

Биохимические и иммунологические аспекты патофизиологии острого респираторного дистресс-синдрома

Пилькевич Н. Б.¹

д.м.н., профессор, кафедра патологии

Марковская В. А.¹

к.б.н. заведующая, кафедра патологии

Яворская О. В.¹

преподаватель, медицинский колледж

Хабибуллин Р. Р.^{1,2}

старший преподаватель, кафедра анатомии и гистологии человека¹; заведующий, патологоанатомическое отделение иммуногистохимии²

Смирнова А. П.¹

студентка

1 – ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация

2 – ОГБУЗ «Белгородское патологоанатомическое бюро», Белгород, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Пилькевич Н. Б.; **e-mail:** pilkevich@bsu.edu.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цель исследования. Анализ публикаций результатов научных исследований, посвященных изучению биохимических и иммунологических аспектов патофизиологии острого респираторного дистресс-синдрома.

Материал и методы. Проведен анализ 54 источников. Поиск статей проводился по реферативным базам данных Scopus и Web of Science, а также в поисковой системе PubMed, eLIBRARY.RU и Google Scholar, с 2000 по декабрь 2023 года. **Выводы.** Иммунологический аспект патофизиологии острого респираторного дистресс-синдрома характеризуется активацией врожденной иммунной системы и антигенпредставляющих клеток, что способствует запуску иммунного ответа. В свою очередь, нейтрофилы высвобождают цитотоксические молекулы, активные метаболиты кислорода, биоактивные липиды и провоспалительные цитокины и запускают воспалительный каскад. Цитотоксические молекулы вызывают некроз тканей, инициируют апоптоз и аутофагию, что поддерживает и усиливает воспалительные реакции и повреждения легких, а также ведет к формированию порочного круга. Повреждение эндотелиальных клеток сосудов инициирует коагуляцию, способствуя активации тромбоцитов и каскадов прокоагулянтов, что приводит к образованию микротромбов в микроциркуляторной сети легких и отложению фибрина во внутриальвеолярном и интерстициальном отделах. Взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов в месте повреждения эндотелия рассматривается как гуморальный регуляторный процесс. Неконтролируемый иммунотромбоз может вызывать сопутствующее повреждение тканей и способствовать дисфункции органов.

Ключевые слова: биохимические и иммунологические аспекты, патофизиология, респираторный дистресс-синдром

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-3-103-117

Для цитирования: Пилькевич Н. Б., Марковская В. А., Яворская О. В., Хабибуллин Р. Р., Смирнова А. П. Биохимические и иммунологические аспекты патофизиологии острого респираторного дистресс-синдрома. *Медицина* 2024; 12(3): 103-117

Введение

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – остро возникающее диффузное воспалительное поражение паренхимы легких, которое развивается как неспецифическая реакция на различные повреждающие факторы и приводит к формированию острой дыхательной недостаточности [1].

Острый респираторный дистресс-синдром связан с высокой заболеваемостью и смертностью [2] и встречается примерно у 6-10% пациентов с дыхательной недостаточностью [3]. Во всем мире на данный синдром приходится около 10% случаев госпитализаций в отделения интенсивной терапии, что составляет более 3 миллионов пациентов ежегодно [4]. Госпитальная смертность у пациентов с тяжелым ОРДС колеблется от 46% до 60% [5]. В свою очередь, пандемия COVID-19 привела к росту заболеваемости ОРДС и выявила проблемы, связанные с этим синдромом, включая его высокую смертность [6,7,8]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Европейском регионе по состоянию на 21.11.2023, всего зарегистрировано подтвержденных случаев 278,300,338, подтвержденных смертей 2,260,650 [9].

ОРДС был впервые описан более 50 лет назад и с тех пор признан одним из наиболее распространенных синдромов у пациентов в отделении интенсивной терапии. Термин ОРДС взрослых был впервые введен Ashbaugh et al. в 1967 году [10].

Первые согласованные усилия по определению ОРДС как клинического синдрома предложены в 1988 году Murray et al. [11]. До недавнего времени наиболее широко применялось определение, принятое на Американско-Европейской консенсусной конференции (АЕСС) в 1994 году [12].

Термин острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) был пересмотрен группой экспертов в Берлине в 2012 году, новое определение для облегчения прогнозирования исключает термин острое повреждение легких и классифицирует ОРДС на три категории: легкую, умеренную и тяжелую [13].

Во время пандемии COVID-19 возникла необходимость пересмотра определения ОРДС. Консенсусная конференция из 32 экспертов по интенсивной терапии ОРДС с июня 2021 г. по март 2022 г. провела шесть встреч и приняла новое расширенное определение ОРДС. Исходя из него следует, что у пациентов, получающих лечение высокопоточным назальным кислородом ≥ 30 л/мин, может быть диагностирован ОРДС, и они представляют собой новую категорию неинтубированного ОРДС. Вместо газов артериальной крови для диагностики ОРДС можно использовать пульсоксиметрию. Двустороннее затемнение сохраняется как требуемый критерий, а УЗИ является приемлемым методом визуализации [14].

Целью нашего обзора является анализ публикаций, посвященных изучению биохимических и иммунологических аспектов патофизиологии острого респираторного дистресс-синдрома.

