Современные подходы к моделированию синдрома жировой эмболии в эксперименте (обзор литературы)

Э.Ю. Валиев, Ф.Х. Мирджалилов, Р.Н. Хакимов, Б.Р. Каримов

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Modern approaches in experimental modeling of fat embolism (literature review)

E.Iu. Valiev, F.Kh. Mirdzhaliyov, R.N. Khakimov, B.R. Karimov

Republican Scientific Centre for Emergency Medical Care, Tashkent, the Republic of Uzbekistan

Представлена историческая справка по моделированию синдрома жировой эмболии в эксперименте, освещены проблемы диагностики, профилактики и прогнозирования, а также эффективности медикаментозной терапии и остеосинтеза на этапах лечения у экспериментальных животных.

Ключевые слова: жировая эмболия, жировая гиперглобулемия (ЖГГ), эксперимент, диагностика, профилактика, лечение

A historical review on the experimental modeling of fat embolism syndrome is presented. Problems of diagnosis, prevention and prognosis, as well as the effectiveness of medication therapy and osteosynthesis at the stages of treatment in experimental animals are highlighted.

Keywords: fat embolism, lipid hyperglobulemia (LHG), experiment, diagnosis, prevention, treatment

На протяжении последних десятилетий сочетанная травма остается объектом пристального внимания широкого круга исследователей и практических врачей. Научно-технический прогресс, охвативший все сферы человеческой деятельности, обусловил устойчивую тенденцию к повышению общих показателей травматизма [1, 2].

От тяжелых осложнений травматической болезни погибает от 15 до 35 % всех пострадавших с тяжелой сочетанной травмой [3, 4]. Одним из этих осложнений является синдром жировой эмболии (СЖЭ). Наиболее частыми состояниями, приводящими к развитию СЖЭ, являются тяжелые механические повреждения с переломами длинных трубчатых костей нижних конечностей и таза, особенно при нестабильных показателях гемодинамики в первые сутки и сопровождающиеся массивной кровопотерей. Несмотря на более чем вековую историю изучения жировой эмболии (ЖЭ), до сих пор нет четкого представления по вопросам патогенеза, клиники, профилактики и лечения. Даже статистические данные по частоте возникновения и летальности, представляемые разными исследователями, могут различаться на порядок.

Эмболия (греч. *embole* – вставка, вторжение) – патологический процесс, обусловленный переносом током крови различных субстратов (эмболов), не встречающихся в норме и способных вызвать острую окклюзию сосуда с нарушением кровоснабжения ткани или органа. Жировая эмболия как морфологический феномен – это закупорка некоторой части кровеносных сосудов малого калибра, преимущественно легких, частицами или каплями нейтрального жира. В патогенетическом смысле, по мнению Б.Г. Апанасенко, под посттравма-

тической жировой эмболией следует понимать вызываемый травмой сложный биодинамический процесс образования и циркуляции в кровеносном русле капель жира с закупоркой сосудов малого и большого круга кровообращения и с последующим нарушением функции этих органов. Для обозначения жировых капель в крови диаметром больше 6 мкм Bschoor, Haash (1963) предложили название *globules* (шарики). В нормальных условиях в крови здоровых людей наблюдаются лишь редкие глобулы жира, диаметр которых достигает 1 мкм, после травмы их количество и размеры увеличиваются. Жировая эмболия возможна только при циркуляции в крови достаточно большого количества крупных жировых глобул. Однако наличие ЖГ не означает развитие синдрома жировой эмболии. Было отмечено, что жировая гиперглобулемия (ЖГ) имеет место у 60–90 % пациентов со скелетной травмой, но клиника синдрома жировой эмболии (СЖЭ) развивается лишь в 0,25–10 % случаев. Малая частота клинически проявляющихся случаев жировой глобулемии затрудняет ее изучение, что определяет необходимость продолжения исследований данного синдрома в эксперименте. Летальность при этом достигает от 2,5 до 47–67 %. Большой разброс в цифрах можно объяснить отсутствием единого взгляда на патогенез и диагностику данного осложнения [5, 6].

