

УДК 617-001.3-092

Патогенез поліорганної недостатності при тяжкій механічній травмі

В. Д. Шейко

Кафедра хірургічних хвороб стоматологічного факультету (зав. – проф. Б.П. Лисенко)

Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава)

Поліорганна недостатність (ПОН) відносно нове поняття, вперше сформульоване A.S.Ваue (1975) [24], необхідність якого обумовила розробка засобів для штучного заміщення та підтримання життєвих функцій організму, що дозволило зменшити смертність у пацієнтів з тяжкими ураженнями. Однак, успішна реанімація пацієнтів з тяжкими механічними травмами (ТМТ) та можливість підтримання у них життєво важливих функцій не виключає можливості розвитку органної дисфункції і недостатності, яка часто є причиною смерті потерпілих [4, 6-18, 35].

ПОН визначається як важкий загальнопатологічний стан організму, який виникає при прогресуванні критичного стану і проявляється функціональною неспроможністю двох і більше життєво важливих органів і систем [7, 16, 17, 31].

Клінічно ПОН розглядається як одночасне або послідовне ушкодження життєво важливих систем організму, але проявляється переважно тією чи іншою органною недостатністю: респіраторним дистрес синдромом; гострою нирковою недостатністю; гострою печінковою недостатністю; синдромом десимінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові; гострою серцевою недостатністю; функціональними порушеннями з боку шлунково-кишечного тракту і центральної нервової системи [2, 7, 16-19, 21, 22, 37-39, 43].

На сучасному етапі сформульована концепція ПОН як єдина патогенетична основа функціональних розладів всіх життєво важливих органів і систем травмованого організму в їх тісному взаємозв'язку. При цьому ПОН є універсальною клініко-патофізіологічною основою будь-якого критичного стану. Особливість розвитку ПОН при ТМТ обумовлена наявністю додаткових тяжких факторів: безпосереднього руйнування клітин і

тканин, ураженням життєво важливих органів, інколи відразу декількох, масивною крововтратою.

Розвиток дисфункції органу при ТМТ визначається тяжкістю анатомічного ураження, його фізіологічним резервом і здатністю протистояти гіпоксії та метаболічним розладнанням, наявністю фонові патології [4, 10, 15, 20, 23-29, 32, 35].

ПОН, як правило, розвивається у певній послідовності і залежить від ступеню і глибини розладнання мікроциркуляторної перфузії в умовах дефіциту ефективного об'єму циркулюючої крові (ОЦК)[3, 16, 17, 21, 37, 39].

Загальна патогенетична схема розвитку ПОН при ТМТ базується на так званому феномені “подвійного удару”, основаному на посиленій, гіперреактивній відповіді раніше травмованого організму на додаткову, майже незначну, агресію. Початкове травматичне ураження при ТМТ є “першим ударом”: виникають анатомічні ураження тканин і органів, крововтрата призводить до дефіциту ОЦК і централізації кровотоку, змінюється метаболізм функціонально активних клітин, ендотелія, макрофагів та ін. “Другим ударом” може бути будь-який додатковий фактор агресії: хірургічне втручання, травматичне транспортування, реперфузія при відновленні ОЦК, надходження в кровоток бактерій чи токсинів, які всмокталися з рани або кишечника, може бути результатом будь-якого іншого фактора, що викликає запалення, наприклад, післяопераційного панкреатиту. У відповідь на додаткове ушкодження, або “другий удар”, підготовані первинною травмою, активовані клітини запалення, ці своєрідні “фабрики медіаторів” - синтезують і викидають у циркуляторне русло значно більшу кількість біологічно активних речовин, чим того потребує сила “удара” самого по собі. Гіперпродукція медіаторів агресії може бути відносною, тобто в умовах виснаження імунодепресивної ланки (стероїдів), завантаження транспортних білків, майже адекватний викид призведе до підвищення їх активності. Ці медіатори агресії призводять до нестабільності гемодинаміки та додаткового ушкодження тканин [4, 7, 11, 17, 31]. У ході медіаторного каскаду активізується аутоімунний компонент: створюються і стимулюються інтерлейкіни, які активують фагоцити, що знищують ушкоджені ішемією або травмою тканини. Але при тяжкій травмі в умовах ішемії таких тканин настільки багато, що при порушеній ауторегуляції вони знищують і

ушкоджені, і прилеглі здорові клітини. Таким чином, виникає додаткове ушкодження органів - за типом аутоімунної патології [7, 12, 18, 25, 35, 36, 39-41].

