



GLOBAL JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH: C  
MICROBIOLOGY AND PATHOLOGY  
Volume 24 Issue 1 Version 1.0 Year 2024  
Type: Double Blind Peer Reviewed International Research Journal  
Publisher: Global Journals  
Online ISSN: 2249-4618 & Print ISSN: 0975-5888

## Rhabdomyolysis in the Pathogenesis of Local Cold Injury

By M.I. Mikhailichenko, S.A. Figursky, V.A. Mudrov, V.V. Dorzheev,  
Yu.V. Mikhailichenko & K.G. Shapovalov

*Введение*- Современные классификационные градации отморожений предусматривают, что степени поражения варьируют от повреждения кожи, что свойственно для I и II степени, до подкожно-жировой клетчатки и субфасциальных поражений (в том числе мышц и костей) при III и IV степенях. Однако, необходимо указать, что даже поверхностные отморожения могут провоцировать затяжное и неблагоприятное течение постальтерационного периода с поражением мышечной и костной ткани. Причины вышеуказанных механизмов требуют дальнейшего рассмотрения [1-4].

*GJMR-C Classification: NLM: RC685.R4*



*Strictly as per the compliance and regulations of:*



© 2024. M.I. Mikhailichenko, S.A. Figursky, V.A. Mudrov, V.V. Dorzheev, Yu.V. Mikhailichenko & K.G. Shapovalov. This research/review article is distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0). You must give appropriate credit to authors and reference this article if parts of the article are reproduced in any manner. Applicable licensing terms are at <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

# Rhabdomyolysis in the Pathogenesis of Local Cold Injury

## Рабдомиолиз в Патогенезе Местной Холодовой Травмы

M.I. Mikhailichenko <sup>α</sup>, S.A. Figursky <sup>σ</sup>, V.A. Mudrov <sup>ρ</sup>, V.V. Dorzheev <sup>ω</sup>,  
Yu.V. Mikhailichenko <sup>¥</sup> & K.G. Shapovalov <sup>§</sup>

### I. Введение

Современные классификационные градации отморожений предусматривают, что степени поражения варьируют от повреждения кожи, что свойственно для I и II степени, до подкожно-жировой клетчатки и субфасциальных поражений (в том числе мышц и костей) при III и IV степенях. Однако, необходимо указать, что даже поверхностные отморожения могут провоцировать затяжное и неблагоприятное течение постальтерационного периода с поражением мышечной и костной ткани. Причины вышеуказанных механизмов требуют дальнейшего рассмотрения [1-4].

При воздействии холода в первую очередь страдают высоко дифференцированные ткани: эндотелий и нервная ткань [2, 3]. Однако, криоальтерации подвергается мышечная ткань, которая, в свою очередь, составляет 40% массы тела человека. Альтерация мышечной ткани, или рабдомиолиз, сопровождается поступлением в кровоток продуктов распада миоцитов, таких как олиго- и полипептиды, лизосомальные ферменты, брадикинин, гистамин, серотонин и другие биологически активные вещества [5-7]. Необходимо отметить, что несмотря на многочисленные биологические эффекты указанных пептидов, последние не являются специфическими биомаркерами миоальтерации. Единственным биологическим активным веществом, подтверждающим деструкцию мышечной ткани, считается свободный миоглобин [8].

Огромное количество работ посвящено неблагоприятным кардиальным событиям, доказана роль миоглобина в формировании нарушений мозгового кровообращения, существенное внимание уделяется значению миоглобина при экзогенных травмах различной локализации [6]. Ученые приходят к единому мнению о значимой роли миоглобина в патогенезе любого повреждения, а также устанавливают существенные прогностические критерии в последствиих миоглобин-ассоциированной цитодеструкции.

Функциями миоглобина является депонирование и транспортирование кислорода к митохондриям внутри миоцитов [5-8]. Сам по себе свободный миоглобин токсичен. Он обладает сосудосуживающим действием, поражает эндотелий сосудов. При этом, учитывая его относительно большой объём, происходит закупорка канальцев почки, что в свою очередь ведет к развитию острой почечной недостаточности [9].

Определение концентрации миоглобина в крови используется при таких заболеваниях как дерматомиозит, полимиозит, у пациентов с генерализованной мышечной атрофией, газовой гангреной, лептоспирозом, краш-синдромом [7-9]. Однако работ, посвященных рабдомиолизу у пациентов с местной холодовой травмой, в современной литературе нет.

*Цель работы:* изучить уровень миоглобина и показатели биоэлектрической активности мышц у пациентов с местной холодовой травмой.

