МИКРОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Л. В. Герасимов, В. В. Мороз, А. А. Исакова

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

Microrheological Disorders in Critical Conditions

L. V. Gerasimov, V. V. Moroz, A. A. Isakova

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Обзор посвящён описанию роли изменения морфофункциональных свойств эритроцитов в патогенезе тяжёлой сочетанной травмы, сепсиса, острого респираторного дистресс-синдрома. Авторами приведены данные, касающиеся неспецифических механизмов обеспечения и поддержания транспорта кислорода на уровне микрососудов. Кроме того, в обзоре обобщены результаты исследований последних лет, посвящённых вкладу микрореологических нарушений в формирование органной дисфункции при сепсисе и других критических состояниях. Рассматриваются также вопросы возможностей коррекции микрореологических нарушений. **Ключевые слова:** критические состояния, деформируемость эритроцитов, агрегация эритроцитов, перфторан, инфузионная терапия.

The review describes the role of a change in the morphofunctional properties of red blood cells in the pathogenesis of severe concomitant injury, sepsis, and acute respiratory distress syndrome. The authors give data on the nonspecific mechanisms responsible for the provision and maintenance of oxygen transport at the microvascular level. Furthermore, the review summarizes the results of recent studies dealing with the contribution of microrheological disorders to the development of organ dysfunction in sepsis and other critical conditions. Whether microrheological disorders can be corrected is also considered. **Key words:** critical conditions, erythrocyte deformability, erythrocyte aggregation, perfloran, infusion therapy.

Изменение реологических свойств крови является важным фактором в патогенезе нарушений, возникающих у реанимационных больных. [1, 2]. Гемореологические нарушения способствуют развитию гипоксии, от выраженности и длительности которой зависит вероятность возникновения септических осложнений, полиорганной недостаточности и летальность [3, 4]. При этом в последние годы всё более пристальное внимание исследователей направлено на микрореологические нарушения, то есть изменения свойств клеток крови, в первую очередь, эритроцитов, поскольку именно они определяют текучесть крови на уровне микрососудов — в зоне, где осуществляется газообмен [5].

Основные работы, посвящённые микрореологическим нарушениям при различных патологических состояниях, были выполнены во второй половине прошлого века и связаны с именами L. Dintenfass, H. Schmid-Schonbein, T. Schiga, L. E. Gelin и др. Установлена роль микрореологических нарушений в патогенезе ишемической болезни сердца, гипертонии, тромбозов, метастазирования рака [6–15]. В последние десятилетия вырос интерес к изучению микрореологических нарушений при критических состояниях. Установлено существенное ухудшение морфо-функциональных характеристик эритроцитов при травме и сепсисе, показано, что выраженность этих нарушений тесно коррелирует с тяжестью течения и исходами критического состояния [16–19].

Как известно, к основным микрореологическим показателям относятся деформируемость и агрегируемость эритроцитов, соответственно, основными микрореологическими на-

рушениями являются снижение деформируемости и гиперагрегация красных клеток. Для патогенеза любого критического состояния наибольшее значение имеют следующие последствия микрореологических нарушений: 1) нарушение процесса переноса кислорода в ткани; 2) развитие гиперкоагуляции; 3) стимуляция системного воспалительного ответа. Всё это в конечном счёте приводит к формированию и прогрессированию органной дисфункции. Остановимся на перечисленных последствиях микрореологических расстройств подробнее. Как известно, нормальные эритроциты способны значительно деформироваться, не меняя при этом своего объёма и площади поверхности [20]. Эта особенность движения эритроцитов в потоке имеет чрезвычайно важное значение для поддержания процесса диффузии газов. Деформация эритроцита повышает гидродинамическое перемешивание его цитоплазмы. Это ведёт к усилению внутриклеточной конвекции кислорода, дезоксигемоглобинов, что также благоприятствует внутриэритроцитарной диффузии кислорода и является одним из механизмов внутриклеточного транспорта кислорода, обуславливающего высокий коэффициент переноса кислорода при относительно низком коэффициенте диффузии [21]. Показано, что при улучшении деформативных свойств красных клеток повышается перенос в ткани кислорода [22]. Напротив, при снижении деформируемости эритроцитов уменьшается скорость кислородной диффузии в капиллярах [23], что было продемонстрировано как на одиночных микрососудах с помощью спектрофотометрии и микроскопии [24], так и на органном и системном уровнях в ряде экспериментальных работ. В частности, в исследовании, выполненном в 1995 году на изолированных лёгких кролика, было показано, что введение препаратов, вызывающих повышение ригидности эритроцитов и образование стоматоцитов, приводило к уменьшению кислородной диффузии и росту лёгочного сосудистого сопротивления, введение же салицилата натрия, повышающего де-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Герасимов Лев Владимирович
Email: lev-gerasimov@ya.ru

