

МЕДИЦИНСКАЯ АССОЦИАЦИЯ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ИНСТИТУТ ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

ТРАВМАТОЛОГИЯ
и ОРТОПЕДИЯ

России

1'94

**О ВОЗМОЖНОСТЯХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ
ПОДГОТОВКИ БОЛЬНЫХ К ПЛАНОВЫМ
ОПЕРАТИВНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМ**
(некоторые соображения, основывающиеся
на анализе литературы)

А. С. АВРУНИН, Г. М. АБЕЛЕВА

Санкт-Петербургский НИИ травматологии
и ортопедии им. Р. Р. Вредена,
директор — профессор Н. В. Корнилов

Снижение частоты интра- и послеоперационных осложнений остается одной из важнейших задач современной хирургии. Любая операция — не есть физиологическое воздействие, и, следовательно, хирургическая агрессия создает экстремальные условия для биосистемы. При этом, как отмечают А. Ф. Коньков с соавторами [16], организм не просто сохраняет параметры гомеостаза, а настраивается на их оптимальные значения, что позволяет ему не только уцелеть в подобных обстоятельствах, но и функционировать в оптимальном режиме.

В монографии «Осложнения в ортопедической хирургии», изданной в США [44], приводятся законы «вселенского упрямства», один из которых гласит: «Если Вы уверены, что все бу-

дет в порядке, значит Вы что-то не предусмотрели». Поэтому, готовя больного к плановой операции, необходимо, на наш взгляд, предусмотреть ответ на следующие вопросы.

Какова тяжесть предстоящей хирургической агрессии?

Каковы потенциальные возможности организма?

Какие сдвиги вызовет операция, и сможет ли организм адекватно среагировать на нее?

Что нужно предпринять для обеспечения компенсации организма, исходя из требований теории адаптации в ответ на нанесенную операционную травму?

Основываясь на результатах наших предыдущих исследований [1], мы попытались дать ответ на последний из поставленных вопросов.

Данные литературы свидетельствуют о том, что при плановых оперативных вмешательствах осложнения неизбежны и не показывают за последние годы заметной тенденции к снижению, а их структура и частота зависят от возможности адаптационной перестройки организма больного [1, 40, 44, 48].

Отсутствие надежных методов предсказания характера осложнения, которое возникнет у конкретного больного, связано с тем, что для точного прогнозирования поведения биосистемы, как отмечают Б. Я. Пахомов и В. И. Большаков [25], наиболее существенным является определение связей между всеми составляющими ее элементами. Однако организация биосистемы настолько сложна, что выполнить это условие практически невозможно. Проблема прогноза еще более усложняется в связи с тем, что характер адаптационного ответа организма зависит от структуры его пространственно-временной организации на данный момент. Так, например, Н. А. Агаджанян с соавторами [2], показали сезонные и суточные колебания индивидуальной реакции на гипоксию. По данным Ф. И. Фурдуй с соавторами [38], устойчивость животных и реализация их адаптивных способностей при одном и том же воздействии зависят от ритма гормональной активности коры надпочечников.

По мнению С. И. Степановой [28], в настоящее время есть все основания говорить об общебиологическом законе волнообразности адаптационного процесса, в соответствии с которым он протекает в колебательном режиме. При этом в основе временной координации ритмов лежит принцип синхронизации колебаний уровня функционирования различных подсистем организма по фазе с их функциональными возможностями [12]. Прогноз развития адаптационной перестройки затруднен именно потому, что медицина пока не располагает методиками, которые позволили бы предсказать совпадение или несовпадение предъявляемых требований с возможностями каждой отдельной подсистемы. В том случае, когда нагрузка на отдельную структуру организма превышает ее адаптационные резервы,

происходит такое изменение адаптационного процесса, которое в клинической практике рассматривается как осложнение.

Анализ статей, основанных на большом клиническом материале [1], показывает, что, если плановая операция является длительной и тяжелой, удельный вес осложнений и их характер почти не зависят от конкретного заболевания и предпринятого оперативного вмешательства. Поэтому можно предположить, что существует граница тяжести операционной травмы, после которой возникает патогенетическое сходство адаптационного процесса. Именно с этих позиций и необходимо рассматривать «постоперационную (постагрессивную) болезнь» [33]. Временная организация биосистемы приводит к разделению во времени повышения нагрузки на отдельные ее элементы и как следствие этого к разным вариантам осложнений, а в ряде случаев один и тот же вариант осложнения возникает в разные сроки после операционной травмы: например, ранние и поздние местные инфекционные осложнения.

