

РАЗНЫЕ АСПЕКТЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2019-82-8-32-36

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ КОЛЛОИДНЫХ И КРИСТАЛЛОИДНЫХ КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЕЙ НА ЖИРОВЫЕ ГЛОБУЛЫ В КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМОЙ

А. Ю. Яковлев¹, М. С. Белоус¹, Д. В. Рябиков², С. И. Чистяков¹,
В. Б. Семенов¹, А. Н. Яковлева²

Проведена оценка влияния на жировые глобулы кристаллоидных и коллоидных кровезаменителей в различных соотношениях после добавления в кровь пострадавших с травмой. Модифицированный желатин, декстран-40, 5 % раствор альбумина, стерофундин iso, стерофундин G5, реамберин, ремаксол вносили в кровь в разных соотношениях с оценкой количества жировых глобул. Показано увеличение общего количества глобул на фоне уменьшения числа наиболее эмболоопасных глобул размером 21 – 50 мкм и более 50 мкм при комбинации инфузионных препаратов модифицированный желатин:ремаксол и модифицированный желатин:реамберин. Высказано предположение об эмульгирующем эффекте сукцината, входящего в состав этих препаратов, а также о воздействии сукцината на коллоидные свойства раствора модифицированного желатина, неспецифические сорбционные свойства которого в отношении свободных жирных кислот и глобул размером менее 1 мкм могут возрасти. Эта гипотеза требует дальнейших исследований в эксперименте и клинике. Представленные результаты позволяют обосновать клиническое применение комбинации растворов модифицированного желатина с малатсодержащими и сукцинатсодержащими препаратами для достижения максимального эффекта профилактики и лечения жировой эмболии при тяжелой травме, а также при других критических состояниях, потенциально опасных для ее развития.

Ключевые слова: жировая эмболия; жировые глобулы; стерофундин Г-5; стерофундин iso; реамберин; ремаксол; модифицированный желатин; декстран-40; альбумин.

ВВЕДЕНИЕ

Жировая эмболия — до недавнего времени “фатальное” осложнение травматической болезни, которое, несмотря на прогресс оперативного лечения переломов, приводит если не к летальному исходу, то к инвалидизации пострадавших [7, 8, 11, 12].

Однако, наряду с ростом понимания вклада жировых глобул, “механически” попадающих в системный кровоток в основном из поврежденных трубчатых костей, в последние годы выяснена роль свободных жирных кислот, участвующих в повреждении эндотелиоцитов и исполняющих функцию катализатора процессов укрупнения жировых глобул до размеров, представляющих угрозу эмболизации крупных сосудов [5, 13, 14].

Представленное ранее действие метионинсодержащего инфузионного препарата ремаксол на метаболизм свободных жирных кислот, наряду с выявленным эмульгированием жировых глобул, явилось пусковым фактором для изучения влияния кровезаменителей на жировые глобулы в крови пациентов с травмой [3, 4, 6]. Уменьшение размеров жировых глобул под действием кровезаменителей должно способствовать не только снижению выраженности клинических проявлений полиорганной недостаточности вследствие жировой эмболии, но и создать условия для последующего фагоцитоза мелких жировых глобул [10].

В связи с этим очевидна необходимость поиска оптимальной комбинации коллоидных и кристаллоидных инфузионных препаратов для обоснования их применения с целью профилактики и лечения жировой эмболии на различных этапах лечения пациентов с травмой.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перспективное рандомизированное исследование проведено на 480 препаратах, полученных из крови 10 пострадавших мужчин с травмой в возрасте от 29 до

¹ ГБУЗ НО “Нижегородская областная клиническая больница имени Н. А. Семашко”, Россия, 603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190.

² ГБУЗ НО “Городская клиническая больница № 13”, Нижний Новгород, Россия, 603018, г. Нижний Новгород, ул. Патриотов, д. 51.

