

УДК 616-079.3

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОГЛИАЛЬНОГО БЕЛКА S100B ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЖИРОВОЙ ЭМБОЛИИ

М.М. ГАБДУЛЛИН, Н.Н. МИТРАКОВА, А.В. КОПТИНА

ГБУ РМЭ «Республиканская клиническая больница», 424037, Россия, Республика Марий Эл, г.Йошкар-Ола, ул. Осипенко, д.33,  
e-mail: [marat.gab@rambler.ru](mailto:marat.gab@rambler.ru)

**Аннотация.** Рассматривается синдром жировой эмболии – осложнение, возникающее при переломах длинных трубчатых костей или костей таза. Классически клиническая картина развивается, как правило, после «светлого промежутка», затем следуют легочные и неврологические проявления в сочетании с точечными кровоизлияниями. Диагноз устанавливается на основе клинических проявлений. Наиболее часто используют набор больших и малых диагностических критериев A.R. Gurd (1970). Лабораторные и инструментальные методы применяются для подтверждения клинического диагноза или мониторинга терапии.

Исследованы концентрации нейроглиального белка S100B в сыворотке крови у больных с острой травмой. Увеличение концентрации белка S100B в сыворотке крови отмечено уже в первые сутки посттравматического периода у больных с синдромом жировой эмболии. Полученные данные свидетельствуют о связи уровня концентрации белка S100B с тяжестью поражения центральной нервной системы при синдроме жировой эмболии и клиническими проявлениями.

**Ключевые слова:** синдром жировой эмболии, клиника жировой эмболии, диагностика жировой эмболии, нейроглиальный белок S100B.

THE S100B PROTEIN AS BIOMARKER FOR EARLY DIAGNOSIS OF FAT EMBOLISM SYNDROME.

M.M. GABDULLIN, N.N. MITRAKOVA, A.V. KOPTINA

Republican Clinical Hospital,  
424037, Russia, Republic of Mari El, Yoshkar-Ola, street. Osipenko, 33; e-mail: [marat.gab@rambler.ru](mailto:marat.gab@rambler.ru)

**Abstract.** Fat embolism syndrome (FES) as a complication associated with fractures of long tubular bones or pelvis bones, is discussed. Classically, the clinical picture of FES is developing after the «light interval» and followed by lung and neurological symptoms in conjunction with pin point bleeding. The diagnosis of FES is usually made based on clinical symptoms, and the set of large and small diagnostic criteria described by A.R. Gurd (1970) has been used. Laboratory and instrumental techniques are used as well to confirm the clinical diagnosis or to monitor the therapy.

In present study, the authors investigated a concentration of protein S100B in blood serum of the patients with acute trauma. An increase in the concentration of S100B has been noted in patients with FES already in the first day of the post-traumatic period. The obtained data indicate a correlation between the concentration of S100B protein in blood serum and the heaviness of central nervous system defeat associated with FES.

**Key words:** fat embolism syndrome, clinical picture of fat embolism, diagnosis of fat embolism, neuroglial S100B protein.

Синдром жировой эмболии (СЖЭ) можно определить как клиническое состояние, характеризующееся нарушением функций легких и центральной нервной системы вследствие обтурации микрососудов крупными глобулами жира, наступающее преимущественно после тяжелых травм с переломами длинных трубчатых костей или костей таза [1].

Еще R. Lowel в 1669 г. установил, что при введении молока или жира в кровеносное русло, происходит смерть животных, но причины не были выяснены. Позже F. Magendief (1821 г.) в ходе опытов на собаках, которым вводил в вену шеи оливковое масло, обнаружил причины гибели животных: через сутки у собак развивалась пневмония [3]. В 1861 году F.A. Zenker описал капли жира в капиллярах легких железнодороджника, который получил смертельную торакоабдоминальную травму при сдавлении [3]. В 1863 г. E. Bergmann впервые установил клинический диагноз СЖЭ. После введения кошкам в вену бедра жидкого свиного жира, у животных, проживших 6–24 ч, на вскрытии были выявлены капли жира в сосудах легких, печени и почек [3]. В последующие годы вопросам этиологии, патогенеза, клиническим формам, а также лечению СЖЭ уделялось много внимания.

Синдром жировой эмболии чаще всего развивается при закрытых переломах длинных трубчатых костей и костей таза. У пациентов с переломом одной длинной трубчатой кости вероятность развития синдрома составляет 1-3%,

причем это число растет при увеличении количества переломов. При двусторонних переломах бедренной кости СЖЭ выявляется в 33% случаев [1].

