

В печать
28.09.17.

На правах рукописи

Певнев Алексей Александрович



МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА ЖИРОВОЙ ЭМБОЛИИ
У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ

14.01.20 – «Анестезиология и реаниматология»

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2017



Работа выполнена в федеральном государственном казенном образовательном учреждении высшего образования «Институт федеральной службы безопасности Российской Федерации (г. Нижний Новгород)».

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент

Яковлев Алексей Юрьевич

Официальные оппоненты:

Овезов Алексей Мурадович, доктор медицинских наук, профессор, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», отделение анестезиологии, руководитель отделения; кафедра анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей, заведующий кафедрой.

Остапченко Дмитрий Анатольевич, доктор медицинских наук, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 имени Н. И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы, отделение реанимации и интенсивной терапии, заведующий отделением.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».

Защита состоится «_____» _____ 2017 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.059.01 при ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (ФНКЦ РР) (107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФНКЦ РР по адресу: 107031, г. Москва, ул. Петровка, д.25, стр. 2 и на сайте www.niiorramn.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 001.059.01
доктор медицинских наук, профессор

В.И. Решетняк

Актуальность темы исследования

По данным ВОЗ, травматизм занимает третье место в структуре общей смертности населения от неинфекционных заболеваний и является ведущей в возрастной группе от 20 до 60 лет, превышая ее в два раза от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, вместе взятых. Одним из тяжелых осложнений раннего периода травмы является жировая эмболия (ЖЭ), которая обусловлена множественной окклюзией кровеносных сосудов жировыми эмболами. У пациентов с переломами длинных трубчатых костей частота развития данного осложнения, определяемого в зарубежной литературе как «fat embolism syndrome», колеблется от 0,5 до 30% [Мороз В.В. и др., 2013, Kwiatt M.E. et al., 2013, Дерябин И.И. и др., 1987].

Несмотря на наличие нескольких теорий патогенеза данного синдрома, ни одна из них не является окончательной. В настоящее время нет единого мнения по двум главным составляющим патогенеза ЖЭ – источнику жировых глобул и механизму их повреждающего действия. Диагностика ЖЭ остается не до конца решенной проблемой, так как нет патогномоничных симптомов и четкой клинической картины, а из лабораторных тестов лишь жировая гиперглобулемия считается признаком, наиболее часто сопровождающим ЖЭ [Jain S. et al., 2008]. Отдельные клинические проявления ЖЭ могут маскироваться симптоматикой травматического шока, тяжелой черепно-мозговой травмы, посттравматической дыхательной недостаточности вследствие различных причин с формированием полиорганной недостаточности (ПОН), требующей протезирования жизненно важных функций [Бобринская И.Г., 2014, Голубев А.М., 2014, Хорошилов С.Е., 2012].

Лечение ЖЭ также является нерешенной проблемой. Не вызывает сомнений огромная роль хирургических методов в профилактике и лечении ЖЭ [Мороз В.В. и др., 2013, Kwiatt M.E. et al., 2013, ten Duis H.J., 1997]. Появились публикации, свидетельствующие об эффективности использования перфторана при ЖЭ. Одним из механизмов его лечебного действия может быть эмульгирующее влияние на жировые глобулы проксанола-286, входящего в состав препарата

[Мороз В.В., 2013, Творогова С.С., 2005]. Для медикаментозной профилактики ЖЭ предлагается использовать глюкокортикостероиды, однако их рутинное применение может быть сопряжено с рядом осложнений [Bederman S.S. et al., 2009].

Учитывая особенности патогенеза, разработка методов фармакологической коррекции нарушений углеводного и жирового обмена при ЖЭ приобретает особую значимость. С этой целью предлагалось использовать растворы аминокислот, применяемые у пациентов с печеночной дисфункцией, что позволило увеличить скорость утилизации жировых глобул за счет сохранения исходной концентрации апопротеина-В и активности плазменной липопротеидлипазы [Свиридов С.В., 2009, Плакотина Е.Н., 2009].

Изложенное выше определяет актуальность темы настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования: учитывая результаты исследований по взаимосвязи концентрации неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) с тяжестью дыхательной недостаточности [Nixon J.R. et al., 1978, Shi S. et al., 2015] и сократительной способности миокарда [Кузьков В.В. с соавт., 2015], а также по взаимосвязи гипергликемии критических состояний и нарушений липидного обмена [Мороз В.В. с соавт., 2012, Селиванова А.В., 2012, Клыпа Т.В. с соавт., 2015], антилиполитическому действию сукцината при патологических состояниях, сопровождающихся избытком углеводов и НЭЖК [Browning J.D. et al., 2004, Begriche K. Et al., 2013] было принято решение начать исследование по применению «Ремаксолола» в составе инфузионной терапии у пациентов с тяжелой сочетанной травмой (ТСТ).

Ранее целенаправленных исследований по изучению метаболически активных препаратов в составе инфузионной терапии у пациентов с ТСТ, осложненной ЖЭ, не проводилось. Не изучены их антигипоксические свойства, влияние на гемодинамику, индекс оксигенации, степень выраженности ПОН и результаты лечения. Нет лабораторных прогностических критериев развития ЖЭ у пациентов с ТСТ, а также патогномоничных лабораторных критериев диагностики этого осложнения.

Цель исследования: улучшить результаты лечения пациентов с тяжелой сочетанной травмой, уменьшив частоту возникновения и выраженность жировой эмболии, путем улучшения ее диагностики и коррекции метаболических нарушений, осложняющих течение раннего посттравматического периода.

Задачи исследования:

1. Разработать методику количественной оценки жировой глобулемии у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

2. Исследовать содержание глюкозы, лактата, неэтерифицированных жирных кислот, их артерио-венозной разницы, выраженность жировой глобулемии у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, осложненной жировой эмболией.

3. Разработать лабораторные критерии прогнозирования и диагностики жировой эмболии у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

4. Изучить влияние многокомпонентного инфузионного антигипоксанта «Ремаксол» на содержание глюкозы, лактата, неэтерифицированных жирных кислот в венозной крови, выраженность и продолжительность жировой глобулемии у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

Научная новизна:

1. Усовершенствована и внедрена методика микроскопического исследования крови на наличие жировых глобул. Разработан вариант математической обработки и стандартизации полученных результатов.

