

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.24-001

**ПАТОГЕНЕЗ ТОКСИЧЕСКОГО ОСТРОГО
РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ВЗРОСЛЫХ**

Иванов М.Б.

*ООО «Научно-производственный центр Энзим», Россия, Санкт-Петербург,
e-mail: maybenivamp@gmail.com*

В статье обсуждается токсический отек легких – серьезное и опасное для жизни состояние, требующее понимания его развития. Повреждение клеток, образующих альвеолярно-капиллярную мембрану, инициирует острый респираторный дистресс-синдром, осложняющий клинические исходы. Несмотря на существующие исследования механизмов токсического отека легких, многие аспекты остаются недостаточно изученными, хотя они имеют решающее значение для понимания патологии. Такие факторы, как системные воспалительные изменения, дисфункция сердечной мышцы, проблемы с почками и нарушения в составе газов крови, значительно влияют на прогрессирование и прогноз состояния. Целью исследования стал анализ установленных механизмов формирования и исходов острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых. Методология исследования включала в себя обзор более 200 источников, с уделением особого внимания определенному набору ключевых слов для обеспечения релевантных выводов. Специализированные базы данных использовались для поиска дополнительных ресурсов, отслеживая события с 1980 по 2025 г. Полученные данные подробно описывают, как различные механизмы действия пульмонотоксикантов могут привести к повреждению тканей, воспалению и в итоге к острому респираторному дистресс-синдрому. Такие факторы, как «цитокиновый шторм» и другие иммунные реакции, играют значительную роль в усугублении повреждения. В исследовании выявляются фазы эндотелиальной дисфункции, начиная с начального повреждения, за которым следует генерализованное повреждение легких и прогрессирующее до полиорганной недостаточности. Это сложное взаимодействие повреждающих факторов приводит к серьезным проблемам со здоровьем, включая риск смерти. В конечном счете в статье подчеркивается, что отек легких от токсических агентов является многогранным состоянием, возникающим как в результате локализованных изменений легких, так и системных реакций, что указывает на то, что для понимания общего прогноза и исхода необходимо учитывать оба аспекта.

Ключевые слова: пульмонотоксиканты, токсический процесс, отек легких, системное воспаление, патогенез, острый респираторный дистресс-синдром взрослых

**PATHOGENESIS OF TOXIC ACUTE
RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN ADULTS**

Ivanov M.B.

*LLC “Scientific and Production Center Enzyme”, Russia, Saint Petersburg,
e-mail: maybenivamp@gmail.com*

The article discusses toxic pulmonary edema, a serious and life-threatening condition that requires understanding its development. Damage to the cells that form the alveolar-capillary membrane initiates acute respiratory distress syndrome, complicating clinical outcomes. Despite existing studies of the mechanisms of toxic pulmonary edema, many aspects remain poorly understood, although they are crucial for understanding the pathology. Factors such as systemic inflammatory changes, cardiac dysfunction, kidney problems, and blood gas abnormalities significantly affect the progression and prognosis of the condition. The aim of the study was to analyze the established mechanisms of formation and outcomes of acute respiratory distress syndrome in adults. The research methodology included a review of more than 200 sources, paying special attention to a specific set of keywords to ensure relevant findings. Specialized databases were used to search for additional resources, tracking events from 1980 to 2025. The findings detail how multiple mechanisms of action of pulmonary toxicants can lead to tissue injury, inflammation, and ultimately acute respiratory distress syndrome. Factors such as the cytokine storm and other immune responses play a significant role in exacerbating the injury. The study identifies phases of endothelial dysfunction, beginning with initial injury, followed by generalized lung damage, and progressing to multiple organ failure. This complex interplay of damaging factors leads to significant health problems, including the risk of death. Ultimately, the article highlights that pulmonary edema from toxic agents is a multifaceted condition resulting from both localized lung changes and systemic reactions, indicating that both aspects must be considered to understand the overall prognosis and outcome.

Keywords: pulmonary toxicants, toxic process, pulmonary edema, systemic inflammation, pathogenesis, acute respiratory distress syndrome in adults

Введение

Среди широкого спектра характерных форм проявлений действия пульмонотоксикантов особое место занимает тяжелое, жизнеугрожающее состояние – отек лег-

ких [1, с. 23–36; 2]. Отек легких, возникающий в результате воздействия пульмонотоксикантов, представляет собой серьезное и угрожающее жизни состояние, требующее комплексного понимания его

патогенеза. Одной из ключевых характеристик этого состояния является выход плазмы крови через альвеолярно-капиллярную мембрану в легкие, что приводит к накоплению отеочной жидкости и снижению газообмена [3–5].

