

Эндотелиальная дисфункция в отдалённом периоде холодовой травмы

Ю.Г. ШАПКИН, П.К. ГАМЗАТОВА, Н.Ю. СТЕКОЛЬНИКОВ, Ю.С. ОДНОКОЗОВА

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, ул. Большая Казачья, д. 112, Саратов, 410012, Российская Федерация

Цель исследования Оценить состояние эндотелиальной дисфункции в отдаленном периоде отморожения.

Материалы и методы Изучено содержание свободных сосудистых молекул адгезии sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin, sP-selectin у 31 пострадавшего в отдаленном периоде глубокого отморожения конечностей, в сопоставлении с клинической характеристикой патологии. Развивающиеся осложнения систематизированы и структурированы с учетом современных взглядов на молекулярно-клеточные механизмы воспаления.

Результаты и их обсуждение Отдаленный период отморожения характеризуется высокой частотой развития осложнений. Лишь 10% пострадавших в течение 5 лет можно считать практически здоровыми. Среди осложнений наибольшее значение имеют нарушения кровообращения и инфекционные поражения костей и мягких тканей. Развитие подобного рода осложнений в 33% случаев требует выполнения высоких ампутаций конечности, ведущих к инвалидности. Уровень эндотелиальной дисфункции достоверно отражает тяжесть отдаленных осложнений отморожения, в первую очередь, окклюзионных поражений сосудов. Значения sICAM-1, sVCAM-1, sP-selectin в группе пострадавших с тяжелой ишемией конечностей в 1,5-2 раза превышают значения здоровых лиц той же возрастной группы и могут быть использованы в качестве критерия продолжительности антикоагулянтной, дезагрегантной и противовоспалительной терапии на амбулаторном этапе лечения.

Заключение В комплексное лечение и реабилитацию пострадавших с отморожениями необходимо включать коррекцию эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова Отморожение, эндотелиальная дисфункция, молекулы адгезии

Endothelial Dysfunction in the Long Term Cold Injury

IU.G. SHAPKIN, P.K. GAMZATOVA, N.IU. STEKOL'NIKOV, IU.S. ODNOKOZOVA

V.I. Razumovskii Saratov State Medical University, 112 Bol'shaia Kazach'ia Str., Saratov, 410012, Russian Federation

The purpose of the study To assess the state of endothelial dysfunction in the long term frostbite injures

Materials and methods The content of soluble vascular adhesion molecules sICAM- 1 , sVCAM- 1 , sE-selectin, sP-selectin in 31 patients in the long term deep frostbite limbs in comparison with the clinical characteristic pathology. Developing complications systematized and structured in accordance with modern views on the molecular and cellular mechanisms of inflammation.

Results and their discussion Long term period of frostbite injures is characterized by a high incidence of complications. Only 10 % of victims within 5 years can be considered healthy. Among the most important are the complications of circulatory disorders and infections of the bone and mild tissues. The development of such complications in 33 % of cases require high performing amputations leading to disability. Level of endothelial dysfunction significantly reflects the severity of long-term complications of frostbite , especially occlusive vascular lesions . Values of sICAM- 1 , sVCAM- 1 , sP-selectin in the group affected with severe limb ischemia is 1,5-2 times higher than the values of healthy persons in the same age group and can be used as a criterion for the duration of anticoagulant , antiplatelet and anti-inflammatory therapy on an outpatient stage of treatment .

Conclusion Correction of endothelial dysfunction should be included in a comprehensive treatment and rehabilitation of patients with frostbite injures.

Key words Frostbite, endothelial dysfunction, adhesion molecules

Проблема изучения отдаленных результатов среди всех рассматриваемых аспектов холодовой травмы в последние годы, на наш взгляд, остается наименее изученной. Основные публикации, посвященные данной тематике, как в отечественной, так и зарубежной литературе приходится на период конца 20 века [2,3,5]. Общепринятыми последствиями отморожений считают возникновение болезни Бюргера, синдрома Рейно, полинейропатии, остеопороза, артрозов, трофических язв [14,15]. Наиболее грозным является развитие окклюзионных поражений сосудов нижних конечностей. Данная проблема также изучена недостаточно,

вместе с тем, при обследовании больных через длительные сроки после отморожений у половины из них выявляются функциональные и морфологические изменения. До 50% больных, страдающих облитерирующим эндартериитом, имели в анамнезе одно или несколько отморожений, а среди перенесших отморожения эндартериит развивался у 60—72% [4,9]. Накопленные за последние десятилетия знания в области молекулярно-генетических механизмов воспаления позволяют более глубоко взглянуть на патофизиологические аспекты повреждения тканей в том числе при холодовой травме. Ведущая роль в развитии тканевых

© Ю.Г. Шапкин, П.К. Гамзатова, Н.Ю. Стекольников, Ю.С. Однокозова. Эндотелиальная дисфункция в отдалённом периоде холодовой травмы. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2014; 7: 4: 359-363.