2. Впервые определена высокая значимость артерио-венозной разницы концентрации неэтерифицированных жирных кислот в диагностике жировой эмболии. Выявлена значимость высокого содержания неэтерифицированных жирных кислот и глобул размером более 50 мкм в прогнозировании развития жировой эмболии у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

3. Обосновано включение многокомпонентного инфузионного антигипоксанта «Ремаксол» в комплекс лечения пациентов с тяжелой сочетанной травмой с целью предупреждения повышения содержания глюкозы, лактата, неэтерифицированных жирных кислот в венозной крови, сокращения сроков и

степени выраженности жировой глобулемии, уменьшения случаев манифестации жировой эмболии, снижения выраженности полиорганной недостаточности, улучшения результатов лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы:

1. Проведена модификация методики лабораторной диагностики жировой глобулемии, что способствует повышению качества идентификации жировых глобул, позволяет определять их количество и общую площадь. Объективизация получаемых результатов способствует выявлению пациентов с тяжелой сочетанной травмой, угрожаемых по развитию жировой эмболии, а также позволяет оценивать эффективность проводимого лечения. Данная методика внедрена в повседневную практику ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко».

2. Разработан способ лабораторной диагностики синдрома жировой эмболии по наличию положительной артерио-венозной разницы в содержании неэтерифицированных жирных кислот, позволивший повысить точность диагностики этого осложнения травматической болезни. Разработанный способ внедрен в повседневную практику ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко».

3. Выявлена значимость высокого содержания неэтерифицированных жирных кислот и жировых глобул размером более 50 мкм для прогнозирования развития жировой эмболии.

4. Разработан алгоритм профилактики метаболических нарушений, уменьшения размеров циркулирующих жировых глобул и сокращения частоты развития жировой эмболии у пациентов с тяжелой сочетанной травмой на основе использования многокомпонентного инфузионного антигипоксанта «Ремаксол».

Методология и методы исследования:

В работе использовались методики проспективного сравнительного анализа. В соответствии с принципами доказательной медицины в проспективных исследованиях использовалась рандомизация методом конвертов, а также подбор групп сравнения методом копия-пара. В работе применялись клинические,

лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Среди последних использовались методики непараметрической и параметрической статистики в зависимости от характера распределения данных в массивах. Выявление риска развития синдрома жировой эмболии в зависимости от содержания неэтерифицированных жирных кислот в артериальной и венозной крови выполнялось с использованием логистической регрессии.

Положения, выносимые на защиту:

1. При тяжелой сочетанной травме наблюдаются выраженные нарушения углеводного и жирового обмена.

2. Определена зависимость риска развития жировой эмболии от количества циркулирующих жировых глобул размером более 50 мкм и концентрации неэтерифицированных жирных кислот.

3. Разработанный и предложенный для клинического применения «Способ лабораторной диагностики синдрома жировой эмболии», основанный на определении артерио-венозной разницы в концентрации неэтерифицированных жирных кислот является лабораторным критерием диагностики жировой эмболии.

4. Применение в комплексе лечения пациентов с тяжелой сочетанной травмой многокомпонентного инфузионного антигипоксанта «Ремаксол» сокращает сроки нормализации содержания глюкозы, лактата и неэтерифицированных жирных кислот, снижает выраженность и продолжительность жировой глобулемии, уменьшает риск развития жировой эмболии и тяжесть полиорганной недостаточности.

Степень достоверности и апробация результатов:

Основные результаты проведенного исследования были представлены на: XIII научно-практической конференции «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии» (Москва, 24-25 июня 2015), XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 17 марта 2016), XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 11-14 апреля 2016), межрегиональной научно-

практической конференции «Оказание медицинской помощи при сочетанной травме в результате дорожно-транспортных происшествий» (Нижний Новгород, 21 апреля 2016), Всероссийской конференции «Ошибки, опасности и осложнения в анестезиологии и реаниматологии» (Казань, 10-11 июня 2016), XX Юбилейном национальном конгрессе «Тромбозы, кровоточивость, патология сосудов: современные проблемы диагностики и лечения» (Нижний Новгород, 29-30 сентября 2016), XVIII Всероссийской конференции «Жизнеобеспечение при критических состояниях» (Москва, 1-2 декабря 2016), Всероссийском форуме «Хирурги против терроризма. Хирургия повреждений. Ошибки, опасности, осложнения» (Москва, 13-14 декабря 2016), XVI Съезде Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (Москва, 4-5 февраля 2017 года), XVIII выездной Сессии Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов (Голицыно, 31 марта 2017), XIV Всероссийской научно-методической конференции «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 13-15 мая 2017), II Московском городском съезде анестезиологов и реаниматологов (Москва, 18-19 мая 2017).

По теме диссертации опубликовано 11 работ, включая 3 статьи в журналах, входящих в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» ВАК РФ. Получен патент на изобретение «Способ лабораторной диагностики синдрома жировой эмболии» № 2619211 от 10.11.15.

Основное содержание работы

В исследовании приняли участие 637 пациентов с тяжелой сочетанной травмой (ISS>17 баллов), поступившие в региональные травматологические центры.

В исследование не включали пациентов в алкогольном опьянении, с сопутствующей патологией (сахарный диабет, цирроз печени, острая и хроническая почечная недостаточность, хроническая патология легких).

Пациентов разделили на 2 группы. I группа (сравнения) – 281 пациент, у которых профилактика ЖЭ включала инфузионную коррекцию гиповолемии, раннюю оперативную стабилизацию переломов, обезболивание, гепарин. Инфузионная терапия у пациентов группы сравнения состояла из кристаллоидных препаратов, не содержащих субстратные антигипоксанты (малат, сукцинат, фумарат). В зависимости от развития ЖЭ в I группе были выделены 2 подгруппы: IA подгруппа (267 пациентов) – без развития ЖЭ и IB подгруппа (14 пациентов) – с ЖЭ. Во II группе (основная) у 356 пациентов в комплекс профилактики ЖЭ в течение 5 суток после поступления в стационар в состав инфузионной терапии включали препарат «Ремаксол» (НТПФ «Полисан», Россия) в дозе 800 мл/сут. В зависимости от развития ЖЭ во II группе были выделены 2 подгруппы: ПА (348 пациентов) без развития ЖЭ и ПБ (8 пациентов) – с ЖЭ.

