

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ HUMAN AND ANIMAL PHYSIOLOGY

УДК 616-092.19
ББК Р 46 (032)

Елена Вадимовна Альфонсова,
кандидат медицинских наук,
Забайкальский государственный университет
(Чита, Россия), e-mail: Elena-alfonsova@yandex.ru
Любовь Анатольевна Забродина,
старший преподаватель,
Читинский медицинский колледж
(Чита, Россия), e-mail: vikazabrodina@mail.ru

Роль ацидоза в механизмах формирования полиорганной недостаточности¹

В статье проведён анализ литературы о роли лактат-ацидоза в развитии полиорганной недостаточности у больных, находящихся в критических состояниях. Гиперлактатемия – одно из самых распространённых метаболических нарушений у больных, находящихся в критическом состоянии. Она сопровождается наиболее тяжёлую фазу системной воспалительной реакции – полиорганную недостаточность. Показано, что при неотложных состояниях у больных нередко предшественниками ПОН (полиорганной недостаточности) являются прогрессирующие нарушения метаболизма в органах, системах и тканях с развитием синдрома их гиперметаболической гипоксии. Описано, что в этих условиях митохондрии становятся наиболее чувствительны к ацидозу, недоокисленные продукты обмена запускают механизм «митохондриальной дисфункции», усиливающей гипоксию, и замыкают порочный круг метаболических нарушений. Подобные изменения происходят в метаболизме миокарда и приводят к его структурным изменениям, следствием которых является инфаркт миокарда. Именно поэтому разработка теоретических основ развития ПОН и патогенетически оправданной её профилактики и лечения остаётся в центре внимания исследователей.

Ключевые слова: лактат-ацидоз, митохондриальная дисфункция, ПОН (полиорганная недостаточность), критические состояния, гипоксия, системный воспалительный ответ.

Elena Vadimovna Alfonsova,
Candidate of Medicine, Associate Professor,
Transbaikal State University
(Chita, Russia), e-mail: Elena-alfonsova@yandex.ru
Lyubov Anatolyevna Zabrodina,
Senior Teacher,
Chita Medical College
(Chita, Russia), e-mail: vikazabrodina@mail.ru

Role of Acidosis in the Mechanisms of Formation of Multiple Organ Failure (MOF)

The authors carry out the analysis of review of literature about the influence of lactate acidosis in the development of multiple organ failure at the patients being in critical state. Hyperlactatemia is one of the most wide-spread metabolic disturbances at patients in critical state. It accompanies the most difficult phase of systemic inflammatory response, i.e. multiple organ failure (MOF). During emergency state at patients the precursors of multiple organ failure (MOF) are often aggravating metabolic disturbances in organs, systems and tissues with the development of syndrome hypermetabolic hypoxemia. In these conditions mitochondria becomes more sensitive to acidosis, incompletely oxidized metabolic products launch the mechanism of “mitochondrial dysfunction” and close the vicious circle of metabolic disturbances by increasing hypoxemia. Such changes occur in the myocardial metabolism and they lead it to structural changes. Myocardial infarction (MI) is the corollary of them. Because of it, the working of theoretical principles of the development of multiple organ failure (MOF) and its pathogenetically proved prophylaxis and treatment are at the centre of attention of scientists.

Keywords: lactate acidosis, mitochondrial dysfunction, multiple organ failure (MOF), critical states, hypoxemia, systemic inflammatory response (SIRS).

¹Работа выполнена в рамках Государственного задания вузу Минобрнауки РФ, № 2707.

В современной медицине критических состояний анестезиология и интенсивная терапия занимают основное место, поскольку, непосредственно вмешиваясь в деятельность организма, наиболее весомо влияют на различные функции, а, следовательно, и на состояние гомеостаза [9]. Критическое состояние – крайняя степень любой, в том числе ятрогенной патологии, при которой требуется поддержка жизненно важных функций организма. В основе концепции недостаточности функции жизненно важных органов – полиорганной недостаточности (ПОН) – у тяжелопострадавших лежит неспецифичность механизмов её возникновения и тесная взаимосвязь с тяжестью травмы, сроком и качеством оказания специализированной помощи. Именно поэтому разработка теоретических основ развития ПОН и патогенетически оправданной её профилактики и лечения остаётся в центре внимания исследователей.

