

ВНУТРИСОСУДИСТЫЙ ГЕМОЛИЗ ЭРИТРОЦИТОВ В РАЗВИТИИ ОРГАННЫХ ДИСФУНКЦИЙ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Ю. П. Орлов

Больница скорой медицинской помощи № 1, Омск

Intravascular Hemolysis of Red Blood Cells in the Development of Organ Dysfunctions in Critical Conditions

Yu. P. Orlov

Emergency Care Hospital One, Omsk

В обзоре освещается анализ литературных данных, которые позволяют предположить, что расстройства микроциркуляторного русла, лежащие в основе органических дисфункций при критических состояниях, во многом связаны с внутрисосудистым гемолизом эритроцитов, выходом свободного гемоглобина и его последующим катаболизмом до ионов Fe^{2+} . Предполагается, что в условиях массивного внутрисосудистого гемолиза формируется недостаточность системы связывания, транспорта и утилизации микроэлемента. Избыток ионов Fe^{2+} , обладающих высокой каталитической активностью, может оказывать прямое повреждающее действие на эндотелий капилляров с развитием «капиллярной утечки». Большое количество ионов Fe^{2+} в условиях гипоксии, ацидоза и реперфузии исключает из реакций нейтрализации первичных активных радикалов основной субстрат для эндогенных антиоксидантов — перекись водорода и супероксидный радикал, что способствует активации процессов перекисного окисления липидов и синтезу более токсичных вторичных радикалов. *Ключевые слова:* микроциркуляция, органические дисфункции, гемолиз эритроцитов, свободный гемоглобин, ионы Fe^{2+} , реперфузия.

The review analyzes the literature data, which suggest that microcirculatory bed disorders underlie organ dysfunctions in critical conditions, are largely associated with intravascular hemolysis of red blood cells, release of free hemoglobin and its subsequent catabolism to Fe^{2+} ions. Failure in the coagulation system, transport, and utilization of the trace element is assumed to develop during massive intravascular hemolysis. Excess Fe^{2+} ions that have a high catalytic activity may exert a direct damaging effect on the capillary endothelium with the development of capillary leakage. The large number of Fe^{2+} ions under hypoxia, acidosis, and reperfusion eliminate the major substrate for endogenous antioxidants — hydrogen peroxide, as well as superoxide radical, from the reactions of neutralization of primary active radicals, which is favorable to the activation of lipid peroxidation processes and the synthesis of more toxic secondary radicals. *Key words:* microcirculation, organ dysfunctions, red blood cell hemolysis, free hemoglobin, Fe^{2+} ions, reperfusion.

Внутрисосудистый гемолиз (ВГ) эритроцитов может быть рассмотрен как с точки зрения нормальной физиологии, так и с учетом патофизиологических аспектов, и в этом заключается уникальность этого процесса. Путем ВГ организм освобождается от старых эритроцитов (рис. 1А), и это является нормальным процессом, и гемолиз развивается при ряде критических состояний (рис. 1Б), как следствие гипоксии, ацидоза, активации процессов свободнорадикального окисления (СРО), что в сумме приводит к нарушению целостности эритроцитарной мембраны и мембран других клеток [1]. Гемолиз может быть «незаметным», медленным, трудно регистрируемым лабораторными методами, и может быть столь молниеносным и манифестирующим, что необходимость его лабораторного подтверждения становится для клинициста второстепенной [2].

Уникальность гемолиза также обусловлена присутствием в его механизме многогранных биохимических трансформаций, где очень важное, если не главное место, занимает метаболизм высвободившегося из разрушенных эритроцитов свободного гемоглобина (СГ) и его катаболизм до ионов двухвалентного железа, его восстановление под влиянием ферри-

тина, трансферрина и церулоплазмينا до трехвалентного состояния и последующее депонирование [3]. Эритроциты выполняют приоритетную для организма функцию или основу его жизнедеятельности — связывают с помощью гемоглобина и транспортируют кислород, но эти же эритроциты могут быть и источником полной катастрофы для организма (рис. 1), когда формируется избыток ионов железа на фоне недостаточности функций трансферрина, церулоплазмينا, ферритина и тем самым, потенцируются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [4].

В эритроцитах, в силу особенностей их структурной организации и метаболизма, а также специфических функций имеются все предпосылки для самопроизвольной ферментативной генерации активных форм кислорода (АФК) в больших объемах (см. таблицу). Вероятно, поэтому в эритроцитах имеется собственная, достаточно сбалансированная и логически обоснованная система антиоксидантной защиты, чего не наблюдается в соматических клетках различных органов и тканей [5, 6].

