

THE STUDY OF INTERLEUKIN-6 IN PATIENTS WITH SEVERE LOWER LIMB INJURY COMPLICATED BY FAT EMBOLISM SYNDROME**Pankov I.,**

MD, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Kazan State Medical Academy Ministry of Health of the Russian Federation, Chief Researcher of the Research Department of the RCH of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan

Gabdullin M.,

Orthopedic traumatologist, Head of the admission department of the State Autonomous Healthcare Institution "Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Mari-El", PhD

Sirazitdinov S.,

Head of the Traumatology Department of the consultative polyclinic, Senior researcher at the Research Department of the State Medical Institution "RCB of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan", Assistant at the Department of Traumatology and Orthopedics of the Kazan State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation

Emelin A.

Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics and HEP of the Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, doctor of the Department of Traumatology of the State Autonomous Healthcare Institution "Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan", PhD

ИССЛЕДОВАНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМОЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ, ОСЛОЖНЕННЫХ СИНДРОМОМ ЖИРОВОЙ ЭМБОЛИИ**Панков И.О.**

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Казанской государственной медицинской академии Минздрава России, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»

Габдуллин М.М.

Врач травматолог-ортопед, заведующий приемным отделением Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Марий-Эл», к.м.н.

Сиразитдинов С.Д.

Заведующий травматологическим отделением консультативной поликлиники, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела ГАУЗ «РКБ МЗ РТ», ассистент кафедры травматологии и ортопедии Казанской государственной медицинской академии Минздрава России

Емелин А.Л.

Доцент кафедры травматологии, ортопедии и ХЭС Казанского государственного медицинского университета Минздрава России, врач отделения травматологии Государственного автономного учреждения здравоохранения «РКБ МЗ РТ», к.м.н.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13327046>

Abstract

The article discusses the fat embolism syndrome (SSE), a complication that occurs with fractures of long tubular bones or pelvic bones. It is noted that the studies of recent years have been characterized by the study of the immunological mechanisms of the pathology in question, while the authors are increasingly paying attention to the peculiarities of cytokine production, in particular interleukin-6. A number of studies have shown that the levels of inflammatory mediators in the lungs increase with the development of fatty embolism, including IL-6 concentration, CD-11b expression, TNF- α it is noted that a number of authors believe that inflammatory changes in the lungs with fatty embolism syndrome are mediated by immunological disorders. Serum concentrations of IL-6 in patients with acute trauma were studied. An increase in the concentration of IL-6 in the blood serum was noted already on the first day of the post-traumatic period in patients with SGE. It is concluded that new ideas about the mechanisms of development of this pathology, taking into account immunopathogenesis, will provide new opportunities for using markers of early diagnosis of the syndrome to improve existing schemes for the prevention and treatment of traumatic fat embolism.

Аннотация

В статье рассматривается синдром жировой эмболии (СЖЭ) – осложнение, возникающее при переломах длинных трубчатых костей или костей таза. Отмечено, что для исследований последних лет характерно изучение иммунологических механизмов рассматриваемой патологии, при этом все большее внимание авторов привлекают особенности продукции цитокинов, в частности интерлейкина-6. В ряде исследований показано, что в легких повышаются уровни медиаторов воспаления при развитии жировой эмболии,

в том числе концентрация ИЛ-6, экспрессия CD-11b, ФНО- α , отмечено, что ряд авторов полагают, что воспалительные изменения в легких при синдроме жировой эмболии опосредованы иммунологическими нарушениями. Исследованы концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови у больных с острой травмой. Увеличение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови отмечено уже в первые сутки посттравматического периода у больных с СЖЭ. Сделано заключение о том, что новые представления о механизмах развития этой патологии с учетом иммунопатогенеза предоставят новые возможности использования маркеров ранней диагностики синдрома для усовершенствования существующих схем профилактики и лечения травматической жировой эмболии.

Keywords: fatty embolism syndrome, limb bone fractures, pulmonary embolism, immune system, interleukin-6.

Ключевые слова: синдром жировой эмболии, переломы костей конечностей, эмболия сосудов легких, иммунная система, интерлейкин-6.

