

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛИНЕЙНОЙ РЕГРЕССИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННОГО ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИЕЙ, ПО МАРКЕРАМ В КОНДЕНСАТЕ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА

Белорусский государственный медицинский университет

Исследовалось влияние искусственной вентиляции легких на уровень нитритов, перекиси водорода, аммония, лейкотриена В₄, 8-изопростана и рН в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Обнаружено, что концентрация этих веществ, а также рН изменяется после проведения ИВЛ.

Ключевые слова: повреждение легких, искусственная вентиляция, конденсат выдыхаемого воздуха.

A.S. Smirnov, A.D. Tahanovich

THE EMPLOYMENT OF MULTIPLE REGRESSION ANALYSIS FOR ESTIMATION OF VENTILATOR-INDUCED LUNG INJURY USING EXHALED BREATH CONDENSATE

The aim of our study was to determine the influence of mechanical ventilation (MV) on the level of nitrites, hydrogen peroxide, ammonia, leukotriene B₄, 8-isoprostane and pH in exhaled breath condensate (EBC). The changes in EBC concentrations of these markers were found after MV. Regression analysis showed the correlations of markers with Vt and FiO₂.

Key words: mechanical ventilation, lung injury, exhaled breath condensate, nitrites, hydrogen peroxide, ammonia.

От повреждения легких, вызванного искусственной вентиляцией (ПЛВИВ), зависит частота осложнений, таких как пневмония и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Применение различных схем и режимов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у больных с ОРДС показало, что только изменения в параметрах вентиляции влияют на выживаемость, которая не превышает 30% [4]. На сегодняшний день не понятно, какие значения показателей ИВЛ являются "высокими" или "повреждающими", поэтому изучение их влияния на легочную ткань представляет первостепенную задачу. Ситуация осложнена тем, что развитие ПЛВИВ исследуют только на животных моделях, а методов его клинической диагностики не существует.

Перспективным подходом к диагностике ПЛВИВ является исследование конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) [5]. К его достоинствам относятся простота сбора, неинвазивность и возможность проводить анализ у тяжелобольных пациентов.

Известно, что ПЛВИВ характеризуется воспалительными и окислительными реакциями легких в ответ на механическое пе-

Таблица 1

Характеристика пациентов. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 с. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение

	Пациенты с нелегочной патологией (группа 1)	Пациенты с заболеваниями легких (группа 2)
Количество, М/Ж	17/13 всего – 30	18/14 всего – 32
Возраст, лет	45,1 ± 7,7	51,68 ± 7,1
Рост	172,2 ± 8,84	170,5 ± 8,6
Вес	68,4 ± 15,1	70,1 ± 14,1
ОФВ ₁ , л	4,40 ± 0,93	2,45 ± 0,65*
ФЖЕЛ, л	4,58 ± 0,86	3,15 ± 0,76*
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	95,6 ± 7,8	78,1 ± 13,3*

* – p < 0,05 по сравнению с группой 1.

Таблица 2

Значения NO₂, H₂O₂, NH₄⁺, LTB₄, 8-iso-PGF_{2α} и рН измеренные в КВВ у пациентов групп 1 и 2 до и после ИВЛ. Все данные представлены как среднее ± стандартное отклонение

	№ пробы	NO ₂ , мкмоль/л	H ₂ O ₂ , мкмоль/л	рН	NH ₄ ⁺ , мкмоль/л	LTB ₄ , пг/мл	8-iso-PGF _{2α} , пг/мл
Группа 1	1-я (до ИВЛ)	1,31±0,43	0,31±0,13	7,10±0,24	214,0±29,9	16,04±9,64	9,95±8,64
	2-я (после ИВЛ)	1,92±0,67**	0,86±0,51**	6,53±0,62**	152,8±40,1**	38,42±15,92**	34,21±15,56**
Группа 2	1-я (до ИВЛ)	2,05±0,36*	0,84±0,19*	6,61±0,59*	185,8±28,2*	22,63±9,18*	13,23±12,27
	2-я (после ИВЛ)	3,63±0,95**	1,72±0,47**	5,80±0,86**	104,8±55,2**	61,01±24,87**	48,15±16,67**

*-p < 0,05 по сравнению с первой пробой группы 1. **-p < 0,05 по сравнению с концентрацией в первой пробе соответствующей группы

рерастяжение и гипероксию [8, 9]. В поиске маркеров ПЛВИВ изучались изменения уровня нитритов (NO₂), перекиси водорода (H₂O₂), ионов аммония (NH₄⁺) и рН в КВВ у людей, находящихся на ИВЛ. Согласно данным литературы все эти вещества являются маркерами воспалительных и окислительных реакций в легких [6].