Клиническое значение гемолиза различной степени выраженности очень высоко, что подтверждается интересом широкого круга специалистов, который включает токсикологов

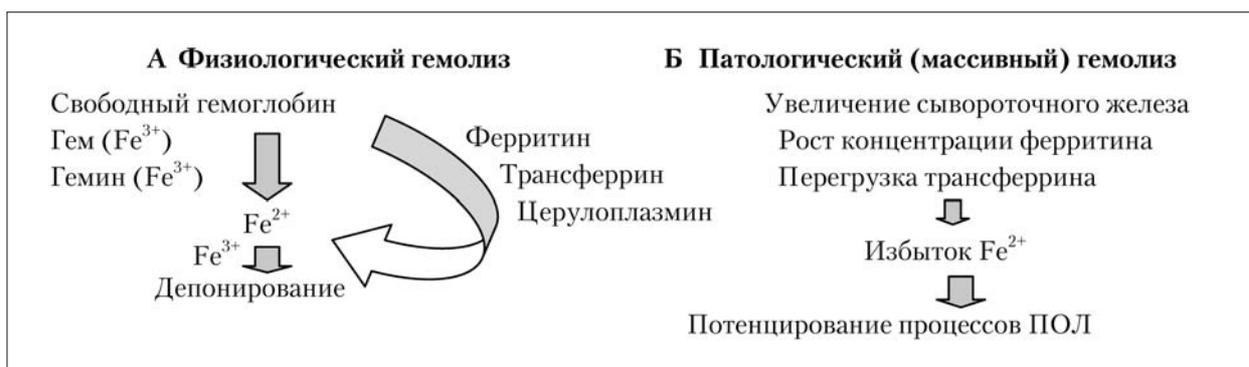


Рис. 1. Механизм физиологического и патологического гемолиза.

Антиоксидантная система защиты эритроцита

Ферменты эритроцитов	Функции ферментов
Супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза	Катализируют реакции превращения O_2^- и H^+ в H_2O_2 и в дальнейшем ее разрушают
НАД-, НАДФ-, ФАД-зависимые дегидрогеназы	Являются донаторами H^+ для связывания O_2^- и превращают O_2^- в O_2

(где гемолиз является следствием отравления уксусной кислотой и рядом других ксенобиотиков); кардиохирургов (где имеет место механическое разрушение эритроцитов при операциях с искусственным кровообращением); гематологов (где гемолиз сопровождается рядом наследственных заболеваний системы крови); реаниматологов и акушеров-гинекологов, часто встречающихся с явлениями HELLP- и ДВС-синдромов.

Основная функция эритроцитов — доставка кислорода в ткани достигается безостановочной их миграцией по сосудистым магистральям. Мембрана эритроцита не дает возможности гемоглобину вытекать в плазму крови, откуда он постепенно перешел бы в мочу и в ткани. В норме СГ ничтожно мало (10–40 мг/л). Эта «контейнерная» функция делает эритроцит главным переносчиком кислорода. Эритроциты обладают большой способностью к деформации, что позволяет им обеспечивать процессы диффузии газов и проходить в капилляры диаметром в 3–4 раза меньше собственного диаметра. Однако, отек, характерный для воспаления, приводит изначально к уменьшению диаметра капилляра, уменьшению скорости движения эритроцитов, их агрегации и, в конечном итоге, — к полному стазу крови. Эритроцит в данном случае находится в условиях гипоксии, ацидоза, гипоосмолярности и интенсивного ПОЛ. Это приводит к нарушению целостности его мембраны, способствует проникновению натрия и воды внутрь клетки с последующим нарушением кислотно-основного состояния и разрывом клеточной оболочки [6, 7]. Подтверждением сказанному является исследование (В. А. Михайлович и соавт., 1993), доказывающее, что интенсивность проницаемости мембран эритроцитов имеет тесную корреляционную зависимость с ростом тяжести эндогенной интоксикации [8].

Известно, что при расширении очага воспаления увеличивается как протяженность микрососудистого русла, вовлеченного в воспалительный очаг, так и количество эритроцитов, заблокированных в капиллярах за счет отека, и подвергающихся гемолизу [9]. Соответственно, увеличивается и количество высвободившегося из эритроцитов СГ, который катаболизируется до Fe^{2+} [4].

В ответ на гемическую гипоксию на фоне активации процессов ПОЛ компенсаторный эритропоэз способствует поступлению в кровотоки молодых, низкодеформируемых (полихроматофильных нормоцитов) эритроцитов, имеющих гораздо более короткий период жизни, что также не способствует увеличению общего пула эритроцитов. Однако, как показывают некоторые исследования, количество молодых клеток может

быть существенно уменьшено при использовании различных антиоксидантов [10] или за счет инфузии перфторана, что очень наглядно отражено в ряде работ, касающихся проблем травмы и кровопотери [11, 12].

Почему у пациентов с перитонитом или с панкреатитом, при условии минимального интраоперационного кровотечения, развивается анемия? Почему анемия развивается в ранние сроки у пациентов с термическими ожогами кожи, где кровотечение отсутствует как таковое? Почему анемия сопровождается течением тяжелой пневмонии?

