

© Коллектив авторов, 2011
УДК 616-001.36-092

Б.Н. Шах, В.Н. Лапшин, В.М. Теплов, Д.Б. Смирнов, А.Г. Кырнышев

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ШОКОГЕННОЙ ТРАВМЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПРОБЛЕМЕ

Государственное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И.Джанелидзе» (дир. — чл.-кор. РАН проф. С.Ф.Багненко)

Ключевые слова: *травматический шок, ишемия, реперфузия, «no-reflow», полиорганная недостаточность*

В настоящее время число пострадавших с тяжелыми сочетанными, множественными и комбинированными повреждениями неуклонно растет во всем мире. В нашей стране ежегодно от сочетанных травм погибают 200 тыс. человек. Только на дорогах России в результате дорожно-транспортных происшествий гибнут более 30 тыс. человек. В остром периоде травматической болезни умирают около 50% пострадавших и почти 30% — в раннем ее периоде, т. е. в течение 2 нед от момента получения травмы [10]. Изучение основных патофизиологических процессов различных периодов травматической болезни, совершенствование медицинских технологий и лекарственной базы позволили несколько уменьшить смертность в остром периоде травматической болезни, не оказав заметного влияния на госпитальную летальность. Основной причиной гибели пострадавших, переживших острый период травматической болезни, становится полиорганная недостаточность (ПОН) в различных ее проявлениях [1].

Необходимо отметить, что риск развития различных форм органной недостаточности чрезвычайно высок у всех больных и пострадавших, переживших период нестабильной системной или органной гемодинамики. Именно с развитием реперфузионного синдрома на системном или органном уровне в настоящее время связывается большинство возникающих случаев органной дисфункции [2, 33].

Применительно к пострадавшим с тяжелой сочетанной травмой можно представить следующую последовательность событий, предшествующую развитию органной недостаточности. Существенное снижение доставки кислорода на системном уровне, вызванное депрессией системы гемодинамики, нарушением газообмена и кислородной емкости крови, приводит к развитию гипоксии. Выраженность гипоксических изменений, наблюдаемых в различных органах, различна и зависит как от особенностей кровоснабжения, в том числе и в экстремальных условиях, так и от метаболической активности органа. Восстановление системной гемодинамики, ликвидация гемической и вентиляционной гипоксии сопровождаются восстановлением процессов аэроб-

ного окисления. Постепенно восстанавливается висцеральное кровообращение, а затем и перфузия органов «плаща», т. е. мышечного массива и кожного покрова. Последовательность вовлечения органов в процесс реперфузионного повреждения должна зависеть от исходного функционального состояния органа, наличия или отсутствия травматических изменений и их распространенности, длительности периода ишемии и реперфузии, а также реакции органа на процессы свободнорадикального окисления [15]. Последнее, безусловно, зависит от его кровоснабжения, гидрофильности стромы, возможностей собственной антиоксидантной защиты. Чаще всего в процесс формирования ПОН последовательно вовлекаются легкие, почки, желудочно-кишечный тракт, система гемокоагуляции, хотя повреждения клинически мало заметные, развиваются во всех органах и тканях пострадавшего [5]. Частота развития ПОН у тяжелопострадавших может достигать 100%, являясь, таким образом, закономерным проявлением тяжелого течения травматической болезни [1].

Если рассматривать повреждающее действие реперфузионного синдрома, следует отметить его значительное сходство с системной воспалительной реакцией, но развившейся на фоне тяжелой перенесенной гипоксии.

Как известно, острое воспаление характеризуется определенным чередованием сосудистых изменений, проявляющихся развитием спазма сосудов, артериальной, венозной гиперемии и стаза. Кратковременность I стадии определяется быстрой инактивацией вазоконстрикторных медиаторов. В фазе артериальной гиперемии появляются активные формы кислорода, оказывающие, кроме антимикробного и антиоксидантного, также повреждающее действие. Прежде всего, оно проявляется активным разрушением соединительной ткани. Наибольший эффект альтерации проявляется в фазу венозной гиперемии, когда транссосудистая миграция лейкоцитов, генерирующих активные формы кислорода, способствует усилению экссудативной реакции [23, 28]. Важно отметить, что процессу трансапиллярной миграции форменных элементов крови предшествует нарушение осевого движения тока крови внутри сосуда, и лейкоциты начинают прилипать к эндотелию. В этом процессе важная роль отводится адгезивным молекулам, преимущественно интерферону-альфа, таким цитокинам, как интерлейкин-1, интерлейкин-8, лейкотриен В₄, фактор агрегации тромбоцитов, фактор некроза