Однако для использования этого метода в клинической практике, нужно рассчитать его диагностическую точность. Эта оценка производится путем сравнения с методом, который является на момент исследования «золотым стандартом». Его результаты считаются наиболее правильными, т.е. соответствующими действительности. В связи с отсутствием прижизненных методов диагностики ПЛВИВ нет возможности оценить общепринятыми приемами [2] диагностическую точность измеряемых параметров КВВ. Поэтому, для того, чтобы связать изменения в КВВ с развитием ПЛВИВ, представляется недостаточным простое выявление статистических различий в показателях КВВ при различных схемах ИВЛ. Необходим такой анализ взаимосвязи параметров ИВЛ с показателями КВВ, который позволил бы вычлнить основные влияющие факторы и установить достоверные закономерности.

Множественный регрессионный анализ (МРА) позволяет одновременно включить в статистическое исследование несколько влияющих факторов. В этом его преимущество перед общепринятым корреляционным анализом. В настоящей работе приведены результаты МРА зависимости между параметрами ИВЛ и уровнем маркеров повреждения легких в КВВ.

Материал и методы

План эксперимента. МРА с одной стороны опирается на статистические методы, с другой – использует другие, дополнительные вычислительные процедуры. Условием корректного применения таких вычислений является правильное формирование плана эксперимента.

В частности, количество пациентов для участия в эксперименте следует определять по формуле [1]:

$$N = (1,5 \dots 2) \left(1 + \sum_{i=1}^m (F_i - 1) \right),$$

где m – число независимых переменных, F_i – число уровней варьирования каждой независимой переменной. В нашем исследовании предполагается две контролируемые независимые переменные – дыхательный объем (Vt) и концентрация кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂). Vt будет варьировать на шести уровнях – 6, 7, 8, 9, 10 и 11 мл/кг массы тела, FiO₂ – на 11 уровнях (30, 32,

Таблица 3

Результаты исследования КВВ, полученные методом пошагового линейного МРА. β – стандартизированные коэффициенты регрессии, B – нестандартизированные коэффициенты. R – коэффициент множественной регрессии. SE – стандартная ошибка, p – уровень значимости

Группа 1									
	Влияющие факторы	β	SE для β	B	SE для B	p	R	R^2	p для R
NO ₂	B_0			2,81	3,17	0,39	0,78	0,61	0,002
	Vt	0,74	0,14	0,27	0,05	<0,001			
H ₂ O ₂	B_0			-1,85	0,29	<0,001	0,87	0,76	<0,001
	FiO ₂	0,87	0,09	0,07	0,01	<0,001			
pH	B_0			8,37	0,62	<0,001	0,49	0,24	0,006
	FiO ₂	-0,49	0,17	-0,05	0,016	0,006			
NH ₄ ⁺	B_0			270,5	40,7	<0,001	0,48	0,24	0,006
	FiO ₂	-0,48	0,17	-2,98	1,02	0,007			
LTB ₄	B_0			-64,1	13,13	<0,001	0,86	0,74	<0,001
	Vt	0,81	0,11	1,95	0,25	<0,001			
8-iso-PGF _{2α}	B_0			-44,2	9,34	<0,001	0,86	0,74	<0,001
	FiO ₂	0,86	0,10	1,97	0,23	<0,001			
Группа 2									
NO ₂	B_0			-1,29	0,56	0,028	0,88	0,78	<0,001
	Vt	0,80	0,09	0,43	0,05	<0,001			
H ₂ O ₂	NO ₂ до ИВЛ	0,23	0,09	0,60	0,24	0,018	0,67	0,45	<0,001
	B_0			-0,86	0,53	0,114			
pH	B_0			7,21	1,18	<0,001	0,84	0,70	<0,001
	FiO ₂	0,53	0,14	0,04	0,01	<0,001			
NH ₄ ⁺	B_0			172,6	83,0	0,046	0,83	0,68	<0,001
	FiO ₂	-0,76	0,10	-0,10	0,01	<0,001			
LTB ₄	B_0			-39,1	19,8	0,064	0,83	0,69	<0,001
	FiO ₂	0,44	0,14	1,68	0,54	0,006			
8-iso-PGF _{2α}	B_0			-20,7	14,0	0,15	0,71	0,50	<0,001
	FiO ₂	0,35	0,11	3,13	0,94	0,003			