Для лечения тяжелого распространенного гнойно-фибринозного перитонита, острого панкреатита и панкреонекроза характерно развитие эндотоксикоза, сопровождающегося стойким нарушением микроциркуляции (вазоконстрикция) и централизацией кровообращения. По мнению Г. И. Мчедlishvili (2002), главными патогенетическими факторами нарушения микроциркуляции является усиленная агрегация и пониженная деформируемость эритроцитов на фоне высокого показателя гематокрита и возросшей вязкости плазмы [13]. Данные исследования тесно коррелируют с работами А. П. Симоненкова и соавт. (1998), где убедительно доказана роль СГ в развитии нарушений микроциркуляторного русла. Авторы отмечают, что «свободный гемоглобин, появившийся из разрушенных эритроцитов, взаимодействуя с серотониновыми рецепторами гладкой мускулатуры, вызывает патологическое сокращение последней с последующим снижением чувствительности серотониновых рецепторов к серотонину более чем в 10 раз» [14].

Вполне вероятно, что гипоперфузия в сосудах подкожной жировой клетчатки, печени, почек и кишечника приводит к усиленной агрегации большого количества эритроцитов в капиллярном русле значительной протяженности, что подтверждается наличием стойкого мраморного рисунка кожи и длительностью симптома «белого пятна» более 10–12 секунд. В данной ситуации до 10–20% циркулирующих эритроцитов (с учетом скорости кровотока) в течение нескольких часов находится в условиях длительного стаза крови и характерного для него тяжелого ацидоза, не менее тяжелой гипоксии, гипоосмолярности и подвергаются гемолизу [6, 7]. Компенсаторный эритропоэз не способен существенно возместить потерянное количество зрелых в функциональном отношении эритроцитов, а молодые формы клеток в виду сниженной деформируемости вновь подвергаются гемолизу в условиях спазмированных сосудов микроциркуляторного русла и нарушенного кислотно-основного состояния [1, 2].

В условиях термического поражения кожи формируется три концентрические зоны поражения, где вектор снижения кровотока направлен к поверхности кожи. В зоне коагуляционного некроза, где температура превышает 45°C, кровоток прекращается практически мгновенно. В нижних участках (зона стаза и зона гиперемии) полный стаз крови регистрируется в течение 24–48 часов после ожога [13]. Можно только предполагать, сколько эритроцитов теряют свою функциональную значимость за короткий период времени и подвергаются гемолизу, если площадь ожога превышает порой 35–50% поверхности кожи, а глубина поражения соответствует III–IV степени.

К этому следует добавить наличие ожогового шока, артериальную гипотензию и централизацию кровообращения, с характерной для шока гипоперфузией многих органов, что опять же не способствует увеличению общего пула функционирующих и полноценных эритроцитов.

Исследования, касающиеся роли эритроцитов и сосудистого эндотелия в патогенезе тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ), позволяют проследить существенную роль ВГ в формировании посттравматической энцефалопатии. В работе Ю. А. Плосенко (2006), проводится сопоставление экспериментальных данных о нарушении функционирования микрогемодициркуляторного русла головного мозга при тяжелой ЧМТ с поражением эндотелия сосудов и возможным развитием ДВС-синдрома. Автор отмечает, «что непосредственно в зоне механического удара отмечалась глубокая деструкция общей тканевой структуры коры и белого вещества головного мозга подопытных животных и в целом, патоморфологические изменения соответствовали развитию коагуляционного некроза». В перифокальном участке большинство сосудов характеризовались наличием «микрогеморрагий, выразительность которых росла при приближении к зоне первичного поражения. При этом, разные звенья микрогемодициркуляторного русла по-разному реагировали на повреждающее действие черепно-мозговой травмы: чаще всего микрогеморрагии оказывались в приносящем звене (артериолах, метартериолах), реже — в обменном (капиллярах и посткапиллярных венулах) и лишь изредка — в дренажном (венулах разного калибра). С аналогичной закономерностью проявлялись отечные изменения в составе стенок разных микрососудов, а также явления диapedеза форменных элементов крови» [15].

По всей видимости, причиной травматизации сосудистого эндотелия и развитием его последующего отека, особенно в перифокальных отделах коры головного мозга, являются эритроциты, подвергшиеся гемолизу в условиях стаза крови, гипоксии и ацидоза. Это мнение косвенно подтверждается материалами автора, который отмечает, что «значительное количество микрососудов приносящего звена микрогемодициркуляторного русла имели резко расширенный просвет, переполненный форменными элементами, а в просвете гемокпилляров часто оказывались фрагменты десквамированных эндотелиоцитов рядом с одиночными деформированными эритроцитами», что очень убедительно подтверждают фотографии [15]. Но, к сожалению, нет ответа на вопрос, почему в просвете отдаленного от участка травмы капилляра находятся только «единичные» эритроциты. А где остальные, которые формировали «сосуд, переполненный форменными элементами»? По всей видимости, эритроциты подверглись гемолизу, а содержимое эритроцитов переместилось через травмированный эндотелий в периваскулярное пространство и в ткани мозга. В данном контексте уместно привести высказывание Cottrell J. E. (1996). «Не следует представлять ишемию только как деструктивный процесс, более точной аналогией ее является строительство "карточного домика в сухом русле реки"». Чем дольше период ишемии, тем больше высота «карточного дома». Затем, когда «река вновь начинает течь по своему руслу», развивается настоящий процесс разрушения. И далее автор приводит высказывание J. McCord (1985), «все учебники по гистологии показывают картину тканей, которые были полностью ишемизированы (но не подвергались реперфузии), и в некоторых случаях, в течение длительного периода. В проти-

воположность этому гистологическая картина тканей, которые были ишемизированы и подверглись реперфузии, выглядят как «рухнувший картонный домик» [16]. Можно предполагать, что реперфузия и «рухнувший картонный домик» типично не только для тканей головного мозга, но и для других тканей без исключения, а главными «разрушителями» являются травмированные и погибшие эритроциты, СГ, продукты его катаболизма и синтезированные в условиях гипоксии и ацидоза активные формы кислорода (АФК), вовлеченные в кровоток при восстановлении кровообращения.

