

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Жуков Дмитрий Викторович

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
КОСТНОЙ ТКАНИ И ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ
ПРИ КОРРЕКЦИИ АНТИОКСИДАНТАМИ
СИНДРОМА ИМПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО ЦЕМЕНТА
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

1.5.22. Клеточная биология

3.1.8. Травматология и ортопедия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Зайдман Алла Михайловна,

доктор медицинских наук, профессор

Прохоренко Валерий Михайлович

Новосибирск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	17
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.	42
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.	50
3.1 Исследование соматических осложнений при эндопротезировании крупных суставов.	50
3.2 Динамика минерализации костной ткани пациента при цементном эндопротезировании тазобедренного сустава.	70
3.3 Морфологические изменения костной ткани при применении костного цемента.	74
3.4 Морфологические изменения в сердце, происходящие после применения костного цемента.	92
3.5 Морфологические изменения в легких, происходящие после применения костного цемента.	103
3.6 Морфологические изменения в печени, происходящие после применения костного цемента.	115
3.7 Морфологические изменения в почке, происходящие при применении костного цемента.	123
3.8 Особенности репаративной регенерации костной ткани при внутрикостном введении костного цемента и пероральном применении препаратов антигипоксантов и антиоксидантов в эксперименте.	140
3.8.1 Результаты исследований в группе № 3 (экспериментальные животные, оперированные с использованием костного цемента).	143
3.8.2 Результаты структурных изменений органов и кости при использовании костного цемента в условиях применения препарата, производного янтарной кислоты (группа № 4).	146
3.8.3 Особенности репаративной регенерации костной ткани при применении синтетического антиоксиданта группы фенольных	

серосодержащих соединений.	153
3.8.4 Результаты репаративной регенерации кости при использовании антиоксиданта из группы витамина Е.	168
3.9 Результаты исследования структурных изменений внутренних органов экспериментальных животных в условиях применения препаратов антиоксидантов.	184
3.10 Динамика изменений лабораторных показателей крови при имплантации костного цемента в эксперименте.	232
3.11 Особенности динамики лабораторных показателей пациентов при цементном эндопротезировании коленного и тазобедренного сустава в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов.	245
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	257
ВЫВОДЫ.	261
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	263
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	264
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	266
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	302
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Методика эндопротезирования тазобедренного сустава.	336
ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Клинические примеры.	339
ПРИЛОЖЕНИЕ В (обязательное) Таблицы данных.	357

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Цементное эндопротезирование остается основным методом лечения пациентов с травмами и заболеваниями крупных суставов [45, 161, 185]. Он позволяет устранить болевой синдром, исправить ось и длину конечности, вернуть конечности опороспособность, а больному – активность [6, 27, 35, 58]. Вместе с тем это очень сложный метод лечения, требующий тщательной подготовки и довольно длительного послеоперационного восстановления [3, 14, 32, 441]. Цементное эндопротезирование наиболее часто используется у пожилых пациентов с явлениями остеопороза [11, 20, 30, 248] и, как правило, с наличием сопутствующих заболеваний, осложняющих хирургическое лечение, а порой и препятствующих его выполнению [7, 35, 244, 252]. Костный цемент, предложенный для этих целей в 1961 году [41, 46, 49, 205], к настоящему времени не претерпел существенных изменений своей основы. Этой основой по-прежнему остается метилметакрилат, мономер которого токсичен для живых клеток организма, а экзотермические реакции могут привести к некрозу кости. Считается, что первая фаза реакции костной ткани на цемент длится 20 суток [57, 71, 109, 202]. За это время в месте контакта кости с полиметилметакрилатом происходит её некроз из-за гипертермии при полимеризации цемента и токсичности мономера [58, 228, 264, 297]. Улучшенные образцы костного цемента создают меньшую температуру при полимеризации, что нивелирует этот механизм повреждения [4, 49, 96, 125].

Также мономер может проникнуть непосредственно в сосудистое русло. Анализируя осложнения, связанные с применением костного цемента, Н. Rinecker в 1980 г. ввел понятие «синдром имплантации костного цемента», который проявляется как местными, так и более опасными общими изменениями в организме [31, 45, 105, 204]. Улучшению свойств костного цемента и безопасности технологии большое внимание уделяли Корнилов Н. В., Загородний Н. И., Прохоренко В. М., Шаповалов В. М., Тихилов Р. М.,

Линник С. А. и другие. Современная техника приготовления и подачи костного цемента снижает риск использования данного вещества [60, 210, 220, 227]. Однако до настоящего времени отмечаются такие критические интраоперационные состояния после введения этого материала, как острая недостаточность сердечно-сосудистой и дыхательной систем, вплоть до остановки кровообращения и смерти больного, а также остается большое количество осложнений, проявляющихся как в ранний, так и в более поздний послеоперационный период [16, 32, 54, 127]. Этой проблеме посвящены работы Габа Д., Фиш К., Хауард С. Значительную роль в решении сложнейших осложнений внесли Мамаева Е. Г., Войтович А. В., Божкова С. А., Машков В. М. и другие.

Увеличивающееся количество протезов и износ материала обоих его скользящих компонентов привели к переоценке метода цементного эндопротезирования. Хирурги вынуждены были признать, что костный цемент стареет, и что даже хорошо установленные протезы расшатываются [24, 46, 62, 276]. Осложнения при эндопротезировании крупных суставов по поводу дегенеративно-дистрофических и посттравматических заболеваний составляют в среднем от 5 до 15 % случаев [176, 201, 258, 293].

Войновский Е. А., Волокитина Е. А., Калашников В. В., Миначов Б. Ш., Миначов Т. Б. и др. в своих работах обращают внимание на токсическое влияние продуктов цемента на жизненно важные внутренние органы (легкие, сердечно-сосудистая система, головной мозг, печень, мочевыделительная система и пр.) и изменения метаболического статуса пациента [43, 52, 90, 141]. Нарушение функций указанных органов приводит к тяжелому течению послеоперационного периода вплоть до катастрофического исхода в периоперационном периоде [27, 38, 41, 49]. По данным ведущих клиник России [61, 100, 103, 110], занимающихся эндопротезированием ТБС и КС, целесообразно делить все осложнения, сопровождающие эндопротезирование ТБС и КС на две группы:

- 1) локальные (местные), к которым можно отнести инфекционные осложнения, механические повреждения частей эндопротеза и асептические

осложнения. По статистическим данным ведущих клиник около 1 % осложнений составляют рецидивирующие вывихи, 5 % – глубокие нагноения, 94 % – асептическое расшатывание [59, 68, 101, 108]. Неверов В. А., Закари С. М. произвели 137 ревизий, в том числе по поводу асептического расшатывания – 59,1 %, вывиха – 4,8 %, перелома бедренного компонента – 6,4 %, из них полиэтиленового вкладыша – 9,4 %; у 19,6 % больных эти осложнения встретились в сочетании [109, 132, 133, 135];

2) соматические (нарушение функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, печени, мочевыделительной системы и когнитивные нарушения). Наиболее часто осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются тромбофлебитами, тромбоэмболиями легочных артерий, нарушениями сердечного ритма, цереброваскулярными нарушениями [36, 67, 126, 200]. Имеется опыт применения эндопротезирования крупных суставов у пациентов с хронической болезнью почек и наличием «уремической остеопении» [174, 183, 191, 192]. В то же время нарушениям со стороны легких и печени, когнитивным нарушениям уделяется незаслуженно мало внимания [168, 193, 211, 212]. Исследованию гомеостаза и нарушению иммунитета посвящены работы Бердюгиной О. В., Баркаган З. С., Момот А. П., Минасова Т. Б., Якупова Р. Р. и др. [12, 56, 91, 169].

