## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

Дніпропетровська державна медична академія

На правах рукопису

УДК 616-08-039.5-059:612.13-02:616.94-022.7

**Мосенцев Микола Миколайович**

**Варіанти гемодинамічної підтримки для модуляції метаболічної відповіді у хворих з тяжким сепсисом та септичним шоком**

14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник –

доктор медичних наук, професор

**Мальцева Людмила Олексіївна**

# Дніпропетровськ – 2007

ЗМІСТ

Стор.

ВСТУП......................................................................................................................8

РОЗДІЛ 1 Огляд літератури..................................................................................14

1.1. Історичні аспекти проблеми сепсису............................................................14

1.2. Сучасна оцінка досягнень ІІІ фази Руху за виживання хворих на

сепсис. Трансформація деяких поглядів та концепцій......................................17

1.2.1. Аналіз основних положень рекомендацій для лікування сепсису з позицій доказової медицини.........................................................................17

1.2.2. Формування нових теоретичних концепцій і пошук перспективних напрямків лікування хворих на сепсис........................................................23

1.3 Стрес-індуковані порушення метаболічного гомеостазу при критичних станах..............................................................................................................27

1.3.1 Стрес, як системна адаптивна реакція організму на агресію...................27

1.3.2 Механізми формування інсулінорезистентності, гіперглікемії та гіперкатаболізму у хворих на сепсис...........................................................30

1.4 Терапевтичні перспективи модуляції метаболічного дистресу у хворих на сепсис..............................................................................................................34

1.4.1. Сучасні погляди на засоби корекції порушень оксигенації і метаболізму....................................................................................................34

1.4.2 Альтернативні компоненти модуляції метаболічних порушень при критичних станах...........................................................................................36

РОЗДІЛ 2 Клінічна характеристика хворих та методи дослідження...............41

2.1 Тип дослідження. Критерії включення і виключення..................................41

2.2. Організація дослідження. Визначення первинних та кінцевих показників для оцінки результатів...................................................................................42

2.3. Демографічні та основні клінічні характеристики хворих.........................45

2.4. Компоненти інтенсивної терапії та їх обґрунтування................................49

2.4.1. Базисна інтенсивна терапія сепсису..........................................................49

2.4.2. Альтернативні засоби гемодинамічної підтримки для модуляції метаболічної відповіді...................................................................................57

* Теоретичні і практичні аспекти застосування глікостерилу для корекції метаболічних порушень................................................................................58
* Підстави для цілеспрямованого застосування інфузійних розчинів на основі сорбітолу.............................................................................................60
* Теоретичне обґрунтування для застосування реамберину для корекції метаболічних порушень у хворих на сепсис...............................................61

2.5 Методи дослідження.......................................................................................63

2.5.1 Системні маркери порушень тканинної оксигенації і метаболізму........64

2.5.2. Реґіонарні маркери порушень мікроциркуляції і тканинного метаболізму....................................................................................................68

2.6 Фармакокінетичний і фармакодинамічний аналіз.......................................70

2.6.1 Дослідження фармакокінетики і фармакодинаміки глікостерилу...........71

2.6.2 Дослідження фармакокінетики і фармакодинаміки сорбілакту..............72

2.6.3 Непрямий фармакокінетичний аналіз реамберину...................................73

2.7 Статистичний аналіз........................................................................................73

РОЗДІЛ 3 Результати дослідження та їх обговорення.......................................74

3.1. Вихідний стан хворих і динаміка їх залучення до відповідних кроків терапевтичного протоколу...........................................................................74

3.2. Системні та реґіонарні маркери тканинної дізоксії та їх динаміка під впливом терапії.............................................................................................78.

3.3. Компоненти інфузійно-трансфузійної терапії та їх вплив на кислотно-основний стан і водно-електролітний гомеостаз........................................81

3.4. Вплив варіантів гемодинамічної підтримки на гомеостаз глюкози і режими інсулінотерапії.................................................................................84

3.5. Вплив компонентів інтенсивної терапії на загальний рівень метаболізму та окремі його складові.................................................................................86

3.6. Оцінка ефективності лікування за кінцевими пунктами............................90

РОЗДІЛ 4 Фармакокінетика і фармакодинаміка метаболічно-активних інгредієнтів інтенсивної терапії...................................................................95

4.1. Фармакокінетика і фармакодинаміка фруктози в складі глікостерилу.....95

4.2. Фармакокінетика і фармакодинаміка сорбітолу в складі сорбілакту.......98

4.3. Фармакокінетика і фармакодинаміка реамберину....................................101

РОЗДІЛ 5 Теоретичне узагальнення отриманих результатів..........................103

5.1. Механізми дії глікостерилу, сорбілакту, реамберину...............................103

5.2. Побудування рейтингових моделей для визначення метаболічного стресу, мікроциркуляторно-мітохондріальної дисфункції, виходу із стану метаболічного стресу...................................................................................107

ЗАКІНЧЕННЯ......................................................................................................114

Висновки..............................................................................................................115

Практичні рекомендації......................................................................................118

Література............................................................................................................120

Додатки ................................................................................................................145

Список скорочень

ССЗВ – синдром системної запальної відповіді

ScO2 – сатурація змішаної венозної крові

ScvO2 – сатурація крові у центральній вені

ПТ – поверхня тіла

СІ – серцевий індекс

PaO2 – парціальний тиск кисню в артеріальній крові

ОЦК – об’єм циркулюючої крові

FiO2 – фракційний вміст кисню

DO2 – доставка кисню

VO2 – споживання кисню

ЗПСО – загальний периферичний судинний опір

ЦВТ – центральний венозний тиск

САТ – середній артеріальний тиск

МАТ – максимальний артеріальний тиск

ПАТ – пульсовий артеріальний тиск

SSC – Surviving Sepsis Campaign – Рух за виживання хворих на сепсис

EGDT (РЦТ) – Early goal-directed therapy – рання цілеспрямована терапія

MUST-протокол - Multiple Urgent Sepsis Therapies Protocol – протокол багатокомпонентного негайного лікування сепсису

ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром

APACHE II - Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

NOS – синтетаза оксиду азоту

INOS – індуцибельна синтетаза оксиду азоту

NF-kβ – ядерний фактор каппа-бета

TNFα – фактор некрозу пухлин

IL-1—IL-6 – інтерлейкіни 1, 6

MAPK – мітогенактивована протеїнкіназа

BIT – відділення інтенсивної терапії

CAC – симпато-адреналова система

SGLT1,2 – натрієві співпереносники глюкози

GLUT1-12 – переносники глюкози, ізоформи 1 - 12

IRS-1 – субодиниця 1 інсулінового рецептора

MIP-1α, MIP-1β – макрофаг альні запальні протеїни α,β

ММДС – мікроциркуляторно-мітохондріальний дистрес-синдром

G-6-Pase – глюкозо-6-фосфатаза

PРAR – пероксисомальний проліфератор

AMPK – АМФ-активована протеїнкіназа

PARP – полі-АДФ-рибоксилполімераза

GK – глюкокіназа

GKRP – білок, що регулює глюкокіназу

BD – дефіцит основ

SOCS – система цитокінових сигналів

∆POP – динаміка пульсоксиметричної плетизмограми

CO2gap – градієнт CO2 між парціальним тиском CO2 в просвітку сечового міхура і в альвеолярному газі

ІТТ – інфузійно-трансфузійна терапія

МВЛ – механічна вентиляція легень

ПТКВ – позитивний тиск в кінці видоху

АЧТЧ – активований частковий тромбі новий час

ЦТК – цикл трикарбонових кислот

АТФ, АДФ, АМФ – аденозинтрифосфат, аденозиндіфосфат, аденозинмонофосфат

тРНК – транспортна рибонуклеїнова кислота

РЕРСК – фосфоенолпіруваткарбоксикіназа

ЦНС – центральна нервова система

АКТГ – адренокортікотропний гормон

СТГ – соматотропний гормон

СДГ – сорбітдегідрогеназа

СРБ – С-реактивний білок

Р1-3-кіназа – фосфатидилінозитол-3-кіназа

ROS – реактивні кисневі радикали

RNS – реактивні сполуки азоту

RCS – реактивні сполуки хлору

НАД - нікотинаміддінуклеотид

ВСТУП

**Актуальність теми**. Сепсис із гострою органною дисфункцією залишається значною проблемою сучасної охорони здоров’я. За оцінками експертів ВООЗ щорічно в світі реєструється більш ніж 1,5 мільйонів випадків тяжкого сепсису, з них до 500 тисяч хворих помирають, а економічні витрати на лікування сепсису перевищують 16,7 мільярдів доларів (C. Alberti, Ch. Brun-Buisson, H. Buchardi et al., 2002) [1, 6, 7, 13].

Барселонська декларація (R.P. Dellinger, J.M. Carlet, H. Masur et al., 2004) [7, 15] твердить, що у хворих з тяжким сепсисом швидкість і відповідність терапевтичних заходів в перші години захворювання обумовлюють покращення результатів лікування.

Об’єднаними зусиллями міжнародних експертів з медицини критичних станів і інфекційних захворювань у 2002 році розгорнутий інтернаціональний Рух за виживання хворих на сепсис (Surviving Sepsis Campaign – SSC) для формування ключових рекомендацій на основі методології медицини доказів та оцінки результатів їх втілення в практику лікування сепсису (J-L. Vincent, E. Abraham, D. Aunane et al., 2002) [13]. Майже одночасно E. Rivers, B. Nguyen et al., 2001 [10] запропонували стратегію ранньої цілеспрямованої терапії для хворих з тяжким сепсисом і септичним шоком, яка в 2005 році увійшла до складу протоколу багатокомпонентної невідкладної терапії сепсису (N.I. Shapiro, M. Howell, D. Talmor, 2005) [34], що поєднав такі напрямки, як цілеспрямована геодинамічна підтримка, застосування низьких доз гідрокортизону, активованого протеїну С, жорсткий контроль глікемії.

Формується нова парадигма поліорганної дисфункції, в основі якої розглядається мікроциркуляторно-мітохондріальний дистрес-синдром (J-L. Vincent, D. De Backer, 2005; S. Trzeciak, E. Rivers, 2005) [92, 96].

