

Синдром системного капілярного витоку та методи його корекції в інтенсивній терапії критичних станів

А. І. Могильник

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

The systemic capillary outflow syndrome and methods of its correction in intensive therapy of critical states

A. I. Mogylnyk

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

Синдром системного капілярного витоку (ССКВ) – це втрата внутрішньосудинної рідини до інтерстиційного сектору позаклітинного водного простору. Він є патогномонічним для критичних станів і захворювань, що супроводжуються розвитком в організмі синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ).

Основними клінічними ознаками ССКВ є артеріальна гіпотензія внаслідок гіповолемії, зростання гемоконцентраційних показників, гіпоальбумінемія без альбумінурії та поява генералізованих набряків [1].

ССКВ у тій чи іншій мірі завжди наявний при переважній більшості критичних станів організму людини, але найбільш сильно він виражений в умовах сепсису і шоку [2].

На сучасному етапі досліджень під ССКВ розуміють прогресуюче патологічне збільшення капілярної проникності, що спостерігається в умовах критичних станів та веде до втрати рідкої частини крові в інтерстиційний сектор позаклітинного водного простору з подальшим розвитком гіповолемії, гіперперфузії органів і тканин, зменшенням транспорту кисню і швидким формуванням поліорганної дисфункції [3].

У виникненні ССКВ головну роль відіграють порушення функцій судинного ендотелію і пов'язані з ним імунні реакції та ціла низка медіаторів запалення [4].

Проблема порушення функціонального стану судинного ендотелію, яка активно вивчається вже десятиріччя і висвітлена в значній кількості публікацій, по сьогодні не втратила своєї актуальності, причому не тільки через широкий спектр захворювань, з якими асоційована ендотеліальна дисфункція, не тільки внаслідок різного різноманіття процесів, що контролюються судинним ендотелієм, а й внаслідок того, що стосовно патофізіологічних механізмів, які лежать в основі порушення функціонального стану судинного ендотелію, досі залишається багато невивчених питань [5].

Відповідно до сучасних уявлень ендотелій – це моношар клітин, що вистеляє внутрішню поверхню судин і є аутокринним, паракринним й ендокринним органом із численними регуляторними функціями. Загальна маса ендотелію в людини коливається від 1600 до 1900 г. Ендотелій бере участь у регуляції судинного тонуусу, гемостазу, імунної відповіді, міграції клітин крові в судинну

стінку, синтезу факторів запалення та їх інгібіторів, виконує бар'єрні функції [5].

Бар'єрна роль ендотелію судин як активного органа визначає його головну роль в організмі людини – підтримку гомеостазу шляхом регуляції рівноважного стану протилежних процесів: тонуусу судин (вазодилатація/вазоконстрикція), анатомічної будови судин (синтез / пригнічення факторів проліферації), гемостазу (синтез / гальмування факторів фібринолізу й агрегації тромбоцитів) та місцевого запалення (продукція про- і антизапальних факторів) [6].

Основною функцією ендотелію є бар'єрно-транспортна, але її здійснення вздовж усіх мікросудин є різним. Транспорт речовин через ендотелій різних ланок судинного русла неоднаковий. Стінки венозної частини мікроциркуляторного русла більш проникні для білка, ніж стінки інших мікросудин. Проникність посткапілярних венул для води значно вища, ніж прекапілярів і капілярів. Транспорт білка через ендотеліальну вистилку має значні варіації навіть уздовж окремо взятої мікросудини [7].

Є два шляхи транспорту внутрішньосудинної рідини через ендотелій: безпосередньо через ендотеліальні клітини – через систему їх мікровезикул і трансендотеліальних каналів (транскітоз та трансендотеліальне перенесення) та через міжендотеліальні щілини – ділянки з'єднання ендотеліальних клітин.

Обмін рідини між внутрішньосудинним і інтерстиційним секторами відбувається за законом Генрі Старлінга, згідно з яким рідина переміщується відповідно до градієнта тиску, створюваного, з одного боку, гідростатичним внутрішньосудинним тиском і колоїдно-осмотичним тиском інтерстиційної рідини, з іншого – гідростатичним тиском інтерстиційного простору і колоїдно-осмотичним тиском плазми крові [8].

