

Ф. С. Глумчер

Острый респираторный дистресс-синдром: определение, патогенез, терапия

В статье обсуждается этиопатогенез и терапия острого респираторного дистресс-синдрома. В патогенезе внимание акцентируется на воспалительном процессе в легких, который повреждает альвеоло-капиллярную мембрану, приводит к некардиогенному отеку легких, повышению шунтирования и тяжелой гипоксемии. Особое внимание уделяется расстройству местного гемостаза в легких. С позиций доказательной медицины приводятся основные методы терапии, основой которых является искусственная вентиляция легких в протективном режиме.

Ключевые слова: дистресс-синдром, повреждение легких, гипоксемия, оксигенотерапия, искусственная вентиляция легких.

Ф. С. Глумчер, д. м. н., профессор

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев,
кафедра анестезиологии и интенсивной терапии

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — это синдром тяжелой недостаточности дыхания, возникающий как при прямом (аспирация, ингаляция токсичных газов), так и при системном (сепсис, политравма) повреждении легких.

Еще во время Вьетнамской войны американские врачи стали обращать внимание на синдром респираторной недостаточности, который часто развивался на протяжении 2–3-х суток у раненых после выведения их из тяжелого травматического шока. С тех пор многочисленные исследования были посвящены изучению этого клинического феномена, сопровождающегося высокой летальностью. Было обнаружено, что аналогичное состояние развивалось не только у больных после тяжелой травмы, но и с сепсисом, аспирацией кислого желудочного содержимого, после массивных гемотрансфузий и при других критических состояниях. Определений этого синдрома также было очень много, наиболее распространенные из них — “шоковое легкое”, “влажное легкое”, “постперфузионное легкое” и др. В 1967 г. Ashbaugh с соавт. это состояние впервые назвали респираторным дистресс-синдромом взрослых [3]. С тех пор данный термин, который подчеркивал его отличие от респираторного дистресс-синдрома новорожденных, связанного с дисфункцией сурфактанта, стал наиболее популярным в литературе. В середине 70-х годов XX века велись горячие дискуссии о правомерности и целесообразности практического использования этого понятия в клинике, учитывая его полиэтиологичность. Однако, поскольку морфологические изменения и клиническая картина, а затем и применяемые терапевтические мероприятия практически аналогичны, до сих пор этот термин широко

используется в литературе и в практической деятельности. Вместе с тем, среди врачей, которые лечили больных с данной патологией, не было однозначного согласованного понимания определения, патогенеза, диагностики и методов терапии этого осложнения. На Американско-Европейской согласительной конференции данный синдром был определен как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — Acute respiratory distress syndrome (ARDS) и установлены современные критерии его диагностики [5]:

- А острое начало;
- А респираторный индекс $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ мм рт. ст. (где PaO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови, FiO_2 — концентрация кислорода во вдыхаемом газе, выраженная в десятых долях (например, 50 %-ная концентрация соответствует примерно $\text{FiO}_2 = 0,5$);
- А двусторонние инфильтраты в легких на рентгенограмме груди;
- А давление заклинивания в легочной артерии ≤ 18 мм рт. ст. или отсутствие симптомов легочной гипертензии.

Также был выделен синдром повреждения легких (СОПЛ), который отличался от ОРДС только степенью гипоксемии ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ мм рт. ст.).

Несмотря на некоторые недостатки этих критериев, решения конференции способствовали более согласованной позиции врачей и исследователей, появилась возможность получать более точные статистические данные и т. д. ОРДС является весьма распространенным осложнением у больных с сепсисом, политравмой, тяжелым шоком и др. В принципе, ОРДС может развиваться у больного с любой патологией, которая сопровождается синдромом системного воспалительного ответа. При этом частота его продолжает расти. Недавние исследования по распространенности ОРДС [11] обнаружили увеличение частоты с 1,3 до 22 случаев на 100 000 человеко-лет (105 человеко-лет); а частота СОПЛ, который фактически является ранней стадией ОРДС, увеличилась с 17,9 до 34 случаев на 105 человеко-лет. Причем, базируясь на результатах многоцентрового анализа, в котором использованы проспективные клинические скрининговые данные, частота СОПЛ в США оказалась выше, чем сообщалось ранее. В абсолютных цифрах распространенность ОРДС составляет 1,5–70 случаев на 100 000 населения, а общая летальность сопоставима со смертностью в результате рака легких [18].

