессии. Клетки эпителия, наряду с альвеолоцитами, потенцируют проницаемость альвеоло-капиллярной мембраны и возможность восстановления после развития ОПЛ/ОРДС. В связи с отмеченной гетерогенностью капиллярной стенки перспективным является определение так называемых функциональных «пейс-мейкерных» эпителиоцитов как компонентов стенки легочного капилляра. Эти клетки являются инициаторами движения кальция через полупроницаемую мембрану внутриклеточно, в связи с чем данные эпителиоциты могут инициировать увеличенную проницаемость капилляров. Более того, через механизмы межклеточного взаимодействия, поврежденные альвеолоциты влияют на интактные, вызывая каскад повреждения капиллярной стенки. Вероятным дополнительным фактором повреждения является экспрессия генов, модулируемая кальций-зависимым повреждением эндотелиоцитов, цитокиновой продукцией и влиянием вышеназванных механизмов на альвеолоциты I и II порядка [19].

Рабочая группа из Национального Института по изучению легких, сердца и крови (National Heart, Lung and Blood Institute) определила перспективные направления в плане изучения факторов повреждения альвеоло-капиллярной мембраны при острых состояниях, в том числе и при ОПЛ/ОРДС и вентилятор-индуцированном повреждении легких. Предложены: исследования белков, ответственных за репарацию «плотных» контактов между альвеолоцитами I и II порядка; исследование диагностической значимости состояния водных каналов (аквапоринов); определение механизмов движения макромолекул через альвеоло-капиллярную мембрану.

Проведены клинико-экспериментальные исследования по определению концентрации белка плазматической апикальной мембраны альвеолоцитов первого типа в бронхо-альвеолярной лаважной жидкости. С учетом того факта, что структурно-морфологической характеристикой ОПЛ является повреждение апикальной мембраны альвеолоцитов и проникновение специфических внутриклеточных маркеров в просвет альвеолы, обнаружилась возможность оценки тяжести ОПЛ по предложенным диагностическим критериям. У больных с ОПЛ отмечалось достоверное увеличение белка в лаважной жидкости, прямо пропорциональное тяжести ОПЛ и активности процессов репарации [20, 21].

Следующим фактором, рассматриваемым в плане диагностики ОПЛ/ОРДС, является определение маркеров апоптоза, некроза и клеточной пролиферации и фиброзирование ткани легких и альвеоло-капиллярной мембраны. Предполагается, что описанные процессы (апоптоз и некроз, с одной стороны, пролиферация и фиброз — с другой) могут быть основными в прогрессировании или репарации при остром процессе в легких. Целесообразными будут методы, определяющие развитие апоптоза и некроза в эндотелии капилляров и эпителии альвеол, влияние апоптоза на индукцию фибропролиферативных процессов в альвеолах как основных в регрессе клинико-морфологических проявлений ОПЛ/ОРДС. Вероятными методами в данной ситуации будут: оценка путей передачи сигналов клеткам, отвечающим за апоптоз; оценка экспрессии генов и синтеза белков, оценка функционального ответа легочных фибробластов и мезенхимальных клеток [25–27].

Весьма важными в процессе диагностики и прогноза ОПЛ/ОРДС являются способы диагностики вентилятор-индуцированного повреждения легких. В генезе данного феномена реализуется преобразование механического воздействия на легкие (баротравма, волюмотравма и флоутравма) через экспрессию генов апоптоза эпителия и эндотелия, что, в конечном итоге, приводит к ухудшению течения ОПЛ/ОРДС. Таким образом, прово-

димая механическая вентиляция может существенно ухудшить течение первичного повреждения легких. Существует предположение о факте увеличенной локальной продукции провоспалительных цитокинов вследствие перерастяжения и гиперинфляции легочной ткани. Более того, локально продуцируемые цитокины способны элиминироваться в системный кровоток с развитием системных эффектов. Этот факт способен объяснить существенно большую частоту развития СПОН у больных с ОПЛ при агрессивных режимах вентиляции (режимы с высоким пиковым давлением и высоким объемом вдоха). Следовательно, это оправдывает использованием концепции «протективной вентиляции» как способа профилактики ятрогенного повреждения и СПОН [34–37].