Если описание локальных осложнений встречается в ряде публикаций, то систематизация и анализ соматических осложнений освещаются очень редко [175, 195, 242, 290]. Несмотря на редкие публикации, изучением данного вопроса занималось большое количество исследователей. Проводилось морфологическое изучение препаратов при возникновении соматических осложнений, проводили изучение структуры костной ткани [21, 86, 95, 173]. Еще в 1896 г. В. Н. Тонков сделал сообщение о применении рентгеновских лучей для изучения скелета. Лесгафт П. Ф. был одним из первых, изучавших архитектуру костей в связи с их функциональными особенностями. С начала 20 века значительно расширились представления о строении кости как органа, а также костной ткани в норме и патологии. Этому посвящены работы Н. П. Гундобина, В. Г. Штефко, Н. Maass,

P. D. F. Murray, S. Krompacher и др.; изучению рентгеноанатомии костей – работы В. А. Дьяченко, С. А. Рейнберга, Д. Г. Рохлина и др., сосудистой системе костей – работы Н. И. Ансерова, Ф. П. Маркизова, М. Г. Привеса и др. Важные данные о строении костей получены методами электронной микроскопии, ауторадиографии и др. Было создано большое количество экспериментальных моделей. Особое внимание уделяли изучению метаболического и иммунного статуса пациента до и после операции. Несмотря на длительность изучения данного вопроса, многие аспекты проблемы возникновения и профилактики соматических осложнений остаются открытыми и не утрачивают свою актуальность.

В клиниках решают только уже возникшие проблемы со стороны внутренних органов и систем. Галкин В. В., Зайцева О. П. и другие в своих трудах неоднократно предлагали методику прогнозирования возникновения осложнений. К сожалению, в этих работах нет комплексного подхода к патогенезу и профилактике соматических осложнений. Это стало одной из причин проведения данного исследования.

Прооперированный пациент покидает клинику и реабилитационный центр примерно через две недели [26, 81, 104, 138]. Дальше могут возникать проблемы отдаленных осложнений как локального, так и соматического характера [115, 122, 129, 39]. Эти проблемы различными способами начинают решать врачи амбулаторно-поликлинического звена, на плечи которых переносится ответственность за отдаленные, пролонгированные послеоперационные осложнения, что нередко приводит пациентов на ревизионное эндопротезирование. Одной из причин возникающих трудностей в прогнозировании послеоперационного течения является невозможность оценить соматический статус пациента с учетом особенностей проведенного оперативного лечения и сопутствующих заболеваний [113, 147, 150, 155]. Врачу приходится привлекать многих специалистов для определения тактики ведения пациента. Эту проблему отразили в своих трудах Закревский Л. Н., Linstedt U., Meyer O., Berkau A. и др.

Сопутствующие цементному эндопротезированию трудности планирования и ведения пациентов, отсутствие сведений о комплексной реакции органов и систем, а также методологического обоснования возможности возникновения соматических осложнений и необходимости их профилактики в конкретные сроки определило актуальность работы.

Степень разработанности темы диссертации

Методика эндопротезирования является основным методом реабилитации пациентов с заболеваниями и травмами тазобедренного и коленного суставов. Разработке и совершенствованию этого способа лечения уделяли внимание многие авторы: Загородний Н. В., Зоря В. И., Корнилов Н. В., Войтович А. В., Машков В. М., Прохоренко В. М., Энштейн Г. Г. и др. Эндопротезирование крупных суставов – метод высокотехнологичный, требующий тщательной подготовки и отбора пациентов к операции. В своих работах Григорьев А. М. предлагал принципы отбора больных с заболеваниями крупных суставов для эндопротезирования, а в кандидатской диссертации представил клиникостатистическое обоснование потребности в эндопротезировании. В 2007 году О. П. Зайцева, Т. Н. Коваленко, Е. А. Волокитина, В. П. Москалев предложили ввести стандартизацию как один из элементов предупреждения ошибок и осложнений технологии эндопротезирования. Проблема отбора пациентов неразрывно связана с прогнозированием возможных осложнений во время хирургического лечения и в раннем послеоперационном периоде. Прогнозированием в медицине катастроф занимались П. Г. Брюсов, В. Ф. Пожариский, Г. И. Назаренко, В. Н. Жижин, В. В. Галкин, Г. И. Назаренко, С. В. Гюльназарова, В. И. Мамаев. Несмотря на большое количество исследований, проблема осложнений при эндопротезировании крупных суставов остается актуальной. Ей посвящены работы Аврунина А. С., Войновского Е. А., Загороднего Н. В., Калашникова В. В. и других исследователей. В основном описывают локальные осложнения. Этому исследованию посвящено преобладающее количество публикаций. Этой проблемой занимались Корнилов Н. В., Котельников Г. П., Миронов С. П., Амбросенков А. В.,

Загородний Н. В., Зоря В. И., Войтович А. В., Машков В. М., Прохоренко В. М., Энштейн Г. Г. и многие другие травматологи-ортопеды. Общим осложнением посвящено значительно меньше публикаций. Многие авторы видят возникновение общих осложнений в нарушении антиоксидантной системы организма во время стрессового воздействия хирургического вмешательства. Эта тема проходит в работах Меерсона Ф. З., Медведева Ю. В., Толстого А. Д., Просенко А. Е., Клепиковой С. Ю. и др. В 2000 году Габа Д., Фиш К., Хауард С. опубликовали критические случаи в анестезиологии, где рассматривали осложнения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Диссертации Первухина С. А., Плетнева И. Н., Юшкова А. Г. и других соискателей посвящены комплексной профилактике синдрома жировой эмболии в травматологии и нарушениям гомеостаза. Психоповреждающему воздействию хирургического лечения и развития послеоперационной когнитивной дисфункции посвящены работы Егорова В. М., Вербук А. М., Вербук В. М. Лишь единичные публикации о нарушении функции почек и «уремической остеопатии» – А. Н. Шишкин, В. В. Мануленко, А. К. Дулаев. Нарушению иммунитета посвящены работы Бердюгиной О. В., Баркаган З. С., Момот А. П. и др. Иммунологические особенности коксартроза III стадии изучала Чепелева М. В. Синдрому эндогенной интоксикации при эндопротезировании тазобедренного сустава посвящены исследования Мамаевой Е. Г., Войтович А. В., Божковой С. А., Машкова В. М. Практически нет публикаций о нарушении функции печени при эндопротезировании крупных суставов. Для детального исследования реакции организма на цементное эндопротезирование суставов необходимо исследование морфологических изменений органов и тканей. Донцов В. И. изучил регуляцию лимфоцитами клеточного роста соматических тканей. В работах Бородина Ю. И., Сапина М. П., Этингена Л. Е., Григорьева В. Н., Труфакина В. А., Шмерлинг М. Д. изучена роль лимфатических узлов при различных заболеваниях и воздействиях (влияние радоновой воды) на организм, но не встречается описание и изучение реакции лимфатической системы при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов. Репаративная регенерация костной ткани давно интересует исследователей. Этой

проблеме посвящены работы Виноградовой Т. П., Лаврищевой Г. И., Зайдман А. М., Емец Г. Л., Толстопятова Б. А., Шиндер К. Т. и др. В идеале консолидация перелома должна привести к образованию обновленной костной ткани, идентичной старой, существовавшей до травмы. Однако сращение перелома на практике является достаточно сложным, длительным многостадийным процессом, на который влияет множество факторов.

Согласно определению С. С. Ткаченко, А. Корж репаративная регенерация – это сложный процесс, вызванный разрушением костных структур, который количественно превышает допустимые пределы физиологической регенерации и направлен на полное восстановление анатомической целостности и функции кости.

