

## КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА: ВОЗМОЖНОСТИ ИНФУЗИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

Яковлев А.Ю.<sup>1</sup>, Белоус М.С.<sup>1</sup>, Рябикова М.А.<sup>2</sup>, Яковлева А.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13», Нижний Новгород, Россия

**Цель исследования** — оценить влияние инфузионной терапии на послеоперационную жировую глобулемию и когнитивную дисфункцию у пациентов после эндопротезирования тазобедренных суставов. **Материал и методы.** В I группе пациенты получали периоперационную терапию 0,9% раствором NaCl, а во II группе во время операции — Стерофундин iso и препарат модифицированного желатина Гелофузин, а после операции — Ремаксол. **Результаты.** Во II группе количество эмболоопасных глобул через 2 ч после операции было ниже на 51,4% с последующим более быстрым по сравнению с I группой снижением. Через 3 сут после операции во II группе сумма баллов по шкале MMSE была выше, максимальна в доменах, отвечающих за память и речь. На 15-е сутки количество пациентов без когнитивной дисфункции было почти в 2 раза больше. На 30-е сутки отсутствовали пациенты с выраженными когнитивными нарушениями (20–23 баллов), во II группе они составляли 11,3%. **Обсуждение.** Эмульгирующее действие препаратов привело к снижению эмболического церебрального повреждения жировыми глобулами, превышающими размеры форменных элементов крови. Это может быть связано с сорбцией свободных жирных кислот модифицированным желатином и восстановлением их утилизации. **Заключение.** Выявлена корреляционная связь между появлением в кровотоке крупных жировых глобул и развитием когнитивной дисфункции. Применение Гелофузина, Стерофундина изотонического и Ремаксала снижает выраженность жировой глобулемии и когнитивной дисфункции.

**Ключевые слова:** протезирование тазобедренного сустава; когнитивная дисфункция; жировая эмболия; Гелофузин; Стерофундин изотонический; Ремаксол.

**Для цитирования:** Яковлев А.Ю., Белоус М.С., Рябикова М.А., Яковлева А.Н. Когнитивная дисфункция после протезирования тазобедренного сустава: возможности инфузионной профилактики. *Российский неврологический журнал*. 2020;25(2):48–55. DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-48-55.

**Для корреспонденции:** Яковлев А.Ю. — e-mail: aritnnru@list.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### Информация об авторах

Яковлев А.Ю., e-mail: aritnnru@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-616-5711>

Белоус М.С., e-mail: belousem@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1869-6144>

Рябикова М.А., e-mail: Rahabilitation@hosp13.nnov.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5416-9173>

Яковлева А.Н., e-mail: aritnnru@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3982-2787>

## COGNITIVE DYSFUNCTION AFTER HIP REPLACEMENT: OPPORTUNITIES FOR INFUSION PREVENTION

Yakovlev A.Yu.<sup>1</sup>, Belous M.S.<sup>1</sup>, Ryabikova M.A.<sup>2</sup>, Yakovleva A.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>GBUZ NO «Nizhny Novgorod regional clinical hospital. N.A. Semashko», Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup>GBUZ NO «City clinical hospital No. 13», Nizhny Novgorod, Russia

**The aim of the study** was to evaluate the effect of infusion therapy on postoperative fat globulemia and cognitive dysfunction in patients after hip replacement. **Material and methods.** In group I, patients received perioperative therapy with 0.9% NaCl solution, and in group II, during the operation — Sterofundin iso and a modified gelatin preparation Gelofuzin, and after the operation — Remaxol. **Results.** In group II, the number of embolus globules 2 hours after surgery was lower by 51.4%, followed by a faster decrease compared to group I. 3 days after the operation, the MMSE score in group II was higher than in the domains responsible for memory and speech. On day 15, the number of patients without cognitive dysfunction was almost 2 times higher. On day 30, there were no patients with severe cognitive impairment (20–23 points), in group II they were 11.3%. **Discussion.** The emulsifying effect of the drugs led to a decrease in embolic cerebral damage by fat globules that exceed the size of the shaped blood elements. This may be due to sorption of free fatty acids by modified gelatin and recovery of their utilization. **Conclusions.** A correlation was found between the appearance of large fat globules in the bloodstream and the development of cognitive dysfunction. Application Gelofuzin, Sterofundin iso and Remaxol reduces the severity of fat globules and cognitive dysfunction.

**Key words:** hip replacement; cognitive dysfunction; fat embolism; Gelofuzin; Sterofundin isotonic; Remaxol.

**For citation:** Yakovlev A.Yu., Belous M.S., Ryabikova M.A., Yakovleva A.N. Cognitive Dysfunction After Hip Replacement: Opportunities for Infusion Prevention. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2020;25(2):48–55 (Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2020-25-2-48-55

**For correspondence:** Yakovlev A.Yu. — e-mail: aritnnru@list.ru

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Acknowledgements.** The study had no sponsorship.