Проводилось исследование маркеров апоптоза у пациентов с высокой степенью риска развития ОПЛ/ОРДС. Оценить растворимые лиганды Fas возможно с использованием иммунохимического иммуноферментного анализа. С этой целью проведен БАЛ с последующим исследованием концентрации растворимых Fas-лигандов и оценкой индукции апоптоза эпителиоцитов дистальных бронхиол (исследовалась клеточная культура здоровых людей). Показано, что лаважная жидкость усиливает апоптоз здоровых альвеолоцитов, причем максимально этот процесс происходит в начале острого повреждения легких. Доказано, что данный факт может рассматриваться как прогностический маркер развития ОПЛ при наличии факторов риска. В качестве вероятных маркеров апоптоза рассматриваются митохондриальный цитохром C, каспаза 9 и др. В этом же исследовании определено, что диагностическая значимость оценки апоптоза проксимального эпителия превосходит таковую для дистального. Данный факт может значительно облегчить процесс диагностики и взятия биопсии. В качестве индуктора апоптоза может выступать и компонент бактериальной стенки (липополисахарид). По параллельному пути возможна индукция апоптоза (независимо от Fas) через Fas-ассоциированный белок «клеточной смерти», который индуцируется ЛПС через CD14. Данный факт исследован пока только в эксперименте [45].

Определена роль взаимоотношений между клетками иммунной системы (нейтрофилы, моноциты, макрофаги, натуральные киллеры и т. д.) и клеточными факторами системы гемостаза. Весьма вероятным в плане прогноза может быть оценка их взаимоотношения, а также выяснение причин развития дисрегуляции иммунитета и гемостаза. Четко доказано, что прогрессирование ОПЛ/ОРДС возможно не только вследствие повреждения эндотелиоцитов и альвеолоцитов, но и за счет дисфунк-

ции иммунокомпетентных клеток локально в легочном кровотоке. Перспективным является оценка вероятного отношения лейкоцитов и тромбоцитов с пока неопознанными поверхностными рецепторами, а также влияние подобного типа взаимодействия на экспрессию генов апоптоза.

Маркеры эндотелиального повреждения, подобные фактору Виллебранда, обладают диагностической и прогностической значимостью в плане развития ОПЛ и его течения. Более эффективными вариантами диагностики являются компоненты, описывающие взаимоотношения эндотелия, активации нейтрофилов и прокоагулянтного звена системы гемостаза [43–45].

Известно, что ранняя диагностика несоответствия между характером фибрин-образования и лизиса фибрина, оценки внутрисосудистого свертывания в локальном легочном кровотоке, обладает достаточной прогностической и диагностической ценностью. Так, использование рекомбинантного протеина С позволяет разорвать порочный круг между патологическим свертыванием и усиленным воспалительным ответом, в конечном итоге улучшая ситуацию с ОПЛ.

Оценка роли рецепторов, ответственных за связь молекулярных лигандов (таких как липополисахарид бактериальной стенки и другие микробные факторы при сепсисе) локально в кровотоке легких или на поверхности эндотелия, также является вероятным способом оценки сепсис-индуцированного ОПЛ. Локализованные в мембране клетки рецепторы реализуют свои эффекты через активацию каскада ядерного фактора каппа, транскрипцию и индукцию генов, ответственных за синтез цитокинов, первичным среди которых является ФНО-альфа.

Одним из компонентов патогенеза ОПЛ является повреждение мембран клеток активными радикалами кислорода и азота. Клинических данных для исследования недостаточно, однако предлагаются следующие варианты: определение перекиси водорода в выдыхаемом воздухе, продуктов окисления линолевой кислоты в сыворотке крови, оценка липофусцина в сыворотке крови, исследование окислительной активности модифицированных белков, сывороточный и лаважный уровень основных антиоксидантов. Более эффективным и чувствительным оказалось исследование нитратов и нитритов в лаважной жидкости и при иммуногистохимическом исследовании браш-биоптатов [46].

