

НЕГАЗООБМЕННЫЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ В ГЕНЕЗЕ ТЯЖЕЛОЙ РАСПРОСТРАНЕННОЙ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ (ОБЗОР)

Е. Е. Зеулина — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи, ассистент; **Д. В. Садчиков** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи, профессор, доктор медицинских наук; **Е. О. Блохина** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи, ассистент.

NONGASEOUS EXCHANGE FUNCTIONS OF LUNGS IN COMMON SEVERE VIRAL-BACTERIAL PNEUMONIA GENESIS (REVIEW)

E. E. Zeulina — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Emergency, Anaesthesiology and Resuscitation, Assistant; **D. V. Sadchikov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Emergency, Anesthesiology and Resuscitation, Professor, Doctor of Medical Science; **E. O. Blokhina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Emergency, Anaesthesiology and Resuscitation, Assistant.

Дата поступления — 21.05.2012 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2012 г.

Зеулина Е. Е., Садчиков Д. В., Блохина Е. О. Негазообменные функции легких в генезе тяжелой распространенной вирусно-бактериальной пневмонии (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 738–744.

В обзоре представлены современные определения, классификации, критерии тяжести распространенной вирусно-бактериальной пневмонии. Изучение литературы о роли метаболических функций легких в генезе тяжелой распространенной вирусно-бактериальной пневмонии позволило сформулировать новое направление в интенсивной терапии на основе изучения норадреналинактивирующей функции легких.

Ключевые слова: тяжелая пневмония, воспаление, метаболические функции легких, гемодинамика, катехоламины.

Zeulina E. E., Sadchikov D. V., Blokhina E. O. Nongaseous exchange functions of lungs in common severe viral-bacterial pneumonia genesis (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 3. P. 738–744.

The review presents modern definitions, classifications and criteria of severity of common viral-bacterial pneumonia. The study of literature about the role of metabolic functions of the lungs in the genesis of severe common viral-bacterial pneumonia has allowed the formulations of anew period in the intensive care based on the study of noradrenalin inactivating functions of the lungs.

Key words: severe pneumonia, inflammation, metabolic function of the lungs, hemodynamics, catecholamine.

Острая пневмония — одно из самых распространенных и потенциально опасных острых инфекционных заболеваний человека. Возникая в любом возрасте, она имеет особенности течения и представляет собой комплекс патологических процессов, развивающихся в дистальных отделах легочной ткани [1]. Существует множество определений пневмонии, и с клинических позиций понятие «пневмония» определяется как группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [2, 3]. Независимо от стилистических привязанностей авторов определение пневмонии в большинстве случаев включает следующие ключевые слова: инфекция, воспаление, альвеолы, экссудат. Однако газообменные нарушения, а тем более нарушение негазообменных функций легких (НФЛ) в качестве причин смерти больных отсутствуют в содержании понятия пневмонии, при этом суть тотальной распространенной пневмонии — именно тяжелые нарушения газообмена, составляющие серьезную проблему для анестезиолога-реаниматолога.

В структуре бронхолегочных заболеваний РФ острая пневмония занимает третье место, вызывая большие экономические потери, связанные с длительной утратой трудоспособности работающих [4]. Острая пневмония характеризуется устойчиво высокой заболеваемостью с тенденцией к дальнейшему росту, в том числе и среди лиц молодого возраста, увеличением числа тяжелых форм и развитием фа-

тальных осложнений [5]. Летальность при пневмонии оказывается наименьшей (1–3%) у лиц среднего возраста без сопутствующих заболеваний. Напротив, у пациентов старше 60 лет с сопутствующей патологией, а также в случаях тяжелого течения внебольничной пневмонии (ВП) летальность достигает 15–30%. Пневмония сказывается и на последующем периоде жизни. Исследования, проведенные В. Roson et al., показали, что среди лиц старше 65 лет, госпитализированных с диагнозом «пневмония», в течение первого года после выписки умирают 33%, что значительно больше, чем в контрольной группе больных, находившихся в стационаре по другим причинам [6].

Таким образом, во всем мире, несмотря на активно развивающиеся новые технологии в диагностике, интенсивной терапии, и в частности разнообразии антибактериальных препаратов, проблема пневмоний, в особенности тяжелого течения, сохраняет свою высокую актуальность.

В проведении интенсивной терапии тяжелой острой распространенной пневмонии (ОРП) нередки ситуации, когда всю тяжесть патологии органов дыхания невозможно объяснить только нарушением газообмена или гемодинамики в легких. В таких случаях отмечается несоответствие между тяжестью состояния больных и нарушением параметров внешнего дыхания. И признание в последние годы существования НФЛ послужило поводом к расширению исследований отдельных сторон обмена веществ, протекающих в них [7]. Однако в исследуемой литературе не отражено участие НФЛ в генезе ОРП, а значит, они не учтены в диагностике, критериях тяжести и интенсивной терапии.

В результате воспаления легочной ткани происходит образование обильного количества промежу-

Ответственный автор — Зеулина Екатерина Евгеньевна.
Адрес: 410008, Саратов, ул. 1-й Детский проезд, 16.
Тел.: +79063062872.
E-mail: blokhina-eo@mail.ru

точных и конечных эндотоксинов, вызывающих глубокие нарушения гомеостазиса и функциональные расстройства важнейших систем организма. Высокая летальность при тяжелой ОРП обусловлена прогрессирующей и труднокорректируемой острой дыхательной недостаточностью (ОДН), что связано с перегрузкой негазообменных и несостоятельностью газообменных функций легких. Несмотря на современные методы интенсивной терапии процент летальных исходов от тяжелой пневмонии высок, что делает планируемое исследование, направленное на изучение НФЛ в генезе тяжелой ОРП, актуальным и фактически значимым для здравоохранения.

Острую пневмонию традиционно подразделяли по этиологии, в силу значимости микробного фактора в генезе пневмоний, по морфологии и течению. Не вызывает сомнений, что классификация, наиболее полно отражающая особенности течения пневмоний и позволяющая обосновать этиотропную терапию, должна быть построена по этиологическому принципу. Этот принцип положен в основу классификации пневмонии, представленной в МКБ X пересмотра (1992 г.) В зависимости от возбудителя выделяют: первичную — гриппозную пневмонию; вторичную — как правило, бактериальную; смешанную — вирусно-бактериальную.