Материалы и методы исследования

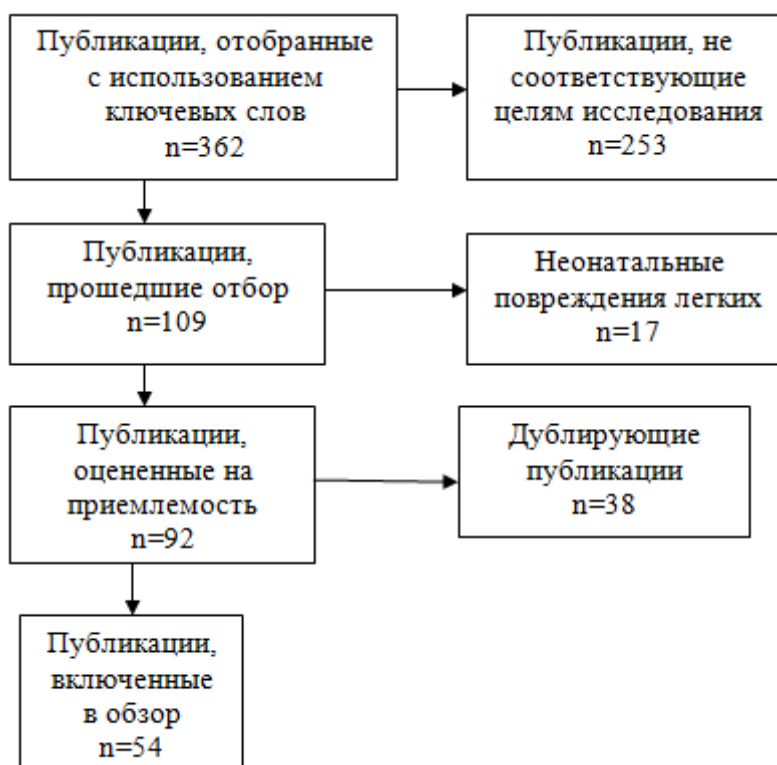
В данном обзоре, в соответствии с поставленной целью исследования, мы рассмотрели статьи, посвященные проблеме биохимических и иммунологических аспектов патофизиологии ОРДС. Поиск статей проводился по реферативным базам данных Scopus и Web of Science, а также в поисковой системе PubMed, eLIBRARY.RU и Google Scholar, с 2000 по декабрь 2023 года, в свою очередь акцент был сделан на публикациях за последние пять лет, то есть с 2019 года. Нами были использованы поисковые запросы по следующим ключевым словам: «биохимические и иммунологические аспекты», «патофизиология», «респираторный дистресс-синдром».

Метод нашего исследования был аналитический, включавший в себя теоретический анализ и обобщение данных научной литературы. В анализ включались публикации на английском и русском языках.

Было найдено 362 публикации, после прочтения названия и аннотации каждой статьи в общей сложности исключили 308 публикаций. В окончательный анализ нами были включены 54 публикации.

Блок-схема последовательности выбора предоставлена ниже (рис. 1).

Рис. 1. Блок-схема проведения исследования.



ОРДС вызывают, как инфекционные, так и неинфекционные триггеры, которые могут повредить ткань легкого, при этом легочная инфекция присутствует в 60% случаев. Так, она стала ведущей причиной смертности, унесшей жизни 2,6 млн. человек в 2019 г. [15], непосредственно из-за локального воспаления или косвенно в результате системных медиаторов воспаления и повреждения [16,17], По мнению ряда авторов, из причин ОРДС на пневмонию приходится от 35% до 50% случаев, сепсис – 30%, аспирацию – 10% и травму – 10% [16,18].

Наиболее частой инфекционной причиной ОРДС может быть, как легочный, так и нелегочный сепсис, вызванный различными патогенными факторами [3]. Среди неинфекционных причин наиболее распространены такие как панкреатит [19], аспирация желудочного содержимого, ожоги [18,20-24], тяжелые травматические повреждения с шоком и переливанием как крови, так и её компонентов [16,25]. По данным Lu Y. et al. причиной смерти больных с ОРДС в 59,5% случаев был синдром полиорганной недостаточности [26].

В 2018 году новой причиной ОРДС стало повреждение легких, связанное с электронными сигаретами и вейпингом [16], от которых преимущественно страдают молодые, здоровые пользователи электронных сигарет и других испаряемых веществ [27, 28]. Так, Fedt et al. с 2019 года наблюдали 2087 госпитализаций и 68 смертей от ОРДС, вызванного использованием электронных сигарет и вейпинга [29].

Проблему увеличения заболеваемости как легочной инфекцией, так и ОРДС усугубил SARS-CoV-2 [15, 30].

В развитии ОРДС главную роль играют несколько патофизиологических нарушений, таких как высвобождение медиаторов воспаления, неадекватная воспалительная реакция организма, повышение проницаемости эндотелия и эпителия легких [7,31]. Одним из специфических патологических признаков ОРДС является диффузное повреждение альвеол [16,32].

Патогенез ОРДС включает разрушение физических барьеров, включая слои эндотелиальных и эпителиальных клеток, базальную мембрану и внеклеточный матрикс [33], что приводит к повышению проницаемости легочных микрососудов [2,32,34]. Тяжесть повреждения эпителия легких является важным фактором, определяющим выживаемость пациентов с ОРДС, а также ключевым признаком ОРДС [16].

Первоначально продукты жизнедеятельности микроорганизмов или эндогенные молекулы, связанные с повреждением клеток, связываются с рецепторами на эпителии легких и альвеолярных макрофагах и активируют врожденную иммунную систему [16,31,32], иммунный ответ запускается активацией антигенпредставляющих клеток, с участием нейтрофилов, альвеолярных макрофагов и дендритных клеток, которые участвуют в повреждении тканей [24,36,37]. Эти вещества повышают проницаемость

эндотелия и облегчают миграцию нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов в очаг воспаления, что усугубляет повреждение и способствует развитию ОРДС. Гибель пневмоцитов нарушает газообмен, сопутствующее повреждение эндотелия с последующим увеличением проницаемости капилляров приводит к периваскулярному и внутриальвеолярному отеку с транссудацией белков плазмы в альвеолы [36].