Развитие синдрома ЖЭ зависит от состояния реактивности организма и его функциональных систем, тяжести повреждений, гемодинамических и метаболических сдвигов, отсутствия или недостаточности транспортной иммобилизации при транспортировке пациентов в острый период травматической болезни, частых попыток репозиции переломов и травматичных

операций. Определенную роль в развитии ЖЭ играют возраст, пол, избыточный вес, остеопения, терапия стероидами [5, 7–10].

Первая неосознанная попытка изучения жировой эмболии в эксперименте была предпринята Ричардом Ловером. В своем трактате в 1669 г. он описал эксперимент по введению молока и жира в венозное русло животных, приводившего к гибели подопытных, как и в случае введения воздуха в сосуды. Этот факт долгое время не находил объяснений. Лишь в 1841 г. F. Magendie демонстрировал студентам опыты на собаках, которым вводил в одну из вен шеи оливковое масло, и вскрыл его причину. На следующий день у животных развивались все признаки пневмонии. При вскрытии погибших собак F. Magendie обнаружил, что мелкие сосуды и капилляры легких были закупорены жировыми каплями. На основании этих патологоанатомических находок он дал объяснение механизма смерти животных, которое приближалось к основным положениям учения о жировой эмболии, сформулированным гораздо позже [12–14].

Первые целенаправленные экспериментальные исследования жировой эмболии произвел E. Bergmann (1863), вводивший кошкам в поверхностную вену бедра 6 мл жидкого свиного жира, подогретого до 37 °С. На вскрытии животных, погибших сразу же после инъекции жира, он обнаружил капли жира в сосудах легких, участки острого отека легочной ткани, чередующиеся с очагами пятнистых и островковых кровоизлияний, и выраженное расширение правого сердца. У животных, живших в течение 6–24 часов, автор обнаружил в моче жир, а на вскрытии – жировую эмболию сосудов печени и почек.

F. Buch (1866) первым предпринял исследование с целью выяснения патогенеза травматической жировой эмболии. Он инъецировал в костномозговой канал большеберцовой кости кроликов взвесь красной киновари в оливковом масле и после нанесения перелома этой кости обнаружил на вскрытии жировые капли, содержащие следы красной киновари, в гаверсовых каналах, венах бедра и сосудах легких.

Большое внимание моделированию жировой глобулемии (ЖГ) и жировой эмболии (ЖЭ) уделялось в середине прошлого века. Наиболее распространенной явилась модель с внутривенным введением незэтерифицированных жирных кислот, которые вызывали постоянные морфологические изменения в легких, характерные для синдрома дыхательной недостаточности. Например, доза чистой олеиновой кислоты вызывает острое рассеянное повреждение легких, гистологическая и морфологическая картина которого похожи на ранние стадии РДС взрослых. При моделировании ЖЭ с целью разработки адекватных средств диагностики и лечения применяли оливковое масло, которое по содержанию насыщенных и ненасыщенных жирных кислот приближается к составу желтого костного мозга [5, 8, 10, 12, 15–17].

В экспериментах D.A. Fonte и F.X. Hausberger (1991) после внутривенного введения нейтрального жира у крыс, декаптитированных через 12, 24 и 48 часов, 86 % липидов было сконцентрировано в легких. На данной модели изучали эффективность искусственной вентиляции, регуляцию дыхания и легочное крово-

обращение при эмболическом отеке легких [10, 17–22].

Для усиления эффекта отека легких проводились опыты с внутривенным введением смеси ненасыщенных жирных кислот с оливковым маслом. В экспериментах оценивали гидростатическое давление, скорость кровотока в легких и системное АД [19, 22, 23].

В современных зарубежных исследованиях применяют внутривенное введение лабораторным животным 0,5 мл или 0,08 мл/кг раствора Triolein, который содержит свободные жирные кислоты. При этом наблюдается повышение легочного давления, увеличивается проницаемость сосудов и развивается клиника ЖЭ [6, 11, 24–26].