Под первичной пневмонией понимается прямое вовлечение легких в патологический процесс, вызванный высоковирулентным вирусом гриппа, развивающийся в течение первых трех дней, характеризующийся тяжелой интоксикацией и высокой смертностью больных [8]. Подавляющее большинство исследователей [8, 9] утверждают, что вирус гриппа отличается тропностью к эндотелию легочных капилляров. Эндотелиальная дисфункция проявляется в увеличении продукции эндотелием эндотелина и ростом экспрессии тромбогенного потенциала эндотелиоцитов. Следствием последнего обстоятельства является гиперкоагуляция с повышенным тромбообразованием, что в совокупности приводит к развитию ОДН паренхиматозного типа и стремительному формированию синдрома множественной органной дисфункции (СМОД).

Вторичная бактериальная пневмония — одно из наиболее частых осложнений гриппа. Она развивается на пятые-шестые дни заболевания, смертность от нее составляет около 25% из всех гриппоассоциированных смертей.

Микст-инфекция приводит к более тяжелому течению пневмонии и изменению клинической картины заболевания [10]. Занимая ведущее положение, острая вирусно-бактериальная пневмония (ОВБП) выявляется примерно у половины госпитализированных больных, преимущественно с тяжелыми и крайне тяжелыми формами гриппа. По мнению ряда авторов [11, 12], смешанная пневмония может развиваться в любом периоде заболевания. Однако у лиц молодого возраста в 60% случаев преобладают первичные пневмонии, возникающие в первые дни заболевания, что значительно затрудняет своевременную диагностику тяжелых осложнений [13, 14]. Выделяют также пневмонии тяжелого течения, к которым относятся следующие клинические ситуации:

— двусторонняя, многодолевая и/или абсцедирующая пневмония;

— быстрое прогрессирование процесса (увеличение зоны инфильтрации на 50% в течение двух-трех суток);

— тяжелая ОДН, требующая респираторной поддержки;

— острая сердечно-сосудистая недостаточность;

— лейкопения менее 4,0 или гиперлейкоцитоз более $20,0 \pm 1000$ /мкл с количеством незрелых нейтрофилов более 10%;

— СМОД [15].

Недостаточная информативность и значительная продолжительность традиционных микробиологических исследований ввиду отсутствия у 20–30% больных продуктивного кашля, невозможности выделения культуры внутриклеточных возбудителей при использовании стандартных диагностических подходов, выделение культуры возбудителя лишь спустя 48–72 часа от момента взятия материала, трудности в разграничении «микроба-свидетеля» и «микроба-возбудителя», распространенной практики приема антибактериальных препаратов до госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) объясняют отсутствие этиологического диагноза у 50–70% больных, что снижает значимость практического использования этиологической классификации пневмонии, особенно при тяжелом течении заболевания и в условиях ОРИТ.

Таким образом, ОРВБП отличается тяжелым повреждением легких с нарушением газообмена и тяжелым характером гнойных осложнений, а также в крайне тяжелых случаях формированием СМОД, с высоким риском летального исхода.

В настоящее время наибольшее распространение получила классификация пневмонии, учитывающая условия, в которых развилось заболевание, особенности инфицирования легочной ткани, состояние иммунологической реактивности больного, а также характера предшествующей терапии:

— *внебольничная* (приобретенная вне лечебного учреждения) пневмония (синонимы: домашняя, амбулаторная);

— *нозокомиальная* (приобретенная в лечебном учреждении) пневмония (синонимы: госпитальная, внутрибольничная);

— *аспирационная* пневмония;

— *пневмония у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета* (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия).

Наиболее диагностически значимым для реаниматологии является деление пневмоний на внебольничные и нозокомиальные. Такое разграничение связано не только с тяжестью течения заболевания, но и со средой, в которой развилась пневмония, а также характером и временем проведения терапии на догоспитальном этапе. Кроме того, в клинической практике у больных с пневмонией, требующих госпитализации в ОРИТ, часто возникают сочетанные и взаимоотношающиеся механизмы острого повреждения легких [16].

В основу классификации острой пневмонии заложены клинико-морфологические признаки, без учета топографо-анатомического деления легких, при котором единичным элементом может быть объем органа, выполняющий функции, аналогичные целому легкому. Можно обратить внимание на опыт классификаций распространения перитонита в брюшной хирургии, согласно которому форма распространения перитонита согласуется с топографо-анатомическим делением брюшной полости. Именно этот подход и положен в основу классификации степени ОРП с учетом топографо-анатомического деления легких. Согласно этому подходу, к ОРП относятся три формы:

— диффузная острая пневмония (воспалительный процесс выходит за пределы одной доли, но не охватывает легкое в целом);

— односторонняя острая пневмония (воспалительный процесс охватывает целое легкое);

— тотальная острая пневмония (воспалительный процесс охватывает оба легких) [17].

Большое значение имеет группировка пневмоний по степени тяжести, которая позволяет выделить больных, нуждающихся в интенсивной терапии, наметить наиболее рациональную терапию, оценить прогноз. Традиционно к случаям тяжелых пневмоний относят те формы течения заболевания, которые требуют госпитализации в ОРИТ. Основными клиническими критериями тяжести пневмонии являются степень ОДН, выраженность интоксикации, наличие осложнений и декомпенсации сопутствующих заболеваний. Критерии тяжести пневмонии, разработанные профильными медицинскими обществами, значительно отличаются в разных странах. В настоящее время в международной практике используются преимущественно критерии тяжести пневмонии по модифицированной шкале Британского торакального общества (British Thoracic Society), а также прогностическим шкалам Американского общества специалистов по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America; IDSA) и Американского торакального общества (American Thoracic Society; ATS). Применение шкал оценки тяжести пневмоний и рекомендаций респираторных сообществ позволяет значительно уменьшить расходы на лечение и частоту неудач терапии [18]. Все перечисленные критерии в шкалах можно отнести к двум группам: группе показателей, отражающих газообмен, и группе показателей, отражающих острую системную воспалительную реакцию (СВР) и СМОД. В существующих шкалах оценки тяжести и прогноза нет единого мнения о ОРВБП, отсутствует оценка НФЛ и причинно-следственных отношений с типами гемодинамики большого и малого кругов кровообращения (МКК), что затрудняет интенсивную терапию, особенно в части кардиотропной и респираторной поддержки. Кроме того, критерии оцениваются только по отклонению их от средних физиологических норм ОРВБП и, как правило, не оценивается их взаимоотношение.