Нейтрофилы мигрируют из сосудов легких в воздушное пространство [16], их приток коррелирует с повреждением легких и они могут высвобождать цитотоксические молекулы, активные метаболиты кислорода, биоактивные липиды, провоспалительные цитокины, и индуцировать образование внеклеточных ловушек (NETs) нейтрофильных клеток [16,33], последние высвобождаются во внеклеточное пространство для улавливания патогенов [24] и происходит запуск воспалительного каскада [7]. Цитотоксические молекулы вызывают некроз тканей, инициируют апоптоз и аутофагию, которые не только вызывают повреждение тканей и гибель альвеолярных эпителиальных клеток [38], но и усиливают повреждение альвеол [8,31], а также поддерживают воспалительные реакции [24]. В воздушное пространство высвобождаются нейтрофильные внеклеточные ловушки, гистоны и протеазы, которые могут усилить воспаление [18], провоспалительные медиаторы дополнительно аутокринным и паракринным способами активируют макрофаги и эндотелиальные клетки [36].

Трансэпителиальная миграция нейтрофилов из сосудов легких начинается с адгезии к базолатеральной поверхности и миграции через парацеллюлярные пространства. После перемещения с помощью молекулы адгезии нейтрофилы прилипают к поверхности апикального эпителия. Чрезмерная или длительная активация перемещающихся нейтрофилов в воздушное пространство может привести к повреждению альвеолярного эпителия. Высвобождение во внеклеточную среду нейтрофилами цитотоксических веществ, воздействует на соседние и отдаленные клетки. Также опосредованное нейтрофилами механическое воздействие приводит к образованию диффузного альвеолярного повреждения эпителия [39], что приводит к нарушению барьерной функции эпителия с последующей дисфункцией органа [40].

Гибель клеток, опосредованная апоптозом, происходит в стенках альвеол [39]. Апоптоз опосредуется двумя сигнальными каскадами: внешним путем, который опосредуется рецепторами гибели на поверхности клетки, и внутренним путем, который опосредуется митохондриями. Хотя внутренний и внешний апоптоз имеют различные начальные этапы, оба завершаются активацией набора цистеиновых протеаз [41].

Апоптотические изменения сопровождаются активацией проапоптотических молекулярных белков, таких как каспаза-3 и p53 в легких, а также повышением уровня расщепляемого каспазой цитокератина-18, маркера апоптоза эпителиальных клеток. Herrero et al. [39] считают, что количество апоптотических клеток слишком мало, чтобы связывать образование отека легких только с гибелью клеток, опосредованной апоптозом.

Также одной из причин внутреннего апоптоза является окислительный стресс. Чрезмерное количество активных форм кислорода (АФК) приводит к макромолекулярному повреждению и гибели клеток. Окислительный стресс может снижать мембранный потенциал митохондрий, способствуя проницаемости их внешней мембраны [41].

Кроме этого, у пациентов с ОРДС возможен некроз эпителия, который может быть вызван механическими факторами, гипертермией, локальной ишемией, бактериями и вирусами [39]. Воспаление в альвеолах характеризуется выраженным поступлением нейтрофилов, активацией альвеолярных макрофагов, а также высвобождением цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL1RA, IL-6) и хемокинов (IL-8) в воздушное пространство эндотелием альвеол, эпителиальными клетками и активированными иммунными клетками. IL-1 β и TNF- α являются биологически активными цитокинами в легочном пространстве пациентов с ОРДС, и оба повышают проницаемость легочного эндотелия [39,42].

Li et al. [43], основываясь на результатах своего исследования, предположили, что воспаление и повреждение легких опосредуют нейтрофилы, подвергшиеся нетозу с образованием большого количества NETs и альвеолярные макрофаги. NETs цитотоксичны для эпителия и поглощаются альвеолярными макрофагами, что приводит к пироптозу, с последующим высвобождением большого количества цитокинов и большей инфильтрации нейтрофильными клетками, а это приводит к ОРДС из-за сформировавшегося порочного круга.

В здоровом легком жидкость перемещается из кровотока через эндотелий капилляров в легочный интерстиций, а затем непрерывно выводится по лимфатическим сосудам. За счет этого механизма возможен газообмен без жидкостного барьера [44].

Альвеолярные эпителиальные клетки легкого образуют селективный барьер и отвечают за активный транспорт жидкости, ионов и молекул [45]. Повреждение эпителия, возникающее в результате воспаления, связано с обширной инфильтрацией нейтрофилами [7,16,24,42]. При этих нарушениях нерегулируемое движение жидкости, электролитов и белков плазмы через поврежденный эпителий может привести к отеку легкого [35,40].

Проницаемость эндотелия в сосудах регулируется гомотипическим взаимодействием VE-кадгерина, центрального компонента эндотелиальных адгезивных соединений, которые обеспечивают целостность эндотелиальных соединений и баланс жидкости в легких. Эндоцитоз и дегградация VE-кадгерина в ответ на воспалительные стимулы, неадекватная активация лейкоцитов и тромбоцитов, усиленная активация сигналов прокоагуляции с образованием микротромбов приводят к повышению проницаемости эндотелия за счет нарушения взаимодействия VE-кадгерина [31,35,46].