Аналогичная патофизиологическая картина имеет место и при тяжелой ЧМТ, осложненной пневмонией. В патоморфологическом исследовании А. М. Голубева и Д. В. Сундукова (2003) отмечается, что через 15–60 мин после тяжелой ЧМТ на фоне централизации кровообращения «в альвеолах выявляются эритроциты, в некоторых из них много макрофагов с гранулами пигмента (гемосидерина)... Венулы расширены... Стенки вен тонкие, в просвете вен содержатся конгломераты эритроцитов, контуры которых местами неразличимы» [17]. И далее, «через 3–8 часов после травмы патоморфологическая картина меняется: вены и венулы более расширены, а в крупных венах наблюдается сепарация плазмы, в капиллярах эритроциты располагаются плотно, а края их плохо различимы» [17]. По всей видимости, прогрессирование патоморфологических изменений связано с развитием синдрома реперфузии, гипертензии в малом круге кровообращения в связи со спазмом посткапиллярных сфинктеров. Конечно, в данном случае большинство эритроцитов подвергается гемолизу, и их количество можно представить с учетом интенсивности кровотока и газообмена в легких. Это, по мнению З. С. Баркагана и соавт. (2000), не что иное, как локальный микротромботический процесс, филогенетически очень древний (наблюдается уже у членистоногих на уровне гемолимфы, т.е. до появления в организме крови и замкнутого типа кровообращения) и являющийся закономерной биологической реакцией, носящей явно защитный характер [9], — при ишемии, стазе крови, развитии ацидоза и последующем ВГ, эритроциты наряду со СГ выделяют весь блок собственных антиоксидантов для уменьшения активности ПОЛ, которые активируются ионами Fe^{2+} , большим количеством синтезированного O^{-2} и H_2O_2 . Это мнение еще раз подтверждается исследованиями А. П. Симоненкова и соавт. (1998).

Вероятно, что только в ответ на первичное раздражение продуктами ВГ «эндотелий вторично продуцирует биологические активные вещества (цитокины, эйкозаноиды, компоненты комплемента, кинины, гормоны, факторы роста, энзимы, окись азота и продукты ПОЛ) с вазоактивными и провоспалительными свойствами» [18, 19]. Все эти вещества, без сомнения, обладают биологической, но не химической (в полном смысле) активностью. Химическая структура вышеуказанных биологически активных веществ исключает прямое, но не исключает опосредованного повреждающего действия на другие биологические структуры — мембраны клеток [20, 21]. Только разрушенные эритроциты, а точнее ионы Fe^{2+} могут представлять опасность для эндотелиоцитов [3].

В исследовании P. R. McElhatton et al. (2004) отмечено, что бесконтрольное назначение препаратов железа беременным, страдающим железодефицитной анемией, приводит к развитию преэклампсии, в генезе которой эндотелиоз играет не последнюю роль. Назначение дефероксамина (хелатора железа), в ближайшем родовом периоде позволило благополучно родоразрешать пациенток физиологическим путем, не прибегая к операции кесарева сечения — ситуации, очень характерной для беременных с преэклампсией [22].

В ряде работ, посвященных проблеме пре- и эклампсии, отмечается роль СГ как основного повреждающего фактора в механизме развития тотального эндотелиоза, стертой формы ДВС-синдрома, особенно в маточно-плацентарной сосудистой системе. Более того, сывороточные концентрации СГ и железа всегда повышены даже при легкой форме гестоза, что доказывает наличие непрекращающегося гемолиза у пациенток с пре-