Саркисов Д. представляет репаративный остеогенез как физиологическую регенерацию, которая протекает в условиях экстремальных воздействий на организм и отличается большей интенсивностью проявлений.

Ряд исследователей утверждают, что, в отличие от физиологической регенерации, которая фактически является адаптацией, репаративный остеогенез – компенсаторный процесс, восстанавливающий строение после гибели части или всего органа.

Несмотря на многочисленность публикаций, освещающих повреждение и ремодуляцию костной ткани, возникновение соматических осложнений, они носят разрозненный характер, описывается только одна реакция, один орган. Нет системного подхода к возникновению осложнений. Не изучен комплексный ответ организма на цементное эндопротезирование суставов. А соответственно, нет патогенетически обоснованного метода профилактики. Поэтому, проблема соматических осложнений остается актуальной.

Цель исследования

Исследовать структурно-функциональные изменения костной ткани и внутренних органов при коррекции антиоксидантами имплантационного синдрома после применении костного цемента в эксперименте и клинике.

Задачи исследования

1. Изучить структуру и особенности осложнений, изменения плотности костной ткани, возникающие у пациентов после использования костного цемента при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов.
2. Исследовать особенности проявлений патологических процессов в костях по лабораторным показателям пациентов после эндопротезирования суставов и их профилактики антиоксидантами.
3. Изучить динамику структурных изменений костной ткани и репаративных процессов, возникающих у крыс после внутрикостного введения костного цемента.
4. Изучить динамику лабораторных показателей крови крыс после внутрикостного введения костного цемента.
5. Исследовать структурные изменения внутренних органов (сердца, легких, почек, печени), возникающие у экспериментальных животных после внутрикостного введения костного цемента.
6. Изучить особенности репаративной регенерации кости у крыс при внутрикостном введении костного цемента и после применения антиоксидантов.
7. Исследовать лабораторные показатели крови крыс после внутрикостного введения костного цемента и антиоксидантов.
8. Исследовать особенности динамики структурных изменений внутренних органов (сердца, легких, почек, печени) крыс после внутрикостного введения костного цемента и при применении антиоксидантов.

Научная новизна

Впервые в работе проанализирована структура осложнений и особенности их манифестации у пациентов с цементным эндопротезированием тазобедренного и коленного суставов в зависимости от вида остеоартроза, возраста пациента, сопутствующей патологии, что позволило в эксперименте разработать соответствующие модели, способы медикаментозного лечения, снижающие негативные местные и внутриорганные осложнения.

Впервые показано, что минеральная плотность костной ткани (по Т-критерию) пациентов до и после операции снижена в ближайшем послеоперационном периоде (до 10 суток) как на оперированной конечности, так и на контралатеральной.

Впервые показано, что внутрикостное применение костного цемента в эксперименте приводит к некоторому деструктивному повреждению костной ткани и поражению внутренних органов (легких, сердца, печени, почек), возникающим в определенной временной последовательности.

Впервые установлено, что при использовании производного янтарной кислоты (Мексидола) у крыс в условиях применения костного цемента, происходит активация процессов пролиферации клеток остеобластического ряда и новообразование сосудов.

Впервые показано, что при применении синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта (Тиофана-М) его защитные свойства проявляются в местной противовоспалительной реакции, стимуляции апоптоза хрящевых клеток, активации процессов новообразования кости.

Впервые показано, что использование препаратов Мексидол и Тиофан-М при внутрикостном введении костного цемента улучшает морфофункциональные и клинические показатели во внутренних органах (сердце, легких, почках, печени).

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты исследования позволяют изучить проблему возникновения осложнений при цементном эндопротезировании. Изучение комплексной реакции органов и систем организма позволяет патогенетически обосновать методы профилактики и коррекции возникающих осложнений. Полученные результаты исследования позволяют оценить соматический статус пациента и его толерантность к оперативному лечению в период предоперационного планирования. Исследование комплексного ответа и адаптационных реакций организма при использовании костного цемента выявило

наиболее вероятные периоды возникновения осложнений, их продолжительность и сроки, когда необходима медикаментозная поддержка. Препараты антиоксиданты могут быть использованы для профилактики и лечения осложнений, возникающих при цементном эндопротезировании суставов.

Методология и методы диссертационного исследования

На первом этапе работы для выявления особенностей соматических осложнений, возникающих после цементного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов, выполнен ретроспективный анализ историй болезни пациентов. Исследование минеральной плотности костной ткани пациентов проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) с помощью стандартных (автоматических) программ. На втором этапе с целью изучения структурных изменений, возникающих в кости и внутренних органах после введения костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов, применен экспериментальный метод. Структурные изменения органов исследовали с помощью гистологического, морфометрического и иммуногистохимического методов. Изучение динамики лабораторных показателей проводили с помощью лабораторного метода. На третьем этапе проводили статистическую обработку данных на персональном компьютере при помощи программы Microsoft Excel. Для оценки межгрупповых различий средних величин при нормальном распределении применяли t-критерий Стьюдента и считали их достоверными при $p < 0,05$ и $p < 0,001$.

Положения, выносимые на защиту

1. При цементном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов развиваются местные и общие осложнения во внутренних органах (сердце, легких, почках, печени) неспецифического характера, снижаются процессы репаративной регенерации и плотность костной ткани. Введение в схему лечения антиоксидантов (Мексидола, Тиофана-М) существенно снижает

негативные эффекты костного цемента и сокращает время пребывания пациентов в стационаре.

2. При использовании антиоксидантов после внутрикостного введения костного цемента у крыс в костной ткани увеличиваются процессы новообразования сосудов, остеобластов и репаративной регенерации.

3. Включение в схему лечения антиоксидантов при внутрикостном введении костного цемента у крыс сопровождается снижением некротических и апоптотических поражений внутренних органов и усилением в них репаративной регенерации.

Степень достоверности

Достоверность и обоснованность результатов исследования обеспечена достаточным объемом клинических данных (3 914 случаев) и экспериментальных животных (144 особи), корректным подбором объектов исследования, адекватностью поставленных задач, применением современных методов обработки данных, обсуждением результатов и аргументированных выводов исследования на научных конференциях и в рецензируемых публикациях.

Апробация работы

Основные положения работы доложены и обсуждены на Всероссийской научной конференции «Регенеративная биология и медицина» (Москва, 2011), на научно-практической конференции патологоанатомов Южного Урала и других регионов России и СНГ «Актуальные проблемы патологической анатомии» (Челябинск 2013), на 4-м Всероссийском съезде Российского общества патологоанатомов с международным участием (Белгород, 2013), на Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов. Молекулярно-клеточные и медико-экологические проблемы компенсации и приспособления» (Новосибирск, 2015), на 6-й конференции с Международным участием «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии» (Москва, 2015), на Всероссийской научно-

практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы патологической анатомии» (Новосибирск, 2015), на 9-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Цивьяновские чтения» (Новосибирск, 2016; 2017), на 12-й Международной конференции, посвященной 25-летию Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии, (Новосибирск, 2016), на объединенной Всероссийской научно-образовательной конференции, посвященной памяти профессора А. Н. Горячева, и 7-й научно-образовательной конференции травматологов и ортопедов ФМБА России «Научные достижения и современные технологии в российской травматологии и ортопедии» (Омск, 2017), на 4-м съезде травматологов-ортопедов Сибирского федерального округа «Научные достижения и современные технологии в российской травматологии и ортопедии» (Омск, 2017), on International Conference «Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications» (Томск, 2017), на 4-м Всероссийском съезде травматологов-ортопедов России (Санкт-Петербург, 2018).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании проблемных комиссий «Морфологические основы компенсаторно-приспособительных реакций» и «Актуальные проблемы хирургических методов лечения заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2020).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Изучение закономерностей развития нормальных и патологических процессов в организме при действии факторов экзо- и эндогенной природы: межклеточные и межсистемные взаимодействия при остром и хроническом воспалении, репаративной регенерации, онкогенезе, фиброзировании, дисплазии соединительной ткани; возможности диагностики, профилактики, лечения», номер государственной регистрации 121061500014-3.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лекционные курсы кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии им. проф. М. Я. Субботина, кафедры травматологии и ортопедии, кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и в курс лекций для ординаторов ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, в том числе 2 патента на изобретение и 11 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 401 странице машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 298 источниками, из которых 115 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 12 таблиц и 236 рисунков.

