

<https://doi.org/10.17816/PED10393-100>

О ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ОСТРОЙ КРОВОПОТЕРИ

© А.Г. Васильев¹, Н.В. Хайцев¹, А.Л. Балашов¹, Л.Д. Балашов¹, А.А. Кравцова¹,
А.П. Трашков², М.А. Пахомова¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова», Гатчина

Для цитирования: Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Балашов А.Л., и др. О патогенезе синдрома острой кровопотери // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 3. – С. 93–100. <https://doi.org/10.17816/PED10393-100>

Поступила: 02.04.2019

Одобрена: 14.05.2019

Принята к печати: 19.06.2019

Уменьшение объема циркулирующей крови, изменение сосудистого тонуса и снижение сердечного выброса – три основных фактора в патогенезе синдрома острой кровопотери, ранее обозначаемого термином «геморрагический шок». Ведущими направлениями в развитии шока считают сосудистое, выражающееся во вторичном перераспределении крови с изменениями микроциркуляции, и клеточное, отражающее принципиальные изменения метаболизма. После выявления ведущей роли острой гиповолемии и анемии этот феномен стали обозначать как «синдром острой постгеморрагической анемии». Развитие при острой кровопотере синдрома полиорганной недостаточности в большей степени связано с нарушением транспорта кислорода за счет циркуляторной гипоксии и в значительно меньшей степени с гемической гипоксией из-за недостатка циркулирующих эритроцитов и гемоглобина. Глубокие нарушения метаболизма тканей сохраняются даже после стабилизации центральной гемодинамики и восстановления перфузии микроциркуляторного русла, существенно снижая неспецифическую иммунную защиту и способность тканей к репарации, усиливают склонность к воспалению и деструкции.

Ключевые слова: синдром острой кровопотери; объем циркулирующей крови; сосудистый тонус; сердечный выброс; острая постгеморрагическая анемия; метаболизм тканей.

PATHOGENESIS OF ACUTE HEMORRHAGE SYNDROME

© A.G. Vasil'ev¹, N.V. Haitsev¹, A.L. Balashov¹, L.D. Balashov¹, A.A. Kravtsova¹, A.P. Trashkov²,
M.A. Pahomova¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia;

²Petersburg Nuclear Physics institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov institute", Gatchina, Russia

For citation: Vasil'ev AG, Haitsev NV, Balashov AL, et al. Pathogenesis of acute hemorrhage syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(3):93-100. <https://doi.org/10.17816/PED10393-100>

Received: 02.04.2019

Revised: 14.05.2019

Accepted: 19.06.2019

Circulation blood volume reduction, vascular tone change and decreased cardiac output are the three major factors constituting the acute hemorrhage syndrome pathogenesis that has originally been referred to as "hemorrhagic shock". Vascular trend with secondary redistribution of the blood volume and following microcirculatory changes as well as the cellular one with principal metabolic modifications are considered to be the leading ones in the development of shock. After the establishment of the leading role of acute hypovolemia and anemia this phenomenon has been labeled "acute posthemorrhagic anemia syndrome". The development of polyorganic insufficiency syndrome after acute hemorrhage is to a great extent associated with oxygen transport disturbance due to circulatory hypoxia and to a lesser one – with haemic hypoxia due to circulating red blood cells and hemoglobin deficit. Profound tissue metabolism disorders persist even after central hemodynamics and microcirculatory perfusion restoration thus considerably decreasing the nonspecific immune defense and the ability of tissues to reparation and enhancing proinflammatory and destructive tendencies.

Keywords: acute hemorrhage syndrome; circulating blood volume; vascular tone; cardiac output; acute posthemorrhagic anemia; tissue metabolism.

Синдром острой кровопотери возникает как ответ на первичное уменьшение объема циркулирующей крови в сосудистом русле. Причиной его воз-

никновения являются кровотечения. Прежде всего имеет смысл рассмотреть современную патофизиологическую классификацию кровотечений.

- I. По источнику:
 - 1) артериальные;
 - 2) венозные;
 - 3) паренхиматозные (и капиллярные);
 - 4) смешанные.
- II. По клиническим проявлениям:
 - 1) наружное;
 - 2) внутреннее;
 - 3) скрытое.
- III. По времени возникновения:
 - 1) первичные;
 - 2) вторичные (ранние и поздние вторичные кровотечения).
- IV. В зависимости от локализации источника кровотечения: легочные, пищеводные, желудочные, кишечные, почечные и т. д.
- V. В зависимости от дефицита объема циркулирующей крови (ОЦК):
 - 1) легкие (15–25 %);
 - 2) средние (25–35 %);
 - 3) тяжелые (35–50 %);
 - 4) массивные (более 50 %).
- VI. По скорости кровопотери:
 - 1) молниеносные (чаще массивные) кровопотери;
 - 2) острые кровопотери;
 - 3) хронические кровопотери.