изменений при глубоком отморожении принадлежит реперфузионному синдрому [6,12,16,17]. При этом, в первую очередь, постишемическому и реперфузионному повреждению подвергается эндотелий. Проблема изучения эндотелиальной дисфункции является в настоящее время актуальной и широко анализируется специалистами различных областей медицины [1,7,8,11,13]. Ампутация сегмента конечности является единственным методом лечения отморожений IV степени, несмотря на применение обширного арсенала медикаментозных препаратов в комплексе терапии, направленной на ограничение зоны некроза, в том числе в отдаленном периоде, вследствие развития у пострадавших облитерирующих поражений сосудов, гнойных осложнений и повторных отморожений при более высоких температурах.

Таким образом, вопросы изучения патогенеза отдаленных осложнений глубоких отморожений с позиций эндотелиальной дисфункции остаются недостаточно освещенными и требуют дальнейшего изучения.

Целью работы явилось изучение клинического течения отдаленного периода глубоких отморожений

в сопоставлении с уровнем эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы

Нами отслежено течение отдаленного периода отморожения (до 5 лет) у 31 (67,4% от 48) пострадавшего с глубокими отморожениями нижних конечностей. Данные больные ранее находились на лечении в нашей клинике. Им проводилась оценка эффективности стандартной схемы коррекции нарушений микроциркуляции в раннем реактивном периоде с помощью объективных методов [10]. В последствии больным выполнялись ампутации на различных уровнях. Пациентов выписывали в удовлетворительном состоянии с площадью гранулирующих ран не более 0,3% общей площади кожи. Средний возраст составил $38,6 \pm 7,1$ лет, все больные курили. В ходе предыдущей госпитализации пострадавшие были обследованы, ни один из них не имел гемодинамически значимых окклюзионных поражений артерий нижних конечностей. Определяли структуру заболеваемости, частоту и причины повторных госпитализаций, объём выполненных хи-

Таблица 1

Структура осложнений отдаленного периода отморожения

Характер осложнения	Группа пострадавших, число больных, n	
	госпитализированные в ХО в течение 5 лет, (n=21)	не госпитализированные в ХО в течение 5 лет, (n=10)
Хронический остеомиелит культы фаланги, плюсневой кости	1	1
Трофическая язва торца культы, пяточной области – порочная культя (требовавшие «большой» ампутации)	5 (5)	0
Облитерирующие поражения сосудов при отсутствии перемежающейся хромоты и гемодинамически значимых стенозов	4	3
Трофическая язва торца культы, пяточной области на фоне облитерирующего поражения артерий нижних конечностей (требовавшие «большой» ампутации)	9 (2)	0
Повторное глубокое отморожении, на фоне облитерирующего поражения артерий	2	0
Получали лечение в неврологических и ревматологических отделениях	-	3
Отсутствие жалоб и гемодинамических нарушений при УЗДГ сосудов нижних конечностей	-	3

Таблица 2

Уровень ССМА у пострадавших в отдаленном периоде отморожения

Группа пострадавших, число больных	Показатель, нг/мл			
	sICAM-1	sVCAM-1	sE-selectin	sP-selectin
Госпитализированные в течение 5 лет, (n=21)	402±26,5*	708±77,4*	183±32,7*	203±28,9*
Не госпитализированные в течение 5 лет, (n=10)	289±27,1	502±44,2*	91±13,9	138±14,3
Интегральные значения в группе, (n=31)	356±31,5*	608±42,4*	103±12,7	163±18,7*
Здоровые лица, (n=20)	202±17,1	355±34,2	73±19	100±12,3

* Примечание: - $p < 0,05$ (критерий χ^2 , достоверно большее значение по отношению к здоровым лицам)

рургических вмешательств. Степень эндотелиальной дисфункции оценивали путем определения содержания свободных сосудистых молекул адгезии sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin, sP-selectin методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием наборов реактивов (BMS201, BMS232, BMS205, BMS219) фирмы Bender Medsystems (Австрия). Забор крови, в случае повторной госпитализации в клинику, проводили в день обращения, при отсутствии жалоб - амбулаторно через 5 лет после отморожения. Полученные результаты сравнивали с показателями группы практически здоровых добровольцев (20 человек), сопоставимой по полу и возрасту с исследуемой ($p > 0,05$).