Актуальность проблемы. Жировая эмболия (ЖЭ) – морфологический феномен закупорки кровеносных сосудов малого калибра, преимущественно легких, частицами или каплями нейтрального жира. Б. Г. Апанасенко (1973) рассматривает ЖЭ в качестве сложного биодинамического процесса образования и циркуляции в кровеносном русле капель жира, развивающегося вследствие травмы, приводящего к закупорке сосудов малого и большого круга кровообращения с последующим нарушением функций внутренних органов [1].

В то время как жировые глобулы выявляются более чем у половины (до 60-90 %) пострадавших при скелетной травме, клиника СЖЭ развивается лишь в 0,25–10 % случаев, летальность достигает от 2,5 % до 47–67 %. Необходимо отметить, что СЖЭ встречается не только при тяжелой скелетной травме и травматическом шоке, но и при анафилактическом и кардиогенном шоке, панкреатите, клинической смерти с успешной реанимацией, т.е. практически при любом критическом состоянии [2,3,4,5,7]. От тяжелых осложнений травматической болезни погибает от 15 до 20 % пострадавших с политравмой, одним из таких осложнений является синдром жировой эмболии (СЖЭ).

Из специфических лабораторных показателей, позволяющих поставить диагноз ЖЭ с указанием ее степени тяжести, в настоящее время описан всего один. Это показатель количественного содержания жировых глобул в крови при микроскопическом исследовании окрашенных мазков крови, предложенный Vschoor и Naach (1963), а в настоящее время используется в модификации Н. В. Корнилова и др. (2000).

Разнообразие и неспецифичность клинических и лабораторных проявлений жировой эмболии определило внедрение в практику большого количества различных алгоритмов диагностики этого синдрома и способствовало поиску новых маркеров развития и прогноза этой патологии.

Для исследований СЖЭ, выполняемых в последние годы, характерными являются попытки углубленного изучения иммунологических механизмов и выявления специфических маркеров развития рассматриваемой патологии, при этом все большее внимание авторов привлекают особенности продукции ряда биологических отдельных веществ, в частности цитокинов, среди которых вы-

деляют интерлейкин-6 (ИЛ-6). В ряде исследований показано, что в легких повышаются уровни медиаторов воспаления при развитии жировой эмболии, в том числе концентрация ИЛ-6, экспрессия CD-11b, уровни эластазы и Е-селектина. Отмечено и повышение концентраций ИЛ-6 и ФНО- α в случае множественных переломов. Установлено значительное увеличение этих медиаторов при жировой эмболии в жидкости бронхоальвеолярного лаважа экспериментальных животных [8].

В настоящее время считается, что уровень ИЛ-6 является чувствительным показателем повреждения тканей. ИЛ-6 является воспалительным маркером, продукция которого повышается в ранней фазе острого воспалительного ответа, что, по мнению ряда исследователей, может способствовать раннему выявлению и лечению жировой эмболии [6].

Prakash S. (2013) продемонстрировали в экспериментах, что уровень ИЛ-6 может служить ранним маркером СЖЭ. Исследователи отмечают, что работ по экстраполяции этих данных на человека не проводилось. В исследование были включены пациенты в возрасте от 16 до 40 лет с переломами длинных трубчатых и или тазовых костей. Было выявлено, что повышение уровня ИЛ-6 через 12 ч после травмы коррелирует с увеличением вероятности развития СЖЭ, в то время как значимых связей на сроках 6 и 24 ч после травмы выявлено не было. Пациенты с развившимся СЖЭ имели средний уровень ИЛ-6 131 пг/мл, в то время как при отсутствии признаков синдрома значение этого показателя было на уровне 72 пг/мл. Уровень концентраций интерлейкина достигал максимума спустя 12 ч после травмы.

Ряд исследователей оценивали уровень ИЛ-6 в качестве потенциального раннего маркера жировой эмболии. В эксперименте на лабораторных животных (крысах) авторы моделировали замену тазобедренного сустава. Определение уровня ИЛ-6 было выполнено до операции, через 6, 12 и 24 ч. Оценивали количество жира в легких экспериментальных животных. Исследование показало наличие эмболов в группах животных, на которых моделировали имплантацию. При этом концентрация ИЛ-6 возрастала, достигнув пика через 12 ч после операции, и составила 100 пг/мл в контрольной группе и около 250 пг/мл в экспериментальных группах [6,10]. Было высказано предположение,

что развитие воспалительных изменений в легких, вероятно, усиливается вследствие токсического воздействия свободных жирных кислот, высвобождающихся вследствие расщепления жиров. Исследователи отмечают, что уровни ИЛ-6 в сыворотке крови коррелировали с количеством жира в гистологических препаратах легких [10].