Непосредственными причинами острой кровопотери становятся различные травмы, сопровождающиеся повреждением крупных сосудов, или кровотечение из внутренних органов (желудочно-кишечное, легочное, маточное, геморроидальное и др.).

В патогенезе синдрома острой кровопотери традиционно выделяют три основных фактора: уменьшение ОЦК, изменение сосудистого тонуса и снижение сердечного выброса [6, 11, 14, 15, 33]. При острой кровопотере развивается комплекс универсальных компенсаторно-защитных реакций. Острая кровопотеря приводит к выбросу надпочечниками катехоламинов, вызывающих спазм артериол и прекапиллярных сфинктеров с уменьшением перфузии микроциркуляторного русла, которое приводит к нескольким последствиям. Сброс крови в венозное русло по артериовенозным шунтам и соответствующее объему микроциркуляторного русла (7–15 %) увеличение объема всего функционирующего сосудистого русла могут частично компенсировать возникший дефицит ОЦК. Централизация кровообращения при этом обеспечивает адекватный сердечный выброс путем сохранения преднагрузки, перфузию жизненно важных тканей (нервная ткань, миокард, легочная ткань) и поддержание жизни в критических ситуациях. Под-

держание адекватного внутрисосудистого объема и связанной с ним преднагрузки желудочков — основа нормальной насосной функции сердца. Компенсаторный механизм, достаточный при кровопотере до 15 % ОЦК, при большей кровопотере может оказаться несостоятельным для предотвращения прогрессирующей гипотонии. Кроме того, он становится причиной развития тяжелых расстройств микроциркуляции даже после видимой нормализации гемодинамики. Длительный спазм периферических сосудов вызывает серьезные прогрессирующие расстройства кровообращения в микроциркулярном русле вплоть до полного прекращения почечного, печеночного, мезентериального кровотока, перфузии мышц и покровных тканей [1]. Это, в свою очередь, приводит к возникновению дефицита в транспорте кислорода (гипоксемия), развитию гипоксии органов, переходу клеток органов на анаэробный путь расщепления глюкозы, накоплению недоокисленных продуктов метаболизма, развитию тканевого ацидоза, что определяет возникновение синдрома полиорганной недостаточности [2, 4].

Вышеописанные изменения при острой кровопотере ранее носили название «геморрагический шок». Ведущими направлениями в развитии шока считают сосудистое, выражающееся во вторичном перераспределении крови с изменениями микроциркуляции, и клеточное, отражающее принципиальные изменения метаболизма. Это универсальные реакции, играющие биологическую роль защиты при шоке любого генеза. Возможно, для выделения роли острой гиповолемии и анемии, а также специфики постгеморрагических расстройств в настоящее время термин «геморрагический шок» часто заменяют термином «синдром острой массивной кровопотери» или «синдром острой постгеморрагической анемии». Не вдаваясь в тонкости, в дальнейшем будем считать эти термины синонимами [21, 35].

По мнению современных авторов, острая артериальная гипотензия и гипоперфузия тканей, закономерно возникающие в результате острой потери части ОЦК, не отражают в полной мере сущность геморрагического шока, поскольку перфузия тканей насыщенной кислородом кровью, а тем более артериальное давление служат лишь средством энергообеспечения тканей [3]. Это иллюстрирует принцип постоянства гомеостаза, основанный на теории функциональных систем П.К. Анохина. Именно конечный приспособительный результат, биологическая константа (в данном случае — доставка кислорода соответственно метаболическим потребностям тканей) является системообразу-

ющим фактором и определяет взаиморегуляцию звеньев системы.