В 2009 г. A. Liarikou et al. были опубликованы результаты ретроспективного анализа применения критериев IDSA/ATS у 2102 госпитализированных больных с тяжелой пневмонией и их связь с прогнозом заболевания. Авторы доказали, что пациенты, имевшие разный набор малых критериев IDSA/ATS — до шести одновременно, не отличались по семи- и 30-дневной летальности, где бы они ни лечились — в ОРИТ или общесоматических отделениях. В то же время больные с нетяжелой ВП, госпитализированные в ОРИТ, имели наименьшую летальность, чем те, кто находился в обычных терапевтических отделениях.

Таким образом, было подвергнуто сомнению использование малых критериев IDSA/ATS для оценки тяжести пневмонии, показаний к интенсивному лечению, что требует проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Шкала диагностики и оценки пневмонии (ДОП) более целесообразна для динамического наблюдения за больными, а также для оценки эффективности проводимой интенсивной терапии. По некоторым данным [19, 20], чувствительность шкалы составляет 92%, специфичность — 88%. Оценка шесть-семь баллов соответствует умеренной тяже-

сти пневмонии, восемь-девять — тяжелой, десять и более — крайней степени тяжести. Причем во всех прогностических шкалах отсутствуют сопряженные клинико-биохимические показатели гомеостатика и НФЛ, что противоречит взаимосвязи вентиляционно-перфузионных и перфузионно-метаболических отношений.

К особенностям клинического течения ОРВБП относится сопровождающая ее тяжелая ОДН. Как считают большинство авторов [21, 22], ОДН зависит от степени распространения пневмонии, что также должно быть отражено в классификации. В нашей стране используется определение тяжелой ОРП, данное С. В. Яковлевым (2002 г.), как формы заболевания, проявляющейся ОДН и признаками тяжелого сепсиса и/или септического шока (СШ), характеризующейся неблагоприятным прогнозом и требующей проведения интенсивной терапии. Подобное определение требует уточнения, поскольку в терапевтической среде современные критерии ОДН недостаточно известны, а критерии сепсиса и СШ не являются устоявшимися и общепризнанными. Между тем, имея дело с больными тяжелой ОРВБП с признаками ОДН и сепсиса, всегда должен ставиться вопрос о назначении адъювантной терапии и методов респираторной поддержки, которые в рамках определения пневмонии как инфекционного заболевания обсуждаются не всегда.

Вопросу об участии легких в генезе СВР посвящена обширная литература. Однако основное внимание исследователей обращалось на расстройства газообменной функции: острое повреждение легких, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС).

Основными эффектами медиаторов воспаления при ОРВБП являются: повышение кровенаполнения капилляров и увеличение их проницаемости, усиленная миграция лейкоцитов через эндотелий в направлении воспалительного очага. Взаимодействие лейкоцитов с эндотелием происходит посредством специальных адгезивных молекул, которые представлены как на эндотелиоцитах, так и на лейкоцитах [23, 24]. Эта реакция отличается от обычного ответа инфицированного организма включением дополнительных патологических механизмов, таких, как эндотелиальная дисфункция, выход клеточных элементов крови в ткани, гиперкоагуляция, нарушение регуляции сосудистого тонуса и др., приводящих к нарушению микроциркуляции в легочных капиллярах с расстройствами их функций, к тяжелой гипоксемии — ключевому моменту в запуске СМОД. В этих условиях подавление инфекции уже не всегда может повлиять на восстановление жизненно важных функций [25]. Это обстоятельство послужило основанием для проведения настоящего исследования, направленного на изучение роли НФЛ в возникновении и прогрессировании системного воспалительного ответа (СВО) при ОРВБП.

В последние десятилетия активно ведется поиск биологических молекул, которые могли бы отражать тяжесть течения пневмонии и использоваться в качестве критериев эффективности лечения и прогноза. Наиболее исследованными в данном направлении являются биомаркеры прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ). Маркеры воспаления, такие, как фактор некроза опухоли, ИЛ-6, ИЛ-10, а также прогормоны: проатриальный натрийуретический пептид и провазопрессин — также демонстрируют связь с тяжестью течения и прогнозом у больных с ОРВБП [26]. Однако их определение имеет в боль-

шей степени научное, чем клиническое значение, что требует внедрения в оценочные шкалы тяжести пневмонии в качестве маркера эндогенной интоксикации артериовенозной разницы биологически активных веществ (БАВ), инактивирующихся в легких, как показателя адекватной интенсивной терапии.

Характеризуя НФЛ в целом, можно сказать, что их роль заключается в том, чтобы подвергнуть воздух, поступающий в организм, механической, физической и биохимической обработке и, конечно же, кровь, циркулирующую в нем [27]. Сведения о НФЛ при тяжелой ОРВБП уместны не только потому, что их перегрузка приводит к тяжелой ОДН, а неучет их несостоятельности при интенсивной терапии значительно затрудняет обеспечение нормального газообмена. До настоящего времени сведений о нарушениях НФЛ при ОРВБП недостаточно, и практические врачи не располагают полной информацией о тяжести нарушения НФЛ у больных ОРВБП в зависимости от степени, формы и причин, приводящих к ОДН, что затрудняет разработку комплексной интенсивной терапии с учетом НФЛ. Поэтому изучение состояния НФЛ у больных с ОРВБП, выявление степени их нарушения и разработка способов интенсивной терапии ОДН с участием НФЛ является актуальной задачей.