опухолей и др. [8, 11, 22, 26, 45]. Респираторный взрыв, наблюдаемый в активных формах лейкоцитов, сопровождается резким увеличением потребления кислорода (в несколько раз) и образованием свободных кислородных высокотоксичных форм (синглетный кислород, гидроксильный радикал, перекись водорода, супероксидный анион) [21]. Такое выраженное усиление свободнорадикальных процессов вызывает повреждение интактных паренхиматозных клеток, эндотелиальных клеток сосудов и элементов соединительной ткани, что способствует дальнейшей альтерации ткани [13, 29, 46].

Важным отличием системной воспалительной реакции, развившейся на фоне тяжелой перенесенной тканевой гипоксии, является то, что все вышеперечисленные процессы протекают в тканях, клеточные элементы которых имеют признаки митохондриальной дисфункции, низкую активность трансмембранных ионообменных процессов и всех энергозависимых реакций в целом [21]. Некоторые ферментные реакции оказываются измененными. Так, ксантидегидрогеназа в условиях гипоксии трансформируется в ксантиноксидазу, генерирующую активные формы кислорода. Активность таких ферментных систем, как супероксиддисмутаза, каталаза, существенно уменьшается. Таким образом, общий антиоксидантный потенциал тканей у пострадавших, перенесших тяжелую травму, оказывается заметно сниженным, а повреждающее действие реперфузионного синдрома значительно усиливается [34].

Другим существенным отличием системного воспалительного ответа, приводящего к ПОН у тяжело пострадавших, является то, что все реперфузионные реакции развиваются на фоне проведения интенсивной терапии [55]. Последняя, включает в себя, как правило, массивную инфузионно-реперфузионную терапию, зачастую превышающую по объему 2 объема и более циркулирующей крови (ОЦК). Хотя зачастую только такие мероприятия позволяют добиться стабилизации основных гемодинамических показателей, они впоследствии утяжеляют состояние пострадавших, способствуя развитию различных нарушений органных функций.

Обсуждая патогенез ПОН раннего периода травматической болезни нельзя обойти вниманием еще одну, широко обсуждаемую в настоящее время проблему — феномен «no-reflow» (невозобновления кровотока). Феномен характеризуется неадекватной перфузией органов без ангиографически выявляемого тромбирования сосудов. Развитие феномена «no-reflow» в литературе наиболее часто описывается у пациентов с инфарктом миокарда. Часто «no-reflow» возникает после шунтирования кровеносных сосудов у пациентов с острой коронарной окклюзией [36, 39, 43, 50, 54]. Описывается развитие «no-reflow» в скелетной мускулатуре [32, 40], после перенесенной ишемии легких [53]. Считается, что «no-reflow» может быть причиной гипоперфузии при тяжелом поражении головного мозга [50], остром панкреатите [52].

По данным J.Nanobashvili и соавт. [41], этот феномен связан с интерстициальным отеком (пассивная вазоконстрикция) и (или) микроваскулярным спазмом (активная вазоконстрикция). В патогенезе «no-reflow» принимают участие те же субстанции, которые формируют воспалительный ответ. Это свободные радикалы и их производные, которые индуцируют активацию внешнего пути свертывания крови, активацию нейтрофилов с их адгезией и миграцией, экспрессию рецепторов GP IIb/IIIa, приводящие к адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке с последующей их агрегацией, и ряд иных механизмов, вызывающих отек и набухание сосудистой стенки и ограничивающих микроперфузию. В то же время, существует точка зрения, что ишемия и последующая репер-

