РЕАКЦИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ И АПОПТОЗ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ КАК МАРКЕР ТКАНЕВОЙ ИШЕМИИ ПРИ ОСТРОЙ МАССИВНОЙ КРОВОПОТЕРЕ

Н. В. Боровкова, В. В. Валетова, В. Х. Тимербаев,
М. Г. Казаков, О. В. Никитина, В. Б. Хватов

НИИ скорой помощи имени Н. В. Склифосовского, Москва

Leukocytic Response and Peripheral Venous Blood Lymphocyte Apoptosis as a Marker of Tissue Ischemia in Acute Massive Blood Loss

N. V. Borovkova, V. V. Valetova, V. Kh. Timerbayev,
M. G. Kazakov, O. V. Nikitina, V. B. Khvatov

N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department

Цель работы — оценить уровень апоптоза лимфоцитов периферической венозной крови и интраоперационной гипоксии у пострадавших с острой массивной кровопотерей. **Материалы исследования.** Обследовано 22 больных с открытой и закрытой травмой груди и живота, осложнившейся острой массивной кровопотерей. Все пациенты оперированы в экстренном порядке для остановки кровотечения. Тканевый метаболизм оценивали по газам и по показателям кислотно-основного состояния, уровню лактата, гликемии, содержанию калия и натрия в плазме крови. Исследование апоптоза мононуклеаров и подсчет погибших лейкоцитов крови проводили с помощью проточной цитометрии. **Результаты.** До начала операции у пострадавших отмечали венозную гипоксемию, гиперлактатемию и гипергликемию, умеренный лейкоцитоз, повышенное количество погибших лейкоцитов. Также было повышено содержание лимфоцитов, вступающих в процесс апоптотической гибели. Выявлена значимая зависимость содержания моноцитов от показателей гипоксии. На момент окончания операции показатели кислородного баланса стабилизировались и оказывали влияние на количество лейкоцитов, относительное содержание гранулоцитов, относительное и абсолютное количество погибших и поврежденных лейкоцитов, концентрацию лимфоцитов на ранних стадиях апоптоза в венозной крови пострадавших, что подтверждалось нелинейными регрессионными моделями. **Заключение.** Показатели апоптоза иммунокомпетентных клеток и содержание погибших лейкоцитов венозной крови наравне с уровнем лактата и параметрами венозной гипоксемии отражают степень тканевой гипоксии и могут быть использованы в качестве специфических маркеров. **Ключевые слова:** острая массивная кровопотеря, гипоксемия, апоптоз лимфоцитов, погибшие лейкоциты.

Objective: to estimate the level of peripheral venous blood lymphocyte apoptosis and intraoperative hypoxia in victims with acute massive blood loss. **Subjects and methods.** Twenty-two patients with open and close chest and abdominal traumas complicated by acute massive blood loss were examined. All the patients were emergently operated on to stop bleeding. Tissue metabolism was evaluated from gases, acid-base parameters, and plasma lactate, glucose, potassium, and sodium levels. Apoptosis of mononuclear cells was studied and dead leukocytes were counted using flow cytometry. **Results.** Preoperatively, the victims were found to have venous hypoxemia, hyperlactatemia, hyperglycemia, moderate leukocytosis, and higher dead leukocyte counts. There were also raised counts of lymphocytes coming into the process of apoptosis. A significant relationship was found between monocyte counts and hypoxia values. At the end of surgery, oxygen balance values became stable and exerted an effect on the count of leukocytes, the relative level of granulocytes, the relative and absolute counts of dead and damaged leukocytes, and the concentration of lymphocytes in the victims' venous blood during the early stages of apoptosis, as evidenced by nonlinear regression models. **Conclusion.** The indicators of immunocompetent cell apoptosis and the count of venous blood dead leukocytes along with lactate levels and venous hypoxemia parameters reflect the degree of tissue hypoxia and may be used as specific markers. **Key words:** acute massive blood loss; hypoxemia, lymphocyte apoptosis, dead leukocytes.

