

© А. В. СЕЛИВАНОВА, 2012

УДК 617-001-036.11-036.14-06:616-008.9

А. В. Селиванова

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы

Установлено, что у больных в критическом состоянии происходят значительные изменения гормонально-метаболических параметров. В тяжелых случаях развивается синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма, при котором имеется резистентность к экзогенному введению питательных веществ. Синдрому гиперметаболизма-гиперкатаболизма отводят ведущую роль в патогенезе критического состояния, его течение во многом определяет исход всего заболевания. В статье подробно описан патогенез всего каскада патологических реакций у тяжелобольных с учетом патогенетического механизма развития и приведены возможные пути решения этого сложного вопроса.

Ключевые слова: критическое состояние, политравма, синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма

A.V. Selivanova

THE HORMONE METABOLIC ALTERATIONS IN PATIENTS IN CRITICAL STATE

It is established that in patients in critical state occur significant alterations of hormone metabolic parameters. In severe cases, hypermetabolism-hyperkatabolism syndrome is developed. Under this syndrome, the resistance to exogenous introduction of nutrients occurs. The syndrome plays a key role in in pathogenesis of critical state and its course in many respects determine outcome of disease. The article describes in detail the pathogenesis of all cascades of pathologic reactions in severe ill patients subject to pathogenic mechanism of development. The possible approaches to resolve this complicated issue are presented.

Key words: critical state, polytrauma, hypermetabolism-hyperkatabolism syndrome

Критическое состояние – это состояние, требующее замещения поврежденных функций жизненно важных органов и систем средствами и методами интенсивной терапии. Установлено, что у пациентов реанимационного профиля имеется снижение индекса гормональной адаптации [22, 35]; это свидетельствует о развитии синдрома функциональной недостаточности эндокринной системы [22], что вносит существенный вклад в развитие критического состояния.

Во время критического состояния развивается синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма, когда возникает резистентность к экзогенному введению питательных веществ [7, 40]. Синдрому гиперметаболизма отводится ведущая роль в патогенезе критического состояния и органной дисфункции. Его течение, коррекция или прогрессирование определяют исходы как критического состояния, так и полиорганной недостаточности. Общая схема метаболизма построена на двух основных состояниях [40]. Это анаболизм, когда преобладают процессы синтеза, и катаболизм, когда преобладают процессы распада. У больных в критическом состоянии преобладает катаболическая фаза обмена веществ, характеризующаяся преобладанием распада белка над его синтезом и прогрессирующим нарастанием отрицательного азотистого баланса [44]. Если выраженный отрицательный азотистый баланс продолжается более 2–3 нед, это может привести к развитию полиорганной недостаточности и смерти больного. Если больной не получает адекватной нутритивной поддержки, то происходит интенсивная утилизация белков (протеолиз) из депо плазмы крови: висце-

ральных органов, мышц (гладких, межреберных, сердечной, поперечнополосатых). Образующиеся аминокислоты используются печенью для глюконеогенеза. Процесс этот обычно напрямую зависит от тяжести состояния больного и длительности заболевания. Указанные процессы приводят к развитию синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма. Его основными чертами являются:

- белковый катаболизм;
- неадекватное потребление энергосубстратов и пластического материала;
- резистентность к натуральным питательным веществам.

Таким образом, синдром гиперметаболизма – последнее критическое состояние, при котором происходит изменение всех видов обмена веществ со стороны как белкового, так и углеводного и жирового метаболизма. *Основные метаболические изменения, происходящие при синдроме гиперметаболизма-гиперкатаболизма*

Метаболизм протеинов:

- перераспределение протеинов на глюконеогенез, синтез острофазных белков, цитокинов. Несмотря на повышенный синтез белка, преобладает распад белковых субстанций (катаболизм) – отрицательный азотистый баланс.

Метаболизм углеводов:

- толерантность клеток периферических тканей к инсулину и глюкозе;
- скорость продукции глюкозы гепатоцитами возрастает с 2,5 до 4,4–5, 1 мг/кг в минуту;
- мобилизация аминокислот из миоцитов скелетной мускулатуры и висцеральных клеток на глюконеогенез;
- сочетание толерантности периферических тканей к глюкозе и активного глюконеогенеза.

Метаболизм липидов:

- активация липолиза;
- сниженная утилизация жирных кислот и триглицеридов тканями;
- снижение активности липопротеинлипазы.

