

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕОСОРБИЛАКТА В ТЕРАПИИ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ШОКА: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца,

²Украинская военно-медицинская академия.

Резюме: В исследовании изучалось влияние инфузии 800 мл реосорбилакта, 500 мл венофундина и 800 мл 0.9% NaCl со скоростью 50–55 мл/мин. на гемостаз, содержание жидкости грудной клетки, гемодинамические показатели у пациентов с травматическим шоком (n=60). Обнаружено, что исследуемый объем реосорбилакта достоверно (p<0.05) увеличивает доставку кислорода за счет выраженного гемодинамического эффекта, который по продолжительности уступает венофундину. Также обнаружено, что реосорбилакт достоверно (p<0.05) увеличивает уровень жидкости грудной клетки без достоверной разницы с другими исследованными препаратами. Зафиксировано отсутствие влияния реосорбилакта на тесты времени тромбообразования АЧТВ, ПВ и МНС.

Ключевые слова: травматический шок, реосорбилакт, гемостаз, содержание жидкости грудной клетки.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пандемический характер травматизма уже давно считается установленным фактом [1]. Тяжесть повреждений постоянно растет и, при таких условиях, особенно актуальной является проблема лечения травматического шока. Травматический шок фиксируется в 60–65% случаев травмы [2] и является основным фактором ранней госпитальной летальности травмированных пациентов [3]. В Украине одним из компонентов решения проблемы посттравматической жидкостной ресусцитации стало применение инфузионных средств на основе сорбитола и натрия лактата. Описываемое исследование проведено с целью осознанного применения препарата Реосорбилакт® (ЮРiЯ-ФАРМ, Украина) путем изучения его донныне неустановленных эффектов и сравнения с действием других средств для жидкостной ресусцитации.

Цель исследования: улучшение результатов лечения пациентов с травматическим шоком путем научного обоснования использования реосорбилакта в ходе клинического сравнительного исследования.

Задача исследования: сравнить влияние инфузии реосорбилакта, 0.9% NaCl и венофундина (B Braun, Германия) (раствора гидроксиэтилкрахмала со средней молекулярной массой 130 кДа и степенью молекулярного замещения 0.42) на показатели гемостаза, содержащее жидкости грудной клетки и показатели центральной гемодинамики у пациентов с травматическим шоком.

Материалы и методы: Исследование проводилось на базе отделения анестезиологии и интенсивной терапии ГКБ № 17 г. Киева. 60 взрослых травмированных пациентов обоих полов с кровопотерей III–IV классов, или эпизодом снижения систолического артериального давления < 90 мм рт. ст., после госпитализации были рандомизированы для проведения запланированных клинических экспериментов. Рандомизация не проводилась для травмированных с повреждением сердца, клиническими признаками коагулопатии и ожидаемой летальностью в течение <24 часов. После окончательной остановки видимого кровотечения, или сразу после установления центрального венозного доступа при невозможности проведения одномоментного окончательного гемостаза хирургическим путем (например, при изолированной скелетной травме и отсутствии видимого источника кровотечения), начиналась инфузия: в I группе (n=20) 800 мл реосорбилакта со скоростью 50–55 мл/мин.; в II группе (n=20) – идентичная инфузия 0.9% NaCl; в III (n=20) группе проводилась инфузия 500 мл венофундина. По окончании инфузии исследуемых препаратов, которая длилась в среднем 13 мин. (min 10; max 16), во всех группах жидкостная ресусцитация не прекращалась и продолжалась инфузией 0.9% NaCl со скоростью 18–22 мл/мин. Между группами объем перелитого 0.9% NaCl, с момента прекращения инфузии исследуемых препаратов и до 60 мин. исследования, достоверно не отличался и суммарно не превышал 1200 мл.

Таблица 1. Характеристика обследованных групп

Группа	N	Средний возраст (лет)	Пол	ISS (баллы)	APACHE II (баллы)	Характер травмы
I-ая (Реосорбилакт 800 мл)	20	29.5 (19–57)	Мужской – 14 (70%) Женский – 6 (30%)	29±10 (9–57)	15 (11;17)	Тупая – 15 (75%); Проникающая – 5 (25%)
II-ая (0.9% NaCl 800 мл)	20	24.5 (15–52)	Мужской – 14 (70%) Женский – 6 (30%)	27±10 (10–50)	15 (11;19)	Тупая – 15 (75%); Проникающая – 5 (25%)
III-ая (Венофундин 500 мл)	20	28.5 (19–47)	Мужской – 14 (70%) Женский – 6 (30%)	28±7 (16–41)	14 (10;17)	Тупая – 15 (75%); Проникающая – 5 (25%)

