

УДК 616-092.18

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-4-11

М. И. МИХАЙЛИЧЕНКО, К. Г. ШАПОВАЛОВ

Микроциркуляторные нарушения в патогенезе местной холодовой травмы

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита, Россия

672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 38А

e-mail: angelo999@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 14.11.18; принята к печати 12.04.19

Резюме

Обзор посвящен нарушениям микроциркуляции и дисфункции эндотелия при местной холодовой травме. Отражены особенности регуляции микрокровотока, инкреторной активности эндотелиоцитов, цитокиновой активности, экспрессии основных молекул межклеточной адгезии, феномена лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, метаболизма оксида азота. Приведены сведения о динамике состояния микроциркуляторного русла в разные периоды травмы.

Ключевые слова: местная холодовая травма, дисфункция эндотелия, микроциркуляция

Для цитирования: Михайличенко М. И., Шаповалов К. Г. Микроциркуляторные нарушения в патогенезе местной холодовой травмы. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019;18(2):4–11. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-4-11

UDC 616-092.18

DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-4-11

М. И. MIKHAILICHENKO, K. G. SHAPOVALOV

Microcirculatory disturbances in the pathogenesis of local cold injuries

Chita state medical Academy, Russia, Chita

38A Gorky street, Chita, Russia, 672000

e-mail: angelo999@yandex.ru

Received 14.11.18; accepted 12.04.19

Summary

The review is devoted to microcirculatory disorders in local cold injury and simultaneous endothelial dysfunction. The features of endocrine activity of endothelium, cytokine activity, expression of the main molecules of intercellular adhesion and the phenomenon of lymphocytic-platelet adhesion, metabolism of nitric oxide, the state of the microcirculatory bed of the victims in different periods of injury were described.

Keywords: local cold injury, endothelial dysfunction, microcirculation

For citation: Mikhailichenko M. I., Shapovalov K. G. Microcirculatory disturbances in the pathogenesis of local cold injuries. Regional hemodynamics and microcirculation. 2019;18(2):4–11. Doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-4-11

Местная холодовая травма в общей структуре травматических повреждений в мирное время в зоне с умеренным климатом составляет около 1 %, а в Сибири, на Дальнем Востоке и в Северных регионах достигает 6–20 % [1–3]. Значимость холодовых поражений обусловлена не столько относительно большим их числом, сколько сложностью лечения, длительностью утраты трудоспособности и высоким уровнем инвалидности исходов курации. Последние годы отмечены углублением исследований отечественных и зарубежных авторов по вопросам патогенеза холодовой травмы, ранней диагностики глубины поражений тканей, способов хирургического лечения глубоких отморожений конечностей и реабилитации [4–7].

Патогенез отморожений достаточно сложен и многообразен. Вследствие холодового воздействия

происходят нарушения гемореологии в пораженных сегментах, что приводит к тромбозам и некрозу пораженных тканей конечностей. Дальнейшее течение раневого процесса сопровождается развитием инфекционно-воспалительных осложнений и существенной утратой трудоспособности [2, 8, 9].

Значительное число пациентов с местной холодовой травмой имеют неблагоприятный преморбидный фон. Характерной особенностью эпидемиологии отморожений является то, что большинство пострадавших ведут асоциальный образ жизни [6, 10, 11]. У них регистрируются исходные полипатии в результате алиментарного истощения [5, 12]. Чаще всего травма происходит в состоянии алкогольного опьянения [1, 10, 13]. Действие алкоголя приводит к утрате самоконтроля, угнетает центр терморегуляции, способствует развитию гиперкоагуляции и гипогликемии [1, 3].

В середине XX в. было высказано предположение об основной роли эндотелиальных клеток и микроциркуляции в патогенезе многих заболеваний [13–15]. При этом взгляды на его функцию претерпевают значительные изменения [15].

В настоящее время эндотелий рассматривается не только как гематотканевой барьер, но и, в большей степени, как нейроэндокринный орган [1, 3, 5, 15, 16], который выполняет ряд функций: регуляцию микроциркуляции, тромбогенности и тромборезистентности, тонуса и роста сосудов, межклеточную адгезию и пр. Регуляция данных процессов происходит посредством инкретируемых эндотелием сосудов биорегуляторов. Под дисфункцией эндотелия принято понимать нарушение равновесия вазодилатирующих и вазоконстрикторных медиаторов, вырабатываемых клетками эндотелия, либо реализующих свое действие на их поверхности [15, 16]. Роль эндотелиальной дисфункции установлена при сердечно-сосудистой патологии, сахарном диабете, гломерулонефрите и прочих состояниях [17–19].

В настоящее время активно изучаются нарушения микроциркуляции и дисфункция эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией [17], ишемической болезнью сердца [17], гестозами [18], сахарным диабетом [19, 20]. Авторы приходят к общему мнению относительно ключевой роли нарушений микроциркуляции и эндотелиальной дисфункции в патогенезе изучаемой патологии. Поэтому в настоящее время дисфункция эндотелия рассматривается как универсальное неспецифическое звено в механизмах многих заболеваний [15].

В научной литературе описаны десятки биологически активных веществ, обеспечивающих выполнение основных функций эндотелия – вазомоторной, гемостатической, адгезивной и ангиогенной [5, 15, 21].

Основными факторами, в том числе влияющими на функциональную активность эндотелия, являются гемодинамические условия (скорость сдвига, давление), газовый состав крови, гормоны и медиаторы – катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, ангиотензин-II, тромбин, цитокины, липопротеины, эндотоксины и др. [22, 23].

При длительной стимуляции эндотелия происходят рецепторные, биохимические и микроструктурные изменения, приводящие к нарушению реактивности, истощению, структурным перестройкам и необратимому повреждению эндотелиальных клеток [15, 24].

Исследования изменений микроциркуляторного русла при холодовой травме конечностей весьма перспективны, что объясняется ее большим значением в диагностике и оценке последствий местной холодовой травмы [1, 2, 8]. Тем не менее работы по данной тематике в современной литературе недостаточно систематизированы.