Гідростатичний тиск інтерстиційної рідини, як вважали протягом тривалого часу, має бути позитивною величиною, щоб чинити опір виходу рідини з судини. Експериментально Артур Гайтон довів, що під шкірою між судинами існує негативний присмоктуючий тиск. В нормальних умовах тиск вільної рідини в більшості тканин коливається від $-0,3$ до $-0,9$ кПа (від -2 до -7 мм рт. ст.) [9].

Дифузія є основним механізмом транскапілярного обміну. Швидкість фільтраційного потоку значно нижче швидкості капілярного потоку крові. Однак швидкість гістогематичного обміну води дуже висока, отже, вона не визначається фільтрацією, а може бути пов'язана лише з дифузією. В результаті обмін власне води в тканинах в основному не відповідає механічно мінливим характеристикам капілярного кровотоку. Величина дифузії прямо залежить від числа функціонуючих капілярів, сумарного градієнта концентрацій розчинених речовин і зворотної швидкості кровотоку в мікроциркуляторному руслі [10].

Механізмами втрати внутрішньосудинної рідини в інтерстицій є: збільшення градієнта гідростатичного тиску в артеріальній частині капіляра, зниження градієнта колоїдно-осмотичного тиску у венозному кінці капіляра, порушення лімфатичного дренажу. Але у формуванні ССКВ у пацієнтів з критичними станами витік внутрішньосудинної рідини значно зростає через підвищення капілярної проникності, що зумовлюється безпосередньою дією медіаторів запалення.

Поряд з цим вирішальне значення при екстравазації рідини має її трансцитоз – транспорт у піноцитотичних везикулах прямо через цитоплазму ендотеліоцитів, а не між ними. Коли за якимось медіатором визнають такий ефект, як підвищення проникності, це означає, що даний агент збільшує інтенсивність трансцитозу, сприяє утворенню трансцитотичних везикул або прискорює їх переміщення до зовнішньої сторони клітини її цитоскелетом з подальшою екструзією. В даний час загальновізнаним є ототожнення мікропіноцитотичних везикул і великих ендотеліальних пор.

Не виключено, що й дрібні пори, особливо в капілярах, – це символічна назва одного з різновидів трансцитотичного механізму рідинного транспорту. В такому разі транскапілярні каналці є електронно-мікроскопічним еквівалентом піноцитотичних везикул, що злилися між собою [11].

У фізіологічних умовах лейкоцит практично не контактує з судинним ендотелієм. Це зумовлено функціонуванням трьох механізмів: високою швидкістю переміщення лейкоцита всередині кровотоку, що обмежує контакт форменого елемента з ендотелієм, синтезом ендотелієм певної кількості оксиду азоту (NO), що відштовхує лейкоцити, та виділенням неактивованим ендотелієм Fas-ліганда, який забезпечує апоптоз лейкоцита без викиду ним біологічно активних речовин [12].

При ССЗВ, який є інтегральною частиною будь-якого критичного стану, незалежно від причини його виникнення медіатори запалення, що накопичуються, діють і на лейкоцит, і на ендотелій судинної стінки. Наслідком цього впливу є їх структурно-функціональні зміни, які характеризуються трьома послідовними стадіями.

Стадія ковзання, на якій активовані медіаторами запалення ендотелій виділяє біологічно активні речовини (E-селектини), що уповільнюють швидкість переміщення лейкоцита в кровотоці і він починає затримуватись біля таких ділянок ендотелію.

Стадія ущільнення, на якій молекули міжклітинного контакту, що виділяються активованим ендотелієм, взаємодіють зі своїми контрінтегринами на активованих

ССЗВ лейкоцитах, завдяки чому останні щільно прилипають до ендотелію.

Стадія трансміграції: лейкоцит переміщується в субендотеліальні структури, де виділяє велику кількість біологічно активних речовин, що мають захисну функцію. Вони елімінують патологічний агент, який став причиною ССЗВ [13].

Підтверджує біологічну значимість процесів взаємодії активованого ендотелію судин і лейкоцитів те, що у разі нездатності лейкоцитів до трансміграції в субендотеліальні структури пацієнт помирає від інфекційних ускладнень чи захворювань. Але біологічно активні речовини, що виділяються активованими лейкоцитами, змінюють структуру і функцію ендотелію та інтерстицію, а при ССЗВ цей процес має системний характер [14].