Результаты и их обсуждение

В качестве хирургического осложнения перенесенного глубокого отморожения нами рассматривалось новое заболевание или продолжение патологического процесса, развитие которого как анамнестически, так и патогенетически связано с перенесённой травмой. Отслеженные состояния нами классифицированы следующим образом:

1. Гнойные осложнения – длительно незаживающие раны, в том числе порочная культя, трофические язвы, хронический остеомиелит, в том числе с разви-

тием параостеомиелитических гнойников мягких тканей.

Причиной подобных осложнений может служить, помимо непосредственно инфекции, расположение ран (торцы культей, пяточные области). Необходимо признать, что на стопе данные осложнения являются непосредственным следствием попытки максимально щадящей некрэктомии или неудачей аутодермопластики. В подобной ситуации лечение может быть как консервативным (местное лечение, антибактериальная терапия, адекватная иммобилизация и ортопедическая обувь), так и хирургическим. Среди хирургических вмешательств будут преобладать некрэктомии. Ампутации выполняются по поводу порочной культы с развитием хронического остеомиелита пяточной или таранной костей. В случае подобных осложнений, в течение 1,5 лет в клинику обращаются все больные.

2. Сосудистые осложнения – развитие облитерирующих поражений магистральных артерий нижних конечностей. В данном случае лечение определяется степенью ишемии нижних конечностей.

3. Осложнения смешанного характера. В качестве таких состояний мы рассматриваем указанные выше, развивающиеся на фоне острого или хронического нарушения кровообращения, (лимфообращения), в том

Table 1

The structure of freezing injuries complications in distant period

Complication character	Group of injured, number of patients, n	
	accommodated in a surgical department for 5 years, (n=21)	not accommodated in a surgical department for 5 years, (n=10)
Chronic osteomyelitis of stump phalanx metatarsal	1	1
Trophic ulcer stump, heel - a vicious cult (demanding a "large" amputation)	5 (5)	0
Obliterating vascular lesions in the absence of intermittent claudication and hemodynamically significant stenoses	4	3
Trophic ulcer stump heel against the background obliterative arterial disease of the lower extremities (demanding a "large" amputation)	9 (2)	0
Repeated deep frostbite against the background obliterative arterial disease	2	0
Had treatment in neurological and rheumatological departments	-	3
Absence of any complaints and hemodynamic disturbances at Ultra Sound Doppler blood vessels in lower extremities	-	3

Table 2

SSMA level in affected in the remote period of freezing injuries

Group of injured, number of patients	Index, mg/ml			
	sICAM-1	sVCAM-1	sE-selectin	sP-selectin
Accommodated for 5 years, (n=21)	402±26,5*	708±77,4*	183±32,7*	203±28,9*
Not accommodated for 5 years, (n=10)	289±27,1	502±44,2*	91±13,9	138±14,3
Integral values in the group (n=31)	356±31,5*	608±42,4*	103±12,7	163±18,7*
Healthy persons (n=20)	202±17,1	355±34,2	73±19	100±12,3

* Comment: - $p < 0,05$ (measure χ^2 significantly more important in relation to healthy persons)

числе мы рассматриваем в этой группе повторные отморожения, при относительно «высоких» температурах и отсутствии алкогольного опьянения. Лечение хирургическое, ввиду сочетания нескольких патологических факторов выполняются чаще всего высокие ампутации.

Как было описано выше, отдаленные результаты, ввиду социального статуса и образа жизни, удалось отследить в различных группах не полностью. Часть пострадавших отбывали наказание в местах лишения свободы, часть погибли от причин, не связанных с отморожением (насильственная смерть вследствие отравления или механической травмы), часть пострадавших сменили (или ранее указали неверное) место жительства.

Структура клинического течения отдаленного периода отморожения и число отслеженных результатов представлены в таблице 1.

В ходе повторных госпитализаций выполнены ампутации нижних конечностей на уровне бедра двум больным, на голени 5, на стопе по Лисфранку 1, по Шарпу 6. Экономные некрэктомии на фоне консервативной терапии осуществлены 7 пострадавшим. Из данных, представленных в таблице 1, видно, что лишь 10% пострадавших на протяжении 5 лет можно признать практически здоровыми, тогда как 65% требуют повторной госпитализации на протяжении 5 лет, а 81% госпитализированных повторно требуют хирургического лечения, при этом 33% больным уже требуются высокие ампутации, ведущие к инвалидности.