Артериальное давление является производным сердечного выброса и общего периферического сосудистого сопротивления. В норме систолическое артериальное давление (САД) каскадно снижается соответственно участку сосудистого русла: аорта — 120 мм рт. ст., начало артериол — 85 мм рт. ст., артериальный конец капилляра — 30 мм рт. ст., венозный конец капилляра — 10 мм рт. ст. В критических состояниях линейной зависимости между САД и капиллярным кровотоком нет, но нижние значения САД все-таки можно рассматривать как ориентировочные показатели тканевого кровотока: при САД более 80 мм рт. ст. капиллярный кровоток сохранен; при САД менее 75 мм рт. ст. нарушается перфузия почек и кишечника; при САД ниже 70 мм рт. ст. появляется сладж на уровне венул; САД ниже 50 мм рт. ст. означает прекращение ауторегуляции кровотока в органах; при САД меньше 40 мм рт. ст. сладж распространяется на всю капиллярную сеть; ниже 35 мм рт. ст. нарушается перфузия легочной ткани и миокарда; при САД ниже 30 мм рт. ст. возникают стаз капиллярного кровотока, критическое нарушение перфузии головного мозга. САД ниже 20 мм рт. ст. означает несовместимое с жизнью нарушение перфузии всех тканей [5, 16, 26, 27, 30, 36].

В некоторых органах перфузионные нарушения, следующие за артериальной гипотонией, относительно более выражены. Так, при понижении САД до 70–50 мм рт. ст. кровоток в слизистой оболочке желудка уменьшается на 33 %, в бассейне верхней брыжеечной артерии — на 35 %, в почках — на 50 %, но при этом на 30 % повышается кровоток в коронарных артериях. Указанные явления могут быть связаны с большей плотностью адренорецепторов в непарных висцеральных ветвях аорты по сравнению с другими артериями. Экспериментально доказано, что снижение кровотока на 20–30 % должного в бассейнах верхней брыжеечной, почечной, бедренной и подключичной артерий влечет за собой снижение оксигенации соответствующих тканей на 40–60 %. Таким образом, результаты измерений артериального давления не отражают ни эффективности кровотока, ни, самое главное, оксигенации тканей [23].

В связи с этим следует выделить, что шок более точно будет состоянием неадекватной оксигенации тканей, когда доставка кислорода в данный момент не соответствует потребностям для аэробного метаболизма. Однако нарушения микроциркуляции и следующие за ними прогрессирующие расстрой-

ства микроциркуляции определяют критическое снижение доставки кислорода тканям [10, 32].

Компенсаторные реакции для нормализации доставки и потребления кислорода включают реакции макроциркуляторного звена (артериовенозное шунтирование крови, увеличение венозного возврата — централизация кровообращения) и реакции звена микроциркуляции (направленность на увеличение объемной скорости перфузии путем снижения вязкости крови, сдвиг кривой диссоциации гемоглобина вправо с уменьшением сродства гемоглобина к кислороду) [38]. Следствием возникновения артериолоспазма становится, с одной стороны, централизация кровообращения, а с другой — выход интерстициальной жидкости в капилляры при уменьшении гидростатического давления в них ниже 25 мм рт. ст. и в конечном счете повышение объемной скорости кровотока в тканях в результате снижения вязкости крови и увеличения ОЦК [3, 13, 22, 32].

Взаимодействие макро- и микроциркуляторных компонентов обеспечивает повышение сердечного выброса из-за увеличения преднагрузки и адренергической стимуляции, повышение экстракции кислорода из крови в ткани и в результате повышение доставки и потребления кислорода. Из уравнения Фика следует, что доставка и потребление кислорода прямо пропорциональны уровню гемоглобина крови; потеря большей или меньшей части эритроцитов определяет снижение кислородного транспорта.

Это не совсем так. В нормальных условиях артериовенозная разница по кислороду составляет не более 20–30 %, то есть эритроциты, проходя по капиллярам, отдают лишь малую долю (максимум треть) связанного кислорода. В условиях циркуляторной гипоксии артериовенозная разница по кислороду может возрастать до 60–75 %, что определяется увеличением диссоциации оксигемоглобина под действием повышения парциального давления углекислого газа в артериальной крови ($p_a\text{CO}_2$) и закисления среды. Такой механизм позволяет компенсировать явления тканевой гипоксии при дефиците циркулирующих эритроцитов. Это подтверждено экспериментальными данными и клиническими наблюдениями, показавшими, что для поддержания жизнедеятельности допустима потеря до 65 % эритроцитов (до уровня $1,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$). Наблюдения за находящимися в сознании пациентами показали, что острое изоволевическое снижение концентрации гемоглобина со 131 до 50 г/л вызывало снижение общего сосудистого сопротивления, «критической» доставки кислорода и увеличение ча-

стоты сердечных сокращений, ударного объема и сердечного индекса [20]. Авторы не выявили доказательств неадекватной оксигенации: потребление кислорода несколько возросло от средней величины с 3,07 до 3,42 мл/(кг · мин), а концентрация лактата в плазме не изменилась. Известно также, что снижение гематокрита до 15 % позволяет сохранять достаточную экстракцию кислорода тканями. Однако потеря более 30 % плазмы приводит к смерти. В связи с этим очевидно, что именно объем плазмы, то есть циркулирующей в сосудистом русле жидкости, формируя значение сердечного выброса, значительно больше, чем циркулирующие эритроциты, определяет доставку и потребление кислорода тканями, а нормализация объема циркулирующей жидкости во многом определяет нормализацию кислородного транспорта в организме [18].