Для корреспонденции:

Селиванова Анна Владимировна, канд. мед. наук, врач-эндокринолог, консультант пол-ки

Адрес: 101125, Москва, 2-й Боткинский пр., 5/22

Телефон: 8-903-616-11-40

E-mail: vvdolgov@inbox.ru

Развитие критического состояния приводит к выраженному нейроэндокринному ответу [3, 5, 17]. Он подразделяется на контролируемые гипоталамо-гипофизарной системой и контролируемые автономной нервной системой [22]. Секреция кортизола, тироксина, гормона роста и вазопрессина контролируется гипоталамо-гипофизарной системой, а инсулина, глюкагона и катехоламинов – автономной нервной системой. Все эти адаптационные механизмы служат для выживания организма в условиях критического состояния. Поскольку глюкоза является основным питательным элементом для большинства органов и тканей, то эти адаптационные механизмы направлены прежде всего на поддержание достаточного уровня гликемии. Это достигается путем взаимодействия многочисленных метаболических путей, связывающих гликолиз, гликогенолиз, глюконеогенез, циклы Кори, Варбурга, Робертса, Коупа и т. д., которые могут служить системой надежности в случае сбоя в образовании энергии.

Продукция глюкозы. Глюкоза образуется в печени в результате гликогенолиза и глюконеогенеза. Гликогенолиз активируется в том случае, когда уровень гликемии снижается. В стрессовой ситуации запасы гликогена расходуются в течение 2–3 ч [17]. Глюконеогенез – это процесс образования глюкозы из других субстратов. Источником глюконеогенеза может служить любой субстрат, но лактат – наиболее доступный и важный. Больше всего лактата образуется в результате гликолиза. Ресинтез глюкозы из лактата был описан Кори, и этот цикл назван его именем [27, 35]. Когда возможности катаболизма глюкозы до углекислоты и воды исчерпаны в связи с недостатком кислорода, в цикле Кори образованный анаэробно лактат является источником глюкозы. При этом количество образующейся глюкозы не увеличивается, а энергия, расходуемая на ресинтез глюкозы, образуется из окисления жиров в печени. Таким образом, цикл Кори превращает энергию из жировых клеток в том случае, когда глюконеогенез из мышечных клеток недоступен. Эффективность цикла Кори у здорового человека может достигать 10–15% от общей продукции глюкозы при голодании. Поскольку у тяжелобольных образуется большое количество лактата из-за нарушений периферического кровообращения, цикл Кори играет очень важную роль. Исследования по изучению важности цикла Кори у тяжелообожженных показали, что назначение растворов глюкозы у добровольцев снижает скорость глюконеогенеза и в то же время у тяжелообожженных дает незначительный эффект, особенно если сохраняется гипергликемия [35, 36].

Изменения жирового обмена у больных с политравмой. Если рассматривать изменения жирового обмена у больных в критическом состоянии, можно предположить важную роль жирового депо вследствие большого объема и значительной энергетической емкости указанных субстратов. Вместе с тем часто жировые запасы не могут быть соответствующим образом утилизированы в процессе сепсиса или при тяжелой болезни. Несмотря на то что повышенная интенсивность липолиза является частью метаболического ответа на тяжелое заболевание независимо от его этиологии, количество освобождающихся при этом жирных кислот может даже превышать энергетические потребности организма, все же только часть этих жирных кислот окисляется в печени и мышцах [35]. Остатки освободившихся жирных кислот в дальнейшем вновь ретерифицируются в триглицериды. Более того, в острой фазе заболевания кетогенез в печени подавляется из-за высокого уровня инсулина.

Вследствие подавленного кетогенеза глюкоза и некоторые аминокислоты, например глутамин и разветвленные аминокислоты, являются единственными субстратами, которые как источники энергии утилизируются в некоторых периферических тканях или ранах [11, 14, 16].