Рутинное предоперационное обследование, даже проведенное в самом полном объеме, не показывает потенциальную готовность каждого конкретного больного к той или иной операции с точки зрения его компенсаторных возможностей. Оно позволяет лишь выявить имеющиеся нарушения функции того или иного органа, но не дает возможности предвидеть, в какой из подсистем организма произойдет срыв компенсации. Чтобы избежать подобного срыва, усилия хирургов, терапевтов и других специалистов должны быть направлены на повышение адаптационного потенциала организма. На важность неспецифической стимуляции защитных сил организма в процессе предоперационной подготовки указывают многие авторы [3, 40, 48].

Известно, что физиологические резервы организма очень велики, хотя определение их истинных пределов представляет значительные трудности. В. П. Загрядский и З. К. Сулимо-Самуйлло [14] на основании анализа литературы приходят к заключению, что человек работает обычно на уровне 30—50% от той максимальной нагрузки, которую он может преодолеть. В процессе индивидуальной адаптации на начальном (срочном) ее этапе деятельность организма протекает на пределе его физических возможностей с аварийной мобилизацией функционального резерва и далеко не в полной мере обеспечивает адаптационный эффект [20]. Вот почему успех операции зависит, с одной стороны, от способности больного противостоять хирургической агрессии, а с другой — от возможности снизить тяжесть операционной травмы за счет опыта хирурга и анестезиолога, медикаментозного и технического оснащения [52].

По аналогии с травматической болезнью (при всей спорности этого понятия) можно говорить о постоперационной (пост-

агрессивной) болезни со следующими фазами системной реакции: катаболическая, переходная, анаболическая, фаза прибавления веса тела [33]. Естественно, что в узких рамках обзорной статьи мы не можем касаться всей патогенетической цепи изменений в ответ на операционный стресс. Но для понимания действия тех факторов неспецифической стимуляции, о которых пойдет речь ниже, необходимо подчеркнуть, что в числе прочего реакция характеризуется выбросом катехоламинов, активацией аденилциклазы, липидной триадой, повышенным продуцированием глюкокортикоидов, уменьшением резерва и обновлением гликогена, повреждением ДНК, снижением резистентности к гипоксии и т. п. [19, 21].

Все сказанное выше не является чистым теоретизированием, а заставляет искать такую методику **КОМПЛЕКСНОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ**, которая позволила бы организму больного самому определить компенсаторные механизмы с недостаточным адаптационным потенциалом и повысить их уровень. Другими словами, наша задача помочь организму заранее скомпенсироваться к тем нагрузкам, которые ему предстоит выдержать. Можно выделить следующие факторы воздействия планируемого хирургического вмешательства (травматичность, длительность, величина кровопотери, тяжесть гипоксий, сроки предстоящей гипокинезии и т. д.) и выработать комплекс тренировочных мероприятий, повышающих адаптационный потенциал.

Под адаптацией мы понимаем перестройку биосистемы в ответ на внешнее воздействие, позволяющую ей существовать как единому целому с минимальными энергетическими затратами в новых условиях. Ф. З. Меерсон [20] в своей формулировке исходит из целей индивидуальной адаптации организма, характеризуя ее как процесс, направленный на формирование ранее отсутствовавшей устойчивости к определенным факторам среды и обеспечение возможности решения новых ранее неразрешимых задач. Поскольку любая система имеет вход и выход, то при каком-либо резком изменении ее на входе перестройка на выходе происходит не сразу, а в течение некоторого переходного периода, а лишь по его окончании система переходит в новое стационарное состояние [6]. В. Н. Мельников [23] рассматривает адаптацию как многоуровневый процесс. На первом уровне локальные специфические реакции запускаются сразу же после действия агента. Если механизмы этого уровня не могут поддерживать гомеостаз, включается второй уровень. Он начинает работать несколько раньше, чем первый исчерпает свои возможности, и т. д. Поэтому всякая адаптация есть интеграция и оптимизация функций [39].

Общая черта процесса адаптации состоит в формировании структурного следа, увеличивающего функциональные возможности подсистем, на которые падает главная нагрузка [22], они становятся менее чувствительными к повторному действию агента или раздражителя.