Транспорт ионов натрия (Na) является наиболее важным фактором создания осмотического градиента. Натрий транспортируется через эпителиальный натриевый канал (ENaC) на апикальной поверхности, приводимый в действие базолатеральной Na/K

АТФазой, который является основной движущей силой клиренса альвеолярной жидкости [47]. Также поддерживать осмотический градиент помогают неселективные катионные каналы, циклические нуклеотидзависимые каналы и хлоридные каналы трансмембранного регулятора муковисцидозной проводимости [31].

Во время повреждения легких отечная жидкость, скапливающаяся в воздушных пространствах легких, выводится за счет создания трансэпителиального осмотического градиента, за счет активного транспорта натрия через Na^+ каналы эпителия апикальной мембраны (ENaC), вызывая пассивное перемещение воды из воздушных пространств в интерстиций и, тем самым создавая миниосмотический градиент для удаления избытка альвеолярной жидкости [45].

Эта система активной реабсорбции альвеолярной жидкости, управляемой ионами, является основным механизмом, который удаляет жидкость альвеолярного отека, как при физиологических, так и при патологических состояниях [48]. При ОРДС снижается клиренс альвеолярной жидкости [31]. Нарушение регуляции Na,K-АТФазы при ОРДС впоследствии усугубляет образование отека легких, главным образом, из-за ограничения транспорта Na^+ и нарушения функции альвеолярного барьера [49].

По мнению Huppert и Matthay [31], на снижение клиренса альвеолярной жидкости при ОРДС влияет гипоксия, гиперкапния, так как в таких условиях Na/K-АТФаза функционирует менее эффективно. Это связано с тем, что активные формы кислорода вызывают эндоцитоз и некроз клеток.

Важными характеристиками патофизиологии ОРДС является активация коагуляции и чрезмерная воспалительная реакция [50], которые являются, как последствиями, так и факторами, способствующими продолжающемуся повреждению легких [51].

При ОРДС в легких повреждение эндотелиальных клеток сосудов инициирует коагуляцию, способствуя как активации тромбоцитов и каскадов прокоагулянтов, что проявляется повышением уровня растворимого тканевого фактора [39,50,51]. Тканевой фактор является основным инициатором внешнего пути свертывания крови [52]. Активация фактора VII, тканезависимого фактора X, тромбина, фибринопептида A, D-димера и фибриногена в альвеолярном воздушном пространстве, а также снижение антикоагулянтных компонентов и фибринолиз, приводят к образованию микротромбов в микроциркуляторной сети легких и отложению фибрина во внутриаальвеолярном и интерстициальном отделах [39,50]. Также тромбин является основным активатором тромбоцитов, которые в дальнейшем накапливаются в месте повреждения эндотелия и взаимодействуют с клетками врожденного иммунитета [39]. Взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов в месте повреждения эндотелия, которое регулируется коагуляцией и медиаторами воспаления, рассматривается как гуморальный регуляторный процесс, который Engelmann и Massberg [53] в 2013 году впервые определили, как иммунотромбоз. Иммунотромбоз приводит к образованию внутрисосудистого каркаса, улучшающего распознавание и уничтожение

патогенов и поддерживающего целостность эндотелия, но неконтролируемый иммунотромбоз может вызывать сопутствующее повреждение тканей и способствовать дисфункции органов [54].

Производные тромбоцитов р-селектин и тромбоксан-A2 способствуют миграции нейтрофилов, так Р-селектин создает фосфолипидный каркас, который усиливает адгезию нейтрофилов к тромбоцитам и ослабляет циркуляцию нейтрофилов в капиллярах, тем самым ускоряя их миграцию через эндотелий [50].

Заключение

Проведенный теоретический анализ проблемы острого респираторного дистресс-синдрома показал, что он составляет значительную часть случаев госпитализации в отделения интенсивной терапии, частота которых выросла во время пандемии COVID-19 и, несмотря на обширные исследования, смертность по-прежнему остается высокой.

Иммунологический аспект патофизиологии острого респираторного дистресс-синдрома характеризуется активацией врожденной иммунной системы и антигенпредставляющих клеток, что способствует запуску иммунного ответа.

В свою очередь, нейтрофилы высвобождают цитотоксические молекулы, активные метаболиты кислорода, биоактивные липиды и провоспалительные цитокины и запускают воспалительный каскад. Цитотоксические молекулы вызывают некроз тканей, инициируют апоптоз и аутофагию, что поддерживает и усиливает воспалительные реакции и повреждения легких, а также формирование порочного круга.

Повреждение эндотелиальных клеток сосудов инициирует коагуляцию, способствуя активации тромбоцитов и каскадов прокоагулянтов, что приводит к образованию микротромбов в микроциркуляторной сети легких и отложению фибрина во внутриальвеолярном и интерстициальном отделах. Взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов в месте повреждения эндотелия рассматривается как гуморальный регуляторный процесс. Неконтролируемый иммунотромбоз может вызывать сопутствующее повреждение тканей и способствовать дисфункции органов.

Таким образом, в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома важную роль играют иммунные клетки и секретируемые ими цитокины. Для полного понимания иммунологического патогенеза и регуляции иммунного баланса, с целью применения иммунотерапии в лечении данной патологии, необходимы дальнейшие исследования.