Изменения белкового обмена у больных с политравмой. При истощении запасов углеводов в организме в значительной степени меняется характер белкового метаболизма: в белковом балансе расход белков начинает существенно преобладать над их поступлением. В таких случаях основным источником белков являются мышцы [23, 26]. Происходит интенсивный распад мышечных белков до аминокислот, которые затем используются печенью для глюконеогенеза, достигающего в этом периоде наибольшей интенсивности. Процесс этот обычно находится в прямой зависимости от тяжести состояния больного и длительности заболевания. В печени белки дезаминируются, их аминная группа утилизируется в интенсивном синтезе мочевины, а карбоновые фрагменты становятся основой синтеза углеводов (глюконеогенез) [2, 21]. У больных с политравмой продукция глюкозы гепатоцитами вследствие глюконеогенеза резко возрастает – с 2,5 до 4,4–5,1 мг/кг в минуту. При распаде большого количества клеточных белков происходит накопление азота, экскреция которого увеличивается и достигает 15–30 г/сут [12]. Наиболее важными источниками глюконеогенеза из аминокислот являются аланин и глутамин, что составляет 60% всех аминокислот [20, 21]. При отсутствии ацидоза небольшое количество глутамина реабсорбируется в почках, потребляется слизистой кишечника и превращается в аланин. Таким образом, аланин – основной предшественник глюконеогенеза. Пируват, образующийся в результате гликолиза, трансаминируется в аланин, затем поступает с кровотоком в печень, где ресинтезируется в глюкозу. Азот, необходимый для трансаминирования пирувата, образуется из аминокислот, окисляющихся в мышцах (изолейцин, лейцин, аспарат, глутамин) [15, 25, 27].

Для восполнения дефицита белковых структур в организме происходит усиленный синтез белка, но все же это не позволяет компенсировать возросший катаболизм мышечных и висцеральных протеинов, что приводит к отрицательному азотистому балансу [31, 32, 35]. Традиционное введение белковых препаратов не позволяет корригировать имеющиеся сдвиги из-за критических нарушений в нормальных физиологических цепочках обмена белков [30]. По данным литературы, увеличение нагрузки по белкам до 1–1,5 г/кг в сутки не приводит к купированию протеолиза, но может сопровождаться ростом концентрации мочевины в плазме [19, 23, 26, 34, 44].

У большинства больных вследствие усиленного глюконеогенеза имеют место гипергликемия и повышенный уровень инсулина в плазме [18]. Тот факт, что продукция глюкозы возрастает, несмотря на рост уровня инсулина, должен расцениваться как инсулинорезистентность [35]. Интересно, что у тяжелобольных продукция глюкозы продолжает расти, несмотря на гипергликемию, в то время как в норме рост гликемии приводит к снижению продукции глюкозы. Подобная реакция описана как "диабет травмы" и характеризуется снижением толерантности к экзогенно вводимой глюкозе и повышением резистентности к инсулину. Помимо инсулинорезистентности, патофизиологический механизм гипергликемии в критическом состоянии связан с воздействием гормонов (катехоламинов, кортизола, глюкагона и фактора роста), провоспалительных цитокинов и сигналов нервной си-

стемы, в результате чего происходит повреждение функции рецепторов к инсулину на поверхности клеток [18, 24]. В частности, выброс ингибирует процессы фосфорилирования тирозина в рецепторе инсулина и подавляет передачу сигнала, а также способствует разрушению субстрата на инсулиновом рецепторе. Согласно мнению большинства специалистов, под стрессиндуцированной гипергликемией понимают увеличение содержания глюкозы в крови больных или пострадавших (без указаний на наличие сахарного диабета в анамнезе) более 110–200 мг/дл (6,1–11 ммоль/л) [3, 5, 8, 18].

Гипергликемия в сочетании с инсулинорезистентностью может оказывать значимое дополнительное повреждающее воздействие, способствуя усугублению органной дисфункции посредством по крайней мере трех механизмов:

- снижения кислородного транспорта и нарушения водно-электролитного гомеостаза из-за стимуляции диуреза и дополнительных потерь жидкости;
- стимуляции катаболизма структурных белков в силу недостатка поступления глюкозы в клетку;
- гликозилирования белковых молекул и снижения их функциональной активности;
- воздействия гипергликемии на метаболические пути в митохондриях, что приводит к развитию оксидативного стресса и повышению содержания продуктов перекисного окисления липидов. Свободные радикалы запускают выброс эндогенного оксида азота, что вызывает электрическую нестабильность мембран миокардиоцитов и нарушает тонус периферических сосудов.