формируемость эритроцитов, вызывало обратные эффекты [25]. В другом эксперименте снижение деформируемости приводило к уменьшению поступления кислорода в ткани и падению тканевого O_2 [26]. Следует отметить, что снижение доставки кислорода к тканям при ухудшении деформативных свойств эритроцитов обусловлено не только ухудшением диффузии в системе «эритроцит — капилляр», но и уменьшением количества функционирующих капилляров. Поскольку диаметр большинства капилляров человеческого организма меньше размеров статического эритроцита, прохождение этих клеток через капилляры определяется их способностью к деформации. «Жёсткие», ригидные эритроциты — сфероциты — не способны пройти через капилляр, и, следовательно, потеряны для газообмена. Роль деформируемости эритроцитов в оксигенации тканей хорошо иллюстрируется расчетами Н. Schmid-Schonbein [27]. У млекопитающих участок тканей размером $100 \cdot 100 \cdot 1000$ мкм имеет в среднем 16 капилляров диаметром 3,75 мкм, а у не млекопитающих, эритроциты которых практически не деформируемы, в таком же объёме ткани содержится один капилляр диаметром 15 мкм. За счет этих особенностей капилляризации тканей площадь активной диффузии у млекопитающих увеличивается в 4 раза, что в соответствии с уравнением Фика повышает диффузионное поступление кислорода в ткани в 16 раз в сравнении с таким же участком не млекопитающего. В уже упомянутой работе G. K. Driessen с соавт. сниженная деформируемость эритроцитов, судя по времени прохождения флуоресцентно меченных эритроцитов между функционально связанными артериолами и венолами и получаемой их дисперсии в сети микрососудов, ведет, с одной стороны, к компенсаторному рекрутированию капилляров, а с другой — к перераспределению эритроцитов внутри сосудистой сети в пользу сосудов большого диаметра (вероятно, шунтов), что отражает неблагоприятное влияние на физиологические механизмы, обеспечивающие адекватную доставку кислорода в ткани. В недавнем исследовании на животных с острой умеренной нормоволемической гемодилюцией было обнаружено уменьшение плотности функционирующих капилляров и уровня тканевого pO_2 в группе, где проводилась трансфузия «жестких» эритроцитов [28]. Необходимо отметить, что вклад эритроцитов в транспорт O_2 связан не только с его переносом, но и с непосредственным участием эритроцитов в регуляции сосудистого тонуса и объёмного кровотока. Наличие этого уникального механизма было впервые показано на сосудах лёгких кролика в работах R. S. Sprague с соавторами [29]. Было установлено, что механическая деформация эритроцитов в процессе их прохождения через микрососуды приводит к увеличению освобождения эритроцитом АТФ. Последняя взаимодействует с пуринэргическими рецепторами, расположенными в эндотелии, что стимулирует синтез вазоактивных релаксирующих факторов, включая оксид азота (NO). Расширение сосудов, с одной стороны, приводит к увеличению перфузии, а с другой — к снижению механического воздействия на эритроциты, и, по принципу обратной связи, — снижению продукции NO. Аналогичным образом осуществляется регуляция мышечного тонуса в мозговых сосудах [30]. Одновременно было показано, что, помимо деформации эритроцитов, факторами, запускающими освобождение АТФ, являются низкое напряжение O_2 в окружающей эритроцит среде и сдвиг pH в кислую сторону [31]. В физиологических условиях описанный механизм является способом регуляции соответствия кровотока метаболическим потребностям. В условиях критического состояния исходно сниженная деформативность эритроцитов затрудняет реализацию этого механизма, способствуя поддержанию патологической вазоконстрикции и прогрессированию гипоксии.

Данные о роли деформируемости эритроцитов в обеспечении кислородного транспорта подтверждаются и клиническими исследованиями. Сообщается о снижении кислородного транспорта на фоне ухудшения микрореологических показателей при шоке [32]. В работе Powell с соавт. было показано, что снижение

деформируемости эритроцитов у больных с травмой и сепсисом сопровождается снижением артерио-венозной разницы по кислороду и ростом сатурации смешанной венозной крови [33].