Взаємодія між ушкодженими органами може призвести до процесу, який самопідтримується. Велика кількість медіаторів запалення, що виробляються в зоні ураження, поступають як в саму цю зону, так і в системний кровоток, наслідком цього є ушкодження як місцевих, так і віддалених органів. Крім того, може виникати порушення бар'єру кишечника, що призводить до "просачування" бактерій або ендотоксинів у кровоток, що сприяє активізації процесу запалення у віддалених органах, особливо в печінці і легнях. Результатом цих явищ є розвиток ПОН, яка самопідтримується і прогресує.

Величина і тривалість посттравматичної адаптаційної системної відповіді залежить від віку людини, наявності фонової патології та генетично детермінованої, передпрограмованої відповіді організму на фактор ураження. Якщо він стає неконтрольованим, органна дисфункція прогресує до розвитку ПОН, тобто адаптаційна відповідь при виснажених захисних резервах організму стане аутодеструктивною [3, 7, 17-19, 21, 26, 33, 35, 37, 39].

Патогенез розвитку органної дисфункції та ПОН при ТМТ визначають місцеві ураження та генералізовані адаптаційні реакції. Місцеві ураження обумовлюють наявність вогнищ травматичної деструкції тканин, кровотечі та інтенсивної больової імпульсації, які модулюються ЦНС і забезпечують кортико-гіпоталамо-гіпофізарну та вегетативну відповіді. Велику роль належить токсичному компоненту, який складають реактивні токсичні субстанції з зони уражених тканин (медіатори запалення) і, на далі, ранева та кишечна інфекція. Таким чином, виділяють чотири основних компонента [7, 11, 25-29, 31, 32]:

1. Медіатори запалення, що запускають аутоімунний каскад посттравматичної адаптаційної реакції.
2. Ендокринна адаптаційна реакція.
3. Порушення мікроциркуляторної перфузії у тісному взаємозв'язку з реперфузійним компонентом.
4. Інфекційно-септичний компонент, який зумовлений раневою інфекцією та кишечною бактеріальною транслокацією.

Медіаторний механізм. На будь-яку достатньо серйозну травму організм відповідає потужною генералізованою адаптаційною (стресовою) системною запальною реакцією, яка триває у вигляді типової тканинної запальної реакції. Відразу після травми у вогнищах травматичної деструкції спостерігається секвестрація клітин запалення (лейкоцити, макрофаги, клітини ретикулоендотеліальної системи) у системі мікроциркуляції практично всіх органів завдяки системній активації великої кількості запальних каскадів та ендотелія судин [3, 7, 16, 17, 21, 25-29, 31, 33, 41].

Ендотелій судин має специфічні функціональні особливості у тканинах, де він полягає, і який виконує загальні функції в цілому організмі. Ендотелій через множинність специфічних рецепторів і комплекс медіаторів забезпечує регуляцію проникненості судинної стінки, змінює просвіт судин, приймає участь у згортуючій, антикоагуляційній та фібринолітичній системі крові і, зрозуміло, в імунореактивній системі [7, 22, 31].

Медіатори запалення є головними діючими агентами посттравматичної системної запальної реакції. Вони зветься *цитокинами* і являють собою клас низькомолекулярних білкових медіаторів, які виробляються різноманітними клітинами, але у абсолютній більшості клітинами ретикулоендотеліальної системи (у тому числі ендотелієм, лейкоцитами, макрофагами, фібробластами і паренхіматозними клітинами різних органів). Саме вони активізують запальний процес і призводять до звільнення контр-регуляторних гормонів та інших потенційно вазоактивних і цитотоксичних медіаторів [7, 25-28, 31, 32, 35, 41].

Основні типи цитокінів, які приймають участь у адаптаційній реакції на травму: туморнекротичний фактор (TNF), інтерлейкіни (IL1, IL2, IL6) та інтерферон-гама (IFN γ). Ці сполуки є біологічно активними у незначних концентраціях і здійснюють істотний вплив на функціонально активні клітини: як місцево (у місці викиду), так і на відстані - системне (на інші органи і тканини). Крім прямої дії на клітини цитокини мають вплив на них безпосередньо, шляхом активації звільнення інших класів медіаторів запалення (перетворюються у так звані «медіатори агресії») та потенціювання їх дії - формуються каскади цитокінів. Більшість цитокінів поліфункціональні - багато з них виробляються різними клітинами, а клітина, що виділяє цитокін, може бути одночасно мішенню для дії цього цитокіну та інших

цитокинів. Надмірне вироблення клітиною цитокіна може пошкодити саме цю ж клітину [7, 12, 14, 16, 33, 36, 39-45].