Возникающий после кровопотери дефицит ОЦК самокомпенсируется в последовательности плазма–белки–эритроциты. Интерстициальная жидкость компенсирует потерю плазмы со скоростью 90–120 мл/ч в первые 2 ч, затем со скоростью 40–60 мл/ч в следующие 4 ч и, наконец, устанавливается на уровне 30–40 мл/ч. Гидремическая компенсация кровопотери восполняет ОЦК за время своей эффективной работы (48–72 ч) до 2,7 л. Мобилизация интерстициальной жидкости, основанная на обусловленном спазмом артериол снижении гидростатического давления при нормальном онкотическом давлении плазмы, не позволяет оперативно компенсировать быструю кровопотерю. Однако относительно медленная кровопотеря до $\frac{2}{3}$ ОЦК может быть компенсирована наполовину. Дефицит белков восполняется со скоростью 33 мл/ч, что позволяет компенсировать потерю белков в объеме до 25 % ОЦК за 36 ч при условии адекватного поступления в организм аминокислот. Ежедневно в системный кровоток выходит $\frac{1}{120}$ часть эритроцитов, и, таким образом, компенсация при незначительном кровотечении происходит в течение 10 дней, при тяжелом — в течение 40–50 дней. Следовательно, компенсаторные реакции при кровопотере предназначены прежде всего для восстановления «количества», то есть ОЦК, и только после этого — для восстановления «качества», то есть нормальной картины крови [6].

Возможность компенсации острой кровопотери с полным восстановлением параметров гомеостаза зависит, по мнению большинства авторов [2, 12, 17, 21, 23, 34, 37], от скорости, с которой сокращается объем крови, объема кровопотери и исходного состояния организма (все эти величины либо не поддаются математическому учету, либо

чрезвычайно относительно). Фаза декомпенсации может развиваться непосредственно за острой геморрагией из-за некорректируемых расстройств центральной гемодинамики с прогрессирующей острой сердечно-сосудистой недостаточностью (синдром малого выброса) вследствие быстрой потери более 30 % ОЦК и, как правило, приводит к смерти больного. Развитие декомпенсации может быть и отсроченным, представляя по сути возникновение синдрома полиорганной недостаточности. Генерализованный артериолоспазм приводит к снижению объемной скорости кровотока в капиллярах, повышению вязкости крови с 3–7 до 100 сП и выше, несмотря на возникающую гемодилюцию и агрегацию форменных элементов крови с явлениями сладжа. С одной стороны, сладжирование обуславливает секвестрирование крови в капиллярах, что еще больше сокращает ОЦК (в среднем на 500–1500 мл), уменьшает венозный возврат и снижает сердечный выброс. Секвестрирование крови усугубляется снижением тонуса предкапиллярных сфинктеров и формированием так называемых *rollings* — «карманов, ловушек», депонирующих кровь. С другой стороны, сладж делает невозможным проникновение эритроцитов в капилляр и усугубляет циркуляторную гипоксию. В легких сладж ухудшает перфузию капиллярного фильтра, что приводит к резкому снижению альвеолярно-капиллярной диффузии, интерстициальному отеку, выраженному альвеолярному шунту (респираторный дистресс-синдром).

Очень важным патогенетическим звеном нарушения микроциркуляции является развитие на фоне уменьшения объемной скорости кровотока и формирования клеточных (эритроцитарных, тромбоцитарных) агрегатов множественных диссеминированных тромбозов капиллярного и венозного, а позднее — и артериального компонента микроциркуляции, что, по сути, есть гиперкоагуляционная фаза диссеминированного внутрисосудистого свертывания, или ДВС-синдрома [8, 9, 20, 28, 29, 38]. Современная концепция патогенеза синдрома острой массивной кровопотери предполагает облигатное развитие гиперкоагуляционной фазы ДВС-синдрома в ответ на системное падение артериального давления, снижение объемной скорости кровотока в микроциркуляторном русле, возникновение стазов в микрососудах и физиологическую активацию свертывающей системы при повреждении стенки сосуда.

