

КИСЛОРОДНЫЙ БАЛАНС У БОЛЬНЫХ С СЕПСИСОМ И ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Д. А. Остапченко, А. В. Власенко, А. В. Рылова

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

Oxygen Balance in Patients with Sepsis and Multiple Organ Dysfunction

D. A. Ostapchenko, A. V. Vlasenko, A. V. Rylova

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Обзор посвящен подходам к коррекции кислородного баланса при профилактике и лечении сепсиса и полиорганной недостаточности. Обсуждаются вопросы зависимости потребления кислорода от его доставки, прогностической значимости этих показателей и оправданности увеличения доставки кислорода различными способами (инфузионная и трансфузионная терапия, инотропная и респираторная поддержка). *Ключевые слова:* транспорт и потребление кислорода, кислородная задолженность, гипоксия, сепсис, полиорганная недостаточность.

The review describes approaches to correcting oxygen balance in the prevention and treatment of sepsis and multiple organ dysfunction. Whether there is a relationship of the consumption of oxygen to its supply, what prognostic value of these indices is, and whether it is justifiable to enhance oxygen delivery by various modes (infusion therapy, inotropic and respiratory support) are discussed. *Key words:* oxygen transport, oxygen consumption, oxygen debt, hypoxia, sepsis, multiple organ dysfunction.

Суть любого гипоксического состояния заключается в напряжении или недостаточности системы обеспечения кислородом тканей, соответственно их потребностям. Тканевая гипоксия характеризуется снижением утилизации кислорода с переходом на анаэробный метаболизм. Считают, что в основе системной воспалительной реакции (СВР) и сепсиса лежит состояние гиперметаболизма, требующее повышенного потребления кислорода, причем увеличение потребности тканей в кислороде обеспечивается гипердинамической реакцией сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Доказано, что гипоксия одного органа при истощении компенсаторных систем способна вызвать гипоксию других органов с формированием полиорганной недостаточности (ПОН) [1]. В связи с этим особое значение приобретает определение потребности в кислороде различных органов и тканей и полнота восполнения их метаболических затрат. Для определения соотношения расходования кислорода и его восполнения существуют понятия: кислородного баланса — соотношения доставки кислорода и его потребления; кислородной задолженности (долга) — состояния, когда потребление кислорода начинает непосредственно зависеть от его доставки.

В известных работах Shoemaker W. C. et al. [3–11] изучали кислородный баланс при ПОН и сепсисе. Сравнивали значения сердечного индекса (СИ), индекса доставки кислорода и индекса потребления кислорода у выживших и умерших больных. У выживших — отмечались высокие значения сердечного индекса и доставки кислорода (ДО₂). Следует, что при супранор-

мальных значениях СИ и ДО₂ компенсаторно улучшается оксигенация тканей при их повышенной потребности в кислороде, отражающая в высоком уровне потребления кислорода (ПО₂), а основной задачей интенсивной терапии является обеспечение доставки и утилизации кислорода, адекватных метаболическим запросам организма. Таким образом, авторы предлагали рассматривать супранормальные значения параметров СИ и ДО₂ как целевые критерии лечения и сформулировали «концепцию супранормальной доставки кислорода». Эмпирически было установлено что при значениях СИ свыше 4,5 л/(мин•м²), индекса доставки кислорода свыше 600 мл/(мин•м²), индекса потребления кислорода свыше 170 мл/(мин•м²) исчезает зависимость потребления О₂ от его доставки, т. е. разрешается кислородный долг. Наиболее эффективными средствами для достижения указанных целевых значений исследователи считали: инфузию коллоидов и трансфузию эритроцитарной массы, которые, в отличие от кристаллоидов, повышают и доставку и потребление кислорода; раннее назначение катехоламинов (повышают сердечный индекс и доставку кислорода). Из инотропных препаратов предпочтение отдавалось добутамину, поскольку он больше остальных повышал ДО₂. В исследованиях группы Shoemaker W. C. коррекция кислородного долга путем поддержания гипердинамии и гипероксии существенно снижала летальность у септических больных [4, 9–11].