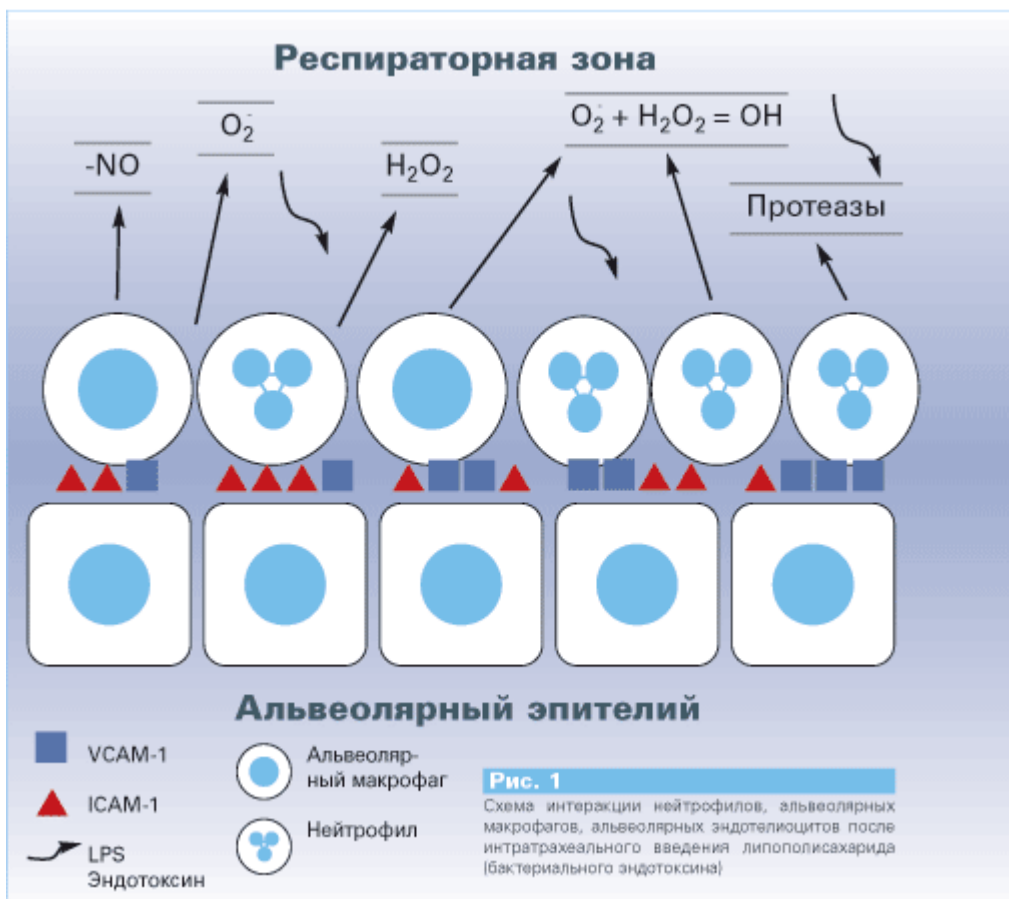
Этиопатогенез

ОРДС называют также некардиогенным отеком легких, в основе которого лежит повреждение альвеоло-капиллярной мембраны. Повышение проницаемости капилляров с последующим отеком развивается при критических состояниях на базе пертурбаций, в основе которых лежит уравнение Старлинга, и прежде всего — в результате увеличенной

капиллярной проницаемости для больших молекул. Этот процесс, наиболее вероятно, подпитывается воспалительными медиаторами или механическим стрессом [9]. Однако может быть и прямое повреждение легких при ингаляции токсичных газов, аспирации кислого содержимого. Механическое повреждение также может вызвать ОРДС (например, контузия легких при травме груди). Однако, независимо от этиологии, морфологические изменения в легких, клиническое течение и методы терапии во многом сходны. Возможно, в будущем этиологический фактор будет определять специфику терапии.