Интенсивная терапия любого критического состояния направлена на адекватное обеспечение тканей кислородом и предотвращение тканевой ишемии. В

экстренной медицине большое значение придается маркерам тканевой ишемии — лактату, пирувату, уровню оксигенации смешанной венозной крови и гликемии [1, 2]. Недостаточный транспорт кислорода, особенно на фоне высоких метаболических потребностей, быстро истощает энергетические системы клетки и запускает механизмы ее гибели [3–5]. Традиционно выделяют две формы клеточной гибели: некроз и апоптоз

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Боровкова Наталья Валерьевна
E-mail: borovkovanv@yandex.ru

[6]. Гипоксия является пусковым фактором развития как апоптоза, так и некроза клеток [6–10]. В этой связи обоснованным является исследование в динамике клеточной гибели у больных на фоне массивной острой кровопотери.

Цель работы — оценить реакцию лейкоцитов периферической венозной крови на интраоперационную гипоксию у пострадавших с острой массивной кровопотерей.

Материал и методы

Обследовано 22 больных (17 мужчин, 5 женщин) с открытой и закрытой травмой груди и живота, осложнившейся острой массивной кровопотерей на догоспитальном этапе (средний возраст $36 \pm 3,8$ лет, суммарная кровопотеря 2797 ± 238 мл на больного, тяжесть травмы $34 \pm 0,7$ баллов по шкале ISS).

Все пациенты оперированы в экстренном порядке для остановки кровотечения. Анестезия была стандартной (кетамин, фентанил, нимбекс в рекомендованных дозировках), всем больным проводили ИВЛ с высокими фракциями кислорода ($0,8–1,0$). Интраоперационная инфузионно-трансфузионная терапия включала коллоидные и кристаллоидные среды, свежзамороженную плазму, донорские эритроциты и клеточный компонент аутокрови, получаемый с помощью интраоперационной аппаратной реинфузии на непрерывной аутотрансфузионной системе CATS (Fresenius).

Тканевой метаболизм во время операции в динамике оценивали по газам и по показателям кислотно-основного состояния артериальной и смешанной венозной крови, уровню лактата, гликемии, содержанию калия и натрия в плазме крови.

Исследование апоптоза лимфоцитов и подсчет погибших лейкоцитов крови проводили с помощью проточной цитометрии [11–13]. Количество лимфоцитов, готовых к апоптозу, оценивали по экспрессии Fas-рецептора с помощью моноклональных антител CD95 и выражали в процентах по отношению к общей популяции лимфоцитов. Относительное количество лимфоцитов венозной крови, вступивших в апоптоз, определяли с помощью Annexin V. Одновременное окрашивание клеток витальным ДНК-специфичным красителем 7-амино-актиномицина D (7AAD) позволяло дифференцировать клетки на ранних стадиях апоптоза (Annexin V+/7AAD-, ранний апоптоз) от уже погибших клеток (Annexin V+/7AAD+, поздний

апоптоз). Определение числа погибших лейкоцитов периферической крови осуществляли с помощью витального красителя 7AAD и моноклональных антител CD45 и выражали в количестве клеток в литре. Обследование проводили при поступлении в операционную, непосредственно после хирургической остановки кровотечения и в конце операции.

Для определения значений физиологической нормы обследовано 40 первичных доноров крови в возрасте от 20 до 45 лет.

Статистическую обработку материала проводили с помощью статистического пакета IBM SPSS Statistics 19 (IBM Inc., USA). Определяли средние величины (M), медиану (Me), среднее квадратичное отклонение (σ), стандартную ошибку средней величины (m) анализируемых параметров. Данные представлены в виде $M \pm m$. Связь между переменными определяли с помощью коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Чтобы выявить виды связей между переменными и описать их, мы дополнительно построили модели регрессии. С целью возможной оценки зависимостей между переменными применили процедуру «Подгонка кривых», отобрали статистически значимые уравнения регрессии и оценили адекватность модели по коэффициенту детерминации (R^2), отражающему долю изменений зависимой переменной от предикторов. Данные считали статистически значимыми при уровне вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При поступлении у всех пациентов регистрировали убедительные гемодинамические признаки гиповолемии — синусовую тахикардию (ЧСС $110 \pm 3,9$ ударов в мин.), артериальную гипотензию (среднее АД $60 \pm 4,8$ мм рт. ст.), низкое центральное венозное давление (ЦВД $0,4 \pm 0,2$ мм рт. ст.). При поступлении гемоглобин был снижен до $83,0 \pm 5,7$ г/л, гематокрит до $25,5 \pm 1,6\%$ (таблица). У половины пострадавших в этот период транспорт кислорода не соответствовал тканевому потреблению, что проявлялось венозной гипоксемией (таблица). Вследствие дисбаланса кислородного обмена накапливались кислые продукты метаболизма, что приводило к метаболическому ацидозу и гиперлактатемии (таблица). У 20 (90,9%) больных уровень лактата превышал значения физиологической нормы и составлял $5,68 \pm 0,95$ ммоль/л.