Несмотря на то, что патогенезу токсического отека легких посвящено достаточное количество научных работ, однако многие аспекты патогенетических процессов остаются недостаточно освещенными, тем не менее они зачастую имеют определяющее значение в танатогенезе [1, с. 23–36]. Патогенетические механизмы токсического отека легких начинают формироваться с момента ирритации и альтерации клеток и клеточных структур, участвующих в образовании альвеолярно-капиллярной мембраны. При прогрессировании токсического процесса на органном уровне в формирование отека легких вовлекаются системные общебиологические процессы, в том числе дисциркуляторные расстройства, оксидативный стресс, местные и общие воспалительные и другие реакции, которые включаются в патогенез и усиливаются по мере его прогрессирования. Эта ситуация создает предпосылки для возникновения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), в значительной степени усложняя клиническое течение [6–8]. Значимое влияние на развитие патологического процесса, прогноз течения и исход оказывают подключающиеся к патогенезу нарушения в функционировании сердечной мышцы и регуляции сосудистого тонуса, почек и центральной нервной системы, возникающие и прогрессирующие расстройства гемодинамики, в первую очередь в большом круге кровообращения, вовлечение комплекса иммунных реакций и механизмов регуляции и поддержания гомеостаза, а также нарушения кислотно-основного и газового состава крови, количественные и качественные изменения ее клеточного состава и реологических свойств [1, с. 82–107; 8].

Цель исследования – раскрытие, развернутое описание и системный анализ доказанных в настоящее время патогенетических механизмов инициации, формирования, поддержания, прогрессирования и исходов острого токсического респираторного дистресс-синдрома взрослых.

Материалы и методы исследования

Методология поиска и анализа научной литературы в данном исследовании опиралась на опыт, предполагающий обработку более 200 источников. Исследовательский процесс начинался с определения четких

ключевых слов и исследовательской задачи, что позволило сфокусировать поиск и избежать «информационного шума». Следующим шагом стало использование специализированных научных баз данных, при этом активно использовали такие ресурсы, как PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary и Cyberleninka.ru.

Поиск в указанных базах данных осуществлялся по тщательно отобранным ключевым словам, их вариациям и комбинациям. Кроме того, с целью увеличения охвата поиска дополнительно использовались возможности поисковых публичных систем свободного доступа, таких как Google и Яндекс. Эти инструменты позволили выявить дополнительные источники, которые зачастую отсутствуют в специализированных базах данных, включая материалы конференций, препринты и публикации в менее известных, но тем не менее важных изданиях. Хронологические рамки поискового исследования охватывали период с 1980 по 2025 г., что позволило проследить эволюцию исследуемой области и выявить ключевые этапы ее развития. В итоге автором было проанализировано более 200 источников, из которых 29 наиболее релевантных и значимых были непосредственно процитированы в данной работе. Важно отметить, что отбор источников осуществлялся не только по количеству цитирований, но и по качеству, актуальности и методологической строгости представленных исследований. Затем был выполнен анализ данных, включающий в себя критическую оценку выбранных источников. Автор обращал внимание на методологию исследования, надежность данных, а также на соответствие результатов заявленным целям. Таким образом, методология поиска и анализа научной литературы, используемая в данном исследовании, представляла собой комплексный подход для обеспечения достоверности и обоснованности сформулированных выводов и заключения с позиции регистрируемых современными методами совокупности проявлений токсических процессов на клеточном, тканевом, органном, системном и организменном уровнях.

Результаты исследования и их обсуждение

Механизмы первичного воздействия пульмоноотоксикантов и, соответственно, развитие и проявления токсического процесса на клеточном уровне могут сильно отличаться, но их объединяет конечный результат – развитие токсического процесса на тканевом, органном, системном и орга-

низменном уровне и, как следствие, патологии дыхательной системы, в том числе за счет развития общебиологической воспалительной реакции [5; 9; 10, с. 11–18]. Альтерация и/или инициация механизмов, в том числе программированной клеточной гибели, разрушение клеток в целевых структурах стимулирует альвеолярные макрофаги и нейтрофилы, которые, в свою очередь, высвобождают широкий спектр хемокинов, запускающих каскадную цепную реакцию хемотаксиса пула регуляторных и эффекторных иммунных клеток в интерстиции. Дальнейшим этапом реализации общебиологических защитно-приспособительных реакций, влекущих за собой прогрессирование патогенетических механизмов повреждения, является формирование нейтрофильных инфильтратов в зоне поражения, что усиливает альтерацию и приводит к возрастанию проницаемости капиллярного барьера, пропитыванию структурно-функциональных элементов альвеолярно-капиллярной мембраны и, соответственно, легочной интерстиции жидкостью, формированию отека, провоцирующего дальнейшее прогрессирование повреждения [2; 6; 7]. Следует учитывать, что в механизме формирования, развития и поддержания отека легких несомненную патогенетическую роль играют аквапорины – водные каналы, локализованные в альвеолоцитах 1-го типа, как одно из определяющих звеньев в трансцеллюлярном перемещении воды из интерстиция в альвеолярное пространство [3; 9]. Дальнейшая динамика патологического процесса определяется экзогенными и эндогенными факторами и патофизиологическими реакциями, чьи особенности будут влиять на течение и исход поражения [5; 8].