Исследуемые группы, на основании отсутствия достоверной статистической разницы между показателями, были признаны однородными по возрасту, полу, тяжести повреждения, тяжести состояния при госпитализации, виду травмы, ее структуре, объему и составу предыдущей инфузионной терапии. Характеристика групп частично приведена в табл. 1. Перед инфузией исследуемых препаратов и сразу после ее завершения определялись следующие показатели гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), международное нормализованное соотношение (МНС) и количество тромбоцитов. В течение 60 мин. от начала инфузии методом импедансной кардиографии (ИКГ) с использованием монитора DASH 3000 (General Electrics, США) и модуля SOLAR исследовались: сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), индекс скорости (ИС), частота сокращений сердца (ЧСС), содержимое жидкости грудной клетки (СЖГК) и определялся расчетный индекс доставки кислорода (eDO_2I). Для обнаружения полообусловленных изменений СЖГК исследовалось как в основных группах, так и в подгруппах, созданных по половому признаку. Статистическая обработка проводилась в программной среде STATISTICA 6.0 (Statsoft Ink., 2001). В зависимости от типа распределения данных применялись методы параметрической (критерии Стьюдента, дисперсионный анализ ANOVA для повторных измерений с критерием Ньюмена-Кейлса) и непараметрической статистики (критерий Вилкоксона, U-тест Манна-Уитни, тест Крускала-Уоллиса). В текстовой части статьи усредненные данные при параметрическом распределении представлены в виде «средне арифметическое (M) ± стандартное отклонение (SD)». При представлении графической информации приводится стандартная погрешность (SE). Для некоторых показателей указаны -95% и +95% доверительные интервалы (ДИ). Непараметрические усредненные данные приведены в виде «медиана (нижний квартиль; верхний квартиль)». Средний возраст для наглядности подан в виде «медиана (минимум-максимум)». Все результаты статистической обработки приводятся с точностью соответствующих экспериментальных показателей, для чего использовалось правило арифметического округления. В работе статистически достоверной считалась разница при вероятности ошибочного опровержения нулевой гипотезы меньше 5% ($p < 0.05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Содержимое жидкости грудной клетки

Диапазон нормальных значений показателя СЖГК зависит от пола. Для мужчин он составляет 30-50 $кОм^{-1}$, для женщин – 21-37 $кОм^{-1}$ [4]. Усредненное значение начального СЖГК мужчин ($n=42$) всех групп (Рис. 1) находилось в пределах нормы (46 ± 5 $кОм^{-1}$). Усредненное значение начального СЖГК у женщин ($n=18$) (Рис. 2) составляло 39 $кОм^{-1}$ (29;43) и недостоверно ($p=0.088$) превышало верхнюю границу нормы. Несмотря на недостоверность превышения, мы считаем, что следует обратить внимание на факт высокого СЖГК у женщин в состоянии травматического шока, так как это может означать наличие определенной полообусловленной реак-

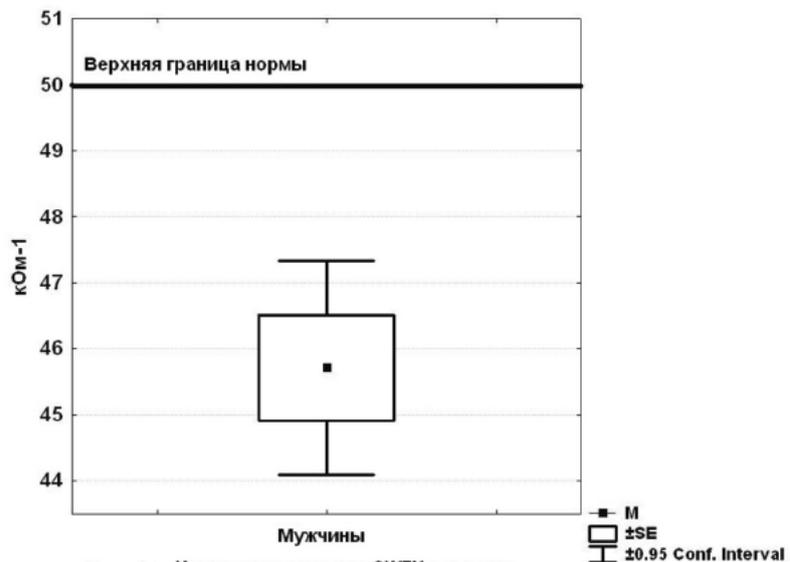


Рис. 1. Начальные значения СЖГК у мужчин

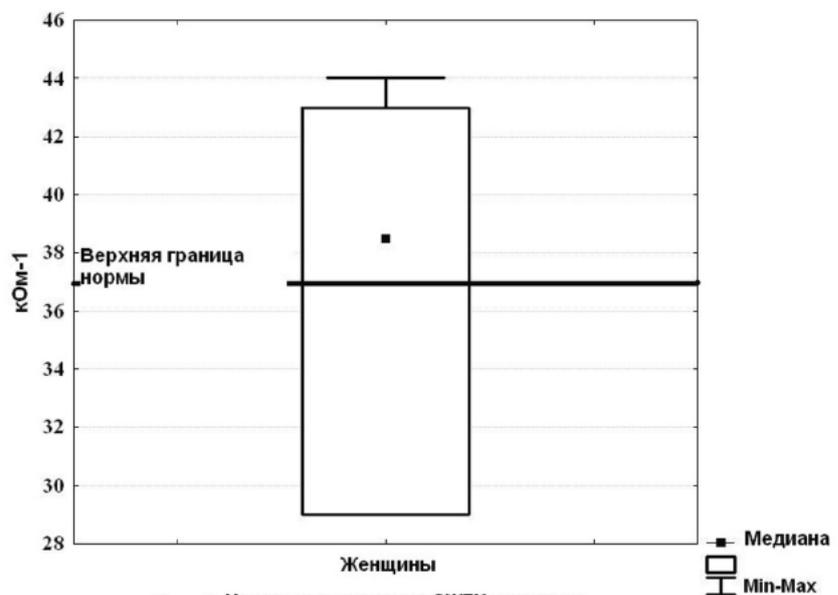


Рис. 2. Начальные значения СЖГК у женщин

ции женского организма на травму и догоспитальную реанимацию в виде увеличения свыше нормы гидратации органов грудной клетки (прежде всего легочной паренхимы).