С другой стороны, некоторые исследователи, в частности R.R. Jakobs с соавт. (1993, 1996), считали получение жировой эмболии посредством инъекций жирных кислот и масла в чистом виде неадекватной экспериментальной моделью. Моделирование СЖЭ с использованием внутривенного введения оливкового масла или его смеси с ненасыщенными жирными кислотами и раствора Triolein, которые являются инородными телами, вызывает реактивное воспаление и неадекватно отражают картину ЖГ [6, 23, 27, 28].

Альтернативным подходом к способу моделирования ЖЭ является механическое повреждение крупных трубчатых костей. Одним из подобных методов является одномоментное воздействие падающей гильотины или ударяющего сбоку маятника, вызывающее травму не только мягких тканей, но и перелом костей, а также использование для этой цели свободно падающей гири массой 8 кг с определенной высоты [12, 29, 30].

При моделировании множественных повреждений по Ноблу-Коллипу используется 4 вращающихся барабана, в которые помещаются связанные мелкие лабораторные животные. ЖЭ по вышеописанной методике получали при политравме без гемотораксов и переломов длинных трубчатых костей через 30–50 минут в 100 % случаев, но массивная ЖЭ присутствовала лишь у 30 % лабораторных животных [5, 8, 16, 30].

Е.А. Решетников с соавт. (1969) в своих экспериментальных исследованиях использовали как приемлемую модель ЖГ нанесение закрытых переломов костей предплечья, голени, бедренных и плечевых костей с обеих сторон под комбинированным обезболиванием. При использовании данной модели гистологически в 80 % случаев обнаруживалась та или иная степень ЖЭ, но в описании этой модели нет указания на долю тяжелой ЖЭ легких [30, 31].

Методы моделирования ЖЭ путем механического повреждения костей скелета также обладают рядом недостатков. Применение аппарата Нобла-Коллипа, помимо повреждения костных структур, может вызвать повреждение внутренних органов, кровотечение с развитием геморрагического шока и травматического шока. Закрытые переломы длинных трубчатых костей под комбинированным обезболиванием также могут вызывать геморрагический шок. При этом гистологическое исследование наличие ЖЭ выявляло не во всех случаях.

В настоящее время увеличилось число ортопедических операций, поэтому многие исследования направлены на оптимизацию хирургической тактики. Крупным лабораторным животным рассверливали костномозговую полость и после внедрения датчиков

давления вводили штифт в интактные большеберцовые и бедренные кости. На данной модели установлено, что только сочетание гиповолемии, реинфузии крови и введение штифта в костномозговой канал способствуют возникновению существенной ЖГ и повреждению легких [10, 21, 32].

Для оценки эффективности различных видов остеосинтеза в эксперименте, их безопасности в плане развития жировой глобулемии использовали рассверливание бедренных и большеберцовых костей с герметизацией костномозговой полости в сочетании с поперечной остеотомией на контралатеральной стороне с фиксацией отломков. Выявлено, что неотложно выполненный интрамедуллярный остеосинтез больше усиливает интравазацию ЖГ, чем накостный способ, особенно при гиповолемии. При отсроченном остеосинтезе метод фиксации не влиял на степень ЖГ [10, 22].

P. Murphy et al. (1997) проводили у собак двухстороннюю цементную артропластику. Также в эксперименте получали ЖЭ легких животных при одностороннем протезировании бедра. При ревизионной артропластике после одностороннего цементного однополюсного эндопротезирования тазобедренного сустава у собак выявлено существенное увеличение ЖГ в результате извлечения цемента ультразвуковым инструментом. Недостатком этих моделей является трудоемкость воспроизведения, невозможность учета всех факторов патогенеза. В описании перечисленных выше моделей отсутствуют данные о доле тяжелой ЖЭ при гистологическом исследовании [10, 17].

Для изучения гемодинамических сдвигов, изменения биохимического состава и газов крови, уровня биологически- и вазоактивных веществ в процессе развития ЖГ и диагностических методов использовалась модель внутривенного введения 10 % аллогенного гомогенизированного костного мозга в дозе 0,7 мл/кг или 100 мг/кг. Данный способ моделирования невозможно

применить на мелких лабораторных животных [5, 12, 17, 22, 25].