Динамика количества жировых глобул в исследуемых сериях

| Серия | Комбинация инфузионных препаратов | Значения исследуемого показателя | | | |
|--|--|----------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| | | исходное значение | соотношение инфузионных препаратов : кровь | | |
| | | | 1:1: 20 | 1:1:10 | 1:1:5 |
| Количество глобул размером более 1 мкм, штук | | | | | |
| 1-я | Гелофузин : Стерофундин iso : кровь | 102,9 ± 8,0 | 107,2 ± 8,3 | 120,8 ± 7,8 ^{*3, 4} | 141,7 ± 10,6 ^{*3 – 6, 9, 10} |
| 2-я | Гелофузин : Стерофундин G5 : кровь | 94,6 ± 10,1 | 99,5 ± 9,7 | 125,4 ± 9,1 ^{*3, 4} | 148,6 ± 12,4 ^{*3 – 6, 9, 10} |
| 3-я | Гелофузин : Реамберин : кровь | 100,0 ± 8,5 | 111,1 ± 8,0 | 149,3 ± 8,3 ^{*1, 2, 5 – 12} | 169,5 ± 13,0 ^{*1, 2, 5 – 12} |
| 4-я | Гелофузин : Ремаксол : кровь | 106,3 ± 10,7 | 117,7 ± 7,5 | 147,1 ± 9,2 ^{*1, 2, 5 – 12} | 171,4 ± 9,5 ^{*1, 2, 5 – 12} |
| 5-я | Декстран 40 : Стерофундин iso : кровь | 99,6 ± 11,4 | 103,2 ± 7,9 | 111,3 ± 11,0 ^{*3, 4} | 125,3 ± 7,2 ^{*1 – 4} |
| 6-я | Декстран 40 : Стерофундин G5 : кровь | 94,6 ± 8,4 | 100,5 ± 7,4 | 114,7 ± 9,5 ^{*3, 4} | 130,2 ± 10,7 ^{*1 – 4} |
| 7-я | Декстран 40 : Реамберин : кровь | 93,0 ± 13,3 | 101,1 ± 12,2 | 117,6 ± 7,7 ^{*3, 4} | 134,5 ± 15,1 ^{*3, 4} |
| 8-я | Декстран 40 : Ремаксол : кровь | 95,9 ± 12,2 | 100,3 ± 12,6 | 115,1 ± 10,3 ^{*3, 4} | 135,5 ± 12,3 ^{*3, 4} |
| 9-я | Альбумин 5 % : Стерофундин iso : кровь | 101,3 ± 12,4 | 105,9 ± 12,8 | 118,1 ± 8,3 ^{*3, 4} | 129,3 ± 15,6 ^{*1 – 4} |
| 10-я | Альбумин 5 % : Стерофундин G5 : кровь | 99,7 ± 9,9 | 104,6 ± 14,0 | 115,2 ± 9,5 ^{*3, 4} | 131,1 ± 15,0 ^{*1 – 4} |
| 11-я | Альбумин 5 % : Реамберин : кровь | 97,4 ± 11,0 | 105,9 ± 12,8 | 116,1 ± 11,9 ^{*3, 4} | 134,5 ± 15,9 ^{*3, 4} |
| 12-я | Альбумин 5 % : Ремаксол : кровь | 97,7 ± 10,1 | 106,4 ± 12,4 | 117,2 ± 11,4 ^{*3, 4} | 139,3 ± 15,7 ^{*3, 4} |
| Количество крупных глобул размером более 50 мкм, штук | | | | | |