Динамика СЖГК после инфузии исследуемых препаратов отображена на рис. 3. Во всех исследуемых группах СЖГК достоверно увеличилось ($p < 0.05$) и оставалось достоверно большим свыше нормы в течение 60 мин. Максимумы наблюдались на 25-й минуте в группах реосорбилакта и венофундина (+4% и +3% от соответствующего начального значения) и на 15-й минуте в группе 0.9% NaCl (+4%). По всем измерениям достоверная разница между исследуемыми препаратами отсутствовала ($p > 0.05$). Следует отметить, что этот факт, а также отсутствие какого-либо факта уменьшения СЖГК в группе реосорбилакта опровергает рабочую гипотезу о способности реосорбилакта уменьшать гидратацию органов грудной клетки (прежде всего паренхимы легких), которая была раньше выдвинута авторами на основании результатов пилотного исследования [5]. Разницу между результатами пилотного и описываемого исследования, по нашему мнению, можно объяснить оптимизацией дизайна последнего и увеличением количества наблюдений. Относительно причины увеличения СЖГК во всех группах, то, хотя мы и не можем полностью исключить, что полученный умеренный рост (max +4%) мог произойти за счет увеличения внутрисосудистой составляющей СЖГК, рост гидратации внесосудистого сектора органов грудной клетки как причина более вероятна, так как в первом случае увеличение СЖГК не было бы таким продолжительным (в течение 60 мин.) и сопровождалось бы более заметными колебаниями (например, сразу после прекращения инфузии). Окончательный ответ на этот вопрос можно получить в случае проведения подобного исследования с применением методики транспульмональной термодилуции [7].