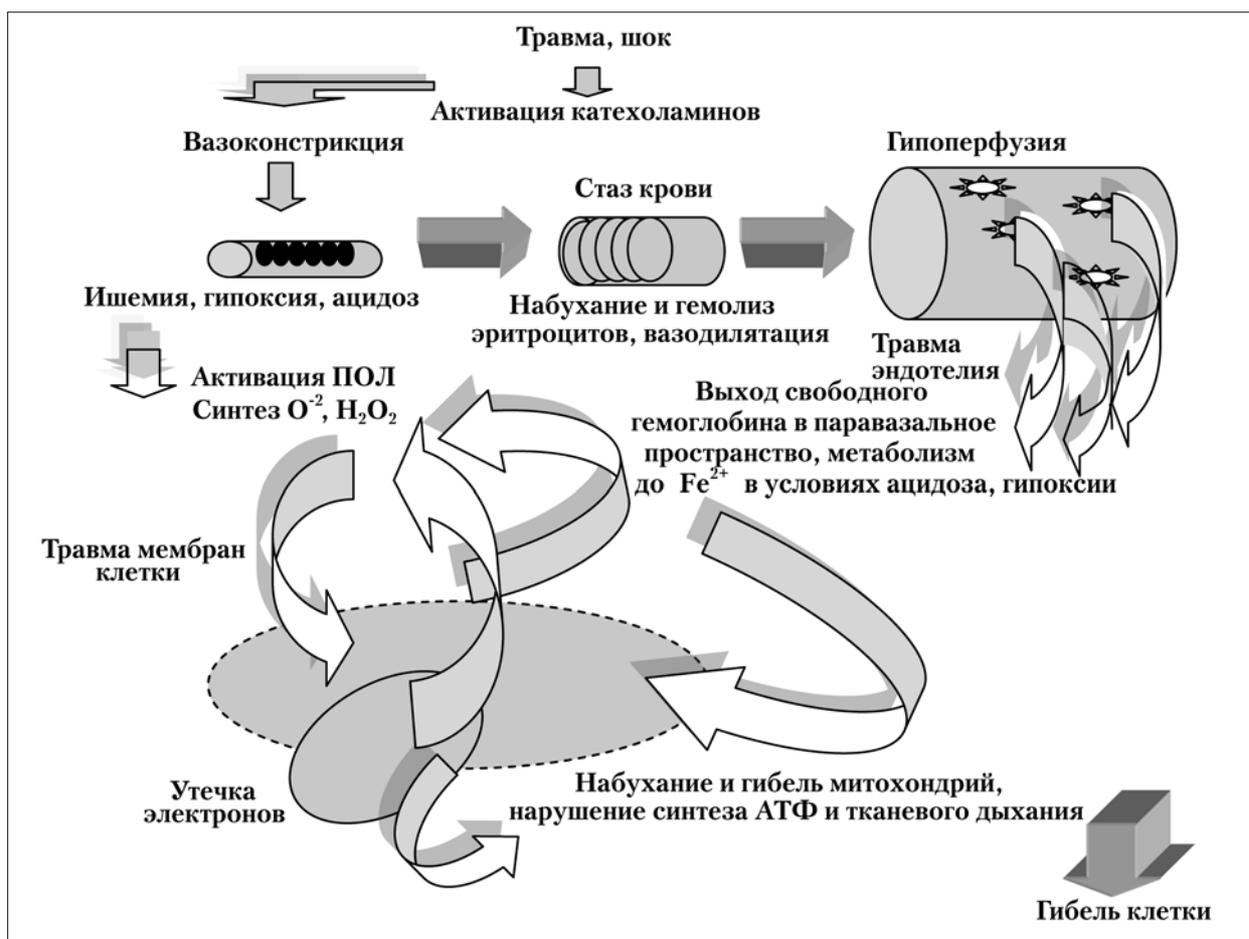


Рис. 2. Возможный механизм формирования синдрома капиллярной утечки, нарушения тканевого дыхания и гибели клетки в условиях ишемии, гипоксии и ацидоза.

и эклампсией. В исследованиях отмечена ранговая и линейная зависимость между концентрацией сывороточного железа, продуктов ПОЛ (например, МДА) и степенью тяжести гестоза, что подтверждает мнение — в развитии преэклампсии и эклампсии существенное место занимает избыток собственных антиоксидантных ферментов, повреждение клеточных мембран, в частности, эндотелия сосудов, при участии ионов Fe^{2+} , являющихся прооксидантами [23, 24].

Можно предположить, что именно ионы Fe^{2+} , обладающие прижигающим (коагуляционным) свойством за счет своей химической активности, приводят к развитию коагуляционного некроза и диффузному геморрагическому пропитыванию тканей непосредственно в зоне черепно-мозговой травмы, или в участке интенсивного воспаления в каком-либо органе, что только подчеркивает универсальность указанного механизма (рис. 2).

Анализ литературы, касающейся проблем гипоксии, ишемии, реперфузии при различной органной патологии (или при полиорганной недостаточности, характерной для критических состояний), показывает, что большинство авторов не включают в объем исследований процессы метаболизма железа, основного составляющего эритроцита. Кажется, не совсем логично делать выводы о процессах, протекающих в период гипоксии-ишемии-реперфузии, без учета обмена железа, обеспечивающего процессы тканевого дыхания. Как бы мы ни хотели, но все метаболические процессы в организме связаны с кислородом и с его доставкой в клетку, что обеспечивает только эритроцит, связывая молекулы кислорода с железом и транспортируя его к тканям.