Личный вклад автора

Все исследования выполнены и проанализированы лично автором.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Развитие транспорта, гиподинамия населения, нарушения питания, плохая экология и многие другие «достижения» человечества [10, 84, 156] стали причинами возникновения травм и заболеваний крупных суставов и других болезней [93, 162, 119, 199]. Болезненные, тугоподвижные суставы не только мешают выполнять самые простые повседневные движения, но и значительно нарушают ритм нормальной жизни [134, 149, 158, 161, 250]. Заболевания и травмы костно-мышечной системы являются основной причиной инвалидности населения в мире [148, 166, 180]. В России временные потери трудоспособности у лиц с заболеваниями опорно-двигательного аппарата занимают второе место по количеству дней и третье – по числу случаев среди всех классов болезней. Столь же значителен и рост первичного выхода на инвалидность [146, 147, 150, 155].

Консервативное лечение дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов, которое получает основная масса больных, оправдано, на начальной стадии [85, 92, 128, 137]. При запущенных формах дегенеративных заболеваний основным методом реабилитации больных стало эндопротезирование суставов [69, 144, 160]. Это не означает отказ от консервативной терапии, но переводит пациента на новый, более сложный уровень лечения [89, 167, 182, 190]. Пациент продолжает лечение с имеющимся «набором» коморбидной патологии и в состоянии после агрессивного воздействия хирургического вмешательства [47, 72, 74, 80]. Эндопротезирование ТБС и КС являются основными, патогенетически обоснованными методами, направленными на восстановление статико-динамической функции сустава [45, 57, 71, 121]. Восстановление функции коленного и тазобедренного сустава улучшает качество жизни больных, позволяет вернуться к самостоятельному передвижению, самообслуживанию, а в ряде случаев – и к труду и спорту. Применение высокотехнологичного метода лечения будет эффективным лишь при надлежащей организации предоперационного обследования и подготовки больных к хирургическому вмешательству [69, 99, 121, 124], проведении операции опытными специалистами

с учетом особенностей пациентов и выполнении комплекса реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде [35, 57, 61, 103] как на стационарном, так и на амбулаторно-поликлиническом этапах с дальнейшим динамическим диспансерным наблюдением [104, 106, 115, 146].

Давно существует бесцементное и цементное эндопротезирование [161, 170, 201, 204]. У каждого вида эндопротезирования имеются свои преимущества и недостатки. Бесцементное эндопротезирование имеет свои преимущества в простоте установки эндопротеза, но применение метилметакрилата в качестве костного цемента позволило достичь большей стабильности имплантата. Причиной этого стало увеличение поверхности соприкосновения частей эндопротеза и кости [151, 172, 179, 219]. До сегодняшнего дня полиметилметакрилат, частично изменённый в своём составе (добавление антибиотиков, изменение вязкости), с изменённой техникой изготовления (добавление мономеров и вакуумный замес) и аппликации (промывание костного ложа под давлением, аппликация цемента под давлением, ретроградное введение цемента) применяется с бесспорным успехом [125, 137, 148, 149]. Бесцементное протезирование было на время вытеснено имплантатами с цементной фиксацией. Только позднее вновь возник интерес к имплантатам с бесцементной фиксацией [75, 104, 109]. Причиной стала потенциально более высокая долговечность бесцементного имплантата, а также простота ревизионного вмешательства.

Цементное эндопротезирование чаще используется у пациентов с проблемной структурой костной ткани, вызванной остеопорозом, асептическим некрозом и другими сопутствующими заболеваниями [2, 18, 55, 77, 78]. Костный цемент заполняет пространство между эндопротезом и костью и формирует эластичную зону, которая работает не только как амортизатор, поглощающий удары, но и равномерно распределяет нагрузку по всей кости, окружающей эндопротез. Равномерное распределение нагрузки от эндопротеза к кости особенно важно для ножки эндопротеза тазобедренного сустава, которая, как правило, имеет неидеальную адаптацию своей формы к форме канала бедренной кости, что приводит к появлению зон повышенной и сниженной нагрузки

(неравномерное распределение сил) [10, 11, 68]. Полиметилметакрилат прекрасно уживается с тканями человека – тканевая совместимость. Но у метилметакрилата (ММА) имеются и негативные проявления воздействия на человеческий организм. При воздействии высоких концентраций последнего возможны острые отравления с раздражением глаз, верхних дыхательных путей, тошнотой, рвотой, головной болью и головокружением. В тяжелых случаях может быть потеря сознания. Попадание ММА на кожу вызывает ожог. При длительном воздействии повышенных концентраций метилметакрилата возможна хроническая интоксикация с ведущими нарушениями нервной системы [122, 143, 234, 235, 252].

В больших концентрациях ММА обладает выраженным общетоксическим и раздражающим действием. Хроническая интоксикация ММА проявляется изменениями нервной и сердечно-сосудистой систем [70, 73, 178, 262]. В зависимости от их выраженности выделяют две стадии интоксикации. Начальная стадия наряду с наличием нейроциркуляторной дистонии и вегетативного полиневрита характеризуется развитием астеноневротического синдрома и функциональными сдвигами со стороны сердечно-сосудистой системы с активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы [100, 122, 132, 147]. При выраженной стадии хронической интоксикации ММА возникает астеноорганический синдром, иногда с токсической энцефалопатией [168, 240, 277]. Развивается дистрофия миокарда с синдромом гиподинамии сердца, а также нарушение функции печени, склонность к анемии и лейкопении с лимфопенией и моноцитозом [163, 181, 239, 294]. Результаты исследования токсичности промышленно выпускаемых костных цементов на культурах клеток также весьма противоречивы. S. Stea с соавторами (1997) методом высокоскоростной жидкой хроматографии показали, что современные цементы обладают низкой токсичностью. С другой стороны, О. Е. Dahl с соавторами (1994) продемонстрировали высокую цитотоксичность мономера метилметакрилата в культурах моноцитов, гранулоцитов и эндотелиальных клеток. F. M. Vale с соавторами (1997) в культурах фибробластов человека нашли, что мономер метилметакрилата снижает их жизнеспособность и способствует статистически

достоверному повышению высвобождения липопероксида [87, 118, 117, 140]. Они считают, что липопероксид, а возможно и другие свободные радикалы, служат медиаторами цитотоксического эффекта, и усматривают здесь одну из причин асептического расшатывания эндопротезов [8, 22, 42].