Концепция супранормальной доставки кислорода имела достаточное количество точек приложения в пато-

генезе сепсиса, опираясь на такие факторы, как развитие гиперметаболического состояния, нарушение микроциркуляции крови, изменения свойств эритроцитов и т. д. Известно, что при развитии ССВО, в первую очередь, страдает микроциркуляторное русло. Увеличение сосудистой проницаемости, интерстициальный отек ухудшают обмен газов, поэтому даже нормальные значения напряжения кислорода (PO_2) в крови не обеспечивают адекватный тканевой газообмен. Эта ситуация характерна для второй стадии постреанимационной болезни, когда восстановление системного кровотока не сопровождается восстановлением микроциркуляции, из-за чего доставка и потребление кислорода тканями остаются на низком уровне; и даже при нормализации ряда параметров гомеостаза (АД, ЧСС, ЦВД, гематокрит и др.) в последующем развивается ПОН [12]. Улучшить диффузию кислорода в ткани можно, увеличив его доставку. Состояние гиперметаболизма компенсируется гипердинамическим ответом системы кровообращения, однако, выделяющиеся при ССВО и сепсисе медиаторы воспаления, вазодилататор оксид азота и т. н. «субстанции депрессии миокарда» вызывают отрицательный инотропный эффект и снижение венозного возврата [13, 14]. В условиях тканевой гипоксии это усугубляет кислородную задолженность [15]. Гемическая гипоксия также отражается на доставке кислорода. Она связана не только с уменьшением количества эритроцитов (кровопотеря, кровозлияние и т. д.), но и с их функциональной неполноценностью вследствие нарушений мембранных свойств на фоне гипоксических изменений метаболизма. Сродство гемоглобина к кислороду повышается, эритроциты деформируются, нарушается микроциркуляция крови и экстракция кислорода тканями [16].

Значимость восстановления кислородного баланса путем достижения супранормальных значений целевых параметров подтвердили работы, посвященные состоянию тканевой перфузии в постреанимационном периоде после восстановления системной гемодинамики. Так, в исследованиях Chiara O. et al. [17] показано, что после реанимационных мероприятий и восстановления нормальных гемодинамических параметров, ни системная, ни почечная, ни мезентериальная доставка кислорода не возвращается к исходным значениям, а при помощи стандартных критериев невозможно выявить остаточный кислородный долг.

Работы Shoemaker W.C. et al. были революционными по своему содержанию, изменив задачи интенсивной терапии больных в критических состояниях. Правомерность концепции супранормальной доставки кислорода и эффективность целевой терапии подтвердили клинические исследования. В частности, Bone R. C. et al. показали, что среди больных с сепсисом и ПОН выжившие больные имели в первые сутки более высокие значения доставки и потребления кислорода, чем умершие, а возникновение зависимости потребления от доставки сопровождалось формированием ПОН с вовлечением 4-х и более систем [18]. В исследованиях Fleming A. et al. при острой массивной кровопотере достижение в процессе терапии целевых значений доставки и потребле-

ния кислорода позволило сократить продолжительность ИВЛ, время пребывания в отделении реанимации, частоту развития ПОН и летальность в два раза [19]. Сходные данные получили Bishop M. H. et al., Tuchschild J. et al., Boyd O. et al. и др. [20–24]. Положительные результаты использования концепции супранормальной доставки кислорода были получены не только при лечении больных с сепсисом, но также больных с ОРДС, кардиогенным отеком легких.

Но вслед за исследованиями, подтверждающими применимость в клинике и высокую эффективность целевой терапии кислородной недостаточности, появилось много работ, в которых концепцию супранормальной доставки кислорода критиковали по всем направлениям, оспаривая ее патогенетическую обоснованность, диагностическую достоверность и клиническую эффективность.

Эта концепция отталкивается от понятия кислородного долга — состояния, когда потребление кислорода начинает непосредственно зависеть от его доставки, ткани испытывают кислородное голодание, и становится возможным развитие системного воспалительного ответа. Однако, в 1959 г. был обнаружен так называемый кислородный парадокс: нарушения энергетического обмена начинаются еще до того, как доставка кислорода снизится до критического уровня, когда потребление будет пропорционально доставке, т. е. еще до формирования кислородного долга [25]. Сегодня считается, что проблема гипоксии у больных в критических состояниях определяется не соотношением доставки и потребления кислорода, а совокупностью процессов на субклеточном, клеточном, тканевом и организменном уровне [25].