В настоящее время восстановление кровотока в ишемизированной ткани рассматривается как сложный комплекс адаптивных и патогенных механизмов, результатом воздействия которых может быть, как восстановление функции органа,

так и его гибель. Важной причиной развития реперфузионных повреждений для любого органа считается усиление процессов свободнорадикального окисления, нарушение баланса между генерацией АФК и факторами антиоксидантной защиты [17, 19]. Возникающий дисбаланс между потребностью тканей в кислороде и его доставкой, избыток свободных радикалов и активация процессов ПОЛ приводят в конечном результате к повреждению клеточных и субклеточных мембранных структур [18]. Следует отметить, что активация процессов ПОЛ на фоне гипоксии сопровождается интенсивным синтезом O^{2-} , который активно атакует эритроцитарную мембрану, внося свою лепту в ее структурно-функциональную перестройку [3, 5, 25].

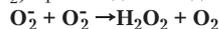
Проблема реперфузии и ВГ особенно актуальна при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК), что связано, в первую очередь, с механической травмой эритроцитов, с длительным периодом ишемии. Реперфузионное повреждение считается одной из основных причин развития дисфункции миокарда и последующей полиорганной недостаточности, что связано с усиленным выбросом в кровотоке свободных радикалов, синтезированных в процессе длительной ишемии, а также потенцированием СГ процессов ПОЛ [26]. По мнению авторов, применение экстракорпоральных технологий сопряжено с развитием системной воспалительной реакции, которая представляет собой массивное поступление в циркуляцию различных медиаторов воспаления (цитокины, эйкозаноиды, кинины и другие), где продуктам ПОЛ уделяется «скромное» последнее место. Триггерами данного процесса является контакт крови с чужеродными поверхностями аппарата ИК, нефизиологичность перфузии, механическая травма форменных элементов крови, гипероксия, централизация кровообращения, ишемия желудочно-кишечного тракта с транслочацией в кровотоке бактериальных токсинов [1].

Интересны результаты исследований В. И. Мильчакова и соавт. (1993). Авторы отмечают достоверное увеличение МДА в артерии, в вене и в коронарном синусе, как в начале искусственного кровообращения (ИК), так и в момент снятия зажима с аорты. На 15-й минуте реперфузии уровень МДА в артерии несколько вырос, в вене практически не изменялся, а в коронарном синусе уменьшался на 50%. Интенсивность хемилюминесценции (ХЛ), индуцированной как пероксидом водорода (Н-ХЛ), так и солями Fe^{2+} (Fe-ХЛ), имела достоверное увеличение после снятия зажима с аорты. Однако, через 15 минут реперфузии интенсивность Fe-ХЛ в артерии и в вене незначительно снижалась, а в коронарном синусе отмечалось некоторое увеличение (по данным рисунков, представленных в статье), в противоположность увеличению Н-ХЛ, где отмечалось увеличение исследуемого параметра в 2,5 раза и в артерии, и в вене, и в коронарном синусе. Авторы констатируют, что рост пероксидазной активности в данном случае связан с присутствием в плазме СГ, небольшое увеличение которого (менее 30%) практически всегда имеет место при искусственном кровообращении, и именно СГ стимулирует активацию ПОЛ во всем организме [28].

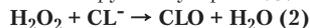
Но в данном контексте более интересен другой вывод, сделанный авторами. Они отмечают, «что с началом ИК в артериальной и венозной крови содержание МДА нарастает, что хорошо коррелирует с максимальной интенсивностью свечения Fe-ХЛ. Поскольку данные параметры ХЛ связаны с накоплением гидроперекиси и внеэритроцитарного гемоглобина, можно думать, что ИК стимулирует процессы ПОЛ в организме, в первую очередь, из-за травматизации форменных элементов крови аппаратом ИК». И далее, на стадии реперфузии максимальная интенсивность Н-ХЛ «продолжает монотонно нарастать, что свидетельствовало о накоплении продуктов ПОЛ при ИК», и это связано, скорей всего, с избытком H_2O_2 . «Нарастание скорости гашения индуцированной как пероксидом водорода, так и солями двухвалентного железа ХЛ указывает на повышение антиоксидантных свойств крови при ИК после снятия зажима с аорты и связано с выходом в кровь внутриклеточных антиоксидантов» [28] и, надо полагать, в первую очередь — каталазы.

Для чего эритроциты содержат громадное количество каталазы? 6 г фермента, сконцентрированного в эритроцитах, способны разложить 2300 кг! промышленной (33%) перекиси водорода [5].

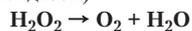
В норме нейтрализация активных форм кислорода (АФО₂) происходит в виде цепи последовательных реакций:



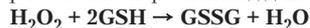
катализируется супероксиддисмутазой (1)



образование гипохлорита ClO (катализируется миелопероксидазой)



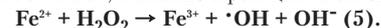
разложение перекиси под действием каталазы (3)



под действием глутатионпероксидазы (4).

Очень существенно, что 3 из 4 представленных реакций направлены на устранение H_2O_2 , что указывает на явную приоритетность этих реакций в организме. Почему организму крайне важно блокировать именно перекись?