Стратегія жорсткого контролю глікемії та інтенсивної інсулінотерапії (G. Van den Berghe, P. Wouters et al., 2001, P.E. Cryer, 2006) [12, 56] в останні роки зазнає багато зауважень, інші засоби впливу на метаболічні розлади вивчені недостатньо. Пошук нових терапевтичних можливостей для нормалізації порушень метаболізму в період гемодинамічної нестабільності на сьогоднішній день залишається актуальним.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами**. Робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Дніпропетровської державної медичної академії "Вивчення змін гомеостазу в умовах анестезії в різних галузях хірургії та при критичних станах різного ґенезу з розробкою нових технологій інтенсивної терапії та варіантів анестезіологічного забезпечення" (реєстраційний шифр ІН.03.04, номер державної реєстрації 0103 U002384). Робота виконана у відповідь на заклик організаційного комітету міжнародного Руху за виживання хворих на сепсис (R.R. Dellinger et al., 2004, J-L. Vincent, 2006).

**Мета і задачі дослідження**. Метою даного дослідження є вибір, обґрунтування та впровадження в клініку оптимальних варіантів гемодинамічної підтримки для модуляції метаболічної відповіді у хворих з тяжким сепсисом і септичним шоком з використанням збалансованих інфузійних препаратів з гемодинамічним і метаболічним ефектами – глікостерилу, сорбілакту і реамберину. Для досягнення мети поставлені **наступні задачі**:

1. З’ясувати характер порушень метаболізму та їх зв’язок із станом центральної та периферичної гемодинаміки у хворих з тяжким сепсисом і септичним шоком.
2. Визначити ефективність ранньої цілеспрямованої гемодинамічної підтримки в поєднанні з інтенсивною інсулінотерапією і жорстким контролем глікемії для корекції гемодинамічних і метаболічних порушень у септичних хворих.
3. Вивчити вплив на стан центральної і периферичної гемодинаміки, водно-електролітний обмін і кислотно-основний баланс, гомеостаз глюкози варіанту гемодинамічної підтримки із застосуванням глікостерилу, що містить фруктозу.
4. Оцінити терапевтичні можливості варіанту гемодинамічної підтримки з використанням збалансованого електролітного розчину, до складу якого входить сорбітол – сорбілакту.
5. З’ясувати характер впливу на показники гомеостазу препарату поліфункціональної дії – реамберину, як складової частини цілеспрямованої гемодинамічної підтримки.
6. Провести фармакодинамічний і фармакокінетичний аналіз метаболічно-активних інгредієнтів глікостерилу, сорбілакту, реамберину і уточнити механізми дії фруктози, сорбітолу, сукцинату.
7. Розробити оптимальні режими застосування глікостерилу, сорбілакту, реамберину для модуляції метаболічної відповіді на основі їх фармакодинамічних і фармакокінетичних характеристик.

**Об’єкт дослідження** – хворі з ознаками тяжкого сепсису і септичного шоку.

**Предмет дослідження** – метаболічні розлади у відповідь на стрес-фактори септичного ґенезу, їх зв’язок з порушеннями центрального і периферичного кровообігу та динаміка під впливом застосованих терапевтичних заходів.

**Методи дослідження** – клінічні, лабораторні і функціональні тести і проби для вивчення показників системної запальної відповіді, стану центральної і периферичної гемодинаміки, доставки і споживання кисню, загального рівня метаболізму та окремих його складових – гомеостазу глюкози, ступеню білкового катаболізму, а також спеціальні лабораторні методи для проведення фармакодинамічного і фармакокінетичного аналізу.

**Наукова новизна роботи**. В дисертації висвітлені сучасні уявлення про природу метаболічних порушень у відповідь на дію стресорних подразників інфекційного походження на основі аналізу та узагальнення новітніх клінічних, експериментальних досліджень і власних спостережень. З’ясовано, що в основі порушень обміну речовин в період стресу і гемодинамічної нестабільності є розлад механізмів надходження енергетичних субстратів до клітин з розвитком інсулінорезистентності і гіперглікемії, дисфункцією головних потік-формуючих комплексів аеробного гліколізу та циклу трикарбонових кислот. Встановлено, що субстрати з інсулінонезалежними механізмами утилізації – фруктоза, сорбітол, янтарна кислота здатні бути не тільки джерелами енергії, а суттєво впливають на біохімічні процеси обміну речовин і проявляють модулюючі здібності в залежності від їх дози каталітичним шляхом.

Вперше проведені прямий фармакокінетичний аналіз фруктози і сорбітолу і непрямий кінетичний аналіз сукцинату на основі його фармакодинамічного профілю дозволили уточнити механізми дії даних метаболічно-активних інгредієнтів і розробити обґрунтовані режими застосування глікостерилу, сорбілакту, реамберину. Доведено, що фруктоза проявляє модулюючий вплив на активність глюкокінази лише в каталітичній дозі 0,2 – 0,7 ммоль/л, сорбітол є прекурсором фруктози і фруктозо-1-фосфату, які діють аналогічним чином, а янтарна кислота реалізує свою модулюючу дію шляхом сукцинатного механізму, що призводить до стимуляції синтезу проінсуліну і секреції інсуліну бета-клітинами підшлункової залози та каталізує реакції циклу трикарбонових кислот.

**Практичне значення отриманих результатів.** З’ясовано, що стратегія ранньої цілеспрямованої гемодинамічної підтримки в поєднанні з інтенсивною інсулінотерапією і жорстким контролем рівня глікемії у хворих з тяжким сепсисом і септичним шоком дозволяє досягти кінцевих пунктів з відновленням артеріального тиску, сатурації венозної крові вище 70%, оптимальної концентрації глюкози крові, проте, гіпердинамічний стан кровообігу, порушення мікроциркуляції, гіперметаболічний рівень обміну речовин і ознаки гіперкатаболізму зберігаються. Залучення до терапевтичного протоколу препаратів поліфункціональної дії на основі збалансованих поліелектролітних розчинів, що містять метаболічно-активні інгредієнти з інсулінонезалежним механізмом утилізації – глікостерилу, сорбілакту, реамберину має значні переваги в порівнянні з ізотонічним розчином хлориду натрію. Ці переваги реалізуються в покращенні показників кислотно-основного балансу і електролітного складу із запобіганням гіперхлоремічного ацидозу, трансформації гіпер- та гіподинамічного стану кровообігу в еукінетичний, відновленні утилізації глюкози, обмеженні гіперметаболізму і підвищеного катаболізму білків, гармонізації метаболізму, що розширює арсенал засобів для корекції гемодинамічних і метаболічних порушень.

Визначені діагностичні критерії для виявлення хворих в стані метаболічного стресу і мітохондріальної дисфункції, з’ясовані показання для диференційованого призначення кожного з даних препаратів та показники, що свідчать про їх ефективність. На основі фармакокінетичних характеристик активних інгредієнтів та їх метаболітів розроблені обґрунтовані режими для практичного застосування, які неодноразово представлені в методичних рекомендаціях, впроваджені в практику роботи відділень анестезіології та інтенсивної терапії Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова (акт впровадження від 31.05.2007), відділення анестезіології та інтенсивної терапії для хворих кардіохірургічного профілю Дніпропетровського обласного діагностичного центру (акт впровадження від 05.06.2007).

**Особистий внесок здобувача**. У клінічному та інструментальному обстеженні хворих автор приймав безпосередню участь. Лікування хворих здійснювалось спільно із співробітниками відділення інтенсивної терапії сепсису клініки анестезіології та інтенсивної терапії ДДМА.

Ідея використання засобів з іінсулінонезалежними механізмами утилізації для модуляції метаболічної відповіді в період гемодинамічної нестабільності у хворих на сепсис належить здобувачу і науковому керівнику д.мед.н., проф. Л.О. Мальцевій.

Автором особисто проведений патентно-інформаційний пошук, аналіз літературних джерел із видань за фахом і суміжних публікацій стосовно предмету дослідження. Самостійно впроваджені методи оцінки центральної гемодинаміки і порушень мікроциркуляції, непрямої калориметрії, алгоритмізовані відповідні розрахунки. За наполяганням здобувача організовані і здійснені дослідження фармакокінетики і фармакодинаміки метаболічно активних інгредієнтів, впроваджено методологію фармакокінетичного аналізу. Самостійно проведений аналіз отриманих результатів, разом з науковим керівником сформульовані висновки і практичні рекомендації. У спільно надрукованих роботах здобувачу належить значна частка ідей.

**Апробація результатів дисертації**. Основні положення дисертаційної роботи повідомлені і обговорені на Ювілейній 75-й підсумковій науковій конференції студентів та молодих вчених 12 травня 2004 р, м. Дніпропетровськ; засіданні „Нове в інтенсивній терапії” в межах IV Національного Конгресу Анестезіологів України 16 вересня 2004 р в м. Донецьку; на 76-й підсумковій науковій конференції студентів та молодих вчених 16 травня 2005 р, м. Дніпропетровськ; науково-практичній конференції, присвяченій 35-річчю кафедри анестезіології і інтенсивної терапії Одеського державного медичного університету 16 вересня 2005 р, м. Одеса; науково-практичній конференції „Актуальні питання медичної науки та практики” 3 листопада 2005 р, м. Запоріжжя; науково-практичній конференції з міжнародною участю „Сепсис: проблеми діагностики, терапії і профілактики” 29 – 30 березня, м. Харків; ІІІ Всеросійській науково-методичній конференції „Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии” 17 – 19 травня 2006 р, м. Геленджик (Росія); міжобласній науково-практичній конференції „Органопротективні технології в анестезіології і інтенсивній терапії” 8 – 9 вересня 2006 р, м. Бердянськ; матеріали дисертації представлені на конкурс молодих вчених „Реамберин: реальность и перспективы” в межах конгресу „Человек и лекарство” 2006 р, м. Санкт-Петербург; розглянуті і обговорені на засіданнях Асоціації анестезіологів Дніпропетровської області (2006, 2007 роки), засіданні Асоціації хірургів Дніпропетровської області в 2006 році; науково-практичній конференції «Проблемні питання анестезіології та інтенсивної терапії на сучасному етапі» 2007 р., м. Київ. Апробація дисертації відбулася на засіданні кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Дніпропетровської державної медичної академії.