фузия индуцируют разрыв целостности эндотелиального слоя с потерей жидкости в интерстиций. Как следствие происходят внутрисосудистое сгущение крови и образование отека межклеточной ткани, который ведет к сужению просвета капилляров, увеличению тканевого гидростатического давления и таким образом к нарушению перфузии [16, 27]. При инфаркте миокарда определенную роль в развитии данного явления играют липопротеиды низкой плотности, гипергликемия и т. д. [30, 31, 36]. По мнению некоторых исследователей [17], метаболический ацидоз, гиперокемия также являются одним из компонентов патогенеза этого синдрома. В принципе, «no-reflow» вызывает изменения в микрососудистом секторе, которые по своей сути свойственны эндотелиальной дисфункции, развивающейся при различных заболеваниях, таких, например, как гипертоническая болезнь. Суть эндотелиальной дисфункции состоит в изменении реакции эндотелия на вазоактивные регуляторы с преобладанием вазоконстрикторного эффекта. Нарушения продукции, действия, разрушение эндотелиальных вазоактивных факторов наблюдаются одновременно с аномальной сосудистой реактивностью, изменениями в структуре и росте сосудов, которым сопутствуют сосудистые заболевания [9, 12]. Отличие в данном случае состоит в том, что спазм в сфере микроперфузии вызван, главным образом, экстравазальным отеком. Заслуживают самого пристального внимания результаты изучения этого феномена в эксперименте на модели ишемии — реперфузии головного мозга лабораторных крыс, выполненные К.П.Ивановым и соавт. [4]. Интересным представляется описанный авторами факт, что основным звеном микроциркуляторного русла, в котором происходит лейко- и тромбоцитарная адгезия, является веноулярный его отрезок. Это участок системы микроциркуляции, скорость кровотока в котором наименьшая, что, видимо, и закладывает основу первичных нарушений микроперфузии на фоне реализации реперфузионных процессов. Интересным представляется также то, что гипотермия (даже глубокая) не позволяет развиваться феномену «no-reflow» после перенесенной тотальной ишемии органа [4].

Как уже говорилось, отличие реперфузионного синдрома, развившегося на почве перенесенной локальной (органной) ишемии, от последствий реперфузии при тяжелой сочетанной травме состоит в огромном тканевом массиве, подвергнутому феномену реперфузии и большому внутрисосудистому объему инфузионно-реперфузионной терапии. Необходимость переливания пострадавшему растворов в количествах, значительно превышающих объем кровопотери, во многом объясняется значительными потерями инфузионных сред и собственной плазмы в интерстициальное пространство. Если же проводимая инфузионная терапия способствует развитию гомеостатических нарушений (гиперхлоремический метаболический ацидоз, снижение коллоидно-осмотического давления плазмы), потери жидкости в межклеточное пространство могут значительно усиливаться, вызывая тяжелый тканевый отек.

Если вспомнить известную формулу Старлинга, которая в модифицированном виде представлена ниже, то становится очевидным, что сочетание высокого гидростатического давления в артериолокапиллярном секторе микроциркуляторного русла (результат развития феномена «no-reflow») в сочетании с пониженным онкотическим давлением плазмы и повышенной проницаемостью эндотелия для белковых и иных макромолекул приводит к форсированному выходу внутрисосудистой жидкости в интерстиций. Кроме того, очевидно, что растворы кристаллоидного ряда будут задерживаться в сосудистом русле только при повышении интерстициаль-

ного гидравлического давления. Следовательно, назначение пострадавшему значительного количества кристаллоидных препаратов даже при несущественном повышении проницаемости эндотелия будет сопровождаться увеличением отека интерстиция. При этом надо отметить, что даже физическое увеличение расстояния между сосудами газообмена и клеткой способно усилить тканевую гипоксию, ухудшая результаты интенсивной терапии.

$EVLW=(Lp \cdot S) [(Pc-Pi)-s (Pc-Pi)]-lymph\ flow.$

Формула Старлинга — механизм физиологической фильтрации в капиллярах, где $EVLW$ — количество воды (в мл), которая находится за пределами сосуда; Lp — гидравлическое давление воды (мм рт. ст.); Pc , Pi — отражают гидростатическое давление внутри сосуда и в интерстициальной ткани (мм рт. ст.); Pc и Pi — показатели онкотического давления (мм рт. ст.) и s — коэффициент для прохождения белка через базальную мембрану [14].

Изменения в органах-мишенях при развитии в них органической дисфункции можно в общих чертах охарактеризовать как выраженный интерстициальный отек с развивающимися впоследствии дегенеративными и некротическими изменениями клеточной структуры, приводящими к потере специфических функций.