Ейкозаноїди, або метаболіти арахідонової кислоти, приймають участь у реакціях на ушкодження як на ранніх, так і на пізніх її етапах. Арахідонова кислота звільнюється з ліпідів клітинних мембран при критичному стані організму після ТМТ. Метаболізм арахідонової кислоти може йти по двом напрямкам: циклооксигеназному, зі створенням простагландинів, і ліпооксигеназному, зі створенням лейкотрієнів.

Після ураження виникає масивний викид простагландинів з судиннозвужуючими властивостями - *тромбоксана* A_2 (TxA_2). При місцевому підвищенні рівня TxA_2 посилюється агрегація тромбоцитів, а також кількість нейтрофілів у зовнішніх шарах рани - все це в цілому поглиблює тканинну ішемію. При заглибленні гіпоксії зростає рівень простагландинів з судиннопоширюючими властивостями, або *простациклінів* ($Pg I_2$). Простациклін посилює місцевий кровоток за рахунок шунтів, зростає проникненість судин, набряк тканин.

Лейкотрієни створюються у макрофагах, тучних клітинах, нейтрофілах, клітинах легеневої паренхіми і судинної стінки, приймають участь у розвитку тканинного запалення, можуть посилювати локальну тканинну ішемію, бронхіолоконстрикцію, мікротромбози [7, 12, 14, 21, 39-42, 44, 45].

Кисневомістячі радикали являють собою нестабільні метаболіти, які містять кисень з неспареним електроном. У зв'язку з цим вони є потенційними окислювачами: O_2^- , $O\cdot$, $HO\cdot$, H_2O_2 і створюються, над усім, лейкоцитами. Окислювачі приймають участь в усіх ланках запальної реакції і, взагалі, реакції на ушкодження. Накопичення продуктів перикисного окислення ліпідів - окислених жирних кислот, альдегідів - призводить до необоротної інактивації клітинних ферментів, структурній перебудові клітинних мембран, до зміни їх проникненості, деградації клітинних мембран еритроцитів, зміни клітинного метаболізму і майже загибелі клітин. На ранніх етапах посттравматичного періоду перекисне окислення ліпідів може і не викликати дисфункції органів, але воно може при звільненні великої кількості запальних цитокинів посилювати відповідь таким чином, що сама відповідь переросте у наступну стадію ушкодження. В значній мірі ступінь

ушкодження тканин оксидантами залежить від адекватності системи антиоксидантного захисту [1, 13, 17, 25-31, 36, 45].

Оксид азоту. Головну роль у процесі перерозподілу кровотоку та втрати судинного тонуусу належить вільному радикалу азотної кислоти (NO) - розслабляючому фактору ендотелія. При ТМТ з тривалою централізацією кровотоку та заглибленні гіпоксії NO синтезується активованими макрофагами та викликає патологічне розширення судин, що ще більше порушує гемодинаміку. Значно посилюється активність NO при розвитку септичних ускладнень після ТМТ. В таких умовах NO діє у сукупності з багатьма медіаторами запалення і призводить до тяжких порушень гемодинаміки [7, 42, 44, 45].

Комбінована взаємодія медіаторів запалення та гіпоксії призводить до пошкодження внутрішньоклітинних структур. У найбільшому ступені пошкоджуються клітини слизової оболонки шлунково-кишечного тракту і підшлункової залози, які особливо багаті лізосомами. У результаті цього звільнюються лізосомальні ферменти (протеази, гідролази). Протеази володіють цитолітичною дією, запускають каскад цитокінів, ушкоджують ендотелій, ініціюють синдром ДВЗ крові, поглиблюють розладнання мікроциркуляції та порушують функції життєво важливих органів і систем [7, 16, 19, 24-31, 37, 40].

Ендокринна адаптаційна відповідь. Рівень багатьох гормонів змінюється протягом посттравматичного періоду. У ранні строки після ураження підвищується рівень циркулюючих катехоламінів. Це призводить до появи почуття тривоги, неспокою, тахікардії та периферійної вазоконстрикції. Якщо стресова реакція зростає і призводить до критичного стану, то високий рівень катехоламінів весь цей час зберігається. Рівень катехоламінів відповідає ступеню ушкодження. Сила симпатичної адреналової відповіді, саме, підвищення активності альфа-1 і бета-1 - адренорецепторів, відповідає рівню наступного гіперметаболізму та підвищенню споживання кисню [2, 6-8, 11, 16-19, 22, 25-32, 35].