| 1-я | Гелофузин : Стерофундин iso : кровь | 11,3 ± 1,6 | 8,5 ± 1,1 [*] | 5,7 ± 0,7 ^{*3, 4} | 3,3 ± 0,4 ^{*3, 4, 11} |
| 2-я | Гелофузин : Стерофундин G5 : кровь | 9,3 ± 1,1 | 6,8 ± 1,2 [*] | 5,5 ± 0,4 ^{*3, 4} | 3,1 ± 0,3 ^{*3, 4, 11} |
| 3-я | Гелофузин : Реамберин : кровь | 11,7 ± 1,2 | 8,3 ± 1,4 [*] | 4,3 ± 0,5 ^{*1, 2, 4 – 12} | 1,9 ± 0,3 ^{*1, 2, 5 – 12} |
| 4-я | Гелофузин : Ремаксол : кровь | 9,4 ± 0,9 | 8,5 ± 1,0 [*] | 5,2 ± 0,6 ^{*3, 4} | 2,5 ± 0,4 ^{*1, 2, 5 – 12} |
| 5-я | Декстран 40 : Стерофундин iso : кровь | 12,0 ± 1,1 | 9,1 ± 1,3 [*] | 6,3 ± 0,4 ^{*3, 4} | 3,5 ± 0,5 ^{*3, 4, 11} |
| 6-я | Декстран 40 : Стерофундин G5 : кровь | 10,5 ± 1,6 | 8,4 ± 0,8 [*] | 6,2 ± 0,8 ^{*3, 4} | 3,3 ± 0,4 ^{*3, 4, 11} |
| 7-я | Декстран 40 : Реамберин : кровь | 11,1 ± 1,3 | 7,9 ± 1,0 [*] | 5,8 ± 0,7 ^{*3, 4} | 2,7 ± 0,4 ^{*3, 4, 11} |
| 8-я | Декстран 40 : Ремаксол : кровь | 10,5 ± 0,9 | 8,1 ± 1,1 [*] | 6,4 ± 0,8 ^{*3, 4} | 3,1 ± 0,2 ^{*3, 4, 11} |
| 9-я | Альбумин 5 % : Стерофундин iso : кровь | 10,0 ± 0,7 | 8,2 ± 0,8 [*] | 6,3 ± 0,6 ^{*3, 4} | 3,5 ± 0,3 ^{*3, 4, 11} |
| 10-я | Альбумин 5 % : Стерофундин G5 : кровь | 9,2 ± 0,8 | 7,5 ± 1,0 [*] | 5,8 ± 0,8 ^{*3, 4} | 3,3 ± 0,4 ^{*3, 4, 11} |
| 11-я | Альбумин 5 % : Реамберин : кровь | 9,5 ± 0,9 | 8,4 ± 0,9 [*] | 5,3 ± 0,5 ^{*3, 4} | 2,5 ± 0,3 ^{*1, 2, 5 – 10, 12} |
| 12-я | Альбумин 5 % : Ремаксол : кровь | 10,7 ± 1,1 | 8,8 ± 1,6 [*] | 5,9 ± 0,4 ^{*3, 4} | 3,0 ± 0,3 ^{*3, 4, 11} |
| Количество глобул размером 21 – 50 мкм, штук | | | | | |
| 1-я | Гелофузин : Стерофундин iso : кровь | 15,4 ± 1,5 | 11,6 ± 1,3 [*] | 7,3 ± 0,9 ^{*3, 4} | 5,6 ± 0,7 ^{*3, 4} |
| 2-я | Гелофузин : Стерофундин G5 : кровь | 14,4 ± 1,1 | 10,3 ± 1,6 [*] | 6,6 ± 0,6 ^{*3, 4} | 4,3 ± 0,4 ^{*3, 4} |
| 3-я | Гелофузин : Реамберин : кровь | 12,5 ± 0,9 | 9,2 ± 1,0 [*] | 4,8 ± 0,5 ^{*1, 2, 5 – 12} | 2,5 ± 0,2 ^{*1, 2, 5 – 12} |
| 4-я | Гелофузин : Ремаксол : кровь | 15,7 ± 1,5 | 9,4 ± 1,0 [*] | 5,2 ± 0,5 ^{*1, 2, 5 – 12} | 2,7 ± 0,3 ^{*1, 2, 5 – 12} |