В связи с этим хочется отметить распространение в последние годы термина, определяющего повреждение функции одного или нескольких органов, находящихся в замкнутом пространстве (в пределах анатомической полости или собственной капсулы), вызванное их интерстициальным отеком. Речь идет о компартмент-синдроме, различные варианты которого часто развиваются у больных и пострадавших, перенесших критические состояния. Термин впервые ввел R.Fietsam и соавт. [25] в конце 1980-х годов, описывая осложнение после операции на аортальной аневризме. В этой ситуации наблюдался длительный период нестабильной гемодинамики и инфузионная терапия в объеме, превышающем 25 л. В послеоперационном периоде было отмечено резкое возрастание внутрибрюшного давления, отмечались признаки ретроперитонеального отека, возрастание давления в дыхательных путях, центрального венозного давления, снижение темпа мочеотделения. Наблюдение было описано как абдоминальный компартмент-синдром. Впоследствии были отмечены аналогичные изменения при самых разнообразных клинических ситуациях, связанных с развитием критического состояния больного и необходимостью активной инфузионной тактики. Появился термин поликомпартмент-синдром [47]. В настоящее время поликомпартмент-синдром детально изучают в большинстве стран. Одними из основных специалистов, подробно описавших изменения, наблюдаемые в различных анатомических регионах и предложивших активную лечебную тактику, являются M.Malbrain и соавт. [37, 38]. К настоящему времени описаны: абдоминальный компартмент-синдром, внутричерепной компартмент-синдром, торакальный, кардиальный, печеночный, ренальный, орбитальный компартмент-синдромы и синдром сдавления мышечного массива (как органа, объем которого ограничен фасциальными структурами). Конечная цель терапии при развитии данных осложнений — снижение давления в пораженных пространствах, вплоть до хирургических методов (торакотомия, фасциотомия и т.д.). Основное проявление каждого из описанных компартмент-синдромов — нарушение функции пораженного органа и вовлечение в процесс тех органов, которые анатомически или функционально связаны. Так, торакальный компартмент-синдром вызывает нарушение газообменных и иных функций легких (острого

респираторного дистресс-синдрома), сердечную, а впоследствии и почечную недостаточность.

Вполне допустимым представляется предположение, что в основе всех видов ПОН лежит механизм ишемии — реперфузии, схожий по патогенезу с системным воспалительным ответом, развившемся на фоне тяжелой перенесенной гипоксии [24, 48, 51]. Его реализация сопровождается изменениями в микроциркуляторном русле, которые по своей сути являются вариантом «no-reflow». Активная инфузионная терапия, проводимая на фоне эндотелиальной дисфункции, приводит к поликомпартмент-синдрому и различным вариантам полиорганной дисфункции.

Среди существующих методов профилактики ПОН, развившейся вследствие реперфузионного синдрома, можно выделить следующие:

- максимально быстрое восстановление транспорта кислорода;
- ограничение объема вводимых парентерально кристаллоидных растворов;
- своевременный переход на энтеральный путь введения различных сбалансированных растворов;
- назначение средств, повышающих онкотическое давление плазмы;
- применение антиоксидантных препаратов, снижающих вероятность свободнорадикального повреждения;
- использование средств, защищающих эндотелий;
- широкое использование лейкоцитарных фильтров при гемотрансфузиях;
- назначение клеточных протекторов, антигипоксантов.

Безусловно, самым важным является быстрое восстановление транспорта кислорода. Однако именно это условие наиболее сложно выполнимо у тяжело пострадавших. Оно включает в себя, помимо хирургического гемостаза, быстрое восстановление кровопотери, адекватную вентиляцию легких, нормализацию сердечного выброса. Все эти мероприятия у пострадавших с политравмой затягиваются на сутки и более, вызывая комплекс вышеописанных изменений. Среди препаратов, обладающих высокой онкотической активностью, можно выделить синтетические и естественные коллоидные препараты. Дискуссии по поводу преимуществ тех или иных не прекращаются.

Что касается антиоксидантных препаратов, вопрос об эффективном использовании их довольно сложен [42, 44]. Результаты наших исследований подтвердили высокую активность ингибиторов ксантиноксидазы (лейковарин), ловушек кислородных радикалов (токоферол). Применение субстратных антигипоксантов с антиоксидантным действием, относящихся к группе солей слабых органических кислот (реамберин, мафусол), ограничивается тем, что все они, включаясь в метаболические реакции, вызывают рост потребления кислорода, причем довольно значительный [18, 19, 20]. Естественно, что активное их использование будет возможным только после восстановления эффективного транспорта кислорода.