Повреждение и дисфункция эндотелия при отморожениях

Установлено, что в механизмах развития патологии при отморожениях важное место занимают процессы альтерации эндотелия параллельно с его дисфункцией [1, 5, 15, 25], так как эндотелиальные

клетки сосудов, ввиду высокой дифференцировки очень чувствительны к действию низких температур [2, 5, 15, 26]. При этом наблюдаются серьезные сдвиги свертывающей системы крови, фибринолиза и нарушения тканевого обмена [1, 27].

Известным маркером повреждения и дисфункции эндотелия являются его десквамированные клетки. Установлены механизмы атерогенеза на фоне их повышенной циркуляции в кровотоке [15, 23, 24, 28]. Показано, что максимальное увеличение десквамированных эндотелиоцитов отмечено в раннем реактивном периоде отморожений [1, 2, 8]. Это, по мнению авторов, является следствием холодового повреждения клеток и неизбежно должно привести к значительному повышению уровня провоспалительных цитокинов. Количество клеток эндотелия возрастает при увеличении массива пораженных тканей. В позднем реактивном периоде содержание десквамированных эндотелиоцитов снижается по сравнению с ранним реактивным периодом. В до-реактивном периоде происходят повреждение эндотелия и выключение его секреторной функции. Пусковым механизмом формирования нарушений систем микроциркуляторного гемостаза, развития воспалительной реакции при местной холодовой травме, по всей видимости, является повреждение клеток эндотелия сосудов [2].

Эндотелий принимает самое активное участие в регуляции сосудистого тонуса, инкретируя, в частности, оксид азота (NO) и его производные [1, 2, 15, 23, 24, 29]. В до-реактивном периоде на фоне замедления тока крови и отсутствия поступления продуктов воспаления в общий кровоток уровень нитритов сопоставим с показателями контрольной группы. Очевидно, это исходный уровень нитритов, имевший место до холодовой травмы. В раннем реактивном периоде их концентрация снижается в 1,5 раза. По мнению авторов [30], это может быть фактором сосудистого спазма и следствием нарушения способности поврежденных эндотелиоцитов генерировать оксид азота. В позднем реактивном периоде содержание нитритов снижается относительно как предыдущего периода, так и контроля. Затем отмечается дальнейшее низкое содержание NO. Снижение уровня продукции NO в крови приводит к вазоконстрикции [1, 2, 8, 9, 15]. Известно, что сосудистый спазм при отморожениях продолжителен, сохраняется до 2–3 недель и в дальнейшем приводит к нарушению пролиферативных процессов в сосудистой стенке, которые являются пусковым механизмом развития облитерирующего эндартериита [12]. Таким образом, концентрация нитритов максимально снижена в позднем реактивном периоде и является важным прогностическим маркером затяжного течения репаративных процессов при отморожениях [1, 2, 30].

Tom Theruvath и John Lemasters (2016) подробно изучили особенности метаболизма eNOS у пациентов с местной холодовой травмой. Авторы обнаружили, что дефицит данного фермента усугубляет реперфузию тканей форменными элементами крови, в частности, лейкоцитами, способствуя повышению некроза и апоптоза и, как следствие, нарушению микро-

циркуляции в поврежденных тканях. Исследования J. P. Weglinski (2015) подтверждают, что постхолодовая инфильтрация лейкоцитами поврежденных участков на фоне дефицита eNOS способствуют усилению и прогрессированию ишемии и некроза тканей [1, 2, 31].

Наряду с вазодилатирующими медиаторами, у пациентов с отморожениями конечностей повышается содержание эндотелина-1, причем степень увеличения прямо пропорциональна объему пораженных холодом тканей, общей площади поврежденного и активированного эндотелия сосудов. Максимальные значения зафиксированы в позднем реактивном периоде. Между концентрацией эндотелина-1 в крови пострадавших с холодовой травмой и амплитудой осцилляций кровотока эндотелиального генеза, по данным лазерной доплеровской флоуметрии, существует обратная корреляционная связь [2, 5, 8].

Процессы альтерации тканей развиваются и после восстановления тканевой температуры. На клеточном уровне в ходе периода холодовой ишемии накапливаются токсические конечные продукты анаэробного метаболизма; после восстановления адекватного кровотока они поступают в кровь, обуславливая развитие реперфузионного синдрома [31, 32]. Свободные радикалы, накапливающиеся в клетках в виде кислородных синглетов до токсических концентраций, приводят ко вторичному повреждению клеточных мембранных структур [15, 23, 33]. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран является одним из типов повреждения во всех тканях организма [26, 27]. Ферментные системы (дисмутаза, каталаза, глутатионовая система), которые в обычных условиях инактивируют образующиеся свободные радикалы, оказываются в большинстве своем поврежденными низкой температурой. Эндогенные клеточные антиоксиданты (неферментативная часть антиокислительной системы), включая витамин Е, аскорбиновую кислоту, соли селена, быстро истощаются в период холодовой ишемии [34]. Повреждение свободными радикалами биомембран, в первую очередь, стенок эндотелия сосудов, ведет к усилению агрегации тромбоцитов и эритроцитов, тромбообразования с началом восстановления кровотока, повышению проницаемости сосудистой стенки, сопровождающемуся сгущением крови [17, 32, 35]. Таким образом, восстановление тканевой температуры после краткого периода возобновления кровотока ведет к прогрессированию ишемии с той только разницей, что в данном случае процессы клеточного аутолиза ничем более не сдерживаются. Клеточные элементы гибнут, в окружающих очаг некроза тканях начинается воспалительный процесс [15, 30].

Ю. Г. Шапкин и др. (2014) [23] подробно изучили поздние осложнения местной холодовой травмы, связанные с дисфункцией эндотелия. По их мнению, уровень эндотелиальной дисфункции достоверно отражает тяжесть отдаленных осложнений отморожения, в первую очередь, окклюзионных поражений сосудов, а значения sICAM-1, sVCAM-1, sP-selectin, изученные авторами, в группе пострадавших 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.