### II. Материалы и Методы

В исследование включено 44 пациента (30 мужчин и 14 женщины) с отморожениями III-IV степени нижних конечностей. В зависимости от объема пораженных холодом тканей пациенты распределены на 3 группы: I группа-пациенты с поражением на уровне фаланг пальцев (n=14), II группа- на уровне плюсны (n=14), III группа поражение стопы и нижней трети голени (n=16). Учитывая сроки криоальтерации, уровень периферического миоглобина определялся на 5-е и 30-е сутки от момента получения травмы. В связи с этим пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа – в позднем реактивном периоде (5-е сутки с момента травмы) (n=22), 2 группа – в периоде гранулирования и эпителизации (30-е сутки) (n=22).

Определение уровня периферического миоглобина выполнялось помощью мультиплексного анализа сыворотки крови набором реагентов фирмы Biomedical.

Для оценки биоэлектрической активности мышц использован неинвазивный метод накожной электронейромиографии. С помощью аппарата Нейро-ВМП, компании Нейрософт (г. Иваново) выполнялась электростимуляция накожным электродом позади

Author α σ ρ ω ¥ §: FSBEI HE "Chita State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Russia, 672000 Chita, st. Gorky, 39a. e-mail: figura89@yandex.ru

медиальной лодыжки в углублении таранной кости. Оценивались амплитуда М-ответа и резидуальная латентность. Исследовалась функция мышц проксимальнее зоны демаркации.

Для определения состояния микроциркуляторного русла использован неинвазивный метод ЛДФ с помощью аппарата ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия). Показатели ЛДФ регистрировались в течение 8 минут, фиксировались перфузионные единицы (пф.ед.). Датчик устанавливали по передней поверхности в средней трети голени. Оценивался показатель микроциркуляции (ПМ (пф.ед.)).

Контрольную группу составили относительно здоровые люди в возрасте от 27 до 40 лет ( $n=28$ ).

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

### III. 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) [12, 13]. Анализ нормальности распределения признаков, с учетом численности исследуемых групп равной менее 50 человек, проводился путем оценки критерия Шапиро-Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего

квартилей:  $Me [Q_1; Q_3]$ . Для сравнения двух независимых групп по одному количественному признаку использовался критерий Манна-Уитни. Для сравнения количественных показателей зависимых исследуемых групп использовали ранговый критерий Уилкоксона, который в заключении SPSS автоматически преобразуется в величину  $Z$  (z-score). Во всех случаях  $p < 0,05$  считали статистически значимым. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, США).

### IV. Полученные Результаты и их Обсуждение

Установлено, что на 5-е сутки с момента криповреждения концентрация миоглобина в крови была выше в 35,6 [34,1; 57,5] раз ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой контроля. В тоже время отмечается меньшее значение амплитуды М-ответа – в 5,0 [4,4; 5,3] раз ( $p < 0,001$ ), большая резидуальная латентность – в 1,7 [1,6; 1,8] раза ( $p < 0,001$ ), показатель микроциркуляции меньше в 1,6 [1,5; 1,7] раза ( $p < 0,001$ ). На 30-е сутки уровень миоглобина выше в 7,0 [6,7; 8,3] раз ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой контроля, амплитуда М-ответа ниже в 1,8 [1,7; 2,1] раза ( $p < 0,001$ ), резидуальная латентность – выше в 1,5 [1,4; 1,5] раза ( $p < 0,001$ ), значение показателя микроциркуляции – ниже в 1,3 [1,2; 1,3] раза ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о статистической значимости различий указанных показателей в исследуемых группах (табл. 1).

Таблица 1: Сравнительный анализ уровня исследуемых показателей в исследуемых группах

Уровень исследуемых показателей	Исследуемые группы		Группа контроля, $n=28$	Тестовая статистика	
	1 группа, $n=22$	2 группа, $n=22$		Манна-Уитни	Величина $Z$
Время с момента криотравмы	5-е сутки	30-е сутки			
Уровень миоглобина, ng/ml	3133,2 [3133,2; 4774,3]	618,6 [617,8; 692,7]	88,0 [83,0; 92,0]	$U_{к-1}=0,0, p_{к-1}<0,001;$ $U_{к-2}=10,0, p_{к-2}<0,001;$	$Z_{1-2}=-4,01,$ $p_{1-2}<0,001$
Амплитуда М-ответа, мС	0,7 [0,7; 0,8]	1,9 [1,8; 2,0]	3,5 [3,5; 3,7]	$U_{к-1}=0,0, p_{к-1}<0,001;$ $U_{к-2}=0,0, p_{к-2}<0,001;$	$Z_{1-2}=-3,93,$ $p_{1-2}<0,001$
Резидуальная латентность, мС	5,4 [5,3; 5,5]	4,6 [4,5; 4,7]	3,1 [3,1; 3,3]	$U_{к-1}=0,0, p_{к-1}<0,001;$ $U_{к-2}=0,0, p_{к-2}<0,001;$	$Z_{1-2}=-3,89,$ $p_{1-2}<0,001$
Показатель микроциркуляции, пф.ед.	27,0 [26,3; 28,0]	33,0 [32,7; 35,6]	42,5 [42,2; 43,4]	$U_{к-1}=0,0, p_{к-1}<0,001;$ $U_{к-2}=10,5, p_{к-2}<0,001;$	$Z_{1-2}=-3,87,$ $p_{1-2}<0,001$