Пациентам проводили стандартный мониторинг (артериальное давление, ЧСС, SpO₂, ЭКГ, частота дыхательных движений), клинические и биохимические исследования, исследование газового состава крови.

Концентрацию неэтерифицированных жирных кислот определяли методом ферментативного теста с определением скорости ферментативной реакции по конечной точке с использованием диагностической системы DiaSys Diagnostic Systems GmbH (Германия). Уровень гликемии измеряли глюкозооксидазным методом. Лактат венозной крови определяли методом ферментативного теста (лактатдегидрогеназный) с определением скорости ферментативной реакции по конечной точке с использованием универсальных реагентов для открытых систем Dirui (Китай). В качестве средств измерения использовали автоматический биохимический анализатор «Dirui CS-T240» (Китай).

Клинический анализ крови проводился на гематологическом анализаторе ADVIA 60 (Siemens, Германия) с реагентным картриджем TimePac, метод детекции – импедансный (метод измерения по Культеру).

Исследование газового состава крови проводилось на анализаторе газов крови и электролитов EasySTAT (Medica, США). Метод детекции –

амперометрическим методом с использованием концентрационного кислородного гальванического элемента с твердым электролитом.

Диагностику жировой глобулемии проводили с использованием способа Черкасова В.А. [Черкасов В.А. с соавт., 2000], а также с использованием модифицированной методики.

Способ Черкасова В.А. (контрольная серия) осуществляли следующим образом. Из катетеризированной центральной вены забирали в пробирку 4-5 мл крови. Забранную кровь центрифугировали на 2 тыс. оборотах в течение 15 мин. Затем 20 мкл полученной сыворотки микропипеткой наносили на обезжиренное 70% спиртом предметное стекло в виде толстой капли. В эту каплю стеклянной пипеткой добавляли 6 капель спиртового насыщенного раствора судан IV. Через 1 минуту исследовали препарат под микроскопом в луче дневного света.

Модифицированная методика (опытная серия) осуществляется следующим образом. У пациента производили забор крови из центральной вены в готовые вакуумные пробирки с 3,2%-цитратом натрия «BD Vacutainer». Забранную кровь центрифугировали на 2 тыс. оборотах в течение 10-15 мин. Затем из самого поверхностного слоя микропипеткой забирали 50 мкл плазмы и вносили ее в пробирку. В эту же пробирку микропипеткой добавляли 50 мкл красителя судан IV. Через 1 минуту из полученной смеси забирали 10 мкл, наносили на предметное стекло и исследовали под микроскопом. Площадь получаемого микропрепарата составляла в среднем 12,7 мм².

Для микроскопического исследования препаратов использовали микровизор медицинский проходящего света «mVizo-101» (ЛОМО, Россия). Микрофотографии обрабатывались с помощью компьютерной программы JMicroVision 1.2.7, что позволило подсчитать общее количество глобул в препарате, размер каждой глобулы, а также общую площадь глобул. Исследование и микрофотографирование проводили с использованием объектива – планахромат 5/0,10; видеонасадки – ХТ0028, при этом линейное увеличение микровизора составляло 63-240.

Диагноз «жировая эмболия» выставлялся на основании суммарной оценки более 20 баллов по диагностической шкале «ВПХ-ЖЭ (Д)» [Борисов М.Б. с соавт., 2006]. Для оценки степени органного повреждения у пациентов с ЖЭ использовалась система оценки Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Для оценки степени нарушения сознания и комы использовали шкалу комы Глазго.

Результаты исследований для количественных признаков с нормальным распределением представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). При асимметричном распределении количественного признака данные представлены в виде медианы (Me) и перцентилей (P_{25} ; P_{75}). Полученные данные были проверены на нормальность распределения. Для сравнения качественных данных в несвязанных выборках использовали точный тест Фишера, тест Хи-квадрат. Для сравнения количественных признаков с нормальным распределением использовали t -критерий Стьюдента, для анализа данных с асимметричным распределением – U -критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок, T -критерий Вилкоксона – для связанных. Для анализа корреляционной зависимости использовали коэффициент ранговой корреляции r -Спирмена. Для прогнозирования вероятностей использовали логистическую регрессию. Разницу считали статистически значимой при $p \leq 0,05$. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ GNU PSPP 0.10.2.

Результаты проведенного исследования

Одним из результатов клинического исследования явилась модификация способа лабораторной диагностики жировой глобулемии.

Результаты исследований показали статистическую значимость различий данных, полученных в контрольной и опытной сериях (таблица 1).

При использовании модифицированной методики зафиксировано статистически значимое увеличение на 87% количества глобул в препарате, на 183% – глобул размером более 50 мкм, на 109% – общей площади глобул. Количество зон разрушения препарата было меньше, чем в контрольной серии на 42,7%. Стоит отметить повышение качества идентификации жировых глобул

Количество и общая площадь глобул в препарате при микроскопическом исследовании, Ме [0,25; 0,75]

Параметр	Контрольная серия	Опытная серия
Количество глобул, шт.	11,5 [7,5; 13,75]	21,5 [15,5; 37]*
Количество глобул d > 50 мкм, шт.	1,2 [0; 3,2]	3,4 [0; 6]*
Общая площадь глобул, мкм ²	4784,2 [1673,8; 9855,9]	10022,5 [5125,7; 24660,2]*

Примечание. * - статистическая значимость различий значений опытной серии относительно значений контрольной серии ($p \leq 0,05$).

размером более 50 мкм, способных эмболизировать артериолы и вызывать дополнительные нарушения микроциркуляции у пациентов с ТСТ.

Таким образом, модифицированная методика позволяет более качественно идентифицировать жировые глобулы в препарате плазмы крови, устанавливать их общее количество и площадь. Описанные преимущества связаны со снижением степени разведения нативной плазмы (1:1), меньшим содержанием спирта в получаемой смеси, сокращением времени экспозиции, отсутствием зон неоднородного прокрашивания препарата, а также с меньшим разрушением (особенно в краевых зонах) препарата.