**Information about authors**

Yakovlev A. Yu., e-mail: aritnru@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-616-5711>

Belous M.S., e-mail: belousem@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1869-6144>

Ryabikova M.A., e-mail: Rahabilitation@hosp13.nnov.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5416-9173>

Yakovleva A.N., e-mail: aritnru@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3982-2787>

Received 14.04.20

Accepted 19.05.20

**Введение.** В ближайшие годы следует ожидать роста операций первичного эндопротезирования тазобедренного сустава, поскольку их количество не в полном объеме удовлетворяет существующей потребности населения [15]. Частота развития послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) у данной группы пациентов может достигать 44–55% [8, 14]. Причина развития ПОКД до сих пор остается предметом споров и актуальным вопросом неврологии, анестезиологии и интенсивной терапии [1, 11, 18]. К немодифицированным факторам развития ПОКД после протезирования крупных суставов относят возраст пациента, наличие когнитивного дефицита до операции, деменции, сопутствующей патологии, особенности оперативного вмешательства и генетических факторов. Модифицированные факторы развития ПОКД включают в себя наличие болевого синдрома до и после операции, дискомфорт, связанный с проведением инвазивных манипуляций, аппаратным мониторингом, инфекционные осложнения, длительную неподвижность и метаболические нарушения. Безусловный вклад в развитие ПОКД у пациентов после эндопротезирования вносит микроэмболизация сосудов головного мозга жировыми глобулами, что обуславливает развитие церебральной формы жировой эмболии (ЖЭ) [4, 6, 9, 13]. Одним из лабораторных критериев развития ЖЭ остается нарастание жировой глобулемии перед клинической манифестацией [7]. Нейropsychологической шкалы, специфичной для оценки церебральной формы ЖЭ, так же как и для ПОКД, на сегодняшний день нет. Все шкалы носят вариативный характер, а результаты трактуются на основании уже существующих данных по другим неврологическим нозологиям с преобладающими когнитивными нарушениями [5]. Все лечебные мероприятия направлены на симптоматическое лечение ЖЭ в рамках интенсивной терапии [2, 10, 12]. Клиническому исследованию ранее предшествовала экспериментальная часть, которая показала наличие эмульгирующего действия ряда кровезаменителей на жировые глобулы в крови травматологических больных [17].

Цель исследования — оценить влияние инфузионной терапии на послеоперационную жировую глобулемию и когнитивную дисфункцию у пациентов после эндопротезирования тазобедренных суставов.

**Материал и методы.** Работа выполнена на базе областного травматологического и городского реабилитационного центров г. Нижнего Новгорода в пе-

риод с 2016 по 2019 г. В проспективное рандомизированное исследование включено 300 пациентов (96 мужчин и 204 женщины) с эндопротезированием тазобедренных суставов по поводу идиопатического коксартроза 4-й степени. Средняя продолжительность операции составила  $79 \pm 14,5$  мин. Рандомизация производилась с помощью генератора случайных чисел. Анестезиологическое пособие выполнялось с помощью комбинированной эпидуральной анестезии с внутривенной седацией в обеих группах. Перед началом эпидуральной анестезии внутривенно вводилась нагрузочная доза 200–300 мл кристаллоидных препаратов в зависимости от группы, либо 0,9% раствор NaCl, либо препарата Стерофундин iso. Эпидуральную анестезию проводили на уровне поясничных сегментов L2-L3-L4 с помощью набора Perifix (B Braun). После катетеризации эпидурального пространства и отрицательной аспирационной пробы вводилась тест-доза — от 4 до 8 мл 0,5% раствора левобупивакаина (20–40 мг). Затем через 3 мин при отсутствии признаков системного токсического действия местных анестетиков вводилась основная доза 16–20 мл 0,5% раствора левобупивакаина (80–100 мг). Перед введением основной дозы местного анестетика начинали внутривенную седацию раствором тиопентала натрия в дозировке 1–2 мг/кг/ч. По окончании операции эпидуральное обезболивание продолжали 0,2% раствором левобупивакаина через инфузомат со скоростью 5–10 мл/ч в течение первых суток, исходя из субъективного уровня боли у пациента. Достижение стабильного значения оценки болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале как «слабая» в обеих группах пациентов позволило проводить раннюю активизацию после операции за исключением случаев развития острого послеоперационного делирия.