М. Ю. Юрьева (2014) показала, что системная озонотерапия оказывает корригирующее действие на эндотелиальную дисфункцию как на ключевое звено патогенеза локальной холодовой травмы путем снижения уровня фактора Виллебранда у пациентов исследуемой группы. Авторы предполагают, что подобное явление способствует скорейшему купированию эндотелиальной дисфункции и более быстрой реабилитации пациентов. Полученные результаты согласуются с данными литературы о патогенетическом значении высокого содержания фактора Виллебранда при местной холодовой травме [24, 26].

Изменения уровня цитокинов при отморожениях

Представляют несомненный интерес сведения, полученные в отношении динамики цитокинов после холодового воздействия. Эти медиаторы одновременно указывают на функциональное состояние эндотелиоцитов и активность механизмов воспаления в тканях. Содержание в крови пострадавших с отморожениями в дореактивном периоде травмы IL-18, IL-4 и TNF α указывает на «отключение» периферии от общего кровотока, характерного для данного периода отморожений. Повышение концентрации IL-1 β и IL-8 отражало общую реакцию организма на появление очага альтерации и тотального сосудистого спазма. Возрастание значений IL-1 β и IL-8 в артериальной крови поврежденной конечности относительно венозной подтверждало такой вывод. При низкой температуре до этапа согревания метаболические процессы находились на минимальном уровне, что тормозило местную продукцию цитокинов [1–15, 27].

Появление участка тканевой альтерации неизбежно сопровождалось генерацией воспалительной реакции и, соответственно, возрастанием содержания в циркулирующей крови его медиаторов и регуляторов, в частности, цитокинов [2, 5–7, 9, 10, 35, 36]. В раннем реактивном периоде травмы в крови больных наблюдалось максимальное возрастание концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Также имеются сведения, что в эти же сроки с момента травмы наблюдался лейкоцитоз, повышение концентрации острофазных белков, активация систем свертывания крови и фибринолиза, клинические признаки системной реакции организма на воспаление [37, 38].

Значительное повышение содержания в крови больных IL-1 β , TNF α и IL-8 именно в данном периоде травмы объясняется появлением обширной зоны как поврежденного, так и активированного холодом эндотелия, а также активным поступлением цитокинов в общий кровоток из пораженных тканей после купирования спазма. При этом последние способны проявлять в ряде случаев не только местные, но и системные эффекты [39–41].

Содержание IL-8 также могло возрасти под влиянием тромбина и t-PA [38, 41]. Содержание в крови

IL-18 увеличивалось в наименьшей степени, так как он не продуцируется эндотелием, а при отморожениях зона повреждения тканей ограничена по сравнению с ожоговой и механической травмой [41, 42]. Соответственно, повышение уровня цитокинов при холодовом повреждении не достигало значений, регистрируемых при обширных термических ожогах [14, 15, 19, 41]. Обращает на себя внимание преобладание концентрации провоспалительных цитокинов в венозном кровотоке пораженного сегмента конечности, а противовоспалительного – в крови интактной конечности. Полученные результаты подтверждали особое значение альтерации эндотелия в индукции воспалительной реакции и механизмах изменений защитных систем при местной холодовой травме [43, 44].

Возрастание уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при отморожениях, несомненно, сопровождалось реализацией их многочисленных функций. В частности, IL-1 β и TNF α усиливали экспрессию ICAM-1 и VCAM-1, повышали активность индуцибельной синтазы NO в лейкоцитах, тромбоцитах и гепатоцитах [8, 15, 41]. Более того, IL-1 β способен повышать концентрацию L-аргинина в клетках-продуцентах NO [41].

Важным звеном по установлению роли цитокинов при местной холодовой альтерации явилась оценка их регенераторных и хемоаттрактантных свойств. Не отмечено зависимости между усугублением тяжести местной холодовой травмы и уровнем TGF β , который характеризовался малой вариабельностью. При возрастании объема пораженных холодом тканей в крови больных уменьшалась концентрация TGF β 1, одновременно возрастало содержание VEGF. Обратная зависимость уровня TGF β 1 от массива поврежденных низкими температурами тканей объясняется противовоспалительной направленностью реализации его эффекта [2, 41]. Возможно также, что при усугублении тяжести травмы угнетались рост фибробластов и синтез коллагена, в контроле над которыми участвует TGF β 1. Кроме того, некоторые исследованные цитокины, уровень которых существенно возрастал, являлись антагонистами TGF β 1 (в частности, IL-4, угнетающий экспрессию TGF β в эозинофилах) [6, 8, 41, 42].

Ввиду того, что VEGF является высокоспецифичным маркером дисфункции эндотелия, прямая зависимость его концентрации от тяжести местной холодовой травмы подтверждала особое значение состояния клеток эндотелия в патогенезе криоповреждения и их влияние на характер течения раневого процесса при отморожениях [11]. Известно, что сосудистый фактор роста (VEGF) является одним из основных маркеров эндотелия, отражающих его функциональную составляющую [15, 26, 41]. Анализ синтеза VEGF показал, что у больных в раннем реактивном периоде содержание его в крови не превышало контрольные значения [2, 11]. Авторы предполагают, что в течение 2 суток с момента восстановления температуры индукция ангиогенеза не проявляется. Дисфункция эндотелия после холодового воздействия может сопровождаться снижением синтеза и

выделения исследуемого маркера. В позднем реактивном периоде местной холодовой травмы отмечено повышение VEGF. Возрастание его концентрации в общем кровотоке свидетельствует о пролиферации и дифференцировке эндотелиоцитов [15, 26, 41]. Таким образом, у больных с глубокими отморожениями отмечалась высокая активность пролиферации эндотелиоцитов, процессы гранулирования и рубцевания сопровождалась ангиогенезом [2, 11].