Немаловажное значение в переносе кислорода в ткани имеет и другой микрореологический показатель — агрегируемость эритроцитов. На примере одиночного микрососуда показано, что процесс освобождения кислорода из эритроцита и его диффузия в ткани зависит от степени агрегации красных клеток и протекает тем хуже, чем выраженнее агрегация эритроцитов, и наоборот [34]. Установлено также, что гиперагрегация сопровождается уменьшением плотности функционирующих капилляров и ростом сосудистого сопротивления [35]. На тканевом уровне воздействие патологической агрегации эритроцитов на кислородный баланс в зоне агрегации было экспериментально показано ещё L.-E. Gelin [36]. Работы Schmid-Schonbein Н. и Fuchs U. также демонстрировали прямое влияние агрегации эритроцитов на кислородный баланс и прямую зависимость величины кровотока от количества агрегатов в зоне микроциркуляции [37, 38].

Помимо этого, значение гиперагрегации как существенного фактора патогенеза любого критического состояния в небольшой степени связано с формированием нарушений свёртывающей системы. Ещё в 1950 г. Heimbecker и Bigelow, а затем McKay с соавт. в 1955 г. показали, что при шоке в капиллярах в силу стремительной потери плазмы происходит агрегация эритроцитов, которые образуют компактные массы (сладжи), закупоривающие просвет капилляров, и дают основу для возникновения тромбов. Ранее явление прижизненной агрегации эритроцитов в просвете микрососудов в сочетании с повышением вязкости и сепарацией крови было описано Knisely с соавт. (1945) при изучении тяжелого травматического шока [39]. Процесс внутрисосудистого свёртывания крови на основе агрегации тромбоцитов описал A. Robb в 1963 г. [40]. R. Hardway связал этот эффект с нарушениями коагуляции крови, наблюдавшимися обычно у больных в поздних стадиях недостаточности кровообращения [41]. Hardaway рассматривал сладжирование эритроцитов как профазу ДВС: гиперкоагуляционная тенденция действует ещё во время первой стадии шока, тонкие плёнки фибрина откладываются на поверхности эритроцитов, которые «задыхаются» и скапливаются в глобулярные массы, закупоривая мелкие сосуды. Проксимально и дистально от этих скоплений начинает развиваться ДВС, так как в центре «шариков» «задушенные» эритроциты гемолизируются с освобождением гемоглобина и эритроцитарного тромбопластина. Установлена зависимость между включением эритроцитарного тромбопластина в процесс гемокоагуляции и изменениями динамических свойств мембраны эритроцитов, находящихся на разных стадиях эритродиализа [42]. В связи с этим обсуждается вопрос о триггерной роли взаимодействия наружно расположенных комплексов мембраны эритроцита с активированными факторами плазмы крови в инициации прокоагулянтных свойств эритроцитов [43]. С помощью электронной микроскопии показано, что уже в первые 24 часа после невозмещённой массивной кровопотери развиваются выраженные структурные нарушения эритроцитов: анизо-, пойкилоцитоз, микроцитоз, внутриэритроцитарная вакуолизация, разрыв мембраны эритроцитов и строматоллиз при сниженной их кислотной резистентности [44]. Повреждение циркулирующих эритроцитов вызывает развитие внутрисосудистого гемолиза с высвобождением большого количества аденозиндифосфата, способного активировать свертывание крови и усиливать агрегацию тромбоцитов. В свою очередь, при развитии ДВС и активизации фибринолиза кровь заполняется высокомолекулярными продуктами фибринолиза, которые по мостиковому механизму индуцируют эритроцитарную агрегацию [45]. Так возникает связь между двумя патологическими процессами. Следствием процессов сладжирования и микротромбообразования является микроциркуляторный блок и увеличение артерио-венозного шунтирования [46]. В процессе ишемии в тканях создаются предпосылки для возникновения в последующем оксидантного