Порушення мікроциркуляторної перфузії. Медіаторний механізм поліорганної недостатності запускається ендотеліальною клітиною, яка, у свою чергу, сприяє агдезії та агрегації тромбоцитів по типу судинно-тромбоцитарного гемостазу. Активізують ці реакції тромбоксан та інші

цитокини і ейкосаноїди. Зниження тканинної перфузії, яка є результатом ураження та гіповолемії, призводить до виникнення генералізованої (загальної) і селективної (локальної) ішемії.

Генералізована ішемія у пацієнтів з травмою є результатом зниження ОЦК та централізації кровотоку. У випадку недостатності O_2 і харчових субстратів, створення АТФ знижується до критичного рівню. Це призводить до зміни в органелах клітин і деструктуризації клітинних мембран, що сприяє підвищенню постачання у клітини Ca^{2+} і Na^+ , які активізують звільнення токсичних клітинних протеаз і переміщення міжклітинної рідини у внутрішньоклітинний простір. Зміна функції ендотеліальних клітин може привести до підвищення судинної проникненості та подальшій втраті рідини, що призводить до незворотніх ушкоджень клітин.

Локальна ішемія утворюється в ушкоджених тканинах. Ушкоджені тканини більш чутливі до ішемії, внаслідок якої виникає порушення її метаболізму і вона може залишатися неадекватно перфузуємою, хоч тим часом прилеглі неушкоджені тканини добре перфузуються. Крім того, ушкоджені клітини, порівняно до неушкоджених, потребують більше енергії для відновлення своєї нормальної функції і, отже, вони є більш чутливими до вторинних шкідливих факторів і ішемії.

При відновленні мікроциркуляторної перфузії лікувальними закладами кровоток у тканинах зростає і приєднується реперфузійний компонент. У системний кровоток поступає великий масив загиблих внаслідок ішемії клітинних структур і продуктів їх деградації, кишкові та раневі бактеріальні токсини. Крім того, коли в тканини, які ушкоджені ішемією, поступає велика кількість кисню - виникає перекисне окислення тканин, що поглиблює їх ушкодження. З відновленням кровотоком у клітини поступає Ca , який активізує створення ейкосаноїдів, сприяє виникненню вазоспазму та розладнанню мікроциркуляції. Приток Ca^{2+} активує протеази, які в присутності O_2 при реперфузії призводять до визволення кисневих радикалів. Як додаток, звільнюється підвищена кількість аденозіна, що призводить до локальної вазодилатації. Приток крові у мікроциркуляторне русло при реперфузії сприяє зростанню набряка тканин за рахунок осмолярності, що зростає при ішемії.

Таким чином, зниження ОЦК при ТМТ веде до розвитку генералізованої та селективної ішемії, а реперфузійний компонент заглиблює ушкодження функціонально активних клітин і сприяє виникненню органної дисфункції і недостатності [2-4, 5, 7-11, 16-20, 22-29, 31, 32, 34-38, 42-45].

Інфекційно-септичний компонент - фактор, який часто є ініціатором другої хвилі системної запальної реакції. Основними джерелами ендотоксемії є ранева поверхня, що забруднена мікроорганізмами та шлунково-кишковий тракт у післяшоковому періоді. Ішемічні та стресові ушкодження слизової оболонки кишечника сприяють “проникненню” у кровоток його мікрофлори. Інфекційно-септичний компонент провокує виникнення медіаторного каскаду - активує звільнення більшої кількості медіаторів. Ендотоксикоз викликає генералізоване пригнічення імунітету [3, 17-19, 21, 26, 33, 35, 37, 39].

Таким чином, ТМТ супроводжується розладнанням основних ланок життєзабезпечення організму, яке характеризується зростанням порушень мікроциркуляторної перфузії, прогресуванням гіпоксії та полівалентного ендотоксикозу, обумовленого каскадом медіаторів запалення та інфекційно-септичним компонентом. Початкові органні дисфункції посилюються гіперреактивною відповід'ю на додаткову метаболічну аутоагресію з розвитком ПОН, що самопідтримується. Знання патофізіології розвитку органної дисфункції, визначає профілактичні та лікувальні заходи, і може сприяти значному зниженню частоти виникнення синдрому ПОН і летальності при ТМТ.