Динамика лабораторных показателей на этапах наблюдения ($M \pm s$, $n=22$)

Показатель, ед. измерения	Значения показателей на этапах исследования			
	норма	поступление в операционную	конец операции	значение вероятности p
pH смешанной венозной крови	$7,37 \pm 0,025$	$7,243 \pm 0,022$	$7,346 \pm 0,028$	0,005
pO ₂ , мм рт. ст.	$39 \pm 1,5$	$38,6 \pm 4,2$	$44,8 \pm 4,3$	0,423
SvO ₂ , %	$72 \pm 2,5$	$60,1 \pm 7,9$	$78,2 \pm 4,6$	0,091
BE смешанной венозной крови, ммоль/л	$0 \pm 1,3$	$-7,23 \pm 1,53$	$-1,07 \pm 1,36$	0,008
Лактат, ммоль/л	$1,1 \pm 0,25$	$4,22 \pm 0,86$	$5,36 \pm 0,93$	0,124
Гликемия, ммоль/л	$5,0 \pm 0,6$	$11,5 \pm 1,43$	$11,5 \pm 1,58$	0,814
Гемоглобин, г/л	$137,3 \pm 3,4$	$83 \pm 5,7$	$88 \pm 4,9$	0,601
Гематокрит, %	$40,7 \pm 0,9$	$25,5 \pm 1,6$	$25,1 \pm 1,5$	0,243
Лейкоциты, 10^9 /л	$6,4 \pm 0,3$	$10,851 \pm 1,128$	$13,765 \pm 1,530$	0,098
Гранулоциты, %	$59,1 \pm 1,7$	$72 \pm 3,7$	$83 \pm 3,0$	0,066
Лимфоциты, %	$27,1 \pm 2,4$	$19,7 \pm 2,59$	$11,4 \pm 1,97$	0,03
Моноциты, %	$6,0 \pm 0,4$	$5,1 \pm 0,75$	$4,5 \pm 0,79$	0,515
Погибшие клетки, абсолютное значение (10^9 /л)	$0,041 \pm 0,006$	$0,963 \pm 0,452$	$0,246 \pm 0,056$	0,140
Погибшие клетки, %	$0,71 \pm 0,06$	$8,88 \pm 4,15$	$2,61 \pm 0,88$	0,078
Ранний апоптоз лимфоцитов, %	$2,02 \pm 0,15$	$6,75 \pm 0,95$	$8,1 \pm 1,88$	0,638
Поздний апоптоз лимфоцитов, %	$0,08 \pm 0,02$	$0,40 \pm 0,08$	$0,43 \pm 0,09$	0,533
CD95+ лимфоциты, %	$41,7 \pm 1,8$	$60,8 \pm 4,47$	$56,4 \pm 5,04$	0,583

Кислородный долг и недостаток энергопродукции при стрессе всегда активируют глюконеогенез, что проявляется гипергликемией. У обследованных больных при поступлении уровень гликемии колебался от 5,5 до 21,5 ммоль/л, составляя $11,5 \pm 1,43$ ммоль/л (таблица).

Таким образом, у большинства обследованных пациентов еще до начала операции имелась так называемая «триада гипоксии тканей», включающая венозную гипоксемию, гиперлактатемию и гипергликемию.

Уже при поступлении в операционную у пострадавших регистрировали умеренный лейкоцитоз $10,8 \pm 1,1 \times 10^9$ /л и изменение формулы крови (моноциты $5,1 \pm 0,8\%$, гранулоциты $72 \pm 3,7\%$, лимфоциты $20 \pm 2,6\%$). В периферической крови определялось повышенное количество погибших лейкоцитов. Так, в венозной крови пострадавших при поступлении абсолютное содержание погибших клеток (DC) составило $0,963 \pm 0,452 \times 10^9$ /л при норме $0,041 \pm 0,006 \times 10^9$ /л, относительное содержание мертвых клеток (DC%) $8,9 \pm 4,15\%$ при норме $0,71 \pm 0,06\%$. При поступлении не выявлена статистически значимая зависимость между количеством лейкоцитов в периферической крови и показателями pvO_2 , SvO_2 , уровнем лактата, гликемией. Также мы не отметили значимых связей с такими показателями, как Hb, Ht. Таким образом, повышенное содержание лейкоцитов при поступлении в операционную обусловлено не столько гипоксией и/или анемией на момент поступления, а является проявлением общей реакции организма на стресс.