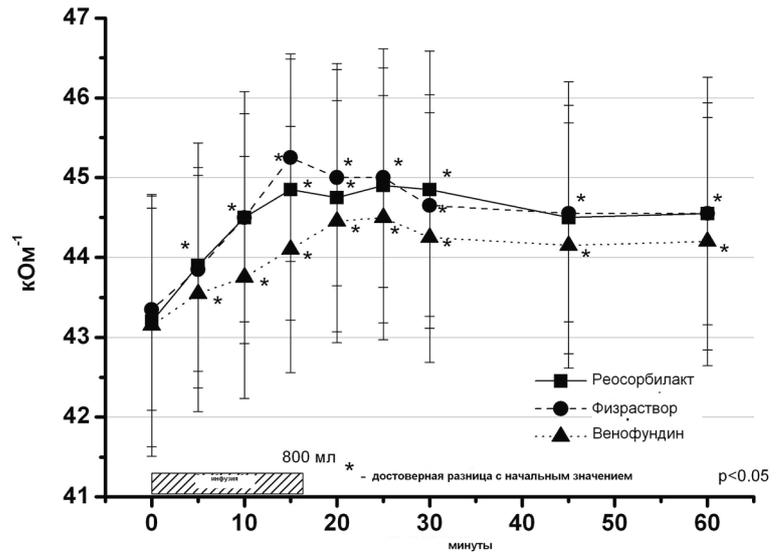


Рис. 3. Содержание жидкости грудной клетки

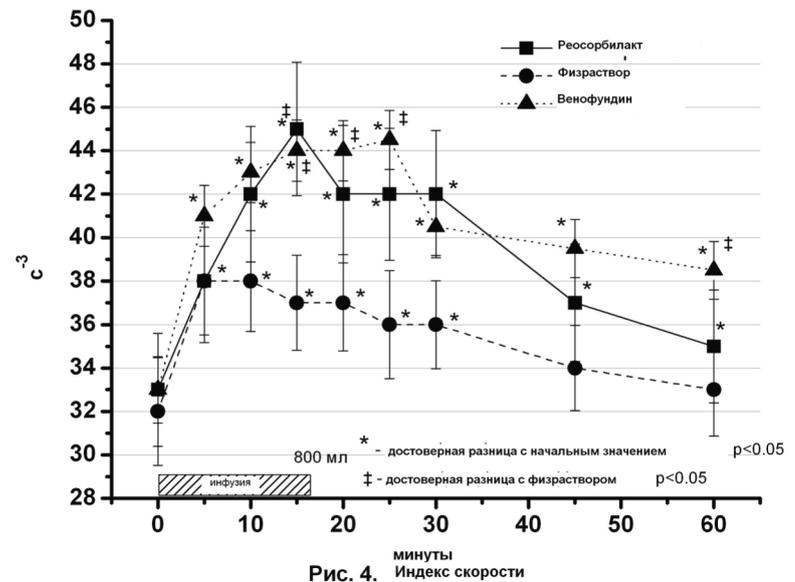


Рис. 4. Индекс скорости

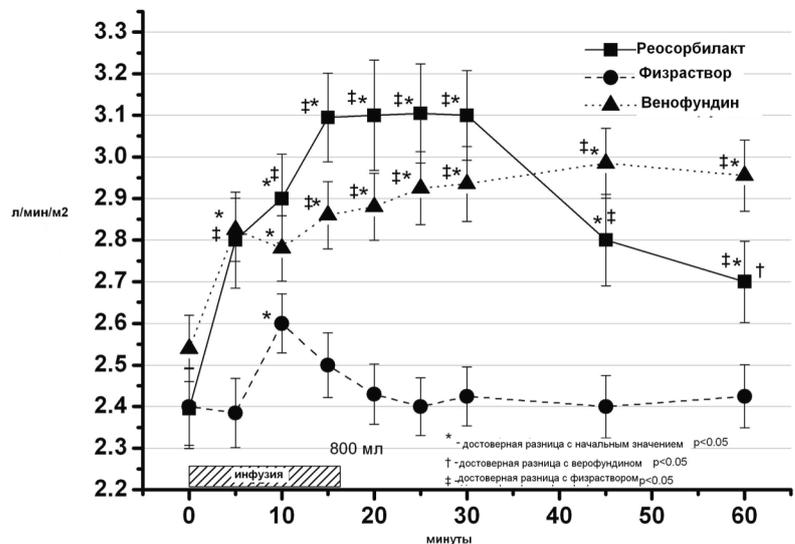


Рис. 5. Динамика сердечного индекса

ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ

В исследовании для оценки уровня преднагрузки использовался непосредственно измеряемый показатель ИКГ индекс скорости (ИС). ИС представляет собой самое большое значение скорости кровотока в аорте в определенный момент времени. Диапазон нормальных значений – 35-65 с⁻³. Динамика ИС представлена на рис. 4. Средние начальные значения во всех группах, как и ожидалось, были ниже нормы (медиана (квартильный размах)): в I группе – 33 с⁻³ (25;41); во II группе – 32 с⁻³ (29;36); в III группе – 33 с⁻³ (30;36). После начала инфузии достоверное увеличение ИС наблюдалось во всех группах, но максимальное увеличение преднагрузки в группах реосорбилакта (+37% на 15 мин.) и венофундина (+35% на 25-й мин.) достоверно ($p < 0.05$) превышало максимум в группе 0.9% NaCl (+19% на 10-й мин.). Эффект роста преднагрузки в группах реосорбилакта и венофундина был достоверно более продолжительным ($p < 0.05$), чем после инфузии 0.9% NaCl, о чем свидетельствовала достоверная разница с начальными значениями до 60 мин. наблюдения включительно ($p < 0.02$ в I группе, $p < 0.001$ в III группе). В группе 0.9% NaCl достоверность подобной разницы отмечалась только до 30 мин. включительно ($p < 0.02$). По всем измерениям разница между группами реосорбилакта и венофундина оказалась недостоверной ($p > 0.05$), но скорость уменьшения преднагрузки в группе реосорбилакта, несмотря на больший объем инфузии, была выше.

Диапазон нормальных значений сердечного индекса, принятый в исследовании, составлял 2.5-4.5 л/мин/м² [4]. Средние восходящие значения СИ или соответствовали нижнему пределу нормы (III группа – 2.5±0.4 л/мин/м², доверительные интервалы (ДИ) 2.4-2.7), или были меньше нормы (I и II группы – 2.4±0.4 л/мин/м², ДИ 2.2-2.6). Подобные величины СИ характерны для пациентов, которые находятся в шоковом состоянии. После начала инфузии исследуемых препаратов рост СИ произошел во всех группах (Рис. 5). В группах реосорбилакта и венофундина достоверное увеличение СИ наблюдалось уже на 5 мин. ($p < 0.001$). Максимум прироста СИ в группе реосорбилакта отмечался на 25 мин. и составил 30% от начального значения ($p < 0.001$). В группе венофундина максимальное увеличение зафиксировано на уровне 18% ($p < 0.001$) на 45 мин. исследования. Несмотря на визуально существенные отличия, достоверной разницы между реосорбилактом и венофундином до 45 мин. включительно не получено ни в одном наблюдении, хотя разница была близка к порогу достоверности на 15 мин. ($p = 0.087$). Начиная с 45 мин., СИ в группе венофундина превышал СИ в группе реосорбилакта и на 60 мин. зафиксировано достоверно большее значение СИ в группе венофундина ($p = 0.042$). Достоверный прирост СИ в группе 0.9% NaCl наблюдался всего лишь однократно на 10 мин. (+8%, $p = 0.001$). по всем измерениям (кроме начального) СИ в группе 0.9% NaCl достоверно уступил как реосорбилакту ($p < 0.05$), так и венофундину ($p < 0.05$, кроме 10 мин. с $p = 0.147$).

Во всех исследованных группах на момент начала исследования преобладали пациенты с тахикардией (Рис. 6). Восходящие значения ЧСС составили: в I группе 105±16 уд/мин. (ДИ 98-113); во II группе 100±16 уд/мин. (ДИ 93-108); в III группе 103±13 уд/мин. (ДИ 97-109). После инфузии реосорбилакта уже на 10 мин. наблюдался достоверный рост ЧСС ($p = 0.02$), который длился в течение всего периода наблюдения, и в максимуме на 20 мин. составило 117±16 уд/мин. (+11%; ДИ 109-124; $p < 0.001$). ЧСС в группе реосорбилакта от 10 и до 60 мин. включительно была достоверно большей, чем в других группах ($p < 0.05$). В отличие от реосорбилакта, в группе венофундина после инфузии препарата до 60 мин. включительно отмечается достоверное замедление ЧСС с минимумом на 10 мин. 94±8 уд/мин. (-9%; ДИ 90-98; $p < 0.001$). В группе 0.9% NaCl наблюдался медленный рост ЧСС. Достоверное увеличение на 5% зафиксировано на 60 мин. ($p = 0.001$). Статистически достоверной разницы между группами 0.9% NaCl и венофундина по ЧСС не получено ни в одном измерении.