Проведенные исследования показали, что воспалительные изменения в легких опосредованы иммунологическими нарушениями, в то время как другие полагают, что жировые эмболы являются не единственной причиной СЖЭ [7]. Несмотря на то, что жировая эмболия может развиваться в большинстве случаев при переломах длинных трубчатых костей, лишь в некоторых случаях развивается синдром жировой эмболии. Одним из возможных объяснений этого феномена является продукция медиаторов воспаления. Очевидно, что ИЛ-6 участвует в регуляции жирового обмена в тканях, активности липопротеидлипазы и влияет на уровень печеночных триглицеридов. Установлен полиморфизм гена ИЛ-6, который может приводить к изменениям интенсивности продукции данного интерлейкина. При этом у пациентов с полиморфизмом гена ИЛ-6 наблюдается склонность к нарушениям липидного обмена. Изменения транскрипции ИЛ-6 также могут приводить к измененной реакции на жировые эмболы в легких и сопровождаться развитием полномасштабного синдрома жировой эмболии. Также было показано, что травматические ортопедические операции вызывают увеличение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови [4]. По данным R. Yoda (2009), эмболы являются своего рода триггером, запускающим в легких воспалительную реакцию, которая через некоторое время приводит к повышению уровня ИЛ-6 [10].

Цель исследования. Совершенствование лабораторной диагностики в прогнозировании развития синдрома жировой эмболии у пациентов с тяжелой травмой нижних конечностей.

Материалы и методы исследования. Проведено исследование 26 больных, поступивших по экстренным показаниям в отделение травматологии и ортопедии ГБУ РМЭ «Республиканская клиническая больница» с переломами длинных трубчатых костей и костей таза. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 75 лет; информированное согласие. Критерии исключения: несоответствие критериям включения, наличие тяжелой черепно-мозговой травмы.

Общие методы исследования. Всем пациентам проводилось стандартное обследование при поступлении в клинику, результат которого заносился в карту пациента. При поступлении проводился сбор анамнеза у пациентов, включавший: жалобы, анамнез травмы, перенесенные или хронические заболевания. Общее клиническое обследование включало в себя электрокардиографию (ЭКГ), мониторинг АД, ЧСС, температуры тела, частоты дыхания, SpO₂, рентгенологическое исследование скелетной травмы, определение степени тяжести шока.

Лабораторные методы исследования проводились в клинко-диагностической лаборатории ГБУ РМЭ «Республиканская клиническая больница» и включали в себя: общий анализ крови и мочи, свертывающую систему крови (международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновый индекс), биохимический анализ крови, наличие жировых глобул в крови, анализ крови на алкоголь, количество глюкозы крови, группы крови и резус-фактора. Вышеперечисленные методы клинического и лабораторного обследования позволяют оценить общее состояние пациентов, выявить наличие сопутствующей патологии, признаки её декомпенсации.

С целью объективной оценки результатов проведенного исследования были определены следующие группы:

Группу I составили пациенты с переломами длинных трубчатых костей и костей таза без установленного синдрома жировой эмболии. (n=14).

Группу II – пациенты с аналогичными повреждениями с клинически установленным синдромом жировой эмболии (по Gurd). (n=12)

Группу сравнения составили 12 практически здоровых добровольцев из числа сотрудников клиники в возрасте от 18 до 53 лет.

Исследуемые группы были сравнимы по полу и возрасту, но отличались по тяжести состояния.

Определение в образцах крови концентрации интерлейкина-6 осуществлялось в динамике на 1, 2, 3 сутки после травмы. Материалом исследований была сыворотка венозной крови. Забор венозной крови проводили в утренние часы, натощак, до введения антибактериальных средств. После центрифугирования сыворотка переносилась в пробирки Эпандорфа (необходимое количество – 1 мл) и подвергалась глубокой заморозке в жидком азоте до проведения анализа. Содержание цитокинов определяли методом твердого иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре для иммуноферментного анализа Stat Fax 2100.