В то же время отмечена значимая зависимость содержания моноцитов от показателей гипоксии. Снижение показателей SvO_2 и pvO_2 сопровождалось повышением относительного количества моноцитов венозной крови. Сила связи между относительным содержанием моноцитов и уровнем SvO_2 при поступлении была достаточно высокой, коэффициент корреляции Спирмена $\rho = -0,833$ ($p = 0,01$). Также достаточно отрицательные связи существовали между относительным содержанием моноцитов и уровнем pvO_2 ($\rho = -0,755$; $p = 0,007$). Более точно отрицательная связь между уровнем моноцитов и SvO_2 и pvO_2 описывают статистически значимые нелинейные регрессии:

$$\text{Моноциты}_{\text{поступление}}, \% = 12,026 \times \exp\{-0,026 \times pvO_{2\text{поступление}} (\text{мм рт. ст.})\} \\ R^2 = 0,507; p = 0,011$$

и

$$\text{Моноциты}_{\text{поступление}}, \% = 20,649 + -3,919 \times \ln SvO_{2\text{поступление}} (\%) \\ R^2 = 0,704; p = 0,009$$

Также выявлена прямая взаимосвязь между относительным количеством моноцитов и уровнем лактата при поступлении — $\rho = 0,606$ ($p = 0,048$). Отмечено влияние уровня лактата (Lac) при поступлении на относительное содержание гранулоцитов в венозной крови, что подтверждалось экспоненциальной регрессионной моделью:

$$\text{Гранулоциты}_{\text{поступление}}, \% = 91,246 \times \exp\{-0,073 \times Lac_{\text{поступление}} (\text{ммоль/л})\} \\ R^2 = 0,404; p = 0,018$$

При поступлении относительное содержание лимфоцитов в венозной крови у 13 (59%) из 22 пострадавших сохранялось в пределах физиологической нормы, но у 9 пациентов уже в этот период отмечено развитие лимфопении. Наряду с этим, повышалась концентрация CD95+ лимфоцитов, экспрессирующих на поверхности Fas-рецептор. Она составила $60,8 \pm 4,47\%$ при норме $41,7 \pm 1,8\%$. Также было повышено содержание лимфоцитов, вступающих в процесс апоптотической гибели (ранний апоптоз, РА), которое достигало $6,75 \pm 0,95\%$ при норме $2,02 \pm 0,15\%$. Среднее содержание уже погибших в результате позднего апоптоза лимфоцитов (поздний апоптоз, ПА) превышало допустимые значения и было равно $0,40 \pm 0,08\%$. При низких концентрациях гемоглобина усиливается процесс апоптотической гибели лимфоцитов у пострадавших с массивной острой кровопотерей, что подтверждается кубической регрессией:

$$PA_{\text{поступление}}, \% = -113,341 + 4,605 \times Hb_{\text{поступление}} - 0,055 \times Hb_{\text{поступление}}^2 + 2,05 \times 10^{-4} \times Hb_{\text{поступление}}^3 \\ R^2 = 0,510; p = 0,022$$

Своевременная хирургическая остановка кровотечения и адекватное интраоперационное восполнение гиповолемии способствовали стабилизации гемодинамики у большинства больных: ЧСС $82 \pm 4,7$ ударов в мин. ($p < 0,001$, по сравнению с предыдущим этапом), среднее АД $81 \pm 2,9$ мм рт. ст. ($p = 0,001$, по сравнению с предыдущим этапом), ЦВД $4,6 \pm 0,46$ мм рт. ст. ($p = 0,005$, по сравнению с предыдущим этапом).

После гемотрансфузии показатели красной крови изменились незначимо — Hb был равен $88,0 \pm 4,9$ г/л ($p = 0,601$, по сравнению с исходными данными), Ht $25,1 \pm 1,5\%$ ($p = 0,243$). Значения pvO_2 и SvO_2 соответствовали норме (таблица). В целом, проведенное лечение позволило стабилизировать показатели кислородного баланса (pvO_2 , SvO_2). В конце операции у пострадавших сохранялась гипергликемия $11,5 \pm 1,6$ ммоль/л. Также после завершения хирургического вмешательства регистрировали гиперлактатемию $5,36 \pm 0,93$ ммоль/л.