Зміни структури і функції ендотелію та інтерстицію характеризуються такими процесами:

– підвищується судинна проникність для рідин, що містять білок, внаслідок чого патогенетично ССКВ розцінюється як синдром білково-капілярного витоку;

– порушується структура колагенового матриксу, внаслідок чого зменшується величина гідростатичного тиску тканин і інтерстицій постійно накопичує в собі білокмістку рідину, остання формує своєрідні рідинні інфільтрати, вплинути на які простим маніпулюванням тисками, що лежить в основі уявлень Г. Старлінга, неможливо;

– руйнуються структура і функції лімфатичної системи, що є додатковим механізмом порушення евакуації рідини з інтерстицію в судинний сектор [15].

Принципи лікування ССКВ. Ліквідація причини ССЗВ: дренажу вогнища інфекції, висічення некротичних тканин, адекватна антибактеріальна терапія тощо; терапія антимедіаторами ССЗВ; стабілізація ендотелію кортикостероїдами; застосування рекомбінантного активованого протеїну С; призначення антагоністів дії медіаторів запалення; використання есцину, інгібіторів NO-синтази; інших препаратів, що зменшують прояви ССКВ; модифікація інфузійної терапії.

Основою лікування ССКВ є ліквідація причини його виникнення – ССЗВ, що супроводжується накопиченням медіаторів запалення. При хірургічних захворюваннях, які можуть стати причиною ССКВ, необхідна своєчасна і адекватна їх корекція антибактеріальною терапією. Антибактеріальна терапія, безумовно, є головним компонентом лікування багатьох інфекційних захворювань. Її завдання – безпосереднє знищення збудників та попередження розвитку бактеріальної суперінфекції [16].

Лікування ССЗВ як причини ССКВ антимедіаторами в даний час перебуває на експериментальному етапі. Показано, що антитіла до IL-1, IL-6, TNF- α зменшують капілярну проникність [17]; ангіопоетин-1 блокує ССКВ, викликаний судинним ендотеліальним фактором росту [18]; антагоніст рецептора ендотеліну А зменшує капілярну проникність (на моделі панкреатиту у щурів) [19]; антитіла до серинових протеаз і α_2 -інтегринів при нейтрофільній активації зменшують капілярну проникність ендотеліальних клітин у монокультурі [20].

Глюкокортикоїди стабілізують мембрани клітин і лізосом, обмежуючи тим самим вихід з них активних гідро-

лаз, в результаті чого обмежується пошкодження тканин при запаленні. Вони сприяють підтримці цілісності клітинної мембрани навіть за наявності токсинів, що знижує набряклість клітин. Глюкокортикоїди посилюють синтез ліпомодуліна – ендогенного інгібітору фосфоліпази А2, пригнічуючи цим її активність. Фосфоліпаза А2 сприяє мобілізації арахідонової кислоти з фосфоліпідів клітинних мембран і утворенню метаболітів цієї кислоти (простагландинів і лейкотрієнів), які відіграють ключову роль у процесі запалення. Крім того, глюкокортикоїди стимулюють синтез гіалуронової кислоти, що знижує проникність судинної стінки. Зменшення ексудації також пов'язують зі зниженням секреції гістаміну і зі зміною чутливості адренорецепторів до катехоламінів (підвищення чутливості адренорецепторів до адреналіну і норадреналіну). В результаті підвищується судинний тонус і знижується проникність судинної стінки. Глюкокортикоїди також сприяють обмеженню міграції лейкоцитів у тканини [15].

При ССЗВ вплив рекомбінантного активованого протеїну С на систему запалення реалізується через кілька механізмів: зниження приєднання селектинів до лейкоцитів, що супроводжується збереженням цілісності судинного ендотелію і відіграє найважливішу роль в розвитку ССЗВ; зниження вивільнення цитокинів з моноцитів, блокування вивільнення TNF- α з лейкоцитів і інгібування синтезу тромбіну, який збільшує прояви ССЗВ [21].