Группа средств, позволяющих уменьшить проявление феномена «no-reflow», довольно многочисленна, но активно исследуется и применяется только в кардиологических клиниках. В нее входят некоторые статины, ингибиторы агрегации тромбоцитов, такие как клопидогрель и иные препараты с реологическими свойствами. Имеются исследования, позволяющие предположить, что статины (симвастатин) могут быть активно использованы и у пострадавших с черепно-мозговыми травмами [35]. Вполне вероятно, что они будут иметь и более широкое применение, куда войдет и сочетанная травма. Связано это с тем, что по механизму действия они

являются эффективными ингибиторами синтеза гидроперексидов, перекисно модифицированных липопротеидов низкой плотности. Именно эти продукты оказывают выраженное действие на эндотелий, тормозя продукцию нитрооксида и вызывая усиление синтеза эндотелина — одного из мощных вазоконстрикторов. Имеется положительный опыт применения таких препаратов из группы антигипоксантов, как предуктал (триметазидин), карведилол, однако отсутствие их в формах для парентерального введения затрудняет оценку у пострадавших реанимационного профиля [6, 12]. По мнению некоторых исследователей, эффективным средством лечения нарушений в системе микроциркуляции, связанных с развитием феномена «no-reflow», может служить препарат с газотранспортными свойствами — перфторан. Кислородная емкость препарата приблизительно в 3 раза ниже, чем у цельной крови (около 7 об.%), но размеры его частичек почти в 100 раз меньше, чем размеры эритроцита (0,07 и 7 мкм соответственно). Кроме того, перфторан обладает дезагрегантными свойствами, возможностью повышать эластичность и деформируемость мембран эритроцитов. Отмечена способность перфторана восстанавливать микроперфузию в ишемизированных тканях за счет разрушения лейкоцитарных и тромбоцитарных агрегатов [3, 7].