Можно провести некоторую аналогию по силе стрессового воздействия между ответственными спортивными соревнованиями и операцией. Спортсмена подводят к состязаниям на пике его формы, постепенно увеличивая тренировочную целенаправленную нагрузку, иначе может произойти срыв компенсации. Тренировки проводятся таким образом, чтобы их основные элементы соответствовали профилю данного вида спорта (например, спринтер и стайер), т. е. они должны быть физиологически целесообразными и «настраивать» организм на предстоящую пиковую нагрузку.

К сожалению, в хирургии существующие приемы предоперационной подготовки, как правило, нацелены на достижение преимущественно медикаментозным путем компенсации лишь в тех системах, в которых в данный момент выявлены нарушения, с элементами общеукрепляющей терапии. Вместе с тем накоплен значительный массив данных, свидетельствующих о том, что повторяющиеся слабые или умеренные кратковременные стрессовые воздействия повышают, например, резистентность к действию стресса со стороны сердечной мышцы [20, 24], обеспечивают противоопухолевый эффект [7] и т. п., но эти исследования пока не привлекли к себе должного внимания хирургов.

Наиболее значимыми факторами, определяющими ответ организма на хирургическое вмешательство, являются повреждение тканей, кровопотеря, гипоксия общая и местная, температурная реакция и т. д. Именно поэтому нам кажется логичным разработать комплекс патогенетической неспецифической предоперационной подготовки («тренировки»), который бы включал набор воздействий, близких по типу к тем, что могут возникнуть при операции и в ближайшем послеоперационном периоде. Работы, посвященные вопросам повышения устойчивости организма как в целом, так и отдельных его подсистем к хирургической агрессии, весьма немногочисленны.

Известно, что организм реагирует на анестезию и оперативное вмешательство умеренной лихорадкой, длящейся, как правило, 24—48 ч. Данная реакция вызвана действием эндогенных пирогенов и, возможно, эндотоксинов, а также других агентов. Эти эндогенные пирогены продуцируются лейкоцитами в процессе воспалительной реакции на интраоперационное повреждение тканей и изменение активности комплемента [42]. Kinney а. Caldwell [49] считают, что «доброкачественной лихорадки» вообще не существует, поэтому при повышении температуры тела до 38°C и более нужно искать ее причину.

В ближайшем послеоперационном периоде подъем температуры может быть обусловлен тиреоидным кризом, адренальной недостаточностью, ателектазом легких, дегидратацией и трансфузионной реакцией. В первые 48 ч его основная причина — легочные осложнения, а «лихорадка третьего дня» чаще связана с инфекцией, обусловленной попаданием микроорганизмов через постоянный внутривенный катетер или местной микробной контаминацией. Глубокий тромбофлебит и инфекционные осложнения со стороны мочеполовой системы могут проявиться в виде повышения температуры в любое время, но обычно не ранее вторых-третьих суток [42].

Тренировка организма к послеоперационной лихорадке может быть осуществлена путем введения пирогенов или пирогенала. При этом мобилизуется весь функциональный комплекс системы, отвечающей за иммунитет. Известно, что при многократном введении небольших доз пирогенала происходит снижение температурной реакции [13]. А. В. Сорокин [27] наблюдал, что при повторяющихся инъекциях бактериальных пирогенов температурная реакция постепенно ослабевает. Температура тела начинает повышаться через 30—60 мин после их введения, достигая максимума через 1,5—2 ч, и через 5—6 ч возвращается к исходным цифрам. С 4-го дня от момента начала инъекций температурная реакция становится менее выраженной, а через 7—10 дней — минимальной и удерживается на этом уровне в течение 2—4 недель.

Обладая стрессовым воздействием, пирогенал активизирует гипофиз-адреналовую систему и приводит к развитию общего адаптационного синдрома, характеризующегося увеличением массы надпочечников в 1,5—1,6 раза, падением в них уровня холестерина в 1,8—2,4 раза и аскорбиновой кислоты в 1,7—3,2 раза, повышением концентрации 11- и 17-оксикортикостероидов в плазме крови в 2—3 раза [18, 36]. Пирогенал сохраняет положительный азотистый баланс в организме, препятствует катаболическому действию АКТГ, усиливает активность щитовидной железы [34].