Гипергликемия отнюдь не означает достаточного запаса глюкозы в организме, а свидетельствует о высокой потребности в энергетическом субстрате в основном глюкозозависимых тканей и является следствием активизации глюконеогенеза и перераспределения ее утилизации. Известно, что депо гликогена ограничено и в критическом состоянии используется в течение 2–3 ч. Наиболее тяжелые варианты стрессовой гипергликемии характерны для больных с высоким риском неблагоприятного исхода заболевания [18]. Таким образом, на основании изложенного выше можно представить общую схему изменения метаболизма у больных в критическом состоянии [17, 22, 24, 35].

Этапы метаболических дисфункций при критических состояниях: гиперметаболизм + гиперкатаболизм → белково-энергетическая недостаточность → пита-

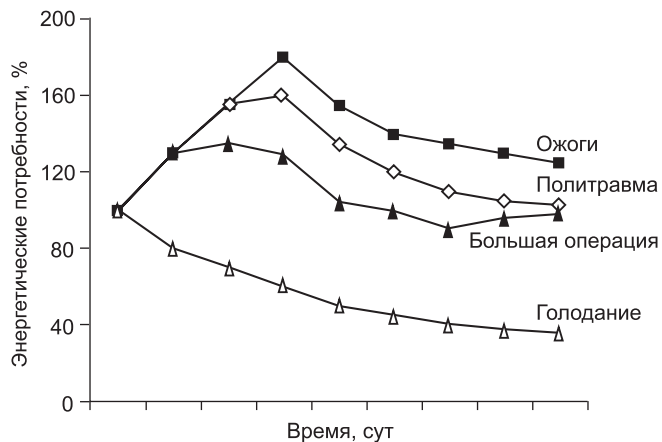


Рис. 1. Основные отличия гиперметаболизма от простого голодания.

Основные характеристики простого голодания и гиперметаболизма

Характеристика	Простое голодание	Гиперметаболизм
Сердечный выброс	-	++
ОПСС	Без изменений	-
Потребление O ₂	-	++
Энергетические потребности	-	+++
Активность медиаторов	Без изменений	++
Реакция на регуляторные стимулы	++++	+
Респираторный коэффициент	0,75	0,85
Первичный субстрат	Липиды	Липиды, углеводы и протеины
Протеолиз	+	+++
Окисление протеинов	+	+++
Синтез острофазных белков в печени	+	+++
Уреогенез	+	+++
Гликогенолиз	+	+++
Глюконеогенез	+	+++
Липолиз	++	+++
Кетонемия	++++	+
Скорость развития нутритивной недостаточности	+	++++

Примечание. (-) – снижение; (+) – повышение.

тельная недостаточность → полиорганная недостаточность.

Таким образом, гиперметаболизм – это грубая дисрегуляторная патология, при которой наряду с нарушением транспорта кислорода происходит нарушение доступности субстратов для окисления, что сопровождается активацией глюконеогенеза, нарушениями белкового, жирового и углеводного обмена [35, 36]. Гиперметаболическая полиорганная недостаточность может возникнуть под воздействием любого этиологического фактора: острой кровопотери, сепсиса, политравмы, ишемии, тяжелого воспалительного процесса (острый панкреатит), но особенно часто встречается при тяжелой механической травме.

Важно отметить, что все изменения метаболизма у больного в критическом состоянии могут рассматриваться как обеспечение питательными элементами основных органов и тканей наряду с защитой от белкового истощения. Все это направлено на выживание больного. В то же время эти процессы, как видно из изложенного выше, неограниченны, поэтому задачей врача является адекватная своевременная диагностика этих изменений и терапия с помощью нутритивной поддержки и/или нутритивной терапии.

Необходимо отличать простое голодание от нутритивной (питательной, белково-энергетической) недостаточности [5, 7]. Основные отличия представлены на рис. 1 и в таблице.

Видно, что при простом голодании (когда человек здоров) происходит снижение энергетических потребностей и количества поступающих килокалорий и азота

(белка) за 1 с, т. е. не формируется отрицательный азотистый баланс. У больного в критическом состоянии практически всегда есть дисбаланс между энергетическими потребностями и количеством поступающих килокалорий и белка, что приводит к формированию отрицательного азотистого баланса и нарастающей нутритивной недостаточности.

Эти данные подтверждаются характеристиками, представленными в таблице.