В клинической картине весьма условно выделяют легочную, церебральную и наиболее часто встречающуюся смешанную форму. Клиническая картина СЖЭ развивается, как правило, после «светлого промежутка» продолжительностью от 12 до 72 ч. после травмы.

Классическая триада синдрома жировой эмболии включает респираторные проявления (95%), мозговые симптомы (60%) и петехии на коже (33%) [2].

Диагноз обычно ставится на основании клинических данных. Наиболее часто используется набор больших и малых диагностических критериев, предложенный A.R. Gurd [1], а также при наличии, по крайней мере, одного большого и четырех малых признаков.

К большим критериям относятся: подмышечные или субконъюнктивальные петехии, гипоксемия ( $p\text{aO}_2 < 60$  мм рт. ст.; фракционная концентрация  $\text{O}_2$  во вдыхаемой газовой смеси  $\text{FiO}_2 0,4$ ), нарушения центральной нервной системы, отек легких.

Малыми критериями являются: тахикардия (более 110 в минуту), лихорадка (температура выше  $38,5^\circ\text{C}$ ), эмболия в сетчатку глазного дна при фундоскопии, наличие жировых капель в моче, внезапное необъяснимое снижение гематок-

рита и тромбоцитов, повышение СОЭ, обнаружение жировых капель в мокроте.

А.Ю. Пашук [3] предложил балльный индекс СЖЭ. Каждому из симптомов он присвоил баллы: петехиальная сыпь имеет высший балл, а диффузная альвеолярная инфильтрация, гипоксемия, спутанность сознания, гипертермия, тахикардия и тахипноэ – меньшие баллы по мере степени уменьшающейся диагностической значимости.

Для диагностики СЖЭ предложен широкий круг исследований, однако ни одно из них не обладает 100% специфичностью. Лабораторные и инструментальные исследования, как правило, проводятся для подтверждения клинического диагноза или для мониторинга терапии.

Исследование крови и биохимия. Жировая гиперглобулинемия может считаться патогномичным признаком СЖЭ [7]. Однако, в ряде исследований, наличие жировых глобул было обнаружено в сыворотке крови более чем у 50% пациентов с переломами, которые не имели симптомов, указывающих на СЖЭ [7]. Часто встречаются необъяснимая анемия (у 70% больных) и тромбоцитопения (<150 000/мм<sup>3</sup> у 50% пациентов). Концентрация липидов в крови неинформативна для диагностики, поскольку уровень циркулирующих жиров не коррелирует со степенью тяжести синдрома. Возможны гипокальциемия (за счет связывания свободных жирных кислот и кальция), а также повышенный уровень липазы [4,11]. Отклонения от нормы тестов коагуляции могут включать удлинение протромбинового и частичного тромбопластинового времени, гипофибриногемиию, повышение продуктов деградации фибриногена [7].

Исследование мочи. Необходимость определения наличия жировых глобул в моче для подтверждения диагноза не доказана [3].

Газы артериальной крови показывают низкое парциальное давление кислорода (р<sub>а</sub>O<sub>2</sub> – 50 мм рт. ст. или менее) и низкое парциальное давление, связанное с респираторным алкалозом (р<sub>а</sub>CO<sub>2</sub>) [11].

Рентгенография грудной клетки при СЖЭ показывает картину «снежной бури». Рентгенологические признаки могут сохраняться до трех недель [5].

КТ грудной клетки. Как правило, видны утолщения междольковых перегородок. Могут отмечаться центродольные и субплевральные узелки вследствие альвеолярного отека, микрокровоотечений и воспалительного ответа [12].

ЭКГ, как правило, остается без изменений, за исключением неспецифической синусовой тахикардии. Тем не менее, неспецифические изменения сегмента ST-T и отклонение электрической оси вправо можно увидеть при молниеносных формах [6].

Чреспищеводная эхоКГ может быть использована для оценки наличия жировых глобул во время операций остеосинтеза, однако, получаемые данные не коррелируют с фактическим развитием СЖЭ [6].

Бронхоальвеолярный лаваж. Использование бронхоскопии и бронхоальвеолярного лаважа для обнаружения капелек жира в альвеолярных макрофагах в качестве средства для диагностики жировой эмболии описано у травматологических больных. Однако, чувствительность и специфичность диагностических критериев не установлены.

КТ головного мозга выполняется при изменении психического состояния пациента. Могут выявляться диффузные точечные кровоизлияния белого вещества в соответствии с микрососудистыми повреждениями при церебральной жировой эмболии [12].

МРТ головного мозга может выявить участки высокой интенсивности T2-взвешенных изображений. Проведение исследования показано у пациентов с неврологическими симптомами жировой эмболии и нормальными изображениями КТ [1].