34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50 %). Выбор уровней в данном случае обусловлен их безопасностью для пациента и наиболее частым применением в клинической практике. Соответственно количество пациентов определим по вышеуказанной формуле: $N = (1,5 \dots 2) \cdot ((1 + 1 \cdot (6 - 1) + 1 \cdot (11 - 1))) = 24 \dots 32$ человека.

Остальные факторы, которые по данным литературы [6] могут влиять на показатели КВВ, такие как рост, вес, функциональные параметры дыхательной системы, относятся к неуправляемым. Их значения можно измерить, но управлять ими нельзя. Такие факторы невозможно включить в построение плана активного эксперимента, но их влияние следует учитывать при составлении и оценке регрессионного уравнения [1].

Пациенты. В исследовании участвовали две группы больных, которым проводилось хирургическое вмешательство с применением ИВЛ (табл.1). В первую группу (группа 1) входили некурящие больные, которых оперировали по поводу острого аппендицита. При первичном осмотре у них была исключена легочная патология. Вторая группа (табл.1) – пациенты с заболеваниями легких и плевры, которым проводилась диагностическая видеоторакоскопия в хирургическом отделении НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ Республики Беларусь (группа 2). Длительность ИВЛ в первой и второй группах составила $56,6 \pm 11,4$ и $64,8 \pm 14,6$ мин соответственно. В обеих группах применялась одинаковая техника анестезии. ИВЛ проводилась с контролем по объему. Основными показателями адекватности ИВЛ являлось поддержание уровня насыщения гемоглобина кислородом не меньше 95% (пульсоксиметрия) и pCO_2 на выдохе в интервале 30-35 мм.рт.ст. (капнография). В обеих группах сбор КВВ производился за 15 мин до начала операции (первая проба) и через 6 ч после окончания операции (вторая проба). Сбор КВВ проводили на протяжении 15 мин.

Уравнения регрессии для оценки уровня маркеров КВВ после ИВЛ, полученные методом пошагового множественного линейного регрессионного анализа

	Группа 1	Группа 2
NO ₂ , мкмоль/л	$= 0,27 \cdot Vt - 0,47$	$= 0,43 \cdot Vt + 0,60 \cdot (NO_2 \text{ до ИВЛ}) - 1,29$
H ₂ O ₂ , мкмоль/л	$= 0,07 \cdot FiO_2 - 1,85$	$= 0,04 \cdot FiO_2 + 0,12 \cdot Vt$
pH	$= 8,37 - 0,05 \cdot FiO_2$	$= 7,21 - 0,10 \cdot FiO_2 + 0,41 \cdot (pH \text{ до ИВЛ})$
NH ₄ ⁺ , мкмоль/л	$= 270,5 - 2,98 \cdot FiO_2$	$= 172,6 - 4,89 \cdot FiO_2 + 0,69 \cdot (NH_4^+ \text{ до ИВЛ})$
LTB ₄ , пг/мл	$= 1,95 \cdot FiO_2 + 3,13 \cdot Vt - 64,1$	$= 1,68 \cdot FiO_2 + 1,49 \cdot (LTB_4 \text{ до ИВЛ})$
8-iso-PGF _{2α} , пг/мл	$= 1,97 \cdot FiO_2 - 44,2$	$= 1,73 \cdot FiO_2 - 20,7$

Таблица 4

Доверительные интервалы для маркеров КВВ в первой пробе пациентов группы 2

NO ₂ , мкмоль/л	H ₂ O ₂ , мкмоль/л	pH	NH ₄ ⁺ , мкмоль/л	LTB ₄ , пг/мл
1,92 – 2,18	0,77 – 0,91	6,40 – 6,82	196,0 – 146,0	18,45 – 26,81

Измерения. Измерение концентрации NO₂ проводилось методом, основанным на реакции Грисса. Определение H₂O₂ осуществлялось колориметрическим методом с тетрамилбензидином и пероксидазой хрена. Аммиак определяли с помощью реактива Несслера (тетрайодмеркурат(II) калия). Измерение pH проводили потенциометрическим методом (Иономер И-150, ЗИП, г.Гомель) с использованием микронасадки после деаэрации проб азотом. LTB₄ и 8-iso-PGF_{2α} в КВВ определяли при помощи ИФА-наборов (Cayman Chemical, USA).