Формування ССКВ можна призупинити, застосувавши антагоністи дії медіаторів запалення. Найбільш показовим є призначення блокаторів H1-гістамінових рецепторів при гострих алергічних реакціях, інгібіторів протеаз у хворих з важкими формами гострого панкреатиту, травматичними пошкодженнями, опіками, кровотечами [22].

Есцин перешкоджає активації лізосомальних ферментів, що розщеплюють протеоглікани, підвищує тонус венозної стінки, усуває венозний застій, зменшує проникність і ламкість капілярів. Венотонізуюча дія здійснюється за рахунок активації скорочувальних властивостей еластичних волокон венозної стінки метаболітами есцину, а також стимулювання виділення гормонів наднирників, утворення простагландинів у стінках судин і вивільнення норадреналіну в синапсах нервових закінчень. Есцин пригнічує активність гіалуронідази, має виражену протинабрякову дію, знижуючи проникність капілярів, перешкоджає ексудації низькомолекулярних білків, електролітів і води у міжклітинний простір. Опосередкований антиексудативний вплив реалізується через стимуляцію синтезу і вивільнення простагландинів. Завдяки здатності збільшувати резистентність капілярів есцин впливає переважно на першу фазу запалення за рахунок зниження судинної проникності і зменшення міграції лейкоцитів [23].

На тлі гіперцитокінемії в макрофагах під дією TNF- α і TNF- β , ліпіда А чи їх комбінації з IL-1, IL-2, INF- γ підвищується утворення NO [24]. На теперішній час достовірно відомо, що гіперпродукція NO відіграє одну з ключових ролей у виникненні ССКВ і порушенні мікроциркуляції при ССЗВ [25]. NO утворюється в організмі шляхом ферментативного синтезу з L-аргініну і кисню за допомогою NO-синтази. Синтез NO в ендотеліальних кліти-

нах індукується цілим рядом фізіологічних стимуляторів і вазоактивних сполук. При гіперцитокінемії, що розвивається при ССЗВ, у макрофагах активуються гени, відповідальні за синтез індуцибельної NO-синтази (iNOS), а активність цього ферменту в 100 разів вища за активність ендотеліального ферменту [26]. NO може мати на клітини токсичний ефект, прямо впливаючи на геммісткі білки. Поряд з цим NO здатний реагувати з негемовим залізом і цинкмісткими білками, може утворювати сильний окислювач, дуже реакційний і токсичний вільнорадикальний пероксинітрид, який індукує процеси перекисного окислення ліпідів у мембранах [27].

З огляду на розглянуті механізми розвитку ССЗВ, можна виділити основні ланки його патогенезу і порочні кола, які виникають при ньому. Гіперпродукція NO призводить до дилатації судин і підвищення судинної проникності на рівні капілярів, що у свою чергу сприяє депонуванию крові, відкриттю шунтів і зниженню доставки кисню клітинам. Крім того, надлишкова кількість NO викликає депресію міокарда, наслідком якої є зменшення хвилинного об'єму крові, ще більше сповільнення кровотоку і зниження доставки кисню клітинам. Анаеробні умови в клітинах блокують електрон-транспортний ланцюг, в якому припиняється робота піридинових і флавінових дегідрогеназ, що веде до припинення аеробного окислення глюкози і роботи циклу трикарбонових кислот і, як наслідок, припинення синтезу достатньої кількості аденозинтрифосфату (АТФ) та енергодефіциту. На цьому тлі запускаються процеси анаеробного гліколізу, енергетично невігідні, що сприяють розвитку лактатацидозу.

Для розробки нових схем лікування ССЗВ у багатьох країнах проводяться дослідження із застосуванням інгібіторів iNOS [28]. Моделюючи септичний шок у лабораторних умовах, різні дослідники використовують різні методики. Септичний шок, який розвинувся у пацієнта, і септичний шок, змодельований у тварини, мають різний перебіг. З метою пригнічення iNOS використовуються різні препарати, які мають свої дотичні точки: L-NAME (неселективний інгібітор конститутивних NOS і iNOS) і аміногуанідин (інгібітор iNOS) [29].

Зменшити прояви ССКВ можливо за допомогою інших препаратів. Продукція лейкотрієнів при ССЗВ реалізується за ліпооксигеназним способом окислення арахідонової кислоти, блокується введенням в організм кверцетину.