Начальные средние значения ударного индекса (УИ) во всех группах (Рис. 7) были существенно ниже нормы, принятой в исследовании (35-65 мл/м²): в I группе 23±4 мл/м² (ДИ 21-25); во II группе 24±5 мл/м² (ДИ 22-27); в III группе 25±4 мл/м² (ДИ 23-27). С начала инфузии всех исследуемых препаратов УИ достоверно увеличился. Самое большое (31±4 мл/м², ДИ 29-32, +23% на 60 мин.) и самое продолжительное увеличение наблюдалось в группе венофундина ($p < 0.001$). Достоверный рост УИ в группе реосорбилакта отмечалось через 5 мин. и длилось до 30 мин. включительно с максимумом на 5 мин. 27±4 мл/м² (+18%, ДИ 25-29; $p < 0.001$). Начиная с 45-й минуты, УИ в этой группе достоверно не отличался от начальных значений. В группе 0.9% NaCl УИ достоверно изменился в сторону роста однократно на 10 мин. наблюдения на 8% ($p = 0.016$), а в дальнейшем имел тенденцию к снижению. Другие измерения в этой группе достоверно не отличались от восходящих значений. Межгрупповое сравнение обнаружило достоверность разницы между венофундином и реосорбилактом на 10, 25-60 мин. ($p < 0.05$), между венофундином и 0.9% NaCl по всем наблюдениям, между реосорбилактом и 0.9% NaCl – на 30 мин. ($p = 0.047$).

Расчетный индекс доставки кислорода (eDO_2I) – параметр ИКГ, который вычисляется по формуле (1) и в норме составляет 500-600 мл/мин./м² [7].

$$eDO_2I = CI \times SpO_2 \times 1.38 \times Hb \quad (1)$$

где SpO_2 – сатурация капиллярной крови; Hb – гемоглобин капиллярной крови в г/л; CI – сердечный индекс в л/мин./м².

Во всех группах начальные средние значения eDO_2I были ниже нормы:

в I группе – 321±88 мл/мин./м² (ДИ 280-362);
во II группе – 318±66 мл/мин./м² (ДИ 287-349);
в III группе – 344±67 мл/мин./м² (ДИ 312-376).

На протяжении всего времени наблюдения ни в одной группе не было достигнуто нормализации этого показателя. Динамика eDO_2I (Рис. 8) после начала инфузии исследуемых препаратов, в основном, обуславливалась изменениями CI , как составной формулы (1), которая наиболее существенно изменяется в результате инфузионной нагрузки. Достоверное увеличение eDO_2I зафиксировано во всех группах. В группе реосорбилакта максимальный рост наблюдался на 25 мин. – 416±102 мл/мин./м² (+ 30%; ДИ 287-349; $p < 0.001$). В группе венофундина максимум прироста eDO_2I отмечался на 45 мин. – 404±76 мл/мин./м² (+17%; ДИ 368-439; $p < 0.001$). В обеих группах все измерения были достоверно ($p < 0.05$) большими, чем начальные. Достоверной разницы между реосорбилактом и венофундином не получено ни в одном из измерений. Максимальное достоверное увеличение eDO_2I в группе 0.9% NaCl зафиксировано на 10 мин. (347±75; +9%; ДИ 312-382; $p < 0.001$). Начиная с 20 мин. включительно, в этой группе значение eDO_2I достоверно не отличалось от начальных.

Анализируя полученные гемодинамические показатели, прежде всего, следует отметить, что инфузия, проведенная в группах реосорбилакта и венофундина, позволила ликвидировать гемодинамическую нестабильность (судя по значениям CI), но не привела к окончательной стабилизации и компенсации кровопотери, поскольку не была достигнута нормализация УИ и eDO_2I . Гемодинамическое действие исследуемого объема 0.9% NaCl следует вообще признать явно