Примечание:

$U$  – критерий Манна-Уитни, позволяющий попарно сравнить две исследуемые группы с группой контроля;

$Z$  – величина  $Z$  (z-score), позволяющая оценить изменение уровня исследуемых показателей в динамике (сравнить 1 и 2 группу настоящего исследования);

$p$  – значимость различий сравниваемых показателей.

На тридцатые сутки с момента криповреждения отмечается снижение как уровня миоглобина, так и резидуальной латентности ( $p < 0,001$ ). Амплитуда М-ответа и показатель

микроциркуляции, напротив, повышаются на тридцатые сутки в сравнении с пятью сутками криповреждения ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о преобладании репаративных процессов (табл. 1).

В зависимости от объема пораженных холодом тканей отмечается снижение показателей биоэлектрической активности мышц и повышение уровня периферического миоглобина. Так у пациентов I группы показатели амплитуды М-ответа снижались в 3 раза ( $p < 0,001$ ), между тем уровень миоглобина повышался в 3 раза ( $p < 0,001$ ), в сравнении с контрольной группой, у пациентов II группы данные показатели снижались в 4,8 раз ( $p < 0,001$ ), показатель миоглобина повышался в 6 раз ( $p < 0,001$ , в III группе

показатели снижались в 7 раз ( $p < 0,001$ ), уровень миоглобина повышался в 38 раз ( $p < 0,001$ ). Что касается резидуальной латентности, ее показатели повышались. У пациентов I группы резидуальная латентность в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ) выше в сравнении с контрольной группой, у пациентов II группы - в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ), и у пациентов III группы - в 2,4 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой контроля (табл.2).

**Таблица 2:** Уровень миоглобина, биоэлектрической активности мышц, показателей микроциркуляции у пациентов с местной холодовой в зависимости от объема поражения

Показатель	Группа контроля	I группа	II группа	III группа
Уровень МВ (ng/ml)	93,53 [73,55; 137,77]	272.73 [188,20;367,44] ( $p < 0,001$ )	560.52 [401,95;853,91] ( $p < 0,001$ )	3 556.61 [1761,71;14748,24] ( $p < 0,001$ ) ( $p_1 < 0,001$ )
Амплитуда М-ответа (мС)	3,5 [3,37; 3,67]	1,16 [1,00; 1,30] $p < 0,001$	0,74 [0,60; 0,90] $p < 0,001$	0,53 [0,40; 0,63] $p < 0,001$ ; $p_1 < 0,001$ ; $p_2 < 0,001$
Резидуальная латентность (мС)	3,2 [3,13; 3,32]	4,48 [4,18; 4,83] $p < 0,001$	5,48 [5,28; 5,73] $p < 0,001$ ; $p_1 < 0,001$	7,56 [7,3; 7,8] $p < 0,001$ ; $p_1 < 0,001$ ; $p_2 < 0,001$
Показатель микроциркуляции (пф.ед.)	5,92 [5,24; 6,72]	5,01[3,35; 6,87] $p > 0,05$	2,93[2,31; 3,1] $p < 0,05$ ; $p_1 < 0,05$	6,99[4,32; 9,37] $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$ ; $p_2 < 0,05$

*Примечание:*

$p$  – достоверность разницы показателей относительно контроля;

$p_1$  – достоверность разницы показателей относительно 1-й группы больных;

$p_2$  – достоверность разницы показателей относительно 2-й группы больных.