| 5-я | Декстран 40 : Стерофундин iso : кровь | 13,7 ± 0,9 | 11,3 ± 1,1 [*] | 7,8 ± 0,6 ^{*3, 4} | 5,5 ± 0,6 ^{*3, 4} |
| 6-я | Декстран 40 : Стерофундин G5 : кровь | 13,2 ± 1,7 | 10,8 ± 1,5 [*] | 6,9 ± 0,5 ^{*3, 4} | 4,8 ± 0,6 ^{*3, 4} |
| 7-я | Декстран 40 : Реамберин : кровь | 11,9 ± 1,2 | 9,4 ± 1,2 [*] | 5,7 ± 0,9 ^{*3, 4} | 3,5 ± 0,3 ^{*3, 4} |
| 8-я | Декстран 40 : Ремаксол : кровь | 13,5 ± 1,7 | 9,9 ± 1,2 [*] | 6,2 ± 0,7 ^{*3, 4} | 4,1 ± 0,5 ^{*3, 4} |
| 9-я | Альбумин 5 % : Стерофундин iso : кровь | 13,1 ± 0,9 | 11,5 ± 1,0 [*] | 7,8 ± 0,8 ^{*3, 4} | 6,0 ± 0,5 ^{*3, 4} |
| 10-я | Альбумин 5 % : Стерофундин G5 : кровь | 15,4 ± 1,6 | 11,8 ± 0,9 [*] | 8,4 ± 0,9 ^{*3, 4} | 6,2 ± 0,8 ^{*3, 4} |
| 11-я | Альбумин 5 % : Реамберин : кровь | 13,0 ± 1,7 | 9,2 ± 1,1 [*] | 6,1 ± 0,6 ^{*3, 4} | 3,5 ± 0,4 ^{*3, 4} |
| 12-я | Альбумин 5 % : Ремаксол : кровь | 14,8 ± 0,9 | 10,6 ± 1,1 [*] | 7,6 ± 0,5 ^{*3, 4} | 4,2 ± 0,5 ^{*3, 4} |
| Количество глобул размером 8 – 20 мкм, штук | | | | | |
| 1-я | Гелофузин : Стерофундин iso : кровь | 22,8 ± 1,5 | 21,4 ± 2,4 | 20,5 ± 2,2 [*] | 18,6 ± 1,9 [*] |
| 2-я | Гелофузин : Стерофундин G5 : кровь | 24,2 ± 2,1 | 23,1 ± 2,2 | 22,0 ± 2,2 [*] | 20,1 ± 2,2 [*] |
| 3-я | Гелофузин : Реамберин : кровь | 25,4 ± 2,4 | 23,0 ± 2,4 | 21,4 ± 2,0 [*] | 18,5 ± 2,1 [*] |
| 4-я | Гелофузин : Ремаксол : кровь | 25,5 ± 2,5 | 23,1 ± 1,6 | 21,3 ± 2,1 [*] | 18,2 ± 1,8 [*] |
| 5-я | Декстран 40 : Стерофундин iso : кровь | 22,8 ± 1,5 | 21,3 ± 2,0 | 19,1 ± 1,8 [*] | 18,3 ± 1,9 [*] |
| 6-я | Декстран 40 : Стерофундин G5 : кровь | 24,1 ± 2,5 | 22,8 ± 2,5 | 21,5 ± 2,4 [*] | 19,4 ± 1,7 [*] |
| 7-я | Декстран 40 : Реамберин : кровь | 22,4 ± 1,5 | 21,0 ± 2,2 | 20,2 ± 1,8 [*] | 18,0 ± 1,9 [*] |
| 8-я | Декстран 40 : Ремаксол : кровь | 26,7 ± 2,1 | 24,3 ± 1,8 | 22,4 ± 1,4 [*] | 20,1 ± 2,0 [*] |
| 9-я | Альбумин 5 % : Стерофундин iso : кровь | 27,5 ± 2,0 | 26,1 ± 2,2 | 24,4 ± 2,4 [*] | 22,7 ± 1,7 [*] |
| 10-я | Альбумин 5 % : Стерофундин G5 : кровь | 24,6 ± 1,5 | 23,2 ± 1,7 | 21,7 ± 2,1 [*] | 19,0 ± 2,1 [*] |