Аккумуляция нейтрофилов в легких является ключевым звеном развития воспаления в легочной ткани при СОПЛ/ОРДС, при этом снижается их концентрация в системном кровотоке. Активация лейкоцитов и продукция провоспалительных медиаторов из множественных клеточных источников приводит как к локальному, так и системному повреждению тканей. Лучше всего из провоспалительных цитокинов изучены и охарактеризованы фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и интерлейкин-1 бета, (ИЛ-1 бета), способствующие развитию СОПЛ/ОРДС и последующему фиброзу легких [24].

Большое количество исследований были акцентированы на изучении регуляторной функции нейтрофилов, механизма их аккумуляции в легких при системном воспалении. Обнаружена экспрессия комплекса адгезивных молекул и их рецепторов на мембране лейкоцитов для провоспалительных субстанций, включая медиаторы, цитокины, иммуноглобулины. Отмечается центральная роль мембран нейтрофилов в процессах адгезии, диапедеза и хемотаксиса, активации их функции [23].

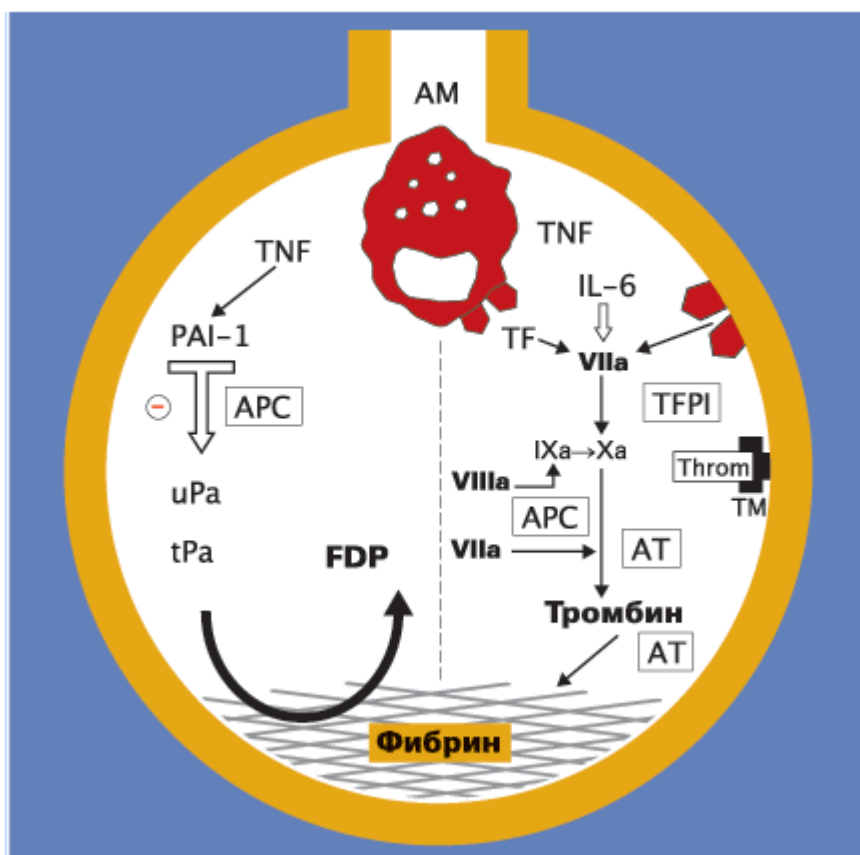


В последних исследованиях доказана важная роль в инициации воспалительного процесса в легких в ответ на экзо- и эндогенные стрессовые факторы клеток эпителия нижних дыхательных путей, которые участвуют в экспрессии и секреции иммунных молекул: цитокинов, хемокинов, адгезивных молекул, фактора активации тромбоцитов [4]. Считается, что именно внутриклеточные адгезивные молекулы (ICAM-1) играют важную роль в аккумуляции полиморфноядерных лейкоцитов в легких, повышении их активности, а в дальнейшем при участии b2-интегринов — и трансмиграции их в экстравазаты [8]. В норме ICAM-1 только в незначительном количестве присутствуют в эндотелиальных клетках. При ОРДС, в частности септической этиологии, концентрация их возрастает. В процессе повреждения альвеоло-капиллярной мембраны большое значение имеют протеазы и оксидативные субстанции, которые продуцируются активированными лейкоцитами и макрофагами [26] (рис 1). Увеличение адгезии между пневмоцитами и лейкоцитами с макрофагами вызывает повреждение альвеолярного барьера в легких [25]. Большинство авторов сходятся во мнении, что именно нейтрофилы индуцируют гибель клеток эндотелия альвеоло-капиллярной мембраны [21]. В результате повреждения альвеоло-капиллярной мембраны, повышения ее проницаемости, богатый белками и фибрином экссудат проникает в легочный интерстиций и альвеолы, что является основой для образования