Н. Ohtaki et al. (2006) [21] придавали большое значение влиянию рецепторного антагониста (VGA1155) фактора роста эндотелия (VEGF) на течение и исходы местной холодовой травмы. Как известно, сосудистый эндотелиальный фактор роста является основным медиатором ангиогенеза и фактором, провоцирующим повышенную проницаемость сосудов [21]. Блокада рецепторов VEGF может иметь определенный потенциал для лечения и прогнозирования МХТ. Авторы продемонстрировали, что антагонист VEGF ослабил проницаемость сосудов и уменьшил посттравматический отек тканей у крыс с местной холодовой травмой в эксперименте [21]. Подобное терапевтическое явление предполагает уменьшение зоны некроза и паранекроза у пострадавших, что, вне всякого сомнения, оказывает благоприятное действие на период заживления и реабилитации при отморожениях. Таким образом, антагонисты VEGF-рецептора могут стать новой терапевтической эрой, по мнению авторов, в лечении как местной холодовой травмы, так и последствий других повреждений [2, 5, 11, 34, 41].

Изменения системы гемостаза при отморожениях

Повышенный агрегационный потенциал тромбоцитов и увеличение содержания в крови фактора Виллебранда являются маркерами нарастающей «микроциркуляторной» эндотелиальной дисфункции, которая, вне всякого сомнения, может переходить в системную. Как известно, фактор Виллебранда является мощным активатором тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов (GpI), через которые запускается каскад тромбоцитарного гемостаза с последующим тромбозом микроциркуляторного русла [32].

Одним из основных маркеров дисфункции эндотелия является фактор Виллебранда (vWF) [2, 11, 15, 41]. Известно, что он представляет собой крупный многомерный гликопротеин, 85 % которого синтезируется эндотелиальными клетками сосудов, 15 % – мегакариоцитами и тромбоцитами. Фактор Виллебранда, синтезируемый эндотелиоцитами, не только поступает в плазму крови, но и накапливается внутри эндотелиальных клеток в тельцах Weibel – Palade [31] откуда высвобождается после их стимуляции. Инициаторами такой быстрой секреции являются факторы гемостаза (тромбин, фибрин, плазмин, АДФ), воспаления (гистамин, компоненты комплемента – C5a и C5b-9, лейкотриены, супероксиданионы, эндотоксин, интерлейкин-1) и др. Одной из функций фактора Виллебранда является обеспечение адгезии тромбоцитов в месте повреждения эндотелия [10, 12, 15, 37].

Установлено, что у пациентов с локальной холодовой травмой отмечается повышение коллагенсвязы-

вающей активности фактора Виллебранда. В раннем реактивном периоде регистрируется значительное увеличение маркера, однако пик коллагенсвязывающей активности приходился на поздний реактивный период [3, 41].

Одновременно при изучении коллагенсвязывающей активности vWF у больных с местной холодовой травмой нижних конечностей М. И. Михайличенко (2009) установил, что в раннем реактивном периоде этот показатель также возрастал более чем в 2 раза по сравнению с нормой; в позднем реактивном периоде, по сравнению с предыдущим, не отличался статистической значимостью. Реализация процессов адгезии и агрегации кровяных пластинок сопровождалась максимальным повышением данного показателя. В периоде гранулирования и эпителизации коллагенсвязывающая активность фактора vWF снижалась, все же превышая контрольный уровень. Увеличение массива пораженных холодом тканей сопровождалось повышением уровня исследуемого маркера [3].

Параллельно с активацией гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов и эндотелиоцитов происходит снижение концентрации оксида азота, который является мощным эндотелиальным фактором вазодилатации, и повышение уровня эндотелина-1, важнейшего вазоконстриктора. Снижение NO связано с повреждением и снижением функции эндотелия, повышение эндотелина-1 – следствие вовлечения в процессы активации новых порций активированных тромбоцитов [15, 41].

При холодовой травме показано возрастание продукции и других эндотелийзависимых факторов гемостаза, в частности, тканевого активатора плазминогена (t-PA) и ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). Концентрация t-PA в плазме достигает наибольших значений в раннем реактивном, а PAI-1 – в позднем реактивном периоде. В венозной крови, оттекающей от поврежденной холодом конечности, концентрация t-PA в 1,5 раза выше, чем в оттекающей от здоровой, PAI-1 – в 1,2 раза выше [2, 15, 17, 19, 41]. Динамика вышеперечисленных маркеров эндотелиальной дисфункции в значительной степени зависит от периода холодовой травмы, степени ее тяжести [2, 3, 5, 11].

Оценены изменения сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза у больных с местной холодовой травмой конечностей III–IV степени с исходной недостаточностью питания, которая оказалась весьма распространенной у пациентов данной группы. Установлено уменьшение количества тромбоцитов в раннем реактивном периоде у больных с отморожениями конечностей III–IV степени в обеих группах, независимо от характера нутритивного статуса. В то же время у больных в группе с недостаточностью питания кровяных пластинок – меньше, чем у больных с эйтрофией. Повышение уровня ингибитора тканевого фактора обнаружено только в группе с нормальным нутритивным статусом. При отсутствии разницы по отношению к контролю в группе с недостаточностью питания установлено уменьшение уровня TFPI. В группе больных с нутритивной недостаточностью выявлено уменьшение уровня АТIII. В свою очередь, содержа-

ние АТIII в крови больных с нормальным статусом меньше, чем у здоровых людей. У больных с недостаточностью питания депо глутамина, незаменимой в условиях стресса аминокислоты, быстро истощается, ввиду исходно сниженного объема мышечной массы. В группе пострадавших с недостаточностью питания установлено уменьшение показателя t-PA как относительно контроля, так и в сравнении с 1-й группой. В этой же группе не обнаружено различия с контролем по содержанию в плазме PAI-1, но выявлено уменьшение данного показателя по отношению к больным 1-й группы. Увеличение в плазме крови PAI-1 не так значительно, как t-PA, который свидетельствует об активизации процессов фибринолиза. Вероятно, недостаточность питания у больных с местной холодовой травмой повлияла и на синтез ингибитора тканевого активатора плазминогена, и при значительно меньшем, чем у пациентов без трофического дефицита количества t-PA, развитие фибринолиза не пострадало. Таким образом, авторы показали, что при исходной недостаточности питания у пострадавших с отморожениями конечностей III–IV степени регистрируются выраженные изменения показателей системы гемостаза [1, 2, 11, 17].