стресса. Во время реперфузии и реоксигенации образуется большое количество активированных форм кислорода. Считается, что эритроциты являются клетками, наиболее чувствительными к цитотоксическому действию активных форм кислорода, что ведет к увеличению содержания метгемоглобина, инициации процессов ПОЛ, а гемоглобин служит медиатором образования гидроксильного радикала [47]. Интенсивные процессы ПОЛ приводят к модификации мембранных липидов, следствием чего является уменьшение текучести мембраны, мембранного потенциала, увеличение проницаемости мембраны для различных ионов. При этом уменьшается или утрачивается способность эритроцитов к деформации, увеличивается агрегация при снижении их электрофоретической подвижности и суспензионной стабильности. Повреждение эритроцитов вследствие оксидантного стресса развивается не только при шоке, но и при тяжёлых инфекциях и сепсисе вследствие активной генерации супероксид-аниона и других активных форм кислорода [48, 49]. Морфологически при этом регистрируется накопление кренированных клеток: эхиноцитов, сфероцитов, стоматоцитов, которые имеют пониженную деформируемость. В свою очередь, повреждённые эритроциты провоцируют иммунный ответ и гиперпродукцию цитокинов. Показано, что опсонизация и фагоцитоз изменённых эритроцитов ингибирует оксидативный всплеск *in vitro* и *in vivo* [50–52]. Кроме того, установлено, что эритроциты способны связывать и транспортировать иммунные комплексы к тканевым макрофагам [53, 54]. Выяснилось, что взаимодействие между оксидативно повреждёнными эритроцитами и моноцитами стимулирует образование интерферона- γ , а также синтез TNF- α и интерлейкина-10 мононуклеарными фагоцитами [55, 56]. Второй путь стимуляции системной воспалительной реакции (СВР) связан с тем, что часть повреждённых эритроцитов при прохождении через сосуды микроциркуляторного русла при их окклюзии гемолизируются [57]. Высвобождающиеся при этом продукты гемолиза поддерживают вазоконстрикцию из-за связывания оксида азота [58] и также способствуют выработке провоспалительных факторов [59]. Учитывая тесную связь между микрореологическими свойствами эритроцитов и выраженностью воспалительной реакции, некоторые исследователи предлагают использовать деформируемость эритроцитов в качестве предиктора воспаления, и также как маркер для прогноза и мониторинга тяжести сепсиса [60, 61].

Резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что микрореологические нарушения, последствиями которых являются снижение транспорта O_2 , гиперкоагуляция и стимуляция СВР, действительно играют важную роль в патогенезе критических состояний и вносят существенный вклад в формирование и прогрессирование органной дисфункции. Это подтверждается рядом работ, демонстрирующих связь между снижением деформируемости и выраженностью острого респираторного дистресс-синдрома и других проявлений полиорганной недостаточности [62, 63].

В свете приведённых данных становится очевидной необходимость поиска возможностей целенаправленной коррекции микрореологических расстройств. Известно, что средствами инфузионной терапии далеко не всегда удаётся исправить микрореологические нарушения. Нельзя не вспомнить слова В. А. Неговского о том, что «...простое разбавление крови приводит к снижению кажущейся вязкости крови и предела текучести крови... но не улучшает микрореологические свойства эритроцитов» [64].

Действительно, относительно стабильные показатели структурной вязкости крови, связанные с гемодилюцией, сопровождаются латентными микрореологическими нарушениями — увеличением агрегационной активности эритроцитов, снижением их деформируемости, повышением вязкости плазмы [65]. Поэтому вторым направлением реокоррекции является использование препаратов, улучшающих микрореологические свойства крови. Среди инфузионных сред наиболее благоприятным действием на микрореологические характери-

стики обладает раствор альбумина. В первую очередь, реологический эффект альбумина связан с уменьшением агрегации эритроцитов. Альбумин обладает также защитным действием в отношении клеток крови, что обусловлено его способностью обратимо присоединяться к эритроцитам и восстанавливать трещины и разрывы мембраны [66]. Однако, вследствие повышенной проницаемости капилляров при развитии ацидоза, препараты альбумина могут проникать в интерстициальное пространство, что ведет к задержке в нем жидкости, в связи с чем его использование при критических состояниях ограничено [67]. Ряд авторов указывают на наличие альбуминоподобного действия у низкомолекулярных декстранов — в результате так называемого «силиконизирующего» эффекта — образования оболочки из декстрана на поверхности форменных элементов крови и эндотелия — благодаря чему они способны уменьшать вязкость крови и тормозить агрегацию эритроцитов в капиллярах [68]. В то же время, показано, что реополиглокин ухудшает показатели деформируемости эритроцитов [69]. Кроме того, в связи с отрицательным влиянием на гемостаз, декстраны уходят из клинической практики. Данные о влиянии растворов гидроксипропилированного крахмала (ГЭК) и препаратов модифицированного желатина на гемореологию достаточно «расплывчатые», а часто и противоречивы. Так, по некоторым данным [70] препараты ГЭК эффективно улучшают реологию и микроциркуляцию за счет снижения вязкости крови и агрегации эритроцитов. В то же время, в исследовании *in vitro* ГЭК 6% и, особенно, модифицированный желатин оказывали в целом негативное влияние на деформируемость эритроцитов [71]. И если желатин снижал агрегацию эритроцитов, что в условиях *in vivo* может компенсировать ухудшение деформируемости, то ГЭК повышал агрегацию. В то же время, в недавнем исследовании *in vitro* показано протекторное действие гелофузина в отношении эритроцитов (предотвращение механического гемолиза), аналогичное таковому у альбумина. При этом у гидроксипропилированного крахмала подобного действия не отмечалось [72]. По нашим собственным данным, полученным в сравнительном исследовании влияния различных коллоидных растворов на микрореологические показатели *in vitro*, наиболее выраженное дезагрегантное действие среди исследуемых растворов было обнаружено у 20% альбумина, реополиглокина и ГЭК 130/0,42. В то же время полиглокин, гелофузин и, особенно, ГЭК 450/0,7 способствовали усилению агрегации. Наиболее благоприятное влияние на деформируемость эритроцитов оказывали 20% альбумин, ГЭК 130/0,42 и ГЭК 200/0,5, тогда как декстраны ухудшали деформируемость, а ГЭК 450/0,7 и гелофузин существенно на неё не влияли [73].