После операции в венозной крови сохранялся лейкоцитоз $13,8 \pm 1,5 \times 10^9$ /л с изменением формулы (моноциты $4,5 \pm 0,8\%$, гранулоциты $83 \pm 3,0\%$, лимфоциты $11 \pm 1,9\%$). Отмечалась тенденция к снижению абсолютного и относительного содержания поврежденных клеток (различия с исходными данными статистически незначимы). При статистическом анализе выявлено, что снижение SvO_2 в конце операции стимулировало выброс гранулоцитов, и повышало относительное и абсолютное количество погибших и поврежденных лейкоцитов в венозной крови пострадавших, что подтверждалось нелинейными регрессионными моделями:

$$\text{Гранулоциты}_{\text{конец операции}}, \% = -947,401 + 24,871 \times SvO_{2\text{конец операции}} - 0,149 \times SvO_{2\text{конец операции}}^2 \\ R^2 = 0,976; p = 0,0024$$

и

$$DC_{\text{конец операции}} = 24633,345 - 633,43 \times SvO_{2\text{конец операции}} + 4,051 \times SvO_{2\text{конец операции}}^2 \\ R^2 = 0,830; p = 0,0012$$

Абсолютное содержание погибших клеток у пострадавших зависело также от показателей красной крови, определенных после завершения гемотрансфузии в конце операции:

$$\begin{aligned} DC_{\text{конец операции}} &= -2022,974 + 359,693 \times \\ Ht_{\text{конец операции}} &- 17,6 \times Ht_{\text{конец операции}} + \\ &0,269 \times Ht_{\text{конец операции}} \\ R^2 &= 0,794; p = 0,001 \end{aligned}$$

Относительное содержание погибших клеток (DC%) в конце операции также нелинейно зависело от финального уровня Ht (R-квадрат 0,674, $p=0,003$).

Учитывая вероятность отсроченных реакций, проведен анализ зависимостей и регрессий между характеристиками лейкоцитарной системы в конце операции и исходными показателями кислородного баланса. Выявлены прямые корреляционные связи между абсолютным количеством погибших лейкоцитов в конце операции и исходными показателями pVO_2 ($\rho=0,671$, $p=0,017$), между относительным содержанием погибших клеток в конце операции и исходным SvO_2 ($\rho=0,862$, $p=0,003$). Эта реакция клеток белой крови в том числе, может быть обусловлена нарастанием артериовенозного шунтирования у ряда пострадавших и прогрессированием тканевой ишемии. Значимость SvO_2 в начале операции как предиктора гибели клеток в конце операции описывает регрессионная модель:

$$\begin{aligned} DC\%_{\text{конец операции}} &= 5,693 - 0,005 \times \\ SvO_{2\text{конец операции}} &+ \\ 5,91 \times 10^{-5} \times SvO_{2\text{конец операции}} & \\ R^2 &= 0,817; p = 0,006 \end{aligned}$$

На фоне относительной лимфопении, развившейся у всех пациентов к моменту окончания хирургического лечения, содержание CD95+ лимфоцитов сохранялось умеренно повышенным — $56,4 \pm 5,0\%$ ($p=0,583$, по сравнению с исходным уровнем). Также сохранялось увеличенным содержание лимфоцитов, вступающих в процесс апоптотической гибели и уже погибших $8,1 \pm 1,8\%$ (РА) и $0,43 \pm 0,09\%$ (ПА), соответственно. Зависимость реакции клеток иммунной системы от показателей кислородного баланса на этом этапе исследования подтверждали значимая корреляция между РА и уровнем pVO_2 в конце операции ($\rho=0,936$, $p<0,0001$) и регрессионные зависимости:

$$\begin{aligned} RA_{\text{конец операции}} &= \\ 149,632 - 4,293 \times SvO_{2\text{конец операции}} &+ \\ 0,031 \times SvO_{2\text{конец операции}} & \\ R^2 &= 0,784; p = 0,022 \end{aligned}$$

Литература

- Остапенко Д.А., Власенко А.В., Рылова А.В. Кислородный баланс у больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (2): 59–63.
- Токмакова Т.О., Пермякова С.Ю., Киселева А.В., Шукевич Д.Л., Григорьев Е.В. Мониторинг микроциркуляции в критических состояниях: возможности и ограничения. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (2): 74–78.
- Герасимов Л.В., Карпун Н.А., Пирожкова О.С. Избранные вопросы патогенеза и интенсивного лечения тяжелой сочетанной травмы. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 111–117.
- Weber S.U., Schewe J.C., Putensen C., Stüber F., Schröder S. Apoptose als pathomechanismus in der sepsis. *Anaesthesist*. 2004; 53 (1): 59–65.