Влияние нарушений микрокровотока на течение и исходы отморожений

Состояние микроциркуляторного русла давно считается определяющим фактором в патогенезе холодовой травмы конечностей [8]. При наличии преморбидной патологии кровообращения и иннервации (нейроваскулит, облитерирующие заболевания сосудов, сахарный диабет, травмы и пр.) наблюдается затяжное течение раневого процесса, более высокий уровень некрэктомий [1, 2, 5, 7]. Холодовая травма часто приводит к непосредственному повреждению сосудов и нервов, а также к нарушениям регуляции артериовенозного русла. В свою очередь, отморожения являются фактором, способствующим развитию такой патологии, как облитерирующий эндартериит, нейроваскулит, костно-мышечная дистрофия [2, 4].

К. Г. Шаповалов и др. (2009) [1–11, 40] выявили изменения в микроциркуляторном русле у больных с местной холодовой травмой. Исследовались показатель микроциркуляции, нейрогенный и миогенный тонус, также максимальные амплитуды колебаний эндотелиального, нейрогенного, миогенного, дыхательного и пульсового диапазонов. Авторами установлено, что динамика показателей микрокровотока и сосудистого тонуса у больных с отморожениями нижних конечностей зависела от периода местной холодовой травмы. В дореактивном периоде регистрировались признаки тотального спазма сосудов. В раннем реактивном периоде отморожений увеличивался приток крови из артериального русла, возрастала активность эндотелиальных факторов релаксации. При дальнейшем течении раневого процесса преобладало повышение миогенного и нейрогенного компонентов сосудистого тонуса, уменьшался артериальный и нутритивный кровоток.

Выявленные изменения согласуются с ранее выдвинутой теорией криобиологов, в которой указано,

что при местном охлаждении преобладают сосудистые реакции в зоне поражения. Отмечается особая роль в патогенезе отморожений спазма сосудов и ишемии, гибель ткани при холодовой травме происходит вследствие расстройства кровообращения, некроз в подавляющем большинстве случаев в тканях представляется вторичным [2, 30]. При этом указано, что в первую очередь страдают высокодифференцированные в анатомическом и функциональном отношении ткани, которые особенно чувствительны к гипоксии, в частности, эндотелий [15, 32, 41].

Показано, что изменения компонентов тонуса сосудов и параметров микроциркуляции при местной холодовой травме нижних конечностей являются факторами, которые приводят к неблагоприятному течению раневого процесса. Многим пациентам приходится выполнять повторные некрэктомии и ампутации, причем приживление кожных трансплантатов гораздо хуже относительно ожоговой травмы. Нередко течение раневого процесса при отморожениях осложняется сепсисом, тромбозами. Среди отдаленных последствий холодовых альтераций выделяют хронические заболевания сосудов конечностей, нарушения иннервации, костно- и миодистрофические процессы [32]. Предикторами и пусковыми элементами при этом, очевидно, также являются нарушения микроциркуляции и тонуса сосудов [2, 15, 24, 40].

Т. И. Долганова и др. (2017) [35] предложили выявить доклиническую степень ишемии – нарушения в реактивности сосудов прекапиллярного звена. Помимо этого, на основе данного исследования авторы применили новый способ ведения пострадавших с отдаленными последствиями отморожения. Суть его заключается в чрескостном дистракционном остеосинтезе по Илизарову. Авторы считают, что медикаментозное лечение, направленное на уменьшение вазоконстрикции сосудов, у пациентов с последствиями холодовой травмы в процессе тракционного воздействия аппаратом Илизарова дает невыраженный эффект, так как резервные возможности микроциркуляторного русла уже максимально реализованы методом чрескостного остеосинтеза. Целесообразно проведение превентивной ангиогенной и нейротрофической терапии, которую следует проводить уже в преддистракционном периоде [35].

Таким образом, с учетом современных представлений об эндотелии как нейроэндокринном органе, контролирующем свойства тромбогенности, тонуса, резистентности сосудов посредством синтеза и (или) накопления медиаторов, вышеописанные сведения о динамике маркеров эндотелиальной дисфункции при локальной холодовой травме позволяют рассматривать изменения его функционального состояния в качестве одного из ключевых и наиболее ранних звеньев патогенеза. Перспективы улучшения клинических результатов лечения локальной холодовой травмы могут быть связаны с дальнейшим изучением механизмов нарушения структуры и функции эндотелия, определением эффективных прогностических маркеров и значимых мишеней патогенетически обоснованной лекарственной терапии, оптимизации хирургической тактики лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Литература / References