Полиорганная недостаточность является наиболее тяжёлой фазой развития системной воспалительной реакции и представляет собой последствия неспецифической стресс-реакции организма высокой степени выраженности. Эти явления обусловлены прогрессирующим нарушением метаболизма в органах, системах и тканях с развитием синдрома их гиперметаболической гипоксии [24]. Одно из самых распространённых метаболических нарушений у больных в критическом состоянии является гиперлактатемия. Уровень лактата в крови и/или лактатный клиренс является диагностическим, терапевтическим и прогностическим маркером тканевой гипоксии при циркуляторном шоке [28]. Для патогенетически обоснованной компенсации острой кровопотери необходимо учитывать не только состояние гемодинамики, но и параметры, характеризующие тканевой обмен с помощью показателей транспорта и потребления кислорода, кислотно-основного состояния венозной крови и ряда метаболитов, в том числе лактат и пируват [22]. По мнению В. Х. Тимирбаева, Е. С. Владимирова [20], мониторинг лактата обязателен у пациентов в состоянии шока. Выявлена прямая зависимость между характером динамики лактата крови на фоне проводимой противошоковой терапии и летальным исходом. При этом коэффициент корреляции Пирсона составляет 0,68, и вероятность летального исхода выше у пострадавших, у которых уровень лактата в конце операции, несмотря на проведённую интенсивную терапию, повышается.

Возникновение синдрома полиорганной недостаточности после перенесённой массивной кровопотери, являющегося частой причиной смерти пациентов, также связывают с развитием лактат-ацидоза. Нарушение микроциркуляции, тканевая гипоксия и ацидоз, составляющие основу развития ПОН, ведут к порочной активации иммунной системы, обуславливающей дальнейшее прогрессирование патологического состояния. Кислородный дефицит на периферии от 3 до 24 ч приводит к появлению системного воспалительного ответа, характеризующегося гиперпродукцией эндогенных вазоактивных медиаторов. Каскадные реакции острой фазы воспаления приводят к резкому увеличению дефицита кислорода, нарастанию уровня лактата, ацидоза и прогрессированию ПОН [19]. Гиперлактацидемия и лактат-ацидоз – важная особенность кардиогенного и других видов шока. Повышение концентрации лактата от 2,1 до 8,0 мEq % снижает возможность выживаемости от 90 % до 10 %. Значение лактата, превышающее 7–8 мEq %, всегда является критическим [29].

При таких состояниях, как перитонит, политравма, сепсис, панкреонекроз, шоки различной этиологии, наблюдается обширный комплекс патологических синдромов, которые, если не корригировать, в конечном итоге приводят к летальному исходу [18; 25]. К числу таких синдромов относится нарушение обмена веществ, а ведущими патогенетическими факторами являются: гипоксия, гипозергоз, эндотоксемия, метаболический ацидоз, чрезмерная активация процессов перекисного окисления липидов, выраженные нарушения в системе гемостаза [16].

Состояние длительной гипоксии органов становится фактором прогрессивного торможения всех энергозависимых процессов, ответственных за структурное обеспечение внутриклеточных реакций. Формирующаяся гипоксия тканей приводит к увеличению в

них содержания молочной кислоты, которая моментально разлагается на ионы водорода и лактат и тем самым приводит к развитию лактат-ацидоза [24]. Повышение лактата может быть обусловлено как усиленной продукцией, так и пониженным расходом. В норме лактат утилизируется главным образом в печени, почках и сердечной мышце, где он используется на энергетические цели и синтез глюкозы (глюконеогенез), лишь единично экскретируется с мочой. На фоне дефицита кислорода и последовательно развивающейся полиорганной недостаточности роль этих органов в снижении концентрации лактата значительно ослабевает и в ряде случаев вообще не проявляется. В частности, при поздних стадиях шока происходит недостаточное использование молочной кислоты печенью (благодаря пониженной перфузии), и цикл Кори становится недействующим [9].

Ситуация усугубляется ещё и тем, что раньше всего страдает углеводный обмен [8], в результате чего развивается гипергликемия как одна из составляющих гиперметаболического синдрома. Однако запас углеводов невелик, если не пополнять, их хватает всего лишь на 6 часов, а жиров – на 40 суток [11]. В связи с этим происходит перестройка энергетического метаболизма с углеводного на жировой, а так как в это время в организме уже развивается недостаток глюкозы и кислорода, окисление жирных кислот тормозится на стадии образования ацетона, ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот [21].