Иницирующее поражающее действие пульмонотоксикантов на структурно-функциональные элементы альвеолярно-капиллярной мембраны приводит как к взаимоподдерживаемому и взаимоусиливающему развитию и прогрессированию воспалительного процесса, так и к формированию оксидативного стресса, обусловленного значительным преобладанием прооксидантных процессов над антиоксидантными, сопровождающемуся срывом адаптационных механизмов и некомпенсированному процессу истощения ферментативных и субстратных антирадикальных и антиоксидантных механизмов, что неминуемо приводит к разрушению системы защиты клеточных и субклеточных мембран, а соответственно, влечет за собой формирование «порочного круга», провоцирующего и поддерживающего дальнейшее повреждение

и гибель клеток [11–13]. В то же время следует подчеркнуть, что на этом фоне происходят патогенетические процессы, приводящие к митохондриальной дисфункции, которая, в свою очередь, становится еще одним важным механизмом клеточного повреждения, возникающим при оксидативном стрессе на фоне развития токсического процесса при действии пульмонотоксикантов [2; 8; 14].

Таким образом, в основе развивающейся на фоне воздействия пульмонотоксикантов дыхательной недостаточности лежит спектр повреждений дыхательной системы и в первую очередь легочной ткани, прогрессирующая альтерация, включение иммунных механизмов в патогенез и формирование системного воспаления влечет за собой генерализацию патологических изменений, переход токсического процесса с органного и системного уровня на организменный, когда ведущим проявлением становится острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [14–16]. Хотя в возникновении, прогрессировании и поддержании ОРДС могут участвовать разнообразные этиологические факторы химической, бактериальной или вирусной природы, а также патологические иницирующие стимулы и механизмы, однако вне зависимости от иницирующего этиологического фактора ведущая роль принадлежит массивному высвобождению биологически активных соединений, включая цитокины, из активированных альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, эндотелиальных и альвеолярных клеток в области первоначального повреждения элементов легочной ткани [8; 9; 17]. Этот выброс обусловлен раздражением, альтерацией и последующим усилением провоспалительных и воспалительных реакций. В результате срыва механизмов поддержания как локального так и системного гомеостаза формируется неконтролируемое обрушение межклеточных и межсистемных регуляторных механизмов, что влечет за собой так называемый «цитокиновый шторм», который является «вершиной айсберга», проявляющейся в том числе и мультиплицированием «порочных кругов» с развитием недостаточности антиоксидантных систем со свободнорадикальным, энзиматическим, перекисным повреждением как клеточных мембран, так и немембранных структур клеток, нарушением ионного обмена, увеличением концентрации свободного кальция в цитозоле и цитотоксическим действием [15; 16].

Прогрессирование токсического процесса на организменном уровне, связанное с диссеминацией и генерализацией альте-

рации структур-мишеней, активизацией системных патогенетических механизмов, приводит к иммунопатологической реакции с лавинообразной инициализацией и задействованием все новых регуляторных и эффекторных иммунных клеток, уже не ограничиваясь альвеолярными макрофагами и нейтрофилами, что приводит к дисгармонии закономерностей смены профилей цитокинов, преобладанию повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов, в том числе интерферона- γ , интерлейкина-1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-10 и фактора некроза опухоли (TNF), а соответственно, формируя иммунную аутоагрессию [7; 12; 17]. В дополнение к уже развившимся иммунным (системным воспалительным) патологическим процессам, определяющим течение и исход ОРДС, значительным отягчающим обстоятельством является активация разнообразных ферментных систем. В частности, гиалуронидаза и матриксные металлопротеиназы запускают и поддерживают деградацию компонентов внеклеточного матрикса легочной ткани. Это, в свою очередь, приводит к дальнейшему ослаблению альвеолярно-капиллярной мембраны [5; 12].

Каскад системного дисбаланса регуляторных и защитно-приспособительных механизмов поддержания гомеостаза протекает параллельно с широким спектром патофизиологических процессов, которые становятся новыми блоками в фундаменте патогенеза ОРДС: так, в ответ на повреждение и воздействие физиологически активных веществ возникает локальный спазм микроциркуляторного русла, который приводит к повышению легочного артериального давления, увеличению степени проникновения жидкости из сосудистого русла в интерстициальное пространство, формированию и прогрессированию интерстициального отека, что запускает еще один патологический «порочный круг», развивающийся, поддерживающийся и прогрессирующий, в частности, из-за затрудненного газообмена через альвеолокапиллярную мембрану. Стойкое и нарастающее нарушение газообменной функции провоцирует усиление гипоксемии, дальнейшее нарушение кислотно-основного баланса и утяжеление дыхательного ацидоза [16; 18; 19]. Накопление углекислого газа в крови, изменение кислотно-основного баланса в кислую сторону и выход в кровеносное русло ряда физиологически активных веществ приводит к гиперстимуляции дыхательных и вегетативных центров ствола мозга. На этом фоне подключается и начинает развиваться еще одно

не менее важное звено патогенеза ОРДС, а именно, когда поврежденные эндотелиоциты легочных сосудов начинают вырабатывать в кровеносное русло значительное количество эндотелина, этот процесс лежит в основе инициации неконтролируемого каскада патологических реакций, которые при дальнейшем прогрессировании патологического процесса неминуемо приводят к эндотоксикозу и полиорганной недостаточности являющимися важным фактором танатогенеза [19; 20].