По данным российских ученых [27], при ОРДС ОДН возникает в результате перенапряжения НФЛ: оседание механических примесей, сладжирование форменных элементов крови, выпадение фибрина, выход БАВ, что приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки, шунтированию, гипоксии, нарушению питания легочной ткани, снижению продукции сурфактанта, микроателектазированию, увеличению объема внесосудистой воды, затоплению альвеол и, как следствие, сокращению дыхательной поверхности. Данный факт описан, но в направлениях терапии описанной нозологии не встречается.

Многие авторы [28, 29] выделяют основные НФЛ, нарушение которых усугубляет ОДН. К ним относят функцию наружного фильтра, выполняемую альвеолярными макрофагами. Альвеолярные макрофаги участвуют в воспалительных реакциях и секретируют модуляторы иммунных реакций [30]. Перегрузка и несостоятельность этой функции ведет к прогрессированию отечно-воспалительного и спастического процесса в легких, усугубляя ОДН.

Альвеолоцитами второго типа, их часто называют секреторными, активно синтезируются белки, фосфолипиды, углеводы, образующие поверхностные активные вещества, входящие в состав сурфактантного альвеолярного комплекса. При ОРВБП, вследствие нарушения функций альвеолоцитов второго типа, возникает вторичный дефицит сурфактанта, обусловленный изменениями в его количественном и качественном составе [31], что ведет к снижению эластичности легких, нарушению механики дыхания и утрате защитных механизмов сурфактанта по отношению к альвеолярным структурам.

Роль дыхательных путей как кондиционера легких, согревающего, увлажняющего и очищающего дыхательную смесь, хорошо известна [32]. Степень согревания кислородо-воздушной смеси в дыхательных путях зависит от ее температуры и режима вентиляции. При ее несостоятельности возникает изменение секреторной деятельности альвеолярных и бронхиальных клеток, риск прогрессирования ОДН повышается [33].

Легочные альвеолы также играют роль своеобразного коллоидно-осмотического барьера. Чрез-

вычайно важно предохранить легочный интерстиций от отека, что увеличивает регидность легких, снижает вентиляцию альвеол и сопровождается прогрессированием ОДН. Возникающее на этом фоне повреждение эндотелия, с увеличением проницаемости сосудов микроциркуляторного русла, влечет за собой развитие некардиогенного отека легких. Измерение содержания в легких внесосудистой жидкости значительно повышает качество диагностики нарушений вентиляционно-перфузионных отношений и эффективности терапии в целом.

Эндотелий МКК играет важную роль в гемостазе, что обуславливается рядом факторов [34]. Во-первых, нормальный эндотелий изнутри покрыт слоем гликокаликса. Гликокаликс состоит из гликопротеинов, обладающих антиадгезивными свойствами. Во-вторых, заряд стенки сосуда отрицательный, что также препятствует сближению тромбоцитов, имеющих положительный заряд. В-третьих, эндотелий вырабатывает факторы свертывания крови и факторы противосвертывания. В-четвертых, эндотелий адсорбирует из плазмы многочисленные противосвертывающие вещества [35]. В физиологических условиях образование в эндотелии атромбогенных веществ преобладает над образованием тромбогенных, что обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждениях сосудистой стенки, в том числе незначительных, случайных, которые могут иметь место в норме. Различие гидродинамических характеристик объемной и линейной скоростей кровотока в сосудах МКК определяет в значительной степени уровень их тромбогенности и тромборезистентности. Увеличение продукции и выделение тромбогенных веществ — неспецифическая реакция на повреждение и активацию прежде всего эндотелия [36]. Если же легочный метаболический фильтр истощается из-за массивного поступления эндотоксина, продуктов воспаления и коагуляции или за счет инактивации ферментных систем легких на фоне нарушений микроциркуляции в самих легких, происходит чрезмерное поступление в большой круг кровообращения БАВ, активированных факторов свертывания, продуктов коагуляции и фибринолиза, микротромбов и клеточных агрегатов. В результате происходит генерализация процесса с развитием СВР и СМОД [37–39].

Таким образом, в нормальных физиологических условиях эндотелий капилляров МКК препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов, коагуляции крови и спазмированию сосудов. Приведенные данные позволяют представить роль легких в регуляции гемостаза.

Капиллярное русло легких (самая большая среди органических сосудистых сетей) имеет площадь около 70 м². Оно покрыто метаболически активным эндотелием, который составляет почти половину всех эндотелиальных клеток организма и около 30% легочной паренхимы. Активность эндотелия в норме обеспечивает трофику органов и выполняет защитную функцию благодаря наличию в эндотелии высокоорганизованных механизмов саморегуляции. Легкие участвуют во многих метаболических процессах, которые принято считать прерогативой других систем организма, и выполняют ряд функций, лишь косвенно связанных с газообменом или вообще не связанных с ним [40]. Учитывая анатомические особенности расположения и то обстоятельство, что вся циркулирующая кровь проходит через легкие, имеющие огромную эндотелиальную поверхность, они оказывают существенное корригирующее влия-

ние на проходимость через них БАВ [41]. В то же время судьба большинства клинически значимых БАВ после прохождения через легкие до сих пор мало изучена. Поэтому легкие, особенно при первичном их поражении очень быстро вовлекаются в тяжелый патологический процесс, при котором нарушаются как дыхательные, так и газообменные функции.

В физиологических условиях существует оптимальное соотношение выработки легкими вазодилатирующих и вазоконстрикторных субстанций, которое полностью соответствует метаболическим и гемодинамическим потребностям организма. Важная роль в трансформации БАВ принадлежит эндотелию легочных капилляров. Наличие ферментативных систем обеспечивает реализацию метаболических и функциональных эффектов БАВ, в частности катехоламинов, как непосредственно в легких (состояния гемодинамики, интенсивность гликолиза, липолиза, водного обмена и др.), так и регуляцию концентрации их в артериальном русле, последнее определяет системный характер реакции организма на изменение концентрации катехоламинов в крови.