Цифровая форма регистрации и обработки результатов дает возможность измерения количества жировых глобул, их диаметра и общей площади, обеспечивает неограниченно долгое хранение объективных данных, способствует стандартизации полученных результатов и позволяет оценивать эффективность использования различных методов лечения пациентов с ТСТ.

Проведенные клинические исследования определили выраженные нарушения метаболизма глюкозы и свободных жирных кислот у пациентов с ТСТ уже при поступлении в стационар.

Медиана значений содержания глюкозы превышала верхние значения должных величин у пациентов IA подгруппы на 22%, у пациентов IB подгруппы – на 33%, у пациентов ПА подгруппы – на 26,8%, у пациентов ПБ подгруппы – на 36,1%. Включение в состав терапии многокомпонентного инфузионного

антигипоксанта «Ремаксол» способствовало сокращению сроков восстановления нарушенного метаболизма глюкозы, что выразалось в появлении уже в первые сутки терапии статистически значимого тренда к нормализации уровня гликемии.

Медиана значений содержания лактата венозной крови превышала верхние значения референсного интервала у пациентов IA подгруппы – на 61,8%, у пациентов IB подгруппы – на 69%, у пациентов ПА подгруппы – на 75%, у пациентов ПБ подгруппы – на 64,5% (рисунок 1). Включение в состав терапии многокомпонентного инфузионного антигипоксанта «Ремаксол» способствовало более быстрому восстановлению уровня лактата венозной крови, что выразалось в появлении уже в первые сутки терапии статистически значимого тренда к нормализации его уровня. Данные изменения связаны как с прямым антигипоксическим действием «Ремаксолола», так и с его возможным действием на процессы глюконеогенеза в печени.

Медиана значений содержания НЭЖК превышала верхние значения должных величин у пациентов IA подгруппы – на 56,7%, у пациентов IB подгруппы – на 83,3%, у пациентов ПА подгруппы – на 48,3%, у пациентов ПБ подгруппы – на 78,3% (рисунок 2).

Анализ взаимосвязи уровня НЭЖК в венозной крови с принадлежностью к группе (А – без ЖЭ, Б – с развитием ЖЭ) выявил наличие статистически значимой ($p=0,024$) корреляции слабой степени силы – значение r -Спирмена составило 0,133. При этом высокие показатели НЭЖК характерны для группы пациентов, у которых в последующем развилась ЖЭ. У пациентов с ЖЭ (IB и ПБ подгруппы) при поступлении в стационар значения НЭЖК превышали 1,3 ммоль/л. Таким образом, повышение содержания НЭЖК в венозной крови более 1,3 ммоль/л у пациентов с ТСТ в момент поступления в стационар может служить прогностическим критерием вероятности развития данного осложнения.

Нарушение утилизации жирных кислот [Мороз В.В., 2012, Селиванова А.В., 2012], а также образование НЭЖК при гидролизе жировых глобул (именно этот источник НЭЖК специфичен именно для ЖЭ, в отличие от других критических состояний) [Куо К.Н., 2014] приводят к длительно сохраняющемуся повышению

содержания НЭЖК. Избыток свободных жирных кислот в дальнейшем может вновь этерифицироваться в триглицериды, что является одним из патогенетических звеньев жировой эмболии.

Применение «Ремаксолола» оказывало сдерживающее влияние на рост НЭЖК у пациентов с ЖЭ в раннем посттравматическом периоде. Со 2-х суток наблюдения у пациентов, получавших «Ремаксол», появилась тенденция к уменьшению концентрации циркулирующих НЭЖК венозной крови. С 3-х суток эти изменения стали статистически значимыми, что могло внести свой вклад в предупреждении ЖЭ у пациентов II группы через 72 часа после травмы.

Таким образом, включение в состав инфузионной терапии многокомпонентного инфузионного антигипоксанта «Ремаксолола» способствовало стабилизации содержания в крови глюкозы, лактата и НЭЖК в подгруппе пациентов без ЖЭ. У пациентов ИБ подгруппы (с ЖЭ) «Ремаксол» приводил к снижению выраженности метаболических нарушений к 5-м суткам после ТСТ, что выразилось в отсутствии статистически значимых различий по глюкозе и НЭЖК по сравнению с ИА подгруппой. В то же время у пациентов ИБ подгруппы сохранялись статистически значимые отличия относительно ИА подгруппы по всем изучаемым метаболическим показателям.

Анализ динамики жировых глобул по модифицированной методике показал следующие результаты.

При поступлении в стационар глобулемия определялась у всех пациентов с ТСТ, вошедших в исследование. Выявлено статистически значимое превышение показателей глобулемии в подгруппах ИБ и ИБ по сравнению с ИА подгруппой: количество жировых глобул в препарате на 49,6% и 59,4% соответственно, количество жировых глобул размером более 50 мкм – в 4,29 и 6,43 раза соответственно, суммарный диаметр жировых глобул на 45,1% и 57,6% соответственно (рисунок 3).

Анализ взаимосвязи количества жировых глобул размером более 50 мкм в венозной крови с принадлежностью к группе (А – без ЖЭ, Б – с развитием ЖЭ) выявил наличие статистически значимой ($p < 0,001$) корреляции средней степени