Изменение гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой системы. Значительную роль в изменении метаболизма при критических ситуациях вносит гипоталамус-гипофиз-надпочечниковая система. Отличительная особенность этих изменений – резкое повышение уровня глюкокортикоидов [35], что является одним из механизмов адаптации организма к стрессу, кровопотере, а также борьбы с шоком и последствиями травмы. Повышенная концентрация глюкокортикоидов вносит значительный вклад в повышение артериального давления, чувствительности миокарда и стенок сосудов к катехоламинам. Кроме того, глюкокортикоиды также стимулируют эритропоэз в костном мозге, что способствует более быстрому восполнению кровопотери. Все эти механизмы являются адаптационными для выживания организма в стрессовой ситуации, при кровопотере и тяжелой механической травме. Наряду с повышением происходит и изменение суточного ритма секреции гормонов. В некоторых исследованиях [5, 35, 40] было обнаружено подобие суточного ритма секреции кортизола, но с более высокими значениями. Более тщательное исследование ритма секреции кортизола и адренотропного гормона (АКТГ) за сутки до операции и через 7 сут после нее [35] показало, что в первые 48 ч происходит одновременное повышение уровня и АКТГ, и кортизола, но через 48 ч уровень АКТГ снижается, а концентрация кортизола остается повышенной. Этот результат подтверждает гипотезу, что через 2 сут после операции включается механизм АКТГ-независимой стимуляции секреции кортизола (возможно, посредством действия интерлейкинов). Схематически изменения уровня кортизола и АКТГ в течение периоперационного периода представлены на рис. 2.

Таким образом, благодаря АКТГ-независимой стимуляции секреции кортизола поддерживается повышенный уровень глюкокортикоидов и по механизму отрицательной обратной связи происходит снижение концентрации АКТГ и кортикотропин-рилизинг-гормона. Кроме того, снижению уровня АКТГ способствуют другие факто-

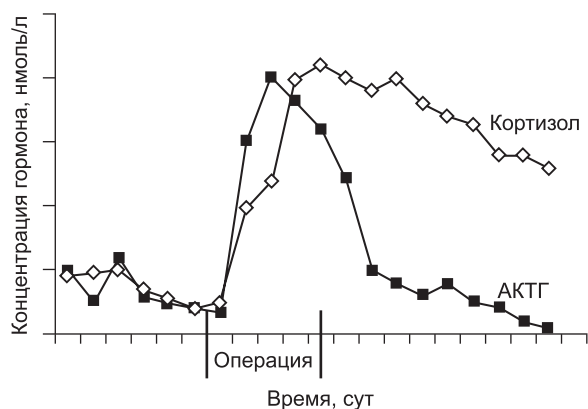


Рис. 2. Изменения концентрации кортизола и АКТГ в течение послеоперационного периода.

ры (эндотелин-1 и предсердный натрийуретический фактор), содержание которых повышается в стрессовой ситуации. Повышенный уровень кортизола приводит к снижению концентрации альдостерона, так как кортизол обладает небольшой минералокортикоидной активностью, что влечет за собой снижение эндогенной продукции минералокортикоидов. Кроме того, при тяжелых заболеваниях происходит повышение уровня предсердного натрийуретического пептида, который напрямую ингибирует секрецию альдостерона [35]. В эксперименте [27] после введения синтетического АКТГ у тяжелобольных не происходит достаточного подъема уровня альдостерона, как это бывает в норме, но повышается концентрация ренина, т. е. развивается гиперренинемический гипоальдостеронизм. Выраженность этого синдрома (гиперренинемического гипоальдостеронизма) прямо коррелирует со смертностью пациентов.

Посттравматическое повышение уровня глюкокортикоидов оказывает отрицательное действие на метаболизм у больных в критическом состоянии. Это проявляется в усиленном глюконеогенезе, гипергликемии, повышении катаболических процессов, вызывающих гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, липолиз, а также супрессии тиреоидных гормонов, гормона роста и половых гормонов. Указанные последствия повышения уровня глюкокортикоидов вносят значительный вклад в развитие синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма.