В комплексной терапии гемореологических нарушений предлагается также использовать различные дезагреганты, в частности, пентоксифиллин и препараты, влияющие на деформируемость. Реопозитивный эффект, связанный с изменением ригидности эритроцитов, продемонстрирован для большого числа препаратов, список которых включает в себя в настоящее время более 50 наименований, однако их клиническая эффективность в рандомизированных исследованиях не доказана.

Нами также выполнена работа по изучению влияния на реологию крови перфторана — препарата с мембранопротекторными свойствами [74]. На больных с травмой и кровопотерей показано, что использование перфторана в дозе 4–10 мл/кг улучшает реологические свойства крови, в первую очередь, за счёт стабилизации микрореологических показателей — деформируемости и агрегируемости эритроцитов. При этом в контрольной группе, на фоне проведения традиционной инфузионной терапии, микрореологические показатели прогрессивно ухудшались. Одновременно с этим при оценке показателей, характеризующих эритродиализ (данные кислотных эритрограмм, свободный гемоглобин плазмы, гемолитическая активность сыворотки крови) было выявлено протекторное действие перфторана в отношении эритроцитов — предотвращение гемолиза. Положительное влияние перфторана на деформируемость и агрегацию было продемонстрировано и в ряде других

исследований у других категорий реанимационных больных [75–77]. В то же время, в нашей работе, в подгруппе крайне тяжёлых реанимационных больных этого эффекта оказывалось недостаточно, чтобы вернуть показатели деформируемости красных клеток в область нормальных значений. Это побуждает к поиску дополнительных возможностей для оптимизации реологической терапии и улучшения результатов лечения.

Заключение

Таким образом, проблема диагностики и коррекции микрореологических нарушений при критических состояниях представляется весьма актуальной. В рамках данной проблемы перспективным направлением является изучение возможности использования результатов микрореологических исследо-

ваний у больных для мониторинга тяжести состояния и прогноза течения, а также ранней диагностики осложнений, связанных с прогрессированием органной дисфункции. Во многом успех этого направления связан с совершенствованием методик реологических исследований и используемой для этого аппаратуры, что позволит выполнять реологические измерения в рутинной клинической практике. Вторым очевидным вектором исследовательской работы должна быть оптимизация терапии микрореологических нарушений. Это подразумевает как изучение широко используемых в лечении реанимационных больных препаратов (антибиотики, инфузионные среды, растворы для парентерального питания, обезболивающие и седативные препараты) с точки зрения их влияния на морфо-функциональное состояние эритроцитов, т. е. с позиций их реологической безопасности, так и поиск средств для целенаправленной реокоррекции.