В литературе представлены данные о моделировании легочной жировой эмболии без переломов костей, путем принудительной иммобилизации в течение 5 часов, в результате которой повышается активность липопротеиновой липазы, поднимается уровень свободных жирных кислот в крови, возрастает глюкопния, тенденция к недостаточности легочного сурфактанта [10, 13].

Все описанные модели ЖЭ воспроизводились на крупных лабораторных животных (кролики, кошки, собаки, свиньи).

Значимость исследования жировой глобулемии и эмболии

Таким образом, среди клиницистов существует мнение, что ЖЭ в настоящее время встречается значительно реже, чем в предыдущие десятилетия, и проблемы диагностики и лечения этого осложнения не существует. Однако изучение мировой литературы по данному вопросу выявило значительное количество публикаций, более 2000 за последние 50 лет, что свидетельствует о сохранении актуальности этой проблемы.

Несмотря на многочисленные клинические и экспериментальные исследования, до настоящего времени не существует однозначного понимания природы жировой эмболии. Накопленные данные трактуются с различных методологических позиций. Не разработаны способы своевременной диагностики, профилактики, лечения и прогнозирования возможных исходов ЖГ и ЖЭ.

Фактически, на современном этапе изучения ЖЭ не существует ни одного бесспорного положения ни в теории, ни в практике лечения данного синдрома. Смертность при развитии этого грозного осложнения остается достаточно высокой, несмотря на совершенствование медицинских технологий и широкий обмен информацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корж А.А. Некоторые замечания о принципах лечения переломов // Ортопедия, травматология и протезирование. 1989. № 1. С. 1-3.
2. Сочетанная травма и травматическая болезнь: (Общие и частные вопросы патогенеза, клиника и лечение) / под ред. С.А. Селезнева, В.А. Черкасова. Пермь: Перм. гос. мед. акад., 1999. 332 с.
3. Дерябин И.И., Насонкин О.С. Травматическая болезнь. Л.: Медицина, 1987. 304 с.
4. Гринев М.В. Сочетанная травма: Сущность проблемы, пути решения // Оказание помощи при сочетанной травме: сб. науч. тр. М., 1997. С. 15-19.
5. Шифман Е.М. Жировая эмболия: клиническая физиология, диагностика и интенсивная терапия. Петрозаводск: ИнтелТек, 2005. 40 с.
6. Experimental cerebral fat embolism: embolic effects of triolein and oleic acid depicted by MR imaging and electron microscopy / H.J. Kim, J.H. Lee, C.H. Lee, S.H. Lee, T.Y. Moon, B.M. Cho, H.K. Kim, B.R. Park, K.H. Chang // AJNR. Am. J. Neuroradiol. 2002. Vol. 23, no. 9. P. 1516-1523.
7. Егурнов Н.И., Цыбуляк Г.Н., Пронько В.М. Жировая эмболия: лит. обзор // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 1970. № 2. С. 139-141.
8. Корнилов Н.В., Кустов В.М. Жировая эмболия. СПб.: Морсар АВ, 2011. 287 с.
9. Кулагин В.К. Патологическая физиология травмы и шока. М.: Медицина, 1989. 296 с.
10. Nailing versus plating in thoracic trauma: an experimental study in sheep / F. Neudeck, G.E. Wozasek, U. Obertacke, M. Thurnher, G. Schlag // J. Trauma. 1996. Vol. 40, no. 6. P. 980-984.
11. Ткаченко С.Б., Кулик А.М. Влияние различных режимов искусственной вентиляции на микроциркуляцию легких при развитии экспериментального отека // Патол. физиология и эксперимент. терапия. 1999. № 1. С. 30-32.
12. Liska W.D., Poteet B.A. Pulmonary embolism associated with canine total hip replacement // Vet. Surg. 2003. Vol. 32, no. 2. P. 178-186.
13. Fonte D.A., Hausberger F.X. Pulmonary free fatty acids in experimental fat embolism // J. Trauma. 1971. Vol. 11, no. 8. P. 668-672.
14. Experimental fat embolism induces urine 2,3-dinor-6-ketoprostaglandin F1alpha and 11-dehydrothromboxane B2 excretion in pigs / M. Rautanen, E. Gullichsen, A. Riutta, K. Kuttila, I. Mucha, O. Nelimarkka, J. Niinikoski // Crit. Care Med. 1997. Vol. 25, no. 7. P. 1215-1221.
15. Жировая эмболия легких после множественных травм (экспериментально-морфологическое исследование) / К.К. Зайцева, В.А. Симоненкова, Ю.А. Комар, В.Н. Кудрин // Архив патологии. 1981. Т. XLIII, № 12. С. 40-47.
16. О ранней диагностике, профилактике и лечении травматической жировой эмболии (экспериментальное исследование) / Е.А. Решетников, Л.А. Кюрдиан, С.А. Айрапетян, Л.А. Попов, С.А. Айрапетян, В.П. Култулин, Н.П. Потогина // Ортопедия, травматология и протезирование. 1969. № 10. С. 44-48.
17. Reversible MR changes in the cat brain after cerebral fat embolism induced by triolein emulsion / H.J. Kim, C.H. Lee, H.G. Kim, S.D. Lee, S.M. Son, Y.W. Kim, C.K. Eun, S.M. Kim // AJNR. Am. J. Neuroradiol. 2004. Vol. 25, no. 6. P. 958-963.
18. Саноцкая Н.В., Поликарпов В.В., Мацневский Д.Д. Легочное кровообращение при эмболическом отеке легких // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. 1989. № 2. С. 157-161.
19. Тараканов И.А., Кузьмичев С.А., Семкина Г.А. Эффективность искусственной вентиляции при масляной микроэмболии и последующем отеке легких // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. 1998. № 7. С. 18-19.