Медиаторная система в патогенезе критического состояния. В развитии критического состояния, характеризующегося дезинтеграцией функций органов, определяющее значение отдают универсальному патологическому процессу – развитию системного воспалительного ответа (СВО). При этом учитывается роль не только "агрессивной" инфекции как пускового механизма СВО, но и других экстремальных факторов, сопровождающих критическое состояние при шоке, ожоге, травме. Ключевые медиаторы СВО, взаимодействуя друг с другом, создают гуморальный фон, определяющий выраженность и течение клинико-лабораторной картины системной воспалительной реакции (СВР) и критического состояния в целом. При этом как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины оказывают разнообразное и принципиально важное воздействие на большинство органных систем организма в условиях критического состояния. Существующие в настоящее время критерии СВО (определенные уровни тахикардии, тахипноэ, лейкоцитоза, температуры тела) являются по сути суррогатными признаками СВР и далеко не в полной мере характеризуют СВР как ключевой фактор системного воспаления. Проблема идентификации и количественной оценки СВР в целях обеспечения принятия клинического решения является весьма актуальной и злободневной. Среди цитокинов ведущая роль отводится фактору некроза опухолей α , интерлейкину-1 и интерлейкину-6 [43]. Продукция цитокинов носит активационный характер и обеспечивает информационный обмен между клетками, вовлеченными в воспалительный процесс. При протективных вариантах воспалительного процесса цитокины преимущественно образуются в очаге воспаления, а их поступление в системный кровоток обуславливает длиннодистантные эффекты: острофазный ответ, стресс-реакцию нейроэндокринной системы, лихорадку, лейкоцитоз и т. д. [45, 46].

Именно цитокины являются медиаторами первого ряда, которые сами способны вызывать каскады гуморальных реакций [3, 6, 41]. Постулируется, что высокое содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке

крови является маркером выраженности воспалительной реакции и повышенной секреторной способности фагоцитирующих клеток, участвующих в формировании СВО и полиорганной недостаточности при травматическом повреждении [6, 8, 42].

Попытки справиться с гиперметаболизмом предпринимаются уже много лет, большинство предлагаемых методов находится в стадии апробации или эксперимента. Базовым можно назвать положение о необходимости проведения у больных с синдромом гиперметаболизма своевременной качественной адекватной нутритивной (питательной) поддержки с целью реализации повышенных энергозатрат и обеспечения организма в критическом состоянии необходимыми нутриентами [13, 16, 19, 23]. Предположительная нутритивная поддержка у пациентов с политравмой достаточно сложна, в этом контексте есть два основных аспекта: доступность субстрата и внутриклеточные возможности окисления субстрата. Вследствие нарушения чувствительности тканей к питательным элементам простое использование этих субстратов не может радикально прервать цепь патофизиологических реакций [7–10]. К этой ситуации очень подходит выражение "голод на фоне изобилия", так как эти питательные вещества не могут проникнуть из крови в клетки.

В связи с этим актуальным является исследование возможных механизмов улучшения транспорта глюкозы и других питательных элементов внутрь клеток. На сегодняшний день идут многочисленные исследования, результаты которых будут представлены в ближайшем будущем. Это позволит проводить дифференцированную коррекцию эндокринно-метаболических нарушений до развития декомпенсированной стадии полиорганной недостаточности и тем самым улучшить результаты лечения больных в критическом состоянии.