Генетические исследования с использованием методов создания массива, определяющего последовательность нуклеотидов в ДНК, выходят на первый план как в фундаментальной медицине, так и в теории, и практике критических состояний. Способ создания массивов с последующим

анализом последовательности нуклеотидов может быть использован и в изолированной клетке, и в патологически измененной ткани органа (в том числе, и в ткани легкого). Значительно усиливает эффективность данных исследований применение полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени. Методы функционального анализа генома способны ответить на вопросы, связанные с изменением и нарушением фенотипа так называемых ключевых клеток при ОПЛ/ОРДС. Так, механизмы повреждения эндотелия сосудов легких и альвеолоцитов при ОПЛ реализуются за счет выброса свободных радикалов или специфических внутриклеточных ферментов полиморфноядерных нейтрофилов, усиленной агрегации и адгезии нейтрофилов, моноцитов и тромбоцитов, однако не ясным остается путь активации данного каскада через измененную экспрессию и транскрипцию новых генов, а также путь синтеза новых регуляторных белков. Вероятно, расшифровка данных механизмов позволит определить процесс инициации ОПЛ и системных эффектов данного синдрома. Новые технологии должны определить роль каждого регуляторного белка в изолированных клетках или в ткани организма, развитие посттрансляционных изменений и межмолекулярные взаимоотношения белков, определяющих реализацию фенотипа клетки [59, 60].

Предлагается идентифицировать экспрессию генов путем изучения массива олигонуклеотидов в экспериментальных работах по оценке вентилятор-ассоциированного повреждения легких. Подобная идентификация в последующем позволит более точно определить участие генотипа в развитии острого повреждения легких [61–63].

Проведенные исследования по определению «генов-кандидатов», ответственных за синтез ряда медиаторов (интерлейкин 6, фактор-ингибитор миграции макрофагов), определили наличие генов, по факту экспрессии которых можно судить о вероятности развития ОПЛ (гены антагониста рецептора интерлейкина 1, пре-В-лимфоцитарного колониестимулирующего фактора, аквапорина-1). В этом же исследовании обнаружены гены, кодирующие дискоординацию процессов гемостаза и системного воспаления при вентилятор-индуцированном повреждении легких. Для исследования использовались браш-биопсии ткани легкого и исследование лаважной жидкости, полученной при проведении БАЛ. Достоверно определено, что экспрессия гена, кодирующего синтез пре-В-лимфоцитарного колониестимулирующего фактора, наблюдается у больных с ОПЛ. Данные были подтверждены полимеразно-цепной реакцией в режиме реального времени и иммуногистохимическими исследованиями, показавшими увеличение синтеза данного белка с ростом его содержания в лаважной жидкости [64, 65].

Основной целью генетического исследования больных с ОПЛ/ОРДС является объяснение того факта, что не все пациенты в критических состояниях (травма, сепсис) имеют развернутую клинико-лабораторную картину острого повреждения легких, тогда как действие факторов риска примерно одинаково по своей силе и длительности. Вероятно, существует ряд генетических отличий между группами пациентов с развитием ОПЛ и без признаков этого синдрома. Диагностической и прогностической значимостью будут обладать те маркеры, которые позволят предсказать вероятность развития ОПЛ, вероятность перехода стадии повреждения структур альвеоло-капиллярной мембраны в стадию репарации и пролиферации, а также вероятность систематизации эффектов локально синтезированных цитокинов (то есть предсказать развитие, так называемой, декомпартментализации медиаторов системного воспалительного ответа). Существуют исследования популяционной статистики, изучающие большой объем выборки (большие семьи, архивные данные, истории близнецов) для определения генетических характеристик при бронхиальной астме, болезни Крона. К сожалению, необходимо констатировать, что данные методы неприменимы к больным с ОПЛ/ОРДС. Гетерогенность группы, спорадический характер наблюдений и отсутствие специфических маркеров ОПЛ делает подобные исследования в группах больных трудно выполнимыми [66].

Существуют доказательные исследования, что развитие сепсиса обусловлено генетическим полиморфизмом. Подобные изменения касаются генов, кодирующих провоспалительные цитокины (фактор некроза опухолей, интерлейкин 6), ангиотензин-конвертирующий фермент, рецепторы (растворимые рецепторы CD14). Перспективные исследования включают в себя: определение полиморфизма одиночных нуклеотидов и другие варианты человеческого генома, дальнейшие количественные определения отдельных локусов хромосом, анализ транскрипции и посттранскрипции, взаимодействия между белками, корреляции между генотипом и фенотипом, а

также проведение эпидемиологических исследований по изучению взаимодействия между генотипом и средой обитания в более однотипных популяциях [67].