Цементное эндопротезирование чаще применяют у пациентов с проблемной структурой кости [13, 30, 77, 97] вызванной травмой, дегенеративно-дистрофическими заболеваниями и сопутствующей коморбидностью [116, 145, 187, 229]. Соответственно, можно предположить, что частота возникновения общих, соматических осложнений у этих пациентов будет выше. Поэтому, не прекращается поиск более безопасных лечебных методик, создания новых марок цемента или предложение других фиксаторов эндопротеза [177, 222, 244, 282]. Однако, со статистической частотой 3–15 %, хирурги фиксируют возникновение в интра- и раннем послеоперационном периоде общих осложнений. Соматические осложнения при использовании костного цемента составляют незначительный процент от общего числа осложнений, возникающих после цементного эндопротезирования крупных суставов [11, 65, 171, 196]. Большинство хирургов с этими осложнениями сталкиваются либо интраоперационно, либо в ближайшие трое суток. По данным литературных источников в указанное время обращает на себя основное внимание синдром имплантации костного цемента (СИКЦ). Можно также встретить определение этого синдрома как «сердечно-сосудистый коллапс в ответ на введение метилметакрилатного цемента во время операции артропластики» [31, 119, 178, 169]. Клинически синдром проявляется гипотензией, гипоксемией, сердечными аритмиями, остановкой сердца. Выделяют факторы риска возникновения СИКЦ:

- пожилые пациенты;
- пациенты со сниженным резервом миокарда;
- дегидратированные пациенты: этот вариант наиболее типичный – относительная гиповолемия у пациента с регионарной блокадой;
- невысокая хирургическая техника.

Дифференциальный диагноз приходится проводить со многими неотложными состояниями. Но наиболее часто – это массивная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), инфаркт миокарда или сердечная недостаточность, отек легких, анафилактический шок [31, 47, 57, 257]. Развитие синдрома имплантации костного цемента пытались объяснить несколькими обстоятельствами: экзотермической реакцией, в результате которой происходит дилатация сосудов, открывающая доступ в сосудистое русло компонента цемента [58, 59, 61, 74]. Оставшийся несвязанным мономер метилметакрилата может вызывать вазодилатацию, высвобождение тканевого тромбопластина провоцирует агрегацию тромбоцитов, образование микротромбов в легких и угнетение кровообращения. Система гемостаза во время операций по эндопротезированию крупных суставов и развития синдрома имплантации костного цемента подвержена сложным воздействиям, которые приводят к нарушениям микроциркуляции, тромбозам и коагулопатическим кровотечениям [31, 58, 61, 119]. Имеющиеся литературные данные не позволяют сформировать достаточно адекватное представление о характере и патогенетической значимости нарушений гемостаза при развитии синдрома имплантации костного цемента (СИКЦ). Патогенетическая основа ранних и отдаленных нарушений формируется во время оперативного вмешательства, но их интраоперационная диагностика и коррекция остаются на стадии клинкоэкспериментальных разработок, требуя более глубоких знаний катаболического процесса [59, 178, 224, 208]. Отсутствие представления о патогенезе этих нарушений препятствует разработке адекватных способов их ранней диагностики и коррекции, что является одной из основных причин развития серьезных периоперационных осложнений [153, 165, 170, 213]. Чтобы повлиять на известные механизмы патогенеза СИКЦ, используют различные методики профилактики его возникновения: непосредственно перед введением цемента увеличивают FiO_2 ; поддерживают нормоволемию, основываясь на данных мониторинга центрального венозного давления (ЦВД); создают контрапертуру в дистальной части бедренной кости, чтобы снизить давление в полости кости; промывают канал бедренной кости под большим

давлением, чтобы удалить твердые частицы [137, 148]. Используют методику управляемой гипотонии, которая позволяет уменьшить интраоперационную кровопотерю. В ряде исследований показано преимущество регионарной анестезии (спинномозговой и эпидуральной) перед общей [19, 91, 95, 122, 256].

Клинический случай №1

При выполнении высокотехнологичной операции (эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава) встречается осложнение со стороны легких – острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) [4, 37, 79, 263]. Обычно он проявляется в первые трое суток после операции. У больных появляются одышка, которая быстро нарастает, диффузный цианоз. В акте дыхания участвуют вспомогательные мышцы. В легких выслушивают распространенные мелкопузырчатые влажные хрипы. На рентгенограммах выявляют двусторонние легочные инфильтраты, причем величина и интенсивность их со временем возрастают [88, 94, 225]. В основе развития ОРДС лежит повреждение эпителиального и эндотелиального барьеров легких, острый воспалительный процесс и отек легких, которые приводят к развитию острой дыхательной недостаточности (ОДН) [4, 79, 88, 225]. Одной из причин развития ОДН при эндопротезировании является попадание в венозную систему мономера метилметакрилата [94, 133, 225, 232]. При эндопротезировании возможностью попадания метилметакрилата, жировых клеток, воздуха в венозную систему, множество авторов считают повышение внутрикостного давления [37, 94, 241]. Наличие метилметакрилата в кровеносном русле вызывает резкое повышение давления в легочной артерии, а иногда и в правом желудочке [31, 124, 178, 246]. Мономер метилметакрилата в венозном русле вызывает вазодилатацию, дегрануляцию тучных клеток с высвобождением гистамина и серотонина и других биологически активных веществ. Это может приводить к бронхоспазму, гипотонии [31, 37, 94]. Разрушение клеточных мембран может активировать факторы свертывания [4, 94, 225, 246]. Фрагменты поврежденных клеток переносятся в легкие, где оседая, нарушают процесс микроциркуляции [37, 94, 225].

В основе ОРДС лежит воспалительный процесс, что кардинальным способом отличает его от кардиогенного (гидростатического) отека легких [4, 79, 241]. В воспалительном ответе участвуют гуморальные и клеточные элементы [79, 94, 225]. Гуморальное звено включает в себя повышение продукции и активацию различных систем, таких как системы комплемента и коагуляции, кининов, цитокинов, активных продуктов кислорода, нейропептидов, вазоактивных пептидов, простагландинов, оксидов азота, тромбоцитарных факторов и др. [37, 79, 94, 246]. Клеточное звено воспалительного процесса при ОРДС состоит из процессов адгезии, хемотаксиса и активации нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов.

Синонимом респираторного дистресс синдрома взрослых (ОРДС) явился термин «некардиогенный отек легких», который подчеркивал, что причиной отека легких в условиях нормального давления наполнения левого желудочка является повышение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны для жидкости и белка [4, 94, 225, 263]. Другими синонимами ОРДС, которые в настоящее время сохраняют лишь историческое значение, являются термины «мокрое легкое», «тяжелое легкое», «шоковое легкое» [241, 246]. В 1992 г. состоялось заседание Американско-Европейской согласительной конференции (АЕСК) по острому респираторному дистресс-синдрому (acute respiratory distress syndrome), где было предложено новое название заболевания: ОРДС вместо РДСВ, т. е. слово «взрослых» в названии было заменено словом «острый». Согласно АЕСК ОРДС определяется как воспалительный синдром, связанный с повышением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны и ассоциированный с комплексом клинических, рентгенологических и физиологических нарушений, которые не могут быть объяснены наличием левопредсердной или легочной капиллярной гипертензией (но могут с ней сосуществовать) [4, 119, 235]. Выделяют множество факторов риска: не прямое повреждение легких токсичными газами или химическими соединениями, аспирация желудочного содержимого, тяжелый сепсис, тяжелая неторакальная травма, множественные переломы длинных трубчатых костей, диффузная легочная инфекция, гиповолемический шок,

массивная гемотрансфузия [31, 79, 82, 237]. Развитие респираторного дистресс-синдрома проходит несколько стадий, отражающих патологические изменения в легких и типичную картину остро нарастающей дыхательной недостаточности [4, 79, 94, 246].

I (стадия повреждения) – первые 6 часов со времени воздействия стрессового фактора. Жалобы, как правило, отсутствуют, клинико-рентгенологические изменения не определяются.