**Публікації**. За темою дисертації опубліковано 16 праць, із них 4 у фахових журналах, 4 у вигляді методичних рекомендацій і керівництва, співавторство у написанні 2 монографій.

**Висновки**

В дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі – гемодинамічної підтримки з модуляцією метаболічної відповіді у хворих з тяжким сепсисом і септичним шоком. З’ясований характер порушень метаболізму та їх зв’язок зі станом центральної гемодинаміки, визначена ефективність ранньої цілеспрямованої гемодинамічної підтримки в поєднанні з інтенсивною інсулінотерапією, вивчений вплив на порушення метаболізму варіантів гемодинамічної підтримки з використанням нових засобів поліфункціональної дії, що містять метаболічно-активні інгредієнти з інсулінонезалежними механізмами утилізації – глікостерилу, сорбілакту, реамберину; на основі фармакодинамічних і фармакокінетичних характеристик препаратів уточнені механізми дії фруктози, сорбітолу і сукцинату, визначені оптимальні режими їх застосування і розроблені показання для їх диференційованого призначення.

1. У хворих з тяжким сепсисом і септичним шоком порушення метаболізму мають діабетоподібний характер і спостерігаються у 72,2% хворих в період стресу і гемодинамічної нестабільності, в тім числі у 60,6% пацієнтів без ознак цукрового діабету. Гіперглікемія і підвищена потреба щодо інсуліну у 91,75% цих хворих поєднуються з гіперметаболізмом, підвищеним білковим катаболізмом, активацією компенсаторних нейрогуморальних систем з гіпердинамічною реакцією кровообігу. Гіпоергоз, гіперкатаболізм в сполученні з гіподинамічним типом кровообігу, порушеннями мікроциркуляції спостерігались у 8,25% хворих.
2. Рання цілеспрямована гемодинамічна терапія, інтенсивна інсулінотерапія за протоколом багатокомпонентної невідкладної терапії сепсису у хворих з тяжким сепсисом і септичним шоком сприяють стабілізації геодинамічних показників в перші 6 – 12 годин інтенсивної терапії, але прояви метаболічного стресу збігаються з підвищеною потребою в інсуліні, гіперметаболізмом і гіперкатаболізмом, гіперлактатемією, гіпердинамічною реакцією кровообігу і підвищеною аніонною різницею.
3. Варіант гемодинамічної підтримки з включенням збалансованого поліелектролітного розчину з інсулінонезалежним метаболічним інгредієнтом фруктозою – глікостерилу Ф10 супроводжується нормалізацією водно-електролітних порушень і кислотно-основного стану, зниженням потреби інсуліну і нормалізацією рівня глікемії, що призводить до обмеження гіперметаболізму і підвищеного білкового катаболізму в поєднанні з трансформацією гіпердинамічного стану кровообігу в еукінетичний.
4. Варіант гемодинамічної підтримки із застосуванням сорбілакту характеризується швидким усуненням гіповолемії, нормалізацією порушень КОС і електролітного обміну, виразним впливом на гомеостаз глюкози, що супроводжується переходом від стану гіперметаболізму-гіперкатаболізму і гіпердинамічного типу кровообігу до фізіологічних значень показників кровообігу і обміну речовин.
5. Варіант гемодинамічної підтримки, що включає розчин поліфункціональної дії – реамберин, має саногенний вплив на показники гомеостазу, відновлюючи порушення водно-електролітного обміну, КОС, обмежує гіперметаболізм і підвищений катаболізм білків, проте його вплив на метаболізм найбільш виразно проявляється по відношенню до витрат інсуліну для корекції гіперглікемії, ознак мітохондріальної дисфункції, як аніонної різниці, ВЕ, лактат-піруватного індексу, які нормалізуються під впливом реамберину значно швидше і призводять до регресу органної дисфункції.
6. Основні фармакокінетичні характеристики метаболічно-активних інгредієнтів, що входять до складу глікостерилу, сорбілакту, реамберину і механізми їх дії наступні:

а) Фруктоза має об’єм розподілення (Vd) 44,29 л, кліренс фруктози становить 1,126 л/хв; константа швидкості елімінації (к) дорівнює 0,025 хв-1, період напіввиведення (Т1/2) – 27,72 хв. Модулюючий вплив на метаболізм проявляється, коли концентрація фруктози в сироватці крові становить 0,7 – 0,2 ммоль/л. Механізм каталітичної дії фруктози полягає в активації глюкокінази шляхом взаємодії фруктозо-1-фосфату з регуляторним білком глюкокінази. Введення великої кількості фруктози призводить до її фосфорилювання до фруктозо-6-фосфату, який різко пригнічує глюкокіназу і гальмує гліколіз.

б) Сорбітол має об’єм розподілення 15,8 л, кліренс сорбітолу дорівнює 0,043 л/хв, константа швидкості елімінації 0,0027 хв-1, період напіввиведення 256,6 хв, або 4,28 годин. В метаболічних перетвореннях приймає участь 75,8% від уведеної кількості, решта елімінує неметаболічними шляхами. Сорбітол являється прекурсором фруктозо-1-фосфату, проміжний продукт – фруктоза утворюється майже з постійною швидкістю від часу введення болюсної дози сорбітолу на протязі 12 годин, концентрація фруктози становить в середньому 0,39±0,12 ммоль/л, механізм дії опосередковується шляхом активації глюкокінази.

в) Фармакокінетичні параметри сукцинату, що отримані з аналізу фармакодинамічного профілю реамберину і метааналізу експериментальних даних наступні: об’єм розподілення близький до об’єму позаклітинного сектору, в середньому 16,27±4,9 л, кліренс сукцинату становить 0,09 л/хв, константа швидкості елімінації 0,005 хв-1, напівперіод елімініції в межах 2,0 – 2,1 годин. Цільова робоча концентрація сукцинату знаходиться в діапазоні від 1,2 до 0,21 ммоль/л. Механізм дії сукцинату реалізується шляхом підсилення синтезу і секреції інсуліну та каталітичного прискорення реакцій циклу Кребса.

1. Оптимальні режими введення глікостерилу, сорбілакту, реамберину відповідно з їх фармакокінетичними параметрами наступні:

а) Для досягнення цільової каталітичної концентрації фруктози початкова болюсна доза глікостерилу Ф10 становить від 40,3 до 55,86 мл розчину (в середньому 50 мл), підтримуюча доза для постійної регенерації цільової концентрації складає в середньому 60 мл/годину.

б) Болюсне введення 400 мл сорбілакту утворює депо сорбітолу для підтримання концентрації фруктози на каталітичному рівні на протязі 8 годин, повторне введення ½ початкової дози через кожні 6 – 8 годин забезпечить сталість ферментативної реакції сорбітол→фруктоза.

в) Початкова доза реамберину в кількості 400 мл забезпечує підтримання робочої концентрації і фармакодинамічних ефектів на протязі 6 годин, після чого достатньо вводити ½ початкової дози через 4 – 6 годин, або продовжити краплинне уведення з швидкістю 36,2 – 60,3 мл/годину (в середньому 50 мл/годину) на протязі 24 – 48 годин.

**Практичні рекомендації**

1. В реальних клінічних умовах про наявність метаболічного стресу у хворих з тяжким сепсисом і септичним шоком свідчитимуть клінічні ознаки системної запальної відповіді (гіпертермія, тахікардія, тахіпное, лейкоцитоз), гіперглікемія >6,1 ммоль/л у відсутності цукрового діабету, наявність дисфункції двох або більше систем організму, APACHE II >15 балів, метаболічний ацидоз з ВЕ < -5 ммоль/л, гіперлактатемія >2 ммоль/л.
2. На імовірність мікроциркуляторно-мітохондріальної дисфункції вказують наступні клініко-лабораторні маркери: ознаки системних і реґіонарних порушень кровообігу (явища шоку, зникнення капілярного рельєфу, зниження температури кінцівок, зниження діурезу), стійка гіперглікемія >7,7 ммоль/л, декомпенсований метаболічний ацидоз, гіперлактатемія >4 ммоль/л або ScvO2 < 60%, функціональна недостатність двох або більше систем організму, APACHE II > 20 балів.
3. Нормалізація рівня глюкози крові в межах 4,6 – 6,1 ммоль/л, зниження дози інсуліну ≤ 1 Од/ годину, регрес органних порушень і маркерів ССЗВ, нормалізація КОС і зниження лактату нижче 2 ммоль/л надійно сигналізують про вихід із стану метаболічного стресу.
4. Ефективність ранньої цілеспрямованої гемодинамічної підтримки і інтенсивної інсулінотерапії підвищується, якщо до програми інфузійно-трансфузійної терапії включити збалансовані розчини з метаболічно-активними компонентами – глікостерил, сорбілакт, реамберин. За наявністю ознак гіповолемії перевагу слід надавати сорбілакту в дозі 12 – 14 мл/кг/добу, глікостерил Ф10 слід увести болюсом 50-60 мл з наступним підтриманням робочої концентрації шляхом повільної інфузії 50-60 мл/годину на протязі 24 – 48 годин. Реамберин має бути застосований, коли імовірність мікроциркуляторно-мітохондріальної дисфункції підтверджується клініко-лабораторними ознаками або існує реальна загроза її розвитку. Ефективність даного засобу зростає, коли препарат призначається кожні 4 – 6 годин і загальна доза не менша, ніж 12 – 14 мл/кг/добу.
5. Перші ознаки виходу із стану метаболічного стресу потребують вирішення проблем штучного харчування згідно до відповідних рекомендацій.

