

ПРЕРЕНАЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНОЙ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМОЙ

Михайличенко М.И.¹,
Шаповалов К.Г.¹,
Мудров В.А.¹,
Михайличенко С.И.²,
Михайличенко А.В.³,
Ханина Ю.С.¹,
Михайличенко Ю.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)

² ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации (105229, г. Москва, Госпитальная площадь, 3, Россия)

³ ГУЗ «Краевая клиническая больница» (672038, г. Чита, ул. Коханского, 7, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Михайличенко Максим Игоревич,
e-mail: mimikhailichenko@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Введение. Важными звеньями патогенеза холодовой травмы являются повреждение сосудов и мощная системная альтерация. Зачастую длительность течения раневого процесса негативно отражается на функции большинства органов и систем, в том числе и почек. Почечная недостаточность у больных с отморожениями развивается в остром периоде холодового повреждения. На это указывают снижение количества мочи и повышение уровня креатинина у пострадавших с отморожениями. В связи с этим выявление и анализ динамики новых маркеров почечной дисфункции у пациентов с отморожениями является перспективным как с научной, так и практической точки зрения.

Цель исследования. Исследовать динамику изменений уровня сывороточного креатинина, NGAL и цистатина С у пациентов с местной холодовой травмой.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 60 пациентов с отморожениями III–IV степени дистальных сегментов конечностей. Исследование проведено в зависимости от объёма поражения и сроков с момента криоальтерации.

Результаты исследования. У пациентов с отморожениями III–IV степени в крови выявлено повышение уровня липокалина и сывороточного креатинина. Концентрация липокалина и сывороточного креатинина прямо пропорциональна объёму поражённых холодом тканей. Показатели липокалина и сывороточного креатинина снижаются в поздние сроки криоповреждения. Уровень цистатина С статистически значимо снижается во все периоды отморожений; концентрация последнего не зависит от тяжести криоповреждения.

Ключевые слова: местная холодовая травма, преренальное повреждение, цистатин С, липокалин, дисфункция эндотелия

Статья получена: 18.11.2021

Статья принята: 28.06.2022

Статья опубликована: 06.09.2022

Для цитирования: Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А., Михайличенко С.И., Михайличенко А.В., Ханина Ю.С., Михайличенко Ю.В. Преренальное повреждение почек у пациентов с местной холодовой травмой. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(4): 62-70. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.7

PRERENAL KIDNEY DAMAGE IN PATIENTS WITH LOCAL COLD INJURY

Mikhailichenko M.M.¹,
Shapovalov K.G.²,
Mudrov V.A.¹,
Mikhaylichenko S.I.²,
Mikhailichenko A.V.³,
Hanina Yu.S.¹,
Mikhailichenko Yu.V.¹

¹ Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

² Main Military Clinical Hospital
named after N.N. Burdenko, Ministry
of Defense of the Russian Federation
(Gospitalnaya square 3, Moscow
105229, Russian Federation)

³ Regional Clinical Hospital
(Kokhanskogo str. 7, Chita 672038,
Russian Federation)

Corresponding author:
Maxim M. Mikhailichenko,
e-mail: mimikhailichenko@gmail.com

ABSTRACT

Introduction. Important links in the pathogenesis of cold alterations are vascular damage and powerful systemic alterations. The presence of premorbid pathology and the duration of the wound process negatively affects to the function of most organs and systems, including the kidneys. Renal insufficiency in patients with frostbite develops in the acute period of cold damage. This is indicated by a decrease in the amount of urine and an increase in creatinine levels in victims with frostbite. In this regard, the identification and analysis of the dynamics of new markers of renal dysfunction in patients with frostbite is promising both from a scientific and practical point of view.

The aim. To investigate the dynamics of changes in serum creatinine, NGAL and cystatin C levels in patients with local cold trauma.

Materials and methods. The study included 60 patients with frostbite of the III–IV degree of distal limb segments. The study was carried out depending on the volume of the lesion and the timing from the moment of cryoalteration.

The results of the study. In patients with grade III–IV frostbite, an increase in the level of lipocalin and serum creatinine was detected in the blood. The concentration of lipocalin and serum creatinine is directly proportional to the volume of cold-affected tissues. Indicators of lipocalin and serum creatinine decrease in the late stages of cryopreservation. The level of cystatin C significantly decreases during all periods of frostbite; the concentration of the latter does not depend on the severity of cryopreservation.