В зависимости от использованной схемы инфузионной терапии были сформированы две группы пациентов. Контрольная группа (I группа) включала 150 пациентов, получивших периоперационную инфузионную терапию 0,9% раствором NaCl. Основная группа (II группа) включала 150 пациентов и формировалась по принципу копия-пара по половому признаку. В составе интраоперационной инфузионной терапии эти пациенты получали препарат Стерофундин iso и препарат модифицированного желатина Гелофузин в объеме 500 мл, а в первые послеоперационные сутки — препарат Ремаксол в дозе 800 мл. Интраоперационная инфузия Гелофу-

**Сравнительная характеристика исследуемых групп**

Показатель	Значения показателей, М ± σ		p (между группами)
	1	2	
Количество больных в группе	150	150	–
Возраст	56,4 ± 12,67	58,8 ± 12,42	0,976
Мужчины, %	48 (32,0%)	48 (32,0%)	1,000
Женщины, %	102 (68,0%)	102 (68,0%)	
Продолжительность операции, мин	78 ± 14	80 ± 15	0,989
Объем кровопотери (интраоперационной), мл	554,5 ± 158,3	580,4 ± 185,2	0,973
Объем кровопотери (в отделении реанимации), мл	442 ± 126,3	513 ± 135,3	0,874
Объем периоперационной инфузии, мл	2109 ± 605	2052 ± 662	0,967
Оценка болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале через сутки после операции, баллы	2,34 ± 0,65	2,22 ± 0,59	0,851

Table 1

**Comparative characteristics of the groups under study**

Indices	Values, M ± σ		p (between groups)
	1	2	
A number of patients in a group	150	150	–
Age	56,4 ± 12,67	58,8 ± 12,42	0,976
Men, %	48 (32,0%)	48 (32,0%)	1,000
Women, %	102 (68,0%)	102 (68,0%)	
Operation time, min	78 ± 14	80 ± 15	0,989
Extent of blood loss (peroperative), ml	554,5 ± 158,3	580,4 ± 185,2	0,973
Extent of blood loss (in resuscitation unit), ml	442 ± 126,3	513 ± 135,3	0,874
Extent of peroperative infusion, ml	2109 ± 605	2052 ± 662	0,967
Assessment of pain syndrome on a visual analogue scale a day after surgery, points	2,34 ± 0,65	2,22 ± 0,59	0,851

зина начиналась с момента начала операции. Объем инфузионной терапии рассчитывался на основании рекомендаций по периоперационному ведению пациентов и объективных данных о кровопотере [3]. Сравнительная характеристика групп больных представлена в табл. 1.

В венозной крови с помощью аппарата ОПТИ ССА TS (ОПТИ Medical) анализировались показатели водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния: до операции; через 2 ч, 24 ч, 48 ч и 72 ч после операции. Жировую глобулему оценивали по разработанной методике с подсчетом всех жировых глобул размером 1–7 мкм, более 8 и 50 мкм [27].

Когнитивный статус по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) оценивали в первый раз через 72 ч после операции, а затем после начала реабилитации. Предоперационная когнитивная дисфункция не оценивалась по причине возможного привыкания пациентов к нейропсихологическим тестам. В отделение реабилитации пациенты после операции госпитализировались на 15-е и 30-е сутки, исходя из этого группы пациентов были поделены на 2 подгруппы. В IA и ПА подгруппе находились пациенты, попавшие на 15-е сутки, а в IB и ПБ подгруппе — на 30-е сутки после операции. Отсутствию когнитивных нарушений соответствовало суммарное значение 28–30 баллов по шкале MMSE, умеренным когнитивным нарушениям — 24–27 баллов, деменции легкой степени выраженности — 20–23 балла, деменции умеренной степени выраженности — 11–19 баллов. По шкале Mini-Cog когнитивный статус

оценивали на одноименных этапах, причем отсутствие когнитивных нарушений регистрировалось при 5 баллах, при сумме в 4 балла регистрировались умеренные нарушения, а при сумме 3 балла и менее регистрировалась деменция.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010 и GNU PSPP Statistic 1.2.0. Все данные были проверены на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка. В случае соответствия нормальному распределению данные выражались в виде среднего значения (M) и среднего квадратичного отклонения (σ), в случае отличия от нормального распределения — в виде медианы (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиль). При сравнении в статистическом анализе взаимосвязи между двумя переменными в факторной таблице использовали критерий  $\chi^2$  или точный тест Фишера, для анализа данных с нормальным распределением использовали t-критерий Стьюдента, в случае неравенства дисперсий был дополнительно рассчитан критерий Левена, для анализа данных с ненормальным распределением — критерий Вилкоксона. Для анализа уровня когнитивных нарушений в исследуемых группах проводилось построение таблиц сопряженности с последующей проверкой нулевой гипотезы с помощью точного критерия Фишера. Если частота признака хотя бы в одной ячейке таблицы ожидаемых частот была меньше 5 или если частоты были от 5 до 10, использовался критерий  $\chi^2$  с поправкой

Йетса. При количестве абсолютных частот более 10 использовался критерий  $\chi^2$  по Пирсону. Статистическую разницу считали достоверной при  $p \leq 0,05$ . Для анализа взаимосвязи между количественными и качественными признаками использовался непараметрический метод корреляционного анализа Спирмена, для анализа ассоциации между количественными признаками — анализ Пирсона. Оценивалось наличие и сила статистической связи.

**Результаты.** Через 2 ч после операции у пациентов контрольной группы отмечался значимый подъем уровня анионов хлора по сравнению с основной группой ( $p = 0,044$ ), который сохранялся в динамике до конца первых послеоперационных суток ( $p = 0,039$ ). Результаты представлены на рис. 1.