Литература

1. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (2): 5-39, doi: 10.17116/anaesthesiology20200215
2. Kaku S., Nguyen C.D., Htet N.N., et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: Etiology, Pathogenesis, and Summary on Management. *J Intensive Care Med*. 2020; 35(8): 723-737, doi: 10.1177/0885066619855021
3. Gragossian A., Siuba M.T. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Emerg Med Clin North Am*. 2022; 40(3): 459-472, doi: 10.1016/j.emc.2022.05.002
4. Fan E., Brodie D., Slutsky A.S. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 2018; 319(7): 698-710, doi: 10.1001/jama.2017.21907
5. Villar J., Blanco J., Kacmarek R.M. Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22(1): 1-6, doi: 10.1097/MCC.0000000000000266.
6. Meyer N.J., Gattinoni L., Calfee C.S. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 2021; 398(10300): 622-637, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00439-6
7. Zheng F., Pan Y., Yang Y., et al. Novel biomarkers for acute respiratory distress syndrome: genetics, epigenetics and transcriptomics. *Biomark Med*. 2022; 16(3): 217-231, doi: 10.2217/bmm-2021-0749
8. Swenson K.E., Swenson E.R. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin*. 2021; 37(4): 749-776, doi: 10.1016/j.ccc.2021.05.003
9. World Health Organization COVID-19 situation in the European Region. [Электронный ресурс]. *Режим доступа*: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d> (дата обращения: 21.12.2023).
10. Ashbaugh D., Bigelow D.B., Petty T., et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 290(7511): 319-323, doi: 10.1016/S0140-6736(67)90168-7
11. Murray J.F., Matthay M.A., Luce J.M., et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138(3): 720-723, doi: 10.1164/ajrccm/138.3.720
12. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149(3 Pt 1): 818-824, doi: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706
13. ARDS Definition Task Force; Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307(23): 2526-2533, doi: 10.1001/jama.2012.5669
14. Matthay M.A., Arabi Y., Arroliga A.C., et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023; 207:A6229, doi: 10.1164/ajrccm-conference.2023.207.1_MeetingAbstracts.A6229
15. Summers C. Addressing the inequity of acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2023; 11(2): 119-121, doi: 10.1016/S2213-2600(22)00352-6
16. Bos L.D.J., Ware L.B. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet* 2022; 400(10358): 1145-1156, doi: 10.1016/S0140-6736(22)01485-4
17. Saguil A., Fargo M.V. Acute Respiratory Distress Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020; 101(12): 730-738.

18. Powers K. Acute respiratory distress syndrome. *JAAPA* 2022; 35(4): 29-33, doi: 10.1097/01.JAA.0000823164.50706.27
19. Shah J., Rana S.S. Acute respiratory distress syndrome in acute pancreatitis. *Indian J Gastroenterol.* 2020; 39(2): 123-132, doi: 10.1007/s12664-020-01016-z
20. Gorman E.A., O'Kane C.M., McAuley D.F. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. *Lancet.* 2022; 400(10358): 1157-1170, doi: 10.1016/S0140-6736(22)01439-8
21. Nanchal R.S., Truweit J.D. Recent advances in understanding and treating acute respiratory distress syndrome. *F1000Res.* 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1322, doi: 10.12688/f1000research.15493.1
22. Blondonnet R., Constantin J.M., Sapin V., et al. Pathophysiologic Approach to Biomarkers in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Dis Markers.* 2016; 2016: 3501373, doi: 10.1155/2016/3501373
23. Tang W., Tang R., Zhao Y., et al. Comparison of Clinical Characteristics and Predictors of Mortality between Direct and Indirect ARDS. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58(11): 1563. doi: 10.3390/medicina58111563
24. Han S., Mallampalli R.K. The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation. *J Immunol.* 2015; 194(3): 855-60, doi: 10.4049/jimmunol.1402513
25. Mane A., Isaac N. Synopsis of Clinical Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1304: 323-331, doi: 10.1007/978-3-030-68748-9_16
26. Lu Y., Song Z., Zhou X., et al. A 12-month clinical survey of incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in Shanghai intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004; 30(12):2 197-203. doi: 10.1007/s00134-004-2479-y
27. Wick K.D., Matthay M.A. Environmental Factors. *Crit Care Clin.* 2021; 37(4): 717-732, doi: 10.1016/j.ccc.2021.05.002
28. Sussman M.A. VAPing into ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome and Cardiopulmonary Failure. *Pharmacol Ther.* 2022; 232: 108006, doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108006
29. Fedt A., Bhattarai S., Oelstrom M.J. Vaping-Associated Lung Injury: A New Cause of Acute Respiratory Failure. *J Adolesc Health* 2020; 66(6): 754-757, doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.03.019
30. Wicky P.H., Niedermann M.S., Timsit J.F. Ventilator-associated pneumonia in the era of COVID-19 pandemic: How common and what is the impact? *Crit Care* 2021; 153, doi: 10.1186/s13054-021-03571-z
31. Huppert L.A, Matthay M.A, Ware L.B. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019; 40(01): 031-039, doi: 10.1055/s-0039-1683996
32. Kumar V. Pulmonary Innate Immune Response Determines the Outcome of Inflammation During Pneumonia and Sepsis-Associated Acute Lung Injury. *Front Immunol.* 2020; 11: 1722, doi: 10.3389/fimmu.2020.01722
33. Fujishima S. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care* 2014; 2(1): 32, doi: 10.1186/2052-0492-2-32
34. Mangalmurti N.S., Reilly J.P., Cines D.B., et al. COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome Clarified: A Vascular Endotype? *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(5): 750-753, doi: 10.1164/rccm.202006-2598LE
35. Xiong S., Hong Z., Huang L.S., et al. IL-1 β suppression of VE-cadherin transcription underlies sepsis-induced inflammatory lung injury. *J Clin Invest.* 2020; 130(7): 3684-3698, doi: 10.1172/JCI136908