20. The role of methylmethacrylate monomer in the formation and haemodynamic outcome of pulmonary fat emboli / A.W. Elmaraghy, B. Humeniuk, G.I. Anderson, E.H. Schemitsch, R.R. Richards // *J. Bone Joint Surg. Br.* 1998. Vol. 80, no. 1. P. 156-161.
21. Experimental study of fat embolism syndrome / Q. Teng, B. Zhang, C. Ma, G. Li, X. Zhu // *Clin. Med. J.* 1995. Vol. 108, no. 8. P. 595-600.
22. Effects of Aprotinin on pulmonary functions in experimental fat embolism: changes in arterial blood gas levels and scintigraphic findings / M. Yel, H. Dalgiç, G. Taştekin, M. Araz, A. Kutlu // *J. Musculoskelet. Res.* 2000. Vol. 4, no. 3. P. 189-198. doi: 10.1142/S0218957700000197
23. Triolein-induced pulmonary embolization and increased microvascular permeability in isolated perfused rat lungs / Y. Nakata, H. Tanaka, Y. Kuwagata, T. Yoshioka, H. Sugimoto // *J. Trauma.* 1999. Vol. 47, no. 1. P. 111-119.
24. Nakata Y., Dahms T.E. Triolein increases microvascular permeability in isolated perfused rabbit lungs: role of neutrophils // *J. Trauma.* 2000. Vol. 49, no. 2. P. 320-326.
25. Plasma levels of atrial natriuretic peptide and endothelin-1 in experimental fat embolism / M. Rautanen, E. Gullichsen, K. Kuttilla, O. Nelimarkka, M. Scheinin, J. Leppäluoto, J. Niinikoski // *Eur. Surg. Res.* 1997. Vol. 29, no. 2. P. 124-132.
26. Experimental study of early diagnosis and treatment of fat embolism syndrome / Q.S. Teng, G. Li, B.X. Zhang, X.H. Zhu, C.X. Ma // *J. Orthop. Trauma.* 1995. Vol. 9, no. 3. P. 183-189.
27. Fat embolism: a microscopic and ultrastructure evaluation of two animal models / R.R. Jacobs, E.J. Wheeler, C. Jelenko 3rd, T.F. McDonald, F.E. Bliven // *J. Trauma.* 1973. Vol. 13, no. 11. P. 980-993.
28. Jacobs R.R. Fat embolism syndrome: A comparison of hematologic coagulation and lipid changes in two animal models // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1976. No. 116. P. 240-247.
29. Лавринович Т.С., Лиса М.Э., Слуцкий Л.И. Липиды и свертывание крови после повреждения костей. Рига: Зинатне, 1979. 190 с.
30. Регуляция дыхания и кровообращения при микроэмболии легочных сосудов / А.М. Кулик, Г.В. Курьин, Н.В. Саноцкая, В.В. Поликарпов, Д.Д. Мадиевский, С.О. Алейников, И.А. Тараканов, Г.А. Семкина // *Бюл. эксперимент. биологии и медицины.* 1988. № 11. С. 524-527.
31. Апанасенко Б.Г., Решетников Е.А., Данильченко А.Г. О возможности ранней диагностики, профилактики и лечения жировой эмболии (экспериментальное исследование) // *Ортопедия, травматология и протезирование.* 1968. № 9. С. 22-27.
32. Pulmonary effects of fixation of a fracture with a plate compared with intramedullary nailing. A canine model of fat embolism and fracture fixation / E.H. Schemitsch, R. Jain, D.C. Turchin, J.B. Mullen, R.J. Byrick, G.I. Anderson, R.R. Richards // *J. Bone Joint Surg. Am.* 1997. Vol. 79, no. 7. P. 984-996.