Исследователями [42] было установлено, что в легких присутствуют ферменты четырех путей метаболизма аминов. Имеется в виду следующее: поглощение веществ с последующим их включением во внутриклеточный обмен; ферментативный гидролиз; смешанный путь, состоящий как из гидролиза, так и из внутриклеточного транспорта.

Выбор норадреналина для оценки метаболических функций легких не случаен. Следует отметить, что задержке в легких подвергается только 40% норадреналина за счет ферментативного расщепления, в то время как дофамин и адреналин в большей части проходят через легкие транзитом. Сведений о роли норадреналина в формировании системных нарушений гемодинамики скудны. В экспериментах при введении большого количества препарата возникла острая легочная гипертензия, с последующим нарушением вентиляционно-перфузионных отношений [42]. По мнению других исследователей [43, 44], повышение концентрации норадреналина в крови имеет большее патологическое последствие, чем повышение концентрации адреналина или дофамина, что связано с биологической активностью норадреналина и широким спектром действия. Норадреналин не имеет себе равных по вазоконстрикторному действию на сосуды МКК и бронхоспастическому эффекту. Естественно предположить, что изменения метаболизма норадреналина в легочной ткани может существенно влиять на функции других органов и систем. Полиэтиологичность повреждения легочной ткани при ОРВБП предполагает и нарушения в регуляции уровня норадреналина в системном кровотоке. Сегодня эти факторы практически не учитываются в практической медицине, хотя могли бы составить отдельное перспективное направление в анестезиологии-реаниматологии, несмотря на труднодоступность в исследовательском плане.

По современным представлениям, пневмонию целесообразнее рассматривать не как ограниченный процесс воспаления, а как системную реакцию на воспаление легочной ткани, которая проявляется дисфункцией нейрогуморальных механизмов, в частности инактивации БАВ [45, 46]. Это положение особенно верно при распространенном процессе в легких, однако возникают сложности с определением системообразующего фактора, без которого нет системы.

Практически отсутствуют исследования норадреналина инактивирующей функции легких у больных ОРВБП, также не обсуждаются возможные причины и следствия ее нарушения. Однако воспалительный процесс всегда протекает при параллельном активировании симпатической нервной системы и увеличении функциональной активности мозгового слоя надпочечников, которые могут обладать как противовоспалительными эффектами, так и увеличивать зону деструктивных изменений в легких [47]. Есть основания предполагать, что при ОРВБП, в условиях гипоксемии, нарушение транспорта и утилизации кислорода тканями приводит к нарушению обмена катехоламинов в легких, что характеризуется системными нарушениями гемодинамики и тканевой перфузии [48]. Гемодинамические расстройства, варьирующие от субклинических до развернутого СШ, связаны как со снижением венозного тонуса, вплоть до полной вазомоторной атонии, так и с функциональными изменениями миокарда. В последующем дисфункция миокарда проявляется снижением фракции выброса, дилатацией желудочков, ухудшением контрктильного ответа на нагрузку объемом и низким соотношением пикового систолического давления / конечного систолического объема [49]. Изменения гемодинамики при ОРВБП происходят по изолированному гипотензивному и/или диссоциированному гипотензивно-гипердинамическому типу [50], и применение норадреналина в качестве кардиотропного препарата патогенетически обусловлено.

Таким образом, по современным представлениям острую вирусно-бактериальную пневмонию целесообразнее рассматривать не как ограниченный процесс воспаления, а как системную реакцию на воспаление легочной ткани, которая проявляется несостоятельностью газообменных и негазообменных функций легких, в частности инактивации норадреналина, с развитием тяжелой острой паренхиматозной дыхательной недостаточности. Определение артериовенозной разницы по норадреналину, как раннего критерия несостоятельности негазообменных функций легких, а именно инактивации катехоламинов — принципиально новое направление в интенсивной терапии больных тяжелой распространенной вирусно-бактериальной пневмонией, ориентированное на восстановление нарушенных вентиляционно-перфузионных и перфузионно-метаболических отношений, которые рассматривать по отдельности немыслимо.

Библиографический список

1. Сильвестров В.П. Пневмония: исторические аспекты и современность // Терапевтический архив. 2003. Т. III, № 9. С. 63–69.
2. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. American Thoracic Society: guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 2001. Vol. 163. P. 1730–1754.
3. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С. В. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. Смоленск, 2003. 53 с.
4. Логвиненко Н.И. Тяжелые пневмонии: состояние проблемы // Бюллетень СО РАМН. 2003. № 3. С. 86–89.
5. Домникова Н.П., Сидорова Л.Д., Непомнящих Г.И. Внутрибольничные пневмонии: патоморфогенез, особенности клиники и терапии, критерии прогноза. М.: Изд-во РАМН, 2003. 287 с.
6. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials / B. Roson, K.Z. Vardakas, I.I. Siempp [et al.] // CMAJ. 2008. Vol. 179 (12). P. 1269–1277.