Существующие на сегодняшний день лабораторные и инструментальные способы диагностики СЖЭ выявляют их уже в основном при развернутой клинической картине и, как правило, лишь подтверждают клинический диагноз. Отсутствие специфических маркеров для ранней диагностики осложнений в виде синдрома жировой эмболии препятствует профилактике и раннему лечению этого синдрома, тогда как своевременные лечебно-профилактические мероприятия способны предотвратить или уменьшить снижение тканевой перфузии, гипоксемии, развитие полиорганной недостаточности, и, вследствие этого, возможной смерти пациента.

Исходя из этого, перспективным направлением является разработка специфических лабораторных молекулярных маркеров для ранней диагностики осложнений травмы на доклинической стадии. Одним из таких маркеров может являться Нейроглиальный белок S100B.

Нейроглиальный белок S100B – кальций-связывающий протеин, впервые описанный в 1965 году Б.В. Моором [2]. S100B вырабатывается и выделяется, главным образом, глиальными клетками и клетками Шванна центральной нервной системы. Было установлено, что он является специфическим биохимическим маркером при травматических повреждениях головного мозга и его концентрация коррелирует с тяжестью *черепно-мозговой травмы* (ЧМТ) [8]. Содержание S100B в крови при ЧМТ играет важную роль в прогнозировании исхода и может применяться при оценке эффекта лечения [9]. Кроме того, повышенный уровень S100B в сыворотке был обнаружен при остановке сердца, после сердечной реанимации, при инсультах, субарахноидальном кровотечении, в кардиохирургии при сердечно-легочном шунтировании [2].

Повышение уровня белка S100B может происходить у пациентов без травмы головного мозга при состояниях, связанных с нарушением перфузии тканей: низким парциальном давлении кислорода, анемии, снижении артериального давления [10].

Изучение белка S100B позволит улучшить диагностику, проводить дифференцированный подход к профилактике и лечению при СЖЭ.

**Цель исследования** – улучшение результатов диагностики и лечения больных с СЖЭ.

Планируется решение следующих задач:

1. Изучить ранние посттравматические (1-4 сутки) изменения концентрации нейронспецифического белка S100B у пациентов с переломами длинных трубчатых костей и костей таза.
2. Разработать общедоступный метод ранней диагностики СЖЭ.

Проект направлен на решение актуальной проблемы ранней диагностики синдрома жировой эмболии.

**Материалы и методы исследования.** Проведено обследование 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, SpO<sub>2</sub>, рентгенологическое исследование скелетной травмы, определение степени тяжести шока.

Лабораторные методы исследования проводились в клинико-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 больного, выявить наличие сопутствующей патологии и признаки её декомпенсации.

Проведены предварительные исследования. В исследование включено 8 больных, поступивших по экстренным показаниям в отделение травматологии и ортопедии ГБУ РМЭ «Республиканская клиническая больница» с переломами длинных трубчатых костей и костей таза и установленным диагнозом СЖЭ, а также 15 пациентов с переломами длинных трубчатых костей и костей таза без установленного синдрома жировой эмболии.

Группу I составили больные с переломами длинных трубчатых костей и костей таза без установленного синдрома жировой эмболии.

Группа II – пациенты с установленным синдромом жировой эмболии (по Gurd).

Группу контроля составили 10 практически здоровых добровольцев из числа сотрудников в возрасте от 18 до 53 лет.

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

Определение в образцах крови концентрации белка S100B 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 Эпэндорфа (необходимое количество – 1 мл) и подвергалась глубокой заморозке в жидком азоте до проведения анализа. Содержание цитокинов определяли методом твердого иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител на микропланшетном фотометре для иммуноферментного анализа Stat Fax 2100.

Количественную оценку содержания белка S100B (S100A1B + S100BB) в сыворотке крови производили с помощью диагностических наборов CapAg S100 EIA (Швеция). Этот метод является иммуноферментным, твердофазным, некокурентным, и основан на использовании двух видов мышиных моноклональных антител, специфически распознающих два разных эпитопа молекулы S100B - S100A1B и S100BB. График зависимости оптической плотности от концентрации белка строился для каждого анализа и по нему рассчитывалась концентрация S100B в образцах пациента. Выражают уровень белка S100B в сыворотке венозной крови

пациента в нг/л.

Верхней границей нормальных величин предложено считать концентрацию белка S100B 0,125 мкг/л. Нормальная величина белка S100B в сыворотке венозной крови была установлена на основе анализа данных, описанных в литературе [5] и указанных в нормативах фирмой - разработчиком, а также на основе собственных исследований, полученные при обследовании доноров.