II (стадия мнимого благополучия) – от 6 до 12 часов со времени воздействия стрессового фактора. Развиваются нарастающая одышка, цианоз, тахикардия, тахипноэ (учащение дыхания более 20 в мин.), беспокойство пациента, кашель с пенистой мокротой и прожилками крови. Одышка и цианоз не купируются кислородными ингаляциями, содержание кислорода в крови неуклонно падает. Аускультативно в легких – хрипы, крепитация; рентгенологические признаки соответствуют диффузному интерстициальному отеку.

III (стадия дыхательной недостаточности) – спустя 12–24 часа после воздействия стрессового фактора. Клокочущее дыхание с выделением пенистой розовой мокроты, нарастающая гипоксемия и гиперкапния, поверхностное дыхание, увеличение центрального венозного и снижение артериального давления. По всей поверхности легких выслушиваются влажные, множественные хрипы различного калибра. На рентгенограммах определяется слияние очаговых теней. В этой стадии происходит образование гиалиновых мембран, заполнение альвеол фибрином, экссудатом, распадающимися кровяными тельцами, поражение эндотелия капилляров с образованием кровоизлияний и микроателектазов.

IV (терминальная стадия) – гипоксемия и гиперкапния не устраняются предельно большими объемами интенсивной терапии и ИВЛ, развивается метаболический ацидоз. Ложноположительная рентгенологическая динамика (появление очагов просветлений) [4, 225, 246].

Респираторный дистресс-синдром является критическим состоянием и требует экстренной оценки состояния пациента [31, 79, 94, 246]. Ранними объективными проявлениями РДСВ служат нарастающие одышка, тахикардия и цианоз. Аускультативная картина легких изменяется соответственно стадиям респираторного дистресс-синдрома: от жесткого «амфорического» дыхания к kloкочущим влажным хрипам и симптому «молчащего» легкого. Характерным показателем газового состава крови при ОРДС является PaO_2 ниже 50 мм рт. ст. (гипоксемия), нарастание гиперкапнии. У пациентов с ОРДС выраженная дыхательная недостаточность и гипоксемия сохраняются даже при ингаляциях высококонцентрированной кислородной смеси [37, 79, 237, 289].

Биохимические показатели венозной крови характеризуются гипоальбуминемией, повышением свертывающих факторов, нарастанием трансаминаз и билирубина [79, 91, 225]. На ранних этапах ОРДС присутствует гипокапния ($PaCO_2 > 45$ мм рт. ст.) и респираторный алкалоз ($pH > 7,45$), которые связаны с высокой минутной вентиляцией. При прогрессировании заболевания наблюдаются повышение альвеолярного мертвого пространства, высокая продукция CO_2 и развитие усталости дыхательных мышц, в результате происходит нарастание $PaCO_2$ и алкалоз сменяется ацидозом. Общий анализ крови: лейкоцитоз или лейкопения, анемия, тромбоцитопения, отражающая системную воспалительную реакцию или повреждение эндотелия.

Возможно выявление недостаточности функции печени (цитолитиз, холестаза) или почек (повышение креатинина, мочевины). Это связано с тем, что ОРДС часто является проявлением полиорганной недостаточности.

В первые дни заболевания характерной находкой у больных ОРДС является высокое содержание нейтрофилов – более 60 % (в норме менее 5 %), которое по мере обратного развития заболевания уступает место альвеолярным макрофагам [79, 91, 142, 246]. При обзорной рентгенографии легких на периферии выявляются диффузные множественные тени (симптом «снежной бури»), снижение прозрачности легочной ткани, плевральный выпот обычно отсутствует.

Респираторный дистресс-синдром следует отличать от кардиогенного отека легких, пневмонии, тромбоэмболии легочной артерии [31, 79, 144, 200].

С целью профилактики стараются исключить факторы риска в предоперационном периоде, но вносить какую-либо коррекцию интраоперационно практически невозможно. При развитии клинической картины и ОПЛ приступают к терапии [79, 94, 142, 246]. Предлагаются различные методики. Маневры рекрутирования – приемы, направленные на максимальное расправление коллабированных альвеол. Суть маневров рекрутирования заключается в создании высокого положительного давления в дыхательных путях в течение 30–120 с. Такая длительность необходима по двум причинам: 1) некоторые альвеолы для полного раскрытия требуют достаточно длительного времени; 2) для создания монослоя сурфактанта в заново раскрытых альвеолах также необходимо определенное время. В дальнейшем, для предотвращения дерекрутирования (спадения) альвеол, достаточно поддержания более низкого транспульмонального давления, т. е. давление закрытия меньше, чем давление открытия, и уровень необходимый для поддержания альвеол в «открытом» состоянии, гораздо меньше, чем уровень давления во время рекрутирования. Основными методами рекрутирования являются: 1) постоянная инфляция легких для достижения давления в дыхательных путях 30–45 см вод. ст. в течение 1 мин; 2) инфильтрация 30–45 см вод. ст. в течение 30–60 мин, возможно с добавлением поддержки давлением (PS) до 20 см вод. ст.; 3) добавление периодических раздуваний легких – «вздохов» (sighs) с объемами, достаточными для повышения давления в дыхательных путях до 30–45 см вод. ст., 1–2 раза в 1 мин [79, 120, 201, 231].

Неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), т. е. вентиляционное пособие без постановки искусственных дыхательных путей (интубационная или трахеостомическая трубка), является относительно новым направлением респираторной поддержки [79, 94, 246, 255]. В отличие от традиционной респираторной поддержки НВЛ позволяет избежать развития многих инфекционных и механических осложнений, в то же время, обеспечивая эффективное восстановление газообмена и достижение разгрузки дыхательной

мускулатуры у больных с ОДН. Улучшение оксигенации у больного с ОРДС может быть достигнуто за счет прональной позиции (prone positioning), т. е. придание больному положения лежа на животе. Данный прием приводит к улучшению оксигенации примерно у 65 % больных с ОРДС. Ингаляционный оксид азота (iNO) является селективным вазодилататором, так как вызывает вазодилатацию только в хорошо вентилируемых отделах легких, приводя к уменьшению шунтового кровотока и улучшению оксигенации. Препараты сурфактанта являются основой терапии респираторного дистресс-синдрома новорожденных (состояние, обусловленное дефицитом сурфактанта), поэтому предпринимались многократные попытки использования препаратов сурфактанта и у больных с ОРДС [4, 79, 237, 272]. Существуют веские доказательства роли свободных радикалов в патогенезе ОПЛ/ОРДС: доказано их повреждающее действие на протеины клеток и матрикса, липиды и нуклеиновые кислоты [31, 94, 120, 237]. Системы антиоксидантной защиты у больных с ОРДС истощены так, концентрация и активность компонентов антиоксидантной защиты – глутатиона – значительно снижена. Назначение предшественников глутатиона – N-ацетилцистеина и процистеина – усиливает синтез эндогенного глутатиона.

Клинический случай № 2

Нарушение функции почек и печени

Особую группу пациентов представляют больные с острыми нарушениями функции почек. Острая почечная недостаточность (ОПН) – быстрое снижение функции почек – проявляется накоплением в крови токсичных веществ и тяжелыми расстройствами водного и солевого балансов. Синдром иногда называют острым почечным повреждением [8, 15, 111, 261]. Название характеризует патогенез – повреждение почечной ткани [143, 167, 264, 275]. Оно может быть следствием воздействия токсинов и ядов, травмы или снижения кровотока. В зависимости от механизма повреждения выделяют четыре группы ОПН: преренальная (гемодинамическая), ренальная (паренхиматозная), постренальная (обструктивная), аренальная [17, 89, 111, 115]. Преренальная форма возникает, когда орган здоров, но происходят такие системные нарушения

в организме, при которых почечная ткань не может обеспечить необходимого функционирования. Обычно это резкое снижение кровообращения: уменьшение объема циркулирующей крови; снижение сердечного выброса; системный спазм сосудов; нарушения кровотока в почечной ткани [8, 15, 54].