1. Сизоненко В. А. Классификация холодовой травмы // Третья конф. по проблеме «Холодовая травма». – СПб., 2002. – С. 202–208. [Vladimir A. Sizonenko. Classification of cold injury. Third conference on the problem of «Cold injury». SPb., 2002:202–208. (In Russ.)].
2. Сизоненко В. А. Холодовая травма // Бюлл. ВНИИ СО РАМН. – 2007. – № 4. – С. 98–101. [Vladimir A. Sizonenko. Cold injury. Bul. EAST SIBERIAN SCIENTIFIC CENTER SB RAMS. 2007;4:98–101. (In Russ.)].
3. Шаповалов К. Г., Михайличенко М. И., Витковский Ю. А. Лимфоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия у больных с холодовой травмой // Забайкал. мед. вестн. – 2006. – № 3. – С. 27–29. [Konstantin G. Shapovalov, Maxim I. Mikhailichenko, Yuri A. Witkowski. Lymphocyte-platelet interaction in patients with cold injury. Zabaykalsky medical Herald. 2006;3:27–29. (In Russ.)].
4. Шаповалов К. Г., Сизоненко В. А., Бурдинский Е. Н. Изменения сосудистого тонуса и показателей микроциркуляции при отморожении нижних конечностей // Вестн. хир. им. Грекова. – 2008. – С. 67–68. [Konstantin G. Shapovalov, Vladimir A. Sizonenko, Evgeni N. Burdinski. Changes in vascular tone and indicators of microcirculation in frostbite of the lower extremities. Herald of Surgery im. Grekova. 2008:67–68. (In Russ.)].
5. Шаповалов К. Г., Сизоненко В. А., Томина Е. А., Витковский Ю. А. Эндотелиальная секреция вазоактивных молекул при холодовой травме конечностей // Травмат. и ортопедия России. – 2008. – № 2. – С. 53–56. [Konstantin G. Shapovalov, Vladimir A. Sizonenko, Elena A. Tomina, Yuri A. Witkowski. Endothelial secretion of vasoactive molecules in the case of cold injury. Traumatology and orthopedics. 2008;2:53–56. (In Russ.)].
6. Шаповалов К. Г., Томина Е. А., Михайличенко М. И., Витковский Ю. А. Роль лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, цитокинов и эндотелиальной дисфункции в патогенезе повреждения холодом // Патофизиол. и эксперимент. терапия. – 2009. – № 1. – С. 39–40. [Konstantin G. Shapovalov, Elena A. Tomina, Yuri A. Witkowski. The Role of lymphocyte-platelet adhesion, cytokines and endothelial dysfunction in the pathogenesis of cold injuries. Pathophysiology and experimental therapy. 2009;1:39–40. (In Russ.)].
7. Шаповалов К. Г. Взаимосвязь некоторых показателей системы гемостаза и фибринолиза с уровнем провоспалительных цитокинов и нитритов в крови больных с местной холодовой травмой // Лечение сочетанных травм и повреждений конечностей: Всеросс. науч.-практ. конф., посвящ. юбилею кафедры травматол., ортопедии и ВПХ РГМУ. – М., 2008. – С. 90–91. [Konstantin G. Shapovalov. The Relationship of some indicators of hemostasis and fibrinolysis with the level of proinflammatory cytokines and nitrites in the blood of patients with local cold injury. All-Russian scientific-practical conference dedicated to the anniversary of the Department of traumatology, orthopedics and CHD RSMU: «Treatment of combined injuries and limb injuries». Moscow, 2008:90–91. (In Russ.)].
8. Шаповалов К. Г., Сизоненко В. А., Михайличенко М. И., Томина Е. А. Оценка эффективности проведения лазерной доплеровской флоуметрии // Забайкал. мед. вестн. – 2007. – № 1. – С. 23–24. [Konstantin G. Shapovalov. The Relationship of some indicators of hemostasis and fibrinolysis with the level of proinflammatory cytokines and nitrites

in the blood of patients with local cold injury // Konstantin G. Shapovalov, Maxim I. Mikhailichenko, Elena A. Tomina. Effectiveness evaluation of blockades in local cold injury by laser Doppler flowmetry. *Zabaykalsky Vestnik*. 2007;1:23–24. (In Russ.).

9. Томина Е. А., Шаповалов К. Г., Витковский Ю. А. Содержание нитритов в сыворотке крови у больных с местной холодовой травмой // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 3. – С. 160–161. [Elena A. Tomina, Yuri A. Witkowski, Konstantin G. Shapovalov The Content of nitrite in the serum of patients with local cold injury. *Bulletin of East Siberian scientific center SB RAMS*. 2008;3:160–161. (In Russ.).]

10. Бурдинский Е. Н., Шаповалов К. Г., Сизоненко В. А. и др. Оценка эффективности проводниковых блокад при местной холодовой травме методом лазерной доплеровской флоуметрии // Забайкал. мед. вестн. – 2007. – № 1. – С. 23–24. [Evgeni N. Burdinski, Konstantin G. Shapovalov, Vladimir A. Sizonenko., Maxim I. Mikhailichenko, Elena A. Tomina. Assessment of efficiency of conduction blockade in local cold injury by laser Doppler flowmetry. *Zabaykalsky medical Herald*. 2007;1:23–24. (In Russ.).]

11. Михайличенко М. И., Шаповалов К. Г., Витковский Ю. А. Лимфоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия у больных с холодовой травмой // Забайкал. мед. вестн. – 2006. – № 2. – С. 20–22. [Maxim I. Mikhailichenko, Konstantin G. Shapovalov, Yuri A. Witkowski. Lymphocyte-platelet interaction in patients with cold injury. *Zabaykalsky medical Herald*. 2006;2:20–22. (In Russ.).]

12. Климиашвили А. А., Чадаев А. А. Холодовые повреждения // Мед. газета. – 2005. – № 22. – С. 12–13. [Alexei A. Klimiashvili, Alexei A. Chadaev. Cold damage. *Medical newspaper*. 2005;22:12–13. (In Russ.).]

13. Алексеев Р. З., Потапов А. Ф., Алексеев С. Н., Никulina Г. Н. Перфторан в комплексном лечении общего переохлаждения организма // Бюлл. СО РАМН: Материалы 13 Международ. конгр. по приполярной медицине. – 2006. – Т. 2. – С. 9. [Revo Z. Alekseev, Alexei F. Potapov, Sergei N. Alekseev, Galina N. Nikulina. Perfloran in complex treatment of General hypothermia. *Proceedings of the 13 international Congress on circumpolar medicine. Bulletin of RAMS*. 2006;2:9. (In Russ.).]

14. Кузник Б. И., Витковский Ю. А., Солпов А. В. Адгезивные молекулы и лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия // Вестн. гематол. – 2006. – Т. II, № 2. – С. 42–55. [Boris I. Kuznik., Yuri A. Witkowski, Alexei V. Solopov. Adhesion molecules and leukocyte-platelet interaction. *Bulletin of Hematology*. 2006;II(2):42–55. (In Russ.).]

15. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Физиология и патофизиология эндотелия // Дисфункция эндотелия: причины, механизмы, фармаколог. коррекция. – СПб., 2003. – С. 4–38. [Nikolai N. Petrishchev, Physiology and pathophysiology of endothelium. *Endothelial Dysfunction. Causes, mechanisms, pharmacological correction*. SPb., 2003:4–38. (In Russ.).]