В сложившихся условиях гипоксии страдает функция всех систем организма, но наиболее чувствительна к ней нервная система: при полном прекращении кровотока признаки повреждения коры головного мозга обнаруживаются через несколько минут. Снижение потребления кислорода на 20 % структурами головного мозга вызывает потерю сознания. Через 5–6 минут аноксии мозга возникают глубокие структурные изменения нейронов и продолговатом мозге – через 10–15 мин. В сердечной мышце мелкие очаги некроза появляются через 3–5 мин с момента ишемии, а крупноочаговый инфаркт формируется уже спустя 20–30 мин [23]. Переход ацидоза в некомпенсированную фазу приводит к альтерации миокардиальных структур. В зоне ацидоза нарушаются процессы мембранной проницаемости, электромеханического сопряжения, формируется аномальная электрическая активность и активируются процессы клеточной альтерации. Следствием этого является снижение и полная потеря сократительной активности сердца, возникновение аритмий и инфаркта миокарда [1; 28].

Параллельно происходит развитие эндогенной интоксикации как неспецифического синдрома несоответствия между образованием и выведением продуктов нормального обмена и нарушенного метаболизма. В условиях эндо- и экзогенной интоксикации тканевые макрофаги, активированные продуктами распада тканей и микробными антителами, начинают продуцировать ряд провоспалительных цитокинов – IL-1, IL-6 и IL-8. Этот механизм носит универсальный характер, контролируемый иммунной системой, которая препятствует бесконтрольному выделению цитокинов и других медиаторов воспаления, обеспечивая адекватную реакцию организма на воспаление [13]. Но значительное число травматических повреждений не подчиняется общим закономерностям, благодаря чему создаются условия для непрерывного (многократного) поступления в ткани организма антигенных структур. Это приводит к преобладанию провоспалительной стимуляции организма, что запускает патологический механизм системной воспалительной реакции. Провоспалительные цитокины IL-1, IL-6 и IL-8, по мнению многих авторов [6; 12], усиливают экспрессию фактора Виллебранда, тканевого фактора и ингибиторов фибринолиза, а также хемокинов. Всё это приводит к появлению новых порций тромбина и способствует возникновению ДВС-синдрома и тромбозов. Одновременно увеличивается проницаемость сосудов и трансмиграция лейкоцитов во внесосудистое пространство, что приводит к развитию воспалительных реакций и отёков. Немалая роль в этом процессе принадлежит эндотелию сосудов, содержащему рецепторы к интерферонам α и γ (R-IFN α и R-IFN γ). В результате возбуждения R-IFN α ингибируется пролиферация эндотелиальных клеток, но усиливается их апоптоз. Стимуляция R-IFN γ приводит к усилению экспрессии на эндотелии антигенов

главного комплекса гистосовместимости 2-го класса, а также продукции IL-1 β и ICAM-1, что сопровождается вовлечением эндотелиоцитов в реакции клеточного и гуморального иммунитета [6]. Накопление в системе кровотока избыточной концентрации провоспалительных медиаторов влечёт за собой изменение в органах и системах человека и развитие полиорганной недостаточности [15].

Одним из механизмов возникновения ПОЛ рассматривается развитие митохондриальной дисфункции на фоне метаболического ацидоза [2; 5]. Нарушение структуры митохондрий при лактат-ацидозе приводит к резкому увеличению ионов кальция в цитозоле. При избытке внутриклеточного кальция усугубляются процессы набухания митохондрий, усиливается дефицит АТФ и подавляются все энергозависимые реакции в клетке [26].

Повышение концентрации лактата в несколько раз по сравнению с физиологическим уровнем, независимо от величины рН, может вызывать набухание митохондрий, сопровождающееся активацией дыхания, и разобщение окислительного фосфорилирования К. А. Рямова [17]. Даже кратковременное изменение концентрации водородных ионов (протонов) в жидких средах приводит к изменению работоспособности ферментов и течению физиологических процессов. Снижение уровня креатинфосфата (КФ) в развитии метаболических нарушений в нервной ткани и миокарде наступает уже через несколько секунд, при этом мозговая ткань теряет около 70 % КФ, а через 40–45 с КФ полностью исчезает [5]. Таким образом, при ишемии уменьшается содержание адениновых нуклеотидов в кардиомиоцитах (КМЦ), что ещё в большей степени затрудняет синтез АТФ. Степень снижения уровня АТФ зависит от скорости наступления ишемии и её тяжести.