Многие исследователи, воспроизведя методику Shoemaker W. C. et al., не смогли добиться снижения летальности и подвергли ее эффективности сомнению (Gattinoni L. et al. [26], Ronco J. J. et al. [27–29] и др.). Критике подверглись следующие позиции:

Необходимость измерения параметров доставки и утилизации кислорода

Так, Connors A. F. et al. [30] утверждали, что инвазивный мониторинг гемодинамики (установка катетера Сван-Ганца) сам по себе связан с ростом летальности, увеличением срока пребывания в отделении реанимации и повышением стоимости лечения больных. На сегодняшний день существуют данные о необходимости прямого контроля системы кровообращения и кислородного баланса, что обеспечивает объективную диагностику гипоксии и за счет адекватно и своевременно проведенных лечебных мероприятий способствует ее разрешению [31].

Методология получения результатов измерений доставки и потребления кислорода

Shoemaker W. C. et al. сами указывали в своих работах на проблему математического сцепления доставки и потребления кислорода: обе величины рассчитывали, исходя из сердечного индекса. Тем не менее, авторы не считали возможные ошибки значимыми для подбора терапии. Но, в более поздних работах, где доставку определяли, используя метод термодилуции, а потребле-

ние измеряли по анализу выдыхаемого газа, патологической зависимости потребления от доставки кислорода не обнаружили [27–29, 32–33]. Так, в исследовании Ronco J. J. et al. потребление кислорода, измеренное с помощью непрямой калориметрии, не различалось у септических и несептических больных [28]. Более того, в обеих группах не выявлено различий в значениях доставки кислорода, при которых возникает зависимость потребления от доставки O_2 [28]. Иными словами, сепсис не способствует более быстрому формированию кислородного долга. Авторы, в противовес Shoemaker W. C. et al., выдвинули следующие постулаты: 1) пороговые значения доставки кислорода, после которых развивается кислородный долг, у септических больных ниже, чем принято было считать ранее; 2) сепсис не изменяет пороговый уровень доставки кислорода и не влияет на тканевую экстракцию кислорода; 3) у больных в критическом состоянии не следует повышать уровень доставки до супранормальных значений в попытке увеличить потребление кислорода. Vermeij C. G. et al. [34] пошли еще дальше: у больных с сепсисом и без него они строили индивидуальную линию регрессии потребления O_2 для каждого больного, и не нашли взаимосвязи между измеряемыми доставкой и потреблением O_2 ни в одной из групп. Таким образом, опровергается представление о патологической зависимости между доставкой и потреблением O_2 , как о звене патогенеза сепсиса.

Соответствие системной и регионарной доставки кислорода

Ruokonen E. et al. [35, 36] показали, что у больных с сепсисом, получающих катехоламины, регионарная доставка кислорода не может быть предсказана, исходя из значений системной доставки. В их исследованиях после инфузии добутамина при незначительном увеличении системной доставки O_2 его доставка в спланхническую область и в нижние конечности значительно возросла. Вот почему, по мнению авторов, системная доставка не отражает состояние кислородного баланса у септических больных, и, следовательно, не может служить ориентиром для подбора терапии.

Некоторые исследователи (например, Hayes M. A. et al. [37–39]) столкнулись с невозможностью достижения целевых супранормальных значений кислородной доставки у большей части больных. Пациенты с адекватной тканевой оксигенацией только пострадали от массивной жидкостной нагрузки и агрессивной инотропной поддержки в погоне за супранормальными значениями доставки кислорода [32, 37–39]. Кроме того, эти авторы критиковали Shoemaker W. C. et al. за то, что контрольная группа в его исследованиях якобы не получала полноценную терапию (и это часто встречающийся аргумент оппонентов концепции супранормальной доставки O_2) [33].