ЛИТЕРАТУРА

- Арзамасцев Е. В., Шадрская А. И., Хоменко С. К. // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1999. – № 5. – С. 539–542.
- Гаджиева Н. Ш. Основные закономерности развития нарушений белкового и энергетического обмена у больных с острой церебральной недостаточностью сосудистого генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2007.
- Гуланенко Е. К., Козлов В. К. Политравма: травматическая болезнь, дисфункция иммунной системы. Современная стратегия лечения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
- Завертайло Л. Л. Основные закономерности развития расстройств энергетического и белкового обмена у больных с острой церебральной недостаточностью на продленной искусственной вентиляции легких и методы их коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2011.
- Крыжановский Г. Н., Акмаев И. Г., Магаева С. В., Морозов С. Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии. – М.: Медицинская книга, 2010.
- Кудлай Д. А. Иммунометаболические аспекты патогенеза политравмы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2007.
- Лейдерман И. Н., Руднов В. А., Клейн А. В. // Вестн. интенсив. тер. – 1997. – № 3. – С. 17–23.
- Лейдерман И. Н. // Вестн. интенсив. тер. – 1999. – № 2. – С. 32–36.
- Лейдерман И. Н. // Интенсив. тер. – 2005. – № 1. – С. 1–12.
- Лейдерман И. Н., Гири А. О. Жировые эмульсии в парентеральном питании: Вчера, сегодня, завтра. – СПб.: Сервис-Принт, 2008.
- Ложкин С. Н. // Consilium medicum. – 2008. – № 7. – С. 42–46.
- Пангоните Д., Лаушас Л., Лаушене Д., Клебановас Ю. // Пробл. эндокринологии. – 2005. – № 1. – С. 42–46.
- Пасько В. Г. // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2008. – № 3. – С. 3–19.
- Попова Т. С. // Consilium Medicum. – 2007. – Т. 9, № 7.
- Попугаев К. А., Савин И. А. // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 29–35.
- Почепень О. Н. Нутритивная поддержка у тяжелобольных: Учебно-метод. пособие. – Минск: БелМапо, 2006.
- Руднов В. А. // Интенсив. тер. – 2006. – № 1. – С. 4–8.
- Руднов В. А. // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 7.
- Салтанов А. И., Сельчук В. Ю., Снеговой А. В. // Рус. мед. журн. – 2007. – Т. 15, № 4. – С. 1110–1114.
- Смирнов А. Н. Элементы эндокринной регуляции: научное издание / Под ред. В. А. Ткачука. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
- Смирнов А. Н. Эндокринная регуляция. Биохимические и физиологические аспекты: Учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
- Соколова Т. Ф. Взаимодействие иммунной, нервной и эндокринной систем при травматической болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005.
- Хорошилов И. Е. // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 10, № 8.
- den Brinker M. Acute stress response in critically ill children. – 2005.
- Elijah I. E., Branski L. K., Finnerty C. C., Herndon D. N. // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. – Vol. 25, N 5. – P. 759–767.
- Frankenfield D. // Nutr. Clin. Pract. – 2006. – Vol. 21, N 5. – P. 430–437.
- Gardner D. G., Shoback D. Greenspan's basic and clinical endocrinology. – 8 th ed. – New York: McGraw-Hill Medical, 2007. – P. 193–201.
- Gore D. C., Honeycutt D., Jahoor F. // Arch. Surg. – 1991. – Vol. 126. – P. 38–43.
- Grossman M., D., Hoey Brian A., Stehly Christy D. // J. Am. Coll. Surg. – 2009. – Vol. 208, N 4. – P. 503–509.
- Hammarqvist F., Sandgren A., Andersson K. // Surgery. – 2001. – Vol. 129, N 5. – P. 576–586.
- Hammarqvist F., Wennström, Wernerman J. // J. Nutr. Metab. – 2010. – N 3. – P. 67–78.
- High W. M. Jr., Briones-Galang M., Clark J. A. et al. // J. Neurotrauma. – 2010. – Vol. 27, N 9. – P. 1565–1575.
- Jeschke M. G., Finnerty C. C., Kulp G. A. et al. // Pediatr. Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 9, N 2. – P. 209–216.
- Kemp S. F., Frindik J. P. // Drug Des. Dev. Ther. – 2011. – Vol. 5. – P. 411–419.
- Kenneth L. Becker. Principles and practice of endocrinology and metabolism. – 3rd ed. – 2001.
- Mesotten D., Van den Berghe G. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. – 2006. – Vol. 35, N 4. – P. 793–805.
- Møller N., Jørgensen J. O. // Endocr. Rev. – 2009. – Vol. 30, N 2. – P. 152–177.
- Moller N., Vendelbo M. H., Kampmann U. et al. // Clin Nutr. – 2009. – Vol. 28, N 6. – P. 597–603.
- Reimunde P., Quintana A., Castañón B. et al. // Brain injury. – 2011. – Vol. 25, N 1. – P. 65–73.
- Sharshar T., Bastuji-Garin S., Polito A. et al. // Crit. Care. – 2011. – Vol. 15, N 1. – P. R47.
- Takala J., Ruokonen E., Webst N. R. et al. // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 785–792.
- Taylor B. E., Buchman T. G. // Curr. Opin. Crit. Care. – 2008. – Vol. 14, N 4. – P. 438–444.
- Voerman H. J., Strack van Schijndel R. J. M. et al. // Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 23. – P. 665–673.
- Williams Marc G., Jeschke Felicia N., Chink David L. // J. Am. Coll. Surg. – 2009. – Vol. 208, N 4. – P. 489–502.
- Wolf S. E., Barrow R. E., Herndon D. N. // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – Vol. 10, N 3. – P. 447–463.
- Ziegler T. R. // New Horiz. – 1994. – Vol. 2, N 2. – P. 244–256.

Поступила 05.04.12