7. Сыромятникова Н.В., Кошенко Т. В., Гончарова В.А. Метаболическая активность легких. СПб.: Интермедика, 1997. С. 35–47.
8. Чучалин А.Г. Тяжелые формы гриппа: диагностические и лечебные алгоритмы // Пульмонология: науч.-практ. журн. 2009. № 5. С. 5–7.
9. Александрова М.А. Пневмония как осложнение гриппа // Рус. мед. журн.. 2006. № 2. С. 90–94.
10. Новиков Ю.К. Этиология, степень тяжести и лечение внебольничной пневмонии // Русский медицинский журнал. 2006. № 7. С. 537–543.
11. Prognostic analysis and predictive rule for outcome of hospital-treated community-acquired pneumonia / S. Ewig, T. Bauer, E. Hasper [et al.] // Eur. Respir. J. 1995. Vol. 8. P. 392–397.
12. Ноников В.Е. Внебольничная пневмония: эмпирическая антибактериальная терапия // Рус. мед. журн. 2003. Т. 11, № 22. С. 34–38.
13. Ошибки диагностики пневмоний на догоспитальных этапах / А.В. Фесенко, А.Е. Москалева, Т.В. Науменко [и др.] // Пульмонология: сб. резюме XII Нац. конгр. по бол. органов дыхания. М., 2009. 225 с.
14. Bartlett J. G., Dowell S. F., Mandell L.A. Practice guidelines for the management of community — acquired pneumonia in adults // Clin. Infect. Dis. 2000. Vol. 25. P. 347–348.
15. Аргунова А.Н., Макаров В.М. Особенности течения внебольничных пневмоний. // Пульмонология: сб. резюме 12-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. М., 2002. 213 с.
16. Дворецкий Л.И. Особенности ведения больных с внебольничной пневмонией в пожилом возрасте // Consilium Medicum. 2002. Экстра-вып. С. 13–15.
17. Столярова Н.А. Интенсивная терапия распространенной пневмонии на основе гемодинамической разгрузки малого круга кровообращения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2007. 22 с.
18. Руднов В.А., Фесенко А.А., Дрозд А.В. Сравнительный анализ информационной значимости шкал для оценки тяжести состояния больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в ОРИТ // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007. Т. 9, № 4. С. 330–336.
19. Мороз В.В., Закс И.О., Мещеряков Г.Н. Шкалы оценки тяжести и прогноза в клинике интенсивной терапии // Вест. интенсивной терапии: науч.-практ. журн. 2004. № 4. С. 3–6.
20. Гельфанд Б.Р. Сепсис: современное состояние проблемы // Инфекции и антимикробная терапия. 2003. Т. 3, № 3. С. 69–70.
21. Бурковская Е.Н., Боева И.А., Ситникова Е.А. Внебольничная пневмония тяжелого течения: причины и осложнения // XV Нац. конгр. по бол. органов дыхания: сб. тез. М., 2005. № 329. 96 с.
22. Боровская Т. Ф., Курпас Э.Х. Цитотоксические клетки и натуральные киллеры в системном и местном иммунном ответе у больных внебольничной пневмонией в остром периоде болезни // XVI Нац. конгр. по бол. органов дыхания. II Конгр. Евроазиат. Респират. об-ва: сб. тр. СПб., 2006. № 295. 82 с.
23. Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on apoptosis induced by ischemia-reperfusion in the intestinal epithelium / A. Bediril, I. Soyuer, S. Muhtaroglu [et al.] // Eur. Surg. res. 2003. Vol. 35, № 4. P. 357–362.
24. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока // Вестн. Кыргыз.-Рос. Славян. ун-та. 2003. № 7. С. 24–30.
25. Куклин В.Н., Киров М.Ю., Совершаев М.А. Эндотелин-1: физиологическое значение и роль в остром повреждении легких // Тез. докл. II съезда Ассоциации анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада РФ. Архангельск, 2003. С. 150–152.
26. Boldt J. Does volume replacement influence inflammatory response and endothelial injury? // Yea book of Intensive Care and Emergency Medicine, 2004. P. 705–713.
27. Гузман А.Б., Ашихмина И.Г., Нефедова В.О., Давыдов В.В. Респираторный дистресс-синдром взрослых при эклампсии и эклампсической коме: вопросы диагностики // Акушерство и гинекология. 1991. № 2. С. 28–34.
28. Садчиков Д.В. Острая дыхательная недостаточность и методы неотложной терапии // Скорая медицинская помощь при неотложных состояниях: сб. тр. науч.-практ. конф. Саратов, 1993. С. 45–50.
29. Apoptosis and epithelial injury of the lung. Proc / T. Martin, N. Hagimoto, M. Nakamura [et al.] // Amer. Thorac. Soc. 2005. Vol. 2. P. 214–220.
30. Клеточная биология легких в норме и при патологии: руководство для врачей / под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000. 246 с.
31. Whittsett J.A., Weaver T. E. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347. P. 2141–2148.
32. Newman V., Gonzales R., Matthay V.A. A novel alveolar type I cell-specific biochemical marker of human acute lung injury // Amer. J. Respir. Care Med. 2000. Vol. 161 (1). P. 990–995.
33. Wright J.R. Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 15. P. 243–248.
34. Macnaughton P. D., Braude S., Hunter D.N. Changes in lung function and pulmonary capillary permeability after cardiopulmonarybypass // Crit. Care. Med. 1992. Vol. 20. P. 1289–1294.
35. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury / S. Idell [et al.] // Crit. Care Med. 2003. Vol. 31 (Suppl. 4). P. 213–220.
36. Влияние больших доз гепарина на метаболическую и газообменную функцию легких / Д.В. Садчиков [и др.] // Анестезиология и реаниматология. 1987. № 2. С. 18–20.
37. Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia / M.J. Schultz, J.J. Haitsma, H. Zhang [et al.] // Crit. Care Med. 2006. Vol. 34 (3). P. 871–877.
38. Kuzovlev A. N., Goloubev A. M., Moroz V.V. Pulmonary microvasculature thrombosis causes acute lung injury // Eur. J. of Med. Res. 2006. Vol. 11 (Suppl. II). P. 26–27.
39. Levy M., Schultz M.J., Rijneveld A.W. Bronchoalveolar coagulation and fibrinolysis in endotoxemia and pneumonia // Crit. Care Med. 2003. Vol. 31 (Suppl. 4). P. 238–242.
40. Садчикова Г.Д. Интенсивная терапия легочных осложнений на основе активной детоксикации у больных с системной красной волчанкой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2002. 28 с.
41. Дубилей П.В., Уразаева З.В., Хамитов Х.С. Барьерная функция легких и обеспечение гомеостаза. Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1987. 192 с.
42. Гончарова В.А., Сыромятникова В.Н., Шаталин Г.И. Биологически активные вещества легочной ткани при воспалительном бронхолегочном процессе у кроликов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1981. № 4. С. 412–414.
43. Bell S., Boverman A., Levy M.M. Catecholamines intermediary metabolites in cystic fibrosis adults during pulmonary exacerbation / Pediatr. Pulmonol. 2000. № 10. P. 279–283.
44. Бонецкий В.А. Влияние активизации симпатoadренальной системы на легочную инактивацию катехоламинов у крыс // Физиология. Журн. им. Сеченова. 1992. № 2. С. 81–86.
45. Гомазков О.А. Метаболическая функция легких // Патологическая физиология. 1997. № 3. С. 88–91.
46. Staudenmayer K. L., Maier R., Jelasis S. Hypertonic saline modulate innate immunity in a model systemic inflammation // Shock 2005. Vol. 23 P. 459–463.
47. Голубев А.М., Смелая Т. В., Мороз В.В. Провоспалительные цитокины при пневмониях различного генеза // Общая реаниматология: науч.-практ. журн. 2007. Т. 3, № 3. С. 72–76.
48. Kema I. P., de Vreies G. S., Muskiet F.A. J. Catecholamines intermediary metabolites in pneumonia // Amer. J. Respir. Care Med. 2006. Vol. 198. P. 465–478.
49. Суборов Е.В., Кузьков В.В., Сметкин А.А. Гемодинамика у больных септическим шоком и острым повреждением легких // Анестезиология и реаниматология. 2006. № 6, С. 15–20.
50. Елютин Д.В. Периоперационный период при гестозе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Саратов, 2001. 31 с.