| | | | | | |
|---|--|------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---|
| 11-я | Альбумин 5 % : Реамберин : кровь | 25,8 ± 2,5 | 24,4 ± 1,5 | 21,2 ± 1,7* | 19,2 ± 1,3* |
| 12-я | Альбумин 5 % : Ремаксол : кровь | 24,9 ± 1,9 | 23,6 ± 1,9 | 21,6 ± 1,9* | 18,7 ± 1,9* |
| Количество глобул размером 1 – 7 мкм, штук | | | | | |
| 1-я | Гелофузин : Стерофундин iso : кровь | 53,4 ± 6,5 | 65,7 ± 4,8 ^{*3, 4} | 87,3 ± 7,2 ^{*3, 4} | 114,2 ± 9,5 ^{*3 – 6, 9, 10} |
| 2-я | Гелофузин : Стерофундин G5 : кровь | 46,7 ± 6,0 | 59,3 ± 4,0 ^{*3, 4} | 91,3 ± 5,9 ^{*3, 4} | 121,1 ± 10,9 ^{*3 – 6, 9, 10} |
| 3-я | Гелофузин : Реамберин : кровь | 50,4 ± 7,8 | 70,6 ± 4,6 ^{*1, 2, 5 – 12} | 118,8 ± 4,7 ^{*1, 2, 5 – 12} | 146,6 ± 12,3 ^{*1, 2, 5 – 12} |
| 4-я | Гелофузин : Ремаксол : кровь | 55,7 ± 4,5 | 76,7 ± 6,4 ^{*1, 2, 5 – 12} | 115,4 ± 5,3 ^{*1, 2, 5 – 12} | 148,0 ± 11,4 ^{*1, 2, 5 – 12} |
| 5-я | Декстран 40 : Стерофундин iso : кровь | 51,1 ± 5,9 | 61,5 ± 6,7 ^{*3, 4} | 78,1 ± 6,7 ^{*3, 4} | 98,0 ± 9,7 ^{*1 – 4, 7, 8} |
| 6-я | Декстран 40 : Стерофундин G5 : кровь | 46,8 ± 7,8 | 58,5 ± 4,5 ^{*3, 4} | 80,1 ± 4,1 ^{*3, 4} | 102,7 ± 11,4 ^{*1 – 4, 7, 8} |
| 7-я | Декстран 40 : Реамберин : кровь | 47,6 ± 4,6 | 62,8 ± 7,8 ^{*3, 4} | 85,9 ± 7,5 ^{*3, 4} | 110,3 ± 10,5 ^{*3 – 6, 9, 10} |
| 8-я | Декстран 40 : Ремаксол : кровь | 45,2 ± 5,0 | 58,0 ± 4,7 ^{*3, 4} | 80,1 ± 7,1 ^{*3, 4} | 108,2 ± 9,3 ^{*3 – 6, 9, 10} |
| 9-я | Альбумин 5 % : Стерофундин iso : кровь | 50,7 ± 6,5 | 60,1 ± 7,9 ^{*3, 4} | 79,6 ± 7,1 ^{*3, 4} | 97,1 ± 8,0 ^{*1 – 4, 7, 8} |
| 10-я | Альбумин 5 % : Стерофундин G5 : кровь | 50,5 ± 4,4 | 62,1 ± 4,2 ^{*3, 4} | 79,3 ± 6,8 ^{*3, 4} | 102,6 ± 9,7 ^{*1 – 4, 7, 8} |
| 11-я | Альбумин 5 % : Реамберин : кровь | 49,1 ± 5,8 | 63,9 ± 6,4 ^{*3, 4} | 83,5 ± 8,6 ^{*3, 4} | 109,3 ± 9,8 ^{*3 – 6, 9, 10} |
| 12-я | Альбумин 5 % : Ремаксол : кровь | 47,3 ± 4,8 | 63,4 ± 7,6 ^{*3, 4} | 82,1 ± 7,6 ^{*3, 4} | 113,4 ± 7,9 ^{*3 – 6, 9, 10} |
| Количество глобул размером более 7 мкм, штук | | | | | |
| 1-я | Гелофузин : Стерофундин iso : кровь | 49,5 ± 4,7 | 41,5 ± 3,8* | 33,5 ± 3,4* | 27,5 ± 2,9 ^{*3, 4, 7, 11, 12} |
| 2-я | Гелофузин : Стерофундин G5 : кровь | 48,9 ± 5,0 | 40,2 ± 3,6* | 34,1 ± 3,7* | 27,5 ± 2,5 ^{*3, 4, 7, 11, 12} |
| 3-я | Гелофузин : Реамберин : кровь | 49,6 ± 4,9 | 40,5 ± 4,5* | 30,5 ± 3,0 ^{*9} | 22,9 ± 2,1 ^{*1, 2, 5, 6, 8 – 10} |
| 4-я | Гелофузин : Ремаксол : кровь | 50,6 ± 5,2 | 41,0 ± 4,3* | 31,7 ± 3,2 ^{*9} | 23,4 ± 2,3 ^{*1, 2, 5, 6, 8 – 10} |
| 5-я | Декстран 40 : Стерофундин iso : кровь | 48,5 ± 4,5 | 41,7 ± 4,2* | 33,2 ± 3,2* | 27,3,0 ± 2,7 ^{*3, 4, 7, 11, 12} |
| 6-я | Декстран 40 : Стерофундин G5 : кровь | 47,8 ± 5,6 | 42,0 ± 4,1* | 34,6 ± 3,3* | 27,5 ± 2,8 ^{*3, 4, 7, 11, 12} |
| 7-я | Декстран 40 : Реамберин : кровь | 45,4 ± 6,0 | 38,3 ± 4,0* | 31,7 ± 3,1* | 24,2 ± 2,3 ^{*1, 2, 5, 6, 8 – 10} |
| 8-я | Декстран 40 : Ремаксол : кровь | 50,7 ± 5,1 | 42,3 ± 4,5* | 35,0 ± 3,3* | 27,3 ± 2,6 ^{*3, 4, 7, 11, 12} |
| 9-я | Альбумин 5 % : Стерофундин iso : кровь | 50,6 ± 5,1 | 45,8 ± 4,1* | 38,5 ± 3,6 ^{*3, 4} | 32,2 ± 3,1 ^{*3, 4, 7, 11, 12} |
| 10-я | Альбумин 5 % : Стерофундин G5 : кровь | 49,2 ± 4,7 | 42,5 ± 3,8* | 35,9 ± 3,5* | 28,5 ± 2,7 ^{*3, 4, 7, 11, 12} |
| 11-я | Альбумин 5 % : Реамберин : кровь | 48,3 ± 6,3 | 42,0 ± 4,0* | 32,6 ± 2,9* | 25,2 ± 2,5 ^{*1, 2, 5, 6, 8 – 10} |
| 12-я | Альбумин 5 % : Ремаксол : кровь | 50,4 ± 5,3 | 43,0 ± 3,9* | 35,1 ± 3,5* | 25,9 ± 2,6 ^{*1, 2, 5, 6, 8 – 10} |