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. Попарное межгрупповое сравнение показателей производилось по U-критерию Манна-Уитни. Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

**Результаты и их обсуждение.** Жировая эмболия развивалась у 8 пациентов. Из данной группы больных у 5 (62,5%) пациентов переломы были изолированными (в двух случаях большеберцовая, в 3 – бедренная кость), остальные трое (37,5%) пациентов имели множественные переломы (большеберцовая, бедренная, кости таза). Два случая жировой эмболии развились при открытых переломах. При изолированной травме больные были доставлены в клинику в стабильном состоянии, после дообследования госпитализированы в травматолого-ортопедическое отделение. 3 пациентов были госпитализированы в ОРИТ. При поступлении у всех больных имелись дефекты транспортной иммобилизации: не было фиксации вышележащего смежного сустава. Переломы нижних конечностей лечили скелетным вытяжением. У 1 (12,5%) больного в течение суток и у 4 (50%) пациентов на следующий день 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 цифр артериального давления до 110 (100)/70 (60) мм рт. ст., тахикардия до 130-140 ударов в минуту. С учетом появившейся симптоматики все пострадавшие дальнейшее лечение получали в условиях реанимационного отделения. Петехиальные высыпания на коже грудной клетки, бедрах выявлены у 4 (50%) больных на 2 сутки после развития осложнения. С учетом дообследования (рентгенография грудной клетки, осмотр глазного дна, общий анализ крови, моча на свободный жир) выявлено, что у 2 (25%) больных жировая эмболия развивалась по церебральной форме, у 2 (25%) пациентов – по легочной, у 4 – по смешанной форме (50%). В динамике по результатам анализов отмечалось появление анемии, тромбоцитопении у всех пострадавших с жировой эмболией. Летальный исход зафиксирован у 2 (25%) больных.

Как видно из табл., у обследованных нами пациентов с СЖЭ выявляется повышенный уровень белка S100B по сравнению с контролем в 3,5 раза (p<0,05) в 1-е сутки посттравматического периода.

Концентрация белка S100B в сыворотке крови пациентов с СЖЭ на 2 сутки превышала показатели пациентов контрольной группы в 2,8 раза, на 3 сутки – в 4,4 раза. Однако, результат не может расцениваться как достоверный.

Таблица

**Концентрации белка S100B в сыворотке венозной крови пациентов в раннем посттравматическом периоде**

Посттравматический период	Концентрация белка S100B, нг/л		
	Контрольная группа	Группа I (перелом)	Группа II (СЖЭ)
1 сутки	66,33±11,19	79,72±7,54	229,77±51,43*
2 сутки	40,50±10,10	60,72±11,90	113,90±24,99
3 сутки	52,50±2,80	63,60±11,02	230,13±108,87

Примечание: различие достоверно, p<0,05 (Критерий Краскала-Уоллиса)

Полученные предварительные результаты показывают необходимость дальнейшего продолжения исследований в данной области.

Ранние посттравматические изменения концентраций нейронспецифического белка S100B в сыворотке крови при различных тяжелых травмах, осложненных СЖЭ: наряду с общими закономерностями – многократное увеличение его в первые 24 часа после травмы, а в последующие сутки имеются количественные особенности, зависящие от наличия повреждения головного мозга.

**Заключение.** Несмотря на более чем полуторавековую историю изучения жировой эмболии, до сих пор нет единого мнения о патогенезе, диагностике и лечебно-профилактических мероприятиях этой патологии. Разнообразие диагностических критериев и отсутствие «золотого стандарта» препятствуют точному диагнозу заболевания и оценке результатов лечения. Лабораторная диагностика малоинформативна, а маркеры СЖЭ недостаточно изучены. Лечение, в основном, направлено на поддержание дыхательной функции и стабилизацию гемодинамики. Клинический опыт врача является основным в диагностике и выработке тактики лечения этой относительно редкой, но серьезной патологии.

Определение нейроглиального белка S100B в сыворотке венозной крови у пациентов с переломами нижних конечностей и таза может помочь в ранней диагностике СЖЭ. Данный метод является эффективным и сравнительно недорогим способом диагностики СЖЭ.

Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение №14.132.21.1790.