Література

1. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф. Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия.-М.: Медпресс-информ, 2005.-176 с.
2. Loisa P., Parviainen J., Tenhunen J., Hovilehto S., Ruokonen E. Effect of mode of hydrocortisone administration on glycemic control in patients with septic shock: a prospective randomized trial // Critical Care.-2007.-vol.11.-No.1.-R.21.
3. Grau T., Bonet A., Rubio M., Mateo D., Farre M., Acosta J.A., Beesa A., Montejo J.C., de Lorenzo A.G., Mesejo A. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients // Critical Care.-2007.-vol.11.No1.-R.10.
4. Marshall J.C. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome // Crit. Care Med.-2001.-vol.29.-s.99-106.
5. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J-L., Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference // Crit. Care Med.-2003.-vol.31.-No 4.-p.1250-1256.
6. Levy M.M. The challenge of sepsis // Critical Care.-2004.-vol.8.-No.11.-p.435-436.
7. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф., Мосенцев Н.Н., Волков А.О. Ключевые рекомендации по лечению тяжёлого сепсиса и септического шока с вариантом клинико-статистической модели PIRO // Практическое руководство.-Днепропетровск, 2004.-57с.
8. Perez J., Dellinger R.P. Other supportive therapies in sepsis // Int. Care Med.-2001.-vol.27.-p.116-127.
9. Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф. Основы патогенетического лечения сепсиса // Лікування та діагностика.-2003.-№1.-с.26-30.
10. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., Tomlanovich M. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock // N. Engl. J. Med.-2001.-vol.345.-p.1368-1377.
11. Dellinger R.P. Cardiovascular management of septic shock // Crit. Care Med.-2003.-vol.31.-No 4.-p.946-955.
12. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., Verwaest C., Bruyninckx F., Schetz M., Vlasselaers D., Ferdinande P., Lauwers P., Bonillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients // N. Engl. J. Med.-2001.-vol.345.-p.1359-1367.
13. Vincent J-L. Abraham E., Annane D., Bernard G., Rivers E., van den Berghe G. Reducing mortality in sepsis: new directions // Critical Care.-2002.-vol.6.(suppl.3.).-s.1-s.18.
14. Angus D.C., Linde-Zwizble W.T., Clermont G., Ball D.E., Basson B.R., Ely E.W., Laterre P-F., Vincent J-L., Bernard G., Hout B. Cost-effectiveness of drotrecogin-alfa (activated) in the treatment of severe sepsis // Crit. Care Med.-2003.-vol.31.-No1.-p.1-11.
15. Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H., Garlach H., Calandra T., Cohen J., Gea-Banacloche J., Keh D., Marshall J.C., Parker M.M., Ramsay G., Zimmerman J.L., Vincent J-L., Levy M.M.Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // Crit. Care Med.-2004.-vol.32.-No3.-p.858-873.
16. Беляев А.В. Новое в применении антибиотиков в интенсивной терапии // Клиническая антибиотикотерапия, 2004.-№3(29).-с.2-11.
17. Глумчер Ф.С., Макаров А.В., Скубрий В.М., Суслов Г.Г., Дубров С.А., Кучин Ю.Л. Результаты использования современных методов респираторной поддержки // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія.-2003-№2.-с.8-16.
18. Дзяк Г.В., Клігуненко О.М., Снісар В.І., Єхалов В.В. Фракціоновані та нефракціоновані гепарини в інтенсивній терапії.-К.: Здоров’я, 2004.-192 с.
19. Клигуненко Е.Н., Доценко В.В., Ехалов В.В., Муслин В.П., Слива В.И., Сорокина Е.Ю. Коррекция воды и электролитов и профилактика синдрома «капиллярной утечки» у больных в критических состояниях. Методические рекомендации.-Днепропетровск, 2006.-24 с.
20. Трещинский А.И., Глумчер Ф.С., Гуляев Д.В. Сущность доказательной медицины // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія.-2003.-№1.-с.3-15.
21. Чепкій Л.П., Кононенко В.В., Павленко А.І., Гаврилюк В.К., Гуменюк Н.І., Читаева Г.С. Застосування препарату „Сорбілакт” при невідкладних станах (методичні рекомендації).-К., 2005.-32с.
22. Черний В.И., Колесников А.Н., Кузнецова И.В. Антибактериальная терапия в медицине критических состояний. Донецк. - 2005.-386с.
23. Черній В.І., Шлапак І.П., Хіжняк А.А., Колесніков А.М., Городнік Г.А., Галушко О.А., Яковлєв Б.Ф., Волкова Ю.В., Бережной С.Є., Пузік А.А. Місце сучасних багатоатомних спиртів (Реосорбілакт, Сорбілакт, Ксилат) в медицині критичних станів (невідкладна хірургія, педіатрія, нейрохірургія, парентеральне живлення) / Під ред. члена-кор. АМНУ, проф. В.І. Чернія (методичні рекомендації).-Київ, 2006.-57с.
24. Шифрин Г.А., Туманский В.А., Горенштейн М.Л. Роль дисгидрии в патогенезе критических состояний // Органопротективные технологии в анестезиологии и интенсивной терапии (г. Бердянск, 8 – 9 сентября 2006). Тезисы докладов.-Запорожье, 2006.-с.37-38.
25. Шлапак И.П., Малыш И.Р., Згржебловская Л.В. Использование растворов многоатомных спиртов (препаратов «Сорбилакт» и «Реосорбилакт») в интенсивной терапии при тяжёлой политравме. Методические рекомендации.-К., 2003.-29с.
26. Курапов Е.П., Ворхлик М.И. Современные проблемы энтерального питания. Когда? Чем? Сколько? // Medicus Amicus.-2004.-№3.-c.10-11.
27. Д.В. Гуляев. Место доказательно обоснованной медицины в анестезиологии и интенсивной терапии // Біль, знеболювання, інтенсивна терапія.-2004.-№2.-с.63-70.
28. Царенко С.В., Болякина Г.К. Доказательная медицина и критические состояния // Медицина неотложных состояний.-2007.-№1(8).-с.29-32.
29. Graf J., Doig G.S., Cook D.J., Vincent J-L., Sibbald W.J. Randomized, controlled clinical trials in sepsis: Has methodological quality improved over time? // Crit. Care Med.-2002.-vol.30.-No.2.-p.461-472.
30. Доказательная медицина. Ежегодный краткий справочник. Выпуск 3. Пер. с англ. / Под ред. С.Е. Бакинского.-М.: Медиа Сфера, 2004.-687с.
31. Кондратьев А.Н. Теоретические и методологические аспекты анестезиологии // Анестезиология и реаниматология.-2005.-№4.-с.15-18.
32. Результаты рандомизированных контролируемых исследований в отделениях интенсивной терапии // Новости анестезиологии и реаниматологии.-2005.-№1.-с.28-32.
33. MacArthur.D., Miller M., Alberston T., Panacek E., Johnson D., Teoh L., Barkchuk W. Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: experience from the MONARCS trial // Clin. Infect. Dis.-2004.-vol.38.-p.284-288.
34. Shapiro N.J., Howell M., Talmor D. A Blueprint for a sepsis protocol // Academic Emergency Medicine.-2005.-vol.12.-p.352-359.
35. Uttman L., Ogren H., Niklason L., Drefeldt B., Jonson B. Computer simulation allows goal-oriented mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome // Critical Care.-2007.-vol.11.-No.3.-R.36.
36. Nguyen H.B., Corbett S.W., Menes K., Cho T., Dangharthy J., Klein W., Wittlake W., A. Early goal-directed therapy, corticosteroids, and recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department // Academic Emergency Medicine.-2006.-vol.13.-No1.-p.109-113.
37. Pearse R., Dawson D., Fawcett J., Rhodes A., Grounds R.M., Bennett E.D. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomized controlled trial [ISRCT № 38797445] // Critical Care.-2005.-vol.9.-No 10.-R.687-R.693.
38. Ho B.C.H., Bellomo R., Mc Gain F., Jones D., Naka T., Wan Li, Braitberg G. The incidence and outcome of septic shock patients in the absence of early goal-directed therapy // Critical Care.-2006.-vol.10.-No.5.-R.80.
39. Peelen L., De Keizer N.F., Peek N., Scheffer G.J., Van der Voort P., De Longe E. The influence of volume and intensive care unit organization on hospital mortality in patients admitted with severe sepsis: a retrospective, multicentre cohort study // Critical Care.-2007.-vol.11.-No3.-R.40.
40. Pearse R.M., Hinds C.J., Should we use central venous saturation to guide management in high-risk surgical hatients? // Critical Care.-2006.-vol.10.-No12.-R.181.
41. Bracht H., Haenggi M., Jeker B., Wegmueller N., Porta F., Tueller D., Takala J., Jakob S.M. Incidence of low central venous oxygen saturation during unplanned admission in a multidisciplinary ICU: an observational study // Critical Care.- 2007.-vol.11.-No1.-R.2.
42. Valpula M., Karlsson S., Ruokonen E., Pettila V. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock // Intensive Care Med.-2006.-vol.32.-p.1336-1343.
43. Waxman A.B., Ward N., Thompson T., Lilly C.M., Lisbon A., Hill N., Nasraway S.A., Heard S., Corwin H., Levy M. Round-table debate: Controversies in the management of the septic patients – desperately seeking concensus // Critical Care.-2005.-vol.9.-No8.-E.1.
44. Chapman M., Gattas D., Sunharalingam G. Why is early goal-directed therapy successful – is it the technology? // Critical Care.-2005.-vol.9-No5.-R.3.
45. Sadis C., Dubois M-J., Melot C., Lambermont M., Vincent J-L. Are multiple blood transfusions really a cause of acute respiratory distress syndrome // European Journal of Anaesthesiology.-2007.-vol.24.-No4.-p.355-361.
46. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Clermont G., Ball D.E., Basson B.R., Ely E.W., Laterre P-F, Vincent J-L., Bernard G., Hout B. Cost-effectiveness of drotrocogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis // Crit. Care Med.-2003.-vol.31.No1.-p.1-11.
47. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Елютин Д.В., Мамонтова О.А., Мартынов А.Н. Роль активированного протеина С при тяжёлом сепсисе // Вестник интенсивной терапии.-2004.-№4.с. 7-11.
48. Мартынов А.Н., Гельфанд Е.Б., Елютин Д.В., Гельфанд Б.Р. Активированный протеин С при тяжёлом сепсисе // Анестезиология-реаниматология.-2004.-№4.-с.50-51.
49. Pappalardo F., Cristallo E., Franco A., Antonioni G., Zangrillo A. Drotrecogin alpha and anticoagulants in septic patients after cardiac surgery // European Journal of Anaesthesiology.-2007.-vol.24.-No3.-p.294-295.
50. Gonzalez H., Nardi O., Annane D. Relative adrenal failure in the ICU: An indentifiable problem requiring treatment // Crit. Care Clin.-2006.-vol.22.-p.105-118.
51. Salgado D.R., Verdeal C.R., Rocco J.R. Adrenal function testing in patients with sepsic shok // Critical Care.-2006.-vol.10.-No.10.-R.149.
52. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E., Briegel J., Keh D., Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis // B. M. J.-2004.-vol.329.-p.480.
53. Keh D., Sprung C.L. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence based review // Crit. Care Med.-2004.-vol.32., suppl.1.-s.527-s. 533.
54. Rady M.Y., Johnson D.J., Patel B., Larson J., Helmers R. Corticosteroids influence the mortality and morbidity of acute clinical illness // Critical Care.-2006.-vol.10.-R.101.
55. Loisa P., Parviainen I., Tenhunen J., Hovilehto S., Ruokonen E. Effect of mode of hydrocortisone administration on glycemic control in patients with septic shock: a prospective randomized trial // Critical Care.-2007-vol.11.-No.2.-R.21.
56. Cryer P.E. Hypoglycemia: the limiting factor in the management of the critically ill? // Diabetologia.-2006.-vol.49.-No.8.-p.1722-1725.
57. Mc Mullia J., Mc Donald E., Clarke F., Jaeschke R., Gibson J., Cook D. Lowering of glucose in Critical Care (LOGIC): pilot trial in medical-surgical ICU patients // Critical Care.-2004.-vol.8.-suppl.1.-p.251.