16. Коптяева Р. Г. Высокоselectивный ингибитор циклооксигеназы-2 при отморожении в условиях острой алкогольной интоксикации // Экология человека. – 2005. – № 12. – С. 54–57. [Regina G. Koptyaeva. Highly Selective inhibitor of cyclooxygenase-2 in frostbite under acute alcohol intoxication. *Human Ecology*. 2005;12:54–57. (In Russ.).]

17. Гестоз: некоторые генетические механизмы его развития / Л. Н. Сивичская, Н. Г. Даниленко, Е. И. Барановская, О. Г. Давыденко // Мед. генетика. – 2014. – Т. 13, № 10 (148). – С. 3–9. [Gestosis: some genetic mechanisms of its development / Larisa N. Savitskaya, Nikolai G. Danilenko, Elena I. Baranovskaya, Olga G. Davydenko. *Medical genetics*. 2014;13(10 (148)):3–9. (In Russ.).]

18. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет: практ. пособие / М. В. Березина, Т. П. Бардымова, М. В. Мистяков, Г. П. Ягельская. – Иркутск, 2016. [Maria V. Berezina. *Diabetes mellitus and pregnancy Gestational diabetes mellitus* / Maria V. Berezina, Tatiana P. Bardymova, Maxim V. Chistyakov, Galina P. Jagielskaya. *Practical guide*. Irkutsk, 2016. (In Russ.).]

19. Руюткина Л. А., Руюткин Д. С. Панкреатогенный сахарный диабет/сахарный диабет типа 3с: современное состояние проблемы // Мед. совет. – 2018. – № 4. – С. 28–35. [Ruyatkina LA, Rutkin DS. Pancreatogenic diabetes mellitus/diabetes mellitus type 3C: current status problems. *Medical advice*. 2018;4:28–35. (In Russ.).]

20. Bruen KJ, Ballard JR, Morris SE. Reduction of the incidence of amputation in frostbite injury with thrombolytic therapy. *Arch. Surg.* 2007;142(6):546–551. Doi: 10.1001/archsurg.142.6.546.

21. Ohtaki H, Fujimoto T, Sato T. Progressive expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiogenesis after chronic ischemic hypoperfusion in rat. *Brain Edema*. 2006;96:283–287. Doi: 10.1007/3-211-30714-1-61.

22. Карайланов М. Г., Шелепов А. М., Сидельников В. О., Бауэр В. А. Термоизоляция пораженных тканей как профилактика некрозов при холодовых поражениях в вооруженных конфликтах // Вестн. Росс. военно-мед. акад. – 2008. – № 1. – С. 70–73. [Mikhail G. Karaulanov, Alexei M. Shelepov, Victor O. Sidelnikov, Vladimir A. Bauer, Thermal Insulation of the affected tissues as prevention of necrosis under cold defeats in armed conflicts. *Vestnik of Russian military medical Academy*. 2008;1:70–73. (In Russ.).]

23. Шапкин Ю. Г., Гамзатова П. К., Стекольников Н. Ю. Эндотелиальная дисфункция в отдаленном периоде холодовой травмы // Вестн. эксперимент. и клин. хир. – 2014. – № 4. – С. 359–363. [Yuri G. Shapkin, Petr K. Gamzatov, Nikolai Yu. Stekolnikov. Endothelial dysfunction in the remote period of cold injury. *Bulletin of experimental and clinical surgery*. 2014;4:359–363. (In Russ.).]

24. Винник Ю. С., Салмина А. Б., Юрьева М. Ю., Теплякова О. В. Локальная холодовая травма: вопросы патогенеза, оценки тяжести и лечения (обзор литературы) // Москов. хирург. журн. – 2011. – № 1 (17). – С. 42–48. [Yuri S. Vinnik, Maria Yu. Yurieva, Olga V. Teplyakova, Anna B. Salmina. Local cold injury, pathogenesis, severity assessment, treatment (review of literature). *Moscow journal of surgery*. 2011;1(17):42–48. (In Russ.).]

25. Rajendran P, Rengarajan I, Thangavel J. et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2013;9(10):1057–1069. Doi: 10.7150/ijbs.7502.

26. Винник Ю. С., Юрьева М. Ю., Теплякова О. В. и др. Значение эндотелиальной дисфункции в патогенезе локальной холодовой травмы // Русс. мед. журн. Мед. обозрение. – 2014. – Т. 22, № 31. – С. 2204–2206. [Yuri S. Vinnik, Maria Yu. Yurieva, Olga V. Teplyakova, Anna B. Salmina, Nina D. Tretyakova. The value of endothelial dysfunction in the pathogenesis of local cold injury. *Russian medical journal. Medical review*. 2014;22(31):2204–2206. (In Russ.).]

27. Алексеев Р. З. и др. Предупреждение развития некроза при отморожениях с оледенением тканей // Международ. журн. прикладных и фундам. исслед. – 2015. – № 8-1. – С. 35–41. [Revo Z. i dr. Alekseev. Prevention of necrosis in frostbite with tissue glaciation. *International journal applied and Fundam. research*. 2015;8-1:35–41. (In Russ.).]

28. Bruen KJ, Ballard JR, Morris SE. Reduction of the incidence of amputation in frostbite injury with thrombolytic therapy. *Arch. Surg.* 2007;142(6):546–551. Doi: 10.1001/archsurg.142.6.546.