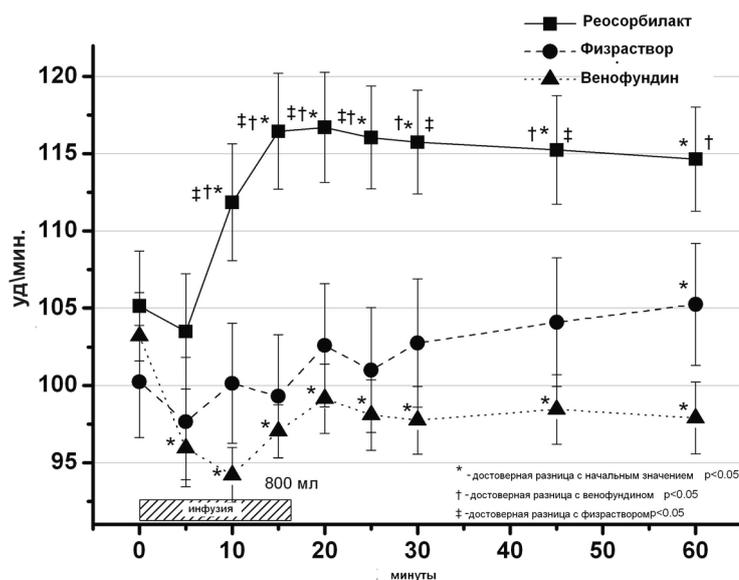


Рис. 6. Частота сокращений сердца

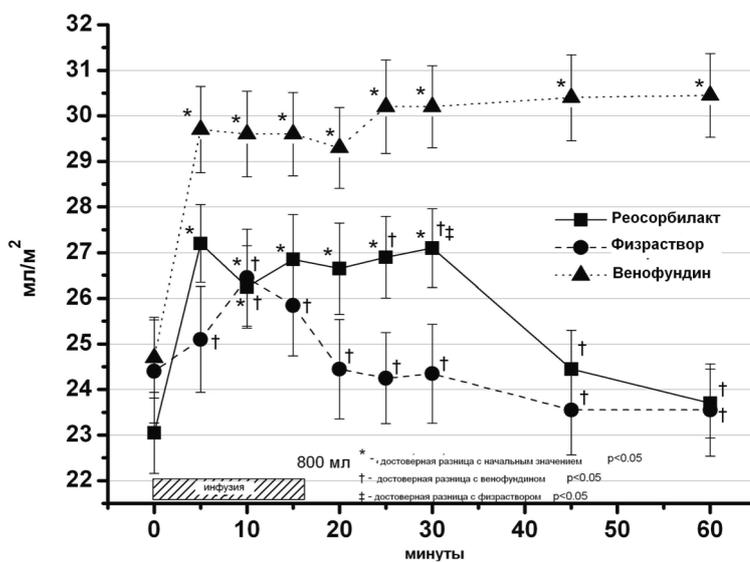


Рис. 7. Ударный индекс

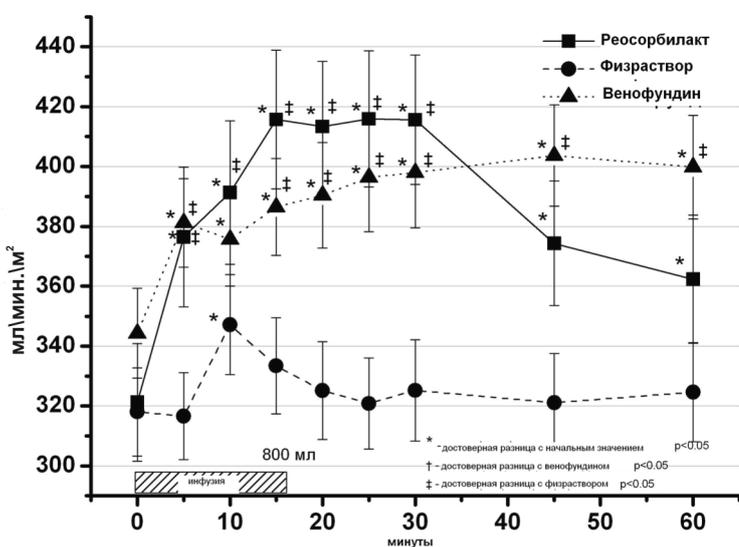


Рис. 8. Индекс доставки кислорода

недостаточным для реанимации пациентов с травматическим шоком, так как в этой группе была достигнута лишь минимально допустимая компенсация гемодинамики. Действие реосорбилакта, по сравнению с венофундином, следует признать более быстрым и «агрессивным», но менее продолжительным по времени, что, скорее всего, связано с продолжительностью нахождения препарата в кровеносном русле. Увеличение СИ в группе реосорбилакта происходило в основном за счет роста ЧСС. Подобный эффект, вероятно, можно объяснить гиперосмолярностью раствора (900 мосмоль/л), быстрым увеличением преднагрузки и, возможно, подобно 7.5% NaCl [8], способностью стимулировать быстрое высвобождение катехоламинов. Существенный рост ЧСС в результате быстрой инфузии реосорбилакта требует осторожности относительно его применения у травмированных пациентов с высоким восходящим уровнем частоты сокращений сердца.

СИСТЕМА СВЕРТЫВАНИЯ

Средние значения показателей свертывания приведены в табл. 2.

В начале исследования среднее значение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) во всех группах находилось в пределах нормы (35–45 с). Число тромбоцитов также отвечало нормальным значениям. Протромбиновое время (ПВ) и международное нормализованное соотношение (МНС)

