

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ГЛУБОКИХ ОТМОРОЖЕНИЯХ КОНЕЧНОСТЕЙ

CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SEVERE FROSTBITE INJURES

*Ju. Shapkin
N. Stekol'nikov
P. Gamzatova
M. Mamedova*

Summary. The study assesses the severity of manifestations of dysfunctions at various times from the time of injury by determining the content of soluble vascular adhesion molecules sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin, sP-selectin. There is a significant increase in the plasma concentration of these markers from the time of frostbite and to the formation of demarcation and suppurative complications. The obtained data show the high effectiveness of the Antistax preparation in complex treatment of frostbites, allowing to improve both the clinical outcomes of damage and to correct the manifestations of endothelial dysfunction. The remaining endothelial dysfunction subsequently becomes the leading pathogenetic mechanism for the development of long-term complications of frostbite.

Keywords: frostbite, endothelial dysfunction, «Antistax», molecules of cell adhesion.

Шапкин Юрий Григорьевич

Д.м.н., профессор

Стекольников Николай Юрьевич

К.м.н., доцент

Гамзатова Патимат Камиловна

Аспирант

Мамедова Мансума Матлаб кызы

*Соискатель, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ
им. В. И. Разумовского Минздрава России,*

Саратов, Россия

nimph2008@yande.ru

Аннотация. В работе проведена оценка тяжести проявлений дисфункций в различные периоды с момента получения травмы путем определения содержания растворимых сосудистых молекул адгезии sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin, sP-selectin. Отмечается достоверное повышение плазменной концентрации данных маркеров с момента отморожения и до формирования демаркации и гнойных осложнений. Кроме того, полученные данные показывают высокую эффективность применения препарата «Антистакс» в комплексном лечении отморожений, позволяя улучшить как клинические исходы повреждения, так и скорректировать проявления дисфункции эндотелия. Сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция в последствии становится ведущим патогенетическим механизмом развития отдаленных осложнений отморожения.

Ключевые слова: отморожение, эндотелиальная дисфункция, «Антистакс», молекулы клеточной адгезии.

Введение

Повреждение тканей при глубоком отморожении развивается вследствие нарушений микроциркуляции и развивающегося после согревания реперфузионного синдрома [1]. При этом, в первую очередь, постишемическому и реперфузионному повреждению подвергается эндотелий. Попытки рассмотреть патологию с позиций изучения степени повреждения эндотелия — эндотелиальной дисфункции (ЭД), позволили в последнее время более глубоко взглянуть на патогенез воспалительных заболеваний [2,3,4]. Проблема изучения эндотелиальной дисфункции является в настоящее время актуальной и широко анализируется специалистами различных областей медицины [5,6,7,8,9]. Оценка состояния эндотелия в клинической практике возможна путем определения функционального состояния сосудистой стенки — гипо-, гиперпродукции различных молекул, изменения рецепторного аппарата клеточной стенки. Подобные вещества, изменение содержания которых напрямую связано с изменением метаболизма эндотелиальной клетки называют

маркерами эндотелиальной дисфункции. К наиболее специфичным маркерам, принято относить молекулы адгезии. Молекулы межклеточной адгезии — это связанные с плазматической мембраной белки, обеспечивающие механическое взаимодействие клеток друг с другом. Повышение адгезивности имеет большое значение в патогенезе дисфункции эндотелия при воспалении. Миграция клеток — это сложный процесс, в котором на разных стадиях принимают участие несколько наборов молекул адгезии. В физиологических условиях эндотелиальная клетка не экспрессирует молекулы адгезии. В последние годы клиническую значимость приобрело определение свободных сосудистых молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин, P-селектин) в качестве маркеров степени эндотелиальной дисфункции и тяжести состояния больного [10,11]. Таким образом, учитывая современные взгляды на патогенез воспаления, определение уровня свободных сосудистых молекул адгезии (ССМА) у пострадавших с глубокими отморожениями конечностей могло бы дать представление о тяжести повреждения и эффективности проводимого лечения.