Уменьшение объема крови происходит при любой большой кровопотере, чаще всего при травмах и операциях, обезвоживания из-за диареи или рвоты, увеличения мочевыделения, ожогов, повышенного потоотделения и перитонита. Если при уменьшении количества крови происходит снижение артериального давления до 70–80 мм рт. ст., то нарушается общая гемодинамика [8, 118, 127, 264].

Снижение сердечного выброса – состояние, при котором миокард перекачивает меньший объем крови вследствие отсутствия способности к необходимому сокращению [15, 89, 111, 261]. Все органы организма страдают от нехватки кислорода и питательных веществ. Особенно резко дефицит сказывается на тканях, которым всегда необходимо поступление питательных веществ. Почечная паренхима относится к таким тканям [261, 263, 266]. Снижение выброса происходит при инфаркте миокарда, миокардитах, сердечной недостаточности.

Системный спазм сосудов или генерализованная вазоконстрикция является следствием анафилактического шока или сепсиса. Некоторые антигипертензивные и рентгенконтрастные вещества могут оказывать подобное действие.

При ренальной острой почечной недостаточности патология находится в почке [8, 15, 54]. Два механизма могут стать причиной сбоя в работе органа – воспалительные заболевания и гибель почечной паренхимы. На долю воспалительных заболеваний, приводящих к острой почечной недостаточности, приходится только четверть всех случаев. К данным болезням относится быстро прогрессирующий гломерулонефрит, острый гломерулонефрит, острый интерстициальный нефрит и пиелонефрит [15, 270, 271]. Среди пациентов ортопедических клиник часто можно встретить больных с миеломной болезнью,

поражением почек при васкулитах (синдром Гудпасчера, ANCA – ассоциированный васкулит).

Гибель почечной паренхимы или некроз появляется при воздействии на почку некоторых веществ (токсическая нефропатия): лекарства, токсины, соли тяжелых металлов.

Постренальная острая почечная недостаточность – этот вид чаще всего развивается, когда происходит нарушение мочеоттока. Причинами могут являться анатомическое сужение мочеточника, нахождение в нем камней, опухоль предстательной железы, мочевого пузыря и матки [8, 111, 194, 290]. Скопившаяся моча в почке сдавливает почечную паренхиму, вызывая ее гибель. Аренальная острая почечная недостаточность появляется при отсутствии почки, в случаях, когда необходимо удаление.

Острая почечная недостаточность имеет четыре стадии:

- 1) гибель почечной ткани из-за какой-либо причины;
- 2) уменьшение объема выделяемой мочи до 0,5 л в сутки (олигурия) или вплоть до 50 мл в сутки (анурия);
- 3) нормализация диуреза в 2 этапа: фаза начального диуреза (более 0,5 л) и фаза полиурии (2–3 л мочи в сутки);
- 4) выздоровление. Начинается с исчезновения азотемии.

Есть неолигурический вариант, когда при нормальном диурезе изменяются показатели крови в биохимическом анализе [8, 15, 17, 167].

Факторами риска возникновения данной группы соматических осложнений являются: наличие сопутствующей патологии почек, сахарный диабет и ряд системных заболеваний; пожилой возраст; повышенное артериальное давление; болезни сосудов; сердечная недостаточность; хронические инфекции с септическими осложнениями; лейкозы; исследования с рентген-контрастными препаратами; олигурия или анурия [102, 154, 167].

Клиническая симптоматика неспецифична и не всегда наталкивает на мысль о возможных проблемах с почками. Признаки острой почечной недостаточности являются проявлением нарушения водного баланса [8, 15, 155]. Нарастание

интоксикации азотистыми шлаками характеризуется общей слабостью, тошнотой и рвотой, анорексией, головной болью. Для уточнения диагноза необходимо проведение лабораторных исследований [50, 51, 102]. Общий анализ крови кроме снижения уровня гемоглобина и повышения СОЭ других изменений не покажет. Гемоглобин снизится только в случае кровопотери. В общем анализе мочи выявляются эритроциты, белки и цилиндры, снижается ее общая плотность, что говорит о препятствии в фильтрационной способности почек. Биохимический анализ крови покажет нарастание азотемии и солевой дисбаланс: увеличение уровня калия, снижение натрия и кальция [25, 39, 50, 51]. Помимо лабораторных методов необходимо провести инструментальные диагностические исследования.

За последние несколько десятилетий использовались более 35 различных определений для диагностики острого повреждения почек (ОПП) [1, 15, 25]. Многие из этих определений были сложными, однако для наиболее часто используемых учитывались диурез и/или уровень креатинина сыворотки. Чаще всего в клинической практике для диагностики ОПП применялись такие показатели, как повышение уровня креатинина в сыворотке, по крайней мере, на 44,2 мкмоль/л (0,5 мг/дл), уменьшение клиренса креатинина не менее чем на 50 % или же необходимость в заместительной почечной терапии (ЗПТ). В мае 2002 года была разработана консенсусная классификация RIFLE (Risk – риск, Injury – повреждение, Failure – недостаточность, Loss of kidney function – утрата почечной функции, End-stage kidney disease – терминальная стадия болезни почек). Классификация RIFLE основана на уровне креатинина в сыворотке и диурезе (таблица 1) [69, 76, 111, 139]. В ней существуют три класса тяжести ОПП (риск, повреждение и недостаточность), в зависимости от уровня креатинина в сыворотке и диуреза, и два класса исходов (утрата почечной функции и терминальная стадия болезни почек). При классификации состояния пациента учитывается наихудший показатель [8, 15, 115]. То есть, если пациент относится к категории «риск» по диурезу и к категории «повреждение» по уровню креатинина в сыворотке, для определения степени тяжести ОПП используется более тяжелый класс – «повреждение».

Таблица 1 – Классификация RIFLE

Класс	СКФ	Диурез
Риск	$\uparrow$ уровня креатинина $\times 1,5$ или $\downarrow$ СКФ $> 25 \%$	$< 0,5$ мл/кг/ч $\times 6$ ч
Повреждение	$\uparrow$ уровня креатинина $\times 2$ или $\downarrow$ СКФ $> 50 \%$	$< 0,5$ мл/кг/ч $\times 12$ ч
Недостаточность	$\uparrow$ уровня креатинина $\times 3$ или $\downarrow$ СКФ $> 75 \%$, если исходный уровень креатинина $\geq 353,6$ мкмоль/л (≥ 4 мг/дл) – $\uparrow$ уровня креатинина на $> 44,2$ мкмоль/L ($\geq 0,5$ мг/дл)	$< 0,3$ мл/кг/ч $\times 24$ ч или анурия $\times 12$ ч
Утрата почечной функции	полная утрата функции почек > 4 недель	—
Терминальная стадия болезни почек	полная утрата функции почек > 3 месяцев	—

Также при диагностике ОПП важны временные характеристики изменений уровня креатинина в сыворотке и диуреза – ухудшение функции почек должно быть внезапным (1–7 дней) и стойким (сохраняться > 24 ч). Данную классификацию легко применять, когда известен исходный уровень креатинина в сыворотке, что применимо для пациентов, подготовленных к операции.

В сентябре 2005 г. была предложена классификация AKIN (таблица 2). Она представляет новую версию классификации RIFLE с определенными модификациями. Так диагностику ОПП разрешается проводить после достижения адекватного уровня гидратации и после исключения обструкции мочевыводящих путей. В классификации AKIN используется только уровень креатинина сыворотки и не применяется такой показатель, как СКФ.