Отмечено влияние определенных доз пирогенала и на фагоцитарную активность [9]. И. Я. Учитель и Э. Л. Хасман [37] наблюдали после его введения значительное увеличение интенсивности включения меченых аминокислот в белки организма. Это было особенно характерно для белков регионарных лимфоузлов, селезенки, печени, надпочечников. Величина стимулирующего эффекта зависела от дозы и способа введения препарата. О. Г. Коган с соавторами [15] указывают на снижение в крови уровня сахара, наиболее выраженное при максимальном повышении температуры тела.

Будучи активным и неспецифическим стимулятором иммуногена [10], бактериальные пирогены в эксперименте повышают резистентность животных к последующему заражению

бактериями. Особенно эффективно введение небольшой дозы за 24—72 ч до инфицирования. Повышение резистентности сохраняется 7—8 дней [27].

С. С. Тимошин [34, 35] уделяет много внимания действию пирогенала на митотическую активность клеток, отмечая ее выраженное угнетение в течение нескольких суток. Наибольший эффект давали инъекции в вечерние и ночные часы. По мнению К. М. Даниловой [11], пирогенал может быть использован с целью торможения развития соединительнотканного рубца в процессе предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных, например, с рубцовыми контрактурами [5]. Имеются отдельные сообщения о благотворном действии пирогенала на репаративный остеогенез [5, 27].

Что касается дозировки пирогенала в клинической практике, то его вводят по схеме, начиная с 5—10 мг, постепенно увеличивая дозу до 50—100 мг. Курс составляет 20 инъекций через день [5].

Таким образом, пирогены и пирогенал способствуют развитию общего адаптационного синдрома, стимулируют иммунную систему, уменьшают температурную реакцию организма на хирургическую агрессию, благоприятствуют нормальному течению местных репаративных процессов. Однако в литературе последних лет мы практически не встречали сообщений об их применении в процессе предоперационной подготовки больных.

Как уже отмечалось, хирургическое вмешательство снижает сопротивляемость организма к гипоксии. Определенная степень гипоксии при тяжелых плановых операциях в связи с наркозом, кровопотерей, длительной гипокинезией неизбежна. Проведенные экспериментальные исследования и клинические наблюдения позволяют считать, что уже в первые часы после операции могут возникнуть диссеминированные перфузионные нарушения, лежащие в основе развития пневмонии и вызванные гипоксией, снижением интенсивности тканевого дыхания, метаболических и иммунных процессов [8]. Поэтому вопросы адаптации организма к кислородному голоданию также заслуживают пристального внимания.

Хорошо известна методика адаптации к гипоксии путем прерывистой гипобарической тренировки в условиях барокамеры. Подобное воздействие повышает энергетическую эффективность работы дыхательных центров в головном мозге и предотвращает нарушения метаболизма, вызванные стрессом [20, 26]. Так, например, в экспериментальных исследованиях Г. М. Покалева с соавторами [26] острая гипоксия приводила к гибели 30% нетренированных животных и лишь 7,5% прошедших 4- или 8-дневные курсы гипобарической тренировки с постепенным снижением давления до 310 мм рт. ст. и экспозицией 1 ч.

Не вдаваясь в методику такой тренировки, которая у раз-

ных авторов различия по длительности, высоте подъема, экспозиции и другим параметрам, отметим лишь достигаемый ею положительный эффект. Установлено, что прерывистая гипоксия способствует увеличению Na-, K- и Ca-зависимых АТФ-аз наружной клеточной мембраны сердца и головного мозга при нарастании концентрации в них ряда активаторов АТФ-аз, коррекции липидного обмена [32]; увеличивает скорость гликолиза на 50—80%; улучшает транспорт кислорода в условиях кислородной недостаточности [4]; усиливает иммунный ответ на бактериальные антигены и повышает уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови [20, 22]; является фактором, предупреждающим стрессовое подавление синтеза ДНК в клетках иммунокомпетентных органов и депрессию активности нормальных киллеров [31]. Д. А. Сутковой и В. А. Барабой [30] посвятили свое исследование изменениям в липидной триаде под действием адаптации в условиях высокогорья. Ими отмечено повышение активности антиоксидантных систем, вследствие чего продукты перекисного окисления липидов не накапливаются в тканях и не вызывают вторичного нарушения окислительного фосфорилирования.

Таким образом, использование гипобарической тренировки можно считать весьма перспективным элементом предоперационной подготовки больных.