36. Kosyreva A., Dzhaliylova D., Lokhonina A., et al. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of SARS-CoV-2-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Immunol.* 2022; 12: 682871, doi: 10.3389/fimmu.2021.682871
37. Karki R., Kanneganti T.D. Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. *J Transl Med.* 2022; 20(1): 542, doi: 10.1186/s12967-022-03767-z
38. Huang X., Xiu H., Zhang S., et al. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of ALI/ARDS. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 1264913, doi: 10.1155/2018/1264913
39. Herrero R., Sanchez G., Lorente J.A. New insights into the mechanisms of pulmonary edema in acute lung injury. *Ann Transl Med.* 2018; 6(2): 32, doi: 10.21037/atm.2017.12.18
40. Ginzberg H.H., Cherapanov V., Dong Q., et al. Neutrophil-mediated epithelial injury during transmigration: role of elastase. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 281(3): 705-717, doi: 10.1152/ajpgi.2001.281.3.G705
41. Sauler M., Bazan I.S., Lee P.J. Cell Death in the Lung: The Apoptosis-Necroptosis Axis. *Annu Rev Physiol.* 2019; 81: 375-402, doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114320
42. Fan E.K.Y., Fan J. Regulation of alveolar macrophage death in acute lung inflammation. *Respir Res.* 2018; 19: 50, doi: 10.1186/s12931-018-0756-5
43. Li H., Li Y., Song C., et al. Neutrophil Extracellular Traps Augmented Alveolar Macrophage Pyroptosis via AIM2 Inflammasome Activation in LPS-Induced ALI/ARDS. *J Inflamm Res.* 2021; 14: 4839-4858, doi: 10.2147/JIR.S321513
44. Zemans R.L., Matthay M.A. Bench-to-bedside review: the role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. *Crit Care.* 2004; 8(6): 469-477, doi: 10.1186/cc2906
45. Matthay M.A., Ware L.B. Resolution of Alveolar Edema in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Physiology and Biology. Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(2): 124-125, doi: 10.1164/rccm.201505-0938ED
46. Vestweber D. VE-cadherin: the major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation. *Arterioscler Thromb Vasc.* 2008; 28(2): 223-232, doi: 10.1161/ATVBAHA.107.158014
47. Wen X.P., Li M., Zhang R.Q., et al. Insulin reverses impaired alveolar fluid clearance in ARDS by inhibiting LPS-induced autophagy and inflammatory. *Front Immunol.* 2023; 14: 1162159, doi: 10.3389/fimmu.2023.1162159
48. Clemente-Suárez V.J., Martín-Rodríguez A., Redondo-Flórez L., et al. Epithelial Transport in Disease: An Overview of Pathophysiology and Treatment. *Cells* 2023; 12: 2455, doi: 10.3390/cells12202455
49. Wen X.P., Li M., Zhang R.Q., et al. Insulin reverses impaired alveolar fluid clearance in ARDS by inhibiting LPS-induced autophagy and inflammatory. *Front Immunol.* 2023; 14: 1162159, doi: 10.3389/fimmu.2023.1162159
50. Frantzeskaki F., Armaganidis A., Orfanos S.E. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration* 2017; 93(3): 212-225, doi: 10.1159/000453002
51. Hess R., Wujak L., Hesse C., et al. Coagulation factor XII regulates inflammatory responses in human lungs. *Thromb Haemost.* 2017; 117(10): 1896-1907, doi: 10.1160/TH16-12-0904
52. Vassiliou A.G., Kotanidou A., Dimopoulou I. et al., Endothelial Damage in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(22): 8793, doi: 10.3390/ijms21228793
53. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(1): 34-45, doi: 10.1038/nri3345
54. De Nardi A.C., Coy-Canguçu A., Saito A., et al. Immunothrombosis and its underlying biological mechanisms. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2023; S2531-1379(23)00105-0, doi: 10.1016/j.htct.2023.05.008

Biochemical and Immunological Aspects of the Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome

Pilkevich N. B.¹

Doctor of Medicine, Professor, Chair for Pathology

Markovskaya V. A.¹

PhD (Biology), Head, Chair for Pathology

Yavorskaya O. V.¹

Lecturer, Medical College

Khabibullin R. R.^{1,2}

Senior Lecturer, Chair for Human Anatomy and Histology¹; Head, Pathological Department of Immunohistochemistry²

Smirnova A. P.¹

Student

1 – Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

2 – Belgorod Pathoanatomical Bureau, Belgorod, Russian Federation

Corresponding Author: Pilkevich N. B.; **e-mail:** pilkevich@bsu.edu.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Aim of the study. To analyze publications of scientific studies devoted to the study of biochemical and immunological aspects of the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. **Material and methods.** An analysis of 54 sources was conducted. The search for articles was carried out in the abstract databases Scopus and Web of Science, as well as in the search engines PubMed, eLIBRARY.RU and Google Scholar, from 2000 to December 2023. **Conclusions.** The immunological aspect of the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome is characterized by the activation of the innate immune system and antigen-presenting cells, which contributes to the initiation of the immune response. In turn, neutrophils release cytotoxic molecules, active oxygen metabolites, bioactive lipids and proinflammatory cytokines and trigger an inflammatory cascade. Cytotoxic molecules cause tissue necrosis, initiate apoptosis and autophagy, which maintains and enhances inflammatory reactions and lung injury, as well as the formation of a vicious circle. Damage to vascular endothelial cells initiates coagulation, promoting the activation of platelets and procoagulant cascades, which leads to the formation of microthrombi in the pulmonary microcirculatory network and fibrin deposition in the intraalveolar and interstitial compartments. The interaction of platelets and neutrophils at the site of endothelial injury is considered a humoral regulatory process. Uncontrolled immunothrombosis can cause concomitant tissue damage and contribute to organ dysfunction.