и

$$\begin{aligned} PA_{\text{конец операции}} &= \\ -9,461 + 15,791 \times Lac_{\text{поступление}} &- \\ 4,388 \times Lac_{\text{поступление}}^2 + 0,321 \times Lac_{\text{поступление}}^3 & \\ R^2 &= 0,633; p = 0,037 \end{aligned}$$

Таким образом, тканевая гипоксия, сформировавшаяся к моменту поступления пострадавших в операционную, оказывала действие на костный мозг, что приводило к активизации гранулоцитарного и моноцитарного ростков с образованием нейтрофилов и моноцитов. Известно, что моноциты в течение часа реагируют на стрессовое воздействия и быстро поступают в кровеносное русло [6]. Поэтому уже к началу хирургического лечения у обследованных пострадавших отмечали сильную корреляционную связь между маркерами тканевой ишемии и содержанием моноцитов венозной крови. Динамика уровня поврежденных и погибших лейкоцитов была связана с показателями кислородного баланса и не позволяла исключить влияние нарастающей тканевой гипоксии и увеличивающегося артериовенозного шунта у ряда пострадавших. Показатели артериовенозного шунтирования непосредственно не исследовались, так как наличие такой зависимости не предполагалось. Лимфоциты реализуют свои функции с большими временными затратами. Гипоксия является одним из пусковых факторов апоптотической гибели лимфоцитов [4, 6], этот факт подтвердился статистически значимым влиянием уровня SvO_2 и лактата при поступлении на концентрацию в периферической крови лимфоцитов, в том числе, вступающих в процесс апоптотической гибели, у пострадавших после окончания операции. При этом линейных зависимостей выявить не удалось, что мы связываем с наличием физиологической реакции лимфоцитов на стресс и гипоксию.

Заключение

Увеличение концентрации лимфоцитов венозной крови на ранних стадиях апоптоза у пострадавших во время хирургического гемостаза является физиологической реакцией на травматический шок, кровопотерю и гипоксию. Показатели апоптоза иммунокомпетентных клеток и содержание погибших лейкоцитов венозной крови наравне с уровнем лактата и параметрами венозной гипоксемии отражают степень гипоксии тканей и могут быть использованы в качестве специфических маркеров.

- Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Karl I.E. Role of apoptotic cell death in sepsis. *Scand. J. Infect. Dis.* 2003; 35 (9): 585–592.
- Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина; 1999: 608.
- Аруин Л.И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения. *Клин. медицина*. 2000; 78 (1): 5–10.
- Борисов Д.Б., Юдин С.В., Крылов О.В., Марков Б.Б., Истомина Н.А. Снижение периоперационной кровопотери при эндопротезировании крупных суставов. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (4): 34–37.
- Мороз В.В., Черныш А.М., Козлова Е.К., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Федорова М.С., Кирсанова А.К., Новодержкина И.С. Нарушения nanoструктуры мембран эритроцитов при острой кровопотере и их коррекция перфторуглеродной эмульсией. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (2): 5–9.

10. Герасимов Л.В., Саморуков В.Ю., Мороз В.В., Иванова Г.П. Применение эритропоэтина у больных с травмой и кровопотерей. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (5): 11–18.
11. Голубев А.М., Москалева Е.Ю., Северин С.Е., Веснянко Т.П., Кузовлев А.Н., Алкадарский А.С., Порошенко Г.Г. Апоптоз при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2006; 2 (5–6): 184–190.
12. Александрова И.В., Рей С.И., Хватов В.Б., Боровкова Н.В., Ильинский М.Е., Абакумов М.М. Уровень погибших лейкоцитов крови при сепсисе и значение их элиминации методами экстракорпоральной гемокоррекции. *Анестезиология и реаниматология*. 2008; 6: 57–60.
13. Боровкова Н.В., Хватов В.Б., Александрова И.В., Рей С.И., Ильинский М.Е., Абакумов М.М. Апоптоз мононуклеаров и содержание погибших лейкоцитов в венозной крови больных с сепсисом. *Вестник РАМН*. 2009; 8: 33–36.