Литература

1. Основы реаниматологии. Неговский В. А. (ред.). Ташкент, Медицина; 1977.
2. Неговский В. А., Гурвич А. М., Золотокрылина Е. С. Постреанимационная болезнь. 2-е изд., пер. доп. М., Медицина; 1987.
3. Рябов Г. А. Гипоксия критических состояний. М., Медицина; 1988.
4. Золотокрылина Е. С. Вопросы патогенеза и лечения полиорганной недостаточности у больных с тяжелой сочетанной травмой, массивной кровопотерей в раннем постреанимационном периоде. Анестезиология и реаниматология 1996; 1: 9–13.
5. Малышев В. Д., Плесков А. П. Гемореологические аспекты интенсивной терапии. Вест. интенс. терапии 1994; 1: 17–22.
6. Porro F., Curti L., Figini G. Hemoreological changes in 33 patients with instable angina pectoris: some prognostic observations. 7th Int. Congress Biorheology. J. Biorheology 1989; 26 (3): 576.
7. Neill W. A., Ritzmann L. W., Selden R. The pathophysiological basis of acute coronary insufficiency. Observations favoring the hypothesis of intermittent reversible coronary obstruction. Amer. Heart J. 1977; 94 (4): 439–444.
8. Люсов В. А., Парфенов А. С., Белоусов Ю. Б. и соавт. Механизм агрегации эритроцитов при ишемической болезни сердца. Проблемы гематологии и переливания крови 1979; 2: 7–12.
9. Люсов В. А., Савчук В. И., Белоусов Ю. Б. Роль изменений реологических свойств крови в патогенезе нарушений ритма и проводимости сердца. Кардиология 1979; 19 (7): 35–41.
10. Dintenfass L., Rosenberg M. C. Some observations on the viscosity of blood in various diseases. Effect of intravenous heparin. Angiologica 1967; 4 (2): 116–127.
11. Dintenfass L., Somer T. A hypothesis of plasma «atomosphere» around the red cells in patients with Waldenström's macroglobulinemia and multiple myeloma: A deduction from viscosity study. Microvasc. Res. 1976; 11 (3): 325–334.
12. Bicher H. I., Beemer A. M. Induction of ischemic myocardial damage by red blood cell aggregation (sludge) in the rabbit. J. Atheroscler. Res. 1967; 7 (4): 409–414.
13. Dormandy J. A., Barness A., Reid I. Abnormal red cell deformability in patients with peripheral ischaemia. Bibl. Anat. 1977; 16 (Pt 2): 247–248.
14. Roston S. Blood pressure and the cardiovascular system. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1962; 96 (4): 962–974.
15. Saniabadi A. R., Lan C. S., Bringes A. B. et al. Reduced erythrocyte deformability in patients with rheumatoid vasculitis: improved after in vitro treatment with dipyridamole. Brit. J. Haematol. 1991; 77 (Suppl 1): 63.
16. Baskurt O. K., Temiz A., Meiselman H. J. Red blood cell aggregation in experimental sepsis. Lab. Clin. Med. 1997; 130 (2): 183–190.
17. Bateman R. M., Jagger J. E., Sharpe M. D. et al. Erythrocyte deformability is a nitric oxide-mediated factor in decreased capillary density during sepsis. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2001; 280 (6): H2848–H2856.
18. Kayar E., Mat F., Meiselman H. J., Baskurt O. K. Red blood cell rheological alterations in a rat model of ischemia-reperfusion injury. Biorheology 2001; 38 (5–6): 405–414.
19. Zaets S. B., Berezina T. L., Morgan C. et al. Effect of trauma-hemorrhagic shock on red blood cell deformability and shape. Shock 2003; 19 (3): 268–273.
20. Каро К., Педли Т., Шпротер Р. и соавт. Механика кровообращения. М.: Мир; 1981.
21. Березовский В. А., Сушко Б. С. Профиль концентрации кислорода в клетке и некоторые спорные вопросы перемещения свободного кислорода в биологических объектах. Физиолог. журн. 1984; 30 (3): 345–353.