Прямое повреждающее действие пулмонотоксикантов на альвеолоциты II типа влечет за собой нарушение синтеза и разрушение сурфактанта. Кроме того, проникающая из обводненного интерстиция избыточная (отечная) тканевая жидкость дополнительно активно вымывает сурфактант с поверхности альвеол. Данный неконтролируемый процесс вызывает схлопывание альвеол, снижает растяжимость легочной ткани и способствует прогрессированию элементов дыхательной недостаточности [3; 12]. Развивающаяся деформация структурно-функциональных элементов легких создает условия для раскрытия внутрилегочных артерио-венозных анастомозов, при этом степень артериальной гипоксемии напрямую зависит от объема шунтирования в легких венозной крови с аномально низким содержанием кислорода и способствует дополнительному уменьшению сатурации, что становится еще одним отягчающим фактором прогрессирования ОРДС [4; 8; 15]. Срыв регуляции газообмена, тонуса сосудов легких и, как следствие, прогрессирующая гипоксемия приводит к супрессии активаторов плазминогена (урокиназы), что влечет за собой ингибирование фибринолиза [7; 11]. На данном этапе патогенеза формируется «ламина» параллельных взаимозависимых и взаимоподдерживающихся «порочных кругов». Увеличенная продукция эндотелина и подавление активности фибринолитической системы вызывает стойкое сужение легочных кровеносных сосудов, стимулирует агрегацию тромбоцитов, образование внутрисосудистых тромбов и приводит к нарушению кровоснабжения на уровне микрососудов [2; 5; 6]. Недостаточность кислорода и проблемы с микрососудами вызывают кислородную недостаточность в поврежденных органах, сопровождающуюся повышением концентрации эндотоксинов [8]. Это стимулирует выработку проинфламмирующих сигнальных молекул (включая TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) и поддерживает миграцию мононуклеарных клеток в очаги повреждения [9; 11; 17].

При высвобождении металлопротеиназных индуцирующих факторов из внеклеточной матрицы в окружающую клеточную среду вследствие повреждений клетки усиливается нарушение целостности капилляров [12; 17; 21]. Это вызывает перемещение нейтрофилов, макрофагов, моноцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов в зоны повреждения, стимулируя иммунные реакции организма, которые усугубляют повреждение тканей и приводят к разрушению матричных структур [5]. В области поврежденных альвеол и межальвеолярных перегородок происходит проникновение проколлагена, активизирующего формирование гиалиновых пленок внутри альвеол и уплотнение интерстициальной ткани легких, что критически нарушает газообмен [6; 7]. Дальнейшее развитие патологического процесса сопровождается привлечением в зону поражения моноцитов-макрофагов, а затем и заменой нейтрофильной инфильтрации на лимфоцитарную, индуцирующую иммунную активность фибробластов и инициирующую цепь событий, ведущих к возникновению интерстициального и внутриальвеолярного фиброза [7; 11].

Нарушение сатурации, выраженная гипоксемия и гипоксия тканей, прямое повреждение структурно-функциональных элементов сердца, почек и нервной системы неминуемо ведут к инициации и развитию полиорганной недостаточности, формирование которой может стать одним из ключевых звеньев танатогенеза [12; 15; 16]. Необходимо учитывать, что сопутствующая хроническая патология обуславливает синдромокомплекс причинной и осложненной полиморбидности [2; 4; 15]. Сформировавшееся иммунопатологическое состояние, как элемент токсического процесса, приводит к истощению и исчерпанию резервов гуморальной и эндокринной регуляции, поражению нервной системы, формированию эндотоксикоза, поражению эндотелия с формированием эндотелиальной дисфункции [17].

Одним из ключевых, но одновременно и отдельным патогенетическим механизмом ОРДС является эндотелиальная дисфункция, которая играет центральную роль в патогенезе различных заболеваний. Эволюцию дальнейших осложнений возможно анализировать под углом влияния нарушения функции эндотелия на последовательность патогенетических процессов; степень и интенсивность этих нарушений существенно влияют на динамику и исход болезни [6; 17; 22]. Показано, что в процессе развития эндотелиальной дисфунк-

ции при действии пульмонотоксикантов, как и при действии иных этиологических факторов биологической и химической природы, присутствует выраженная стадийность, так в зависимости от степени тяжести проявлений выделяют четыре ее стадии: первая – это фаза первичного повреждения структурно-функциональных элементов альвеолярно-капиллярной мембраны; вторая – фаза генерализации повреждения легочной ткани, вызванной токсикантом и токсическим процессом; третья – фаза развернутой дыхательной, сердечно-сосудистой и регуляторной недостаточности; наконец, четвертая – фаза манифестации эндотоксемии [22–24].