29. Hutchison RL. Frostbite of the hand. *J. Hand Surg. Am.* 2014;39(9):1863–1868. Doi: 10.1016/j.jhsa.2014.01.035.
30. McIntosh SE, Opacic M, Freer L et al. Wilderness medical society practice guidelines for the prevention and treatment of frostbite: 2014 update. *Wilderness Environ Med.* 2014;25(4):S43–S54.
31. Mohr WJ, Jenabzadeh K, Ahrenholz DH. Cold injury. *Hand Clin.* 2009;25(4):481. Doi: 10.1016/j.hcl.2009.06.004.
32. Goertz O, Baerreiter S, Ring A et al. Determination of Microcirculatory Changes and Angiogenesis in a Model of Frostbite Injury In Vivo. *J. Surg. Res.* 2009;11(4):304–308. Doi: 10.1016/j.jss.2009.07.012.
33. Коптяева Р. Г. Цитокиновый профиль при превентивной терапии отморожений целекоксибом // *Аллергол. и иммунол.* – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 296–296. [Rinata G. Koptyaeva. Cytokine profile in preventive therapy of frostbite with celecoxib. *Allergology and immunology.* 2007;8(1):296–296. (In Russ.)].
34. Сумин С. А., Шаповалов К. Г. Экстренные и неотложные состояния: учеб. пособие для подготовки кадров высшей квалификации. – М.: Мед. информ. аг-во, 2019. – 624 с.: ил. [Sergei A. Sumin, Konstantin G. Shapovalov et al. *Emergency and emergency states: a manual for the training of highly qualified personal.* Moscow, LLC «publishing House» Medical information Agency, 2019:624. (In Russ.)].
35. Долганова Т. И., Шабалин Д. А., Долганов Д. В. Метаболизм тканей кисти и функциональные резервы микроциркуляции у пациентов с последствиями экстремального воздействия холодового фактора при лечении по Илизарову // *Гений ортопедии.* – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 460–466. [Tatiana I. Dolganova, Dmitri A. Shabalin, Dmitri V. Dolganov. The metabolism of the tissues of the hand and the functional reserve of microcirculation in patients with effects of extreme exposure to the cold factor in the treatment by Ilizarov. *Genius of orthopedics.* 2017;23(4):460–466. (In Russ.)].
36. Гостищев В. К. Кожно-пластические операции у больных с отморожениями конечностей // *Русс. мед. журн.* – 2009. – Т. 17, № 25. – С. 1639–1641. [Victor K. Gostishchev. Skin-plastic surgery in patients with frostbite limbs. *Russian medical journal.* 2009; 17(25):1639–1641. (In Russ.)].
37. Горелик И. Э. Современные аспекты лечения отморожений // *Сибир. мед. журн.* – 2008. – Т. 23, № 3. – С. 34–37. [Igor E. Gorelik. Modern aspects of treatment of frostbite. *Siberian medical journal.* 2008;23(3):34–37. (In Russ.)].
38. Цхай В. Ф. Комплексный метод лечения отморожений // *Вопросы реконструктив. и пласт. хир.* – 2013. – № 2. – С. 60–64. [Victor F. Tschai. Complex method of treatment of frostbite. *Issues of reconstructive and plastic surgery.* 2013;2:60–64. (In Russ.)].
39. Алексеев А. А., Алексеев Р. З., Брегадзе А. А. и др. Диагностика и лечение отморожений (клинические рекомендации). URL: <http://combustiológ.ru/wp-content/uploads/2013/07/Diagnostika-i-lechenie-otmorozenij-2017.pdf>. [Andrei A. Alexeev, Revo Z. Alexeev, Andrei A. Bregadze, Valeri A. Konnov, Anna V. Mikhailichenko, Svetlana V. Semenova, Vladimir A. Sizonenko, Yuri P. Skvortsov, Konstantin G. Shapovalov. *Diagnosis and treatment of frostbite (clinical guidelines).* Available at: <http://combustiológ.ru/wp-content/uploads/2013/07/Diagnostika-i-lechenie-otmorozenij-2017.pdf>].
40. Коннов В. А., Шаповалов К. Г. Содержание медиаторов иммунного ответа в плазме больных с местной холодовой травмой при исходной недостаточности питания // *Вестн. анестезиол. и реаниматол.* – 2014. – Т. 11, № 5. – С. 34–39. [Valeri A. Konnov, Konstantin G. Shapovalov. Content of immune response mediators in plasma of patients with local cold trauma in initial malnutrition. *Vestn. of anesthesiology and intensive care.* 2014;11(5):34–39. (In Russ.)].
41. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с. [Sergei A. Ketlinski, Andrei. S. Simbirtsev. *Cytokines.* SPb., Publishing house «Foliant», 2008:552. (In Russ.)].
42. Вахнин М. В., Данилов А. К., Гузь В. Н. Реовазография как прогностический метод при отморожениях конечностей в дореактивный период // *Бюлл. ВСНЦ СО РАМН.* – 2007. – Т. 56, № 4. – С. 19–22. [Mikhail M. Vakhnin, Alexei K. Danilov, Victor N. Guz. Rheovasography as a prognostic method in the frostbite of the extremities in prereactive period // *Bulletin of East Siberian scientific center SB RAMS.* 2007;56(4):19–22. (In Russ.)].
43. Лебедь А. А., Брегадзе А. А., Шильников К. К. и др. Социальные аспекты холодовой травмы // *Вестн. Росс. Военно-мед. акад. Прил.* – 2010. – № 1 (29). – С. 69. [Alexei A. Lebed, Andrei A. Bregadze, Konstantin K. Shilnikov, Olga V. Fomina, Oxana A. Zubkova. Social aspects of cold injury. *Herald of the Russian Military-medical Academy. Application.* 2010;1(29):69. (In Russ.)].
44. Марков Х. М. Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия // *Патолог. Физиол. и эксперимент. терапия.* – 2005. – № 4. – С. 5–9. [Hristo M. Markov. Oxidative stress and endothelial dysfunction. *Pathological physiology and experimental therapy.* 2005;4:5–9. (In Russ.)].

Информация об авторах

Михайличенко Максим Игоревич – канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, e-mail: angelo999@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8660-2982>.

Шаповалов Константин Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, e-mail: shkg26@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-3485-5176.

Author information

Mikhailichenko Maxim I. – assistant of department of faculty surgery with the course of urology, Chita state medical Academy, e-mail: angelo999@yandex.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8660-2982>.

Shapovalov Konstantin. G. – doctor of medicine, professor head of the Department of anesthesiology, intensive care, Chita state medical Academy, e-mail: shkg26@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-3485-5176.