58. Raobaikady R., Moore M., Bele S., Mc Anulthy G. Early hypoglycemia and gyperglycemia and “tight” glycaemic control with and without glucose infusion // Critical Care.-2004.-vol.8.-suppl.1.-p.254.
59. Gikas P., Raobaikady R., Mc Anulthy G. Insulin requirement in the first 24 hours of intensive care admission predict outcome // Critical Care.-2004.-vol.8.-suppl.1.-p.250.
60. Van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G., Meersseman W. Intensive insulin therapy in the medical ICU // N. Engl. J. Med.-2006.-vol.354.-p.449-461.
61. Ley S.C., Fiand K.S.A., Petersen A., Lemken J. Effect of perioperative blood glucose level on long term outcome: risk for development of diabetes mellitus and cardiovascular events // European Journal of Anaesthesiology.-2006.-vol.23.-suppl.37.-p.5.
62. Melsens S., Camma G., Foubert L. Preinduction blood glucose is an important predictor for perioperative insulin management in cardiac surgery // European Journal of Anaesthesiology.-2006.-vol.-suppl.37.-p.59.
63. Kreutziger J., Kurz A., Constantinesen M.A. Hyperglycaemia as a predictive factor in the outcome of polytravmatized patients // European Journal of Anaesthesiology.-2006.-vol.23.-suppl.37.-p.217.
64. Cochet K., De Deyne C., Mesoften D., van Assche E., Schneider I., Van der Laenen M., Heylen R. Critical care glycemia in patients suffering from severe subarachnoidal hemorrhage // European Journal of Anaesthesiology.-2006.-vol.-suppl.37.-p.202.
65. Lee K.M., Lee S., Lee J., Rhee K., Kim T.Y. Influence of blood glucose level on acid-base balance // European Journal of Anaesthesiology.-2006.-vol.23.-suppl. 37.-p.201.
66. Vanhorebeek I., De Vos R., Mesoften D., Wonters P.J. De Wolf-Peeters C., Van den Berghe G. Protection of hepatocite mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients // Lancet.-2005.-vol.365.-p.53-59.
67. Беляевский А.Д., Лагутина А.А., Милютина Н.П. Сахарный диабет: современные акценты в патогенезе и в подходах к интенсивной терапии // Вестник интенсивной терапии.-2003.-№1.-с.3-9.
68. Kreymann K..G., Berger M.M. Deutz N., Hiesmayr M., Jolliet P., Kazandjiev G., Nitenberg G., van den Berghe G., Wernerman J. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care // Clinical Nutrition.-2006.-vol.25.-p.210-223.
69. Руднов В.А. Нутритивная поддержка при сепсисе: существуют ли аргументы в пользу специального протокола? // Анестезиология-реаниматология.-2006.-№6.-с.9-12.
70. De Legge M.H. Enteral nutrition and gastrointestinal intolerance. When should we be concerned? // Clinical Nutrition Highlights.-2006.-vol.2.-issue 2.-p.2-7.
71. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф, Косульников С.О., Волков А.О., Мосенцев Н.Н., Руб Бахаa А.А. Гастроинтестинальная недостаточность, пути диагностики и коррекции.-Днепропетровск: Нова ідеологія, 2006.-130с.
72. Leverve X.M. Lactate in the intensive care unit: pyromaniac, sentinel or fireman? // Critical Care.-2005.-vol.9.No.10.-R.622-R.623.
73. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view // Curr. Opin. Crit. Care.-2006.-vol.12.-p.315-321.
74. Gnnezson K., Saul M., He S., Kellum J. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients // Critical Care.-2006.-vol.10.-No.2.-R.22.
75. Agustin E., Pico S., Rico J., Comez-Herreras J., Aldecoa C. The higher lactic acidosis the higher morbidity and mortality in postoperative patients // European Journal of Anaesthesiology.-2006.-vol.23.-suppl.37.-p.208.
76. Харитонова Т.В., Александрович Ю.С. Использование церебрального микродиализа в практике нейроинтенсивной терапии // Вестник интенсивной терапии.-2006.-№1.-с.16-21.
77. Levy B., Gibot S., Franck P., Cravoisy A., Bollaert P.E. Relation between muscle Na+-K+-ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study // Lancet.-2005.-vol.365.-p.871-875.
78. Porta F., Takala J., Weikert C., Bracht H., Kolarova A., Lauterburg B.H., Borotto E., Jakob S.M. Effects of prolonged endotoxemia on liver, skeletal muscle and kidney mitochondrial function // Critical Care.-2006.-vol.10.No.8.-R.118.
79. L-Her E., Sebert P. A Global approach to energy metabolism in an experimental model of sepsis // Am. J. Resp. Crit. Care Med.-2001.-vol.164.-p.1411-1417.
80. Jorgensen V.L., Reiter N., Perner A. Luminal concentration of L- and D-lactate in the rectum may relate to severity of disease and outcome in septic patients // Critical Care.-2006.-vol.10.-No.11.-R.163.
81. Valenza F., Aletti G., Fossali T., Chevallard G., Sacconi F., Irace M., Gattinoni L. Lactate as a marker of energy failure in critically ill patients: hypothesis // Critical Care.-2005.-vol.9.-No.9.-R.588-R.593.
82. Skorzynski W., Przesmycki K. Predictive value of unmeasured ion component of base excess in septic patients with the risk of death // European Journal of Anaesthesiology.-2005.-vol.22.-suppl.34.-p.167.
83. Bowling F.G., Morgan T.J. Krebs cycle anions in metabolic acidosis // Critical Care.-2005.-vol.9.-No.10.-E.23.
84. Kellum J.A. Clinical review: Reunification of acid-base physiology // Critical Care.-2005.-vol.9.-No.8.-R.500-R.507.
85. Forni L.G., Mc Kinnon W., Lord G.A., Treacher D.F., Peron J-M. R., Hilton P.J. Circulating anions usually associated with the Krebs cycle in patients with metabolic acidosis // Critical Care.-2005.-vol.9.-No.9.-R.591-R.595.
86. Brealey D., Karyampudi S., Jacques T.S., Novelli M., Stidwill R., Taylor V., Smolenski R.T., Singer M. Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.-2004.-vol.286.-R.491-R.497.
87. Poeze M., Solberg B.C., Greve J.W., Ramsay G. Monitoring global volume-related hemodynamic or regional variables after initial resuscitation: what is a better predictor of outcome in critically ill septic patients? // Crit. Care Med.-2005.-vol.33.-p.2494-2500.
88. Gaini S., Koldkjaer O.G., Pedersen C., Pedersen S.S. Procalcitinin, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in community-acquired infections and sepsis: a prospective study // Critical Care.-2006.-vol.10.-No.3.-R.53.
89. Larson D.F., Horak K. Macrophage migration inhibitory factor: controller of systemic inflammation // Critical Care.-2006.-vol.10.-No.4.-R.138.
90. Gibot S., Massin F., Cravoisy A., Dupays R., Barrand D., Nace L., Bollaert P-E. Growth arrest-specific protein 6 plasma concentrations during septic shock // Critical Care.-2007.-vol.11.-No.1.-R.8.
91. Rhodes A., Wort S.J., Thomas H., Collinson P., Bennett E.D. Plasma DNA concentration as a predictor of mortality and sepsis in critically ill patients // Critical Care.-2006.-vol.10.-No.4.-R.60.
92. Trzeciak S., Rivers E.P. Clinical manifestation of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis // Critical Care.-2005.-vol.9.No.4.-s.20-s.26.
93. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis // Critical Care.-2005.-vol.9.-No.4.-s.13-s.19.
94. Sakr Y., Dubois M.J., De Backer D., Creteur J., Vincent J-L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock // Crit. Care Med.-2004.-vol.32.-p.1825-1831.
95. Dhainaut J-F. Re-istablishing organ function in severe sepsis: targeting the microcirculation // Critical Care.-2005.-Vol.9 (suppl.4).-No.8.-s.1-s.2.
96. Vincent J-L., De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis // Critical Care.-2005.-vol.9 (suppl.4).-No.8.-s.9.-s.12.
97. Мосенцев Н.Ф., Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Н., Коломоец А.В. Альтернативные компоненты коррекции микроциркуляторно-митохондриальной дисфункции у больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком (Методические рекомендации). – Днепропетровск, 2006.-32с.
98. Crouser E.D. Mithochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome // Mithochondrion.-2004.-vol.4.-p.729-741.
99. Aird W.C. Endothelium as a therapeutic target in sepsis // Current Drug Targets.-2007.-vol.8.-No.4.-p.501-507.
100. Bateman R.M., Walley K.R. Microvascular resuscitation as a therapeutic goal in severe sepsis // Critical Care.- 2005.-vol.9. (suppl. 4).-s.27-s.32.
101. Baumgarten G., Knuefermann P., Wrigge H., Putensen C., Stapel H., Fink K., Meyer R., Hoeft A., Grohe C. Role of toll-like receptor 4 for the pathogenesis of acute lung ingury in Gram-negative sepsis // European Journal of Anaesthesiology.-2006.-vol.23.-No.12.-p.1041-1048.
102. Gibot S. Clinical review: Role of triggering receptor expressed on myeloid cell-1 during sepsis // Critical Care – 2005.-vol.-9.-No.6.-R.485-R.489.
103. Schroder O., Schulte K-M., Osterman P., Roher H-D., Ekkernkamp A., Laun R.A. Heat shock protein 70 genothypes HSPA1β and HSPA1L influence cytokine concentrations and interfere with outcome after major injury // Crit. Care Med.-2003.-vol.31.No.1.-p.73-79.
104. Donnino M.W., Rivers E.P., Mc Cord J., Otero R., Goyal N., Jacobsen G, Loomba M., Tomlanovich M.C. B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock // Academic Emergency Medicine.-2005.-vol.12.-No.5., suppl. 1.-p.38.
105. Macartthur H., Couri D.M., Wilken G.H., Westfall T.C., Lechner A.J., Matushak G.M., Chen Z., Salvemini D. Modulation of serum cytokine levels by a novel superoxide dismutase minetic, M40401, in an Escherichia coli model of septic shock. Correlation with preserved circulating catecholamines // Crit. Care Med.-2003.-vol.31.-No.1.-p.237-241.
106. Gundersen Y., Vaagenes P., Myhre O., Andersen J.M., Pharo A., Hangen A-H., Valoe E., Opstad P.K. Hydrocortisone and the mitogen-activated protein kinase inhibitor UO 126 acutely suppress reactive oxygen species generation from circulating granulocytes after gunshot injuries in the pig // Crit. Care Med.-2003.-vol.31.-No.1.-p.166-170.
107. Chen G., Li J., Ochani M., Ulloa L., Yang H., Wang P., Ward M.F., Tracey K.J., Sama A.E., Wang H. A liver-derived acute phase protein, Fetuin, protects against lethal endotoxemia partly through inhibiting HMGB1 release // Acad. Emerg. Med.-2004.-vol.11.-No.5.-p.531-532.
108. Gaini S., Pedersen S., Pedersen C., Koldkjaer O., Moller H. High mobility group box-1 protein (HMGB1) in patients with suspected community – acquired infections and sepsis: a prospective study // Critical Care.-2007.-vol.11.-No.3.-R.32.
109. Heller A.R., Rothermel J., Weigand M.A., Plaschke K., Schmeck J., Wendel M., Bardenhener H.J., Koch T. Adenosine A1 and A2 receptor adonists reduce endotoxin-induced cellular energy depletion and oedema formation in the lung // European Journal of Anaesthesiology.-2007.-vol.24.-No.3.-p.258-266.
110. Jacobson J.R., Garcia J.C.N. Novel therapies for microvascular permeability in sepsis // Current Drag Targets.-2007.-vol.8.-No.4.-p.507-514.
111. Comley J. TR-TRET Based assays – getting better with age // Drug Discovery World Spring.-2006.-vol.7.-issue 2.-p.22-37.
112. Wesche-Soldato D.E., Swan R.Z., Chung C.-S., Ayala A. The Apoptotic pathway as a therapeutic target in sepsis // Current Drag Targets.-2007.-vol.8.-No.4.-p.493-500.
113. Fink M.P. Ethul Pyruvate: A novel treatment for sepsis // Current Drag Targets.-2007.-vol.8.-No.4.-p.515-518.
114. Protti A., Singer M. Bench-to-bedside review: Potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure // Critical Care.-2006.-vol.10.-No.9.-R.228.