REFERENCES

1. Korzh A.A. Nekotorye zamechaniia o printsipakh lecheniia perelomov [Some remarks on the principles of fracture treatment]. *Ortopediia, travmatologiya i protezirovaniye*, 1989, no. 1, pp. 1-3. (In Russian)
2. *Sochetannaia travma i travmaticheskaya bolezni' (Obshchie i chastnye voprosy patogeneza, klinika i lechenie)* / pod red. S.A. Selezneva, V.A. Cherkasova [Concomitant injury (General and specific issues of pathogenesis, clinical picture and treatment. S.A. Seleznev, V.A. Cherkasov, eds.)]. Perm', Perm. gos. med. akad., 1999, 332 p. (In Russian)
3. Deriabin I.I., Nasonkin O.S. *Travmaticheskaya bolezni'* [Traumatic disease]. L., Meditsina, 1987, 304 p. (In Russian)
4. Grinev M.V. *Sochetannaia travma: Sushchnost' problemy, puti resheniia* [Concomitant injury: the essence of the problem, solutions] // *Okazanie pomoshchi pri sochetannoi travme: sb. nauch. tr. M., 1997, pp. 15-19.* (In Russian)
5. Shifman E.M. Zhirovaia emboliia: klinicheskaya fiziologiya, diagnostika i intensivnaia terapiia [Fat embolism: clinical physiology, diagnosis and intense therapy]. Petrozavodsk, IntelTek, 2005, 40 p. (In Russian)
6. Kim H.J., Lee J.H., Lee C.H., Lee S.H., Moon T.Y., Cho B.M., Kim H.K., Park B.R., Chang K.H. Experimental cerebral fat embolism: embolic effects of triolein and oleic acid depicted by MR imaging and electron microscopy *AJNR. Am. J. Neuroradiol.*, 2002, vol. 23, no. 9, pp. 1516-1523.
7. Egumov N.I., Tsybuliak G.N., Pron'ko V.M. Zhirovaia emboliia: lit. obzor [Fat embolism: review of the literature]. *Vestn. Khirurgii im. I.I. Grekova*, 1970, no. 2, pp. 139-141. (In Russian)
8. Kornilov N.V., Kustov V.M. Zhirovaia emboliia [Fat embolism]. SPb., Morsar AV, 2011, 287 p. (In Russian)
9. Kulagin V.K. Patologicheskaya fiziologiya travmy i shoka [Pathological physiology of trauma and shock]. M., Meditsina, 1989, 296 p. (In Russian)
10. Neudeck F., Wozasek F.E., Obertacke U., Thurnher M., Schlag G. Nailing versus plating in thoracic trauma: an experimental study in sheep. *J. Trauma*, 1996, vol. 40, no. 6, pp. 980-984.
11. Tkachenko S.B., Kulik A.M. Vliianie razlichnykh rezhimov iskusstvennoi ventilatsii na mikrotsirkulatsiiu legkikh pri razvitiu eksperimental'nogo oteka [Effect of artificial ventilation various modes on pulmonary microcirculation when experimental edema development]. *Patolog. Fiziologiya i Eksperiment. Terapiia*, 1999, no. 1, pp. 30-32. (In Russian)
12. Liska W.D., Poteet B.A. Pulmonary embolism associated with canine total hip replacement. *Vet. Surg.*, 2003, vol. 32, no. 2, pp. 178-186.
13. Fonte D.A., Hausberger F.X. Pulmonary free fatty acids in experimental fat embolism. *J. Trauma*, 1971, vol. 11, no. 8, pp. 668-672.
14. Rautanen M., Gullichsen E., Riutta A., Kuttilla K., Mucha I., Nelimarkka O., Niinikoski J. Experimental fat embolism induces urine 2,3-dinor-6-ketoprostaglandin Flalpha and 11-dehydrothromboxane B2 excretion in pigs. *Crit. Care. Med.*, 1997, vol. 25, no. 7, pp. 1215-1221.