**Литература**

1. Габдуллин, М.М. Синдром жировой эмболии / М.М. Габдуллин, Н.Н. Митракова, А.А. Роженцов, А.В. Коптина, Р.Г. Гатиатулин // Современные технологии в медицине.– Нижний Новгород: ГОУ ВП О НижГМА Росздрава.– 2012.– №1.– С. 108–114.
2. Сорокина, Е.Г. Белок S100B и аутоантитела к нему в диагностике поврежденных мозга при черепно-мозговых травмах у детей / Е.Г. Сорокина// Журнал неврологии и психиатрии.– 2010.– №8.– С. 30–35.
3. Штейнле, А.В. Синдром жировой эмболии (аналитический обзор)/ А.В. Штейнле //Сибирский медицинский журнал.– 2009.–№2.– С.117–126.
4. Gupta, A. Fat Embolism/ A. Gupta, C.S. Reilly // Cont Edu Anaesth Crit Care & Pain.– 2007.– №7.– P.148–151.
5. Jain, S. Fat embolism syndrome/ S. Jain, M. Mittal, A. Kansal, P.R. Kolar, R. Saigal// Journal of the Association of

Physicians of India.–2008.– vol. 56.– №4.– P.245–249.

6. Kao, S.J. Clinical and pathological features of fat embolism with acute respiratory distress syndrome/ S.J. Kao, D.Y. Yeh, H.I. Chen // Clin Sci (Lond).– 2007.– Vol. 113.– P. 279–285.

7. Kontakis, G.M. Fat embolism: special situations bilateral femoral fractures and pathologic femoral fractures/ G.M. Kontakis, T. Tossounidis, K. Weiss, H.C. Pape, P.V. Giannoudis // Injury.–2006.– Vol. 37.– P. 19–24.

8. S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury/ K. Muller [et al]// J Trauma.– 2007.– Vol.62.– №6.– P. 1452–6.

9. Glia as a therapeutic target: selective suppression of human amyloid-beta-induced upregulation of brain proinflammatory cytokine production attenuates neurodegeneration/ H. Ralay Ranaivo [et al.] //J Neurosci.– 2006.– Vol. 26.– №2.– P. 662–70.

10. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury/ C. Routsis [et al.]// Shock.– 2006.– №26.– P. 20–24.

11. Taviloglu, K. Fat embolism syndrome/ K.Taviloglu, H.Yanar// Surg Today.– 2007.– №5.– P. 8.

12. Post-traumatic severe fat embolism syndrome with uncommon CT findings / F.G.J. Van den Brande [et al.]// Anaesth Intensive Care.– 2006.– №34.– P. 102–106.

**References**

1. Gabdullin MM, Mitrakova NN, Rozhentsov AA, Koptina AV, Gatiatulin RG. Sindrom zhirovoi embo-lii. Sovremennyye tekhnologii v meditsine.2012;1:108-14. Russian.
2. Sorokina EG. Belok S100B i autoantitela k nemu v diagnostike povrezhdenii mozga pri cherepno-mozgovykh travmakh u detei. Zhurnal nevrologii i psikiatrii. 2010;8:30-5. Russian.
3. Shteinle AV. Sindrom zhirovoi embolii (analiticheskiy obzor). Sibirskii meditsinskii zhur-nal.2009;2:117-26. Russian.
4. Gupta A, Reilly CS. Fat Embolism. Cont Edu Anaesth Crit Care & Pain.2007;7:148-51.
5. Jain S, Mittal M, Kansal A, Kolar PR, Saigal R. Fat embolism syndrome. Journal of the Association of Physicians of India.2008;56(4):245-9.
6. Kao SJ, Yeh DY, Chen HI. Clinical and pathological features of fat embolism with acute respiratory distress syndrome. Clin Sci (Lond). 2007;113:279-85.
7. Kontakis GM, Tossounidis T, Weiss K, Pape HC, Giannoudis PV. Fat embolism: special situations bilateral femoral fractures and pathologic femoral fractures. Injury.2006;37:9-24.
8. Muller K, Townend W, Biasca N, Uden J, Waterloo K, Romner B, et al. S100B serum level predicts computed tomography findings after minor head injury. Trauma. 2007;62(6):1452-6.
9. Ralay Ranaivo H, Craft JM, Hu W, Guo L, Wing LK, Van Eldik LJ, Watterson D.M. Glia as a therapeutic target: selective suppression of human amyloid-beta-induced upregulation of brain proinflammatory cytokine production attenuates neurodegeneration. J Neurosci. 2006;26(2):662-70.
10. Routsis C, Stamatakis E, Nanas S, Psachoulia C, Stathopoulos A, Koroneos A, et al. Increased levels of serum S100B protein in critically ill patients without brain injury. Shock.2006; 26(1):20-4.
11. Taviloglu K, Yanar H. Fat embolism syndrome. Surg Today.2007;5:8.
12. Van den Brande FGJ, Hellemans S, Schepper A De et al. Post-traumatic severe fat embolism syndrome with uncommon CT findings. Anaesth Intensive Care.2006;34:102-6.