Применяя метод прямого измерения интрамиокардиального рН во время сердечно-лёгочной реанимации, F. Kette и соавт. [27] показали, что даже короткий период остановки сердца, вызванный фибрилляцией, характеризуется глубоким ацидозом миокарда – после 5 мин остановки сердца, когда рН артериальной крови всё ещё остаётся нормальным, а смешанной венозной составляет 7,26, интрамиокардиальный рН снижается до 6,95. В свою очередь избыточное накопление ионов водорода и биологически активных соединений приводит к резкому увеличению проницаемости биологических мембран за счёт структурных переходов в белках и липидах и процессов активации свободнорадикального окисления [7].

Следовательно, в условиях гипоксии и ацидоза различного генеза блокируются процессы окисления жирных кислот в тканях, в избытке накапливаются кислые продукты, формируется метаболический ацидоз и соответственно развивается дефицит АТФ, а также подавляются все энергозависимые реакции. Нарушение биоэнергетики, обусловленное гипоксией, высокий уровень катехоламинов в крови и метаболический ацидоз могут существенно интенсифицировать процессы ПОЛ в критических состояниях, что в конечном итоге приводит к массивному образованию свободных радикалов и токсичных перекисных соединений [3; 14]. Окислительный стресс приводит к повреждению сосудистой стенки, увеличению прокоагулянтной активности плазмы и тромбоцитов, что является одним из ведущих моментов развития атеросклероза [4], а повреждение мембран тромбоцитов, эритроцитов и эндотелия является пусковым механизмом развития острого инфаркта миокарда, а также нарушений мозгового кровообращения. Усиление липопероксидации уменьшает стабильность липидного слоя, что может приводить к электрическому пробое мембран кардиомиоцитов собственным мембранным потенциалом [10]. Вышеописанные механизмы приводят сначала к электрофизиологическим нарушениям, к диастолической, а затем и к систолической дисфункции миокарда и лишь потом к возникновению болей в грудной клетке. Данная последовательность изменений получила название «ишемического каскада». Очевидно, что ангинозный приступ представляет собой его конечный этап, по сути «верхушку айсберга», в основании которого лежат возникшие из-за нарушений перфузии изменения метаболизма миокарда и, прежде всего, митохондриальная дисфункция, носящая в данном случае вторичный, приобретённый характер.

Список литературы

1. Альфонсов В. В., Альфонсова Е. В. Гемостаз, морфологический эквивалент ДВС-синдрома и нарушение структурной организации сердца при метаболическом ацидозе // Вестн. Иркутск. РО АН ВШ России. 2001. № 1. С. 156–164.
2. Баркаган З. С., Момонт А. П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед-АО, 1999. 224 с.
3. Берёзов Т. Т., Коровин Б. Ф. Биологическая химия: учебник. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1998. 704 с.
4. Бышевский А. Ш. и др. Влияние важнейших витаминов-антиоксидантов на непрерывное внутрисосудистое свёртывание и толерантность к тромбину. М.: Мед. кн., 2009. 112 с.
5. Васюк Ю. А. и др. Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме // Рац. фармакотер. 2007. № 1. С. 41–47.
6. Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Солпов А. В. Влияние интерлейкинов 1 β и 8 на секрецию Т- и в-лимфоцитами прокоагулянтов, антикоагулянтов и фибринолитических агентов // Иммунология. 2001. № 6. С. 24–27.
7. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образовательный журн. 2000. № 6(12). С. 13–19.
8. Городецкий В. К. Патопфизиология углеводного обмена // Клиническая лабораторная диагностика. 2006. № 2. С. 25–32.
9. Дементьева И. И. Мониторинг концентрации лактата и кислородного статуса для диагностики и коррекции гипоксии у больных в критическом состоянии // Клиническая лабораторная диагностика. 2003. № 3. С. 25–32.
10. Долгих В. Т., Ларин А. И., Пилипчук И. А. Метаболические нарушения при критических состояниях // Политравма. 2007. № 3. С. 73–77.
11. Долгих В. Т. Патопфизиология обмена веществ. М.: Мед. кн., 2002. 125 с.
12. Кудлай Д. А., Ефремов А. В. Особенности динамики содержания провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 и интерферона- γ в сыворотке крови больных с сочетанной и множественной травмой, сопровождающейся рабдомиолизом // Вестн. Рос. воен.-мед. академии. 2007. № 1. С. 49–52.
13. Кузник Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство, 2010. 827 с.
14. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки. М.: Мир, 1999. 320 с.
15. Огороков А. И. Лечение болезней внутренних органов. Кн. 1. Лечение болезней сердца и сосудов. М.: Мед. лит., 2002. Т. 3. 80 с.
16. Рыбинцев В. Ю., Пасечник И. Н., Бондаренко Е. Д. Оценка эффективности гепаринотерапии у больных в критических состояниях // Вестн. интенсивной терапии. 2006. № 5. С. 70–77.
17. Рямова К. А., Розенфельд А. С. Особенности дыхания митохондрий при гипоксии и ацидозе // Вестн. ЮУрГУ. 2008. № 19. С. 31–35.
18. Соколов В. А. и др. Синдром взаимного отягощения повреждений у пострадавших с сочетанной травмой // Вестн. хирургии. 2006. № 3. С. 3–9.
19. Соколов В. А., Фёдорова Т. А. Профилактика и лечение синдрома полиорганной недостаточности у родильниц с массивной кровопотерей // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. № 5(6). С. 41–48.
20. Тимирбаев В. Х., Владимирова Е. С., Валетова В. В. Принципы интраоперационной терапии массивной кровопотери в экстренной хирургии // Здравоохранение и мед. техника. 2005. № 10(24). С. 20–22.
21. Титов В. Н., Лисицын Д. М. Иные представления об образовании кетонных тел, кинетике β -окисления жирных кислот и патогенезе кетоацидоза // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 3. С. 3–9.
22. Хватов В. Б. и др. Особенности и мониторинг трансфузионной гемокоррекции в неотложной хирургии // Альманах клин. медицины. 2009. № 20. С. 16–20.
23. Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Безенкова М. Н. Молекулярно-клеточные механизмы цитотоксического действия гипоксии. Патогенез гипоксического некролиза // Сов. науч. технологии. 2006. № 7. С. 31–38.
24. Штейнле А. В. Патологическая физиология и современные принципы лечения тяжёлых сочетанных травм // Сиб. мед. журн. 2009. № 3. С. 119–127.