Оценка содержания Интерлейкина-6 производилась с помощью диагностических наборов Human IL-6 Bender MedSystems.1. Данный набор предназначен для количественного определения человеческого ИЛ-6 в сыворотке крови, плазме, моче, супернатанте культур клеток, синовиальной жидкости, амниотической жидкости и других биологических жидкостях. (В норме у здоровых людей (мужчины и женщины) содержание ИЛ-6 в сыворотке крови составляет 1,3 пг/мл со стандартным отклонением +3,2 пг/мл.).

Статистическую обработку материала проводили с использованием программных средств пакета «IBM SPSS Statistics V20.0.0». Использовали общепринятые математико-статистические методы расчета основных характеристик выборочных распределений: M – среднее, m – стандартная ошибка средней, n – объем анализируемой выборки, p – достигнутый уровень значимости. Общее межгрупповое различие для независимых выборок оценивалось при помощи критерия Краскела – Уоллиса. Парное межгрупповое сравнение показателей

производилось по U-критерию Манна – Уитни. Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

В таблице 1 представлена динамика концентрации ИЛ-6 в раннем периоде после травмы.

Таблица 1

Динамика концентрации ИЛ-6 в раннем периоде травматической болезни (пг/мл) или (нг/л)

Сроки исследования	Концентрация ИЛ-6 (пг/л)		
	Группа сравнения	Группа I	Группа II (СЖЭ)
1 сутки	2,41±0,23	11,91±1,41	26,02±1,55*
2 сутки		3,96±0,53	24,00±6,01*
3 сутки		4,04±0,95	19,80±7,60*

Результаты исследования. Клиническая картина синдрома жировой эмболии развилась у 12 пациентов. Из данной группы больных у 5 (41,67 %) пациентов переломы были изолированными (в 2 случаях переломы большеберцовой, в 3 – бедренной кости); у семи пострадавших (58,33 %) имели место множественные переломы костей конечностей (большеберцовая, бедренная кости) и костей таза. У 4 пострадавших с изолированными переломами костей конечностей состояние определено как средней тяжести, стабильное. После проведенного обследования госпитализированы в травматолого-ортопедическое отделение. 8 пострадавших (1 – с переломом бедренной кости и 7 – с множественными переломами) были доставлены в тяжелом состоянии, после проведенных противошоковых мероприятий госпитализированы в отделение реанимации. При поступлении у всех пострадавших, находившихся в тяжелом состоянии, были выявлены дефекты транспортной иммобилизации конечностей.

Всем пациентам при поступлении было наложено скелетное вытяжение. У 1 (8,33 %) пациента в течение первых суток и у 4 (33,33 %) пациентов на следующие сутки после травмы на фоне стабильного состояния отмечалось появление следующих симптомов: нарушение сознания до уровня оглушения и сопора, нарушение дыхания, беспокойство, одышка. У всех пострадавших с данным осложнением отмечалось снижение показателей артериального давления до 110/70–100/60 мм рт. ст., тахикардия до 130–140 в минуту. С учетом развившейся симптоматики все пострадавшие дальнейшее лечение получали в условиях отделения реанимации. Петехиальные высыпания на коже грудной клетки, бедрах на 2-е сутки после начала развития осложнения выявлены у 6 (50 %) пациентов. С учетом обследования (рентгенография грудной клетки, осмотр глазного дна, общий анализ крови, моча на свободный жир) выявлено, что у 2 (16,66 %) пациентов жировая эмболия развивалась по церебральной форме, у 3 (25,01 %) пациентов – по легочной, у 7-х – по смешанной форме (58,33 %). В динамике по результатам анализов отмечалось появление анемии, тромбоцитопении у всех пострадавших с жировой эмболией. Летальный исход отмечен у 2 (16,66 %) пострадавших.

Как следует из таблицы, у обследованных нами пациентов с клинически выявленным СЖЭ,

определяется повышенный уровень ИЛ-6 по сравнению с пациентами в I группе в 2,18 раз ($p<0,05$) в 1-е сутки, в 6,06 раз ($p<0,05$) во вторые и 4,9 раз ($p<0,05$) на 3-и сутки в раннем посттравматическом периоде. При этом содержание интерлейкина-6 у всех пациентов с синдромом жировой эмболии по сравнению с пациентами, у которых синдром жировой эмболии не развился, было статистически достоверно выше.