Keywords: Biochemical and immunological aspects, pathophysiology, respiratory distress syndrome

References

1. Yaroshetsky A.I., Gritsan A.I., Avdeev S.N. et al. Diagnostika i intensivnaya terapiya ostrogo respiratornogo distress-sindroma. [Diagnosis and intensive care of acute respiratory distress syndrome.] *Anesteziologiya i reanimatologiya [Anesthesiology and resuscitation]* 2020; 2: 5-39, doi: 10.17116/anaesthesiology20200215
2. Kaku S., Nguyen C.D., Htet N.N., et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: Etiology, Pathogenesis, and Summary on Management. *J Intensive Care Med.* 2020; 35(8): 723-737, doi: 10.1177/0885066619855021
3. Gragossian A., Siuba M.T. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Emerg Med Clin North Am.* 2022; 40(3): 459-472, doi: 10.1016/j.emc.2022.05.002

4. Fan E., Brodie D., Slutsky A.S. Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 2018; 319(7): 698-710, doi: 10.1001/jama.2017.21907
5. Villar J., Blanco J., Kacmarek R.M. Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2016; 22(1): 1-6, doi: 10.1097/MCC.0000000000000266.
6. Meyer N.J., Gattinoni L., Calfee C.S. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 2021; 398(10300): 622-637, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00439-6
7. Zheng F., Pan Y., Yang Y., et al. Novel biomarkers for acute respiratory distress syndrome: genetics, epigenetics and transcriptomics. *Biomark Med.* 2022; 16(3): 217-231, doi: 10.2217/bmm-2021-0749
8. Swenson K.E., Swenson E.R. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin.* 2021; 37(4): 749-776, doi: 10.1016/j.ccc.2021.05.003
9. World Health Organization COVID-19 situation in the European Region. Available at: <https://who.maps.arcgis.com/apps/dashboards/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d> Accessed: 21.12.2023.
10. Ashbaugh D., Bigelow D.B., Petty T., et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 290(7511): 319-323, doi: 10.1016/S0140-6736(67)90168-7
11. Murray J.F., Matthay M.A., Luce J.M., et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138(3): 720-723, doi: 10.1164/ajrccm/138.3.720
12. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149(3 Pt 1): 818-824, doi: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706
13. ARDS Definition Task Force; Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307(23): 2526-2533, doi: 10.1001/jama.2012.5669
14. Matthay M.A., Arabi Y., Arroliga A.C., et al. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023; 207:A6229, doi: 10.1164/ajrccm-conference.2023.207.1_MeetingAbstracts.A6229
15. Summers C. Addressing the inequity of acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2023; 11(2): 119-121, doi: 10.1016/S2213-2600(22)00352-6
16. Bos L.D.J., Ware L.B. Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes. *Lancet* 2022; 400(10358): 1145-1156, doi: 10.1016/S0140-6736(22)01485-4
17. Saguil A., Fargo M.V. Acute Respiratory Distress Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2020; 101(12): 730-738.
18. Powers K. Acute respiratory distress syndrome. *JAAPA* 2022; 35(4): 29-33, doi: 10.1097/01.JAA.0000823164.50706.27
19. Shah J., Rana S.S. Acute respiratory distress syndrome in acute pancreatitis. *Indian J Gastroenterol.* 2020; 39(2): 123-132, doi: 10.1007/s12664-020-01016-z
20. Gorman E.A., O'Kane C.M., McAuley D.F. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management. *Lancet.* 2022; 400(10358): 1157-1170, doi: 10.1016/S0140-6736(22)01439-8
21. Nanchal R.S., Truwit J.D. Recent advances in understanding and treating acute respiratory distress syndrome. *F1000Res.* 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1322, doi: 10.12688/f1000research.15493.1
22. Blondonnet R., Constantin J.M., Sapin V., et al. Pathophysiologic Approach to Biomarkers in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Dis Markers.* 2016; 2016: 3501373, doi: 10.1155/2016/3501373