25. Шуркалин Б. К., Фаллер А. П., Горский В. А. Хирургические аспекты лечения распространённого перитонита // Хирургия. 2007. № 2. С. 24–28.
26. Daniel De Backer. Lactic acidosis // Intensive Care Med. 2003. № 29. P. 699–702.
27. Kette F., Weil M. H., Von Planta M. Buffer agents do not reverse intramyocardial acidosis during cardiac resuscitation // Circulation. 1990. № 81. P. 1660–1666.
28. Ou H.C. et al. Protective effects of honokiol against oxidized LDL-induced cytotoxicity and adhesion molecule expression in endothelial cells // Chem. Biol. Interact. 2006. № 161. P. 1–13.
29. Shahruar S., Carlson R. W. Type A lactic acidosis in cardiogenic shock // Crit. Care Med. 2000. № 28(12). P. 32–39.

References

1. Al'fonsov V. V., Al'fonsova E. V. Gemostaz, morfologicheskii ekvivalent DVS-sindroma i narushenie strukturnoi organizatsii serdtsa pri metabolicheskom atsidoze // Vestn. Irkutsk. RO AN VSh Rossii. 2001. № 1. S. 156–164.
2. Barkagan Z. S., Momont A. P. Osnovy diagnostiki narushenii gemostaza. M.: N'yudiamed-AO, 1999. 224 s.
3. Berezov T. T., Korovin B. F. Biologicheskaya khimiya: uchebnik. 3-e izd., pererab. i dop. M.: Meditsina, 1998. 704 s.
4. Byshevskii A. Sh. i dr. Vliyanie vazhneishikh vitaminov-antioksidantov na nepreryvnoe vnutrisosudistoe svertyvanie i tole-rantnost' k trombinu. M.: Med. kn., 2009. 112 s.
5. Vasyuk Yu. A. i dr. Vtorichnaya mitokhondrial'naya disfunktsiya pri ostrom koronarnom sindrome // Rats. farmakoter. 2007. № 1. S. 41–47.
6. Vitkovskii Yu. A., Kuznik B. I., Solpov A. V. Vliyanie interleikinov 1 β i 8 na sekretyu T- i v-limfotsitami prokoagulyantov, antikoagulyantov i fibrinoliticheskikh agentov // Immunologiya. 2001. № 6. S. 24–27.
7. Vladimirov Yu. A. Svobodnye radikaly v biologicheskikh siste-makh // Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurn. 2000. № 6(12). S. 13–19.
8. Gorodetskii V. K. Patofiziologiya uglevodnogo obmena // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2006. № 2. S. 25–32.
9. Dement'eva I. I. Monitoring kontsentratsii laktata i kislородного statusa dlya diagnostiki i korrektsii gipoksii u bol'nykh v kriticheskom sostoyanii // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2003. № 3. S. 25–32.
10. Dolgikh V. T., Larin A. I., Pilipchuk I. A. Metabolicheskie narusheniya pri kriticheskikh sostoyaniyakh // Politravma. 2007. № 3. S. 73–77.
11. Dolgikh V. T. Patofiziologiya obmena veshchestv. M.: Med. kn., 2002. 125 s.
12. Kudlai D. A., Efremov A. V. Osobennosti dinamiki sodержaniya provospalitel'nykh tsitokinov interleikina-1 β , interleikina-6 i interferona- γ v syvorotke krovi bol'nykh s sochetannoi i mnozhestvennoi travmoi, soprovozhdayushcheysya rabdomiolizom // Vestn. Ros. voen.-med. akademii. 2007. № 1. S. 49–52.