Key words: local cold injury, prerenal damage, cystatin C, lipocalin, endothelial dysfunction

Received: 18.11.2021
Accepted: 28.06.2022
Published: 06.09.2022

For citation: Mikhailichenko M.M., Shapovalov K.G., Mudrov V.A., Mikhaylichenko S.I., Mikhailichenko A.V., Hanina Yu.S., Mikhailichenko Yu.V. Prerenal kidney damage in patients with local cold injury. *Acta biomedical scientifica*. 2022; 7(4): 62-70. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.7

ВВЕДЕНИЕ

Важными звеньями патогенеза холодовой травмы являются повреждение сосудов и мощная системная альтерация [1, 2]. Механическая закупорка почечных капилляров продуктами распада тканей, неизбежно поступающих в системный кровоток с момента согревания, и стрессорное состояние клеток отражаются в нарушении фильтрации и остром повреждении почек [3, 4, 5]. В настоящее время комплексное повышение в сыворотке крови указанных нефро-ассоциированных метаболитов трактуется как острое повреждение почек (ОПП) при условии отсутствия «почечного» анамнеза у наблюдаемых пациентов [6, 7]. Вероятно, имеет место острое повреждение почек и у пострадавших с отморожениями.

Следует указать, что острое почечное повреждение у больных с отморожениями развивается гораздо раньше [1, 2, 6–8]. На это указывают снижение количества мочи и повышение уровня креатинина в дореактивном периоде отморожений, описанные в многочисленных исследованиях [1, 3].

В настоящее время важными прогностическими маркерами почечной дисфункции считается повышение концентрации липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin), цистатина С (CysC, cystatin C) и сывороточного креатинина.

NGAL принадлежит к белкам семейства липокалинов. Липокалина – микробелки, характерная черта которых – способность специфически связывать малые гидрофобные молекулы. В зависимости от различных нормальных и патологических состояний NGAL экспрессируется и секретируется большим количеством различных клеток, находящихся в состоянии стресса из-за инфекций, воспаления, а также при ишемии, при неопластической пролиферации и в тканях, подверженных инволюции (деградации). При стрессе NGAL особенно активно синтезируется клетками почечных канальцев, иммунными клетками, гепатоцитами, адипоцитами, клетками предстательной железы, а также клетками эпителия респираторного и пищеварительного трактов. В зависимости от конкретной ситуации NGAL может быть донором железа, что при поражении почек оказывает ренально-протективное действие и стимулирует нефрон-индуцирующую активность, а также имеет проапоптозную активность [9, 10, 11].

Цистатин С – белок, который продуцируется всеми ядродержащими клетками человеческого организма. Он относится к семейству ингибиторов цистеиновых эндопептидаз, ответственных за сигнальные пути абиотического стресса, ремоделирование внеклеточного матрикса, апоптоз и естественную гибель клеток-протезаз [12, 13]. CysC блокирует активность этих ферментов и, как следствие, осуществляемое ими разрушение внеклеточного белкового матрикса [14–17].

Следовательно, холодовая травма, подробно изучаемая в контексте патофизиологии и патоморфологии местных изменений, оказывает и существенное пагубное системное влияние, отражающееся в нарушении работы большинства органов и систем. Мы решили более под-

робно углубиться в изучение дисфункции почечной ткани, так как работ по данной тематике в современной литературе нет, отсутствует и патогенетическая трактовка выявленных изменений.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать динамику изменений уровня сывороточного креатинина, NGAL и цистатина С у пациентов с местной холодовой травмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 60 пациентов (40 мужчин и 20 женщин; средний возраст – 35 ± 7 лет), из них с отморожениями пальцев стоп – 20 (1-я группа); у 2-й группы пострадавших поражение распространялось до плюсневого сочленения ($n = 22$); 3-я группа – пациенты с отморожениями более проксимальных отделов нижней конечности, до уровня средней трети голени ($n = 18$). Группу сравнения составили относительно здоровые люди в возрасте от 27 до 40 лет ($n = 28$).

Критерии исключения: диагностированные окклюзирующие заболевания артерий, варикозное расширение вен нижних конечностей, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, сахарный диабет, воспалительные процессы различной локализации, полипатии различного генеза, а также преморбидная почечная патология.

В зависимости от объёма поражённых тканей исследование проведено на 5-е и 30-е сутки с момента травмы. Градация периода соответствует проведённому оперативному лечению: 5-е сутки представлены дооперационным периодом, у пострадавших присутствует массив некротизированных тканей, эндогенная интоксикация и прогрессирующая эндотелиальная дисфункция в очаге альтерации и перифокально; 30-е сутки – послеоперационный период, период купирования воспаления в очаге альтерации, период репарации и стабилизации процессов дисфункции эндотелия.

Измерение уровня креатинина периферической крови, показателя NGAL и CysC выполнялось при помощи мультиплексного анализа сыворотки набором реагентов фирмы Biomedical. Все пациенты находились на лечении в Краевом ожоговом центре на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы с местной холодовой травмой III–IV степени в период с 2018 по 2019 г.

Все пациенты и добровольцы, участвовавшие в исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие, исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.).