Заключение

Таким образом, исследование диагностической и прогностической значимости биологических маркеров острого повреждения легких является перспективным направлением в разделе критических состояний.

Наибольшей эффективностью биологические маркеры ОПЛ будут обладать при оценке: развития острого повреждения легких на доклиническом этапе, дифференциации экссудативной и пролиферативной стадий ОПЛ/ОРДС, показаний к респираторной поддержке.

Биологические маркеры ОПЛ способны предсказать развитие вентилятор-индуцированного повреждения легких.

Ближайшей задачей исследователей данной проблемы является трансформация высокочувствительных тестов по верификации биологических маркеров ОПЛ в реально применимые в клинических условиях методы для оценки корреляции между биологическими и, вероятно, клиническими проявлениями ОПЛ.

Наибольшей диагностической и прогностической значимостью, вероятно, будут обладать: анализ экспрессии генов, исследование массива последовательности нуклеотидов ДНК в клетках с целью определения предрасположенности к синтезу цитокинов и межклеточных сигнальных молекул — генетический анализ.

Дополнительными могут быть представлены методы, позволяющие оценить: соотношение факторов системы гемостаза и медиаторов системного воспаления в кровотоке легких (ингибитор тканевого активатора плазминогена, С-реактивный белок, факторы роста, молекулы адгезии, растворимые рецепторы к цитокинам), маркеры повреждения эндотелия (антиген фактора Виллебранда, фибронектин, оксид азота) и альвеолярного эпителия, соотношение белкового спектра лаважной жидкости легких.

Литература

1. Ware L. B., Matthay M. A. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1334–1349.
2. Future research directions in acute lung injury (summary of a National Heart, Lung and Blood Institute Working Group). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1027–1035.
3. Parsons P. E. Mediators and mechanisms of acute lung injury. *Clin. Chest Med.* 2000; 21: 467–476.
4. Pitet J. -F., Mackersie R. C., Martin T. R. et al. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1187–1205.
5. Tomashevsky J. F. Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin. Chest Med.* 2000; 21: 435–466.
6. Khadaroo R. G., Marshall J. C. ARDS and the multiple organ dysfunction syndrome: common mechanisms of a common systemic process. *Crit. Care Clin.* 2002; 18: 127–141.
7. Mulligan M. S., Vaporciyan A. A., Warner R. L. et al. Compartmentalized roles for leukocytic adhesion molecules in lung inflammatory injury. *J. Immunol.* 1995; 154: 1350–1363.
8. Nelson S., Bagby G. J., Bainton B. G. et al. Compartmentalization of intra-alveolar and systemic lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor and the pulmonary inflammatory response. *J. Infect. Dis.* 1989; 159: 189–194.
9. Tutor J. D., Mason C. M., Dobard E. et al. Loss of compartmentalization of alveolar tumor necrosis factor after lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1107–1111.
10. Pugin J., Ricou B., Steinberg K. P. et al. Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role for interleukin-1 β . *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 153: 1850–1856.
11. Repine J. E., Beehler C. J. Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome: two interlocking perspectives. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 251–252.