115. Singer M. The key advance in the treatment of sepsis in the last 10 years… doing less // Critical Care.-2006.-vol.10.-No2.-p.122

116. Maitra S.R., Valane P.D., El-Maghrabi M.R. Role of MAP kinase in sepsis // Critical Care.-2006.-vol.10 (suppl.1).-p.288.

117. Brocklehurst K.J., Payne V.A., Davies R.A., Carroll D., Vertigan H.L., Wightman H.J., Aiston S., Waddell J.D., Leighton B., Coghlan M.P., Agius L. Stimulation of hepatocyte glucose metabolism by novel small molecule glucokinase activators // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.-2006.-No.5.-S.2.

118. Maitra S.R., Wang S., Driscoll C., El-Magrabi M.R., Henry M.C. Alterations in Glucose-6-phosphatase gene expression in sepsis // Critical Care.-2006.-vol.10 (suppl.1).-p.289.

119. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Люлько И.В., Мосенцев Н.Ф., Волков А.О., Абу Аль Руб Баха Эль Дин, Мосенцев Н.Н. Острые панкреатиты: эпидемиология, патогенез, диагностика, организация лечения, хирургическое лечение, интенсивная терапия. -К.: Четверта хвиля, 2005.-256 с.

120. Bennett E. Advances in protocolising management of high risk surgical patients // Critical Care.-2006.-vol.10.-No.2.-R.124.

121. Poeze M., Ramsay G., Gerlach H., Rubulotta F., Levy M. An international sepsis survey: a study of doctors knowledge and perception about sepsis // Critical Care.-2004.-vol.8.-No.10.-R.409-R.413.

122. Dellinger R.P., Vincent J-L. The Surviving Sepsis Campaign sepsis change bundles and clinical practice // Critical Care.-2005.-vol.9.-No.11.-p.653-654.

123. Jagodic H.K., Jagodic K., Podbregar M. Long-term outcome and quality of life of patients treated in surgical intensive care: a comparison between sepsis and trauma // Critical Care.-2006.-vol.10.-No.9.-R.134.

124. Никонов В.В. Системный ответ организма на агрессию // Новости медицины и фармации.-2005.-№16 (176).-с.3-5.

125. Черний В.И., Колесников А.Н., Колесникова В.В., Антропова О.С., Гавриш М.Н., Кузнецова Е.А. Принципы стресс-лимитирующей анестезии и интенсивной терапии // Органопротективные технологии в анестезиологии и интенсивной терапии (г. Бердянск, 8-9 сентября 2006). Тезисы докладов.-Запорожье, 2006.-с.24-27.

126. Сироїд О.М. Особливості хірургічного лікування пацієнтів із жовчнокам’яною хворобою і гіперглікемією // Клінічна ендокринологія та ендокриннa хірургія.-2006.-№4(17).-с.41-44.

127. Martindale R.G., Maers L.L. Management of perioperative nutrition support // Clinical nutrition Highlights.-2007.-vol.3, issue 1.-p.16.

128. Hasenboehler E., Williams A., Leinhase J., Morgan S.J., Smith W.R., Moore E.E., Stahel P.F. Metabolic changes after polytrauma: An imperative for early nutritional support // World J. Emerg. Surg.-2006.-vol.4.-No.10.-p.1-29.

129. Lee J.O., Herndon D.N. Modulation of the post-burn hypermetabolic state // Nestle Nutrition Workshop Series.-2003.-vol.8.-p.4-5.

130. Dechelotte P. Perspectives of the nutritional management of cancer patients: An urgent priority // Clinical nutrition highlights.-2007.-vol.3.-issue 1.-p.20.

131. Андрєєва О.Г. Гормонально-метаболічні механізми доклінічних порушень вуглеводного обміну у хворих на туберкульоз легень // Проблеми ендокринної патології.-2007.-№1.-с.77-83.

132. L`Her E., Sebert P. A global approach to energy metabolism in an experimental model of sepsis // Am. J. Resp. Crit. Care Med.-2001.-vol.164.-p.1411-1417.

133. Marik P.E., Zaloga G.P. The central nervous system hypothalamic-pituitary-adrenal axis in sepsis // Crit. Care Med.-2002.-vol.30.-No.2.-p.490-491.

134. Грищук С.Ф., Безруков В.М. Синдром аминокислотного дисбаланса (энцефалопатия) и метаболическая дисфункция при критических состояниях в хирургии // Вестник интенсивной терапии.-2004.-№2.-с.10-13.

135. Лекманов А.У., Ерпулева Ю.В. Особенности синдрома гиперметаболизма у детей в критических состояниях // Анестезиология и реаниматология.-2006.-№1.-с.74-77.

136. Левит Д.А., Лейдерман И.Н. Острое катаболическое состояние при синдроме системного воспалительного ответа различной этиологии. Попытка клинического анализа // Вестник интенсивной терапии.-2006.-№2.-с.9-14.

137. Gariballa S., Forster S. Effects of acute-phase response on nutritional status and clinical outcome of hospitalized patients // Nutrition.-2006.-vol.22.-No.7-8.-p.750-757.

138. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщин // Міжнародний ендокринологічний журнал.-2006.-№3(5).-с.66-73.

139. Щербакова Л.Н., Яковлева И.И., Молчанова Л.В. Особенности липидного обмена и динамики активности трансаминаз плазмы крови больных сепсисом // Анестезиология и реаниматология.-2004.-№6.-с.13-16.

140. Grimble R.F. Immunomodulatory impact of dietary lipids // Clinical nutrition highlights.-2007.-vol.3.-issue 1.-p.2-7.

141. Кирсанова А.К. Механизмы нарушения функций эндотелия сосудов при септических состояниях // Анестезиология и реаниматология.-2003.-№6.-с.72-75.

142. Семенов В.Н., Пасечник И.Н. Апоптоз и его роль в патогенезе критических состояний // Вестник интенсивной терапии.-2004.-№1.-с.3-7.