Важным предрасполагающим фактором развития ДВС-синдрома при кровопотере считается предшествующий гиперкоагуляционный синдром, суть которого состоит в повышенной активности

свертывающей системы в условиях нормальной гемодинамики, компенсированной противосвертывающей системой. Гиперкоагуляционный синдром весьма распространен в популяции, особенно у лиц старше 50 лет [10, 13, 19, 24, 25].

Вследствие нарушения микроциркуляции клетки переходят на преимущественно анаэробный путь метаболизма, приводящий к гиперлактатемии (уровень лактата плазмы выше 6 ммоль/л является маркером преобладающего анаэробного гликолиза), ацидозу, энергетическому голоду клеток с развитием некробиоза и некроза. В свою очередь ацидоз, смещая кривую диссоциации оксигемоглобина вниз и вправо, определяет ухудшение насыщения гемоглобина кислородом в легких. Кроме того, ацидоз, повышая проницаемость капиллярных мембран, обуславливает транссудацию жидкости и выход электролитов из сосудистого русла в интерстиций. Последние два фактора приводят к еще большему уменьшению ОЦК. Нарушение энергетической адекватности метаболизма миокарда в совокупности с нарушениями электролитного баланса вызывают снижение сократимости, уменьшают сердечный выброс, что определяет прогрессирование нарушения доставки кислорода и замыкает один из многих порочных кругов геморрагического шока [7].

Таким образом, основу развития синдрома полиорганной недостаточности при острой кровопотере составляет нарушение транспорта кислорода, связанное преимущественно с циркуляторной гипоксией и, в значительно меньшей степени, с гемической гипоксией из-за недостатка циркулирующих эритроцитов и гемоглобина. Глубокие нарушения метаболизма тканей сохраняются даже после стабилизации центральной гемодинамики и восстановления перфузии микроциркуляторного русла, существенно снижая неспецифическую иммунную защиту [31] и способность тканей к репарации, усиливают склонность к воспалению и деструкции.

ЛИТЕРАТУРА

- Бельченко Д.И. Микроциркуляция в красном костном мозге и элиминация миелокариоцитов при острой кровопотере // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 7. – № 4. – С. 53–56. [Bel'chenko DI. Microcirculation in red bone marrow and mielocariocytes elimination in case of acute hemorrhage. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkuliatsiia*. 2008;7(4):53-56. (In Russ.)]
- Бобринская И.Г., Парчина Ч.В. Влияние объема кровопотери на кислородтранспортную функцию крови // Общая реаниматология. – 2005. – Т. 1. – № 4. – С. 27–31. [Bobrinskaja IG, Parchina ChV. Impact of varying blood loss on blood oxygen-transporting function. *General reanimatology*. 2005;1(4):27-31. (In Russ.)]
- Болотских В.И., Тумановский Ю.М., Савина Г.Ю. Центральная гемодинамика при использовании различных методов восстановления объема циркулирующей крови при геморрагическом шоке // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5. – № 1. – С. 54–57. [Bolotskih VI, Tumanovskij JuM, Savina GJu. Central hemodynamics in the use of different methods for recovering the circulating blood volume in hemorrhagic shock. *General reanimatology*. 2009;5(1):54-57. (In Russ.)]
- Бондарев А.А., Бутров А.В. Принципы терапии метаболического ацидоза при острой кровопотере // Трудный пациент. – 2008. – Т. 6. – № 12. – С. 47–50. [Bondarev AA, Butrov AV. Principles of therapy for metabolic acidosis in case of acute hemorrhage. *Trudnyi pacient*. 2008;6(12):47-50 (In Russ.)]
- Бушуров С.Е. Морфологические изменения в кишечнике при острой кровопотере // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2010. – Т. 18. – № 1. – С. 25–29. [Bushurov SE. Morphological changes of the gut as the result of acute hemorrhage. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2010;18(1):25-29. (In Russ.)]
- Валетова В.В., Хватов В.Б., Ермолов А.С., Тимербаев В.Х. О компенсации объема циркулирующей крови при «смертельной» кровопотере // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – № 3. – С. 17–19. [Valetova VV, Khvatov VB, Yermolov AS, Timerbayev VKh. Compensation for circulating blood volume in fatal blood loss. *Anesteziol Reanimatol*. 2009;(3):17-19. (In Russ.)]
- Васильев А.Г., Хайцев Н.В., Трашков А.П. Практикум по патофизиологии: учебное пособие / Под ред. А.Г. Васильева, Н.В. Хайцева. – СПб.: Фолиант, 2014. – 343 с. [Vasil'ev AG, Khaitsev NV, Trashkov AP. Pathophysiology manual. Ed. by A.G. Vasil'ev, N.V. Khaitsev. Saint Petersburg: Foliant; 2014. 343 p. (In Russ.)]
- Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С.А. Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2009. – № 4. – С. 183–186. [Vasiliev AG, Komyakov BK, Tagirov NS, Musaev SA. Percutaneous nephrolithitripsy in the treatment of coral calculus nephrolithiasis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2009;(4): 183-186. (In Russ.)]
- Васильев А.Г., Заславский Д.В., Трашков А.П., и др. Изменения гормонального статуса у пациентов с очаговым вульгарным псориазом // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 5. – С. 88–90.