Статистический анализ

При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). Анализ нормальности распределе-

ния признаков, с учётом численности исследуемых групп менее 50 человек, проводился путём оценки критерия Шапиро – Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей – Me [Q₁; Q₃]. Для сравнения двух независимых групп использовался критерий Манна – Уитни (U), для сравнения двух зависимых – критерий Уилкоксона (Z). Во всех случаях $p < 0,05$ считали статистически значимым. Для сравнения четырёх независимых групп по одному количественному признаку использовался ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллису (H). При наличии статистически значимых различий с учётом поправки Бонферрони ($p < 0,0125$) проводилось попарное сравнение с помощью критерия Манна – Уитни. Учитывая распределение количественных признаков, отличное от нормального, для определения корреляционных связей между исследуемыми параметрами использовали коэффициент Спирмена. Силу связи между исследуемыми параметрами определяли по шкале Чеддока. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ SPSS Statistics, version 25.0 (IBM Corp., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Существует большое количество различных критериев острого повреждения почек, которые включают тяжё-

лые формы, требующие гемодиализа, а также относительно «умеренные» варианты, которые связаны с повышением креатинина сыворотки и снижением скорости клубочковой фильтрации. Большинство критериев острого повреждения почек основаны на увеличении концентраций креатинина крови, включая его повышение на > 25 % или на > 50 % над базисным уровнем, и/или на 50 % снижении скорости клубочковой фильтрации.

При анализе полученных данных обращает на себя внимание тот факт, что у пострадавших с отморожениями на фоне большого количества альтерированных холодом клеток и большого поступления в кровотоки тканевого фактора регистрируются выраженные отклонения в функционировании почечной ткани и в динамике нефро-ассоциированных метаболитов.

У всех пострадавших с местной холодовой травмой на 5-е сутки с момента травмы отмечался уровень креатинина, в 2,26 [1,98; 2,63] раза превышающий таковой в группе контроля ($p < 0,001$), значение показателя NGAL – более высокое в сравнении с группой контроля в 3,32 [2,63; 4,06] раза ($p < 0,001$). Значение CysC у пациентов на 5-е сутки криотравмы, между тем, было меньше такового в группе контроля в 2,40 [1,74; 2,48] раза ($p < 0,001$) (табл. 1).

Уровень сывороточного креатинина на 30-е сутки криотравмы снижался в 1,23 [1,19; 1,28] раза в сравнении с уровнем на 5-е сутки с момента криотравмы ($p < 0,001$). При этом обращает на себя внимание тот факт, что уров-

ТАБЛИЦА 1
СРАВНЕНИЕ УРОВНЯ ИССЛЕДУЕМЫХ ПАРАМЕТРОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПОСТРАДАВШИХ С МЕСТНОЙ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМОЙ НА ПЯТЫЕ СУТКИ КРИОПОВРЕЖДЕНИЯ И У ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ СРАВНЕНИЯ

Исследуемые параметры	Исследуемые пациенты		Тестовая статистика
	Группа сравнения (n = 28)	Пострадавшие с МХТ, 5-е сутки (n = 30)	
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	72,0 [63,0; 81,0]	163,0 [160,1; 165,6]	$U = 0,0; p < 0,001$
NGAL, нг/мл	701,0 [644,2; 824,0]	2327,5 [2167,9; 2617,9]	$U = 0,0; p < 0,001$
CysC, нг/мл	36,0 [32,5; 37,0]	15,0 [14,9; 18,7]	$U = 10,0; p < 0,001$

Примечание. МХТ – местная холодовая травма.

ТАБЛИЦА 2
СОДЕРЖАНИЕ УРОВНЯ РЕНАЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПОСТРАДАВШИХ С МЕСТНОЙ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМОЙ

Исследуемые параметры	Исследуемые пациенты		Тестовая статистика
	Пострадавшие с МХТ, 5-е сутки (n = 30)	Пострадавшие с МХТ, 30-е сутки (n = 30)	
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	163,0 [160,1; 165,6]	132,0 [129,1; 134,5]	$Z = -5,6; p < 0,001$
NGAL, нг/мл	2327,5 [2167,9; 2617,9]	1860,5 [1860,5; 2179,6]	$Z = -1,3; p = 0,2$
CysC, нг/мл	15,0 [14,9; 18,7]	16,0 [15,6; 18,1]	$Z = -0,4; p = 0,7$

Примечание. МХТ – местная холодовая травма.

TABLE 1
COMPARISON OF THE LEVEL OF THE STUDIED PARAMETERS IN BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH LOCAL COLD INJURY ON THE FIFTH DAY OF CRYOINJURY AND IN PATIENTS OF THE COMPARISON GROUP

TABLE 2
THE CONTENT OF THE LEVEL OF REAL METABOLITES IN THE BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH FROSTBITE

ни показателей NGAL и CysC статистически значимо не изменялись ($p > 0,05$) (табл. 2).