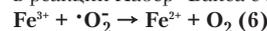
Объяснение этому факту можно найти, если проанализировать последовательность и течение СРО в присутствии ионов Fe^{2+} и Fe^{3+} , а именно в реакции Фентона:



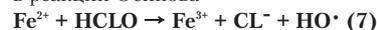
Освободившийся СГ ступенчато метаболизируется до гемина (Fe^{3+}), который под действием кислорода восстанавливается до Fe^{2+} и вступает в реакцию с H_2O_2 , которая, в свою очередь, интенсивно синтезируется в очаге воспаления [5]. И чем больше очаг, чем выраженнее тканевая гипоксия и ацидоз — тем больше синтезируется H_2O_2 . Продуктом указанной реакции является гидроксильный радикал и ион Fe^{3+} , который, в свою очередь, под влиянием кислорода переходит в Fe^{2+} и может вновь активно вступать в реакцию с H_2O_2 или повреждать мембраны других клеток за счет своей цитотоксичности.

Активация процессов перекисидации также может выражаться:

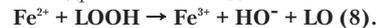
в реакции Хабер-Вайса с ионом Fe^{3+}



в реакции Осипова



в реакции с гидроперекисью липидов, где образуются радикалы гидроксила и липидов



Приоритетность в устранении H_2O_2 , и возможно, большое количество каталазы в эритроцитах, связано с задачей максимального устранения H_2O_2 и недопущение интенсивности реакции Фентона — основного источника гидроксильного радикала, способствующего разветвлению цепи ПОЛ [5, 17, 19, 29].

Устранение избытка ионов железа возложено в организме на ряд белков, часто именуемых «белками острой фазы воспаления», к которым относятся: трансферрин, ферритин, лактоферрин и церулоплазмин, ввиду наличия феррокиназной активности [3, 20]. Названные белки выполняют задачу восстановления, связывания, транспорта и депонирования избыточного количества железа. Так, по всей видимости, и происходит при физиологической гибели «старых» эритроцитов и естественного клеточного апоптоза. Метаболизм СГ до его конечного звена (гемина), как и перемещение железа из разрушенных митохондрий во внеклеточную жидкость контролируется выше названными белками, что исключает необходимость активации ферментов антиоксидантной защиты.

В условиях интенсификации воспаления (при той же пневмонии), при массивных микроциркуляторных расстройствах кровообращения (тромбоз мезентериальных сосудов, парез кишечника, шок), или при экзогенном кислотном ВГ, в кровь выделяется столько СГ, что система связывания, транспорта и утилизации микроэлемента не справляется с его избытком [4] и очень токсичный ион Fe^{2+} «оседает» в тканях, где является причиной дальнейшего разрушения клеточных мембран и гибели других клеток [29]. Одновременно с этим организм лишается и переносчика кислорода, что усугубляет тканевую гипоксию и способствует развитию ацидоза с накоплением перекиси и лактата [1, 5, 20]. В данном случае совершенно ясно, что для экстремальных условий у организма есть защита от избытка перекиси, и только поэтому каждый эритроцит содержит определенное количество каталазы.

Вполне возможно, что ВГ, является компенсаторной реакцией, а большое количество каталазы в эритроцитах далеко не случайно, и играет роль своеобразного буфера, регулирующего до какого-то момента течение СРО. Подобная защита носит еще и профилактический характер, так как в период реперфузии в кровотоки, кроме токсических метаболитов, поступает и своеобразный «антидот» в лице каталазы. Логично объяснить избыток каталазы тем, что в эритроцитах, а точнее в гемоглобине, сконцентрировано много железа и оно, во-первых, как «мембраноагрессор» опасно для клетки, а во-вторых, вместе с H_2O_2 участвует в синтезе еще одного «мембраноагрессора» — гидроксильного радикала. И если в организме существует защита от избытка H_2O_2 (каталаза, глутатионпероксидаза, миелопероксидаза), то существенной защиты от гидроксильного радикала нет [29].

Одной из главных задач настоящего этапа развития медицины критических состояний остается выявление временного промежутка и лабораторного критерия для осуществления деблокирования, а в лучшем случае — профилактики нарушений функций микроциркуляторного русла. В основе нарушений этих функций лежит достаточно изученный комплекс патофизиологических процессов: спазм микрососуда, замедление и остановка движения эритроцитов на фоне нарушений реологических свойств крови, сладжирование и ВГ на фоне гипоксии, ацидоза и нарушенного кислотно-основного состояния. Профилактика нарушений функций микроциркуляторного русла должна учитывать основную угрозу периода реперфузии — массивное поступление в кровотоки продуктов ВГ, а именно ионов железа, обладающих цитотоксичным дей-

ствием на мембраны клеток. По нашему глубокому убеждению, нарушения в обмене железа являются основой упомянутого каскада необратимых изменений, на которые так прозрачно указывал академик РАМН, почетный член многих международных академий В. А. Неговский.