гиалиновых мембран. Дальнейшее течение ОРДС во многом обусловлено местными расстройствами гемостаза в легких. Как известно, процессы гемостаза и воспаления взаимосвязаны, в первую очередь это касается ткани легких. Осаждение фибрина является важной особенностью легочной инфекции или тяжелого воспаления. Механизм, который способствует этому процессу, можно представить таким образом: бронхоальвеолярный тканевой фактор вызывает генерацию тромбина и локальную депрессию фибринолиза (активатора урокиназы и плазминогена) [17]. Схема расстройств коагуляции в альвеолах показана на рисунке 2.

Рис. 2
Схема внешнего коагуляционного каскада в альвеоле

АИ – альвеолярный макрофаг; TF – тканевой фактор (стимулируется ИЛ-6); PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена (стимулируется ФНО–альфа); APC – активированный протеин С; AT – антитромбин; FDP – продукты деградации фибрина; TFPI – ингибитор пути тканевого фактора коагуляции; TM – тромбомодулин; tPA – тканевой тип активатора плазминогена; uPA – урокиназный тип активатора плазминогена.



Внесосудистое осаждение фибрина способствует дисфункции легкого и острой воспалительной реакции. Кроме того, транзитный фибрин в альвеолярном пространстве подвергается ремоделированию, ведущему к ускоренному легочному фиброзу, подобному тому, который происходит при заживлении раны или десмоплазии, связанной с твердыми новообразованиями. При остром повреждении легких осаждение фибрина в альвеолах способствует последовательным изменениям эндогенной коагуляции и механизмов фибринолиза. Прокоагулянтный эффект усиливается ингибированием фибринолитической активности в альвеолярном пространстве. Инициирование прокоагулянтной реакции происходит в результате локальной суперэкспрессии тканевого фактора, связанного с фактором VII. Снижение фибринолитической активности происходит в результате ингибирования урокиназного активатора плазминогена (uPA) или ингибирования плазмина антиплазминами. Локальное увеличение активности ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) в значительной степени ответственно за этот фибринолитический дефект. Недавно были идентифицированы механизмы, с помощью которых эпителиоциты легкого регулируют экспрессию uPA, рецепторов uPAR и PAI-1 на уровне посттранскрипций. Эти механизмы заключаются во взаимодействии между мРНК-связанными протеинами. Регулирующие механизмы, по-видимому, предполагают множественную белок-мРНК интеракцию, а статус