143. Allison S.P. Insulin resistance in catabolic disease // Nestle Nutrition Workshop Series.-2004.-vol.9.-p.9-10.

144. Шестакова М.В., Брескина О.Ю. Инсулинорезистентность: патофизиология, клинические проявления, подходы к лечению // Consilium Medicum.-2002.-т.04.-№10.-c.1-4.

145. Горлова Л.М., Неборачко М.В. Молекулярно-генетичні чинники, які регулюють секрецію та активність інсуліну // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.-2003.-№ 4(5).-с.3-8.

146. Zick Y. Uncoupling insulin signaling by serine/threonine phosphorylation: a molecular basis for insulin resistance // Biochem. Soc. Trans.-2004.-vol.32.-p.812-816.

147. Панков Ю.А. Новые системы проведения сигналов в механизмах гормональной регуляции // Проблемы эндокринологии.-2000.-Т.46.-№2.-с.3-8.

148. Бобров В.А., Корчинский В.С. Гормональные и вегетативные факторы инсулинорезистентности у больных с эссенциальной гипертензией // Кровообіг та гемостаз.-2005.-№3-4.-с.115-119.

149. Hojlund K., Wojtaszewski J.F.P., Birk J., Hansen H., Vestergaard H., Beck-Nielsen H. Partial rescue of in vivo insulin signaling in skeletal muscle by impaired insulin clearance in heterozygous carriers of a mutation in the insulin receptor gene // Diabetologia.-2006.-vol.49.No.8.-p.1827-1837.

150. Горщунська М.Ю., Караченцев Ю.І., Красова Н.С., Йенсен Е., Воропай Т.І., Кремерс Д.В., Бікхоф П.К., ван Лойнен Х.А., Полторак В.В. Рівні резистину в циркуляції хворих на цукровий діабет 2 типу: відношення до складових метаболічного синдрому // Проблеми ендокринної патології.-2007.№1.-с.5-13.

151. Marette A. Pathogenic role of inflammatory cytokines in obesity: from insulin resistance to diabetes mellitus // Nestle Nutrition Workshop Series.-2004.-vol.9.-p.23-25.

152. Haider D.G., Schaller G., Kapiotis S., Maier C., Luger A., Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin // Diabetologia.-2006.-vol.49.-No.8.-p.1909-1914.

153. Кондрацька І.М., Маньковський Б.М. Вміст інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлин альфа у плазмі венозної крові хворих із порушенням вуглеводного обміну, артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.-2005.-№2(11).-с.26-28.

154. Weickert M.O., Pfeiffer A.F.H. Signaling mechanisms linking hepatic glucose and lipid metabolism // Diabetologia.-2006.-vol.49.-No.8.-p.1732-1741.

155. Lim J.H., Lee J.I., Suh Y.H., Kim W., Song J.H., Jung M.H. Mitochondrial dysfunction induces aberrant insulin signaling and glucose utilization in murine C2C12 myotube cells // Diabetologia.-2006.-vol.49.-No.8.-p.1924-1936.

156. Biono G. Muscle mass and protein metabolism // Nestle Nutrition Workshop Series.-2004.-vol.9.-p.17-19.

157. Carling D. AMP-activated protein kinase: balancing the scales // Biochemie.-2005.-vol.87.-p.87-91.

158. Crouser E.D., Julian M.W., Blaho D.V., Pfeiffer D.R. Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity // Crit. Care Med.-2002.-vol.30.-No2.-p.276-284.

159. Михельсон В.А., Салтанов А.И., Шараева Т.Е. Специализированное клиническое питание - дополнительные возможности нормализации углеводного обмена в хирургии и интенсивной терапии // Вестник интенсивной терапии.-2005.-№3.-с.68-73.

160. Паньків В.І. Синдром тиреотоксикозу (етіологія, патогенез, діагностика, терапія) // Міжнародний ендокринологічний журнал.-2006.-№4(6).-с.23-29.

161. Ouyand P., Michos E.D., Karas R.H. Заместительная гормональная терапия и сердечно-сосудистая система: уроки и вопросы, требующие ответов // Практична ангіологія.-2006.-№4(5).-с.44-52.

162. Ульянченко И.В. Магний в патогенезе системных метаболических нарушений и средства для их коррекции // Новые медицинские технологии.-2006.-№4.-с.24-25.

163. Гречаніна О.Я., Гречаніна Ю.Б., Здибська О.П., Молодан Л.В., Гусар В.А. Мітохондріальні хвороби (методичні рекомендації) // Новости медицины и фармации.-2005.-№20-22(180-182).-с.18-19.

164. Постнов Ю.В. Недостаточность образования АТФ в связи с кальциевой перегрузкой митохондрий как источник повышения артериального давления при первичной гипертензии // Медицина неотложных состояний.-2006.-№2(3).-с.123.

165. Науменко В.Г. Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету // Міжнародний ендокринологічний журнал.-2006.-№1(3).-с.55-60.

166. Галушка С.В., Мороз В.В., Власенко А.В. Кислородный долг как критерий прогноза у больных с полиорганной недостаточностью // Анестезиология и реаниматология.-2001.№6.-с.9-12.

167. Creery D., Fraser D.D. Tissue dysoxia in sepsis: Getting to know the mitochondrion // Crit. Care Med.-2002.-vol.30.-No.2.-p.483-484.

168. Мороз В.В., Остапченко Д.А., Мещеряков Г.Н., Радаев С.М. Острая кровопотеря. Взгляд на проблему // Анестезиология и реаниматология.-2002.-№6.-с.4-9.

169. Науменко С.Е., Белавин А.С., Ким С.Ф. Кислородотранспортная функция крови при применении фторотана у больных ишемической болезнью сердца со сниженным сердечным выбросом // Анестезиология и реаниматология.-2003.-№3.-с.50-53.

170. Шифрин Г.А., Горенштейн М.Л. Восстановление биоустойчивости при сепсисе.-Запорожье,-2004.-300 с.

171. Jakob S. Oxygen transport on the global and regional level // Refresher course Lectures. Euroanaesthesia, Madrid, 3-6 june 2006.-p.151-152.

172. Pinsky M. Hemodynamic monitoring made easy // Critical Care.-2007.-vol.11.-No.3.-R.306.

173. Коркушко О.В., Ярошенко Ю.Т. Функциональные резервы системы гемодинамики в различные возрастные периоды // Кровообіг та гемостаз.-2005.-№3-4.-с.35-47.

174. Гнатів В.В. Спосіб дослідження кисневого балансу // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.-2003.-№1.-с.22-28.

175. Сединкин В.А., Клигуненко Е.Н. Нейропротекция в интенсивной терапии диабетического кетоацидоза // Медицина неотложных состояний.-2006.-№4(5).-с.89-95.

176. Никонов В., Феськов А., Киношенко Е. Аминокислоты – важный компонент парентерального питания при критических состояниях (обзор литературы) // Медицина неотложных состояний.-2006.-№6(7)-с.65-68.

177. Bramlett H.M., Dietrich D. Патофизиология ишемического и травматического поражения мозга: сходства и различия // Медицина неотложных состояний.-2006.-№4(5).-с.32-34.

178. Телушкин П.К., Ноздрачёв А.Д., Потапов П.П. Изменения энергетического обмена и повреждение нервных клеток у крыс при многократном введении высоких доз инсулина // Проблемы эндокринологии.-2006.-Т.52-№1.-с.28-31.

179. Алиев С.А., Султанов Г.А., Эфендиев Н.А. Некоторые аспекты патогенеза гипоксии и нефармакологические методы её коррекции при гнойном перитоните // Вестник интенсивной терапии.-2003.-№2.-с.20-27.

180. Gore D.C., Wolfe R.R. Hemodynamic and metabolic effects of selective beta-1 adrenergіc blockade during sepsis // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.-2006.-No5.-PMID: 16702516.

181. Yagy-Chaves S.,Yokoyama T., Sluka K., Yamashita K., Kiyooka R., Manabe M. Infusion of 1% glucose and magnesium during surgery maintains serum magnesium concentration and prevents catabolism // European Journal of Anaesthesiology.-2006.-vol.23.-suppl.1.-p.160.

182. Беляевский А.Д., Лагутина А.А., Милютина Н.П. Сахарный диабет: современные акценты в патогенезе и в подходах к интенсивной терапии // Вестник интенсивной терапии.-2003.-№1.-с.3-9.

183. Корпачёв В.В., Кушнарёва Н.Н. Аналоги инсулина ультракороткого и длительного действия: долгожданное решение проблемы? // Міжнародний ендокринологічний журнал.-2006.-№1(3).-с.8-10.

184. Мкртумян А.М. Эффективный контроль гликемии с помощью комбинированной терапии // Міжнародний ендокринологічний журнал.-2006.-№2(4).-с.51-54.

185. Beale R.J. Nutritional support in the critically ill // Refresher course Lectures. Euroanaesthesia. – Madrid,-3-6 june 2006.-p.147-150.

186. Vasquez-Garibay E., Stein K., Kratzsch J., Romero-Velarde E., Jahreis G. Effect of nucleotide intake and nutritional recovery on insulin-like growth factor 1 and other hormonal biomarkers in severely malnourished children // Br. J. Nutr.-2006.-vol.96.-No 9.-p.683-690.

187. Бондарь М.В. Биологическая роль системы аминокислот глутамат-глутамин в клинической практике // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2004.-№4.-с.56-63.

188. Гуменюк Н.И., Киркилевский С.И. Инфузионная терапия.-К.: Книга плюс, 2004.-208с.

189. Бойко В.В., Козлова Т.В., Краснокутский В.Е. Инфузионная терапия и парентеральное питание в хирургии.-Харьков: „Сім”, 2006.-139с.

190. Хижняк А.А., Мушенко В.Е., Козлова Т.В., Сиволапов В.Б., Волкова Ю.В., Иевлева В.И. Опыт использования препарата Ксилат // Мистецтво лікування.-2005.-№9(25).-с.94-95.