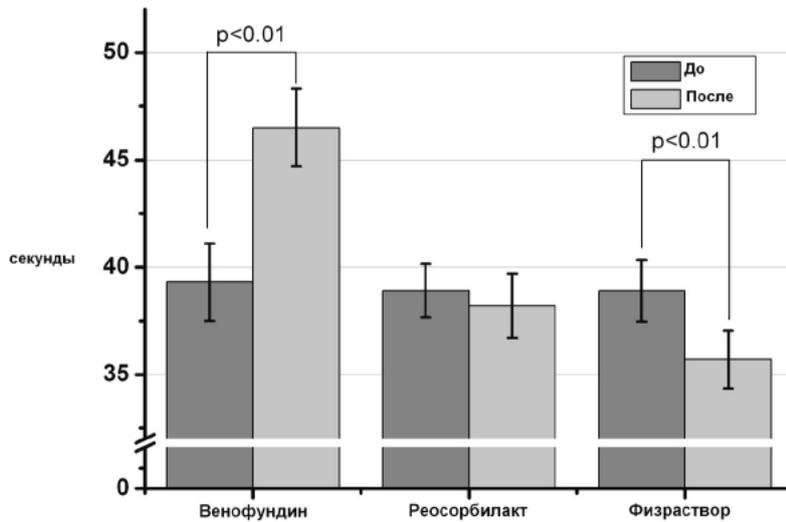


Рис. 9. Активированное частичное тромбопластиновое время

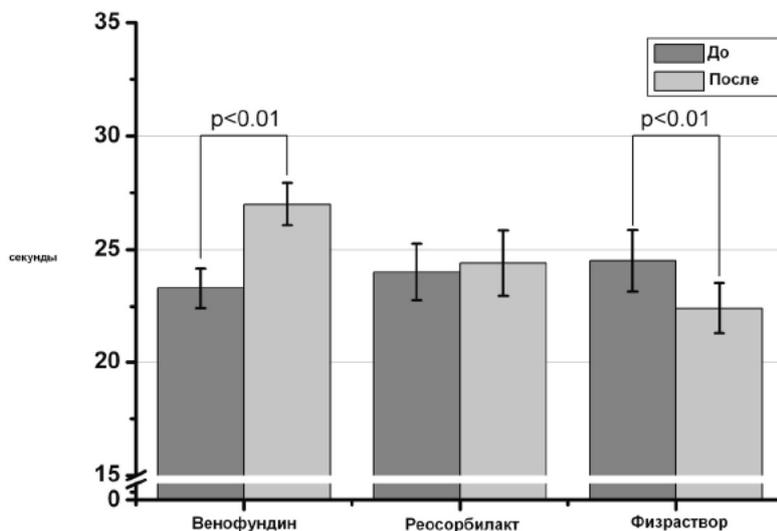


Рис. 10. Протромбиновое время

Таблица 2. Показатели гемостаза

	Венофундин				Физраствор				Реосорбилакт			
	До		После		До		После		До		После	
	M±SD	ДИ	M±SD	ДИ	M±SD	ДИ	M±SD	ДИ	M±SD	ДИ	M±SD	ДИ
АЧТВ, с.	39.3±8.0	35.5-43.0	46.5±8.1	42.7±50.3	38.9±6.4	35.9-41.9	24.5±6.1	21.6±27.3	35.0-41.3	32.9-38.5	38.2±6.7	36.3-41.5
ПВ, с.	23.3±3.9	21.5-25.1	27.0±4.1	25.0±28.9	24.5±6.1	21.6-27.3	1.47±0.39	1.34±0.3	21.4-27.4	20.0-24.7	24.4±6.4	21.4-26.5
МНС, ед.	1.40±0.23	1.29-1.51	1.62±0.24	1.50-1.73	1.47±0.37	1.30-1.64	1.28-1.65	1.84-217	1.28-1.65	1.20-1.49	1.47±0.39	1.28-1.59
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	191±30	177-205	188±33	172-203	202±29	188-216	200±36	184-217	184-217	192-217	200±36	182-223

во всех группах в начале превышали принятые нормальные значения (14-18 с и 0.9-1.1 соответственно). Поскольку известно, что изолированное (без увеличения АЧТВ) повышение ПВ характерно для гемодилюции [9], вероятнее всего, что причиной этого явления стала предварительная инфузионная терапия на догоспитальном этапе.

Инфузия реосорбилакта не сопровождалась достоверными изменениями любого из показателей (Рис. 9-11), что может быть признаком отсутствия у исследуемого объема этого препарата влияния на коагуляционный гемостаз при травме.

В группе 0.9% NaCl отмечались достоверные изменения всех показателей коагуляционного гемостаза в сторону гиперкоагуляции (Рис. 9-11). Подобная динамика может быть расценена, как прокоагулянтное влияние инфузии 0.9% NaCl, хотя абсолютные значения показателей свертывания после инфузии не отвечали гиперкоагулянтному состоянию.

Выраженное достоверное увеличение АЧТВ (+18%), ПВ (+16%) и значение МНС (+16%) наблюдалось после инфузии венофундина (Рис. 9-11). Значение всех показателей коагуляционного гемостаза были выше нормы, а в некоторых случаях значения ПВ и МНС выросли более чем в 1.5 раза сверх нормы, что теоретически считается порогом коагулопатии [10].

Все исследованные инфузионные средства продемонстрировали отсутствие влияния на количество тромбоцитов (Рис. 12). Это может свидетельствовать о безопасности использования в исследованных объемах реосорбилакта, 0.9% NaCl и венофундина при травматическом шоке, который сопровождается тромбоцитопенией.