фосфорилирования протеинов, по-видимому, определяет образование комплексов фибрина или его диссоциацию. uUPA способен к стимуляции его собственной супрессии в эпителиоцитах легкого так же, как uPAR и PAI-1. Это и другие аналогичные наблюдения привели к имплементации антикоагулянтов или фибринолитических стратегий для профилактики СОПЛ и ОРДС. Успех новых фибринолитических стратегий в плане блокирования плевральной локуляции свидетельствует, что подобный подход мог бы использоваться для предотвращения ускоренного легочного фиброза, который может развиваться при многих формах ОРДС [12]. В дальнейшем при неблагоприятном течении ОРДС прогрессирует пневмофиброз. Клиническое течение СОПЛ/ОРДС во многом определяется способностью легкого вновь восстанавливать поврежденный альвеолярный эпителий функциональными клетками. Смерть может стать исходом заболевания, когда фиброзные изменения преобладают над восстановительными процессами, поскольку это приводит к снижению легочного комплаенса и нарушениям газообмена в легких [24]. В результате патологических процессов легкие при ОРДС становятся тяжелыми, происходит их опеченение, снижается комплаенс, увеличиваются зоны с сохраненной перфузией, но с отсутствующей вентиляцией. Таким образом, возрастает шунтирование крови в малом круге кровообращения, значительно возрастает энергетическая цена дыхания.

Клиника ОРДС

Клиника заболевания во многом обусловлена степенью гипоксемии. У больных наблюдается чувство нехватки воздуха, частое хрипящее дыхание, цианоз кожных покровов, тахикардия, артериальная гипертензия. При рентгенологическом исследовании груди обнаруживаются двусторонние инфильтраты в легких, хотя классический для ОРДС так называемый симптом “снежной бури” наблюдается далеко не всегда. Рентгенологические изменения могут отставать от клинической симптоматики поражения легких. Анализ газов крови часто является определяющим при постановке диагноза ОРДС, наиболее значимый симптом — снижение $PaO_2/FiO_2 < 200$ мм рт. ст. Один из частых симптомов ОРДС — снижение растяжимости легких. Поскольку в основе гипоксемии при ОРДС лежит высокий уровень шунтирования в легких, оксигенотерапия малоэффективна.

ОРДС и пневмония

Тяжелая форма пневмонии осложняется ОРДС при снижении показателей PaO_2/FiO_2 меньше чем 200 мм рт. ст. С другой стороны, у больных с ОРДС, находящихся на искусственной вентиляции легких, существует высокий риск развития вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП). При

повышении температуры тела, появлении новых инфильтратов в легких, гнойной мокроты, лейкоцитоза, положительного бактериологического анализа на патологическую микрофлору из дыхательных путей, следует считать, что ОРДС осложнился вентилятор-ассоциированной пневмонией и необходима активная антибиотикотерапия. Хотя учитывая тяжесть состояния и возможность нарушения функции других органов, а также наличие других очагов инфекции, диагноз ВАП на фоне ОРДС, особенно септической этиологии, поставить бывает трудно.

Лечение ОРДС

Попытки предотвращать или лечить воспалительный процесс в легких остаются в значительной степени неудачными; ресусцитация чаще носит симптоматический, чем терапевтический характер. Наше понимание синдрома недостаточности капилляров остается фрагментированным и основанным на действии специфических медиаторов, способствующих “капиллярной утечке”, поэтому терапевтические стратегии, направленные на прерывание или моделирование процесса воспаления (например, применение моноклональных антител к провоспалительным факторам их рецепторам) пока остаются безуспешными [9].

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) является основным методом терапии ОРДС. В последние десятилетия было доказано, что сама ИВЛ оказывает повреждающий эффект на легкие — вентилятор-индуцированное повреждение легких (ВИПЛ) — и способствует развитию системного воспаления. Поэтому была разработана и внедрена протективная стратегия ИВЛ.