* Статистическая значимость относительно исходного состояния ($p < 0,05$), 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 — статистическая значимость относительно соответствующей серии эксперимента на одинаковых этапах исследования ($p < 0,05$).

47 лет. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ НО “Нижегородская областная клиническая больница имени Н. А. Семашко”. Через 1 сут после травмы кровь в количестве 18 мл забирали из центральной вены в вакуумные пробирки BD Vacutainer (Becton Dickinson and Company, США) с 3,2 % цитратом натрия. Было сформировано 12 серий исследования. Включение инфузионных препаратов в исследование было обусловлено полученными ранее результатами, подтверждающими их эмульгирующее действие на жировые глобулы [3, 4].

В 1-й серии в кровь с препаратом модифицированного желатина (гелофузин, В. Braun, Германия) добавляли стерофундин iso (В. Braun, Германия), во 2-й серии — стерофундин G5 (В. Braun, Германия), в 3-й серии — реамберин (ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, Россия), в 4-й серии — ремаксол (ООО “НТФФ “ПОЛИСАН”, Россия). В 5-й серии в кровь с декстраном-40 (“Ист-фарм”, Россия), добавляли стерофундин iso, в 6-й серии — стерофундин G5, в 7-й серии — реамберин, в 8-й серии — ремаксол. В 9-й серии в кровь с 5 % раствором альбумина (“Микроген”, Россия) добавляли стерофундин iso, в 10-й серии — стерофундин

G5, в 11-й серии — реамберин, в 12-й серии — ремаксол. Соотношение коллоидных, кристаллоидных кровезаменителей и крови составляло 1:1:20, 1:1:10, 1:1:5. Подготовку и окрашивание препаратов проводили по ранее описанной методике [1]. Препараты и кровь перемешивали пятикратным переворачиванием пробирки. Экспозиция крови и добавленных препаратов в пробирке составляла 30 мин при 37 °С. После этого кровь в течение 10 мин центрифугировали. Из самого поверхностного слоя микропипеткой забирали 50 мкл плазмы и вносили ее в пробирку с 50 мкл красителя судан IV. Проводили смешивание плазмы и красителя трехкратным поворотом пробирки. Через 1 мин из полученной смеси забирали 10 мкл, наносили на предметное стекло и исследовали препарат под микроскопом в луче дневного света.

При 100-кратном увеличении данное количество препарата образует в среднем 16 полей зрения на предметном стекле. Для микроскопического исследования проводили цифровое микрофотографирование всех полей зрения микровизором медицинского проходящего света mVizo-101 (ЛЮМО, Россия) с обработкой

результатов с помощью компьютерной программы JMicroVision 1.2.7.

Проводили подсчет всех жировых глобул размером более 1 мкм, дифференцированный подсчет глобул размером 1 – 7, 8 – 20, 21 – 50 мкм и более 50 мкм. Отдельно проводили подсчет эмболоопасных глобул размером более 7 мкм.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel 2010 и SPSS Statistics 21.0. Все данные были проверены на нормальность распределения с помощью теста Шапиро — Уилка. Для статистического анализа полученных результатов применены непараметрические критерии. Определение значимости различий полученных данных (p) в сравниваемых выборках проведено с использованием критериев Манна — Уитна, Вилкоксона. Разницу считали статистически значимой при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех сериях исследования, несмотря на эффект разведения, зарегистрировано увеличение количества жировых глобул размером более 1 мкм. Это происходило за счет эмульгирования более крупных глобул и особенно жировых глобул, представляющих опасность для эмболизации артериол, критически минимальный размер которых составляет 50 мкм.