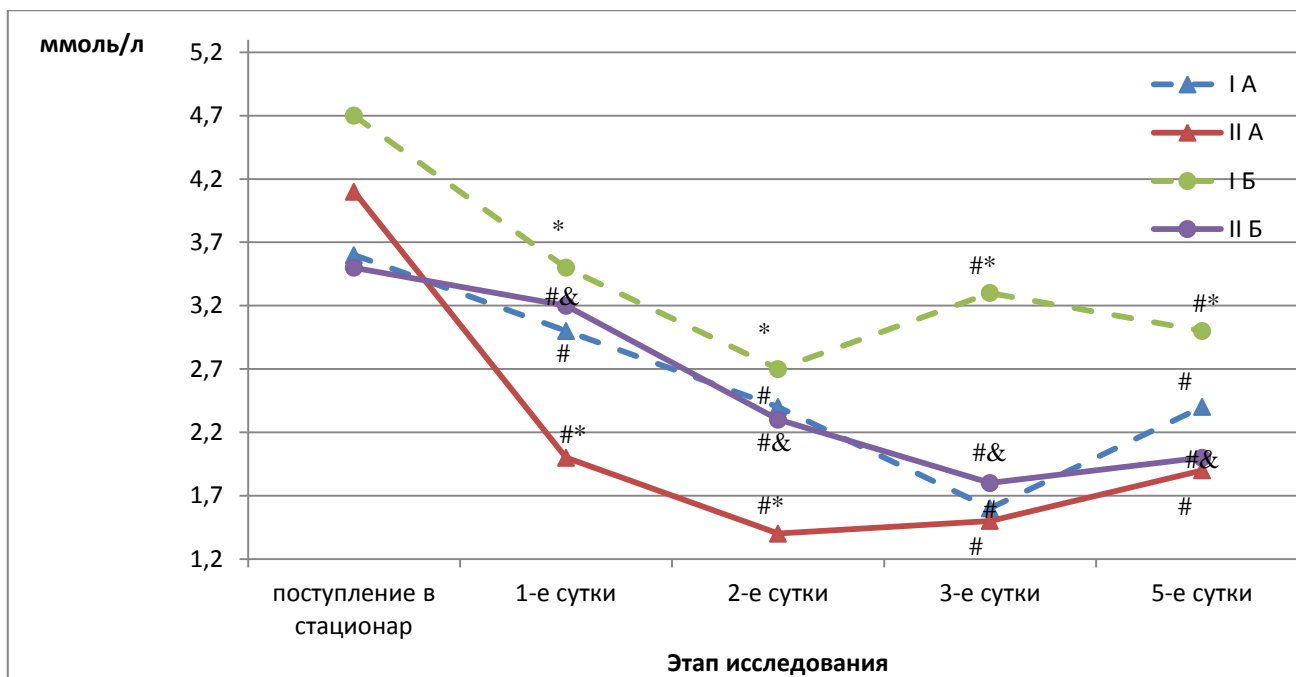


Рис. 1. Динамика лактата в крови у пациентов исследуемых подгрупп.

Примечание: # – статистически значимые различия внутри подгруппы по сравнению со значением при поступлении ($p \leq 0,05$); * – статистически значимые различия относительно IA подгруппы на одинаковых этапах исследования ($p \leq 0,05$); & – статистически значимые различия относительно IB подгруппы на одинаковых этапах исследования ($p \leq 0,05$).

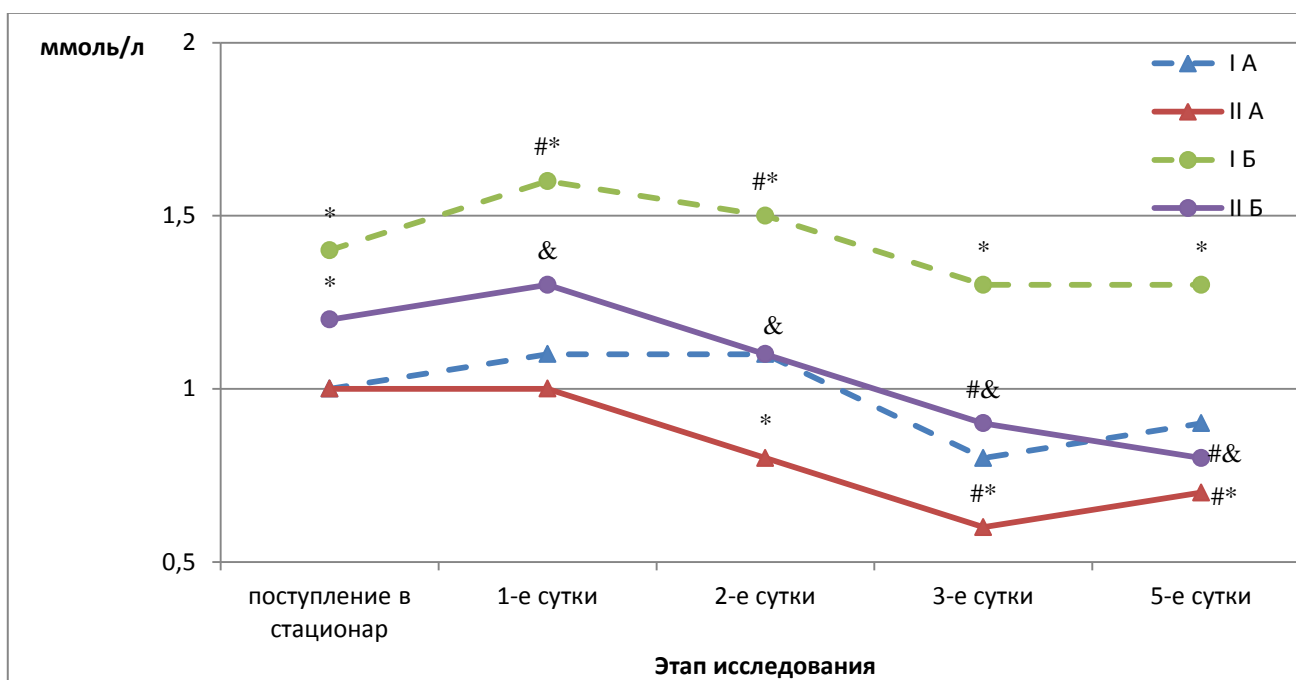


Рис. 2. Динамика НЭЖК в крови у пациентов исследуемых подгрупп.

Примечание: # – статистически значимые различия внутри подгруппы по сравнению со значением при поступлении ($p \leq 0,05$); * – статистически значимые различия относительно IA подгруппы на одинаковых этапах исследования ($p \leq 0,05$); & – статистически значимые различия относительно IB подгруппы на одинаковых этапах исследования ($p \leq 0,05$).