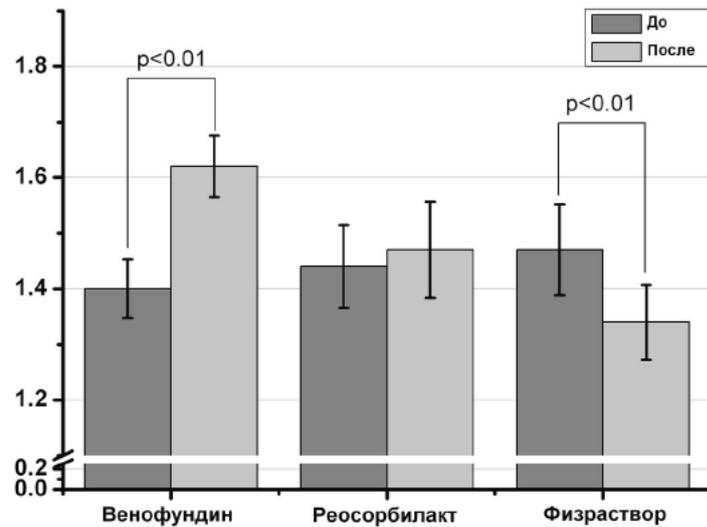


Рис. 11. Международное нормализованное соотношение

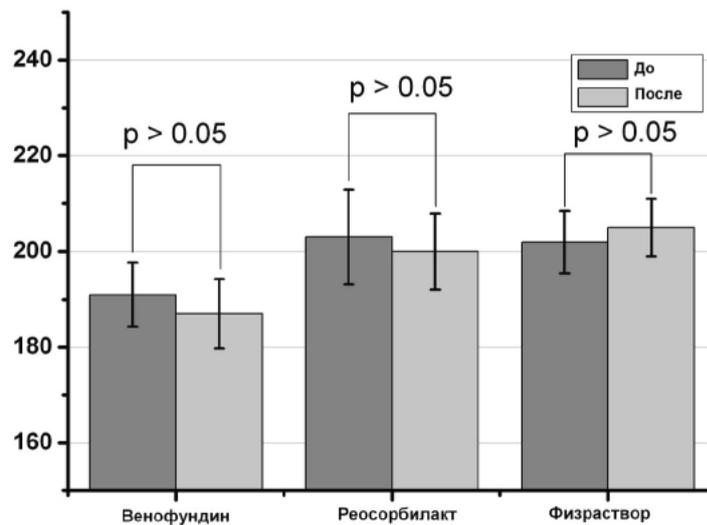


Рис. 12. Тромбоциты

ВЫВОДЫ

1. Инфузия реосорбилакта в количестве 800 мл при травматическом шоке не сопровождается влиянием на систему коагуляционного гемостаза, тогда как инфузия равнозначного объема 0.9% NaCl сопровождается тенденцией к гиперкоагуляции, а инфузия венофундина в объеме 500 мл – гипokoагуляцией в результате гемодилюции.
2. Инфузия реосорбилакта и 0.9% NaCl при травматическом шоке приводит к достоверному росту СЖГК без достоверной разницы от влияния между исследуемыми препаратами.
3. Реосорбилакт® обладает выраженным гемодинамическим эффектом и увеличивает доставку кислорода, который делает его использование при травматическом шоке обоснованным, но по продолжительности действия уступает венофундину.
4. При значительно выраженной тахикардии целесообразно более медленное введение реосорбилакта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голобородько Н.К., Булага В.В., Трушкина Т.В., Замятин П.Н., Шулика В.И., Голобородько С.К., Климова Е.М., Голобородько Н.Н., Наконечный Е.В. Травма, кровотечение, шок: стратегия лечения сквозь призму сорокалетнего опыта ИОНХ АМН Украины // Харківська хірургічна школа. – 2007. - №2. – С. 8-14.
2. Бутылин Ю.П., Бутылин В.Ю., Бутылин Д.Ю. Острая сердечно-сосудистая недостаточность (шок) // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2007. - №1. – С. 4-13.
3. Tien H., Nascimento B. Jr., Callum J., Rizolli S. An approach to transfusion and hemorrhage in trauma: current perspectives on restrictive transfusion strategies // J can chir. – 2007. - №3.- Vol. 50. – P.202-208.
4. Дополнение к руководству оператора систем мониторинга пациентов для модуля Solar ИКГ// Модуль Solar ИКГ. Редакция А. – Milwaukee: GE medical system information technologies, 2001. – 17 с.
5. Глумчер Ф.С., Суслов Г.Г., Чернышѐв В.И., Дубов А.М. Влияние инфузии реосорбилакта и изотонического раствора натрия хлорида на показатели центральной гемодинамики у больных с геморрагическим шоком: сравнительное пилотное исследование // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2006. - №4. – С. 24-28.
6. Perel A. Bedside measurement of extra-vascular lung water technique and clinical implications // Euroanesthesia 2003: Refresher course lectures. – P. 207-211.
7. Марино Пол. Интенсивная терапия / Марино Пол ; [пер. с англ. под ред. А.И. Мартынова]. – Москва : Гэотар Медицина, 1999. – 639 с.
8. Liang C.S., Hood W.B. Jr. Mechanism of cardiac output response to hypertonic sodium chloride infusion in dogs // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 1978. – H18-H22.
9. Марини Джон. Медицина критических состояний / Марини Джон, Уилер Артур ; [пер. с англ. под ред. В.Л. Кассиль, Ю.С. Гальперин]. – Москва.: Медицина, 2002. – 978 с.
10. American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy // Anesthesiology. – 1996. – Vol. 84. – P. 732-747.
11. Інструкція для медичного застосування препарату: венофундін [Електронний ресурс] // Довідник лікарських засобів та медичних препаратів. – Режим доступу до довідника: <http://medicinal.com.ua/2007/10/17/venofundin.html>