22. Nakache M., Caprani A., Dimicoli J. L. et al. Relationship between deformability of red blood cells and oxygen transfer: a modeled investigation. Clin. Hemoheol. 1983; 3 (2): 177–189.
23. George C., Thao Chan M., Weill D. et al. De la deformabilite erythrocytaire a l'oxygenation tissulaire. Med. actuelle 1983; 10 (3): 100–103.
24. Maeda N., Shiga T. Velocity of oxygen transfer and erythrocyte rheology. News Physiol. Sci. 1994; 9: 22–27.
25. Betticher D. C., Reinhart W. H., Geiser J. Effect of RBC shape and deformability on pulmonary O₂ diffusing capacity and resistance to flow in rabbit lungs. J. Appl. Physiol. 1995; 78 (3): 778–783.
26. Driessen G. K., Haest C. W., Heidtmann H. et al. Effect of reduced red cell deformability on flow velocity in capillaries of rat mesentery. Pflügers Arch. 1980; 388 (1): 75–78.
27. Schmid-Schonbein H. Blood rheology and oxygen transport to tissues. Adv. Physiol. Sci. 1982; 25: 279–289.
28. Cabrales P. Effects of erythrocyte flexibility on microvascular perfusion and oxygenation during acute anemia. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2007; 293 (2): H1206–H1215.
29. Sprague R. S., Ellsworth M. L., Stephenson A. H., Lonigro A. J. ATP the red blood cell link to NO and local control of the pulmonary circulation. Am. J. Physiol. 1996; 271 (6 Pt 2): H2717–H2722.
30. Dietrich H. H., Ellsworth M. L., Sprague R. S., Dacey R. G. Red blood cell regulation of microvascular tone through adenosine triphosphate. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2000; 278 (4): H1294–H1298.
31. Ellsworth M. L., Forrester T., Ellis C. G., Dietrich H. H. The erythrocyte as a regulator of vascular tone. Am. J. Physiol. 1995; 269 (6 Pt 2): H2155–H2161.
32. Gelin L. E., Border J. R. Trauma workshop report: shock-rheology and oxygen transport. J. Trauma 1970; 10 (11): 1078–1083.
33. Powell R. J., Machiedo G. W., Rush B. F. Decreased red blood cell deformability and impaired oxygen utilization during human sepsis. Amer. Surgeon 1993; 59 (1): 65–68.
34. Tateishi N., Suzuki Y., Cicha I., Maeda N. O₂ release from erythrocytes flowing in a narrow O₂-permeable tube effects of erythrocyte aggregation. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2001; 281 (1): H448–H456.
35. Vicaute E. Opposite effects of red blood cell aggregation on resistance to blood flow. J. Cardiovasc. Surg. 1995; 36 (4): 361–368.
36. Gelin L. E. Intravascular aggregation of blood cells and tissue metabolic defects. Adv. Exp. Med. Biol. 1973; 37: 647–656.
37. Schmid-Schonbein H., Beiger H., Gallasch G., Scharfner H. Pathological red cell aggregation (clump aggregation). Molecular and electrochemical factors. Bibl. Anat. 1977; 16 (Pt 2): 484–489.
38. Fuchs U., Bodendieck P. Postischämische Circulation disturbances. Z. Mikrosk. Anat. Forsch. 1975; 89 (1): 49–62.
39. Knisely M. H., Eliot T. S., Bloch E. H. Sludged blood in traumata shock. Arch. Surg. 1945; 51: 220.
40. Robb H. J., Jacobson L. F. Microvascular responses to trauma. J. Trauma 1963; 3: 407–420.
41. Hardaway R. M., McKay D. G. The Syndromes of disseminated intravascular coagulation. Rev. Surg. 1963; 20: 297–328.
42. Ашкинази И. Я. Эритроцит и внутреннее тромбопластинообразование. Л.: Медицина; 1977.
43. Lowe G. D., Forbes C. D. Blood rheology and thrombosis. Clin. Haematol. 1981; 10 (2): 343–367.
44. Бerezina T. L. Нарушения реологических свойств крови, поверхностной архитектоники и электрофоретической подвижности эритроцитов у больных с тяжелой травмой и кровопотерей. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1989.