Translit

1. Sil'vestrov V.P. Pnevmonija: istoricheskie aspekty i sovremennost' // Terapevticheskij arhiv. 2003. Т. III, № 9. С. 63–69.
2. Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A. American Thoracic Society: guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy and prevention // Amer. J. Resp. Crit. Care Med. 2001. Vol. 163. R. 1730–1754.

3. Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A. I., Jakovlev S. V. Vneboľ'nichnaja pnevmonija u vzroslyh: prakticheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike: posobie dlja vrachej. Smolensk, 2003. 53 s.
4. Logvinenko N. I. Tjazhelye pnevmonii: sostojanie problemy // *Bulleten' SO RAMN*. 2003. № 3. S. 86–89.
5. Domnikova N.P., Sidorova L.D., Nepomnjawih G.I. Vnutribol'nichnye pnevmonii: patomorfogenez, osobennosti kliniki i terapii, kriterii prognoza. M.: Izd-vo RAMN, 2003. 287 s.
6. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials / B. Roson, K.Z. Vardakas, I.I. Siempo [et al.] // *CMAJ*. 2008. Vol. 179 (12). R. 1269–1277.
7. Syromjatnikova N.V., Koshenko T. V., Goncharova V.A. Metabolicheskaja aktivnost' legkih. SPb.: Intermedika, 1997. S. 35–47.
8. Chuchalin A. G. Tjazhelye formy grippa: diagnosticheskie i lechebnye algoritmy // *Pul'monologija: nauch.-prakt. zhurn.* 2009. № 5. S. 5–7.
9. Aleksandrova M.A. Pnevmonija kak oslozhenie grippa // *Rus. med. zhurn.* 2006. № 2. S. 90–94.
10. Novikov Ju.K. Jetiologija, stepen' tjazhesti i lechenie vneboľ'nichnoj pnevmonii // *Russkij medicinskij zhurnal*. 2006. № 7. S. 537–543.
11. Prognostic analysis and predictive rule for outcome of hospital-treated community-acquired pneumonia / S. Ewig, T. Bauer, E. Hasper [et al.] // *Eur. Respir. J.* 1995. Vol. 8. P. 392–397.
12. Nonikov V.E. Vneboľ'nichnaja pnevmonija: jempiricheskaja antibakterial'naja terapija // *Rus. med. zhurn.* 2003. T. 11, № 22. S. 34–38.
13. Oshibki diagnostiki pnevmonij na dogospital'nyh jetapah / A.V. Fesenko, A.E. Moskaleva, T. V. Naumenko [i dr.] // *Pul'monologija: sb. rezjume XII Nac. kongr. po bol. organov dyhanija*. M., 2009. 225 s.
14. Bartlett J.G., Dowell S. F., Mandell L.A. Practice guidelines for the management of community — acquired pneumonia in adults // *Clin. Infect. Dis.* 2000. Vol. 25. R. 347–348.
15. Argunova A.N., Makarov V.M. Osobennosti techenija vneboľ'nichnoj pnevmonij. // *Pul'monologija: sb. rezjume 12-go Nacional'nogo kongressa po boleznjam organov dyhanija*. M., 2002. 213 s.
16. Dvoreckij L.I. Osobennosti vedenija bol'nyh s vneboľ'nichnoj pnevmoniej v pozhilom vozraste // *Consilium Medicum*. 2002. Jekstra-vyp. S. 13–15.
17. Stoljarova N.A. Intensivnaja terapija rasprostranenoj pnevmonii na osnove gemodinamicheskoj razgruzki malogo kruga krovoobrawenija: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saratov, 2007. 22 s.
18. Rudnov V.A., Fesenko A.A., Drozd A.V. Sravnitel'nyj analiz informacionnoj znachimosti shkal dlja ocenki tjazhesti sostojanija bol'nyh s vneboľ'nichnoj pnevmoniej, gositalizirovannyh v ORIT // *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2007. T. 9, № 4. S. 330–336.
19. Moroz V.V., Zaks I.O., Mewerjakov G.N. Shkaly ocenki tjazhesti i prognoza v klinike intensivnoj terapii // *Vest. intensivnoj terapii: nauch.-prakt. zhurn.* 2004. № 4. S. 3–6.
20. Gel'fand B.R. Sepsis: sovremennoe sostojanie problemy // *Infekcii i antimikrobnaja terapija*. 2003. T. 3, № 3. S. 69–70.
21. Burkovskaja E.N., Boeva I.A., Sitnikova E.A. Vneboľ'nichnaja pnevmonija tjazhelogo techenija: prichiny i oslozhenija // *XV Nac. kongr. po bol. organov dyhanija: sb. tez.* M., 2005. № 329. 96 s.
22. Borovskaja T. F., Kurpas Je.H. Citotoksicheskie kletki i natural'nye killery v sistemnom i mestnom immunnom otvete u bol'nyh vneboľ'nichnoj pnevmoniej v ostrom periode bolezni // *XVI Nac. kongr. po bol. organov dyhanija. II Kongr. Evroaziat. Respirat. ob-va: sb. tr.* SPb., 2006. № 295. 82 s.
23. Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on apoptosis induced by ischemia-reperfusion in the intestinal epithelium / A. Bedirli, I. Soyuer, S. Muhtaroglu [et al.] // *Eur. Surg. res.* 2003. Vol. 35, № 4. R. 357–362.
24. Lupinskaja Z.A. Jendotelij sosudov — osnovnoj reguljator mestnogo krovotoka // *Vestn. Kyrgyz.-Ros. Slavjan. un-ta*. 2003. № 7. S. 24–30.