191. Кондрацкий Б.А., Новак В.Л. Опыт применения в клинической практике комплексного инфузионного препарата реосорбилакт // Мистецтво лікування.-2006.-№1(27).-с.34-36.

192. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина (очерк).-Санкт-Петербург, 2005.-44с.

193. Козлова Т.В., Мушенко В.Е., Сивоволов В.Б., Смачило Р.М., Гай Е.Ю., Калашникова Ю.В. Применение 1,5% раствора янтарной кислоты в программе лечения больных с тяжёлой формой панкреатита и панкреонекрозом // Медицина неотложный состояний.-2006.-№6(7).-с.84-87.

194. Boldt J., Schollhorn T., Munchbach J., Pabsdorf M. A total balanced volume replacement strategy using a new balanced hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0,42) in patients undergoing major abdominal surgery // European Journal of Anaesthesiology.-2007.-vol.24.No3.-p.267-275.

195. Шевченко А.А. Инфузионно-трансфузионная терапия (из прошлого в настоящее) // Медицина неотложный состояний.-2006.-№4(5).-с.132-139.

196. Гельфанд Б.Р., Проценко Е.Б., Шипилова О.С., Попов Т.В. Абдоминальный сепсис: стратегия интенсивной терапии // Анестезиология и реаниматология.-2006.-№6.-с.4-9.

197. Лейдерман И.Н., Николаенко А.В., Сивков О.Г. Нутритивная поддержка в отделении реанимации и интенсивной терапии. Стандартные алгоритмы и протоколы. Руководство для врачей // Урало-Сибирская Ассоциация Клинического Питания.-2006.-37с.

198. Jentjens R.L., Underwood K., Achten J., Currell K., Mann C.H., Jenkendrup A. Exogenous carbohydrate oxidation rates are elevated after combined ingestion of glucose and fructose during exercise in the heat // J. Appl. Physiol.-2006.-vol.100.-p.807-816.

199. Faeh D., Minehira K., Schwarz J-M., Periasamy R., Park S., Tappy L. Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men // Diabetes.-2005.-vol.54.-p.1907-1913.

200. Shiota M., Galasetti P., Igawa K., Neal D.W., Cherrington A.D. Inclusion of low amounts of fructose with an intraportal glucose load increases net hepatic glucose uptake in the presence of relative insulin deficiency in dog // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.-2005.-vol.288.-E.1160-E.1167.

201. Gabriely I., Shamon H. Fructose normalizes specific countrregulatory responses to hypoglycemia in patients with type 1 diabetes // Diabetes.-2005.-vol.54.-p.609-616.

202. Farfari S., Schulz V., Corkey B., Prentki M. Glucose-regulated anaplerosis and cataplerosis in pancreatic B-cells: possible implication of a pyruvate/citrate shuttle in insulin secretion // Diabetes.-2000.-vol.49.-p.718-726.

203. Fahien L.A., Mc Donald M.J. The succinate mechanism of insulin release // Diabetes.-2002.-vol.51.-No.9.-p.2669-2676.

204. Attali V., Parnes M., Ariav Y., Cerasi E., Kaiser N., Leibowitz G. Regulation of insulin secretion and proinsulin biosynthesis by succinate // Endocrinology.-2006.-First published ahead of print August 17, 2006 as doi: 10.1210/en.2006-0496.

205. Brieze J-J., Favier J., Benit P., Chouzzi V.E., Lorenzato A., Rabier D., Di Renzo M.F., Gimenez-Rogueplo A-P., Rustin P. Mitochondrial succinate is instrumental for HIF1-α nuclear translocation in SDHA-mutant fibroblasts under normoxic conditions // Human Molecular Genetics.-2005.-vol.14.-No.21.-p.3263-3269.

206. Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко.-К.: Морион, 2002.-352с.

207. Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф., Йовенко И.А. Основные направления патогенетической терапии сепсиса: антибактериальная терапия // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.-2005.-№4.-с.66-69.

208. Мосенцев Н.Ф., Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Н., Шкапяк Р.А., Голубничий В.А. Профилактика и лечение кандидозной инфекции в отделениях интенсивной терапии (методические рекомендации). Издание второе, переработанное и дополненное. – Днепропетровск, 2007.- 56с.

209. Tonnelier J-M., Prat G., Le Gal G., Gut-Gobert C., Renault A., Boles J-M., L`Her E. Impact of a nurses protocol – directed weaning procedure on outcomes in patients undergoing mechanical ventilation for longer than 48 hours: a prospective cohort study with a matched historical control group // Critical Care.—2005.-vol.9.-No1.-R.83-R.89.

210. Turkmen A., Altan A., Turqut N., Vatansever S., Gokkaya S. The correlation between the Richmond agitation-sedation scale and bispectral index during dexmedetomidine sedation // European Journal of Anaesthesiology.-2006.-vol.23.-No.4.-p.300-304.

211. Binnekade J.M., Tepaske R., Bruynzeel P., Mathus-Vliegen E.M.H., de Hann R.L. Daily enteral feeding practice on the ICU: attainment of goals and interfering factors // Critical Care.-2005.-vol.9.-No.3.-R.218-R.225.

212. Мосенцев Н.Н. Ранняя целенаправленная гемодинамическая и метаболическая поддержка у больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком // Сепсис. Проблеми діагностики, терапії та профілактики. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю 29-30 березня 2006 року. – Харків, 2006.-с.159-161.

213. Heredia V.V., Carlson T.J., Garcia E., Sun S. Biochemical Basis of glucokinase activation and the requlation by glucokinase requlatory protein in naturally occurring mutation // J. Biol. Chem.-2006.-vol.281 (52).-No.-12.-p.40201-40207.

214. Lange A.J. For the ZDF rat. “Breaking up is hard to do”: dyssotiation of the GK: GKRP complex // Am. J. Physiol. Requlatory Integrative Comp. Physiol.-2007.-vol.292.-No.-4.-R.1379-R.1380.

215. Тронько М.Д., Бальон Я.Т., Корпачев В.В, Сімуров О.В. Цукрозамінники в дієтичному харчуванні хворих на цукровий діабет // Міжнародний ендокринологічний журнал.-2005.-№2.-с.57-61.

216. Корячкин В.А., Страшнов В.И., Чуфаров В.Н. Клинические функциональные и лабораторные тесты в анестезиологии и интенсивной терапии.-СПб., 2001.-144 с.

217. Георгиянц М.А., Корсунов В.А., Кухарь Д.И., Столяров К.Е., Макаренко С.В. Оценка состояния системы транспорта и потребления кислорода при тяжёлом сепсисе у детей // Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаєва.-2005.-том 6, №1.-с.63-67.

218. Angelos M.G., Murray H.N., Waite M.D., Gorsline R.T. Postischemic inotropic support of the dysfunctional heart // Critical Care Med.-2002.-vol.30.-No3.-p.410-416.

219. Cannesson M., Besnard C., Durand P.G., Rohe J., Jaсques D. Relation between respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude and arterial pulse pressure in ventilated patients // Critical Care.-2005.-vol.9.-No.8.-R.562-R.568.

220. Cannesson M., Desebbe O., Hachemi M., Jacques D., Bastien O., Lehot J-J. Respiratory variations in pulse oximeter waveform amplitude are influenced by venous return in mechanically ventilated patients under general anaesthesia // European journal of Anaesthesiology.-2007.-vol.24.-No.3.-p.245-251.

221. Dubin A., Pozo M.O., Kanoore E., Murias G., Canales H.S., Baran M., Maskin B., Ferrara G., Laporte M., Estenssoro E. Urinary bladder partial carbon dioxide tension during hemorrhagic shock and reperfusion: an observational study // Critical Care.-2005.-vol.9.-No.8.-R.556-561.

222. Bodnar Z., Ary F., Bulyovszky I., Toth D., Kathy S., Szegedi Z., Hajdn Z. Coutinuons intraabdominal pressure measurement technique (CIAP) // European journal of Anaesthesiology.-2006.-vol.23.-suppl.37.-p.197.

223. Вікторов О.П. Клінічна фармакологія: головні етапи в світі та в Україні // Новости медицины и фармации в Украине.-2005.-№01 (161).-с.17.

224. Рациональная фармакоанестезиология: Руководство для практикующих врачей / А.А. Бунатян, В.М. Мизиков, Г.В. Бабалян, Е.О. Борисова и др.; Под общ. ред. А.А. Бунатяна, В.М. Мизикова.-М.: Литтерра, 2006.-800 с.

225. Магилевец В.М. Автоматизация анестезии: современное состояние проблемы (обзор литературы) // Вестник интенсивной терапии.-2006.-№2.-с.36-40.

226. Manoir B.D., Bourget P., Langlois M., Szekely B., Fishler M., Chauvin M., Paci A., Fletcher D. Evaluation of the pharmacokinetic profile and analgetic efficacy of oral morphine after total hip arthroplasty // European journal of Anaesthesiology.-2006.-vol.23.-No.9.-p.748-754.

227. Glucose/Fructose UV Method manual – GF 2635 “RANDOX” Laboratories ltd., Ardmore, Diamond Road, Crumlin, Co. Antrim, United Kingdom, BT 294QY. Revised 21/09/05 Mw.

228. Сарвилина И.В. Разработка индивидуальных режимов дозирования реамберина // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.-2006.-№1 (7).-с.94-101.

229. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе.-К.: МОРИОН, 2002.-640 с.

230. Минцер О.П. Параметрические и непараметрические критерии различия // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія.-2000.-№1 (10).-с.69-75.

231. Алексеева Л.Е., Романцов М.Г., Коваленко А.Л., Голубев С.Ю., Петров А.Ю., Саватеева Т.Н. Фармакокинетика энергетических метаболитов на основе янтарной кислоты // Успехи современного естествознания.-2003.-№4.-с.27-28.

232. Петров А.Ю., Коваленко А.Л., Казимова Ю.В., Романцов М.Г. Коррекция митохондриальных дисфункций препаратами на основе янтарной кислоты // Человек. Природа. Общество. Актуальные проблемы. Материалы 13-й международной конференции молодых учених 26-30 сентября 2002 г.- СПб., 2002.-с.63.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>