Обсуждение результатов. Результаты проведенного исследования показали, что в ходе развития и течения раннего периода травматической болезни в исследуемых группах пациентов имелись определенные различия по уровням концентраций интерлейкина-6. На 1-е сутки в обеих группах пациентов определялись высокие уровни интерлейкина-6 по сравнению с данными группы сравнения. При этом у пострадавших с развившимся синдромом жировой эмболии показатели интерлейкина-6 значительно превышали показатели в группе пациентов без данного осложнения, особенно на 2-е сутки посттравматического периода. Это может быть связано с тем, что в остром периоде травматической болезни происходит активация мононуклеарных клеток различной морфологии и функциональной специализации (моноциты крови, тканевые макрофаги, лимфоциты), которые начинают продуцировать и инициировать провоспалительные цитокины.

Выводы. Таким образом, новые представления о механизмах развития синдрома жировой эмболии с учетом иммунопатологических аспектов определяют возможности использования маркеров ранней диагностики сданного осложнения, а также возможности разработки и совершенствования существующих схем профилактики и лечения травматической жировой эмболии. Показатели уровня интерлейкина-6 достоверны в прогнозировании и диагностике грозного осложнения тяжелой скелетной травмы – синдрома жировой эмболии.

Список литературы:

1. Апанасенко Б. Г. Внутрикостный остеосинтез и жировая эмболия // Ортопед. травматол. – 1973. – № 1. – С. 64-66.
2. Борисов М. Б. Синдром жировой эмболии при тяжелых сочетанных травмах // Вестн. хирургии. – 2006. – Т. 165, № 5. – С. 68-71.

3. Плехотина Е. Н., Бочаров С. Н. Жировая эмболия: патогенез, профилактика, лечение. – Новосибирск: Наука, 2009. – 150 с.
4. Hashimoto T., Hiruta H., Yamada Y. et al. Changes in cytokines during perioperative period of hip arthroplasty in patients older than 80 years of age // *Ma-sui*. – 2003. – Vol. 52. – P.1214–1217.
5. Paredes J. C., Syquia J. F., Chang A. M., Zamuco J. T. Fat embolism syndrome after shoulder hemiarthroplasty // *J. Shoulder Elbow Surg.* – 2011. – Vol. 20 (5). – P.25-28.
6. Prakash S., Sen R. K., Tripathy S. K. et al. Role of Interleukin-6 as an Early Marker of Fat Embolism Syndrome: A Clinical Study // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2013. – Feb. 20. [Epub ahead of print]
7. Schemitsch E. H., Jain R., Turchin D. et al. Pulmonary effects of fixation of a fracture with a plate compared with intramedullary nailing. A canine model of fat embolism and fracture fixation // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1997. – Vol.79. – P.984–996.
8. Syrbu S., Thrall R. S., Smilowitz H. M. Sequential appearance of inflammatory mediators in rat bronchoalveolar lavage fluid after oleic acid-induced lung injury // *Exp. Lung Res.* – 1996. – Vol. 22. – P.33–49.
9. Voisard M. X., Schweitzer W., Jackowski C. Pulmonary fat embolism - a prospective study within the forensic autopsy collective of the Republic of Iceland // *J. Forensic. Sci.* – 2013. – Vol.58, Suppl. 1. – P.105-111.
10. Yoga R., Theis J., Walton M., Sutherland W. Interleukin-6 as an early marker for fat embolism // *J. Orthop. Surg. Res.* – 2009. – Vol. 4 (18).
11. Габдуллин М.М. Профилактика развития синдрома жировой эмболии у пострадавших с множественными переломами костей конечностей на примере центра травмы РКБ / И.О. Панков, М.М.Габдуллин, С.Д. Сиразитдинов // Тезисы IV Конгресса, посвященного 100-летию со дня рождения члена-корр. РАМН, проф. Юмашева Г.С. «Медицина чрезвычайных ситуаций. Современные технологии в травматологии и ортопедии». Москва, 23-24 мая 2019 г. С. 7.
12. Габдуллин М.М. Синдром жировой эмболии- прогностические факторы у пациентов с политравмой / Габдуллин М.М. // Современные проблемы науки и образования. 2019. № 2. С. 173. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28786>