Литература

1. Шиффман Ф. Дж. Патология крови. Пер. с англ. СПб.: Издательство БИНОМ — Невский Диалект; 2000.
2. Pales J., Kahr K. E. Mutations of the red blood cell membrane proteins: from clinical evaluation detection of the underlying genetic defect. *Blood* 1992; 80: 308–330.
3. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы патохимии (Учебник для студентов медицинских ВУЗов) СПб.: ЭЛБИ; 2001.
4. Орлов Ю. П., Долгих В. Т., Глуценко А. В. и соавт. Роль сывороточного железа в активации процессов ПОЛ при развитии критических состояний. *Общая реаниматология* 2006; II (3): 18–22.
5. Сторожук П. Г. Ферменты прямой и косвенной антирадикальной защиты эритроцитов и их роль в инициации процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток. *Вестн. интенс. терапии* 2000; 3: 8–13.
6. Еришова Л. И., Горбунов Н. А. Механизмы гемолиза при действии экстремальных факторов. В кн.: Патология крови. Экстремальные состояния. Сб. работ. М.; 2004. 187–199.
7. Trop M., Schiffrin E. R., Meyer P. et al. Effect of hemolysis on reticuloendothelial system (RES) phagocytic activity in rats. *Burns* 1991; 17 (3): 288–289.
8. Михайлович В. А., Марусанов В. Е., Бичун А. Б., Доманская И. А. Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов — оптимальные критерии тяжести эндогенной интоксикации. *Анестезиология и реаниматология* 1993; 5: 66–69.
9. Баркаган З. С., Шойхет Я. Н., Бобоходжаев М. М. Связь эффективности лечения воспалительно-деструктивных заболеваний легких с деблокадой микроциркуляции в пораженных органах. *Вестн. РАМН* 2001; 3: 25–29.
10. Кожура В. Л., Тлатова Т. А., Кондакова Н. В. и соавт. Цитогенетические изменения костного мозга при массивной кровопотере и их коррекция мексидолом. *Анестезиология и реаниматология* 2003; 6: 21–23.
11. Мороз В. В., Молчанова Л. В., Герасимов Л. В. и соавт. Влияние перфторана на гемореологию и гемолиз эритроцитов у больных с тяжелой травмой и кровопотерей. *Общая реаниматология* 2006; 2 (1): 5–11.
12. Остапченко Д. А., Радаев С. М., Герасимов Л. В. и соавт. Влияние перфторана на состояние оксидантно-антиоксидантной системы у больных с тяжелой травмой и кровопотерей. *Анестезиология и реаниматология* 2003; (6): 13–15.
13. Мчедlishvili Г. И. Гемореология в системе микроциркуляции: ее специфика и практическое значение. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2002; 4 (12): 18–24.
14. Симоненков А. П., Фендоров В. Г. О генезе нарушений микроциркуляции при тканевой гипоксии, шоке и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови. *Анестезиология и реаниматология* 1998; 3: 32–35.
15. Карваля Х. Ф., Паркс Д. Х. Ожоги у детей: Пер. с англ. М.: Медицина; 1990.
16. Плющенко Ю. А. Роль сосудистого эндотелия в патогенезе тяжелой черепно-мозговой травмы (клинико-экспериментальное исследование). *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти* 2005; 1 (2): 101–106.
17. Коттрелл Дж. Е. Защита мозга. *Анестезиология и реаниматология* 1996; 2: 81–85.
18. Голубев А. М., Сундуков Д. В. Роль структурных изменений легких в танатогенезе при черепно-мозговой травме. *Анестезиология и реаниматология* 2003; 6: 23–26.
19. Zimmerman J. J. Defining the role of oxyradicals in the pathogenesis of sepsis. *Crit. Care Med.* 1995; 23 (3): 616–621.
20. Linder H. Peripheral blood mononuclear cells induce programmed cell death in human endothelial cells and may prevent repair: role of cytokines. *Blood* 1997; 89 (6): 1931–1938.
21. Gutteridge J. M., Halliwell B. Free radical and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. In: *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000; 899: 136–147.
22. Морщакова Е. Ф., Павлов А. Д. Регуляция гомеостаза железа. *Гематология и трансфузиология* 2003; 48 (1): 36–39.
23. McElhatton P. R., Hedgley C. F. Iron overdose in pregnancy. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2004; 42 (4): 487–488.
24. Kaibara M., Mitsinashi H. Erythrocytes and coagulated system within healthy pregnant and female suffering from eclampsia. *Am. J. Obstetrics Gynecology* 1999; 180 (2): 38–41.
25. Швецов М. В., Старцева Н. В., Савельева М. В., Бурдина Л. В. Новые данные об участии железа в развитии преэклампсии. В кн.: *Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии.* М.; 2001. 177–178.
26. Beale R., Bihari D. J. Multiple organ failure: the pilgrims progress. *Crit. Car Ved.* 1993; 21: 1–22.
27. Gordon W. Simulated blood circulation during hemolysis. *Perfusion* 2001; 16: 345–351.
28. Мильчаков В. И., Дементьева И. И., Трекова Н. А. Перекисное окисление липидов и хемиллюминесценция плазмы крови при искусственном кровообращении. *Анестезиология и реаниматология* 1993; 1: 26–29.
29. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты. *Вестн. РАМН* 1998; 7: 43–51.

Поступила 20.03.07

Диссертации на соискание ученой степени доктора наук, защищенные после 01 июля 2004 года без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 11 Положения о порядке присуждения ученых степеней.

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- Анестезиология и реаниматология;
- Общая реаниматология.