Таблица 1. Уровень свободных сосудистых молекул адгезии в группах больных в зависимости от срока с момента отморожения

Срок с момента отморожения		Показатель, нг/мл			
		sICAM-1	sVCAM-1	sE-selectin	sP-selectin
нормальные значения		202±17,1	355±34,2	73±19	100±12,3
при поступлении в стационар	группа сравнения	402±26,5	687±62*	93±14,9	170±17*
	основная	387±19,6	703±22,6	86±16,9	174±18,4
на момент формирования демаркации	группа сравнения	875±38,6**	1427±154**	221±15,1**	196±21,3
	основная	795±39,6**	987±58,4**	154,3±18,1**	186±12,1
на момент выписки	группа сравнения	508±22,3**	782±52,7**	84±16,4**	223±11,1
	основная	358±22,3*(**)	561±32,7*(**)	64±9,4*(**)	113±14,3*(**)

Примечание: — * — $p < 0,05$, различия достоверны по отношению к группе сравнения (*критерий Манна-Уитни*); ** — $p < 0,05$, различия достоверны по сравнению с предыдущим измерением (*дисперсионный анализ повторных измерений*)

Цель исследования

Определение тяжести эндотелиальной дисфункции у пострадавших с глубокими отморожениями конечностей в различные сроки после травмы, а также оценка эффективности различных видов медикаментозной терапии, направленной на ограничение зоны некроза в коррекции явлений дисфункции эндотелия.

Материалы и методы

В исследование включены 116 человек, составивших 2 группы больных и группу сопоставления (практически здоровые люди) из 20 человек (10 мужчин и 10 женщин). У них определяли уровень свободных сосудистых молекул адгезии sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin, sP-selectin. 96 человек — пострадавшие с отморожениями кистей и стоп IV степени, находившиеся на лечении в гнойно-септическом отделении ГУЗ СГКБ № 6 им. академика В.Н. Кошелева, а также в 1 и 2 ожоговых отделениях ГУЗ «Областной клинический центр комбустиологии» г. Саратова.

Основную группу составили 48 больных, поступавших в дореактивном и раннем реактивном периодах (до 4 суток) отморожения. В комплексе медикаментозной терапии, направленной на ограничение зоны некроза и снижение уровня дисфункции эндотелия при глубоком отморожении, у пациентов данной группы применялся эндотелиопротектор — препарат «Антистакс». Препарат применяли в максимальных терапевтических дозах — 4 капсулы (по 2 капсулы 2 раза в сутки до еды). В первые сутки приема назначали препарат в дозе 6 капсул (2 капсулы 3 раза в сутки). Препарат применялся как в дооперационном, так и в раннем после-

операционном периоде на протяжении всего периода госпитализации.

Пострадавшие основной группы после выписки продолжали применять препарат «Антистакс», рекомендовали следующую схему 3 курса по 100 капсул за 50 дней с перерывом в 2 месяца.

Группа сравнения — 48 пострадавших, поступавших в дореактивном и раннем реактивном периоде (до 4 суток) с момента получения холодовой травмы. Нашей целью явилась оценка эндотелиальной дисфункции при глубоком отморожении, путем определения уровня свободных сосудистых молекул адгезии, а также эффективности проводимой стандартной медикаментозной (спазмолитической, антикоагулянтной, дезагрегантной, противовоспалительной) терапии, направленной на ограничение зоны некроза в поврежденных тканях в отношении коррекции эндотелиальной дисфункции в раннем и отдаленном периоде с момента холодовой травмы.

Больные, включенные в группы, были полностью сопоставимы по полу, возрасту и объему стандартной медикаментозной терапии. У всех лиц, включенных в исследование, получено информированное согласие, работа одобрена локальным комитетом по этике.