Специфическим биологическим маркером, указывающим на нарушение целостности мембраны и альтерацию миоцитов, является свободный миоглобин [6, 7, 8]. Доказано, что его функция - депонирование и транспорт кислорода к митохондриям. Мощнейшая эритроцитотоксическая активность миоглобина обусловлена сосудосуживающим действием, а также альтерацией эндотелия. Необходимо указать и на негативную функцию свободных форм периферического миоглобина. Его участие в повреждении и закупорке почечных канальцев очевидно [5]. В наших более ранних работах описана хроническая почечная дисфункция у пациентов, перенесших местную холодовую травму [4].

У пациентов с местной холодовой травмой в реактивном периоде происходит поступление в кровеносное русло большого количества миоглобина (табл. 1). Наряду с этим, запредельные значения миоглобина фиксируются у пациентов с самыми обширными поражениями, уровень миоглобина почти в 40 раз превышает контрольные показатели (табл. 2). У свободного миоглобина сродство к кислороду гораздо выше, чем у гемоглобина [...]. Причем механизмы передачи молекул кислорода у свободного миоглобина полностью отсутствуют. Вероятно, что в очаге альтерации реализуется синдром обкрадывания тканей ввиду механического выключения периферического кровотока и отсутствие должной оксигенации тканей.

Формируется стойкая гипоксия в очаге альтерации. Последняя усугубляет повреждение и дисфункцию эндотелия, а также формирует стойкую гипоксическую полипатию в очаге поражения и перифокально.

Особенности и биологические эффекты нейродеструкции описаны в наших более ранних работах [2, 3]. Доказана существенная роль периферической нейропатии в формировании неблагоприятных последствий криотравмы. Возможно, именно свободный миоглобин является первоисточником периферической гипоксической нейропатии ввиду его двойственной природы альтерации при местной холодовой травме. Тканевой дефицит кислорода ведет и к снижению тромборезистентности и увеличению адгезивной активности тромбоцитов и лейкоцитов [2, 3, 5].

Открытый в 1999 году профессором Ю.А. Витковским феномен лимфоцитарно-тромбоцитарной коагрегации считают вынужденным и обоснованным механизмом стабилизации эндогенной катастрофы [1]. Однако, полученные нами данные (снижение показателя микроциркуляции и высокие цифры миоглобина) в поздние сроки криотравмы заставляют задуматься и о негативном влиянии феномена ЛТА.

Помимо вышеуказанного, анатомо-физиологические особенности поперечно-полосатой мышечной ткани, а также замкнутые фасциальные пространства, делают эти высоко дифференцированные

и относительно устойчивые к гипоксии ткани уязвимыми перед «синдромом замкнутых пространств». Доказано, что при ходовом повреждении миоцитов продукты их распада, такие как электролиты, лактатдегидрогеназа, брадикинин, серотонин и другие биологически активные вещества поступают в кровяное русло, вызывая выраженную эндотелиальную дисфункцию и активацию тромбоцитарного гемостаза [10]. Помимо этого, патогенетические механизмы, лежащие в основе рабдомиолиза и его последствий для пострадавших обусловлены двумя основными иницирующими механизмами – снижением энергообеспечения перифокальных миоцитов и образованием активных форм кислорода, приводящими к выраженной митохондриальной дисфункции с активацией апоптоза и последующей цитодегенерацией [4, 5]. Высвобождение внутриклеточного содержимого вызывает локальное повреждение капилляров, секвестрацию жидкости во внеклеточном пространстве поврежденных мышц с последующей системной гиповолемией, гиперкалиемией, ишемией, метаболическим ацидозом и различными осложнениями [1–3]. Следовательно, описанные выше патофизиологические механизмы – составляющие затяжного и неблагоприятного течения криотравмы. Установлено, что и на 30 сутки криоповреждения выявляются высокие цифры миоглобина в крови пострадавших. Помимо вышеуказанного, миоглобин потенцирует повышение тонуса гладкомышечных волокон, входящих в состав сосудистой стенки, провоцируя эндотелий-независимую вазоконстрикцию и еще большее нарушение локальной гемодинамики [10, 11].

Эти явления подтверждаются полученными лабораторными и инструментальными данными: снижается амплитуда М-ответа, увеличивается резидуальная латентность, снижается показатель микроциркуляции у пострадавших. Вне всякого сомнения, продукты деградации миоцитов формируют и острое повреждение почек у пострадавших [4, 5].

Выявленные нами данные указывают на значительную, а порой, и главенствующую, роль свободного миоглобина у пациентов с отморожениями. Вероятно, повреждающее влияние последнего носит системный характер. Мы видим и почечное повреждение у пострадавших, и длительное течение процессов репарации, и относительно неблагоприятные исходы даже при незначительном повреждении тканей при отморожениях. В настоящее время не существует специфических критериев связывания свободного миоглобина, а патофизиологические механизмы развития этого синдрома разнообразны и, к сожалению, в большинстве случаев предполагаемы.