Более простой и общедоступной методикой адаптации к гипоксии является проведение ингаляции газовой смеси, содержащей 10% кислорода и 90% азота. Г. М. Покалев с соавторами [26] осуществляли подобную тренирующую терапию у больных с нейроциркуляторной дистонией ежедневно по часу в течение 10—12 дней. Перед началом курса тренировки и по его окончании проводили тестовую гипоксическую пробу методом 40-минутной ингаляции указанной смеси с изучением насыщения кислородом артериальной крови, ударного объема сердца, систолического, пульсового, диастолического давления, частоты сердечных сокращений, общего периферического сопротивления крови, показателей энергетического обмена, уровня лактата, пирувата и глюкозы в крови. Полученные данные красноречиво свидетельствовали об улучшении показателей гемодинамики и энергетического обмена.

Р. Б. Стрелков с соавторами [29] применяли подобную методику у онкологических больных, подлежащих лучевой терапии. Ингаляцию осуществляли в течение часа в прерывистом режиме: 5 мин — вдыхание смеси, 5 мин — атмосферного воздуха. Курс лечения включал 15—30 сеансов. Эта нормобарическая гипоксическая стимуляция повышала общую сопротивляемость организма, способствовала нормализации гомеостаза. Пятилетняя выживаемость больных, прошедших гипоксическую тренировку, была достоверно выше.

Метод нормобарической гипоксической тренировки весьма прост, хорошо переносится больными и доступен в условиях любого лечебного учреждения. Подобная тренировка может осуществляться амбулаторно. Остается только сожалеть, что она еще не получила должного признания.

Адаптивная реакция на хирургический стресс для своего осуществления требует затраты энергии. Так, Novick et al. [51] после лапаротомии наблюдали увеличение энергозатрат по сравнению с предоперационным уровнем на 18%. Vumba et al. [41] детально проанализировали реакцию катаболизма в ответ на травму, в том числе и операционную. В этой ситуации организм ускоренно использует жиры и в меньшей степени глюкозу для энергетического обмена. Метаболизм ускоряет распад белков, а их синтез замедляется. Наиболее характерное биохимическое проявление катаболизма, на их взгляд,— это отрицательный азотистый баланс и снижение активности холинэстеразы в сыворотке крови. Преобладание катаболизма над анаболизмом после плановой ортопедо-травматологической операции длится в среднем 5 дней. Эти авторы отмечают, что катаболизм протеинов зависит от упитанности субъекта до травмы или операции, но не от питания после нее [41].

Описанная ситуация резко усугубляется у больных с пониженным питанием. У них хирургический риск определяется изменениями биохимического состава крови, слабостью скелетных и дыхательных мышц, склонностью к нарушениям заживления операционной раны в связи с недостаточностью белка в организме и, главное, вследствие иммунодефицита [47].

В целом ряде работ, преимущественно зарубежных авторов, подробно описана диета, назначаемая за 4—5 дней до операции, нацеленная на витаминизацию организма и создание запаса белков. Eiseman a. Schroter [43] подчеркивают, что адекватное питание позволяет снизить частоту инфекционных осложнений, вызванных временным угнетением иммунозащитных реакций. Однако Giercksky et al. [46] с ними не согласны, считая, что усиленная диета не сказывается на частоте послеоперационных осложнений.

Не вызывает никаких сомнений, что ослабленные больные нуждаются в соответствующей диете. Что же касается остальных пациентов, то этот вопрос остается открытым. Мы полагаем, что ее можно рассматривать как вспомогательный (не обязательный) элемент предоперационной подготовки.

Таким образом, в хирургии, хотя и явно недостаточно, используются различные методики повышения адаптивных способностей организма к хирургической агрессии [17]. Основой для их разработки служат результаты экспериментальных исследований по выявлению динамики конкретных физиолого-биохимических параметров общих и местных нарушений организма при экстремальных воздействиях на него. Этим, по-ви-

димому, объясняется тот факт, что подавляющее большинство методик нацелено на предупреждение лишь каких-то конкретных нарушений в деятельности организма, его органов и подсистем или увеличение адаптационных способностей только к каким-то конкретным воздействиям. В этой связи нельзя не упомянуть вкратце о повышении стрессоустойчивости за счет иммуномодуляции.