Изменения концентрации ионов натрия и ионизированного кальция не имели достаточной статистической значимости ( $p = 0,11$  и  $p = 0,09$  соответственно).

Через сутки после операции концентрация гидрокарбонат аниона в основной группе была достоверно выше, чем в группе сравнения ( $p = 0,036$ ). Изменения уровня калия не имели выраженной статистической значимости в обеих группах.

Динамика изменений жировых глобул в крови у пациентов обеих групп представлена в табл. 2.

У пациентов исследуемых групп количественный состав жировых глобул различался. В группе, получавшей во время операции раствор Стерофундина iso и Гелофузина, количество глобул размером более 8 мкм в диаметре через 2 ч после операции было ниже на 51,4% по сравнению с группой контроля ( $p = 0,037$ ), но при этом количество жировых глобул от 1–7 мкм было статистически значимо выше на 25,3% ( $p = 0,035$ ). Таким образом, подтверждаются данные, ранее полученные в экспериментах *in vitro*, по эмульгирующему эффекту препаратов Стерофун-

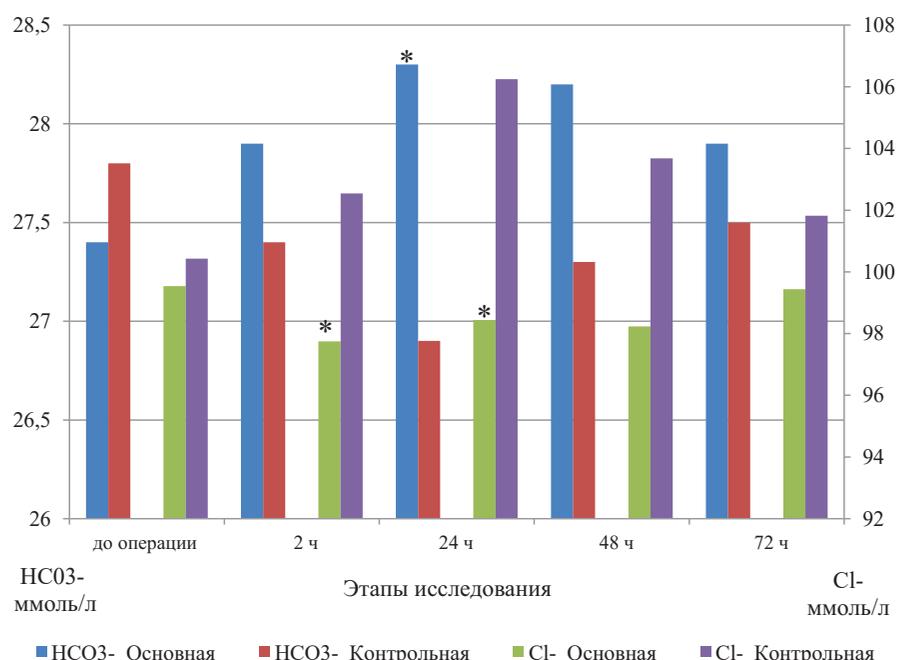
дин iso и Гелофузин на жировые глобулы [23, 24]. Количество жировых глобул размером  $\geq 50$  мкм, как более опасных для эмболизации артериальной части микроциркуляторного русла, прогрессивно снижалось на протяжении послеоперационного наблюдения. К исходу третьих суток единичные жировые глобулы размером  $\geq 50$  мкм в препарате определялись только у 5 из 150 пациентов, составивших основную группу. Также отмечено снижение количества жировых глобул  $\geq 8$  мкм, опасных для блокировки кровотока в капиллярах микроциркуляции. Уменьшение системной циркуляции артерио- и капилляроопасных глобул происходило на фоне высоких значений жировых глобул размером 1–7 мкм, что свидетельствовало о поддержании эмульгирующего потенциала крови, несмотря на то, что инфузионная профилактика продолжалась только в течении первых 24 ч после операции.

Оценка когнитивной функции до 3-х суток после операции не проводилась по причине возможных недостоверных результатов, но в группе контроля в 3 случаях зафиксировано развитие послеоперационного делирия во время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Послеоперационный делирий проявился потерей ориентации в пространстве и времени, выраженной эмоциональной лабильностью и случаями аффективных вспышек. Регресс данного состояния произошел к началу 4-х суток после операции. Следует отметить, что у пациентов с делирием через 2 ч после операции количество жировых глобул размером  $> 50$  мкм составило от 12 до 19 в препарате. Результаты распределения доменов когнитивных функций у пациентов исследуемых групп по шкале MMSE представлены на рис. 2.

У пациентов контрольной группы, получавших раствор 0,9% NaCl, сумма баллов была достоверно

**Рис. 1.** Периоперационная динамика изменений бикарбонат и хлор аниона  
Примечание: \* статистическая значимость ( $p < 0,05$ ) между группами пациентов на одинаковых этапах исследования.