12. Rolfe M. W., Kunkel S. L., Standiford T. J. et al. Pulmonary fibroblast expression of interleukin-8: a model for alveolar macrophage-derived cytokine networking. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1991; 5: 493–501.
13. Nelson M. E., Wald T. C., Bailey K. et al. Intrapulmonary cytokine accumulation following BAL and the role of endotoxin contamination. *Chest* 1999; 115: 151–157.
14. Meduri G. U., Kohler G., Headley S. et al. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS: persistent elevation over time predicts outcome. *Chest* 1995; 108: 1303–1314.
15. Suter P. M., Suter S., Girardin E. et al. High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon, and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock, or sepsis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 1016–1022.
16. Hyers T. M., Tricomi S. M., Dettenmeier P. A. et al. Tumor necrosis factor levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1991; 144: 268–271.
17. Geiser T., Atabani K., Jarreau P. H. et al. Pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury augments in vitro alveolar epithelial repair by an IL-1 beta-dependent mechanism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 2001: 1384–1388.
18. Kunst P. W. A., Vonk N. A., Raaijmakers E. et al. Electrical impedance tomography in the assessment of extravascular lung water in noncardiogenic Acute Respiratory Failure. *Chest* 1999; 116: 1695–1702.
19. Newman V., Gonzales R., Matthay V. A. et al. A novel alveolar type I cell – specific biochemical marker of human acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 990–995.
20. Ware L. B., Matthay M. A. Keratinocyte and hepatocyte growth factors in the lung: roles on lung development, inflammation and repair. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2002; 282: 924–940.
21. Gimbrone M. A., Nagel T., Topper J. N. Biochemical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 1809–1813.
22. Zimmerman G. A., McIntyre T. M., Prescott S. M. Adhesion and signaling in vascular cell-cell interactions. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 1699–1702.
23. Park W. Y., Goodman R. B., Steinberg K. P. et al. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1896–1903.
24. Granger D. N., Kubes P. The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion. *J. Leukoc. Biol.* 1994; 55: 662–675.
25. Topham M. K., Carveith H. J., McIntyre T. M. et al. Human endothelial cells regulate polymorphonuclear leukocyte degranulation. *FASEB J.* 1998; 12: 733–746.
26. Modur V., Zimmerman G. A., Prescott S. M. et al. Endothelial cell inflammatory responses to tumor necrosis factor alpha: ceramide-dependent and -independent mitogen-activated protein kinase cascades. *J. Biol. Chem.* 1996; 271: 13094–13102.
27. Gharib S. A., Liles W. C., Matute-Bello G. et al. Computational identification of key biological modules and transcription factors in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 653–658.
28. Ware L. B., Golden J. A., Finkbeiner W. E. et al. Alveolar epithelial fluid transport capacity in reperfusion lung injury after lung transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 980–988.
29. O'Brodoovich H. Pulmonary edema fluid movement within the lung. *A. J. P.* 2001; 281: 1324–1326.
30. Perkins G. D., Chatterjee S., McAuley D. et al. Role of nonbronchoscopic lavage for investigating alveolar inflammation and permeability in acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2006; 34(1): 57–64.
31. De Pasquale C. G., Arnolda L. F., Doyle I. R. et al. Prolonged alveolocapillary barrier damage after acute cardiogenic pulmonary edema. *Crit. Care Med.* 2003; 31(4): 1060–1067.
32. Lorant D. E., Zimmerman G. A., McIntyre T. M. et al. Platelet-activating factor mediates procoagulant activity on the surface of endothelial cells by promoting leukocyte adhesion. *Semin Cell Biol.* 1995; 6: 295–303.
33. Ware L. B., Elsner M. D., Thompson T. et al. Significance of von Willebrand factor in septic and nonseptic patients with acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 766–772.
34. Fu Z., Costello M. L., Tsukimoto K. et al. High lung volume increases stress failure in pulmonary capillaries. *J. Appl. Physiol.* 1992; 73: 123–133.
35. Trambly L., Valenza F., Ribeiro S. P. et al. Injurious ventilator strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 944–952.
36. Kuebler W. M., Ying X., Singh B. et al. Pressure is proinflammatory in lung venular capillaries. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 495–502.
37. Gerritsen M. E., Bloor C. M. Endothelial cell gene expression in response to injury. *FASEB J.* 1993; 7: 523–532.
38. Patel K. D., Zimmerman G. A., Prescott S. M. et al. Oxygen radicals induce human endothelial cells to express GMP-140 and bind neutrophils. *J. Cell Biol.* 1991; 112: 749–759.