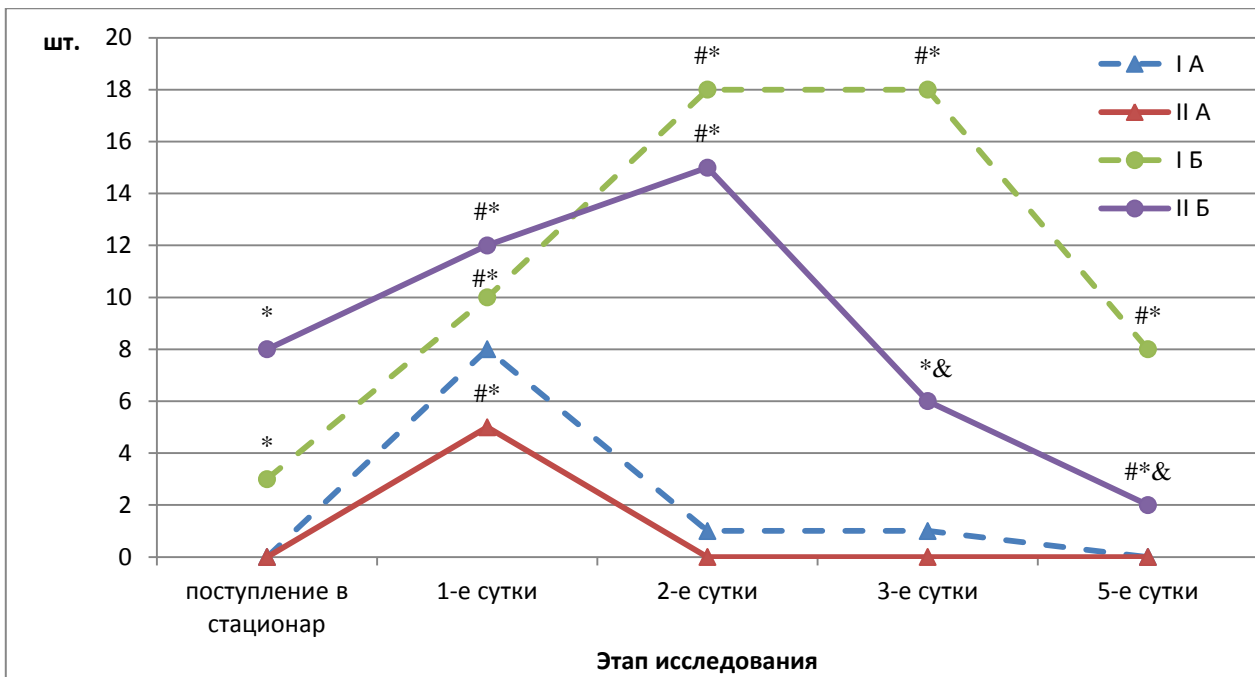


Рис. 3. Динамика количества жировых глобул размером более 50 мкм в крови у пациентов исследуемых подгрупп.

Примечание: # – статистически значимые различия внутри подгруппы по сравнению со значением при поступлении ($p \leq 0,05$); * – статистически значимые различия относительно IA подгруппы на одинаковых этапах исследования ($p \leq 0,05$); & – статистически значимые различия относительно IB подгруппы на одинаковых этапах исследования ($p \leq 0,05$).

силы – значение r -Спирмена составило 0,483. При этом наличие в препарате венозной крови крупных жировых глобул характерно для группы пациентов с последующим развитием ЖЭ. Корреляционная зависимость между наличием жировых глобул размером более 50 мкм и развитием ЖЭ позволяет отнести этот показатель к прогностическим критериям развития данного осложнения у пациентов с ТСТ.

Включение в состав комплекс лечения многокомпонентного инфузионного антигипоксанта «Ремаксолола» способствовало уменьшению (рисунок 3) выраженности глобулемии как в подгруппе пациентов без ЖЭ (уже со 2-х суток наблюдения), так и у пациентов с ЖЭ (с 3-х суток наблюдения). Кроме того, применение «Ремаксолола» способствовало снижению количества циркулирующих жировых глобул размером более 50 мкм в подгруппе пациентов с ЖЭ, что может объяснить отсутствие поздних случаев манифестации этого синдрома в данной подгруппе.

Таким образом, включение в комплекс лечения пациентов с тяжелой сочетанной травмой многокомпонентного инфузионного антигипоксанта «Ремаксол» способствует статистически значимому уменьшению значений глюкозы и лактата – к концу 1-х суток после травмы, НЭЖК – к концу 2-х суток после травмы, снижению выраженности глобулемии к концу 2-х суток с момента получения травмы, а также уменьшению количества циркулирующих глобул размером более 50 мкм к концу 2-х суток после травмы.

Проведено исследование содержания глюкозы, лактата и НЭЖК в артериальной и венозной крови у пациентов с ТСТ в момент клинической манифестации ЖЭ. Основная группа ($n = 22$) включала пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом «тяжелая сочетанная травма», у которых ранний посттравматический период осложнился развитием ЖЭ. Группу сравнения ($n = 22$) составили пациенты с тяжелой сочетанной травмой без развития ЖЭ, выбранные методом копия-пара относительно основной группы.

В момент манифестации ЖЭ у пациентов определялась не описанная ранее в литературных источниках положительная артерио-венозная разница (А-V разница) в содержании НЭЖК. Медиана значений составляла 0,2 [0,1; 0,23] ммоль/л и достоверно отличалась от А-V разницы в содержании НЭЖК у пациентов без ЖЭ (таблица 2).

Таблица 2

Содержание НЭЖК в исследуемых группах в момент манифестации ЖЭ

у пациентов основной группы

($M \pm \sigma$, Me [P25; P75])

Параметр	Основная группа ($n = 22$)	Группа сравнения ($n = 22$)
НЭЖК артериальной крови, ммоль/л	$1,04 \pm 0,32$ *	$0,87 \pm 0,3$
НЭЖК венозной крови, ммоль/л	$0,79 \pm 0,25$ #	$0,87 \pm 0,26$
А-V разница НЭЖК, ммоль/л	$0,20 [0,1; 0,23]$ *	$0 [0; 0]$

Примечание. * – статистически значимые межгрупповые различия ($p \leq 0,05$);

– статистически значимые различия относительно показателя артериальной крови ($p \leq 0,05$).