15. Zaitseva K.K., Simoneikova V.A., Komar Iu.A., Kudrin V.N. Zhirovaia emboliia legkikh posle mnozhestvennykh travm (eksperimental'no-morfologicheskoe issledovanie) [Lung fat embolism after multiple injuries (An experimental morphological study)]. *Arkhiv Patologii*, 1981, vol. XLIII, no. 12. pp. 40-47. (In Russian)
16. Reshetnikov E.A., Kiurdian L.A., Airapetian S.A., Popov L.A., Airapetian S.A., Kutlulin V.P., Potogina N.P. O rannei diagnostike, profilaktike i lechenii travmaticheskoi zhirovoi embolii (eksperimental'noe issledovanie) [On the problem of early diagnosis, prevention and treatment of traumatic fat embolism (An experimental study)]. *Ortopediia, Travmatologiya i Protezirovaniye*, 1969, no. 10, pp. 44-48. (In Russian)
17. Kim H.J., Lee C.H., Kim H.G., Lee S.D., Son S.M., Kim Y.W., Eun C.K., Kim S.M. Reversible MR changes in the cat brain after cerebral fat embolism induced by triolein emulsion. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.*, 2004, vol. 25, no. 6, pp. 958-963.
18. Sanotskaia N.V., Polikarpov V.V., Matsievskii D.D. Legochnoe krovoobrashchenie pri embolicheskom oteke legkikh [Pulmonary blood circulation for embolic pulmonary edema]. *Biul. Eksperiment. Biologii i Meditsiny*, 1989, no. 2, pp. 157-161. (In Russian)
19. Tarakanov I.A., Kuz'michev S.A., Semkina G.A. Effektivnost' iskusstvennoi ventilatsii pri maslianoi mikroembolii i posleduushchem oteke legkikh [Effectiveness of artificial ventilation for oil micro-embolism and further pulmonary edema]. *Biul. Eksperiment. Biologii i Meditsiny*, 1998, no. 7, pp. 18-19. (In Russian)
20. Elmaraghy A.W., Humeniuk B., Anderson G.I., Schemitsch E.H., Richards R.R. The role of methylmethacrylate monomer in the formation and haemodynamic outcome of pulmonary fat emboli. *J. Bone Joint Surg. Br.*, 1998, vol. 80, no. 1, pp. 156-161.
21. Teng Q., Zhang B., Ma C., Li G., Zhu X. Experimental study of fat embolism syndrome. *Clin. Med. J.*, 1995, vol. 108, no. 8, pp. 595-600.
22. Yel M., Dalgiç H., Taştekin G., Araz M., Kutlu A. Effects of Aprotinin on pulmonary functions in experimental fat embolism: changes in arterial blood gas levels and scintigraphic findings. *J. Musculoskelet. Res.*, 2000, vol. 4, no. 3, pp. 189-198. doi: 10.1142/S0218957700000197
23. Nakata Y., Tanaka H., Kuwagata Y., Yoshioka T., Sugimoto H. Triolein-induced pulmonary embolization and increased microvascular permeability in isolated perfused rat lungs. *J. Trauma*, 1999, vol. 47, no. 1, pp. 111-119.
24. Nakata Y., Dahms T.E. Triolein increases microvascular permeability in isolated perfused rabbit lungs: role of neutrophils. *J. Trauma*, 2000, vol. 49, no. 2, pp. 320-326.
25. Rautanen M., Gullichsen E., Kuttilla K., Nelimarkka O., Scheinin M., Leppäluoto J., Niinikoski J. Plasma levels of atrial natriuretic peptide and endothelin-1 in experimental fat embolism. *Eur. Surg. Res.*, 1997, vol. 29, no. 2, pp. 124-132.
26. Teng Q.S., Li G., Zhang B.X., Zhu X.H., Ma C.X. Experimental study of early diagnosis and treatment of fat embolism syndrome. *J. Orthop. Trauma*, 1995, vol. 9, no. 3, pp. 183-189.
27. Jacobs R.R., Wheeler E.J., Jelenko C. 3rd, McDonald T.F., Bliven F.E. Fat embolism: a microscopic and ultrastructure evaluation of two animal models. *J. Trauma*, 1973, vol. 13, no. 11, pp. 980-993.