Статистический анализ. Различия между группами выявляли с помощью U-теста Манна – Уитни. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение при уровне значимости $p < 0,05$. Зависимость между параметрами ИВЛ и маркерами в КВВ исследовалась методом линейного МРА с использованием программного приложения "Статистика 6.0" [3]. Помимо изучаемых нами параметров ИВЛ (FiO₂ и Vt), в качестве влияющих (независимых) факторов учитывался рост, вес, возраст, значения функциональных тестов легких. Вклад каждой независимой переменной в изменение маркеров КВВ оценивался по коэффициентам регрессии b , которые показывают, на сколько средних квадратичных отклонений ($\delta_{\text{зависим.}}$) изменяется маркер при увеличении независимой переменной на одно среднеквадратичное отклонение ($\delta_{\text{независим.}}$), если остальные независимые факторы, входящие в уравнение регрессии, считать неизменными. Проведенный МРА показал, что ряд β -коэффициентов для многих факторов является статистически недостоверным (их ошибка превышает их значения). Так, например, не обнаружено зависимости маркеров КВВ от значений роста, веса, возраста и функциональных параметров легких.

При построении уравнений регрессии применялись нестандартизированные коэффициенты B . Величина этого коэффициента показывает, насколько, в среднем, изменяется изучаемый показатель КВВ при увеличении влияющего фактора на единицу шкалы его измерения при фиксированных (постоянных) значениях других факторов, входящих в уравнение регрессии (т.е. оценивается «чистое» воздействие каждого фактора на маркер КВВ). Общий вид уравнения множественной линейной регрессии: $Y = B_0 + x_1 B_1 + \dots + x_n B_n$, где Y – изучаемый показатель КВВ, B_0 – свободный член, $x_1 - x_n$ – влияющие факторы, $B_1 - B_n$ – коэффициенты регрессии для факторов $x_1 - x_n$.

Информативность построенной модели оценивалась по коэффициенту множественной корреляции R и уровню R^2 . Величина R определяет степень тесноты связи определенного показателя КВВ со всем набором факторных признаков. Величина R^2 показывает, какая часть разброса значений оцениваемого маркера КВВ объясняется влиянием факторных признаков. Для устойчивости модели был выполнен ряд условий: факторные (влияющие) признаки были некоррелированы (отсутствие мультиколлинеарности). Они были точно замерены, и в их измерениях отсутствовала автокорреляция, т.е. значения признаков у одного пациента не зависели от значений признаков у других пациентов.

Результаты и обсуждение

Имелась статистически достоверная разница между уровнем NO₂, H₂O₂, NH₄⁺, LTB₄ и pH между группами, а также в каждой группе между первой и второй

пробой (табл.2). В первой пробе у 12,5% больных в группе 1 не удалось обнаружить H_2O_2 (предел чувствительности метода $\approx 0,1$ мкмоль/л), у 26% – 8-изопропан (предел чувствительности метода 6 пг/мл). LTB_4 в первой пробе не определялся у 33,3% больных группы 1 и у 23,2% группы 2. Различия в концентрации 8-iso-PGF_{2α} в первой пробе между группами были недостоверны (9,95±8,64 пг/мл против 13,23±12,27 пг/мл).