В последние годы все шире обсуждаются вопросы так называемого «приобретенного иммунодефицита» у хирургических больных. У них выявлен широкий спектр изменений, касающихся практически всех аспектов иммунного ответа [50], продемонстрированы множественные нарушения защитных механизмов, включая снижение хемотаксиса нейтрофилов, сывороточных ингибиторов хемотаксиса, уменьшение числа фагоцитов и киллеров, а также Т-клеток [53]. Помимо самой операционной травмы, в механизме этих сдвигов участвуют анестезия, гемострансфузия и т. п.

Судя по данным литературы, использование иммуномодуляторов, в частности ингибиторов циклогеназы, в ближайшем послеоперационном периоде позволяет поддерживать клеточные иммунные ответы на должном уровне [45]. Однако нельзя не согласиться с Meakins [50], который не без оснований отмечает, что фармакологическая модификация иммунного ответа (без должных показаний, основанных на объективных тестах) может оказаться «палкой о двух концах», как и любые другие манипуляции биосистемой.

Проведенный анализ литературы убедительно свидетельствует о необходимости углубленного изучения операционного стресса и выработки механизмов неспецифической адаптации к нему организма. Мы попытались показать в данной статье, что относительно недорогие, простые и безопасные (за исключением иммуномодулирующей терапии) методы профилактики послеоперационных осложнений не привлекают к себе того внимания хирургов, которого они заслуживают. Отчасти это объясняется, на наш взгляд, определенной консервативностью мышления клиницистов, видящих пути решения этих проблем в увеличении числа лабораторных и инструментальных исследований, совершенствовании средств медикаментозной терапии, улучшении технологического обеспечения операций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аврунин А. С., Абелева Г. М. Осложнения при плановых операциях (хирургическая агрессия) // Вестн. хирургии. — 1991. — № 6. — С. 108—111.
2. Аганджян Н. А., Башкиров А. А., Власова И. Г. О физиологических механизмах биологических ритмов // Успехи физиологических наук. — 1987. — Т. 18, № 4. — С. 80—104.
3. Бабаян С. С., Таратута О. В., Упырев А. В. Сывороточные и секреторные компоненты гуморальной неспецифической защиты организма при хирургической патологии // Сов. мед. — 1987. — № 12. — С. 25—27.

4. Барбашева З. И. и др. Динамика изменения резистентности организма и реакций на клеточном уровне в процессе адаптации к гипоксии / З. И. Барбашева, Г. И. Григорьева, Л. Н. Симановский и др. // Адаптация водных животных. Адаптация к условиям высокогорья. Адаптация организма человека и животных к экстремальным природным факторам среды / Материалы симпозиума. — Новосибирск, 1970. — С. 35—44.

5. Баткин А. А., Петров Г. Т., Фролов С. Ф. Применение пирогенала при оперативном лечении переломов, рубцовых контрактур и при свободной кожной пластике у обожженных // Симпозиум по результатам экспериментального изучения и клинического применения пирогенала / Тезисы докладов. — М., 1964. — С. 44—46.

6. Бергер В. Я. Методологические аспекты изучения адаптивных явлений (обзор) // Труды Зоологического института АН СССР. — 1987. — Т. 160. — С. 13—30.

7. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. — Ростов/Дон: Медицина. — 1977. — 120 с.

8. Гольтяпина И. А., Марочкин В. С. Оптимизация методов предупреждения послеоперационных пневмоний // Терапевт. архив. — 1988. — № 3. — С. 123—126.

9. Грачева Н. П. Влияние пирогенала на фагоцитарную активность эндотермально-макрофагальной системы у здоровых и инфицированных микробактериями БЦЖ морских свинок // Симпозиум по результатам экспериментального изучения и клинического применения пирогенала / Тезисы докладов. — М., 1964. — С. 7—8.

10. Гурвич Г. А. Роль стрессовых механизмов в адьювантном действии пирогенала и эндотоксина // Симпозиум по результатам экспериментального изучения и клинического применения пирогенала / Тезисы докладов. — М., 1964. — С. 11.

11. Данилова К. М. Влияние пирогенала на соединительную ткань // Патол. физиол. и эксперим. тер. — 1961. — № 5. — С. 24—30.

12. Деряпа Н. Р., Мошкин М. П., Постный В. С. Проблемы медицинской биоритмологии. — М.: Медицина, 1985. — 206 с.

13. Джексенбаев О. Ш., Озерецковский К. М. Гипофиз-адреналовая система, температурная реакция и их взаимоотношения при введении пирогенала морским свинкам // Симпозиум по результатам экспериментального изучения и клинического применения пирогенала / Тезисы докладов. — М., 1964. — С. 6.