- [Vasiliev AG, Zaslavskij DV, Trashkov AP, et al. Changes in the hormonal status of patients with focal psoriasis vulgaris. *Vestn Dermatol Venerol.* 2011;(5):88-90. (In Russ.)]
10. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Васильев С.А., и др. Острая массивная кровопотеря и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови // Терапевтический архив. – 1999. – Т. 71. – № 7. – С. 5–12. [Vorob'ev AI, Gorodeckij VM, Vasil'ev SA, et al. Acute massive hemorrhage and disseminated intravascular blood clotting. *Ter Arkh.* 1999;71(7):5-12. (In Russ.)]
 11. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулуто Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. – 175 с. [Vorob'ev AI, Gorodeckij VM, Shulutko EM, Vasil'ev SA. Acute massive hemorrhage. Moscow: GEOTAR-Media; 2001. 175 p. (In Russ.)]
 12. Голуб И.Е., Кузнецов С.М., Нетесин Е.Н. Диагностика и оценка степени тяжести больных с кровотечениями // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – № 4. – С. 12–17. [Golub IE, Kuznecov SM, Netesin EN. Diagnostika i otsenka stepeni tyazhesti bol'nykh s krvotечeniyami. *Vestnik intensivnoi terapii.* 2003;(4):12-16. (In Russ.)]
 13. Змачинский В.А. Приобретенные коагулопатии при массивной кровопотере и гемодилюции // Медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 8–11. [Zmachinski VA. Coagulopathy after massive hemorrhage and hemodilution. *Meditinskii zhurnal.* 2013;(1):8-11. (In Russ.)]
 14. Клигуненко Е.Н., Кравец О.В. Интенсивная терапия кровопотери: метод. пособие для врачей-курсантов и врачей-интернов по специальностям анестезиология, медицина неотлож. состояний, хирургия, акушерство и гинекология, травматология. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 108 с. [Kligunenko EN, Kravec OV. Intensivnaya terapiya krvopoteri: metod. posobie dlya vrachei-kursantov i vrachei-internov po spetsial'nostyam anesteziologii, meditsina neotlozh. sostoyanii, khirurgiya, akusherstvo i ginekologiya, travmatologiya. Moscow: MEDpress-inform; 2005. 108 p. (In Russ.)]
 15. Кожура В.Л., Новодержкина И.С., Кирсанов А.К. Острая массивная кровопотеря: механизмы компенсации и повреждения // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – № 6. – С. 9–13. [Kozhura VL, Novoderzhkina IS, Kirsanov AK. Acute and massive hemorrhage: mechanisms of compensation and damage. *Anesteziol Reanimatol.* 2002;(6):9-13. (In Russ.)]
 16. Козиев М.П., Горбачева С.М. Обоснование концепции золотого часа при острой кровопотере // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105. – № 6. – С. 108–110. [Koziev MP, Gorbacheva SM. Substantiation of the concept of golden hour in acute hemorrhage. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk).* 2011;105(6):108-110. (In Russ.)]
 17. Миноков В.Е., Кисленко А.М. Оценка объема и степени острой кровопотери как проблема современной хирургии // Анналы хирургии. – 2008. – № 5. – С. 5–11. [Minokov VE, Kislenko AM. The assessment of volume and severity of acute hemorrhage as contemporary surgery problem. *Annals of surgery.* 2008;(5):5-11. (In Russ.)]
 18. Парк Г., Роу П. Инфузионная терапия / Пер. с англ. А. Анваера; под ред. А.М. Цейтлина. – М.: Бином, 2005. – 134 с. [Park G, Rou P. Infusion therapy. Transl. from English A. Anvaer; ed by A.M. Tseitlin. Moscow: Binom; 2005. 134 p. (In Russ.)]
 19. Рипп Е.Г., Шписман М.Н. Значение экспресс-диагностики дисфункции системы гемостаза у больных с травмой и острой кровопотерей // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6. – № 3. – С. 57–60. [Ripp EG, Shpisman MN. Importance of rapid diagnosis of hemostatic dysfunction in patients with injury and acute blood loss. *General reanimatology.* 2010;6(3):57-60. (In Russ.)]
 20. Садчиков Д.В., Хоженко А.О. Взаимосвязь межклеточных соотношений форменных элементов и кислородтранспортной функции крови у больных с постгеморрагической анемией // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4–2. – С. 356–360. [Sadchikov DV, Hozhenko AO. The linkage of intercellular relations and oxygen transport by blood in patients with posthemorrhagic anemia. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2012;(4–2):356-360. (In Russ.)]
 21. Скворцов В.В., Тумаренко А.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения геморрагического шока // Справочник врача общей практики. – 2013. – № 1. – С. 27–30. [Skvorcov VV, Tumarenko AV. Actual issues of hemorrhagic shock diagnostics and treatment. *Spravochnik vracha obshchei praktiki.* 2013;(1):027-030. (In Russ.)]
 22. Струков Д.В., Александрович Ю.С., Васильев А.Г. Актуальные проблемы сепсиса и септического шока // Педиатр. – 2014. – Т. 5. – № 2. – С. 81–87. [Strukov DV, Aleksandrovich YuS, Vasiliev AG. Actual aspects of sepsis and septic shock. *Pediatr.* 2014;5(2):81-87. (In Russ.)]
 23. Стукачев М.М., Гирш А.О., Лукач В.Н., и др. Информативная значимость показателей диагностики травматического шока, осложненного острой кровопотерей в догоспитальном периоде // Медицина катастроф. – 2010. – № 1. – С. 33–36. [Stukachev MM, Girsh AO, Lukach VN, et al. Informativity of diagnostic criteria of wound shock complicated by blood loss at prehospital stage. *Medicina katastrof.* 2010;(1):33-36 (In Russ.)]
 24. Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., и др. Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении

- мочекаменной болезни // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. – № 4. – С. 30–33. [Tagirov NS, Nazarov TH, Vasil'ev AG, et al. The experience of using percutaneous nephrolithotripsy and contact ureterolithotripsy in the complex treatment of urolithiasis. *Preventive and clinical medicine*. 2012;(4):30-33. (In Russ.)]
25. Трашков А.П., Васильев А.Г., Цыган Н.В., и др. Анти-тромботическая терапия в онкологии: современное состояние проблемы и нерешенные вопросы // Педиатр. – 2012. – Т. 3. – № 2. – С. 3–19. [Trashkov AP, Vasil'ev AG, Tsygan NV, et al. Antithrombotic therapy in oncology: contemporary concepts and pending problems. *Pediatr*. 2012;3(2):3-19. (In Russ.)]
 26. Трашков А.П., Панченко А.В., Каюкова Е.С., и др. Лейкемия Р-388 у мышей линии CDF₁ как тест-система опухоль-ассоциированного неоангиогенеза и гиперкоагуляции // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158. – № 10. – С. 500–502. [Trashkov AP, Panchenko AV, Kayukova ES, et al. Lejkemiya R-388 u myshej linii CDF1 kak test-sistema opukhol'-assotsiirovannogo neoangiogeneza i giperkoagulyatsii. *Biull Eksp Biol Med*. 2014;158(10):500-502. (In Russ.)]
 27. Трашков А.П., Васильев А.Г., Коваленко А.Л., Тагиров Н.С. Метаболическая терапия мочекаменной болезни на различных моделях поражения почек у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78. – № 3. – С. 17–21. [Trashkov AP, Vasil'ev AG, Kovalenko AL, Tagirov NS. Metabolic therapy of nephrolithiasis in two different rat models of kidney disease. *Eksp Klin Farmakol*. 2015;78(3):17-21. (In Russ.)]
 28. Храмых Т.П. Механизмы нарушения и компенсации пристеночного пищеварения при постгеморрагической гипотензии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 7. – С. 34–38. [Khramykh TP. Mekhanizmy narusheniya i kompensatsii pristenochnogo pishchevareniya pri postgemorragicheskoi gipotenzii. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2009;(7):34-38 (In Russ.)]
 29. Храмых Т.П., Долгих В.Т. Патогенез интоксикации при геморрагической гипотензии // Общая реаниматология. – 2008. – Т. 4. – № 5. – С. 36–39. [Khramykh TP, Dolgikh VT. Pathogenesis of intoxication in hemorrhagic hypotension. *General reanimatology*. 2008;4(5):36-39. (In Russ.)]
 30. Чернеховская Н.Е., Коржева И.Ю., Поваляев А.В., Андреев В.Г. Этиопатогенез легочных кровотечений // Пульмонология. – 2010. – № 4. – С. 106–110. [Chernekhovskaya NE, Korzheva IYu, Povalyaev AV, Andreev VG. Etiopatogenez legochnykh krvotochenii. *Pulmonologiya*. 2010;(4):106-110. (In Russ.)]
 31. Васильев А.Г., Чурилов Л.П. Патопатология иммунной системы: Учебное пособие. – СПб.: Фолиант, 2014. – 664 с. [Vasil'ev AG, Churilov LP. Patofiziologiya immunnoi sistemy. Uchebnoe posobie. Saint Petersburg: Foliant, 2014. 664 p. (In Russ.)]
 32. Шок: теория, клиника, организация протившоковой помощи / Под общ. ред. Г.С. Мазуркевича, С.Ф. Багненко. – СПб.: Политехника, 2004. – 538 с. [Shok: teoriya, klinika, organizatsiya protivoshokovoi pomoshchi. Ed. by G.S. Mazurkevich, S.F. Bagnenko. Saint Petersburg: Politehnika; 2004. 538 p. (In Russ.)]
 33. Ярочкин В.С., Панов В.П., Максимов П.И. Острая кровопотеря: патогенез и лечение. – М.: Мед. информ. агентство, 2004. – 362 с. [Yarochkin VS, Panov VP, Maksimov PI. Ostraya krvopoterya: patogenez i lechenie. Moscow: Med. inform. agentstvo; 2004. 362 p. (In Russ.)]
 34. Binder T. [Diagnostics and therapy of acute peripartal life threatening bleeding. *Ceska Gynecol*. 2007;72(3):192-200. (In Czech)].
 35. Chapman M. Hemorrhagic shock: a review. *Crit Care*. 2004;8(5):396. <https://doi.org/10.1186/cc2898>.
 36. Lerner EB, Moscati RM. The golden hour: scientific factor medical urban legend? *Acad Emerg Med*. 2001;8(7):758-760. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2001.tb00201.x>.
 37. Metin M, Sayar A, Turna A, et al. Emergency surgery for massive haemoptysis. *Acta Chir Belg*. 2005;105(6):639-643. <https://doi.org/10.1080/00015458.2005.11679793>.
 38. Secher NH, Van Lieshout JJ. Normovolaemia defined by central blood volume and venous oxygen saturation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005;32(11):901-910. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2005.04283.x>.