В таблице 3 суммированы все значимые результаты (указаны только влияющие факторы), полученные методом МРА для обеих групп пациентов. Была обнаружена сильная зависимость между изучаемыми маркерами КВВ и параметрами ИВЛ. Коэффициенты множественной регрессии R для различных маркеров КВВ варьировали от 0,64 до 0,88. Параметр R² изменялся от 0,45 до 0,78 – это значит, что от 45 до 78% изменений в маркерах КВВ объясняется влиянием изучаемых параметров ИВЛ и, соответственно, от 55 до 22% изменений обусловлено неустановленными факторами. Исключение составляют рН и аммоний у пациентов группы 1. Коэффициенты R и R² в моделях, построенных для этих маркеров, очень низкие. Это указывает на то, что изменения в уровне этих показателей КВВ, в основном (до 76%, p<0,006), зависят от неустановленных факторов. R и R² для рН и аммония практически одинаковы, помимо этого, между этими веществами обнаружена сильная корреляционная взаимосвязь (r = 0,71; p<0,05). Такое совместное изменение уровня рН и аммония в группе 1 свидетельствует в пользу общего механизма их регуляции. Этот механизм лишь частично и незначительно зависит от параметров ИВЛ.

Напротив, при исследовании рН и аммония в группе пациентов с легочной патологией (группа 2) эти маркеры показали высокие коэффициенты R и R², причем, наблюдалась выраженная зависимость обоих параметров от FiO₂ (v = - 0,76 для рН и - 0,56 для NH₄⁺) и менее выраженная от их первоначального уровня. Это наводит на мысль, что у пациентов с заболеваниями дыхательной системы образование аммиака и регуляция рН отличаются от таковых у пациентов без легочной патологии.

Влияние FiO₂ на маркеры КВВ. Известно, что гипероксия во время ИВЛ оказывает повреждающее действие на легочную ткань. Она вызывает окислительные и воспалительные реакции, которые приводят к формированию гиалиновых мембран, пролиферации и гиперплазии альвеолоцитов II типа, разрушению альвеолоцитов I типа, нейтрофильной инфильтрации [7]. В нашей работе обнаружена зависимость некоторых маркеров КВВ от FiO₂, причем влияние гипероксии¹ в группах различалось. Высокие стандартизированные коэффициенты в определялись для перекиси водорода и LTB₄ в группе 1, и причем статистически достоверные отличия между начальной и конечной концентрацией определялись при FiO₂ выше 42%. В группе 2 высокие β-коэффициенты обнаружены для H₂O₂, рН, NH₄⁺, LTB₄, однако уровни этих маркеров зависели от нескольких факторов. 8-изопропан показал себя единственным маркером, который зависел только от FiO₂ в обеих группах.

Влияние Vt на маркеры КВВ. Данные литературы свидетельствуют о том, что дыхательный объем (Vt) является основным механическим параметром, который способствует развитию ПЛВИВ [8, 9]. Уровень маркеров КВВ изменяется при различном Vt [5].

Мы обнаружили зависимость концентрации NO₂ от Vt как в группе 1, так и в группе 2. При этом во время использования низких значений Vt (6-7 мл/кг) в группе 1 уровень NO₂ после ИВЛ статистически не отличался от первоначального. Это также подтверждается и уравнением регрессии (табл.4). Рассчитанная по этому уравнению концентрация NO₂ входит в доверительные интервалы их значений, которые определялись до ИВЛ (1,67 – 2,16 мкмоль/л). Помимо этого в группе 1 обнаруживалась зависимость от Vt уровня LTB₄, а в группе 2 – H₂O₂.

Совместное влияние нескольких факторов. При МРА исследовании маркеров КВВ в группе 1 обнаружилось, что только уровень LTB₄ был связан более чем с одним влияющим фактором. В то же время, в группе 2 все маркеры за исключением 8-изопростана коррелировали с несколькими факторами: так уровень NO₂, рН, NH₄⁺, LTB₄ был связан с их первоначальной (до ИВЛ) концентрацией, значения H₂O₂ зависели как от FiO₂, так и от Vt. Взаимосвязь начальных (до ИВЛ) и конечных (после ИВЛ) концентраций ряда маркеров у таких больных наводит на мысль о том,

что изначально присутствующие функциональные и морфологические изменения в легких усиливают повреждающее действие ИВЛ. В пользу этого свидетельствует более сильный прирост средних значений всех маркеров после ИВЛ по сравнению с группой 1 (табл. 2). Поэтому даже стандартные параметры ИВЛ могут быть высокими для таких больных. Статистически значимые изменения в маркерах КВВ обнаруживались уже при FiO₂ больше 32% и при минимальном дыхательном объеме 6 мл/кг.