Для поддержания стабильности альвеол и улучшения оксигенации дополнительно рекомендуют несколько методов. Наиболее распространенным и эффективным из них является активная позиционная терапия, которая заключается в систематических поворотах больного на живот. ИВЛ в положении на животе в течение 2 часов улучшает оксигенацию у большинства пациентов с ОРДС, особенно если применяется на ранних этапах заболевания и в случаях высокого шунтирования в легких [16]. Внедрение протективной стратегии ИВЛ и активная кинетическая терапия позволили достоверно снизить общую летальность в группе больных, находящихся на длительной ИВЛ, и особенно летальность, связанную с недостаточностью легких [1].

Такие методы ИВЛ, как восстанавливающий маневр (recruitment maneuvers — RM) (одна из его методик заключается в периодической вентиляции с положительным давлением на вдохе 40 см вод. ст. в течение 40 с) или инвертированный режим ИВЛ, который заключается в увеличении продолжительности вдоха по сравнению с выдохом, согласно последним данным Mercat и соавт. [20], требуют дополнительных исследований. Особого внимания заслуживает режим высокочастотной ИВЛ, применение

которого пока не нашло широкого распространения за рубежом. Однако этот метод, по нашим данным, является наиболее эффективным и безопасным для респираторной поддержки на этапе перевода больного на спонтанное дыхание. Несмотря на то, что еще требуются рандомизированные исследования по выработке оптимальных режимов, высокочастотную ИВЛ через трахеостомию уже сейчас можно рекомендовать для более широкого применения [1].

Остальные методы улучшения газообмена непосредственно к респираторной поддержке не относятся, однако могут играть важную роль в улучшении результатов лечения.

Ингаляции азота оксида (в низких концентрациях не оказывает системного эффекта, но уменьшает шунтирование в легких) — в сочетании с вентиляцией в положении на животе эта методика у 94 % пациентов с ОРДС улучшала оксигенацию [13].

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) — показана больным, у которых невозможно обеспечивать минимальный уровень газообмена в легких ($PaO_2 < 50$ мм рт. ст. или $SaO_2 < 85$ % при $FiO_2 = 1$ и ПДКВ О 10 см вод. ст.) с помощью ИВЛ. Более широкому внедрению этого метода в практику препятствует высокая стоимость, необходимость наличия специального оборудования и подготовленного персонала.

Применение экзогенного сурфактанта — в результате исследований было продемонстрировано, что нарушение функции легочного сурфактанта играет важную роль в развитии ВППЛ. Подчеркивается положительная роль внутритрахеального применения экзогенного сурфактанта для предотвращения и лечения ВППЛ и ОРДС [28].

Парциально-жидкостная вентиляция с перфлюорокарбоном (перфтораном) значительно снижает силу поверхностного натяжения в альвеолах, способствует расправлению альвеол, повышает легочный комплаенс и оксигенацию, снижает воспалительный процесс в легких [15].

Экстракорпоральные методы детоксикации. В эксперименте, по данным Ullrich и соавт. [27], лечение больных с ОРДС постоянной высокообъемной вено-венозной гемофильтрацией повышало артериальную оксигенацию, снижало пиковое давление на вдохе и повышало легочный комплаенс у животных с эндотоксиновым ОРДС. Требуются дополнительные исследования для рекомендаций по внедрению этого метода в широкую практику.

Применение антиоксидантов. С целью протекции легких от повреждающего воздействия свободных кислородных радикалов применяют антиоксидантную терапию. Из антиоксидантов чаще всего используют N-ацетилцистеин, антиоксидантные витамины, амброксол и др. Результаты исследований по их эффективности при повреждении легких имеют очень противоречивый характер, поэтому, пока в дальнейших исследованиях антиоксидантов не обнаружат оптимальные комбинации, дозы и методы применения, однозначных рекомендаций по их использованию давать не следует [14].