Ксантини є антагоністами аденозину і його похідних, що також зменшують прогресування ССКВ.

Добре відомо, що зниженню капілярної проникності сприяє призначення β -адреноміметичних препаратів. Відомі роботи, в яких описано зменшення інтенсивності ССКВ при тривалих постійних інфузіях дофаміну і добутаміну. Селективний β 1-адреноміметик тербуталін використовують для тривалого лікування пацієнтів з ідіопатичним ССКВ [30].

Доцільною є модифікація інфузійної терапії. На етапі вже сформованого набряку збільшення осмолярності крові гіперосмолярними розчинами натрію хлориду або осмотичним діуретиком безпосередньо не сприяє переміщенню надлишкової рідини з інтерстиційного простору у внутрішньосудинний. Це обумовлено тим,

що ці сполуки вільно розподіляються в позаклітинному просторі, включаючи внутрішньосудинний і інтерстиційний сектори, оскільки судинна мембрана проникна для натрію, манітолу і сорбіту.

Застосовувати для лікування ССКВ замість осмодіуретиків салуретики необхідно вкрай обережно. Препарат може як надати деякий позитивний ефект, так і викликати погіршення стану хворого. Останнє пов'язано з тим, що рідина в інтерстиційному просторі перебуває у зв'язаному стані у вигляді рідинних інфільтратів. Через це у відповідь на зменшення ОЦК після введення салуретика рідина з інтерстицію в судини може не переміщуватись. Але гіповолемія призведе до зменшення перфузії тканин і подальшої необхідності збільшити об'єм інфузійної терапії для відновлення нормоволемії. Якщо після пробного введення салуретику спостерігаються подібні реакції, від подальшого його використання необхідно відмовитися.

Можливість використання для зменшення ступеня ССЗВ гідроксипрохмалів (ГЕК) підтверджена в цій серії досліджень [31]. Відповідно до їх результатів ГЕК зменшують ступінь ССКВ [32]. Вірогідним механізмом позитивної дії ГЕК на ССКВ є вплив на молекули адгезії, концентрація яких збільшується при ССЗВ (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1) [33]. ГЕК зменшують накопичення в кровотоці молекул адгезії. За даними R. E. Collis і співавторів позитивний ефект ГЕК пов'язаний з пригніченням активації ендотелію, що запобігає адгезії нейтрофілів [34].

H. J. Dieterich і співавтори вважають, що ГЕК впливають на взаємодію лейкоцитів і ендотелію судин безпосереднім пригніченням зв'язування лігандів з рецепторами, в основному за рахунок блокади інтегринів лейкоцитів інтегринами ендотелію. Пошук наукових повідомлень з обґрунтуванням позитивного ефекту, який ГЕК чинять на капілярний витік за рахунок "механічного латання" пошкоджень ендотелію, успіхом не увінчався. І такий механізм їх дії є сумнівним, оскільки поверхня судинного русла набагато більша за об'єм введених ГЕК [12].

Висновки

1. У хворих з критичними станами розвивається ССКВ, який асоціюється з новими закономірностями обміну рідини між судинним сектором і інтерстиційним простором. ССЗВ внаслідок взаємодії активованих лейкоцитів і ендотелію судин супроводжується підвищеною капілярною проникністю для білка, порушенням структури інтерстиційного простору і лімфатичного дренажу, що веде до стійкого накопичення рідини в інтерстиції, порушення функції органів і систем та є несприятливою прогностичною ознакою.

2. У пацієнтів з ССКВ необхідні нові підходи до корекції водного балансу. В реальних клінічних умовах сучасної інтенсивної терапії – це ліквідація ССЗВ за допомогою лікування, спрямованого на усунення його причини, модифікація інфузійної терапії з використанням збалансованих сольових розчинів та гідроксипрохмалів, за потреби – з адреноміметичною підтримкою та виключення колоїдних сполук з низькою молекулярною масою.

3. Дотепер не знайдено механізмів ефективного фармакологічного впливу на патологічну надлишкову рідину інтерстиційного сектору як прояв інтерстиційного набряку, що супроводжує ССКВ при ССЗВ, та засобів корекції цього синдрому в інтенсивній терапії критичних станів. Поглиблене вивчення цього аспекту критичних станів виявляє нові питання, на вирішення яких ми спрямуємо подальші дослідження. Крім того, актуальним залишається пошук ефективних засобів корекції ССКВ у лікуванні критичних станів.