◆ Информация об авторах

Андрей Глебович Васильев — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: avas7@mail.ru.

Николай Валентинович Хайцев — д-р биол. наук, профессор, профессор кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: avas7@mail.ru.

◆ Information about the authors

Andrei G. Vasiliev — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor, Head, Department of Pathophysiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

Nikolay V. Haitsev — PhD, Dr. Biol. Sci., Professor, Department of Pathophysiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Алексей Львович Балашов — канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: avas7@mail.ru.

Лев Дмитриевич Балашов — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: avas7@mail.ru.

Алефтина Алексеевна Кравцова — канд. биол. наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: avas7@mail.ru.

Александр Петрович Трашков — канд. мед. наук, заведующий, Испытательный центр радиофармпрепаратов. ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра „Курчатовский институт“», Гатчина. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Мария Александровна Пахомова — старший научный сотрудник, Научно-исследовательский центр. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru.

◆ Information about the authors

Aleksey L. Balashov — MD, PhD, associate Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

Leo D. Balashov — MD, PhD, Associate Professor, Pathophysiology Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

Aleftina A. Kravtsova — PhD, Associate Professor, Pathophysiology Department. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avas7@mail.ru.

Alexander P. Trashkov — MD, PhD, Head, Trials Center of Radiopharmaceutical, Petersburg Nuclear Physics Institute named after B.P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia. E-mail: alexandr.trashkov@gmail.com.

Maria A. Pakhomova — Senior Researcher, Research Center. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mariya.pahomova@mail.ru.