14. Загрядский В. П., Сулимо-Самуйлло З. К. О физиологических резервах организма // Воен.-мед. журнал. — 1988. — № 1. — С. 51—53.

15. Коган О. Г., Кайшибаев С. К., Лундина Е. Е. Изменение некоторых морфологических и биохимических показателей крови при внутривенном применении пирогенала // Симпозиум по результатам экспериментального изучения и клинического применения пирогенала / Тезисы докладов. — М., 1964. — С. 32—33.

16. Коньков А. Ф. и др. Энергетический гомеостаз и адаптивные возможности человека в экстремальных условиях / А. Ф. Коньков, И. А. Мигай, О. М. Шехаева и др. // Изв. АН СССР. Серия биол. — 1987. — № 4. — С. 506—518.

17. Кротенко М. В., Новоселов К. А., Аврунин А. С. Предоперационная подготовка пирогеналом при плановом оперативном лечении больных с патологией опорно-двигательной системы // Материалы VI съезда травматологов-ортопедов СНГ. — Ярославль, 1993. — С. 397.

18. Линденбратен В. Д. Об изменении содержания 17-оксикортикостероидов в крови при лихорадке и гипертермии // Пробл. эндокринологии. — 1967. — № 7. — С. 74—76.

19. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс, профилактика. — М.: Наука, 1981. — 278 с.

20. Меерсон Ф. З. Адаптация организма к стрессовым ситуациям и предупреждение нарушений ритма сердца // Успехи физиол. наук. — 1987. — № 4. — С. 56—79.

21. *Меерсон Ф. З., Сухих Г. Т., Каткова Л. С.* Адаптация организма к стрессовым ситуациям и предупреждение стрессовых повреждений // *Вестн. АМН СССР.* — 1984. — № 4. — С. 45—51.
22. *Меерсон Ф. З.* и др. Постстрессовая активация синтеза нуклеиновых кислот и белков и ее роль в адаптационных реакциях организма / *Ф. З. Меерсон, В. И. Павлова, Г. Т. Сухих* // *Патол. физиол. и эксп. тер.* — 1982. — № 5. — С. 3—14.
23. *Мельников В. Н.* Адаптация как многоуровневый процесс // *Адаптация и адаптогены.* — Владивосток, 1977. — С. 21—27.
24. *Музыкант Л. И.* О фазе «суперкомпенсации» в динамике восстановительного процесса // *Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций.* — М., 1973. — С. 135—139.
25. *Пахомов Б. Я., Большаков В. И.* Динамические системы и системный подход. — М., 1983. — С. 79—87.
26. *Покалев Г. М.* и др. Биохимические критерии адекватности организма к гипоксии и их применение для разработки методики тренирующей терапии / *Г. М. Покалев, Е. М. Хватова, Г. Б. Фомина* // *Патол. физиол. и эксп. тер.* — 1988. — № 4. — С. 48—51.
27. *Сорокин А. В.* Пирогены. — Л.: Медицина, 1965. — 173 с.
28. *Степанова С. И.* Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. — М.: Наука, 1986. — 239 с.
29. *Стрелков Р. Б.* и др. Повышение сопротивляемости организма к различным экстремальным факторам с помощью нормобарической гипоксической стимуляции / *Р. Б. Стрелков, А. Г. Белых, Ю. М. Караш* и др. // *Вестн. АМН СССР.* — 1988. — № 5. — С. 77—80.
30. *Сутковой Д. А., Барабой В. А.* Некоторые показатели энергетического обмена у крыс при иммобилизационном стрессе и влиянии адаптации к высокогорью // *Докл. АН УССР. Сер. Б. Геол., хим и биол. науки.* — 1985. — № 2. — С. 76—78.
31. *Сухих Г. Т.* и др. Влияние интерферона и его индуктора, заключенного в липосомы, на восстановление активности естественных киллеров после иммобилизационного стресса / *Г. Т. Сухих, Ф. З. Меерсон, Л. В. Ванько* // *Журн. микробиол., эпидемиол., и иммунол.* — 1984. — № 11. — С. 81—84.
32. *Твердохлиб В. П.* и др. Адаптация прерывистой гипоксией с целью профилактики метаболических нарушений при эмоционально-болевым стрессе / *В. П. Твердохлиб, Г. Т. Лобанова, Н. Д. Архипова* // *Адаптация человека в различных климато-географических и производственных условиях / Тезисы докладов III Всесоюзной конференции.* — Новосибирск, 1981. — Т. 2. — С. 157—158.
33. *Теодореску-Экзарку И.* Общая хирургическая агрессология. — Бухарест: Медицинское изд., 1972. — 573 с.
34. *Тимошин С. С.* Влияние пирогенала на митотическую активность клеток некоторых видов эпителия: Дисс. ... канд. мед. наук. — Махачкала, 1971.
35. *Тимошин С. С.* Анализ угнетения митотической активности эпителия роговицы белых крыс при хроническом пирогеналовом стрессе // *Бюлл. эксп. биол. и мед.* — 1980. — № 2. — С. 217—219.
36. *Тимошин С. С.* Биологическая роль реактивного торможения митозов при стрессе // *Арх. патол.* — 1983. — № 4. — С. 83—87.
37. *Учитель И. Я., Хасман Э. Л.* О механизме адьювантного действия пирогенала // *Симпозиум по результатам экспериментального изучения и клинического применения пирогенала / Тезисы докладов.* — М., 1964. — С. 10—11.
38. *Фурдуй Ф. И., Марин Л. П., Бешетя Т. С., Арестова З. Я.* Развитие стресса у крыс в различные периоды циркадного ритма в зависимости от силы и продолжительности действия стресс-фактора // *Изв. АН МССР. Сер. биол. и хим. наук.* — 1983. — № 5. — С. 69—70.
39. *Шкорбатов Г. Л.* К построению общей теории адаптации // *Журн. общ. биол.* — 1982. — Т. 43, № 6. — С. 775—787.