В зависимости от объёма поражённых холодом тканей обнаружены следующие изменения: у пострадавших с наименьшей площадью поражения изменений со стороны уровня сывороточного креатинина не обнаружено, статистически выявленной разницы нет, показатель NGAL увеличился в 1,9 раза ($p_1 < 0,05$), уровень CysC снизился в 2,2 раза ($p_1 < 0,05$) (табл. 2). У пациентов с отморожениями более дистальных сегментов конечностей отмечено повышение уровня креатинина в 2 раза ($p_1 < 0,05$), увеличение показателя NGAL в 2,8 раза ($p_1 < 0,05$) и уменьшение значения CysC в 3,4 раза ($p_1 < 0,05$) (табл. 2). У больных с наибольшей тяжестью отморожений конечностей выявлено повышение уровня сывороточного креатинина в 2,7 раза ($p_1 < 0,05$), увеличение показателя NGAL в 3,3 раза ($p_1 < 0,05$) и уменьшение значения CysC в 2,1 раза ($p_1 < 0,05$) (табл. 3).

Уровень сывороточного креатинина в группе контроля был ниже в сравнении с 1-й группой в 2,18 [1,89; 2,59] раза, в сравнении со 2-й группой – в 2,19 [1,89; 2,67] раза, в сравнении с 3-й группой – в 2,26 [1,98; 2,63] раза ($U = 0,0; p < 0,001$), что свидетельствует о значимости сывороточного креатинина в качестве биомаркера криоповреждения. Уровень NGAL в группе контроля был ниже, чем в 1-й группе в 2,00 [1,63; 2,37] раза, в сравнении со 2-й группой – в 3,19 [2,05; 3,79] раза, в сравнении с 3-й группой – в 3,32 [2,63; 4,06] раза ($U = 0,0, p < 0,001$), что свидетельствует о значимости NGAL в качестве биомаркера криоповреждения. Также, следует сказать, что между объёмом поражённых тканей и уровнями креатинина и NGAL имеется высокая сила корреляционной связи ($\rho = 0,85; p < 0,001$). Уровень CysC в группе контроля был выше в сравнении с 1-й группой в 2,40 [1,86; 2,47] раза, в сравнении со 2-й группой – в 3,00 [2,01; 3,14] раза, в сравнении с 3-й группой – в 2,40 [1,74; 2,48] раза ($U \leq 6,6; p \leq 0,001$), что свидетельствует о значимости CysC в качестве биомаркера криоповреждения. Между тем, следует отметить, что, в отличие от сывороточного креатинина и NGAL, между уровнем CysC и объёмом

поражённых тканей имеется статистически незначимая умеренная сила корреляционной связи ($\rho = 0,31; p = 0,08$), что не позволяет использовать CysC в качестве прогностического критерия объёма криоповреждения нижних конечностей.

Выявлено резкое повышение уровня липокалина в исследуемых группах. Сравнительно недавно доказано, что NGAL связывается с коллагеназой IV подтипа, а именно матриксной металлопротеиназой-9, которая относится к суперсемейству протеолитических пептидов, разрушающих клеточную мембрану. Ранее мы обнаружили у пациентов с отморожениями резко повышенный уровень коллагеназ во все периоды криоповреждения. Высказано предположение о существенной роли MMP-9 и MMP-2 в неблагоприятном, затяжном и извращённом течении раневого процесса у пострадавших [8]. Также известно, что неблагоприятный восстановительный период встречается у большинства пациентов [18, 19].

Вероятно, высокий уровень NGAL указывает на то, что этот протеин принимает участие в процессе апоптоза и повышении стабилизации повреждённых клеток. Установлено, что связанный домен NGAL-MMP-9 контактирует с катионами железа и восстанавливает повреждённый эпителий [20–22], стабилизируя течение неблагоприятного восстановительного периода у пострадавших [23, 24]. Возможно, липокалин выступает в роли стабилизатора эндотелиальной дисфункции путём связывания свободных молекул коллагеназ и ремоделирования гладкой мускулатуры сосудистой стенки, которая, как известно, находится в состоянии постоянного и стойкого гипертонуса [25]. В ходе проведения морфологических исследований ампутированных конечностей у пострадавших с отморожениями мы не обнаружили выраженных атеросклеротических изменений интимы [26]. Ранее этой феномен объясняли асоциальным образом жизни пациентов и хронической алкогольной интоксикацией. Возможно, этот факт имеет другое объяснение.