Наряду с клинической характеристикой течения отдаленного периода отморожения проведена оцен-

ка эндотелиальной дисфункции в группе. Из данных таблицы видно, что значения ССМА в группе пострадавших достоверно выше, чем у здоровых лиц такого же возраста. Показатели, характеризующие степень вовлечения в воспалительный процесс сосудистой стенки (sICAM-1, sVCAM-1), ее тромбогенность (sP-selectin), практически в 2 раза превышают «нормальные» показатели. При развитии гнойно-воспалительного процесса отмечается нарастание уровня sE-selectin.

Заключение

Таким образом, проведённое исследование показало, что отдаленный период отморожения характеризуется высокой частотой осложненного течения. Сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция в отдаленном периоде холодовой травмы ведет к быстрому развитию и прогрессированию облитерирующих поражений артерий нижних конечностей. Кроме того, отмечается высокая частота трофических расстройств на фоне нарушений лимфообращения, в патогенезе которого повреждение эндотелия играет ведущую роль. С учетом полученных результатов подходы к лечению пострадавших с глубокими отморожениями требуют оптимизации как на госпитальном этапе в момент травмы, так и амбулаторном, с целью улучшения отдаленных результатов лечения. Представляет интерес изучение течения отдаленного периода отморожения у пострадавших, которым комплексное лечение нарушений микроциркуляции проводилось по разработанному в нашей клинике методу [10].

Список литературы

1. Акимцева Е.А., Котовщикова Е.Ф. Маркеры эндотелиальной дисфункции как предикторы развития ретромбозов коронарных стентов. *Фундаментальные исследования*, 2012; 8: 271-273.
2. Воинов А.И. Комплексное лечение отморожений конечностей. *Здравоохранение. МЗ Респ. Беларусь*, 1999; 10: 36-40.
3. Григорьева Т.Г. Холодовая травма. Отморожения. *Международный медицинский журнал X.*, 2001; 2: 42-48.
4. Гусак В.К. и др. Особенности последствий отморожения конечностей. *Клиническая хирургия*, 1990; 3: 22-23.
5. Котельников В.П. Отморожения. М.: Медицина, 1988; 256.
6. Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф. Сепсис. М.: Медпресс-информ, 2005; 176.
7. Сидорова И.С., Зарубенко Н.Б., Гурина О.И. Клинико-диагностическое значение определения маркеров дисфункции эндотелия при лечении беременных с гестозом. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2010; 6: 9-13.
8. Стойко Ю.М. и др. Дисфункция эндотелия у больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей и возможности её коррекции. *Новости хирургии*, 2010; 18: 4: 57-64.

References

1. Akimtseva E.A., Kotovshchikova E.F. Markers of endothelial dysfunction as predictors of coronary stents rethrombosis. *Fundamental'nye issledovaniia*, 2012; 8: 271-273. - (In Russ.).
2. Voinov A.I. Comprehensive treatment of frostbite limbs. *Zdravookhranenie. MZ Resp. Belarus'*, 1999; 10: 36-40.
3. Grigor'eva T.G. Cold injury. Frostbitten. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal Kh.*, 2001; 2: 42-48. - (In Russ.).
4. Gusak V.K. et al. Especially the effects of frostbite limbs. *Klinicheskaiia khirurgiia*, 1990; 3: 22-23. - (In Russ.).
5. Kotel'nikov V.P. *Otmorozheniia* [Frostbitten]. Moscow: Meditsina, 1988; 256. - (In Russ.).
6. Mal'tseva L.A., Usenko L.V., Mosentsev N.F. *Sepsis* [Sepsis]. Moscow.: Medpress-inform, 2005; 176. - (In Russ.).
7. Sidorova I.S., Zarubenko N.B., Gurina O.I. Clinical diagnostic value of determination of markers of endothelial dysfunction in the treatment of pregnant women with preeclampsia. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*, 2010; 6: 9-13. - (In Russ.).
8. Stoiko Iu.M. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic venous insufficiency of the lower limbs and the possibility of its correction. *Novosti khirurgii*, 2010; 18: 4: 57-64. - (In Russ.).
9. Fattakhov N.Kh. *Otdalennye rezul'taty lecheniia i ekspertiza trudosposobnosti lits s patologiei perifericheskogo krovoobrashcheniia posle ostroi kholodovoi travmy*