28. Jacobs R.R. Fat embolism syndrome: A comparison of hematologic coagulation and lipid changes in two animal models. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 1976, no. 116, pp. 240-247.
29. Lavrinovich T.S., Lissa M.E., Slutskii L.I. Lipidy i svertyvanie krovi posle povrezhdeniia kostei [Lipids and blood coagulation after bone injury]. Riga: Zinatne, 1979. 190 s. (In Russian)
30. Kulik A.M., Kurygin G.V., Sanotskaia N.V., Polikarpov V.V., Matsievskii D.D., Aleinikov S.O., Tarakanov I.A., Semkina G.A. Reguliatsiia dykhaniia i krovoobrashcheniia pri mikroembolii legochnykh sosudov [Breathing and circulation regulation for micro-embolism of lung vessels]. *Biul. Eksperiment. Biologii i Meditsiny*, 1988, no. 11, pp. 524-527. (In Russian)
31. Apanasenko B.G., Reshetnikov E.A., Daniilchenko A.G. O vozmozhnosti rannei diagnostiki, profilaktiki i lecheniia zhirovoi embolii (eksperimental'noe issledovanie) [On the possibility of early diagnosing, prevention and treatment of fat embolism (An experimental study)]. *Ortopediia, Travmatologiya i Protezirovanie*, 1968, no. 9, pp. 22-27. (In Russian)
32. Schemitsch E.H., Jain R., Turchin D.C., Mullen J.B., Byrick R.J., Anderson G.I., Richards R.R. 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, no. 7, pp. 984-996.

Рукопись поступила 28.06.2016

Сведения об авторах:

1. Валиев Эркин Юлдашевич – Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Республика Узбекистан, руководитель отдела травматологии, д. м. н.
2. Мирджалилов Файзулла Хамидуллаевич – Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Республика Узбекистан; Email: mhaf-uz@mail.ru
3. Хакимов Ровшан Нигматуллаевич – Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Республика Узбекистан, заведующий отделением экстренной травматологии, к. м. н.
4. Каримов Б.Р. – Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Information about the authors:

1. Erkin Iu. Valiev, M.D., Ph.D., Republican Scientific Centre for Emergency Medical Care, Tashkent, the Republic of Uzbekistan, Head of Traumatology Department
2. Faizulla Kh. Mirdzhalilov, M.D., Republican Scientific Centre for Emergency Medical Care, Tashkent, the Republic of Uzbekistan; Email: mhaf-uz@mail.ru
3. Rovshan N. Khakimov, M.D., Ph.D., Republican Scientific Centre for Emergency Medical Care, Tashkent, the Republic of Uzbekistan, Head of the Department of Emergency Traumatology
4. B.R. Karimov, Republican Scientific Centre for Emergency Medical Care, Tashkent, the Republic of Uzbekistan