Применение глюкокортикоидов. Поскольку в основе повреждения легких при ОРДС лежат воспалительные процессы, логично было предположить, что применение противовоспалительных средств, прежде всего — кортикостероидов, может улучшать результаты лечения. Однако несколько рандомизированных исследований опровергают такой подход и даже свидетельствуют об ухудшении результатов лечения больных с ОРДС при их применении [6]. Поэтому сейчас было бы неправомерно рекомендовать на ранних этапах СОПЛ и ОРДС применение кортикостероидных гормонов, однако применение небольших доз (метилпреднизолон 2 мг/кг/сут.) могут играть положительную роль на поздней пролиферативной стадии ОРДС [19]. Применение нестероидных противовоспалительных средств при ОРДС теоретически обосновано, поскольку они могут блокировать циклооксигеназу. Однако на практике этот тезис не получил подтверждения, поэтому препараты данной группы (ибупрофен, кетоназол и др.) не могут быть рекомендованы для рутинного применения при ОРДС [7]. Исход у пациентов с ОРДС при современных методах лечения и вентиляторной поддержке зависит в большей степени не от недостаточности легких, а от нарушения функции других органов и прогноз. Без нарушения функции других органов исход считается благоприятным [10].

Выводы

В основе развития ОРДС/СОПЛ лежит воспалительная реакция, повреждающая альвеоло-капиллярную мембрану, что приводит к некардиогенному отеку легких, снижению легочного комплаенса, увеличению шунтирования в малом круге, и как следствие — к тяжелой недостаточности легких.

Основным методом лечения остается респираторная поддержка, которая позволяет организму пережить острую стадию воспалительного процесса и при благоприятном исходе обеспечивает восстановление паренхимы легких. Внедрение протективной стратегии ИВЛ позволило принципиально изменить ее цели: если раньше основной задачей ИВЛ считалось обеспечение нормальных показателей газообмена в легких, то сейчас считают, что при некотором компромиссе со стороны газообмена следует выбирать режим ИВЛ, минимально повреждающий легкие. За последние годы протективная вентиляция с ограничением давления в дыхательных путях обусловила существенное улучшение прогноза лечения больных с ОРДС.

Литература

- [1] Глумчер Ф. С., Макаров А. В., Скубрий В. М. и др. Результаты использования современных методов респираторной поддержки// Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2003. — №2. — С. 8–16.
- [2] Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000). Ventilation with lower

tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome// *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 1301–1308.

[3] Ashbaugh D. G., Bigelow D. B., Petty T. L. et al. Acute respiratory distress in adults// *Lancet.* – 1967. – Vol. 12, № 7511. – P. 319–323.

[4] Beck-Schimmer B., Schimmer R. C., Pasch T. Role of Epithelial ICAM-1 in Endotoxin-Induced lung Injury. In: *Yearbook of Intensive Care and Emergency medicine/* Ed. J. L. Vincent. – Springer, 2003. – P. 3–10.

[5] Bernard J. R., Artigas A., Brigham K. L. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination// *Am J Res Crit Care Med.* – 1994. – Vol. 149. – P. 818–824.

[6] Bernard J. R., Luce J. M., Sprung C. L. et al. High dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome// *N Engl J Med.* – 1987. – Vol. 317. – P. 1032–1036.

[7] Bernard G. R., Wheeler A. P., Russell J. A. et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis// *N Engl J Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 912–918.

[8] Bevilacqua M. P. Endothelial-leucocyte adhesion molecules// *Annu Rev Immunol.* – 1993. – Vol. 11. – P. 767–804.

[9] Fishel R. S., Are C., Barbul A. Vessel injury and capillary leak// *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31 (Suppl. 8). – P. 502–511.

[10] Flaatten H., Gjerde S., Guttormsen A. B. et al. Outcome after acute respiratory failure is more dependent on dysfunction in other vital organs than on the severity of the respiratory failure// *Crit Care.* – 2003. – Vol. 7 (4). – R72.