Также необходимо указать, что недавно установлена и доказана молекулярная основа цитопротектив-

ТАБЛИЦА 3
СОДЕРЖАНИЕ РЕНАЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПОСТРАДАВШИХ С МЕСТНОЙ
ХОЛОДОВОЙ ТРАВМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЪЁМА
ПОРАЖЁННЫХ ТКАНЕЙ

TABLE 3
THE CONTENT OF PHENOLIC METABOLITES IN THE BLOOD
SERUM IN PATIENTS WITH FROSTBITE, DEPENDING
ON THE VOLUME OF AFFECTED TISSUES

Исследуемые параметры	Исследуемые группы				Тестовая статистика, df = 3
	Группа сравнения (n = 28)	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 22)	3-я группа (n = 30)	
Сывороточный креатинин, мкмоль/л	72,0 [63,0; 81,0]	157,0 [153,4; 163,1]	157,5 [153,1; 168,1]	163,0 [160,1; 165,6]	$H = 5,6;$ $p < 0,001$
NGAL, нг/мл	701,0 [644,2; 824,0]	1402,0 [1345,2; 1526,5]	2235,0 [1686,7; 2442,9]	2327,5 [2167,9; 2617,9]	$H = 27,2;$ $p < 0,001$
CysC, нг/мл	36,0 [32,5; 37,0]	15,0 [15,0; 17,5]	12,0 [11,8; 16,2]	15,0 [14,9; 18,7]	$H = 25,9;$ $p < 0,001$

ного действия NGAL [27, 28, 29]. А именно, промоторная составляющая, ответственная за экспрессию гена NGAL, имеет домен контакта с переменными факторами, регулирующими транскрипцию, один из которых – NF-κB. А фактор NF-κB, доказано, активируется в нефронах сразу после перенесённого повреждения и стимулирует транскрипцию гена NGAL и повышение его синтеза, что играет важнейшую роль в стабилизации клеточных структур и их дальнейшей дифференцировке и пролиферации.

Выявлена роль липокаина и при формировании инфекционных очагов и септических состояниях. Известно, что у большинства пациентов с отморожениями послеоперационный период и период восстановления протекает с нагноением послеоперационных ран [27, 28]. Формируется стойкий и длительно санируемый очаг инфекции, нередко провоцирующий сепсис. Установлено, что липокалин синтезируется не только в почках, но и в печени и слизистой оболочке ЖКТ в условиях стресса [24, 28]. Так называемый «неренальный» домен липокалина получил названием «плазменный». Его роль в реализации бактериостатических функций ещё не доказана, но чётко озвучено, что «ренальный» липокалин синтезируется нефронами и после контакта эндотелиальных клеток «плазменным» доменом. Не исключено, что у наших пациентов мы косвенно обнаружили именно «плазменный» домен NGAL, который пытается стабилизировать тяжёлую дисфункцию эндотелия и нарастающую клеточную альтерацию.

Обнаружено снижение уровня цистатина С в исследуемые периоды отморожений. При этом выявлено статистически значимое повышение уровня сывороточного креатинина у пострадавших, причём концентрация последнего прямо пропорциональна объёму поражённых холодом тканей. Логично предположить и повышение CysC, поскольку его концентрация напрямую зависит от скорости клубочковой фильтрации. По данным современной литературы креатинин и CysC являются прямыми маркерами почечной недостаточности и повышаются всегда содружественно у пациентов с нарушением фильтрации, что свойственно и для пострадавших от действия холода [11, 13, 17].

Вероятно, стабильно низкий уровень цистатина С у пациентов с отморожениями связан ингибированием последним сериновых эндопептидаз, катализирующих процессы протеолиза белков на составляющие аминокислоты [29]. При их чрезмерной активации, которая, вероятно, формируется в ходе холодовой альтерации, приводит к образованию пептидов средней молекулярной массы и провоцирует развитие патологических состояний. В данном случае возможен и неконтролируемый цитолиз в очаге альтерации и, как следствие, к тяжёлому и извращённому течению периода восстановления [22]. В настоящее время пептидазы и их ингибиторы – активно изучаемая тема [20, 23, 24]. Авторы пришли к общему мнению, что чрезмерная активность сериновых пептидаз приводит ко многим хроническим заболеваниям: врождённому отёку Квинке, бронхиальной астме, эпилепсии и синдрому Нетертона [23, 28].

Соответственно, пониженный уровень цистатина С является ещё одним звеном патогенеза, выявленной компенсаторной составляющей стабилизации тканей и дискоординированного течения раневого процесса при отморожениях.

Попытка комплексной интерпретации динамики показателей ренальных метаболитов при местной холодовой травме позволяет сделать вывод о системных изменениях действия холода даже на локальном уровне, влекущих за собой множество составляющих нерешённой проблемы патогенеза отморожений и, как следствие, несовершенство подходов к комплексной терапии.