Литература

1. Брюсов П.Г., Шарапов Г.Н., Елькин А.И., Пивоваров А.А. Состояние перекисного окисления липидов при травматическом шоке и некоторые пути его коррекции // Вестник хирургии. – 1992. - № 7-12. – С. 216-219.
2. Горячев А.Н., Дементьев В.Н. Механизмы регуляции гемодинамики при тяжелой механической травме // Нарушение механизмов регуляции при экстремальных и терминальных состояниях / Сборник научн. трудов. – Омск, 1991. – С. 83-88.
3. Гринев М.В., Громов М.И. Сепсис. Полемические аспекты проблемы // Вестник хирургии. – 1997. - № 4. – С. 56-59.
4. Долина В.А. Необратимость состояний при травмах и огнестрельных ранениях различной локализации // Вестник хирургии. - 1991. - № 2. - С. 47-51.
5. Ерюхин И.А., Гаврилин С.Г., Сингаевский А.Б., Пашковский Э.В. Патогенетическая коррекция нарушений транспорта кислорода кровью в постшоковом периоде травматической болезни // Вестник хирургии. – 1996. - № 1. – С. 48-52.
6. Зайцева К.К., Величко М.А., Нечитайло В.А. Патоморфологический аспект современной взрывной травмы // Воен.-медицинский журнал. - 1994. - № 10. - С. 38-46.
7. Зильбер А.П. Медицина критических состояний: общие проблемы. - Петрозаводск: Издательство ПГУ, 1995. - 360 с.
8. Кириллов М.М. Патология внутренних органов при основных видах современной травмы // Воен.-медицинский журнал. – 1992. - № 6. – С. 28-31.
9. Кузьменко В.В., Сальников Д.И., Гиршин С.Г. и др. Ранняя диагностика и патогенетическое лечение жировой эмболии при множественной и сочетанной травме // Хирургия. – 1985. - № 11. – С. 26-31.
10. Неговский В.А., Гурвич А.М., Золотокрылина Е.С. Постреанимационная болезнь. – М.: Медицина, 1979. – 384 с.
11. Немченко Н.С., Ерюхин И.А., Шанин В.Ю. Постагрессионный обмен веществ при тяжелой механической травме // Вестник хирургии. – 1991. - № 4. – С. 53-57.

12. Оборин А.Н. Лейкотриены и шок // Клиническая хирургия. – 1991. - № 4. – С. 60-63.
13. Оборин А.Н. Изменение генерации свободных радикалов кислорода при шоке и их значение в необратимости патологического процесса // Клінічна хірургія. – 1995. - № 6. – С. 34-38.
14. Павловський М.П., Оборін О.М., Чуклін С.М. Роль похідного метаболічного каскаду арахідонової кислоти, простагландину E_2 у патогенезі імунодефіциту при травматичному шоку та гострій крововтраті // Клінічна хірургія. – 1995. - № 4. – С. 35-38.
15. Помелов В.С., Жумадилов Ж.Ш. Синдром полиорганной недостаточности в хирургии // Хирургия. – 1990. - № 7. – С. 158-161.
16. Цыбуляк В.Н., Цыбуляк Г.Н. Травма, боль, анестезия. - М.: Медицина, 1994. - 222 с.
17. Цыбуляк Г.Н. Лечение тяжелых и соседанных повреждений. - СПб.: Гиппократ, 1995. - 428 с.
18. Чаленко В.В., Медведев А.Н., Раковщик Д.Г. и др. Нарушения иммунитета при повреждениях груди и живота // Вестник хирургии. – 1992. - № 1-3. – С. 184-190.
19. Чаленко В.В., Жилкина С.В., Раковщик Д.Г. и др. Эндогенная интоксикация при повреждении груди и живота // Вестник хирургии. – 1991. - № 5. – С. 85-89.
20. Шашков Б.В., Лебедев В.Ф., Орлов Н.В. Посттравматическая печеночная недостаточность // Вестник хирургии. – 1993. - № 7-12. – С. 59-62.
21. Шляпников С.А. Синдром системной воспалительной реакции и сепсис при тяжелой механической травме: Автореф. дис... докт. мед. наук. – СПб, 1994. – 37 с.
22. Шок: терминология и классификация, шоковая клетка, патофизиология и лечение / Отв. ред. К. Лозану. - Бухарест: Военное издат-во, 1981. - 514 с.
23. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. – 1992. – Vol. 20, № 6. – P. 864-874.