Корреляционный анализ величины А-V разницы и принадлежности к группе выявил наличие статистически значимой связи сильной степени – значение коэффициента корреляции *r*-Спирмена составило -0,86 ($p < 0,001$), а именно высокие показатели А-V разницы характерны для основной группы пациентов (с развитием ЖЭ).

По-видимому, превышение концентрации НЭЖК в артериальной крови по сравнению с венозной у пациентов основной группы может быть связано с гидролизом триглицеридов, участвующих в эмболизации малого круга кровообращения при развитии ЖЭ, с «выходом» образующихся НЭЖК непосредственно в артериальное русло.

Для прогнозирования вероятности развития ЖЭ по наличию показателей А-V разницы создана модель на основе логистической регрессии по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где p – вероятность развития ЖЭ;

$e = 2,718\dots$ – основание натуральных логарифмов;

$z = a + B \cdot x$;

$a = -3,006$ ($p = 0,003$) – константа уравнения регрессии;

$B = 41,812$ ($p = 0,001$);

x – величина А-V разницы, ммоль/л.

Определение А-V разницы в содержании НЭЖК имеет перспективное значение в диагностике ЖЭ и позволяет с высокой вероятностью спрогнозировать развитие этого осложнения с помощью полученной модели логистической регрессии. Чувствительность лабораторного теста по данным исследуемой выборки составляет 95,5%, специфичность – 100%.

При поступлении в стационар средние показатели индекса оксигенации (PaO_2/FiO_2) у пациентов IA и ПА подгрупп имели минимальные значения за весь период наблюдения. Анализ взаимосвязи индекса оксигенации с наличием травмы грудной клетки выявил наличие статистически значимой ($p=0,028$) корреляции средней силы – значение *r*-Спирмена составило 0,632. При этом низкие показатели индекса оксигенации характерны для группы пациентов с переломом ребер. В IB и ПБ подгруппах средние показатели индекса оксигенации

соответствовали нормальным значениям. Статистически значимых межгрупповых различий в величине индекса оксигенации на данном этапе исследования не выявлено.

Черепно-мозговая травма и алкогольное опьянение являлись критериями исключения из исследования. Все пациенты при поступлении в стационар имели ясное сознание, а медиана величины уровня сознания по ШКГ соответствовала нормальным значениям (15 баллов).

Средние показатели количества тромбоцитов в крови во всех исследуемых подгруппах находились в пределах должных величин. Статистически значимых отличий при изучении данного показателя в исследуемых подгруппах не выявлено.

Средние значения среднего АД в IB и IIB подгруппах были ниже должных величин (в IB подгруппе на 10%, во IIB – на 5%). У пациентов IA и IIA подгрупп средние значения среднего АД находились в пределах должных величин. Статистически значимых межгрупповых различий в величине среднего АД на данном этапе исследования не выявлено.

Таким образом, в первые сутки с момента получения травмы основной вклад в развитие ПОН вносят дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточности. При этом дыхательная недостаточность является проявлением травмы легочной паренхимы. Со следующих суток в формировании ПОН у пациентов с ТСТ принимает участие ЖЭ. Снижение индекса оксигенации только у пациентов с развитием ЖЭ позволяет прийти к заключению о том, что дыхательная недостаточность в большей степени связана с нарушением вентиляционно-перфузионного отношения, как следствие эмболизации малого круга кровообращения. Определенный вклад в формирование ПОН вносит церебральная недостаточность, как проявление мозговой формы ЖЭ (IB подгруппа: 2-е сутки – $12,6 \pm 1,6$, 3-и – $11,1 \pm 3,8$, 5-е – $13,0 \pm 2,2$; IIB подгруппа: 3-и сутки – $13,8 \pm 3,5$, 5-е сутки – $14,3 \pm 2,1$), и тромбоцитопения (IB подгруппа: 3-и и 5-е сутки – $145,4 \pm 93,5 * 10^9/л$, 5-е сутки – $157,2 \pm 84,9 * 10^9/л$).

Включение в состав инфузионной терапии многокомпонентного инфузионного антигипоксанта «Ремаксол» способствовало статистически значимому уменьшению случаев манифестации ЖЭ, особенно позже 72 часов с момента травмы (таблица 3).

Таблица 3

Сроки манифестации ЖЭ

Подгруппа пациентов	Количество случаев манифестации, n (%)			
	< 24 часов	24-48 часов	48-72 часа	> 72 часов
IA – IB	280 – 1	278 – 2	270 – 8	267 – 3*
IIA – IIB	355 – 1	353 – 2	348 – 5	348 – 0
<i>p</i>	>0,05	>0,05	>0,05	≤0,05

Примечание. * – статистически значимые межгрупповые различия ($p \leq 0,05$);
p – значимость различий.

Во IIB подгруппе не зафиксировано ни одного случая смерти пациентов от жировой эмболии. В IB подгруппе наблюдался один случай смерти пациента, причиной которой стала ЖЭ и прогрессирующая дыхательная недостаточность.

Кроме того, применение «Ремаксола» обеспечивало снижение выраженности ПОН со 2-х суток с момента поступления в стационар на низшем уровне статистической значимости ($p \leq 0,05$), а с 3-х суток – на высшем ($p \leq 0,001$) и достаточном ($p \leq 0,01$) уровнях статистической значимости.

Таким образом, включение в комплекс лечения пациентов с тяжелой сочетанной травмой многокомпонентного инфузионного антигипоксанта «Ремаксол» способствовало статистически значимому уменьшению уровней глюкозы и лактата крови – к концу 1-х суток после травмы, НЭЖК – к концу 2-х суток после травмы, снижению выраженности глобулемии к концу 2-х суток с момента получения травмы, а также уменьшению количества циркулирующих глобул размером более 50 мкм к концу 2-х суток после травмы, что обуславливает уменьшение частоты развития жировой эмболии с 5% до 2,3%, главным образом за счет снижения случаев манифестации данного синдрома позднее 72 часов с момента травмы, предупреждая гибель пациентов от ЖЭ.