Оценку эндотелиальной дисфункции проводили путем определения 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 осуществляли всем пострадавшим в определенные сроки: при поступлении,

Таблица 2. Распределение больных по группам в зависимости от объёма операции

Группа, количество больных, (n)	Название и количество выполненных операций				
	ампутации пальцев кистей (стоп) на уровне ногтевых фаланг	ампутации пальцев кистей (стоп) на уровне средних и основных фаланг	экзартикуляции пальцев кистей (стоп)	ампутация стоп по Шарпу (в том числе сопровождавшиеся вскрытием гнойных затеков)	ампутация стоп по Лисфранку (в том числе сопровождавшиеся вскрытием гнойных затеков)
группа сравнения, (n=48)	21	57(60)	118*(30)	17(7)	3(2)
основная группа, (n=48)	36	92(128*)	32(26)	5*(0*)	0(0)

Примечание: — * — $p < 0,05$, различия достоверны в группах (критерий χ^2 для произвольных таблиц)

перед выполнением некрэктомии, т.е. после формирования демаркации и проведения курса инфузионной терапии (8–10 сутки после госпитализации — 10–14 сутки с момента отморожения), перед выпиской.

Оценку эффективности проводимого лечения осуществляли клинически в сопоставлении с динамикой уровня свободных молекул адгезии.

Результаты исследования

Динамика показателей содержания уровня свободных молекул адгезии у больных различных групп представлена в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, при глубоком отморожении отмечается повышение концентрации всех молекул адгезии уже непосредственно в первые сутки с момента травмы, достоверно превышая нормальные; достоверных различий в значениях показателей на момент поступления в группах не отмечено. Наивысшие показатели ССМА определяются к моменту формирования демаркации и появлению гнойных осложнений в обеих группах пострадавших.

Анализируя динамику показателей свободных сосудистых молекул адгезии в группах, можно отметить, что на момент выписки несмотря на проводимое комплексное лечение сохраняются достоверно высокие концентрации sICAM-1, sVCAM-1. Однако в основной группе, при применении в комплексном лечении, направленном на ограничение зоны некроза, эндотелипротектора «Антистакс», отмечается тенденция по достоверному снижению концентрации молекул во все сроки с момента отморожения по отношению к группе сравнения. При этом, по купированию воспалительного процесса содержание sICAM-1 и sVCAM-1 хотя и превышает нормальные показатели, но уже статистически ниже значений показателей группы сравнения, при этом же содержание sP-

selectin, определяющего тромбогенность сосудистой стенки, находится в пределах нормальных значений.

Различие содержания ССМА в группах отразилось клинически и нашло отражение в течении раневого процесса и объёме хирургических вмешательств в группах, представленных в (табл. 2).

Из данных таблицы 2 видно, что в основной группе имеет место тенденция к выполнению малых некрэктомий, с увеличением количества ампутаций сегментов и максимальному увеличению функциональной значимости конечности ввиду сохранения большего жизнеспособных тканей, что в первую очередь важно для кисти, определяя дальнейшую трудоспособность больных.

Обсуждение

Во-первых, необходимо отметить, что определённые нами нормальные уровни плазменных концентраций свободных сосудистых молекул адгезии достоверно не отличаются от данных, регистрируемых другими исследователями. В связи с этим динамика данных показателей в различные сроки холодовой травмы, наглядно демонстрирует ведущую патогенетическую роль повреждения эндотелия в формировании зоны некроза при отморожении, а также определении тяжести гнойных осложнений местной холодовой травмы, поэтому эффективная коррекция эндотелиальной дисфункции становится актуальной практической задачей в лечении данной категории больных.

Как показываю результаты определения маркеров эндотелиальной дисфункции в группе сравнения стандартная медикаментозная терапия, направленная на ограничение зоны некроза не позволяет в полной мере эффективно корригировать повреждение сосудистой стенки, что находит клиническое отражение в частоте обширных некрэктомий и гнойных осложнений. С нашей точки зрения, и с учетом имеющихся литературных данных о механизмах действия

препарата «Антистакс», полученные результаты можно рассматривать как удачную попытку в поиске нового патогенетически обоснованного направления лечения глубоких отморожений. Клиническим же отражением успешного применения данного препарата становится отсутствие влажных некрозов и гнойных затеков у пострадавших основной группы. При этом сохраняющийся высокий уровень эндотелиальной дисфункции по выписке, по нашему мнению, может свидетельствовать о неполноте купирования воспалительного процесса в сосудистой стенке, и рассматриваться как патогенетический вариант развития отдаленных осложнений местной холодовой травмы [12].