13. Kuznik B. I. Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i patologii. Chita: Ekspress-izdatel'stvo, 2010. 827 s.
14. Lenindzher A. Biokhimiya. Molekulyarnye osnovy struktury i funktsii kletki. M.: Mir, 1999. 320 s.
15. Okorokov A. I. Lechenie boleznei vnutrennikh organov. Kn. 1. Lechenie boleznei serdtsa i sosudov. M.: Med. lit., 2002. T. 3. 80 s.
16. Rybintsev V. Yu., Pasechnik I. N., Bondarenko E. D. Otsenka ef-fektivnosti geparinoterapii u bol'nykh v kriticheskikh sostoyaniyakh // Vestn. intensivnoi terapii. 2006. № 5. S. 70–77.
17. Ryamova K. A., Rozenfel'd A. S. Osobennosti dykhaniya mitokhon-drii pri gipoksii i atsidoze // Vestn. YuUrGU. 2008. № 19. S. 31–35.
18. Sokolov V. A. i dr. Sindrom vzaimnogo otyagoshcheniya povrezhde-nii u postradavshikh s sochetannoi travmoi // Vestn. khirurgii. 2006. № 3. S. 3–9.
19. Sokolov V. A., Fedorova T. A. Profilaktika i lechenie sindroma poliorganno-i nedostatochnosti u rodil'nits s massivnoi krvopoterei // Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatalogii. 2006. № 5(6). S. 41–48.
20. Timirbaev V. Kh., Vladimirova E. S., Valetova V. V. Printsipy intraoperatsionnoi terapii massivnoi krvopoterei v ekstremnoi khirurgii // Zdravookhranenie i med. tekhnika. 2005. № 10(24). S. 20–22.

21. Titov V. N., Lisitsyn D. M. Inye predstavleniya ob obrazovanii ketonovykh tel, kinetike β -okisleniya zhirnykh kislot i patogeneze ketoatsidoza // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2005. № 3. S. 3–9.
22. Khvatov V. B. i dr. Osobennosti i monitoring transfuzionnoi gemokorreksii v neotlozhnoi khirurgii // Almanakh klin. meditsiny. 2009. № 20. S. 16–20.
23. Chesnokova N. P., Ponukalina E. V., Bezenkova M. N. Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy tsitotoksicheskogo deistviya gipoksii. Patogenez gipoksicheskogo nekrobioza // Sov. nauch. tekhnologii. 2006. № 7. S. 31–38.
24. Shteinle A. V. Patologicheskaya fiziologiya i sovremennye printsipy lecheniya tyazhelykh sochetannykh travm // Sib. med. zhurn. 2009. № 3. S. 119–127.
25. Shurkalin B. K., Faller A. P., Gorskii V. A. Khirurgicheskie aspekty lecheniya rasprostrannogo peritonita // Khirurgiya. 2007. № 2. S. 24–28.
26. Daniel De Backer. Lactic acidosis // Intensive Care Med. 2003. № 29. P. 699–702.
27. Kette F., Weil M. H., Von Planta M. Buffer agents do not reverse intramyocardial acidosis during cardiac resuscitation // Circulation. 1990. № 81. P. 1660–1666.
28. Ou H.C. et al. Protective effects of honokiol against oxidized LDL-induced cytotoxicity and adhesion molecule expression in endothelial cells // Chem. Biol. Interact. 2006. № 161. P. 1–13.
29. ShahrUAR S., Carlson R. W. Type A lactic acidosis in cardiogenic shock // Crit. Care Med. 2000. № 28(12). P. 32–39.

Статья поступила в редакцию 12.12.2013