ВЫВОДЫ

У пациентов с отморожениями III–IV степени в крови выявлено резкое повышение уровня липокалина и сывороточного креатинина в разные периоды криоповреждения. При этом концентрация липокалина и сывороточного креатинина прямо пропорциональна объёму поражённых холодом тканей. Показатели липокалина и сывороточного креатинина снижаются в поздние сроки криоповреждения, однако остаются статистически значимо выше контроля. Уровень цистатина С статистически значимо снижается во все периоды отморожений; концентрация последнего не зависит от тяжести криоповреждения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А., Фигурский С.А., Емельянов Р.С. Патогенетическое значение дисфункции эндотелия в формировании гипертонуса периферической сосудистой стенки при местной холодовой травме. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020; 64(4): 54-61. doi: 10.25557/0031-2991.2020.04.54-61
2. Сумин С.А., Шаповалов К.Г. *Экстренные и неотложные состояния: учебное пособие для подготовки кадров высшей квалификации*. М.: Медицинское информационное агентство; 2019.
3. Алексеев А.А., Алексеев Р.З., Брегадзе А.А., Коннов В.А., Михайличенко А.В., Семенова С.В., и др. *Диагностика и лечение отморожений (клинические рекомендации)*. URL: <http://combustiology.ru/wp-content/uploads/2013/07/Diagnostika-i-lechenie-otmorozenij-2017.pdf> [дата доступа: 17.10.2021].
4. Васина Л.В., Власов Т.Д., Петрищев Н.Н. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор). *Артериальная гипертензия*. 2017; 23(2): 88-102. doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102
5. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2004; 3: 3-8.
6. *Медицинская энциклопедия*. URL: <https://znai.ru/art/400244900.php> [дата доступа: 02.05.2018].

7. Потапнев М.П. Иммунные механизмы стерильного воспаления. *Иммунология*. 2015; 36(5): 312-318.
8. Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г., Мудров В.А., Груздева О.С. Значение матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в патогенезе местной холодовой травмы. *Якутский медицинский журнал*. 2020; 2(70): 72-76. doi: 10.25789/YMJ.2020.70.22
9. Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г. Микроциркуляторные нарушения в патогенезе местной холодовой травмы. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2019; 18(2-70): 4-11. doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-4-11
10. Fried LF, Katz R, Sarnak MJ, Shlipak MG, Chaves PH, Jenny NS, et al. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(12): 3728-3735. doi: 10.1681/ASN.2005040384
11. Grubb A, Björk J, Lindström V, Sterner G, Bondesson P, Nyman U. A cystatin C based formula without anthropometrics variables estimates glomerular filtration rate better than correlation clearance using the Cockcroft – Gault formula. *Scand J Clin Lab*. 2005; 65(2): 153-162. doi: 10.1080/00365510510013596
12. Loew M, Hoffmann MM, Koenig W, Brenner H, Rothembacher D. Genotype and plasma concentration of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for cardiovascular events. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25(7): 1470-1474. doi: 10.1161/01.ATV.0000168416.74206.62
13. Macisaak RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ, et al. Estimation glomerular filtration rate in diabetes: A comparison of cystatin-C and creatinine-based methods. *Diabetologia*. 2006; 49(7): 1686-1689. doi: 10.1007/s00125-006-0275-7
14. Rule AD, Bregstraalh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimates by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int*. 2006. 69(2): 399-405. doi: 10.1038/sj.ki.5000073
15. Shlipak MG, Wassel Fyr CL, Chertow GM, Harris TB, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, et al. Cystatin C and mortality risk in the elderly: The health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(1): 254-261. doi: 10.1681/ASN.2005050545
16. Sjöström P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005; 65(2): 111-124. doi: 10.1080/00365510510013523
17. Lattanzio MR, Nelson PK. Acute kidney injury: New concepts in definition, diagnosis, pathophysiology and treatment. *J Am Osteopath Assoc*. 2009; 109(1): 13-19.
18. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8(4): R204-R212. doi: 10.1186/cc2872
19. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: Model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46(6): 1038-1048. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.08.033
20. Leng X, Ding T, Lin H, Wang Y, Hu L, Hu J, et al. Inhibition of lipocalin 2 impairs breast tumorigenesis and metastasis. *Cancer Res*. 2009; 69(22): 8579-8584. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1934
21. Zhang XF, Zhang Y, Zhang XH, Zhou SM, Yang GG, Wang OC, et al. Clinical significance of Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) expression in primary rectal cancer. *BMC Cancer*. 2009; 9: 134. doi: 10.1186/1471-2407-9-134
22. Tan BK, Adya R, Shan X, Syed F, Lewandowski KC, O'Hare JP, et al. Ex vivo and in vivo regulation of lipocalin-2, a novel adipokine, by insulin. Lipocalin-2 is upregulated by insulin via phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Diabetes Care*. 2009; 32(1): 129-131. doi: 10.2337/dc08-1236
23. Nishida M, Kawakatsu H, Okumura Y, Hamaoka K. Serum and urinary NGAL levels in children with chronic renal diseases. *Pediatr Int*. 2010; 52(4): 563-568. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03067.x
24. Malyszko J, Malyszko JS, Koc-Zorawska E, Kozminski P, Mysliwiec M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dialyzed patients is related to residual renal function, type of renal replacement therapy and inflammation. *Kidney Blood Press Res*. 2010; 32(6): 464-469. doi: 10.1159/000274048
25. Hinze CH, Suzuki M, Klein-Gitelman M, Passo MH, Olson J, Singer NG, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a predictor of the course of global and renal childhood-onset systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(9): 2772-2781. doi: 10.1002/art.24751
26. Груздева О.С., Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г. Морфологические особенности изменения тканей при отморожениях конечностей. *Забайкальский медицинский вестник*. 2022; (1): 104-113. doi: 10.52485/19986173_2022_1_104
27. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med*. 2009; 47(1): 79-82. doi: 10.1515/CCLM.2009.004
28. Yilmaz A, Sevetoglu E, Gedikbasi A, Karyagar S, Kiyak A, Mulazimoglu M, et al. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24(12): 2387-2392. doi: 10.1007/s00467-009-1279-6
29. Wasilewska A, Zoch-Zwierzw, Taranta-Janusz K, Michaluk-Skutnik J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker of cyclosporine nephrotoxicity? *Pediatr Nephrol*. 2010; 25(5): 889-897. doi: 10.1007/s00467-009-1397-1