40. *Bolhofner R., Spiegel P. G.* Prevention of medical complications in orthopaedic trauma // *Clin. Orthop.* — 1987. — N 222. — P. 105—113.
41. *Bumba J., Novak K., Kusak I.* Biochemical symptoms of catabolism // *Scripta Med.* — 1983. — V. 56. — P. 155—161.
42. *Drago J. J., Jacobs A. M., Oloff L. M.* Elevated temperature in post-operative patient // *J. Foot Surgery.* — 1992. — V. 21, N 4. — P. 269—276.
43. *Eiseman B., Schroter G.* Die Immunodepression als eine Reaktion auf Operationen. Ihre Bedeutung für postoperative Infektionen // *Zbl. Chir.* — 1987. — Bd. 112, N 14. — S. 873—884.
44. *Epps C. H.* (ed.). Complications in orthopaedic surgery. — Phila: Lippincott Co., 1978. — 1206 p.
45. *Faist E.* et al. Immunoprotective effects of cyclooxygenase inhibition in patients with major surgical trauma / E. Faist, W. Erter, T. Conhert et al. // *J. Trauma.* — 1990. — V. 30, N 1. — P. 8—17.
46. *Giercksky K. E., Danielsen S., Revhang A.* Prediction of postoperative complications // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1988. — V. 149, Suppl. — P. 69—73.
47. *Hill G. L.* Malnutrition and surgical risk: guidelines for nutritional therapy // *Ann. Roy. Coll. Surg. Eng.* — 1987. — V. 69, N 6. — P. 304—305.
48. *Hunt T. K.* Surgical wound infections: an overview // *Am. J. Med.* — 1981. — V. 70, N 3. — P. 712—718.
49. *Kinney J., Caldwell F.* Fever: etiology, physiology, metabolic effects, and management in surgical patients // *Textbook of surgery.* — Phila, 1981. — P. 178—193.
50. *Meakins J. L.* Surgeons, surgery, and immunomodulation // *Arch. Surg.* — 1991. — V. 126, N 4. — P. 494—498.
51. *Novick W. M., Nushaum M., Stein T. P.* The energy costs of surgery as measured by the double labeled water method // *Surgery.* — 1988. — V. 103, N 2. — P. 99—103.
52. *Playforth M. J., Smith Y. M., Evans M., Pollock A.* Preoperative assessment of fitness score // *Brit. J. Surg.* — 1987. — V. 74, N 11. — P. 969—970.
53. *Schneider R. P., Christon N. U., Meakins J. L., Nohr C.* Humoral immunity in surgical patients with and without trauma // *Arch. Surg.* — 1991. — V. 126, N 2. — P. 143—148.