23. Tang W., Tang R., Zhao Y., et al. Comparison of Clinical Characteristics and Predictors of Mortality between Direct and Indirect ARDS. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58(11): 1563. doi: 10.3390/medicina58111563
24. Han S., Mallampalli R.K. The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation. *J Immunol.* 2015; 194(3): 855-60, doi: 10.4049/jimmunol.1402513
25. Mane A., Isaac N. Synopsis of Clinical Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1304: 323-331, doi: 10.1007/978-3-030-68748-9_16
26. Lu Y., Song Z., Zhou X., et al. A 12-month clinical survey of incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in Shanghai intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004; 30(12):2 197-203. doi: 10.1007/s00134-004-2479-y
27. Wick K.D., Matthay M.A. Environmental Factors. *Crit Care Clin.* 2021; 37(4): 717-732, doi: 10.1016/j.ccc.2021.05.002
28. Sussman M.A. VAPing into ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome and Cardiopulmonary Failure. *Pharmacol Ther.* 2022; 232: 108006, doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.108006
29. Fedt A., Bhattarai S., Oelstrom M.J. Vaping-Associated Lung Injury: A New Cause of Acute Respiratory Failure. *J Adolesc Health* 2020; 66(6): 754-757, doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.03.019
30. Wicky P.H., Niedermann M.S., Timsit J.F. Ventilator-associated pneumonia in the era of COVID-19 pandemic: How common and what is the impact? *Crit Care* 2021; 153, doi: 10.1186/s13054-021-03571-z
31. Huppert L.A, Matthay M.A, Ware L.B. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019; 40(01): 031-039, doi: 10.1055/s-0039-1683996
32. Kumar V. Pulmonary Innate Immune Response Determines the Outcome of Inflammation During Pneumonia and Sepsis-Associated Acute Lung Injury. *Front Immunol.* 2020; 11: 1722, doi: 10.3389/fimmu.2020.01722
33. Fujishima S. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care* 2014; 2(1): 32, doi: 10.1186/2052-0492-2-32
34. Mangalmurti N.S., Reilly J.P., Cines D.B., et al. COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome Clarified: A Vascular Endotype? *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(5): 750-753, doi: 10.1164/rccm.202006-2598LE
35. Xiong S., Hong Z., Huang L.S., et al. IL-1 β suppression of VE-cadherin transcription underlies sepsis-induced inflammatory lung injury. *J Clin Invest.* 2020; 130(7): 3684-3698, doi: 10.1172/JCI136908
36. Kosyreva A., Dzhililova D., Lokhonina A., et al. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of SARS-CoV-2-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Immunol.* 2021; 12: 682871, doi: 10.3389/fimmu.2021.682871
37. Karki R., Kanneganti T.D. Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. *J Transl Med.* 2022; 20(1): 542, doi: 10.1186/s12967-022-03767-z
38. Huang X., Xiu H., Zhang S., et al. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of ALI/ARDS. *Mediators Inflamm.* 2018; 2018: 1264913, doi: 10.1155/2018/1264913
39. Herrero R., Sanchez G., Lorente J.A. New insights into the mechanisms of pulmonary edema in acute lung injury. *Ann Transl Med.* 2018; 6(2): 32, doi: 10.21037/atm.2017.12.18
40. Ginzberg H.H., Cherapanov V., Dong Q., et al. Neutrophil-mediated epithelial injury during transmigration: role of elastase. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 281(3): 705-717, doi: 10.1152/ajpgi.2001.281.3.G705

41. Sauler M., Bazan I.S., Lee P.J. Cell Death in the Lung: The Apoptosis-Necroptosis Axis. *Annu Rev Physiol.* 2019; 81: 375-402, doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114320
42. Fan E.K.Y., Fan J. Regulation of alveolar macrophage death in acute lung inflammation. *Respir Res.* 2018; 19: 50, doi: 10.1186/s12931-018-0756-5
43. Li H., Li Y., Song C., et al. Neutrophil Extracellular Traps Augmented Alveolar Macrophage Pyroptosis via AIM2 Inflammasome Activation in LPS-Induced ALI/ARDS. *J Inflamm Res.* 2021; 14: 4839-4858, doi: 10.2147/JIR.S321513
44. Zemans R.L., Matthay M.A. Bench-to-bedside review: the role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. *Crit Care.* 2004; 8(6): 469-477, doi: 10.1186/cc2906
45. Matthay M.A., Ware L.B. Resolution of Alveolar Edema in Acute Respiratory Distress Syndrome. Physiology and Biology. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(2): 124-125, doi: 10.1164/rccm.201505-0938ED
46. Vestweber D. VE-cadherin: the major endothelial adhesion molecule controlling cellular junctions and blood vessel formation. *Arterioscler Thromb Vasc.* 2008; 28(2): 223-232, doi: 10.1161/ATVBAHA.107.158014
47. Wen X.P., Li M., Zhang R.Q., et al. Insulin reverses impaired alveolar fluid clearance in ARDS by inhibiting LPS-induced autophagy and inflammatory. *Front Immunol.* 2023; 14: 1162159, doi: 10.3389/fimmu.2023.1162159
48. Clemente-Suárez V.J., Martín-Rodríguez A., Redondo-Flórez L., et al. Epithelial Transport in Disease: An Overview of Pathophysiology and Treatment. *Cells* 2023; 12: 2455, doi: 10.3390/cells12202455
49. Wen X.P., Li M., Zhang R.Q., et al. Insulin reverses impaired alveolar fluid clearance in ARDS by inhibiting LPS-induced autophagy and inflammatory. *Front Immunol.* 2023; 14: 1162159, doi: 10.3389/fimmu.2023.1162159
50. Frantzeskaki F., Armaganidis A., Orfanos S.E. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration* 2017; 93(3): 212-225, doi: 10.1159/000453002
51. Hess R., Wujak L., Hesse C., et al. Coagulation factor XII regulates inflammatory responses in human lungs. *Thromb Haemost.* 2017; 117(10): 1896-1907, doi: 10.1160/TH16-12-0904
52. Vassiliou A.G., Kotanidou A., Dimopoulou I. et al., Endothelial Damage in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(22): 8793, doi: 10.3390/ijms21228793
53. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(1): 34-45, doi: 10.1038/nri3345
54. De Nardi A.C., Coy-Canguçu A., Saito A., et al. Immunothrombosis and its underlying biological mechanisms. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2023; S2531-1379(23)00105-0, doi: 10.1016/j.htct.2023.05.008