Подверг жесткой критике клинические результаты целевой терапии гипоксии Matuschak G. M. [40]. В числе его аргументов: неоднородность обследованного контингента больных, недостатки при рандомизации групп, различия в исходном уровне метаболизма и кислородного обмена, разнообразие средств, используемых

для увеличения доставки кислорода. G. M. Matuschak провел мета-анализ всех англоязычных статей, посвященных исследованию кислородного баланса с использованием катетера Сван-Ганца с 1988 по 1996 годы. По мнению автора, данных в пользу периоперационной целевой терапии гипоксии у хирургических больных с высоким риском развития осложнений недостаточно, а при сепсисе, ПОН и послеоперационных осложнениях вообще противопоказана! G. M. Matuschak считал также, что концепция повышения доставки кислорода недостаточно изучена, и для того, чтобы можно было аргументированно принять или отказаться от нее, требуются новые, четко спланированные многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования.

Вслед за исследованиями, подтверждающими или опровергающими клиническую ценность концепции супранормальной доставки кислорода, появились работы, направленные на поиск причин получения столь разных результатов [41]. При сравнительном анализе данных, полученных Shoemaker W. C. et al. и Hayes M. A. et al. выяснилось, что в первом исследовании у 2/3 больных целевых значений кислородного транспорта удалось достичь при помощи жидкостной нагрузки, тогда как во второе исследование включали только тех больных, у которых целевых значений кислородного транспорта не удалось достичь без поддержки добутамином. Можно сказать, что Hayes M. A. et al. включали в исследование более тяжелых больных, на поздних стадиях ПОН, когда целевых значений достичь было практически невозможно, зато нарастал процент осложнений, связанных с инотропной поддержкой. Выявлен также краеугольный камень в спорах сторонников и противников концепции: у сторонников — повышение доставки кислорода сопровождалось повышением экстракции и потребления [42]; а у противников — повышение доставки не повышало экстракцию, не влияло на потребление, соответственно, не способствовало удовлетворению метаболических потребностей, а значит, не улучшало исход [41].

Shoemaker W. C. et al. выделили следующие стадии септического шока: 1) ранний период, который начинается с момента впервые зафиксированного повышения сердечного выброса; 2) средний период, включающий 48 ч до и 48 ч после максимальной метаболической активности, определенной как максимальный зафиксированный уровень потребления; 3) поздний период — 48 ч до смерти или выздоровления. Под выздоровлением понималось улучшение состояния больного до такой степени, когда можно было прекратить измерения и удалить катетеры [4]. В раннем и среднем периодах у всех больных фиксировали повышение доставки и потребления O_2 , при этом у выживших больных значения были выше, чем у умерших. В позднем периоде у выживших больных сохранялся высокий уровень доставки и потребления, а у умерших — доставка и потребление одновременно резко падали, что являлось предиктором неблагоприятного исхода. Shoemaker W. C. et al. регистрировали практически одновременные и однонаправленные изменения доставки и потребления и пришли к выводу, что лимитирующим фактором для по-

ребления O_2 (т. е. для метаболизма септического больного) является его доставка. Вот почему потребление O_2 рассматривалось как производная от доставки величина, и терапия была направлена именно на повышение доставки.

Однако, уровень потребления O_2 может зависеть от большого количества факторов, в т. ч. от уровня АД, состояния сосудистого русла и степени периферического шунтирования крови. Поэтому повышение сердечного выброса без увеличения числа функционирующих капилляров не может обеспечить увеличения потребления. Кроме того, нарушение периферической экстракции кислорода, обусловленное повреждением эндотелия и нарушением утилизации кислорода на тканевом уровне, считается одной из ведущих причин низкого потребления кислорода при сепсисе и, возможно, поэтому в исследованиях оппонентов концепции супранормальной доставки кислорода, повышение доставки кислорода не сопровождалось повышением его экстракции и потребления. В исследованиях ряда авторов (Pollack M. P. et al. [43, 44], Kreymann G. et al. [2], Bone O. et al. [18]), которые, в отличие от Shoemaker W. C. et al., подробно останавливались на вопросах кислородной экстракции, показано ее уменьшение при генерализованной инфекции. На сегодняшний день достигнуто своего рода соглашение — считается, что при сепсисе уровень экстракции и потребления O_2 выше у больных с благоприятным прогнозом, чем с неблагоприятным; повышение экстракции и потребления O_2 предотвращает развитие ПОН у больных с сепсисом; снижение экстракции и потребления O_2 утяжеляет течение сепсиса развитием септического шока и ПОН.