Выводы

1. Обоснована и модифицирована методика количественной и динамической оценки жировой глобулемии у пациентов с тяжелой сочетанной травмой по показателям «общее количество глобул», «количество глобул размером более 50 мкм» и «суммарный диаметр глобул».

2. У пациентов с жировой эмболией в ранний посттравматический период отмечается увеличение содержания глюкозы, лактата и неэтерифицированных жирных кислот в венозной крови, сопровождающееся ростом жировой глобулемии за счет глобул размером более 50 мкм.

3. Повышение концентрации неэтерифицированных жирных кислот более 1,3 ммоль/л и наличие крупных жировых глобул размером более 50 мкм в венозной крови в момент поступления в стационар у пациентов с тяжелой сочетанной травмой являются прогностическими критериями возникновения жировой эмболии.

4. Положительная артерио-венозная разница в содержании неэтерифицированных жирных кислот является диагностическим критерием жировой эмболии в момент ее клинической манифестации.

5. Включение в комплекс лечения пациентов с тяжелой сочетанной травмой многокомпонентного инфузионного антигипоксанта «Ремаксол» предупреждает прогрессирование роста содержания глюкозы, лактата и неэтерифицированных жирных кислот в венозной крови, а также снижает продолжительность и выраженность жировой глобулемии.

6. Обоснован, разработан и внедрен новый алгоритм диагностики и метаболической профилактики жировой эмболии у пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Разработанный алгоритм способствует снижению частоты развития жировой эмболии с 5% до 2,3% за счет случаев со сроком манифестации более 72 часов, а при развитии жировой эмболии снижает тяжесть органических повреждений за счет дыхательного, сердечно-сосудистого, церебрального и коагуляционного компонентов полиорганной недостаточности.

Практические рекомендации

1. Для прогнозирования развития жировой эмболии в раннем посттравматическом периоде необходимо проводить мониторинг наличия жировых глобул размером более 50 мкм и содержания неэтерифицированных жирных кислот в венозной крови. Разработанная методика идентификации жировых глобул позволяет проводить количественную оценку влияния методов лечения и профилактики жировой эмболии у пациентов с тяжелой сочетанной травмой.

2. Для дифференциальной диагностики жировой эмболии в момент манифестации её клинических проявлений необходимо проводить исследование содержания неэтерифицированных жирных кислот в артериальной и венозной крови.

3. С целью предупреждения развития жировой эмболии и снижения выраженности проявлений полиорганной недостаточности в лечение пациентов с тяжелой сочетанной травмой целесообразно включать многокомпонентный инфузионный антигипоксанта «Ремаксол».

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Певнев А.А., Яковлев А.Ю., Голенков А.Б., Галанина Т.А., Рябиков Д.В., Яковлева А.Н. К вопросу об опасности развития синдрома жировой эмболии при протезировании крупных суставов. // Тезисы докладов XIII научно-практической конференции «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии». Москва, 2015: 25-26.

2. Яковлев А.Ю., Певнев А.А., Галанина Т.А. Свободные жирные кислоты в диагностике синдрома жировой эмболии. // Сборник материалов XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Тезисы докладов. Москва, 2016: 74.

3. Певнев А.А. Свободные жирные кислоты – маркер синдрома жировой эмболии. // Сборник тезисов XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской медицинской конференции студентов и молодых ученых. Москва, 2016: 72-73.

4. Певнев А.А., Яковлев А.Ю. Способ коррекции гиперлипемии у пациентов с тяжелой сочетанной травмой. // Сборник тезисов конференции «Ошибки, опасности и осложнения в анестезиологии и реаниматологии». Казань, 2016: 69.

5. Яковлев А.Ю., Певнев А.А., Чистяков С.И. Метаболически активные препараты в интенсивной терапии пациентов с тяжелой сочетанной травмой. // Сборник тезисов XVIII Всероссийской конференции «Жизнеобеспечение при критических состояниях». Москва, 2016: 92-93.

6. Яковлев А.Ю., Певнев А.А., Рябиков Д.В., Прокин Е.Г., Серопян М.Ю., Белоус М.С., Чистяков С.И. Новое в диагностике и лечении синдрома жировой эмболии. // Сборник тезисов II Московского городского съезда анестезиологов и реаниматологов. Москва, 2017: 72.

7. Яковлев А.Ю., Певнев А.А., Рябиков Д.В., Сунгуров В.А., Прокин Е.Г., Белоус М.С., Чистяков С.И. Лабораторная диагностика жировой глобулемии как первый этап профилактики и лечения синдрома жировой эмболии // Материалы XVIII Сессии МНОАР. Голицыно, 2017: 41.

8. Яковлев А.Ю., Певнев А.А. Лабораторные методы диагностики жировой глобулемии (обзор литературы и собственные данные). // Медицинский альманах. 2016; 45 (5): 240-243.

9. Яковлев А.Ю., Певнев А.А., Никольский В.О., Галанина Т.А., Прокин Е.Г., Калачев С.А., Рябиков Д.В. Метаболическая профилактика жировой эмболии. // Анестезиология и реаниматология. 2016; 61 (4): 280-283.

10. Яковлев А.Ю., Певнев А.А., Абанин А.М., Серопян М.Ю. Роль неэтерифицированных жирных кислот в диагностике синдрома жировой эмболии. // Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62 (5): 271-274.

11. Бояринов Г.А., Яковлев А.Ю., Певнев А.А. «Способ лабораторной диагностики синдрома жировой эмболии». Патент на изобретение № 2619211 от 10.11.2015. Опубликовано 12.05.2017. Официальный бюллетень «Изобретения. Полезные модели» № 14, 2017.

Список сокращений

АД – артериальное давление

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПХ-ЖЭ (Д) – шкала диагностики жировой эмболии

ДТП – дорожно-транспортное происшествие

НЭЖК – неэтерифицированные жирные кислоты

ЖЭ – жировая эмболия

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ПОН – полиорганная недостаточность

ТСТ – тяжелая сочетанная травма

ШКГ – шкала комы Глазго

А-V разница – артерио-венозная разница

ISS – шкала оценки тяжести травмы Injury Severity Score

SOFA – система оценки степени органного повреждения Sequential (Sepsis-related)

Organ Failure Assessment