В основе формирования проявлений первой стадии лежат токсикодинамические особенности действующего пульмонотоксиканта. Иницирующим звеном цепи патогенеза служит массивированная альтерация, вследствие воздействия пульмонотоксиканта, структурно-функциональных элементов (в частности, альвеолоцитов I и II типа, легочных макрофагов и эндотелиоцитов) альвеолярно-капиллярной мембраны. Повреждения легочной ткани при токсическом воздействии провоцируют активацию свободнорадикальных процессов, снижение антирадикальной защиты, поражение ионных каналов клеточных мембран, нарушение ионного транспорта, внутриклеточную гиперкальциемию, массивированный выброс широкого спектра физиологически активных веществ (хемокинов и других медиаторов), индукцию избыточной продукции цитокинов локально активированными и поврежденными клетками, эндотелиальными клетками близлежащих кровеносных сосудов, в том числе формируя локальную гипериммунную реакцию [6; 7; 12]. Индуцируется процесс синтеза простагландинов и лейкотриенов, стимулирующий рост активности гиалуронидазы, которая, в свою очередь, инициирует процесс разрушения межклеточного вещества легочного интерстиция, что дополнительно способствует дальнейшему прогрессированию повреждения и снижению прочности альвеолярно-капиллярного барьера [17; 22; 23].

Альтерация и ирритация эндотелиоцитов провоцируют гиперцитокинемию, повышенную экспрессию фактора фон Виллебранда, селектинов и других молекул клеточной адгезии, которые, в свою очередь, обеспечивают трансмиграцию лейкоцитов в участок повреждения и их адгезию к эндотелию сосудов и альвеолярному эпителию, что дополнительно сопровождается гиперпродукцией факторов свертывания крови

[12; 17; 22]. Разбалансировка процессов регуляции адгезивности эндотелия играет значительную роль в патогенезе как локальной, так и системной воспалительной реакции при формировании и развитии острого респираторного дистресс-синдрома. Продолжающееся развитие патологического процесса приводит к выраженному увеличению проницаемости стенок сосудов, дальнейшему повышению генерации активных форм кислорода, снижению экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, уменьшению генерации оксида азота и нарушению вазодилатирующей, антикоагулянтной и противовоспалительной функций эндотелия, нарушению функции и повреждению структурно-функциональных элементов нервной системы, сердца и почек [22–24].

Вторая фаза развития эндотелиальной дисфункции является продолжением токсикодинамических процессов и связана как с прямым повреждением клеток эндотелия токсикантом, так и с повреждениями, обусловленными развитием токсического процесса на уровне клеток, тканей и органов. Формирующиеся нарушения функции альвеоларно-капиллярной мембраны проявляются существенными изменениями функции эндотелиоцитов, которые, в частности, увеличивают производство эндотелина, вызывая местный спазм капилляров легких и повышение уровня давления в легочной артерии [22; 24]. Продолжающийся и развивающийся токсический процесс на уровне легких сопровождается повреждением структурно-функциональных элементов альвеолярно-капиллярного барьера, переходом жидкости из кровеносных сосудов в межклеточное пространство, развитием интерстициального отека [1, с. 82–107; 5], что приводит к значительному снижению эффективности газообмена, обострению дефицита кислорода, респираторному ацидозу, накоплению углекислого газа в кровяном русле, который провоцирует повышенную активность структур ретикулярной формации ствола головного мозга, ядра которой формируют центры регуляции дыхания, сердечной деятельности и сосудодвигательный центр [8; 11]. В этот период начинает прогрессировать дыхательная недостаточность [16; 17; 21], а на системном уровне описанные «порочные круги» инициируют поражение чувствительных органов и систем. Так, эти элементы патогенеза играют ключевую роль в развитии нарушений функции эндотелия в кровеносных сосудах легких, клубочковом аппарате почек, коронарных и мозговых сосудах [24]. В почках в этой стадии эндо-

телиальной дисфункции при ОРДС особое значение имеет инициируемое повреждением эндотелиоцитов нарушение баланса внутриклеточного Ca^{2+} , генерация избытка эндотелий-зависимых вазоконстрикторных субстанций (эндотелинов и метаболитов арахидоновой кислоты: тромбоксанов, простагландинов, фактора активации тромбоцитов и др.), следствием чего становится нарушение клубочкового кровотока и снижение экскреционных и резорбтивных процессов [22–24].

Фаза развернутой дыхательной, сердечно-сосудистой и регуляторной недостаточности, характеризуется присоединением к описанным выше патогенетическим механизмам повреждения эндотелия системных, организменных процессов, обусловленных прогрессирующей редукцией кровотока, продолжающимися и усиливающимися: ацидозом, гипоксемией и циркуляторной гипоксией. Дальнейшее прогрессирование эндотелиальной дисфункции отчасти определяется дисрегуляцией защитно-приспособительных и компенсаторных механизмов, направленных на сохранение и улучшение микроциркуляции, а также на устранение повышенного тонуса или спазма регионарных сосудов [22; 23]. Повышение уровня вазодилатирующих факторов (NO, эндотелиального релаксирующего фактора и эндотелиального деполаризирующего фактора), ряда прокоагулянтов, ингибитора тканевого активатора плазминогена, высокомолекулярного фактора фон Виллебранда, тканевого тромбопластина, других факторов свертывания крови при воспалении, угнетение фибринолиза и активация каскада свертывания способствуют формированию и длительному существованию внутрисосудистых микротромбов в поврежденных тканях и органах, развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и формированию синдрома полиорганной недостаточности [2; 16; 17].