REFERENCES

1. Mikhaylichenko MI, Shapovalov KG, Mudrov VA, Figurisky SA, Emelianov RS. Pathogenetic significance of endothelial dysfunction in formation of vascular wall hypertonia in local cold trauma. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2020; 64(4): 54-61. (In Russ.). doi: 10.25557/0031-2991.2020.04.54-61
2. Sumin SA, Shapovalov KG. *Emergency and urgent conditions: A textbook for the training of highly qualified personnel*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2019. (In Russ.).
3. Alekseev AA, Alekseev RZ, Bregadze AA, Konnov VA, Mikhailichenko AV, Semenova SV, et al. *Diagnosis and treatment of frostbite (clinical recommendations)*. URL: <http://combustiol.ru/wp-content/uploads/2013/07/Diagnostika-i-lechenie-otmorozhenij-2017.pdf> [date of access: 17.10.2021]. (In Russ.).
4. Vasina LV, Vlasov TD, Petrishchev NN. Functional heterogeneity of the endothelium (review). *Arterial Hypertension*. 2017; 23(2): 88-102. (In Russ.). doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-2-88-102

5. Karyakina EV, Belova SV. Medium-weight molecules as an integral indicator of metabolic disorders (literature review). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2004; 3: 3-8. (In Russ.).
6. *Medical Encyclopedia*. URL: <https://znai.ru/art/400244900.php> [date of access: 02.05.2018]. (In Russ.).
7. Potapnev MP. Immune mechanisms of sterile inflammation. *Immunologiya*. 2015; 36(5): 312-318. (In Russ.).
8. Mikhaylichenko MI, Shapovalov KG, Mudrov VA, Gruzdeva OS. The significance of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the pathogenesis of local cold injury. *Yakut Medical Journal*. 2020; 2(70): 72-76. (In Russ.). doi: 10.25789/YMJ.2020.70.22
9. Mikhailichenko MI, Shapovalov KG. Microcirculatory disorders in the pathogenesis of local cold trauma. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2019; 18(2-70): 4-11. (In Russ.). doi: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-4-11
10. Fried LF, Katz R, Sarnak MJ, Shlipak MG, Chaves PH, Jenny NS, et al. Kidney function as a predictor of noncardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(12): 3728-3735. doi: 10.1681/ASN.2005040384
11. Grubb A, Björk J, Lindström V, Sterner G, Bondesson P, Nyman U. A cystatin C based formula without anthropometric variables estimates glomerular filtration rate better than correlation clearance using the Cockcroft – Gault formula. *Scand J Clin Lab*. 2005; 65(2): 153-162. doi: 10.1080/00365510510013596
12. Loew M, Hoffmann MM, Koenig W, Brenner H, Rothenbacher D. Genotype and plasma concentration of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for cardiovascular events. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25(7): 1470-1474. doi: 10.1161/01.ATV.0000168416.74206.62
13. Macisaak RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, Premaratne E, Panagiotopoulos S, Smith TJ, et al. Estimation glomerular filtration rate in diabetes: A comparison of cystatin-C and creatinine-based methods. *Diabetologia*. 2006; 49(7): 1686-1689. doi: 10.1007/s00125-006-0275-7
14. Rule AD, Bregstraalh EJ, Slezak JM, Bergert J, Larson TS. Glomerular filtration rate estimates by cystatin C among different clinical presentations. *Kidney Int*. 2006. 69(2): 399-405. doi: 10.1038/sj.ki.5000073
15. Shlipak MG, Wassel Fyr CL, Chertow GM, Harris TB, Kritchevsky SB, Tykavsky FA, et al. Cystatin C and mortality risk in the elderly: The health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(1): 254-261. doi: 10.1681/ASN.2005050545
16. Sjöström P, Tidman M, Jones I. Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans. *Scand J Clin Lab Invest*. 2005; 65(2): 111-124. doi: 10.1080/00365510510013523
17. Lattanzio MR, Nelson PK. Acute kidney injury: New concepts in definition, diagnosis, pathophysiology and treatment. *J Am Osteopath Assoc*. 2009; 109(1): 13-19.
18. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004; 8(4): R204-R212. doi: 10.1186/cc2872
19. Aboasif NY, Tolba YA, Heap M, Russell J, El Nahas AM. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: Model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis*. 2005; 46(6): 1038-1048. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.08.033
20. Leng X, Ding T, Lin H, Wang Y, Hu L, Hu J, et al. Inhibition of lipocalin 2 impairs breast tumorigenesis and metastasis. *Cancer Res*. 2009; 69(22): 8579-8584. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1934
21. Zhang XF, Zhang Y, Zhang XH, Zhou SM, Yang GG, Wang OC, et al. Clinical significance of Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) expression in primary rectal cancer. *BMC Cancer*. 2009; 9: 134. doi: 10.1186/1471-2407-9-134