**Fig. 1.** Perioperative dynamics of changes in bicarbonate and chlorine anion  
Note: \* statistical significance ( $p < 0,05$ ) between groups of patients at the same stages of the study.



Послеоперационная динамика изменения уровня жировых глобул

Количество жировых глобул, шт., $M \pm \sigma$	Группа пациентов	Значение показателей на этапах исследования после операции			
		2 ч	24 ч	48 ч	72 ч
> 50 мкм	Основная	4,3 ± 1,1*	2,4 ± 0,6*#	1,3 ± 0,3*#	0,1 ± 0,03*#
	Контрольная	7,5 ± 1,5	6,9 ± 1,3	5,7 ± 1,1	4,5 ± 0,8#
≥ 8 мкм	Основная	21,2 ± 4,2*	12,1 ± 3,5*#	6,8 ± 1,5*#	1,7 ± 0,4*#
	Контрольная	31,1 ± 8,5	28,2 ± 7,3	25,4 ± 5,5	21,5 ± 5,4
1–7 мкм	Основная	61,4 ± 4,2*	69,2 ± 6,8*	60,3 ± 6,3*#	55,1 ± 5,2*#
	Контрольная	49,0 ± 5,5	54,1 ± 6,3	50,4 ± 5,7	46,3 ± 4,8

Примечание: \* статистическая значимость ( $p < 0,05$ ) между группами пациентов, # статистическая значимость в группе относительно интервалов по времени ( $p < 0,05$ ).

Table 2

Postoperative dynamics of changes in the level of globules of fat

Number of globules of fat, items, $M \pm \sigma$	Group of patients	The value of the indicators at the stages of the study after surgery			
		2 h	24 h	48 h	72 h
> 50 mu	Index	4,3 ± 1,1*	2,4 ± 0,6*#	1,3 ± 0,3*#	0,1 ± 0,03*#
	Control	7,5 ± 1,5	6,9 ± 1,3	5,7 ± 1,1	4,5 ± 0,8#
≥ 8 mu	Index	21,2 ± 4,2*	12,1 ± 3,5*#	6,8 ± 1,5*#	1,7 ± 0,4*#
	Control	31,1 ± 8,5	28,2 ± 7,3	25,4 ± 5,5	21,5 ± 5,4
1–7 mu	Index	61,4 ± 4,2*	69,2 ± 6,8*	60,3 ± 6,3*#	55,1 ± 5,2*#
	Control	49,0 ± 5,5	54,1 ± 6,3	50,4 ± 5,7	46,3 ± 4,8

Note: \* statistical significance ( $p < 0,05$ ) between groups of patients, # statistical significance in the group, relative to time intervals ( $p < 0,05$ )

ниже, чем в основной группе (21,5 и 26,1 соответственно,  $p = 0,035$ ), а максимальные различия были зафиксированы в доменах, отвечающих за память и речь. Дальнейшее исследование когнитивной функции продолжалось при поступлении в городской реабилитационный центр. Данные были распределены с учетом уровня когнитивной дисфункции и представлены в табл. 3, 4.

В группе пациентов, получавших модифицированную схему инфузионной терапии, количество пациентов без когнитивной дисфункции (28–30 баллов) на 15-е сутки после операции было почти в 2 раза

больше, чем в контрольной группе (33 против 16), уровень достоверности  $< 0,05$ . На 30-е сутки в основной группе отсутствовали пациенты с выраженными когнитивными нарушениями (20–23 баллов), в отличие от группы контроля, где их относительная величина достигала 11,3% от общего количества пациентов, межгрупповая статистическая значимость — меньше 0,05. Пациенты с умеренной когнитивной дисфункцией (24–27 баллов по шкале MMSE) составили основу в обеих группах —  $p = 0,34$ . Оценка когнитивной дисфункции совпадала при использовании как шкалы MMSE, так и Mini-Cog, что по-