Выводы

Включение препарата «Антистакс» в комплекс медикаментозного лечения отморожения в раннем реактивном периоде позволяет достоверно нормализовать уровень sE-selectin, sP-selectin. Сохраняющийся достоверно повышенный плазменный уровень sICAM-1, sVCAM-1 после клинического выздоровления может рассматриваться в качестве патогенетического звена формирования отдаленных осложнений отморожения, что требует разработки эффективных методов лечения данных больных на амбулаторном этапе.

ЛИТЕРАТУРА

1. McIntosh S.E., Wilderness Medical Society practice guidelines for the prevention and treatment of frostbite / S. E. McIntosh, M. Hamonko, L. Freer et al. // *Wilderness Environ Med.* — 2011. — 22(2): 156–166.
2. Петрищев Н. Н., Типовые формы дисфункции эндотелия. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции; под ред. Н. Н. Петрищева, Т. Д. Власов. — СПб: ИИЦВМА. — 2007. — 296 с.
3. Эндотелий-зависимые факторы патогенеза инфекционного эндокардита и сосудистых заболеваний — современные возможности эндотелиальной коррекции / Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, В. А. Батрашов и др. // *Ангиология и сосудистая хирургия.* — 2013. — Т. 19. (3). — С. 20–24.
4. Henrich M., Sepsis-induced degradation of endothelial glyocalix / M. Henrich, M Gruss, MA. Weigand // *ScientificWorldJournal.* — 2010. — May 18;10:917–23. doi: 10.1100/tsw.2010.88.
5. Динамика концентраций молекул клеточной адгезии при формировании системного воспалительного ответа после оперативного лечения приобретённых пороков сердца / А. В. Понасенко, М. В. Хуторная, Л. В. Антонова и др. // *Фундаментальные исследования.* — 2014. — № 7–3. — С. — 549–553.
6. Нимаев В. В., Лимфатический эндотелий при некоторых патологических состояниях / В. В. Нимаев, М. С. Любарский, А. И. Шевела // *Ангиология и сосудистая хирургия.* — 2013. — Т. 19. (2). — С. — 34–38.
7. Дисфункция эндотелия у больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей и возможности её коррекции / Ю. М. Стойко, В. Г. Гудымович, С. И. Трифионов и др. // *Новости хирургии.* — 2010. — Т. 18(4). — С. — 57–64.
8. Plasma levels of VCAM-1, ICAM-1, E-Selectin, and P-Selectin in 99 HIV-positive patients versus 51 HIV-negative healthy controls / L. Calza et al. // *J Acquir Immune Defic Syndr.* — 2009. — Apr;50 (4):430–2. doi: 10.1097/QAI.0b013e31819a292c.
9. C/T polymorphism of the intercellular adhesion molecule-1 gene (exon 6, codon 469). A risk factor for coronary heart disease and myocardial infarction / H Jiang et al. // *Int J Cardiol.* — 2002. — Aug; 84(2–3):171–7.
10. Сидорова И. С. Маркеры дисфункции эндотелия в оценке степени тяжести гестоза и эффективности терапии беременных, страдающих этим осложнением. / И. С. Сидорова, Н. Б. Зарубенко, О. И. Гурина // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2013. — Т. 12. — № (1). — С. 8–12.
11. Diabetes is not associated with increased mortality in emergency department patients with sepsis / P. Schuetz et al. // *Ann Emerg Med.* — 2011. — Nov;58(5):438–44. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.03.052.
12. Шапкин Ю. Г., Эндотелиальная дисфункция в отдалённом периоде холодовой травмы / Ю. Г. Шапкин, П. К. Гамзатова, Н. Ю. Стекольников, Ю. С. Однокозова // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* — 2014. — Т. 7. — № 4. — С. 359–363.

© Шапкин Юрий Григорьевич, Стекольников Николай Юрьевич,

Гамзатова Патимат Камилловна, Мамедова Мансума Матлаб кызы (nymph2008@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»