45. Chien S., Usami S., Dellenback R.J., Gregersen M.J. Influence of fibrinogen and globulins on blood rheology at low shear rates: comparison among elephant, dog, and man. *Biorheology* 1970; 6 (6): 287.
46. Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В. Микроциркуляция. М.: Медицина; 1975.
47. Feola M., Simoni J., Tran R., Canizaro P. C. Mechanisms of toxicity of hemoglobin solutions. *Biomater. Artif. Cells Artif. Organs* 1988; 16 (1–3): 217–226.
48. Baskurt O. K., Meiselman H. J. Activated polymorphonuclear leukocytes affect red blood cell aggregability. *J. Leukoc. Biol.* 1998; 63 (1): 89–93.
49. Chiu D. T., Liu T. Z. Free radical and oxidative damage in human blood cells. *J. Biomed. Sci.* 1997; 4 (5): 256–259.
50. Commins L. M., Loegering D. J., Gudewicz P. W. Effect of phagocytosis of erythrocytes and erythrocyte ghosts on macrophage phagocytic function and hydrogen peroxide production. *Inflammation* 1990; 14 (6): 705–716.
51. Nielsen C. H., Svehag S. E., Marquart H. V., Leslie R. G. Interactions of opsonized immune complexes with whole blood cells: binding to erythrocytes restricts complex uptake by leucocyte populations. *Scand. J. Immunol.* 1994; 40 (2): 228–236.
52. Raley M. J., Lennartz M. R., Loegering D. J. A phagocytic challenge with IgG-coated erythrocytes depresses macrophage respiratory burst and phagocytic function by different mechanisms. *J. Leukoc. Biol.* 1999; 66 (5): 803–808.
53. Birmingham D. J., Hebert L. A. CR1 and CR1-like: the primate immune adherence receptors. *Immunol. Rev.* 2001; 180: 100–111.
54. Lindorfer M. A., Hahn C. S., Foley P. L., Taylor R. P. Heteropolymer-mediated clearance of immune complexes via erythrocyte CR1: mechanisms and applications. *Immunol. Rev.* 2001; 183: 10–24.
55. Liese A. M., Siddiqi M. Q., Siegel J. H. et al. Augmented TNF- α and IL-10 production by primed human monocytes following interaction with oxidatively modified autologous erythrocytes. *J. Leukoc. Biol.* 2001; 70 (2): 289–296.
56. Richard C. A., Wilcox B. D., Loegering D. J. IgG-coated erythrocytes augment LPS-stimulated TNF- α secretion, TNF- α mRNA levels, and TNF- α mRNA stability in macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 271 (1): 70–74.
57. Gros M., Vrhovec S., Brumen M. et al. Low pH induced shape changes and vesiculation of human erythrocytes. *Gen. Physiol. Biophys.* 1996; 15 (2): 145–163.
58. Buehler P. W., Alayash A. I. Toxicities of hemoglobin solutions: in search of *in-vitro* and *in-vivo* model systems. *Transfusion* 2004; 44 (10): 1516–1530.
59. Simoni J., Feola M., Tran R. et al. Biocompatibility of hemoglobin solutions. II. The inflammatory reaction of human monocytes and mouse peritoneal macrophages. *Artif. Organs* 1990; 14 (2): 98–109.
60. Langenfeld J. E., Livingston D. H., Machiedo G. W. Red cell deformability is an early indicator of infection. *Surgery* 1991; 110 (2): 398–403.
61. Moutzouri A. G., Skoutelis A. T., Gogos C. A. et al. Red blood cell deformability in patients with sepsis: a marker for prognosis and monitoring of severity. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2007; 36 (4): 291–299.
62. Machiedo G. W., Powell R. J., Rush B. F. et al. The incidence of decreased red blood cell deformability in sepsis and the association with oxygen free radical damage and multiple-system organ failure. *Arch. Surg.* 1989; 124 (12): 1386–1389.
63. Sloane P. J., Gee M. H., Gottlieb J. E. et al. A multicenter registry of patients with acute respiratory distress syndrome. Physiology and outcome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 146 (2): 419–426.
64. Неговский В. А. Очерки по реаниматологии. М.: Медицина; 1986.
65. Герасимов Л. В. Гемореологические нарушения и гемолиз у больных с тяжелой травмой и кровопотерей и их коррекция перфтораном. Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2005. 133.
66. Butler T., Bradley C. A., Owensby J. E. Plasma components protect erythrocytes against experimental haemolysis caused by mechanical trauma and hypoxia. *Int. J. Exp. Pathol.* 1992; 73 (1): 27–33.
67. Головин Г. В., Дуткевич И. Г., Шапкин А. Г. и соавт. Возможности коррекции реологических свойств крови в хирургии. *Вест. хирургии* 1986; 145 (8): 141–145.
68. Davidson J. A., Gelin L. E., Haglund E. Blood viscosity and red cell aggregation changes after hemodilution *in vivo* and *in vitro*. A comparison between different plasma substitutes. *Biorheology* 1980; 17 (1–2): 9–16.
69. Ройтман Е. В., Морозов Ю. А. Влияние объемных концентрации растворов, применяемых в трансфузионной терапии, на реологические свойства крови (экспериментальное исследование *in vitro*). *Гематология и трансфузиология* 2003; 48 (6): 22.
70. Treib J., Haass A. The rheological properties of hydroxyethyl starch. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1997; 122 (43): 1319–1322.
71. Ройтман Е. В., Морозов Ю. А. Гемореологические эффекты препарата «Гелофузин» (экспериментальное исследование *in vitro*). *Вестн. службы крови России* 2002; 2: 20–22.
72. Sumpelmann R., Schurholz T., Marx G., Zander R. Different plasma substitutes protect on erythrocytes exposed to mechanical stress. *Anaesthesia* 2000; 55 (10): 976–979.
73. Герасимов Л. В., Мороз В. В., Исакова А. А., Марченко Ю. В. Влияние различных коллоидных плазмозаменителей на микрореологические свойства крови. Сб. мат. XI Всеросс. Конгр. анестезиологов и реаниматологов. 2008. 511–512.
74. Мороз В. В., Молчанова Л. В., Герасимов Л. В. и соавт. Влияние перфторана на гемореологию и гемолиз у больных с тяжелой травмой и кровопотерей. *Общая реаниматология* 2006; II (1): 5–11.
75. Мороз В. В. Пути коррекции гипоксии при критических состояниях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1994.
76. Карпун Н. А., Мороз В. В., Михеев А. А. Профилактика нарушений транспорта кислорода при хирургической ревааскуляризации миокарда. *Бюлл. эксперимент. биол. и мед.* 2000; Прил. 2: 80–85.
77. Лазаренко Д. Ю., Ханевич М. Д., Софронов Г. А. и соавт. Влияние перфторана на микроциркуляцию и реологические свойства крови у больных с гастродуоденальными кровотечениями. Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. Сб. мат. XII межд. конф. Пушкино; 2003. 30–35.

Поступила 09.12.09