В 1-й и 2-й сериях при добавлении в кровь с раствором модифицированного желатина инфузионных препаратов стерофундин iso и стерофундин G5 в соотношении 1:1:5 общее количество жировых глобул размером более 1 мкм увеличилось на 53,2 и 61,4 %, соответственно. Количество эмболоопасных глобул размером более 7 мкм уменьшилось на 44,4 и 42,6 %. В 3-й и 4-й сериях эмульгирующее действие сочетания гелофузин:реамберин или ремаксол:кровь на жировые глобулы было максимальным среди всех изученных препаратов. Увеличивалось общее количество глобул на фоне уменьшения числа наиболее эмболоопасных глобул размером 21 – 50 мкм и более 50 мкм.

В 5 – 8-й сериях исследования выявлены односторонние изменения, как и в группе модифицированного желатина, но они проявлялись в меньшей степени. Тенденция к увеличению количества глобул размером более 1 мкм прослеживалась с увеличением доли препарата, и в соотношении 1:1:5 рост их количества относительно исходного составил 20,5 % для стерофундина iso и 27,3 % — для стерофундина G5. Отмечено снижение количества артериолоопасных глобул размером от 8 мкм и более и капилляроопасных глобул, размер которых превышает 50 мкм. Подобная, но более выраженная динамика наблюдалась при добавлении реамберина и ремаксола: общее количество глобул увеличилось на 30,9 и 29,2 % за счёт преимущественного роста количества жировых глобул размером 1 – 7 мкм.

В 9-й и 10-й сериях исследования общее количество жировых глобул возрастало преимущественно за счёт глобул размером 1 – 7 мкм. Число эмболоопасных глобул размером более 7 мкм уменьшилось соответственно на 36,4 и 42,1 %. В 11-й и 12-й сериях количество глобул размером более 1 мкм в соотношении 1:1:5 увеличилось на 27,6 и 29,9 %, соответственно, а количество глобул размером более 7 мкм снизилось на 47,8 и 48,6 %, соответственно.

До сих пор не существуют рекомендации по выбору инфузионных препаратов для профилактики и лечения жировой эмболии у травматологических пациентов, а также при других критических состояниях, несущих потенциальную угрозу механического, ишемического или ферментативного повреждения жировой ткани. Эмульгирующее действие на жировые глобулы растворов модифицированного желатина, декстрана-40 альбумина можно объяснить связыванием их доменами свободных жирных кислот, входящих в состав жировых глобул и участвующих в их укрупнении [2, 9]. По-видимому, в этих процессах активно участвует янтарная кислота, входящая в состав модифицированного раствора желатина в качестве его стабилизатора в жидком состоянии. Содержание янтарной кислоты в препаратах реамберин и ремаксол более чем в 4 раза превышает ее концентрацию в гелофузине. Именно поэтому мы связываем полученный результат с воздействием сукцината на коллоидные свойства раствора модифицированного желатина, а его эмульгирующие эффекты возникают за счет роста неспецифических сорбционных свойств в отношении свободных жирных кислот и глобул размером менее 1 мкм. Эта гипотеза требует для подтверждения дальнейших исследований в эксперименте и клинике.

Следует также учитывать сбалансированность по ионному составу исследуемых кристаллоидных инфузионных препаратов, по сравнению с коллоидными кровезаменителями, вошедшими в исследование. Рост концентрации натрия в крови может снижать эмульгирующее влияние на жировые глобулы, поэтому включенные в исследование многокомпонентные кристаллоидные кровезаменители, на наш взгляд, и за счет этого механизма поддерживали эмульгирующее действие растворов модифицированного желатина, декстрана-40 и альбумина [4].