9. Фаттахов Н.Х. Отдаленные результаты лечения и экспертизы трудоспособности лиц с патологией периферического кровообращения после острой холодовой травмы конечностей: автореф...канд.мед.наук. Ленинград, 1992; 19.
10. Шапкин Ю.Г., Стекольников Н.Ю., Капралов С.В. Новое направление в коррекции нарушений микроциркуляции при глубоком отморожении. Естественные и технические науки, 2011; 6: 209-212.
11. Шевченко Ю.Л. и др. Эндотелий-зависимые факторы патогенеза инфекционного эндокардита и сосудистых заболеваний – современные возможности эндотелиальной коррекции. Ангиология и сосудистая хирургия, 2013; 19: 3: 20-24.
12. Bhatnagar A. Diagnosis, characterisation and evaluation of treatment response of frostbite using per technetate scintigraphy: a prospective study. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2002; 29: 2: 170-175.
13. Calza L. et al. Plasma levels of VCAM-1, ICAM-1, E-Selectin, and P-Selectin in 99 HIV-positive patients versus 51 HIV-negative healthy controls. J. Acquir. Immune Defic. Syndr., 2009; 50(4): 430-432.
14. Golant A. Cold exposure injuries to the extremities. J. Am. Acad. Orthop. Surg., 2008; 16: 12: 704-715.
15. Khan M.I. Efficacy of cervicothoracic sympathectomy versus conservative management in patients suffering from incapacitating Raynaud's syndrome after frostbite. J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad., 2008; 20: 2: 21-24.
16. McIntosh S.E. Wilderness Medical Society practice guidelines for the prevention and treatment of frostbite. Wilderness Environ Med., 2011; 22: 2: 156-166.
17. Murphy J.V. Frostbite: pathogenesis and treatment. J. Trauma, 2000; 48: 1: 171.
18. Shapkin Iu.G., Stekol'nikov N.Iu., Kapralov S.V. New direction in the correction of microcirculation in deep frostbite. *Estestvennye i tekhnicheskie nauki*, 2011; 6: 209-212. - (In Russ.).
19. Shevchenko Iu.L. et al. Endothelium-dependent factor in the pathogenesis of infective endocarditis and vascular diseases - modern features endothelial correction. *Angiologiya i sosudistaia khirurgiya*, 2013; 19: 3: 20-24. - (In Russ.).
20. Bhatnagar A. Diagnosis, characterisation and evaluation of treatment response of frostbite using per technetate scintigraphy: a prospective study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2002; 29: 2: 170-175.
21. Calza L. et al. Plasma levels of VCAM-1, ICAM-1, E-Selectin, and P-Selectin in 99 HIV-positive patients versus 51 HIV-negative healthy controls. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2009; 50(4): 430-432.
22. Golant A. Cold exposure injuries to the extremities. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 2008; 16: 12: 704-715.
23. Khan M.I. Efficacy of cervicothoracic sympathectomy versus conservative management in patients suffering from incapacitating Raynaud's syndrome after frostbite. *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.*, 2008; 20: 2: 21-24.
24. McIntosh S.E. Wilderness Medical Society practice guidelines for the prevention and treatment of frostbite. *Wilderness Environ Med.*, 2011; 22: 2: 156-166.
25. Murphy J.V. Frostbite: pathogenesis and treatment. *J. Trauma*, 2000; 48: 1: 171.

Recieved 26.03.2014

Поступила 26.03.2014

Информация об авторах

1. Шапкин Ю.Г. – д.м.н., проф., зав. кафедрой общей хирургии государственного бюджетного учреждения высшего профессионального образования "Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского";
2. Стекольников Н.Ю. - к.м.н., асс. кафедры общей хирургии СГМУ. E-mail: nimph2008@yandex.ru;
3. Гамзатова П.К. - аспирант кафедры общей хирургии СГМУ;
4. Однокозова Ю.С. – студентка лечебного факультета СГМУ, член СНК кафедры общей хирургии.

Information about the Authors

1. Shapkin Iu. - MD, Prof., Head of General Surgery State Budget Institution of Higher Professional Education V.I. Razumovsky Saratov State Medical University. (SSMU);
2. Stekolnikov N. - PhD, Department of General Surgery SSMU. E-mail: nimph2008@yandex.ru;
3. Gamzatova P. - graduate student of general surgery SSMU;
4. Odnokozova Iu. - student of the medical faculty of SSMU.