Еще одно объяснение неэффективности целевой терапии предложено Hayes M. A. [39], который обследовал больных на поздних стадиях сепсиса и ПОН. По его мнению, повысить потребление кислорода при увеличении его доставки не удастся вследствие развития митохондриальной дисфункции.

Так или иначе, большинством авторов на сегодняшний день признана неэффективность целевой терапии кислородной недостаточности у пациентов с нарушением экстракции кислорода. Даже в последних работах Shoemaker W. C. et al., где исследовалась тканевая перфузия в первые 8–12 часов после травмы, появились «компромиссные» выводы: контроль и оптимизация кислородного баланса на поздних стадиях полиорганной недостаточности неэффективны, т. к. никакое количество кислорода не восстановит его нехватку в уже поврежденных органах [45]. Объяснением разнонаправленных эффектов стимуляции кислородной доставки стало представление о возможности ответа системы кровообращения на применение катехоламинов, заключающееся в том, что способность повысить СИ, доставку и потребление O_2 ассоциируется с благоприятным исходом, тогда как неспособность ответить на лечение повышением доставки и потребления ассоциируется с неблагоприятным исходом, т. е. у больных с неблагоприятным прогнозом функциональные резервы миокарда существенно меньше [39, 40, 46]. Иными словами, выживание у больных с ПОН и сепсисом связано не с достижением супранормальных значений доставки и потреб-

ления O_2 самих по себе, а со способностью миокарда выдерживать повышенную нагрузку для поддержания гиперметаболического состояния.

Таким образом, создалось устойчивое мнение, что целевую терапию следует проводить только пациентам с нарушенной экстракцией кислорода, способным ответить на повышение доставки O_2 повышением его потребления (с истинной зависимостью потребления от доставки). Это больные на начальных стадиях заболевания без развернутой картины полиорганной недостаточности, только поступившие в отделение реанимации, либо хирургические пациенты с высокой степенью операционного риска на периперационном этапе. Следует отметить, что у периперационных пациентов повышение доставки кислорода играет не терапевтическую, а профилактическую роль, предотвращая развитие тканевой гипоксии во время и после операции. Воздействие на доставку кислорода у периперационных больных и больных, только поступивших в отделение реанимации, на начальных стадиях заболевания, получило название ранней целевой терапии [47, 48]. Однако положительная роль ранней целевой терапии до конца еще не признана. На согласительной конференции по тканевой гипоксии [1] заключили, что «значение повышения доставки кислорода до супранормальных величин у периперационных больных требует дальнейшего изучения». Наиболее обобщенно и четко современное отношение к концепции супранормальной доставки кислорода выражено у Erstad B. L. [49]: в повседневной практике не стоит увеличивать транспорт кислорода до супранормальных значений у всех больных в критическом состоянии. Терапия, направленная на достижение супранормальных значений, может быть эффективна на ранних стадиях гиповолемического или септического шока, но вредна на поздних стадиях. Остается неясным, как быстро и как долго следует повышать значения кислородного транспорта, а также каковы наиболее эффективные и наименее токсичные способы достижения целевых значений.

Заключение

Важным звеном в патогенезе ПОН при сепсисе является гипоксия. В свою очередь, основу тканевой гипоксии составляют изменения кислородного баланса организма, проявляющиеся нарушением соотношения между доставкой и потреблением кислорода с формированием кислородной задолженности. Главной задачей лечения больных в критических и терминальных состояниях является компенсация тканевой гипоксии. В качестве пути ее коррекции Shoemaker W. C. et al., предложена концепция супранормальных значений доставки кислорода, разработаны ее целевые параметры, составлен алгоритм действий. В ряде клинических испытаний эта концепция доказала свою эффективность. Однако, в дальнейшем, ожидания не оправдались. Создалось устойчивое мнение, что выживание у больных с ПОН и сепсисом связано не с достижением супранормальных значений доставки и потребления самих по себе, а со способностью миокарда выдерживать повышенную нагрузку для поддержания ги-

перметаболического состояния. Вероятно, концепция супранормальной доставки кислорода со временем займет