22. Tan BK, Adya R, Shan X, Syed F, Lewandowski KC, O'Hare JP, et al. Ex vivo and in vivo regulation of lipocalin-2, a novel adipokine, by insulin. Lipocalin-2 is upregulated by insulin via phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Diabetes Care*. 2009; 32(1): 129-131. doi: 10.2337/dc08-1236
23. Nishida M, Kawakatsu H, Okumura Y, Hamaoka K. Serum and urinary NGAL levels in children with chronic renal diseases. *Pediatr Int*. 2010; 52(4): 563-568. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03067.x
24. Malyszko J, Malyszko JS, Koc-Zorawska E, Kozminski P, Mysliwiec M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dialyzed patients is related to residual renal function, type of renal replacement therapy and inflammation. *Kidney Blood Press Res*. 2010; 32(6): 464-469. doi: 10.1159/000274048
25. Hinze CH, Suzuki M, Klein-Gitelman M, Passo MH, Olson J, Singer NG, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a predictor of the course of global and renal childhood-onset systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(9): 2772-2781. doi: 10.1002/art.24751
26. Gruzdeva OS, Mikhailichenko MI, Shapovalov KG. Morphological features of tissue changes during limb frostbite. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2022; 1: 104-113. (In Russ.). doi: 10.52485/19986173_2022_1_104
27. Makris K, Markou N, Evodia E, Dimopoulou E, Drakopoulos I, Ntetsika K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med*. 2009; 47(1): 79-82. doi: 10.1515/CCLM.2009.004
28. Yilmaz A, Sevetoglu E, Gedikbasi A, Karyagar S, Kiyak A, Mulazimoglu M, et al. Early prediction of urinary tract infection with urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24(12): 2387-2392. doi: 10.1007/s00467-009-1279-6
29. Wasilewska A, Zoch-Zwierzw W, Taranta-Janusz K, Michaluk-Skutnik J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): A new marker of cyclosporine nephrotoxicity? *Pediatr Nephrol*. 2010; 25(5): 889-897. doi: 10.1007/s00467-009-1397-1

Сведения об авторах

Михайличенко Максим Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: mimikhailichenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8660-2982>

Шаповалов Константин Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реанимации, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Мудров Виктор Андреевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Михайличенко Сергей Игоревич – кардиохирург, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, e-mail: sergeimikh777@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1156-9211>

Михайличенко Анна Викторовна – врач-комбустиолог, заведующая Краевым центром термической травмы, ГУЗ «Краевая клиническая больница», e-mail: MikhailichenkoAV@yandex.ru

Ханина Юлия Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии с курсом урологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: assistenty@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0392-288X>

Михайличенко Юлия Валерьевна – ассистент кафедры общей и специализированной хирургии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: mixaylichenko.yul@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1599>

Information about the authors

Maxim M. Mikhailichenko – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Intermediate Level Surgery with the Course of Urology, Chita State Medical Academy, e-mail: mimikhailichenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8660-2982>

Konstantin G. Shapovalov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Chita State Medical Academy, e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Viktor A. Mudrov – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Chita State Medical Academy, e-mail: mudrov_viktor@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5961-5400>

Sergey I. Mikhaylichenko – Cardiac Surgeon, Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation, e-mail: sergeimikh777@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1156-9211>

Anna V. Mikhailichenko – Combustionist, Head of the Regional Center for Thermal Injury, Regional Clinical Hospital of Chita, e-mail: MikhailichenkoAV@yandex.ru

Yuliya S. Hanina – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Intermediate Level Surgery with the course of Urology, Chita State Medical Academy, e-mail: assistenty@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0392-288X>

Yulia V. Mikhailichenko – Teaching Assistant at the Department of General and Specialized Surgery, Chita State Medical Academy, e-mail: mixaylichenko.yul@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1841-1599>