[11] Goss C. H., Brower R. G., Hudson L. D. et al. ARDS Network. Incidence of acute lung injury in the United States// *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31 (6). – P. 1607–1611.

[12] Idell S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury// *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31 (Suppl. 4). – S213–220.

[13] Johannigman J. A., Davis K. Jr., Miller S. L. et al. Prone positioning and inhaled nitric oxide: synergistic therapies for acute respiratory distress syndrome// *J Trauma.* – 2001. – Vol. 50, (4). – P. 589–595.

[14] Kopp R., Kuhlen R., Max M. et al. Evidence-based medicine in the therapy of acute respiratory distress syndrome// *Intensive Care Med.* – 2002. – Vol. 28. – P. 244–255.

[15] Leach C. L., Fuchman B. P., Morin F. C. et al. Perfluorocarbon-associated gas exchange (partial liquid ventilation) in respiratory distress syndrome// *Am J Respir Crit Care Med.* – 1993. – Vol. 155. – P. 1309–1315.

[16] Lee D. L., Chiang H. T., Lin S. L. et al. Prone-position ventilation induces sustained improvement in oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome who have a large shunt// *Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 30 (7). – P. 1446–452.

[17] Levi M., Schultz M. J., Rijneveld A. W. et al. Bronchoalveolar coagulation

- and fibrinolysis in endotoxemia and pneumonia// Crit Care Med. – 2003. – Vol. 31 (Suppl. 4). – P. 238–242.
- [18] Lewandowski K., Metz J., Deutschmann C. et al. Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany// Am J Respir Crit Care Med. – 1995. – Vol. 151. – P. 1121–1125.
- [19] Meduri C. U., Headley A. S., Golden E. et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome// JAMA. – 1998. – Vol. 280. – P. 159–165.
- [20] Mercat A., Diehl J. L., Michard F. et al. Extending inspiratory time in acute respiratory distress syndrome// Crit Care Med. – 2001. – Vol. 29 (1). – P. 40–44.
- [21] Murphy H. S., Warner R. L., Bacopoulos N. et al. Endotelial cell determinants of susceptibility to neutrophil-mediated killing// Shock – 1999. – Vol. 12. – P. 111–117.
- [22] Pinhu L., Whitehead T., Evans T. et al. Ventilator-associated lung injury// Lancet. – 2003. – Vol. 361 (9354). – P. 332–340.
- [23] Seely A. J., Pascual J. L., Christou N. V. Science review: Cell membrane expression (connectivity) regulates neutrophil delivery, function and clearance// Crit Care. – 2003. – Vol. 7 (4). – P. 291–307.
- [24] Shimabukuro D. W., Sawa T., Gropper M. A. Injury and repair in lung and airways// Crit Care Med. – 2003. – Vol. 31 (Suppl. 8). – P. 524–531.
- [25] Simon R. H., DeHart P. D., Todd R. F. Neutrophil-induced injury of rat pulmonary alveolar epithelial cells// J Clin Invest. – 1986. – Vol. 78. – P. 1375–1386.
- [26] Strieter R. M., Kunkel S. I. Acute lung injury: the role of cytokines in the elicitation of neutrophils// J Investig Med. – 1994. – Vol. 42. – P. 640–651.
- [27] Ullrich R., Roeder G., Lorber C. et al. Continuous venovenous hemofiltration improves arterial oxygenation in endotoxin-induced lung injury in pigs// Anesthesiology. – 2001. – Vol. 95 (2). – P. 428–436.
- [28] Vazquez de Anda G. F., Lachmann R. A. et al. Treatment of ventilation induced lung injury with exogenous surfactant// Intensive Care Med. – 2001. – Vol. 27 (3). – P. 559–565.

Источник: <http://m-1.com.ua/?aid=362>