Манифестация эндотоксемии, как фаза эндотелиальной дисфункции, характеризуется дальнейшим прогрессированием системных патологических процессов и нарастанием эндотоксикоза, вызванного: дисфункцией структурно-функциональных элементов кишечного барьера, сопровождающейся резорбцией кишечных и бактериальных токсинов; печеночной недостаточностью (особенно нарушением детоксикации аммиака в орнитиновом цикле); острой почечной недостаточностью, препятствующей выведению продуктов метаболизма и эндотоксинов [17; 22; 23]. Токсикокинетические особенности эндо-

токсикозов способствуют их системному действию, усугубляющему повреждение эндотелиальных клеток, а в ряду токсикодинамических особенностей следует выделить вызываемое ими нарушение пластического и энергетического обмена эндотелиоцитов, приводящее к неспособности клеток эндотелия обеспечивать и поддерживать электроотрицательный заряд интрасосудистой мембраны и гомеостаз системы реологии крови и коагуляции [22–24]. Проявлением токсического процесса на органном, системном и организменном уровнях следует считать продолжающийся обширный морфогенез внутриорганных тромбозов, вовлеченных в патологический процесс органов и систем. Дальнейшее прогрессирование нарушений обмена внутриклеточного Ca^{2+} , разбалансировка прооксидантных и антиоксидантных процессов, кислотно-основного равновесия, гиперцитокинемия, продолжающийся выброс медиаторов воспаления, в том числе фактора активации тромбоцитов, и экспрессия фибронектина усугубляют течение патологического процесса, при этом формируются предпосылки для формирования фиброза. Активированные тромбоциты интенсивно продуцируют тромбоцитарный фактор роста – мощный митоген для фибробластов и стимулятор хемотаксиса иммунных клеток и фибробластов в поврежденные ткани. Как следствие, интенсифицируется синтез проколлагена и коллагена, что способствует формированию гиалиновых мембран в легких и фиброза легочной ткани [7; 22; 23].

На фоне прогрессирующего поражения легких, почек и регуляторных механизмов развивается токсическая кардиомиопатия, проявляющаяся миокардитическим поражением. Это состояние характеризуется медленным, но устойчивым патофизиологическим процессом, приводящим к повреждению сердечной паренхимы и развитию кардиосклероза [17; 25]. При этом включаются патогенетические механизмы формирования электрической нестабильности миокарда, что может способствовать возникновению серьезных нарушений ритма, вплоть до фатальных случаев [26].

Комплекс патогенетических процессов приводит к возникновению и прогрессированию нарушений гемодинамики и ликвородинамики, что, в свою очередь, усиливает токсическое и гипоксическое воздействие на центральную нервную систему [2]. Это приводит к образованию диссеминированных участков некроза в коре и подкорковых структурах, фрагментации миелиновых оболочек, что способствует

развитию энцефалопатии и нейропатии. В результате этих изменений неврологические расстройства проявляются в разнообразных формах, включая атактический и судорожный синдромы, галлюцинации, а также нарушения речи, зрения и слуха, когнитивные нарушения и поражения черепно-мозговых нервов [27; 28].

Таким образом, отек легких, спровоцированный воздействием пульмоноотоксических веществ, представляет собой полипатогенетическое, многогранное состояние, требующее учета не только локальных изменений в легочной ткани, но и системных реакций организма, оказывающих существенное влияние на развитие, прогноз и исход болезни [8; 12; 29].

Выводы

1. В патогенезе развития токсического отека легких одно из первостепенных, а зачастую и определяющих исход значений имеют системные, в том числе иммунные реакции, включающиеся в процесс и усиливающиеся по мере его прогрессирования, а также эндотелиальная дисфункция, служащая краеугольным камнем в формировании ключевых звеньев патогенеза.

2. При токсическом ОРДС важным элементом танатогенеза на фоне прогрессирующего поражения легких, почек и регуляторных механизмов может стать развивающаяся токсическая кардиомиопатия, проявляющаяся миокардитическим поражением.

3. Комплекс патогенетических процессов, протекающих при формировании и прогрессировании токсического отека легких, способствует развитию энцефалопатии и нейропатии.

4. Исследование патогенетических механизмов токсического действия пульмоноотоксикантов, раскрытие и описание закономерностей формирования вызванного ими токсического процесса служит благородной цели не только совершенствования своевременной диагностики и качественного оказания медицинской помощи пострадавшим, но и для понимания организационных аспектов предупреждения возможных поражений.