References

1. Ostapchenko D.A., Vlasenko A.V., Rylova A.V. Kislorodnyi balans u bolnykh s sepsisom i poliorgannoi nedostatochnostyu. [Oxygen balance in patients with sepsis and multiple organ dysfunction]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007; 3 (2): 59–63. [In Russ.]
2. Tokmakova T.O., Permyakova S.Yu., Kiseleva A.V., Shukevich D.L., Grigoryev E.V. Monitoring mikrotsirkulyatsii v kriticheskikh sostoyaniyakh: vozmozhnosti i ogranicheniya. [Monitoring the microcirculation in critical conditions: Possibilities and limitations]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (2): 74–78. [In Russ.]
3. Gerasimov L.V., Karpun N.A., Pirozhkova O.S. Izbrannye voprosy patogeneza i intensivnogo lecheniya tyazheloi sochetannoi travmy. [Selected issues of the pathogenesis and intensive treatment of severe concomitant injury]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 111–117. [In Russ.]
4. Weber S.U., Schewe J.C., Putensen C., Stüber F., Schröder S. Apoptose als pathomechanismus in der sepsis. *Anaesthesist*. 2004; 53 (1): 59–65.
5. Hotchkiss R.S., Tinsley K.W., Karl I.E. Role of apoptotic cell death in sepsis. *Scand. J. Infect. Dis.* 2003; 35 (9): 585–592.
6. Yarin A.A. Osnovy immunologii. [Fundamentals of immunology]. Moscow: Meditsina Publishers; 1999: 608. [In Russ.]
7. Апуин Л.И. Апоптоз при патологических процессах в органах пищеварения. [Apoptosis during pathological processes in the digestive organs]. *Klinicheskaya Meditsina*. 2000; 78 (1): 5–10. [In Russ.]
8. Borisov D.B., Yudin S.V., Krylov O.V., Markov B.B., Istomina N.A. Snizhenie perioperatsionnoi krvopoteri pri endoprotezirovanii krupnykh sustavov. [Reduction of perioperative blood loss during large joint replacement]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (4): 34–37. [In Russ.]
9. Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Fedorova M.S., Kirsanova A.K., Novoderzhkina I.S. Narusheniya nanostrukturny membrany eritrotsitov pri ostroi krvopote i ikh korrektsiya perfortuglerodnoi emulsiei. [Impairments in the nanostructure of red blood cell membranes in acute blood loss and their correction of perfluorocarbon emulsion]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2011; 7 (2): 5–9. [In Russ.]
10. Gerasimov L.V., Samorukov V.Yu., Moroz V.V., Ivanova G.P. Primenenie eritropoetina u bolnykh s travmoy i krvopoterey. [Use of erythropoietin in patients with injury and blood loss]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (5): 11–18. [In Russ.]
11. Golubev A.M., Moskaleva E.Yu., Severin S.E., Vesnyanko T.P., Kuzovlev A.N., Alkadarsky A.S., Poroshenko G.G. Apoptoz pri kriticheskikh sostoyaniyakh. [Apoptosis in critical conditions]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2006; 2 (5–6): 184–190. [In Russ.]
12. Aleksandrova I.V., Rei S.I., Khvatov V.B., Borovkova N.V., Ilyinsky M.E., Abakumov M.M. Uroven pogibshikh leukotsitov krovi pri sepsise i znachenie ikh eliminatsii metodami ekstrakorporalnoi gemokorrekcii. [The level of dead leukocytes in sepsis and the importance of their elimination by extracorporeal hemocorrection]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2008; 6: 57–60. [In Russ.]
13. Borovkova N.V., Khvatov V.B., Aleksandrova I.V., Rei S.I., Ilyinsky M.E., Abakumov M.M. Apoptoz mononuklearov i sodержanie pogibshikh leukotsitov v venoznoi krovi bolnykh s sepsisom. [Apoptosis of mononuclear cells and the level of dead leukocytes in the venous blood of patients with sepsis]. *Vestnik RAMN*. 2009; 8: 33–36. [In Russ.]

Поступила 01.03.12