Возможности применения. Исследование маркеров КВВ во время ИВЛ может применяться как для мониторингования, так и прогнозирования развития ПЛВИВ. При этом, согласно полученным уравнениям (табл.4), у людей без патологии дыхательной системы нет взаимосвязи определяемых маркеров до и после ИВЛ. Значит, вряд ли можно использовать их исходные значения (до ИВЛ) для прогноза ПЛВИВ. Вместе с тем, мониторингование механического перерастяжения у таких пациентов может осуществляться путем измерения нитритов, т.к. в нашем исследовании они зависели только от Vt. Информативным маркером для мониторингования повреждающего действия FiO₂ у таких пациентов является H₂O₂. Исследование уровня LTB₄ дополняет информацию о развитии ПЛВИВ, т.к. зависит от обоих параметров.

У пациентов с заболеваниями дыхательной системы концентрация ряда маркеров зависит не только от параметров ИВЛ, но и от первоначального уровня. Такой вид множественной зависимости дает нам возможность прогнозировать повреждающее действие ИВЛ и подбирать адекватные схемы вентиляции. Информативным маркером прогнозирования и мониторингования механического перерастяжения может выступать NO₂ (R = 0, 88; R² = 0,78). Эффект FiO₂ на легкие отражается в совместном изменении уровня рН, NH₄⁺, LTB₄. При этом нужно учитывать, что прогнозирование возможно только в том случае, если первоначальный (до ИВЛ) уровень этих маркеров находится в рамках доверительного интервала 95% (табл.5). Иначе такие пациенты выпадают за рамки статистических критериев, которым соответствует группа 2 (группа пациентов с легочной патологией).

Выводы

1. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что уровень NO₂, H₂O₂, NH₄⁺, LTB₄, 8-iso-PGF_{2α} и рН изменяются после проведения ИВЛ. Параметры ИВЛ обуславливают до 78% изменчивости показателей КВВ. Наиболее выражена взаимосвязь с параметрами вентиляции у NO₂, H₂O₂, LTB₄, 8-iso-PGF_{2α}. Обнаруженные изменения метаболитов КВВ отражают развитие воспалительных и усиление окислительных процессов в дыхательной системе и могут использоваться в качестве маркеров ПЛВИВ. NO₂, H₂O₂ и 8-iso-PGF_{2α} следует применять у всех пациентов для мониторингования ПЛВИВ. У больных с легочной патологией по первоначальным значениям (до ИВЛ) концентрации NO₂, H₂O₂, NH₄⁺, LTB₄ и рН можно прогнозировать развитие ПЛВИВ.

2. Значимые изменения вышеназванных маркеров в КВВ у пациентов без дыхательной патологии возникают после ИВЛ, с режимами Vt > 8 мл/кг и FiO₂ > 42%. Этот же метод вентиляции у пациентов с заболеваниями легких вызывает изменение маркеров в КВВ при режимах Vt > 6 мл/кг и FiO₂ > 32%.

Литература

1. Лалач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. // Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – Киев, – 2000, "Морион".
2. Меньшиков В.В., Кадашева О.Г., Делекторская Л.Н., Пименова Л.М. Методика диагностической оценки клинических лабораторных исследований. //Лаб. Дело 1988 №6 С. 67-70
3. Реброва О.Ю. //Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ статистика. Москва, МедиаСфера, 2002
4. Frankand J, Matthey M. Science review: Mechanisms of ventilator-induced injury. // Critical Care 2003, 7:233-241.
5. Gessner C, Hammerschmidt S, Kuhn H et al. Exhaled Breath Condensate Nitrite and Its Relation to Tidal Volume in Acute Lung Injury. // Chest 2003; 124:1046 – 1052.
6. Kharitonov S, Barnes P. Exhaled Markers of Pulmonary Disease. // Crit. Care Med., 163 (7): 1693-1722
7. Nash G. N. Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation. //Engl. J. Med. 1967. N 276 P. 368 – 374.
8. Parker J, Hernandez L. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. //Crit Care Med 1993; 21:131-143.
9. Register SD, Downs JB, Stock MC, Kirby RR. Is 50% oxygen harmful? //Crit Care Med 1987; 15(6):598-601.

¹ – все значения FiO₂ превышали нормальную концентрацию кислорода в атмосферном воздухе (>21%).