В заключение следует отметить, что токсическое воздействие пульмоноотоксикантов на клеточный и тканевый уровни приводит к значительным патологическим изменениям в дыхательной системе, характеризующимся каскадом воспалительных реакций и окислительным стрессом. Первичное повреждающее воздействие на альвеоларно-капиллярную мембрану провоцирует активацию иммунных механизмов, что приводит к дополнительному повреждению

дению и гибели клеток, что, соответственно, усугубляет воспаление и инициирует ОРДС. Ключевые цитокины, высвобождаемые из активированных макрофагов и нейтрофилов, способствуют так называемому «цитокиновому шторму», увеличивая проницаемость сосудов и накопление жидкости в легких, что серьезно ухудшает газообмен и приводит к гипоксемии и респираторному ацидозу. Эти процессы, усугубляемые эндотелиальной дисфункцией, способствуют тромбозу и нарушениям микроциркуляции, что приводит к полиорганной недостаточности. Взаимодействие этих патофизиологических механизмов, включая прямое токсическое повреждение, цитокин-опосредованные изменения и сосудистые нарушения, подчеркивает сложность патогенеза отека легких, вызванного пульмонотоксикантами. Клиническое проявление этой сложной патологии не только требует глубокого понимания для эффективного лечения, но и подчеркивает критическую необходимость раннего вмешательства для улучшения результатов лечения пациентов.

Список литературы

1. Токсикология продуктов горения. Клинико-экспериментальные аспекты / Под ред. проф. В.Д. Гладких, проф. М.Б. Иванова. М.: Комментарий, 2020. 224 с. ISBN 978-5-94822-138-0.
2. Жиркова Е.А., Спиридонова Т.Г., Брыгин П.А., Макаров А.В., Сачков А.В. Ингаляционная травма (обзор литературы) // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2019. № 8 (2). С. 166–174. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-2-166-174.
3. Толкач П.Г., Сизова Д.Т., Башарин В.А., Чепур С.В., Венгерович Н.Г., Алешина О.И., Иванов И.М., Чайкина М.А. Роль аквапорина-5 в формировании отека легких различного генеза // Успехи современной биологии. 2022. Т. 142. № 2. С. 193–198. DOI: 10.31857/S0042132422020089.
4. Чагина Е.А., Ханина Е.Е. Роль диффузионной способности легких в развитии дыхательной недостаточности // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2022. № 11–4 (74). С. 83–87. DOI: 10.24412/2500-1000-2022-11-4-83-87.
5. Власенко А.В., Алексеев В.Г., Розенберг О.А., Евдокимов Е.А., Кочергина В.В. Механизмы патогенеза, диагностика и лечение острого респираторного дистресс-синдрома. Ч. II // Медицинский алфавит. 2017. Т. 2. № 17. С. 10–21. URL: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/195/195> (дата обращения: 04.06.2025).
6. Потапнев М.П. Иммунные механизмы стерильного воспаления // Иммунология. 2015. Т. 36. № 5. С. 312–318. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunnye-mehanizmy-sterilnogo-vospaleniya?ysclid=mbhzhzstqo829957148> (дата обращения: 04.06.2025).
7. Саидов М.З. Стерильное воспаление, кросспрезентация, аутофагия и адаптивный иммунитет при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях // Медицинская иммунология. 2024. Т. 26. № 3. С. 465–502. DOI: 10.15789/1563-0625-SIC-2790.
8. Pauluhn J. Phosgene inhalation toxicity: Update on mechanisms and mechanism-based treatment strategies // Toxicology. 2021. Vol. 450. DOI: 10.1016/j.tox.2021.152682.
9. Gu W., Zeng Q., Wang X., Jaseem H., Ma L. Acute Lung Injury and the NLRP3 Inflammasome // Journal of Inflammation Research. 2024. Vol. 17. P. 3801–3813. DOI: 10.2147/JIR.S464838.
10. Иванов М.Б. Токсикология. Т. I. Начала токсикологии: монография. Гатчина: Княгиня Ольга, 2024. 224 с. ISBN 978-5-6050887-8-3.
11. Зубова С.Г., Быкова Т.В. Регуляция mTOR-сигнального пути в макрофагах при различных патологиях // Цитология. 2015. Т. 57. № 11. С. 755–760. URL: http://tsitologiya.incras.ru/57_11/zubova.pdf (дата обращения: 04.06.2025).
12. Cao C., Zhang L. and Shen J. Phosgene-Induced acute lung injury: Approaches for mechanism-based treatment strategies // Frontiers in Immunology. 2022. Vol. 13. DOI: 10.3389/fimmu.2022.917395.
13. Шербашов К.А., Башарин В.А., Марышева В.В., Коньшаков Ю.О., Шабанов П.Д. Экспериментальная оценка эффективности антигипоксантов при токсическом отеке легких, вызванном оксидом азота (IV) // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2016. Т. 14. № 2. С. 65–68. DOI: 10.17816/RCF14265-68.
14. Толкач П.Г., Башарин В.А., Чепур С.В., Сизова Д.Т., Венгерович Н.Г. Исследование влияния дихлорида ртути на динамику развития токсического отека легких у животных при интоксикации пульмонотоксикантами ацилирующего действия // Медицинский академический журнал. 2020. Т. 20. № 4. С. 55–61. DOI: 10.17816/MAJ50133.
15. Мальцева А.А., Мосенцев Н.Ф., Мищенко Е.А., Борзова А.В., Передерий М.Н. Новые респираторные и гемодинамические стратегии ревизированных Берлинских дефиниций острого респираторного дистресс-синдрома // Медицина неотложных состояний. 2016. № 4 (75). С. 92–95. DOI: 10.22141/2224-0586.4.75.2016.75824. EDN: XCNKFL.
16. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н., Власенко А.В., Еременко А.А., Заболотских И.Б., Зильбер А.П., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Лейдерман И.Н., Мазурок В.А., Николаенко Э.М., Проценко Д.Н., Солодов А.А. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов») // Анестезиология и реаниматология. 2020. № 2. С. 5–39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215.
17. Лобзин Ю.В., Иванов М.Б., Шустов Е.Б., Рейнюк В.Л., Фомичев А.В., Сосюкин А.Е. и др. Обоснование возможных направлений патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции // Медицина экстремальных ситуаций. 2020. № 3. С. 61–71. DOI: 10.47183/mes.2020.002. EDN: SZJIEV.
18. Торкунов П.А., Земляной А.В., Варлашова М.Б., Чепур С.В., Торкунова О.В., Шабанов П.Д. Экспериментальная терапия токсического отека легких, вызванного ингаляционным отравлением оксидами азота // Психосоциальная фармакология и биологическая наркологи. 2023. Т. 14. № 2. С. 62–69. URL: <https://journals.eco-vector.com/1606-8181/article/view/321622> (дата обращения: 19.08.2025). DOI: 10.17816/phbn321622.
19. Ярошенко Д.М., Лопатко В.С., Толкач П.Г., Венгерович Н.Г., Башарин В.А. Сравнительная оценка токсического отека легких, вызванного интоксикацией карбонилхлоридом и продуктами термического разложения фторопласта // Медицина экстремальных ситуаций. 2024. № 2. С. 33–37. URL: <https://www.extrememedicine.ru/jour/article/view/35> (дата обращения: 23.08.2025). DOI: 10.47183/mes.2024.030.
20. Власенко А.В., Павлов Д.П., Кочергина В.В., Шестаков Д.А., Долоксарибу А.К. Новое в лечении острого респираторного дистресс-синдрома // Вестник интенсивной терапии. 2016. № 2. С. 37–45. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novoe-v-lechenii-ostrogo-respiratornogo-distress-sindroma?ysclid=mbhyws4qy119279735> (дата обращения: 04.06.2025).

21. Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Ч. I. // Архив патологии. 2021. № 83 (2). С. 52–61. DOI: 10.17116/patol20218302152.
22. Ивницкий Ю.Ю., Рейнюк В.Л., Иванов М.Б., Краснов К.А., Вакуненко О.А., Шефер Т.В. Сосудистый эндотелий при острых отравлениях // MEDLINE.RU. 2020. Т. 21. С. 976–1004. URL: <https://medline.ru/public/art/tom21/art78.html> (дата обращения: 14.03.2025).
23. Иванов М.Б., Шустов Е.Б., Литвинцев Б.С., Рейнюк В.Л., Фомичев А.В., Сосюкин А.Е. Эндотелиальная дисфункция как звено патогенеза COVID-19 // MEDLINE.RU. 2020. Т. 21. С. 884–903. URL: <https://medline.ru/public/art/tom21/art71.html> (дата обращения: 11.04.2025).
24. Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия как типовое патологическое состояние // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2022. Т. 21. № 2. С. 4–15. DOI: 10.24884/1682-6655-2022-21-2-4-15.
25. Власова Т.И., Лещанкина Н.Ю., Власов А.П., Полозова Э.И., Власова Н.А., Ежова О.А. Возможности уменьшения токсического поражения миокарда при эндотоксикозе // Фундаментальные исследования. 2012. № 5–2. С. 261–265. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=29915> (дата обращения: 14.03.2025).
26. Иванов М.Б., Александров М.В., Черный В.С. Показатели сердечно-сосудистой системы после перенесенного острого отравления веществами нейротоксического действия // Токсикологический вестник. 2020. № 1. С. 8–12. URL: <https://edgejournal.org/0869-7922/article/view/641182> (дата обращения: 23.08.2025). DOI: 10.36946/0869-7922-2020-1-8-12.
27. Yang R., Li Z., Xu J., Luo J., Qu Z., Chen X., Yu S., Shu H. Role of hypoxic exosomes and the mechanisms of exosome release in the CNS under hypoxic conditions // Frontiers in Neurology. 2023. Vol. 14. P. 1198546. DOI: 10.3389/fneur.2023.1198546.
28. Юрьева Т.Н., Зайка А.А. Концепция коморбидности дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой оптической нейропатии (обзор литературы) // Acta biomedica scientifica. 2022. Т. 7. № 6. С. 181–193. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.6.18.
29. Hu Q., Zhang S., Yang Y., Yao J.-Q., Tang W.-F., Lyon C.J., Ye H.T., Wan M.-H. Extracellular vesicles in the pathogenesis and treatment of acute lung injury // Military Medical Research. 2022. Vol. 9. Art. № 61. DOI: 10.1186/s40779-022-00417-9.