Литература

1. Tissue hypoxia. How to detect, how to correct, how to prevent? 3 Conference de Consensus Europeenne en reanimation et medecine d'urgence. Versaille, France; 1995.
2. *Kreymann G., Grosser S., Buggisch P., et al.* Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit. Care Med.* 1993; 21: 1012–1019.
3. *Shoemaker W. C., Appel P. L., Bishop M. H., Hardin E.* Temporal blood volume, hemodynamic and oxygen transport patterns in ARDS. *Crit. Care Med.* 1994; 22: 86.
4. *Shoemaker W. C., Appel P. L., Kram H. B.* Hemodynamic and oxygen transport monitoring to titrate therapy in septic shock. *New Horizons.* 1993; 1: 145–159.
5. *Shoemaker W. C., Appel P. L., Kram H. B.* Hemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of high-risk surgery. *Crit. Care Med.* 1993; 21: 977–990.
6. *Shoemaker W. C., Appel P. L., Kram H. B.* Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis and death in high-risk surgical patients. *Chest* 1992; 102: 208–215.
7. *Shoemaker W. C., Wo C. C. J., Demetriades D. et al.* Early physiologic patterns in acute illness and accidents: Toward a concept of circulatory dysfunction and shock based on invasive and noninvasive hemodynamic monitoring. *New Horizons* 1996; 4: 395–412.
8. *Shoemaker W. C., Wo C. C. J., Thangathura D. et al.* Hemodynamic patterns of survivors and nonsurvivors during high risk elective surgical operations. *Wored J. Surg.* 1999; 23: 1264–1270.
9. *Shoemaker W. C., Montgomery E. S., Kaplan E. et al.* Physiologic pattern in surviving and non-surviving shock patients. Use of sequential cardiorespiratory parameters in defining criteria for therapeutic goals end early warning of death. *Arch. Surg.* 1973; 106: 630–636.
10. *Shoemaker W. C., Appel P. L., Kram H. B.* Oxygen transport measurements to evaluate tissue perfusion and titrate therapy. *Crit. Care Med.* 1991; 19: 672–688.
11. *Shoemaker W. C., Appel P. L., Kram H. B.* Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94: 1176–1183.
12. *Золотокрылина Е. С.* Вопросы патогенеза и лечения полиорганной недостаточности у больных с тяжелой сочетанной травмой, массивной кровопотерей в раннем постреанимационном периоде. *Анестезиология и реаниматология* 1996; 1: 9–13.
13. *Reilly J. M., Cunnion R. E., Burch-Whitman C. et al.* A circulating myocardial depressant substance is associated with cardiac dysfunction and peripheral hypoperfusion (lactic acidemia) in patients with septic shock. *Chest* 1989; 95: 1072–1080.
14. *Thiemermann C.* Nitric oxide and septic shock. *Gen. Pharmac.* 1997; 29: 159–166.
15. *Parker M. M.* Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in septic shock. *New Horizons* 1998; 6: 130–138.
16. *Незовский В. А.* Очерки по реаниматологии. М.: Медицина; 1986.
17. *Chiara O., Pelosi P., Segala M.* Mesenteric and renal oxygen transport during hemorrhage and reperfusion: evaluation of optimal goals for resuscitation. *J. Trauma Injury Infection & Critical Care* 2001; 51 (2): 356–362.
18. *Bone R. C., Fein A. M., Balk R. A. et al.* Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med.* 1992; 20: 864–874.
19. *Fleming A., Bishop M., Shoemaker W. et al.* Prospective trial of supranormal values as goals of resuscitation in severe trauma. *Arch. Surg.* 1992; 127: 1175–1181.
20. *Bishop M. H., Shoemaker W. C., Thadepalli H. D. et al.* Increased oxygen consumption facilitates survival in severe trauma. *Crit. Care Med.* 1994; 22: 61.
21. *Tuschmidt J., Fried J., Astiz M. et al.* Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992; 102: 216–220.
22. *Tuschmidt J., Fried J., Swinney R. et al.* Early hemodynamic correlates of survival in patients with septic shock. *Crit. Care Med.* 1989; 17: 719–723.
23. *Boyd O., Bennett E. D.* Enhancement of perioperative tissue perfusion as a therapeutic strategy for major surgery. *New Horizons* 1996; 4: 453–465.
24. *Boyd O., Grounds R. M., Bennett E. D.* A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *J.A.M.A.* 1993; 270: 2699–2707.
25. *Лукьянова Л. Д.* Современные проблемы гипоксии. *Вестн. Рос. Акад. Мед. наук* 2000; 3–11.