References

1. Mehta D, Malik AB. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev.* 2006;86:279–367. doi:10.1152/physrev.00012.2005.
2. Su J, Zhang Y, Hu W. The Current Opinions of Capillary Leak Syndrome. *Open J of Clin Diagn.* 2015;5:14–9. doi: 10.4236/ojcd.2015.51003.
3. Cordemans C, De LI, Van RN, Schoonheydt K, Dits H, Huber V, Malbrain ML. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care.* [Internet]. 2012;2(1). Available from: <http://www.annalsofintensivecare.com/content/2/S1/S1>. doi: 10.1186/2110-5820-2-S1-S1.
4. Mogylnyk AI. Dysfunktsiia endoteliu ta porushennia mikrotsyrkulatsii v patsientiv na perytonealnomu dializi. Aktualni pytannia suchasnoi medytsyny: *Visnyk UMMA.* 2009; 9(4):141.
5. Mogylnyk AI, Shumeyko OH. Suchasni uaviennia pro endotelialnu dysfunktsiia. Aktualni pytannia suchasnoi medytsyny: *Visnyk UMMA.* 2013; 13(2):268–72.
6. Lusher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.* 1997;10(11):3–10.
7. Peramaiyan R, Thamaraiselvan R, Jayakumar T, Yutaka N, Dhanapal S, Gautam S, Ikuo N. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int J Biol Sci.* 2013; 9(10):1057–69. doi: 10.7150/ijbs.7502.
8. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012 Aug 7; 126(6):753–67. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245.
9. Mogylnyk AI. Endotelialna dysfunktsiia, stan mikrotsyrkulatsii ta yikh zviazok iz transportnymy vlastyvostiamy perytonealnoi membrany y rezydualnoiu funktsiieiu nyrok u patsientiv na perytonealnomu dializi. *Ukrainskyi zhurnal nefrolohii ta dializu.* 2010; 4(28):40–4.
10. Bassingthwaite JB, Wang CY, Chan IS. Blood–tissue exchange via transport and transformation by capillary endothelial cells. *Circ. Res.* 1989; 65(4):997–1020.
11. Davies PF, Ross R. Mediation of pinocytosis in cultured arterial smooth muscle and endothelial cells by platelet-derived growth factor. *J Cell Biol.* 1978 Dec 1; 79(3):663–71.
12. Dieterich HJ, Haerberle HA, Nohe B. Yearbook of intensive care and emergency medicine. Berlin: Springer-Verlag; 2004. Leukocyte–endothelial interaction and hydro–xyethyl starch: specific effects in capillary leak; p. 714–21.
13. Calvano SE, Coyle SM. Experimental Human Endotoxemia: a model of the systemic inflammatory response syndrome? *Surg. Infect.* (Larchmt). 2012 Oct; 13(5):293–9. doi: 10.1089/sur.2012.155.
14. Marx G. Fluid therapy in sepsis with capillary leakage. *Europ J Anaesthesiol.* 2003; 20(6):429–42.
15. Fishel RS, Are C, Barbul A. Vessel injury and capillary leak. *Crit Care Med.* 2003; 31(8):502–11. doi: 10.1097/01.CCM.0000081431.50015.46.
16. Beljaev AV. Sindrom kapilljarnoj utechki. *Mystetstvo likuvannia.* 2005; 24:92–101.
17. Ravage ZB, Gomez HF, Czermak BJ, Watkins SA, Till GO. Mediators of microvascular injury in dermal burn wounds. *Inflammation.* 1998 Dec; 22(6):619–29.
18. Thurston G, Rudge JS, Ioffe E, Zhou H, Ross L, Croll SD, et al. Angiopoitin-1 protects the adult vasculature against plasma leakage. *Nat Med.* 2000 Apr; 6 (4):460–3. doi: 10.1038/74725.
19. Eibl G, Forgacs B, Hotz HG, Buhr HJ, Foitzik T. Endothelin A but not