Включенные в исследование препараты широко используются в комплексе лечения травматологических больных. Учитывая ограничения производителем скорости введения сукцинатсодержащих растворов реамберина и ремаксола, представляется перспективным их использование в сочетании с раствором модифицированного желатина после коррекции острой гиповолемии при травматическом шоке. На ранних же этапах лечения травматического шока с целью профилактики жировой эмболии целесообразно применять растворы стерофундин iso и стерофундин G5 в сочетании с раствором модифицированного желатина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные результаты позволяют обосновать клиническое применение комбинации растворов модифицированного желатина с малатсодержащими и сукцинатсодержащими препаратами для достижения максимального эффекта профилактики и лечения жировой эмболии при тяжелой травме, а также при других критических состояниях, потенциально опасных для ее развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. С. Белоус, А. А. Певнев, Д. В. Рябиков и др., *Клин. лаб. диагностика*, **63**(10), 615 – 618 (2018); doi: 10.18821 / 0869-2084-2018-63-10-615-618.
2. В. Н. Титов, Т. А. Рожкова, В. А. Амелюшкина, *Жирные кислоты, триглицериды, гипертриглицеридемия, гипергликемия и инсулин (патогенез, диагностика и лечение)*, Инфра-М, Москва (2016).
3. А. Ю. Яковлев, М. С. Белоус, А. А. Певнев и др., *Общая реаниматол.*, **14**(5), 50 – 57 (2018); doi: 10.15360 / 1813-9779-2018-5-50-57.
4. А. Ю. Яковлев, М. С. Белоус, А. А. Певнев и др., *Мед. ал-фавит. Неотложная медицина*, **38**(4), 9 – 12 (2018).
5. А. Ю. Яковлев, А. А. Певнев, А. М. Абанин и др., *Клиническая лабораторная диагностика*, **62**(5), 271 – 274 (2017); doi: 10.18821 / 0869-2084-2017-62-5-271-274.
6. А. Ю. Яковлев, А. А. Певнев, В. О. Никольский и др., *Анестезиол. и реаниматол.*, **61**(4), 280 – 283 (2016); doi: 10.18821 / 0201-7563-2016-4-280-283.
7. T. J. Blokhuis, H. C. Pape, J. P. Frölke, *Injury*, **48**, 3 – S6 (2017); doi: 10.1016 / j.injury.2017.04.015. Epub 2017 Apr 24.
8. L. E. Fukumoto, K. D. Fukumoto, *Nurs Clin. North Am.*, **53**(3), 335 – 347 (2018); doi: 10.1016 / j.cnur.2018.04.003.
9. O. Rafikova, R. Rafikov, E. Nudler, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **99**(9), 5913 – 5918 (2002); doi: 10.1073 / pnas.092048999.
10. H. Schulz, *Thromb Res.*, Jun; 4(0):suppl 1, 59 – 60 (1974); doi: 10.1016 / 0049-3848(74)90150-9.
11. N. Shaikh, *J. Emerg. Trauma Shock*, **2**, 29 – 33 (2009); doi: 10.4103 / 0974-2700.44680.
12. N. Shaikh, Z. Mahmood, S. I. Ghuori, et al., *Int. J. Burns Trauma*, **8**(5), 135 – 144 (2018); PMID: 30515352.
13. M. Takada, S. Chiba, T. Nagai, et al., *Forensic Sci. Int.*, **254**, 126 – 32 (2015); doi: 10.1016 / j.forsciint.2015.07.011. Epub 2015 Jul 18.
14. Y. Zhang, K. Tian, Y. Wang, et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **17**(7), 1183 (2016); doi: 10.3390 / ijms17071183.

Поступила 12.08.19

INFLUENCE OF THE COMBINATION OF COLLOIDAL AND CRYSTALLOID BLOOD SUBSTITUTES ON FAT GLOBULES IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH CONCOMITANT TRAUMAS

A. Yu. Yakovlev¹, M. S. Belous¹, D. V. Ryabikov², S. I. Chistyakov¹, V. B. Semenov^{1,2}, and A. N. Yakovleva²

¹ N. A. Semashko Regional Clinical Hospital, ul. Rodionova 190, Nizhny Novgorod, 603126 Russia

² Municipal Clinical Hospital No. 13, ul. Patriotov 51, Nizhny Novgorod, 603018 Russia

The influence of crystalloid and colloidal blood substitutes in various ratios on fat globules after the addition to the blood of trauma victims was evaluated. Modified gelatin, dextran-40, 5% albumin solution, sterofundin iso, sterofundin G5, reamberin, and remaxol were introduced into the blood in various ratios with subsequent assessment of the number of fat globules. Increase in the total number of globules on the background of reduction in the number of most ambalavasi globules (21 – 50 µm and above 50 µm in size) has been observed for the modified gelatin/remaxol and modified gelatin/reamberin combinations of intravenous fluids. It is suggested that the observed phenomenon is related to the emulsifying effect of succinate, which is part of these drugs, as well as to the effect of succinate on the colloidal properties of the modified gelatin solution, whose non-specific sorption properties with respect to free fatty acids and globules smaller than 1 µm can increase. This hypothesis requires further research in experimental and clinical conditions. The obtained results can justify the clinical use of a combination of solutions of modified gelatin with malate-containing and succinate-containing drugs to achieve the maximum effect of prevention and treatment of fat embolism upon severe trauma, as well as under other critical conditions potentially dangerous for its development.

Keywords: fat embolism; fat globules; sterofundin G-5; sterofundin iso; reamberin; remaxol; modified gelatin; dextran-40; albumin.