25. Kuklin V.N., Kirov M.Ju., Sovershaev M.A. Jendotelein-1: fiziologicheskoe znachenie i rol' v ostrom povrezhdenii legkih // *Tez. dokl. II s#ezda Asociacii anesteziologov i reanimatologov Severo-Zapada RF. Arhangel'sk*, 2003. S. 150–152.
26. Boldt J. Does volume replacement influence inflammatory response and endothelial injury? // *Yea book of Intensive Care and Emergency Medicine*, 2004. R. 705–713.
27. Guzman A.B., Ashihmina I.G., Nefedova V.O., Davydov V.V. Respiratornyj distress-sindrom vzroslyh pri jeklampsi i jeklampicheskoj kome: voprosy diagnostiki // *Akusherstvo i ginekologija*. 1991. № 2. S. 28–34.
28. Sadchikov D.V. Ostraja dyhatel'naja nedostatochnost' i metody neotloznoj terapii // *Skoraja medicinskaja pomow' pri neotloznyh sostojanijah: sb. tr. nauch.-prakt. konf. Saratov*, 1993. S. 45–50.
29. Apoptosis and epithelial injury of the lung. Proc / T. Martin, N. Hagimoto, M. Nakamura [et al.] // *Amer. Thorac. Soc.* 2005. Vol. 2. R. 214–220.
30. Kletochnaja biologija legkih v norme i pri patologii: rukovodstvo dlja vrachej / pod red. V.V. Erohina, L.K. Romanovoj. M.: Medicina, 2000. 246 s.
31. Whittsett J.A., Weaver T. E. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. R. 2141–2148.
32. Newman V., Gonzales R., Matthay V.A. A novel alveolar type I cell-specific biochemical marker of human acute lung injury // *Amer. J. Respir. Care Med.* 2000. Vol. 161 (1). R. 990–995.
33. Wright J.R. Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 15. R. 243–248.
34. Macnaughton P. D., Braude S., Hunter D.N. Changes in lung function and pulmonary capillary permeability after cardiopulmonarybypass // *Crit. Care Med.* 1992. Vol. 20. P. 1289–1294.
35. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury / S. Idell [et al.] // *Crit. Care Med.* 2003. Vol. 31 (Suppl. 4). R. 213–220.
36. Vlijanie bol'shij doz geparina na metabolicheskiju i ga-zoobmennuju funkciju legkih / D.V. Sadchikov [i dr.] // *Anesteziologija i reanimatologija*. 1987. № 2. S. 18–20.
37. Pulmonary coagulopathy as a new target in therapeutic studies of acute lung injury or pneumonia / M.J. Schultz, J.J. Haitsma, H. Zhang [et al.] // *Crit. Care Med.* 2006. Vol. 34 (3). R. 871–877.
38. Kuzovlev A.N., Golubev A.M., Moroz V.V. Pulmonary microvasculature thrombosis causes acute lung injury // *Eur. J. of Med. Res.* 2006. Vol. 11 (Suppl. II). R. 26–27.
39. Levu M., Schultz M.J., Rijneveld A.W. Bronchoalveolar coagulation and fibrinolysis in endotoxemia and pneumonia // *Crit. Care Med.* 2003. Vol. 31 (Suppl. 4). P. 238–242.
40. Sadchikova G.D. Intensivnaja terapija legochnyh oslozhenenij na osnove aktivnoj detoksikacii u bol'nyh s sistemnoj krasnoj volchankoj: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saratov, 2002. 28 s.
41. Dubilej P. V., Urazaeva Z.V., Hamitov H.S. Bar'ernaja funkcija legkih i obespechenie gomeostaza. Kazan': Izd-vo Kazan. un-ta, 1987. 192 s.
42. Goncharova V.A., Syromjatnikova V.N., Shatalin G.I. Biologicheski aktivnye vewestva legochnoj tkani pri vospalitel'nom bronholegocnom processe u krolikov // *Bulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 1981. № 4. S. 412–414.
43. Bell S., Boverman A., Levu M.M. Catecholamines intermediary metabolis in cystic fibrosis adults during pulmonary exacerbation / *Pediatr. Pulmonol.* 2000. № 10. P. 279–283.
44. Boneckij V.A. Vlijanie aktivizacii simpatoadrenalovoj sistemy na legochnuju inaktivaciju kateholaminov u krys // *Fiziologija. Zhurn. im. Sechenova*. 1992. № 3. S. 81–86.
45. Gomazkov O.A. Metabolicheskaja funkcija legkih // *Patologicheskaja fiziologija*. 1997. № 3. S. 88–91.
46. Staudenmayer K.L., Maier R., Jelas S. Hypertonic saline modulate innate immunity in a model systemic inflammation // *Shock* 2005. Vol. 23 R. 459–463.
47. Golubev A. M., Smelaja T. V., Moroz V.V. Provospalitel'nye citokiny pri pnevmonijah razlichnogo geneza // *Obwaja reanimatologija: nauch.-prakt. zhurn.* 2007. T. 3, № 3. S. 72–76.
48. Kema I.P., de Vreies G.S., Muskiet F.A. J. Catecholamines intermediary metabolis in pneumonia // *Amer. J. Respir. Care Med.* 2006. Vol. 198. P. 465–478.
49. Suborov E.V., Kuz'kov V. V., Smetkin A.A. Gemodinamika u bol'nyh septicheskim shokom i ostrym povrezhdeniem legkih // *Anesteziologija i reanimatologija*. 2006. № 6, S. 5–20.
50. Eljutin D.V. Perioperacionnyj period pri gestoze: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Saratov, 2001. 31 s.