24. Baue A.E. Multiple, progressive, or sequential systems failure: a syndrome of the 1970's // Arch. Surg. – 1975. – Vol. 110. – P. 779-781.
25. Beisbarth H., Ferl W. Pathophysiologie des postaggressionsstoff-wechsels // Zent. Bl. Chir. – 1989. – Bd. 114, № 16. – S. 1045-1058.
26. Border J.H., Bone L.B., Steinberg S.M. et al. Metabolic response to trauma and sepsis. - *Biund Multiple Trauma*. – New York; Basel, 1990. – P. 191-258.
27. Border J.H. Multiple systems organ failure // Ann. Surg. – 1992. – Vol. 216, № 2. – P. 111-116.
28. Cerra F.B. Hypermetabolism, organ failure and metabolic support // Surgery. – 1987. – Vol. 101, № 1. – P. 1-14.
29. Deitch E.A. Multiple organ failure: pathophysiology and basic concepts of therapy. – New York: Thieme, 1990. – P. 336-438.
30. Demling R., Lalonde Ch. Systemic lipid peroxidation and inflammation induced by thermal injury persists into the post-resuscitation period // J. of Trauma. – 1990. – Vol. 30, № 1. – P. 69-71.
31. Demling R., Lalonde Ch., Saldinger P., Knox J. Multiple organs dysfunction // Curr. Problems in Surgery. - 1993. - № 4. - P. 345-424.
32. Fry D.E. Multiple systems organ failure. – St. Louis: Mosby Year Book, 1992. – P. 669-773.
33. Greenberg S., Xie J., Wang Y. et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibits endothelium-dependent relaxation // J. Appl. Physiol. – 1993. – Vol. 74, № 5. – P. 2394-2403.
34. Lampl L., Helm M., Specht A. et al. Coagulation parameters as prognostic factors in polytraumatized patients - can clinical findings be of early diagnostic help // Zentr. fur chir. – 1994. – Bd. 119, № 10. – S. 683-689.
35. Lehmann U., Grotz M., Regel G. et al. Does the initial treatment of multiple trauma patients influence the development of multiple organ failure - evaluation of the preclinical and clinical-data of 1112 patients with multiple injuries // Unfallchir. – 1995. – Bd. 98, № 8. – S. 442-446.
36. Markewitz A., Faist E., Lang S. et al. Immunomodulation in patients undergoing extracorporeal circulation // 2nd International Congress on the Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis. Mechanisms and Therapeutic Approaches. – Munich, 1991. – P. 86-91.

37. Marshall J.C., Christou N.V., Meakins J.L. The gastrointestinal tract: the "undrained abscess" of multiple organ failure // *Ann. Surg.* – 1993. – Vol. 218, № 2. – P. 111-119.
38. Mattana J., Singhal P.C. Prevalence and determinants of acute renal failure following cardiopulmonary resuscitation // *Arch. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 153, № 2. – P. 335-239.
39. Matuschak G.M., Mattingly M.E., Tredway T.L. et al. Liver-lung interactions during *E. coli* endotoxemia: TNF- α : Leukotriene axis // *Am. Rev. Resp. Dis.*, - 1994. – Vol. 149, № 1. – P. 41-49.
40. Miller C.L., Szabo G., Wu J.Y. Systemic mediators of splanchnic organ. Immunologic consequences // *Splanchnic Ischemia and Multiple Organ Failure.* – St. Louis; Washington; Toronto: Bulter & Tanner Ltd, 1989. – Chpt. 21. – P. 237-248.
41. Nicod L.P. Cytokines: 1 – overview // *Thorax.* – 1993. – Vol. 48, № 6. – P. 660-667.
42. Palmer M.R.J., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-driven relaxing factor // *Nature.* – 1987. – Vol. 327. – P. 524-526.
43. Pape H.C., Remmers D., Regel G., Tscherne H. The influence of injury pattern and injury severity on posttraumatic pulmonary complications after intramedullary stabilization of long-bone fractures // *Orthopade.* – 1995. – Vol. 24, № 2. – P. 164-172.
44. Persson M.G., Wiklund N.P., Gustafsson L.E. Endogenous nitric oxide in single exhalations and the change during exercise // *Am. Rev. Resp. Dis.* – 1993. – Vol. 148, № 5. – P. 1210-1214.
45. Scheenberg M.H., Nesler A.K., Beger H.G. Sauerstoffradikale and Stickstoffmonoxid in der Sepsis // *Chirurg.* - 1995. - Bd.66. - S.18-26.