- endothelin B receptor blockade reduces capillary permeability in severe experimental pancreatitis. *Pancreas*. 2002 Aug; 25:15–20.
20. Gautem N, Olofsson AM, Herwald H, Iversen LF, Lundgren-Akerlund E, Hedqvist P, et al. Heparin-binding protein (HBP/CAP 37): A missing link in neutrophil-evoked alteration of vascular permeability. *Nat. Med.* 2001 Oct; 7(10):1123–7. doi: 10.1038/nm1001–1123.
 21. Gordon RB, Jean-Louis V, Pierre-Francois L, Steven PL, Jean-Francois D, Angel LR, et al. Efficacy and Safety of Recombinant Human Activated Protein C for Severe Sepsis. *Engl J Med.* 2001 Mar 8; 344:699–709. doi: 10.1056/NEJM200103083441001.
 22. Minou AC, Jean-Marc C. Stress molecules in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *FEBS Letters.* 2007 Jul; 581(19):3723–33. doi: 10.1016/j.febslet.2007.03.074.
 23. Jiang N, Xin W, Wang T, Zhang L, Fan H, Du Y, et al. Protective effect of aescin from the seeds of *Aesculus hippocastanum* on liver injury induced by endotoxin in mice. *Phytomedicine.* 2011 Nov; 18(14):1276–84. doi: 10.1016/j.phymed.2011.06.011.
 24. Fast DJ, Lynch RC, Leu RW. Interferon- γ , but not interferon- α or β , synergizes with tumor necrosis factor- α and lipid A in the induction of nitric oxide production by murine L929 cells. *J Interferon Res.* 1993 Aug; 13(4):271–7.
 25. Morel J, Li JY, Eyenga P, Meiller A, Gustin MP, Bricca G, et al. Early adverse changes in liver microvascular circulation during experimental septic shock are not linked to an absolute nitric oxide deficit. *Microvasc Res.* 2013 Nov; 90:187–91. doi: 10.1016/j.mvr.2013.07.005.
 26. Odyvanova LR, Sosunov AA, Gatchev Ja, Cervos-Navarro D. Okis' azota v nervnoj sisteme. *Uspеhi sovremennoj biologii.* 1997; 117:374–89.
 27. Metel'skaja VA, Gumanova NG. Oksid azota: rol' v reguljacii biologicheskikh funkcij, metody opredelenija v krvi cheloveka. *Laboratornaja medicina.* 2005; 7:20.
 28. Kent D, Asada L, Peter STS. Animal models of sepsis and sepsis-induced kidney injury. *J Clin Invest.* 2009; 119(10):2868–78. doi: 10.1172/JCI39421.
 29. Price S, Mitchell JA, Anning PB, Evans TW. Type II nitric oxide synthase activity is cardio-protective in experimental sepsis. *Eur J Pharmacol.* 2003; 472(1–2): 111–8.
 30. Mogylnyk AI, Cherkun MV, Burka SA. Suchasni metody farmakologichnoi korekciji dysfunktsii endoteliiu. Aktualni pytannia suchasnoi medycyny: *Visnyk UMSA.* 2010; 10(2):163–6.
 31. Oz MC, Fitz Patrick MF, Zikria BA, Pinsky DJ, Duran WN. Attenuation of microvascular permeability dysfunction in postischemic striated muscle by hydroxyethyl starch. *Microvasc Res.* 1995 Jul; 50(1):71–9. doi: 10.1006/mvre.1995.1039.
 32. Zikria BA, Subbarao C, Oz MC, Popilkis SJ, Sachdev R, Chauhan P, et al. Hydroxyethyl starch macromolecules reduce myocardial reperfusion injury. *Arch Surg.* 1990 Jul; 125(7):930–4.
 33. Boldt J, Muller M, Heesen M, Neumann K, Hempelmann GG. Influence of different volume therapies and pentoxifylline infusion on circulating soluble adhesion molecules in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1996 Mar; 24(3):385–91.
 34. Collis RE, Collins PW, Gutteridge CN, Kaul A, Newland AC, Williams DW, Webb AR. The effect of hydroxyethyl starch and other plasma volume substitutes on endothelial cell activation; an in vitro study. *Intens Care Med.* 1994; 20(1):37–41.