Среди препаратов, которые можно отнести к группе клеточных протекторов, повышающих устойчивость клеток к гипоксическому повреждению, сложно найти такие, эффект которых был бы доказан. К цитопротективным средствам можно отнести ингибиторы кальциевых (верапамил, нимодипин) и натриевых каналов (глибурид) [49]. В настоящее время продолжают работы по поиску новых средств антигипоксантной защиты и возобновления кровотока при развитии феномена «no-reflow», в частности, ингибиторы лейкоцитарных протеаз, некоторые простагландины и т. д. В то же время, очевидно, что полного понимания патогенеза ПОН у пострадавших с шокогенной травмой пока еще нет, и по этой причине обозначенные пути коррекции будут дополняться и изменяться по мере накопления наших знаний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Багненко С.Ф., Громов М.И., Лапшин В.Н. и др. Сепсис как осложнение течения тяжелой травматической болезни // Мед. академ. журн.—2005.—№ 4.—С. 60–64.
- Багненко С.Ф., Лапшин В.Н., Шах Б.Н. Депрессия гемодинамики у пострадавших с сочетанной травмой в остром периоде травматической болезни — основа последующих гипоксических изменений и реперфузионных повреждений // Эфферентная тер.—2004.—№ 5.—С. 23–34.
- Барышев Б.А. Кровезаменители: Справочник для врачей.—СПб.: Человек, 2001.—96 с.
- Иванов К.П. Основы энергетики организма.—СПб.: Наука, 2003.—275 с.
- Кижаяева Е.С., Закс И.О. Полиорганная недостаточность в интенсивной терапии // Вестн. интенсив. тер.—2004.—№ 1.—С. 14–18.
- Мамонова Т.Ю., Марков В.А., Удут В.В. Фармакологическая коррекция феномена no-reflow при инфаркте миокарда // Бюл. сибирской мед.—2009.—№ 2.—С. 118–122.
- Мороз В.В., Крылов Н.Л., Иваницкий Г.Р. и др. Применение перфторана в клинике // Анест. и реаниматол.—1995.—№ 6.—С. 12–17.
- Онищенко Н.А., Сускова В.С., Цыпин А.Б. Полиорганная недостаточность как проявление иммунной дисрегуляции репаративных процессов в органах при критических состояниях// Анест. и реаниматол.—2001.—№ 3.—С. 54–58.
- Савельев В.С., Петухов В.А., Ан Е.С. и др. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита// РМЖ.—2009.—№ 14.—С. 881–891.
- Селезнев С.А., Багненко С.Ф., Шапот Ю.Б., Курыгин А.А. Травматическая болезнь и ее осложнения.—СПб.: Политехника, 2004.—414 с.
- Теплов В.М. Медикаментозная коррекция микроциркуляторных нарушений у пострадавших с механической шокогенной травмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—СПб., 2008.—25 с.
- Черкашин Д.В. Клиническое значение и коррекция эндотелиальной дисфункции //http://Cardiosite.ru
- Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Молекулярно-клеточные механизмы индукции свободнорадикального окисления в условиях патологии // Совр. пробл. науки и образования.—2006.—№ 6.—С. 22–27.
- Чучалин А.Г. Отек легких: физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких (ч. I) // РМЖ.—2005.—№ 21.—С. 1374–1382.
- Шах Б.Н. Диагностика и коррекция нарушений гомеостаза у пострадавших с механическими шокогенными повреждениями в остром периоде травматической болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—СПб., 2006.—42 с.
- Ярошенко И.Ф., Попова И.С., Фатх Тарик. Феномен no-reflow (невозобновления кровотока) литературный обзор // Бюл. Волгоградск. научного центра РАМН и Администрации Волгоградск. обл.—2005.—№ 2.—С. 3–5.
- Abdel-Razeq S.S., Kaplan L.J. Hyperchloremic metabolic acidosis: More than just a simple dilutional effect // Yearbook int. care and Emerg. Med.—2009.—P. 221–232.
- Akanji A.O., Bruce M.A., Frayn K.N. Effect of acetate infusion on energy expenditure and substrate oxidation rates in non-diabetic and diabetic subjects// Eur. J. Clin. Nutr.—1989.—№ 43.—P. 107–115.
- Akanji A.O., Hockaday T.D.R. Acetate tolerance and the kinetics of acetate utilisation in diabetic and nondiabetic subjects// Am. J. Clin. Nutr.—1990.—№ 51.—P. 112–118.
- Alpert N.R., Root W.S. Relationship between excess respiratory metabolism and utilization of intravenously infused sodium racemic lactate and sodium L(–)lactate// Am. J. Physiol.—1954.—№ 177.—P. 455–462.
- Amira A.M. Oxidative stress and disease An Update Review// Res. J. Immunol.—2010.—Vol. 3, № 2.—P. 129–145.
- Arumugam T. et al. The role of the complement system in ischemia-reperfusion injury// Shock.—2004.—Vol. 2.—P. 401–409.
- Chappell D. et al. Glycocalyx protection reduces leukocyte adhesion after ischemia/Reperfusion // Shock.—2010.—Vol. 34, № 2.—P. 133–139.
- Collard C.D., Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations and prevention of ischemia-reperfusion injury // Anesthesiology.—2001.—Vol. 94.—P. 1133–1138.
- Fietsam R. Jr., Villalba M., Glover J.L., Clark K. Intra-abdominal compartment syndrome as a complication of ruptured abdominal aortic aneurysm repair // Am. Surgeon.—1989.—№ 55.—P. 396–402.
- Frangogiannis N.G. Chemokines in ischemia and reperfusion // Thromb Haemostas.—2007.—Vol. 97.—P. 738–747.
- Harrois A., Vicaut E., Duranteau J. The microcirculation and oxidative stress // Yearbook of int. care and Emerg. Med.—2010.—P. 3–16.
- Hensley K. et al. Reactive oxygen species, cell signaling and cell injury // Free Radic. Biol. Med.—2000.—Vol. 28.—P. 1456–1462.
- Holger K., Carmeliet P. Hypoxia and Inflammation // N. Engl. J. Med.—2011.—Vol. 364.—P. 656–665.
- Iwakura K., Ito H., Ikushima M. et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute

- myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.*—2003.—Vol. 41, № 1.—P. 1–7.
31. Iwakura K., Ito H., Kawano S. et al. Prediction of the « no-reflow» phenomenon with ultrasonic tissue characterization in patient with anterior wall acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.*—2004.—Vol. 93, № 11.—P. 1357–1361.
32. Khanna A., Cowled P.A., Fitridge R.A. Nitric oxide and skeletal muscle reperfusion injury: current controversies // *J. Surg. Res.*—2005.—Vol. 128.—P. 98–107.
33. Koh I. et al. Microcirculatory evaluation in sepsis: A difficult task // *Shock.*—2010.—Vol. 34, № 7.—P. 27–33.
34. Loukogeorgakis S. et al. Role of NADPH oxidase in endothelial ischemia/reperfusion injury in humans // *Circulation.*—2010.—Vol. 121, № 21.—P. 2310–2316.
35. Macedo S., Bello Y., Silva A. et al. Effects of simvastatin in prevention of vasospasm in nontraumatic subarachnoid hemorrhage: preliminary data // *Critical Care.*—2009.—Vol. 13, Suppl. 1.—P. 103.
36. Maekawa N. et al. Improved myocardial ischemia/reperfusion injury in mice lacking tumor necrosis factor-alpha // *J. Am. Coll. Cardiol.*—2002.—Vol. 39.—P. 1229–1235.
37. Malbrain M., De Laet I. The polycompartment syndrome // P.I, ICU management.—2009.—Vol. 9, № 2.—P. 19–22, 38.
38. Malbrain M., De Laet I. The polycompartment syndrome // P.II, ICU management.—2009.—Vol. 9, № 3.—P. 42–44.
39. Mehta R.H., Harjai K.J., Boura J. Prognostic significance of transient « no-reflow» during primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.*—2003.—Vol. 92, № 12.—P. 1445–1447.
40. Menger M.D., Rucker M., Vollmar B. Capillary dysfunction in striated muscle ischemia / reperfusion: on the mechanisms of capillary «no-reflow» // *Shock.*—1997.—Vol. 8, № 1.—P. 2–7.
41. Nanobashvili J., Numayer C., Fuegel A. et al. Development of « no-reflow» phenomenon in ischemia / reperfusion injury: failure of active vasomotility and not simply passive vasoconstriction // *Eur. Surg. Res.*—2003.—Vol. 35, № 5.—P. 417–424.
42. Nathens A.B., Neff M.J., Jurkovich G.J. et al. Randomized, controlled trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients // *Ann. Surg.*—2002.—Vol. 236, № 6.—P. 814–822.
43. Piana R.N., Palk G.Y., Moscucci M. et al. Incidence and treatment of « no-reflow» after percutaneous coronary intervention // *Circulation.*—1994.—Vol. 89, № 6.—P. 2514–2518.
44. Porter J.M., Ivatury R.R., Azimuddin K. et al. Antioxidant therapy in the prevention of organ dysfunction syndrome and infectious complications after trauma // *Ann. Surg.*—1999.—Vol. 65, № 5.—P. 478–483.
45. Riedemann N.C., Ward P.A. Complement in ischemia reperfusion injury // *Am. J. Pathol.*—2003.—Vol. 162.—P. 363–367.
46. Rushing G.D., Britt L.D. Reperfusion injury after hemorrhage: A collective review // *Ann. Surg.*—2008.—Vol. 247, № 6.—P. 929–937.
47. Scalea T.M., Bochicchio G.V., Habashi N. et al. Increased intraabdominal, intrathoracic and intracranial pressure after severe brain injury: multiple compartment syndrome // *J. Trauma.*—2007.—№ 62.—P. 647–656.
48. Seal J.B., Gewertz B.L. Vascular dysfunction in ischemia-reperfusion injury // *Ann. Vasc. Surg.*—2005.—Vol. 19.—P. 572–584.
49. Simard J.M., Chen M., Tarasov K.V. et al. Профилактика отека мозга после инсульта. Исследование нового препарата // *CONS.MED. UKR.*—2008.—№ 11.—С. 15–18.
50. Smrcka M., Maca K., Juran V. et al. « No-reflow» phenomenon as cause of hypoperfusion after severe head injury? // *Bratisl. Lek. Listy.*—2003.—Vol. 104, № 7–8.—P. 236–238.
51. Sutherland G. What is «reperfusion injury»? // *Eur. Heart J.*—2005.—Vol. 26.—P. 99–101.
52. von-Dobschuetz E., Hoffmann T., Messmer K. Inhibition of neutrophil proteinases by recombinant serpin Lex 032 reduces capillary no-reflow in ischemia / reperfusion — induced acute pancreatitis // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*—1999.—Vol. 290, № 2.—P. 782–788.
53. Ware L., Matthay M. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*—2001.—Vol. 163.—P. 1376–1383.
54. Watanabe T., Nanto S., Uematsu M. et al. Prediction of «no-reflow» phenomenon after successful percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction: intravascular ultrasound findings // *Circ. J.*—2003.—Vol. 67, № 8.—P. 667–671.
55. Winter V., Czeslick E., Sablotzki A. Сепсис и полиорганная недостаточность — патофизиология и актуальные концепции лечения // *Анест. и реан.*—2007.—№ 5.—С. 66–72.

Поступила в редакцию 12.10.2011 г.