свою нишу и будут разработаны четкие показания к ее применению. Пока же вопрос остается открытым.

26. *Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P. et al.* Atrial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1025–1032.
27. *Ronco J. J., Fenwick J. C., Tweeddale M. G. et al.* Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *J.A.M.A.* 1993; 270: 1724–1730.
28. *Ronco J. J., Fenwick J. C., Wiggs B. R. et al.* Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by dobutamine in patients who have sepsis and normal or increased concentrations of arterial plasma lactate. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 25–31.
29. *Ronco J. J., Phang P. T., Walley K. R. et al.* Oxygen consumption is independent of changes in oxygen delivery in severe adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 1267–1273.
30. *Connors A. F. Jr., Speroff T., Dawson N. V. et al.* The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *J.A.M.A.* 1996; 276: 889–897.
31. *Остатченко Д. А.* Гипоксия и ее коррекция у больных с тяжелой тупой и сочетанной травмой груди: дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2005.
32. *Рейнхард К.* Зависимость потребления от доставки кислорода — миф или реальность? В кн.: Недашковский Э. В. (ред.). Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Архангельск — Tromse; 1997. 44–47.
33. *Dantzer D. R., Foresman B., Gutierrez G.* Oxygen supply and utilization relationships. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 142: 675–679.
34. *Vermeij C. G., Feenstra B. W. A., Adrichem W. J. et al.* Independent oxygen uptake and oxygen delivery in septic and postoperative patients. *Chest* 1991; 99:1438–1444.
35. *Ruokonen E., Takala J., Kari A. et al.* Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit. Care Med.* 1993; 21: 1296–1303.
36. *Ruokonen E., Takala J., Uusaro A.* Effect of vasoactive treatment on the relationship between mixed venous and regional oxygen saturation. *Crit. Care Med.* 1991; 19: 1365–1369.
37. *Hayes M. A., Timmins A. C., Yau E. H. S. et al.* Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1717–1722.
38. *Hayes M. A., Timmins A. C., Yau E. H. S. et al.* Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: Influence of treatment and relationship to outcome. *Crit. Care Med.* 1997; 25: 926–936.
39. *Hayes M. A.* Oxygen delivery and outcome. *Cur. Opinion in Anaesthesiology* 1998; 11 (2): 12–133.
40. *Matuschak G. M.* Supranormal oxygen delivery in critical illness. *New Horizons* 1997; 5: 233–238.
41. *Rhodes A. R., Lamb F. J., Malagon I. et al.* A prospective study of the use of a dobutamine stress test to identify outcome in patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 2361–2366.
42. *Smithies M., Bihari D. J.* Delivery dependent oxygen consumption: Asking the wrong questions and not getting any answers. *Crit. Care Med.* 1993; 21: 1622–1626.
43. *Abou-Khali B., Scalea T. M., Trooskin S. Z. et al.* Hemodynamic responses to shock on young trauma patients: Need for invasive monitoring. *Crit. Care Med.* 1985; 106: 630–636.
44. *Pollack M. P., Fields A. I., Ruttiman U. E.* Distribution of cardiopulmonary variables in pediatric survivors and nonsurvivors of septic shock. *Crit. Care Med.* 1985; 13: 454–459.
45. *Pollack M. P., Fields A. I., Ruttiman U. E.* Sequential cardiopulmonary variables of infants and children in septic shock. *Crit. Care Med.* 1984; 12: 554–559.
46. *Шумейкер В., Зельман В., Во Ч. и др.* Предсказание исхода тяжелой травмы с помощью неинвазивного мониторинга. *Анестезиология и реаниматология* 2003; 6: 8–13.
47. *Rhodes A. R., Lamb F. J., Malagon I. et al.* A prospective study of the use of a dobutamine stress test to identify outcome in patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 2361–2366.
48. *Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1368–1377.
49. *Dellinger R. P., Carlet J., Mazur H. et al.* Surviving Sepsis Campaign for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 858–872.
50. *Erstad B. L.* Oxygen transport goals in the resuscitation of critically ill patients. *An. Pharmacotherapy* 1994; 28 (11): 1273–1284.

Поступила 14.06.06