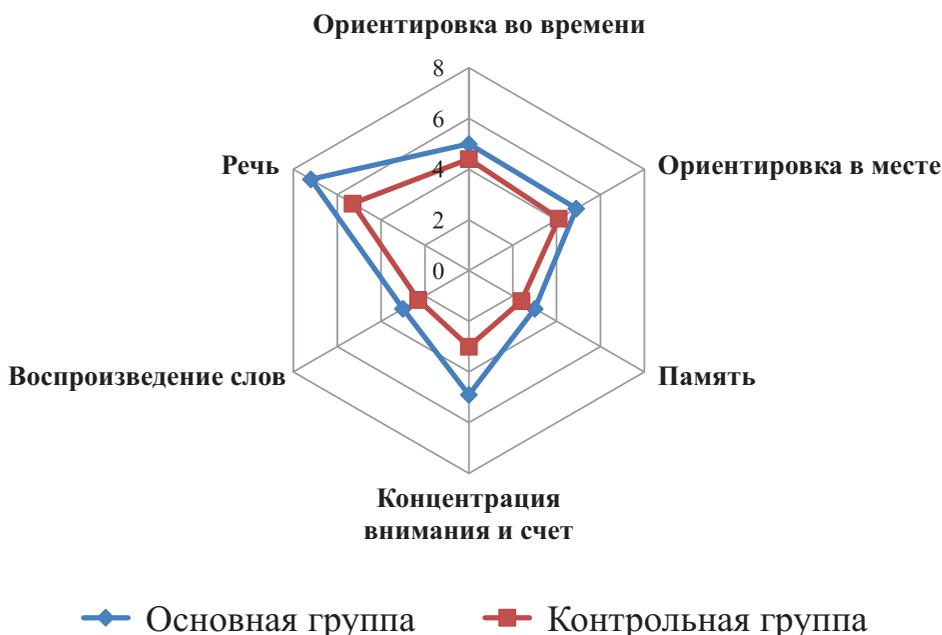


Рис. 2. Распределение баллов по шкале MMSE у пациентов исследуемой группы на 3-и сутки после операции

Fig. 2. The distribution of points on the MMSE scale in patients of the group under study on the third day after surgery

Таблица 3

Распределение пациентов по уровню когнитивной дисфункции на 15-е и 30-е сутки по шкале MMSE

Уровень когнитивной дисфункции, сумма баллов, количество пациентов (абсолютное/общее)		Сутки после операции			
		15-е		30-е	
Mini Mental State Examination (MMSE)	Группы пациентов	1А	2А	1Б	2Б
	28–30	16/75	33/75	23/75	43/75
	24–27	41/75	35/75	44/75	32/75
	20–23	18/75	7/75	8/75	0

Table 3

Distribution of patients by the level of cognitive dysfunction on the 15th and 30th day on the MMSE scale

The level of cognitive dysfunction, score, number of patients (absolute/total)		Days after surgery			
		15 <sup>th</sup>		30 <sup>th</sup>	
Mini Mental State Examination (MMSE)	Groups of patients	1A	2A	1B	2B
	28–30	16/75	33/75	23/75	43/75
	24–27	41/75	35/75	44/75	32/75
	20–23	18/75	7/75	8/75	0

Таблица 4

Распределение пациентов по уровню когнитивной дисфункции на 15-е и 30-е сутки по шкале Mini-Cog

Уровень когнитивной дисфункции, сумма баллов, количество пациентов (абсолютное/общее)		Сутки после операции			
		15-е		30-е	
Тест Mini-Cog	Группы пациентов	1А	2А	1Б	2Б
	5 баллов	14/75	30/75	22/150	41/75
	4 балла	45/75	39/75	46/75	34/75
	3 балла и менее	16/75	6/75	7/75	0

Table 4

Distribution of patients according to the level of cognitive dysfunction on the 15th and 30th day on the Mini scale-Cog

The level of cognitive dysfunction, score, number of patients (absolute/total)		Days after surgery			
		15 <sup>th</sup>		30 <sup>th</sup>	
Test Mini-Cog	Groups of patients	1A	2A	1B	2B
	5 points	14/75	30/75	22/150	41/75
	4 points	45/75	39/75	46/75	34/75
	3 points and less	16/75	6/75	7/75	0

звояет рекомендовать их применение у пациентов, перенесших первичное протезирование тазобедренного сустава. Следует отметить тот факт, что 3 пациента из I группы с послеоперационным делирием были госпитализированы для реабилитации через 30 суток после операции и имели оценки уровня когнитивной дисфункции по шкале MMSE — 20, 21 и 23 балла соответственно, а по шкале Mini-Cog — 2 балла.

На основании полученных данных был проведен анализ взаимосвязи между изменениями водно-электролитного состояния и жировой глобулемией, а также уровнем жировой глобулемии и когнитивным дефицитом.

Поиск ассоциаций между электролитами крови и количеством жировых глобул в интервалах через 2 ч и 24 ч после операции показал наличие слабой положительной взаимосвязи — коэффициент корреляции между концентрацией ионов хлора и количеством жировых глобул в контрольной группе г-Пирсона составил 0,19.

Между уровнем когнитивных нарушений и жировой глобулемией проведен поиск ассоциаций с по-

мощью анализа г-Спирмена. Между количеством жировых глобул размером более 8 мкм и степенью когнитивных нарушений обнаружена сильная отрицательная связь ( $r = -0,71$ ), в то время как между уровнем жировых глобул размером более 50 мкм г-критерий Спирмена составил  $-0,89$ , а между жировыми глобулами 1–7 мкм обнаружена сильная положительная связь ( $r = 0,74$ ), что, возможно, свидетельствует в пользу наличия причинно-следственной связи между уровнем жировой глобулемии и ЖЭ.