В связи с этим, разработка новых подходов к комплексной терапии отморожений, как многогранного и сложнейшего патогенетического процесса, а также механизмы инактивации свободного миоглобина выведут на новый уровень лечения отморожений и их

неблагоприятных последствий, а также прочих тяжелых и жизнеугрожающих состояний.

## V. Выводы

1. У пациентов с глубокими отморожениями происходит резкое повышение уровня миоглобина в ранние сроки криотравмы, при этом миоглобинемия сохраняется в отдаленные сроки травмы.
2. Высокая концентрация свободного миоглобина сопровождается нарушениями микроциркуляции и формированием локальной нейропатии.
3. У пациентов с отморожениями снижается амплитуда М-ответа и повышается резидуальная латентность.

## Литература

1. Михайличенко, М.И. Микроциркуляторные нарушения в патогенезе местной холодовой травмы. М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2019; №2: 4-11. DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-4-11. [Mikhailichenko, M.I. Microcirculatory disorders in the pathogenesis of local cold injury. M.I. Mikhailichenko, K.G. Shapovalov. *Regional blood circulation*. 2019; No.2: 4-11. DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-2-4-11. (In Russ.)].
2. Михайличенко, М.И. Периферическая нейродеструкция у пациентов с местной холодовой травмой. М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров [и др.]. *Новости хирургии*. 2020; №4: С. 536-542. DOI: 10.18484/2305-0047.2020.4.536. [Mikhailichenko, M.I. Peripheral neurodestruction in patients with local cold trauma. M.I. Mikhailichenko, K.G. Shapovalov, V.A. Mudrov [et al.]. *Novosti khirurgii*. 2020; No.4: pp. 536-542. DOI: 10.18484/2305-0047.2020.4.536. (In Russ.)].
3. Михайличенко, М.И. Динамика нейромышечной активности у пациентов с местной холодовой травмой. М.И. Михайличенко, К.Г. Шаповалов, В.А. Мудров [и др.]. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2019; №5: 47–51. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-5-47-51. [Mikhailichenko, M.I. Dynamics of neuromuscular activity in patients with local cold injury. M.I. Mikhailichenko, K.G. Shapovalov, V.A. Mudrov [et al.]. *Vestnik khirurgiim. I. I. Grekova*. 2019; №5: 47–51. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-5-47-51. (In Russ.)].
4. 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 biomedical scientifica*. 2022; 7(4): 62-70. doi: 10.29413/ABS.2022-7.4.7 [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. (In Russ.)].
5. И.И.Заморский, Т.С.Щудрова, Е.А.Дудка. Рабдомиолиз-индуцированное острое повреждение почек и ренопротекция мелатонином. *БИОФИЗИКА*. 2019; 64(5): 994–998. DOI: 10.1134/S0006302919050223
  6. С. В. Масолитин, Д. Н. Проценко, И. Н. Тюрин, О. А. Мамонтова, М. А. Магомедов. Современный взгляд на применение методов экстракорпоральной детоксикации для при рабдомиолизе (обзор). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (3): 59–68. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-3-59-68>
  7. L.Chavez, M.Leon, S.Einav, et al., *Crit.Care*20(1), 135 (2016).
  8. P. A. Torres, J. A. Helmstetter, A. M. Kaye, et al., *Ochsner J*. 15 (1), 58 (2015).
  9. J. Williams and C. Thorpe, *Crit. Care & Pain* 14 (4), 163 (2014).
  10. Kasaoka S., Todani M., Kaneko T., Kawamura Y., Oda Y., Tsuruta R., 64. Maekawa T. Peak value of blood myoglobin predicts acute renal failure induced by rhabdomyolysis. *J Crit Care*. 2010; 25 (4): 601–604. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.04.002. PMID: 20537502. 65.
  11. Zorova L.D., Pevzner I.B., Chupyrkina A.A., Zorov S.D., Silachev D.N., Plotnikov E.Y., Zorov D.B. The role of myoglobin degradation in nephrotoxicity after rhabdomyolysis. *Chem Biol Interact*. 2016; 256: 64–70. DOI: 10.1016/j.cbi.2016.06.020. PMID: 27329933.
  12. Kishore, B. Hypokalaemic rhabdomyolysis. B. Kishore, V. Thurlow, B. Kessel. *Ann clin biochem*. 2007; № 3(44): 308-311.
  13. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016; 25(3): 31-36. <https://doi.org/10.18243/eon/2016.9.7.4>.