39. Matute-Bello G., Liles W. C., Radella F. R. et al. Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1969–1977.
40. McElroy M. C., Pittet J. F., Hashimoto S. et al. A type I cell-specific protein is a biochemical marker of epithelial injury in a rat model of pneumonia. *Am. J. Physiol.* 1995; 268: 181.
41. Ye S. Q., Simon B. A., Maloney J. P. et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 361–370.
42. Gong M. N., Wei Z., Xu L. et al. Polymorphism in the Surfactant Protein-B Gene, Gender, and the Risk of Direct Pulmonary Injury and ARDS. *Chest* 2004; 125: 203–211.
43. Schultz M. J., Haitsma J. J., Zhang H. et al. Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (3): 871–877.
44. Rubin D. B., Wiener-Kronish J. P., Murray J. F. et al. Elevated von Willebrand factor antigen is an early plasma predictor of acute lung injury in nonpulmonary sepsis syndrome. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 474–480.
45. Prabhakaran P., Lorraine B. W., Kimbarly W. et al. Elevated levels of plasminogen activator-1 in pulmonary edema fluid are associated with mortality in acute lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2003; 285: 20–28.
46. Martin T., Hagimoto N., Nakamura M. et al. Apoptosis and epithelial injury of the lung. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 214–220.
47. Fink M. P. Role of reactive oxygen and nitrogen species in acute respiratory distress syndrome. *Curr. Opin. Crit. Care* 2002; 8: 6–11.
48. Zhu S., Ware L. B., Geiser T. et al. Increased levels on nitrate and surfactant protein A nitration in pulmonary edema fluid of patients with acute lung injury. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2001; 163: 166–172.
49. King L. S., Agre P. Aquaporins in the airways. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 24: 221–223.
50. Matthay M. A., Robriquet L., Fang X. Alveolar epithelium: role in lung fluid balance and acute lung injury. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 206–213.
51. Crandall E. D., Matthay M. A. Alveolar epithelial transport. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 162: 1021–1029.
52. Metha D., Bhattarayan J., Matthay M. et al. Integrated control of lung fluid balance. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004; 287: 1081–1090.
53. Verkman A. S., Matthay M., Song Y. Aquaporin water channels and lung physiology. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2000; 278: 867–879.
54. Neufeld G., Cohen T., Genrihovich S. Vascular growth factor and its receptors. *FASEB* 1999; 13: 9–22.
55. Bowler R. P., Beth D., Chan E. D. et al. Proteomic analysis of pulmonary edema fluid and plasma in patients with acute lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004; 286: 1095–1104.
56. Ricard J. -D., Dreyfuss D., Saumon G. Ventilator-induced injury. *Curr. Opin. Crit. Care* 2002; 8: 12–20.
57. Gajic O., Lee J., Doerr C. H. et al. Ventilator-induced cell wounding and repair in the intact lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167 (8): 1057–1063.
58. Campbell A., Folkesson H., Berthiaume Y. et al. Alveolar epithelial fluid clearance persists in the presence of right atrial hypertension in sheep. *J. Appl. Physiol.* 1999; 86 (1): 139–151.
59. Ma S. -F., Grigoryev D. N., Taylor A. D. et al. Bioinformatic identification of novel early stress response genes in rodent models of lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2005; 289: 468–477.
60. dos Santos C. C., Han B., Andrade C. F. et al. DNA microarray analysis of gene expression in alveolar epithelial cells in response to TNFalpha, LPS, and cyclic stretch. *Physiol Genomics* 2004; 19: 331–342.
61. Wispe J. R., Clark J. C., Warner B. B. et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibits expression of pulmonary surfactant protein. *J. Clin. Invest.* 1990; 86: 1954–1960.
62. Jeyaseelan S., Chu H. W., Young S. K. et al. Transcriptional profiling of lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Infect. Immun.* 2004; 72: 7247–7256.
63. Olman M. A., White K. E., Ware L. B. et al. Microarray analysis indicates that pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury mediates inflammation, mitogen gene expression, and fibroblast proliferation through bioactive interleukin-1. *Chest* 2002; 121: 69–70.
64. Copland I. B., Kavanagh B. P., Engelberts D. et al. Early changes in lung gene expression due to high tidal volume. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1051–1059.
65. Uhlir S., Ranieri M., Slutsky A. S. et al. Biotrauma hypothesis of ventilator-induced lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (2): 314–316.
66. Nonas S. A., Fimlan J. H., Gao L. et al. Functional genomic insight into acute lung injury. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 188–194.
67. Villar J. Genetics and the pathogenesis of adult respiratory distress syndrome. *Curr. Opin. Crit. Care* 2002; 8: 1–5.

Поступила 19. 05. 06