**Обсуждение.** Полученные результаты о наличии зависимости (г-Пирсона = 0,19) между водно-электролитным составом крови и степенью жировой глобулемии свидетельствуют о том, что изменение водно-электролитного состава влияет на количество жировых глобул. Изменения у больных, получавших 0,9% раствор NaCl, закономерны, потому что в составе инфузионного раствора имеются только 2 электролита — хлор и натрий — в высокой концентрации — 154 ммоль/л. С другой стороны, раствор Стерофундина iso имеет в своем составе набор электролитов, приближенный к составу плазмы крови, и изменения водно-электролитного состава

не несут статистической значимости внутри группы ( $p > 0,05$ ). Поэтому стабильность электролитного баланса оказала сдерживающее влияние на рост жировой глобулемии. Сходная картина обнаружена в эксперименте *in vitro* ранее [16]. Эмульгирующее действие препарата Гелофузин на жировые глобулы возможно связано с сорбцией свободных жирных кислот и триглицеридов в присутствии сукцината, входящего в состав раствора модифицированного желатина. В основной группе преобладают жировые глобулы 1–7 мкм, в то время как в контрольной — более 8 мкм. Как известно, чем меньше размер глобул, тем больше поверхность контакта и площадь соприкосновения жировых глобул и эндогенной липазы, высвобождающей свободные жирные кислоты. За счет этого усиливается эмульгирующее действие препарата Ремаксол по утилизации жирных кислот, так как в его состав, кроме сукцината, входит и метионин, являющийся источником для синтеза эндогенного карнитина, участвующего в утилизации свободных жирных кислот, входящих в состав жировых глобул, потенцируется их слияние с увеличением размера и эмболоопасности. В свою очередь, это способствует транспорту олеиновой кислоты в клетку и митохондрии с последующим метаболизмом.

Уменьшение количества циркулирующих жировых глобул может быть связано с отсроченными эффектами инфузионного препарата Ремаксол. Сукцинат, входящий в его состав, обладает потенцирующим эмульгирующим действием на жировые глобулы.

По-видимому, однократная инфузия 800 мл препарата Ремаксол после первичного протезирования тазобедренного сустава является достаточной для снижения концентрации свободных жирных кислот и последующего уменьшения циркулирующих жировых глобул у большинства прооперированных больных.

Наличие сильной отрицательной ассоциации ( $r$ -Спирмена =  $-0,89$ ) между когнитивной дисфункцией и жировой глобулемией служит подтверждением микроэмболической природы когнитивных нарушений после ортопедических и травматологических операций. Жировые глобулы размером более 8 мкм в диаметре легко проникают через сосудистые шунты в легких и вызывают окклюзию микроциркуляторного русла головного мозга с появлением когнитивного дефицита. Жировые глобулы размером 1–7 мкм увеличиваются в своем количестве к концу первых суток и в последующем утилизируются через  $\beta$ -окисление свободных жирных кислот и цикл трикарбоновых кислот, а также подвергаются фагоцитозу. Выявленный ранее в эксперименте эмульгирующий эффект ряда кровезаменителей на жировые глобулы позволяет не только использовать их для профилактики когнитивных проявлений жировой эмболии сосудов головного мозга, но и расширить поиск фармпрепаратов, потенциально обладающих таким действием.

**Выводы.** 1. Корреляционная связь между появлением в системном кровотоке жировых глобул

диаметром более 8 мкм и развитием когнитивной дисфункции у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава свидетельствует об эмболической природе ее развития.

2. Включение в состав периоперационной инфузионной терапии Гелофузина, Стерофундина изотонического и Ремаксала обеспечивает выраженный эмульгирующий эффект на жировые глобулы, появляющиеся в кровотоке в первые сутки после эндопротезирования тазобедренного сустава, и снижает выраженность послеоперационной когнитивной дисфункции.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bedford P. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *The Lancet*. 1955;269(6884):259–263. DOI: 10.1016/s0140-6736(55)92689-1.
2. Brotfain E., Koyfman L., Kutz R., Frenkel A., Gruenbaum S.E., Zlotnik A., Klein M. Use of Early Inhaled Nitric Oxide Therapy in Fat Embolism Syndrome to Prevent Right Heart Failure. *Case Rep. Crit. Care*. 2014;506503. doi: 10.1155/2014/506503.
3. Cannon J.W., Khan M.A., Raja A.S., Cohen M.J., Como J.J., Cotton B.A., Dubose J.J., Fox E.E., Inaba K., Rodriguez C.J., Holcomb J.B., Duchesne J.C. Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2017;82(3):605–617. doi: 10.1097/TA.0000000000001333.
4. Dunkel J., Roth C., Erbuth F., Dietrich W., Hügens-Penzel M., Ferbert A. Cerebral Fat Embolism: Clinical Presentation, Diagnostic Steps and Long-Term Follow-Up. *Eur. Neurol*. 2017;78(3–4):181–187. doi: 10.1159/000479002.
5. Ивкин А.А., Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л. Диагностика когнитивной дисфункции у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018;15(3):47–55 [Ivkin A.A., Grigoriev E.V., Shukevich D.L. Diagnostics of cognitive dysfunction in patients in the intensive care wards. *Messenger of Anesthesiology and resuscitation*. 2018;3(15):47–55 (In Russian)]. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-3-47-55.
6. Kellogg R.G., Fontes R.B.V., Lopes D.K. Massive cerebral involvement in fat embolism syndrome and intracranial pressure management. *J. Neurosurg*. 2013;119(5):1263–1270. doi: 10.3171/2013.7.JNS13363.
7. Хаджибаев А.М., Мирджалилов Ф.Х. Экспресс-диагностика синдрома жировой эмболии у больных с политравмой. *Вестник экстренной медицины*. 2018;11(2):19–23. [Khadjibaev A.M. Mirdzhalilov F.Kh. Quick diagnostics of fat embolism syndrome in patients with polytrauma. *Shoshilinch tibbiyot axborotnomasi*. 2018;11(2):19–23. (In Russian)].
8. Корячкин В.А. Послеоперационный бред: факторы риска и профилактика в ортопедии и травматологии (обзор). *Травматология и ортопедия России*. 2013;2:128–135. [Koryachkin V.A. Postoperative delirium: risk factors and prevention in orthopaedics and traumatology (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2013;2:128–135. (In Russian)].
9. Kosova E., Bergmark B., Piazza G. Fat embolism syndrome. *Circulation*. 2015;131(3):317–320. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010835.
10. Lari A., Abdulshakoor A., Zogheib E., Assaf N., Mojallal A., Lari A.R., Bauer C., Sinna R. How to Save a Life From Macroscopic Fat Embolism: A Narrative Review of Treatment Options. *Aesthet. Surg. J*. 2019;277. doi: 10.1093/asj/sjz277.

11. Полушин Ю.С., Полушин А.Ю., Юкина Г.Ю., Кожемякина М.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция — что мы знаем и куда двигаться далее. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2019;1(16):19–28 [Polushin Y.S. Polushin A. Yu., Yukina G.Yu., Kozhemyakina M.V. Postoperative cognitive dysfunction — what we know and where we go. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2019;1(16):19–28. (In Russian)]. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28.
12. Popovich I., Singh V., Vickery B. Perioperative support of a patient with fat embolism syndrome with extracorporeal membraneoxygenation. *BMJ. Case Rep.* 2019;12(5). doi: 10.1136/bcr-2018-227747.
13. Poredos P., Mavric A., Leben L., Poredos P., Jezovnik M.K. Total Hip Replacement Provokes Endothelial Dysfunction. *Angiology*. 2018;69(10):871–877. doi: 10.1177/0003319718774660.
14. Scott J.E., Mathias J.L., Kneebone A.C. Postoperative Cognitive Dysfunction after Total Joint Arthroplasty in the Elderly: A Meta-Analysis. *J. Arthroplasty*. 2014;29(2):261–267. doi: 10.1016/j.arth.2013.06.007.
15. Шубняков И.И., Тихилов Р.М., Николаев Н.С., Григоричева Л.Г., Овсянkin А.В., Черный А.Ж., Дроздова П.В., Денисов А.О., Вебер Е.В., Кузьмина И.В. Эпидемиология первичного эндопротезирования тазобедренного сустава на основании данных регистра артропластики ринито им. Р.Р. Вредена. *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(2):81–101. [Shubnyakov I.I., Tikhilov R.M., Nikolaev N.S., Grigoricheva L.G., Ovsyankin A.V., Cherny A.Zh., Drozdova P.V., Denisov A.O., Veber E.V., Kuz'mina I.V. [Epidemiology of Primary Hip Arthroplasty: Report from Register of Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2017;23(2):81–101. (In Russian)]. DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-2-81-101.
16. Яковлев А.Ю., Белоус М.С., Певнев А.А., Рябиков Д.В. Экспериментальное обоснование применения коллоидных кровезаменителей при жировой глобулемии. *Общая реаниматология*. 2018;5(14):50–57. [Yakovlev A.Y., Belous M.S., Pevnev A.A., Ryabikov D.V. Experimental justification of the use of colloidal blood substitutes for fat globulemia. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2018;5(14):50–57. (In Russian)]. DOI:10.15360/1813-9779-2018-5-50-57.
17. Яковлев А.Ю., Белоус М.С., Рябиков Д.В., Чистяков С.И., Семенов В.Б., Яковлева А.Н. Влияние комбинации коллоидных и кристаллоидных кровезаменителей на жировые глобулы в крови у пациентов с травмой. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2019;8(82):32–36. [Yakovlev A.Yu. Belous M.S., Ryabikov D.V., Chistyakov S.I., Semenov V.B., Yakovleva A.N. The effect of a combination of colloidal and crystalloid blood substitutes on blood fat globules in patients with trauma. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2019;8(82):32–36. (In Russian)]. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-8-32-36>.
18. Berger M., Nadler J., Browndyke J., Posunammy V., Cohen J.H., Whitson H.E., Mathew J.P. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in our Knowledge of A Common Postoperative Complication in the Elderly. *Anesthesiol. Clin.* 2015;33(3):517–550. doi: 10.1016/j.anclin.2015.05.008.

Поступила 14.04.20  
Принята к печати 19.05.20