Таблица 2 – Классификация AKIN

Стадии	Креатинин сыворотки	Диурез
1	$\uparrow$ уровня креатинина на $\geq 26,5$ мкмоль/л ($\geq 0,3$ мг/дл) или $\uparrow$ уровня креатинина на $\geq 150 \%$ до 200% (в 1,5-2 раза)	$< 0,5$ мл/кг/ч (> 6 ч)

Продолжение таблицы 2

Стадии	Креатинин сыворотки	Диурез
2	↑ уровня креатинина на > 200 % до 300 % (> 2 до 3 раз)	< 0,5 мл/кг/ч (> 12 ч)
3	↑ уровня креатинина > 300 % (> 3 раз), или если исходный уровень креатинина $\geq 353,6$ мкмоль/л (≥ 4 мг/дл) ↑ уровня креатинина на > 44,2 мкмоль/л ($\geq 0,5$ мг/дл)	< 0,3 мл/кг/ч (24 ч) или анурия (12 ч)

Обе классификации широко применяются в научной и практической работе. Рабочая группа *Kidney Disease Improving Global Outcomes* объединила классификации RIFLE и AKIN с целью получить единую классификацию ОПП, пригодную для клинической практики, научных исследований и системы здравоохранения. Было дано определение: ОПП – это повышение уровня креатинина сыворотки на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч; или повышение уровня креатинина сыворотки в $\geq 1,5$ раза по сравнению с исходным, что произошло или предположительно произошло в течение предшествующих 7 дней, или диурез < 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч [15, 54, 94].

Отдельно необходимо выделить группу пациентов с наличием хронической почечной недостаточности. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) ежегодно выявляется у 500 000 человек [143, 154, 166, 174]. Некоторые исследователи прогрессивный рост частоты хронической почечной недостаточности во всем мире расценивают как пандемию. В большинстве случаев таким пациентам проводится иммуносупрессивная терапия, которая обуславливает у 20–25 %, а по некоторым данным и у 40 % реципиентов, развитие тяжелого асептического некроза, поражающего чаще всего головку бедренной кости. Артроскопическое исследование тазобедренного сустава у пациентов этой группы выявляет, помимо асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК), износ суставного хряща вертлужной впадины, разволокнение свободного переднего края суставной губы, реактивный синовит [155, 166, 183, 206]. Попытки устранить болевой синдром и задержать патологический процесс с помощью центральной декомпрессии головки и

костной аутопластики или остеотомии бедренной кости к успеху не приводят [111, 143, 183]. Консервативная терапия болевого синдрома также ограничена и имеет полное противопоказание для применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Следует подчеркнуть также, что нарастание ХПН при недостаточной функции почки сопровождается снижением плотности костей, развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии, при этом характерны выраженные остеопатии на фоне патологических сдвигов в содержании кальция, фосфора, оксипролина [111, 155, 195, 239]. При нарушении функции почки возникают тяжелые и многосторонние изменения минерального обмена, которые приводят к нарушению цикла ремоделирования кости и к развитию костной патологии, получившей название «уремическая остеодистрофия», «гемодиализная артропатия» [8, 15, 89, 115]. Таким образом, у пациентов с патологией почек, в силу присущих им особенностей, цементное эндопротезирование сопряжено с повышенным риском общих и местных осложнений и запуском порочного круга – если не выполнять хирургическое лечение, то значительно снижается жизненная активность. С другой стороны в значительной степени увеличивается риск возникновения острой или обострение хронической почечной недостаточности. В литературе практически отсутствует описание морфологических изменений почечной ткани при применении костного цемента [159, 163, 167, 296]. Соответственно не встречается патогенетически обоснованных методик профилактики нарушений функции почек [89, 139, 155].

Клинический случай №3

Развитие периоперационной острой печеночной недостаточности (ОПечН) является одной из актуальных проблем [114, 185, 188, 198]. Нарушения функции печени встречаются и при проведении цементного эндопротезирования крупных суставов [144, 152, 203, 226]. Гепатотоксическое свойство метилметакрилата определено изначально его химической формулой и фармакокинетикой. Но, при этом, встречается лишь единичное описание таких клинических случаев [114, 129].

Острая печеночная недостаточность – грозное осложнение, быстро развивающееся (менее, чем за 26 недель) нарушение функции печени, проявляющееся выраженной коагулопатией (повышение МНО более 1,5 и активности фактора V более, чем на 50 % от нормы), желтухой и различной степенью выраженности печеночной энцефалопатии у лиц с отсутствием в анамнезе заболевания печени, летальность достигает 50–70 % [23, 89, 114, 186].

К факторам риска относят: заболевания печени; врожденную или приобретенную ферментную недостаточность; нарушения питания. Основные причины возникновения синдрома – вирусы гепатита и лекарственно-индуцированное повреждение печени [123, 221, 230, 240].

Посиндромная классификация послеоперационной печеночной недостаточности включает: печеночную энцефалопатию, печеночную коагулопатию, гепаторенальный синдром, расстройства системной гемодинамики (вазодилатация и гипердинамический тип кровообращения), смешанную форму [66, 89, 243, 288]. Существуют различные шкалы оценки тяжести состояния пациентов и их выживаемости MELD и PELD (Model of End-Stage Liver Disease) и PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease), Child – Turcotte – Pugh, Maddrey, Schindl, BILE score и др. Специализированные оценочные шкалы имеют хорошую прогностическую точность, но только в отношении определенных форм печеночной недостаточности [89, 247, 249, 275]. Шкала CTP – в отношении гемодинамического варианта и печеночной коагулопатии, MELD и SOFA – печеночная энцефалопатия, Schindl – гепаторенальный синдром и смешанная форма. Но универсальной шкалы для всех форм не предложено [209, 236, 273, 291].

В клинической картине печеночной недостаточности следует выделять синдромы печеночно-клеточной недостаточности (ПКН) и печеночной энцефалопатии (ПЭ) [114, 205, 223, 235]. Печеночно-клеточная недостаточность характеризуется нарастанием синдромов желтухи и холестаза; геморрагического, отечно-асцитического, диспепсического синдромов; возможны лихорадка, уменьшение размеров печени, похудение; появляется «печеночный запах» изо рта, обусловленный выделением метилмеркаптана. Печеночная энцефалопатия представляет собой нарушения психики (эмоциональная неустойчивость, тревога,

эйфория, апатия, агрессия, нарушения сна) и нервно-мышечные расстройства («хлопающий» тремор пальцев рук – астериксис, нарушение почерка, повышение рефлексов, атаксия) [48, 114, 238, 245]. Стадии печеночной энцефалопатии представлены в таблице 3. Острая печеночная недостаточность – состояние, при котором ПЭ развивается через 1–8 недель с момента появления первых симптомов поражения печени. При обследовании пациентов характерно: отсутствие предшествующей патологии печени, признаки поражения печени (АЛТ и/или АСТ > 2–3 ВГН). Острая ПЭ включает четыре стадии, вплоть до развития комы. Основным критерием при определении стадии ПЭ является состояние сознания [114, 253, 259, 279].

Таблица 3 – Стадии печеночной энцефалопатии

Стадия	Состояние сознания	Интеллектуальный статус, поведение	Неврологический статус
Минимальная (латентная)	не изменено	не изменен	изменения психометрических тестов
1-я (легкая)	сонливость, нарушение ритма сна	снижение внимания, концентрации, забывчивость	мелкоразмашистый тремор, изменение почерка
2-я (средняя)	летаргия или апатия	дезориентация, неадекватное поведение	астериксис, атаксия
3-я (тяжелая)	сомноленция, дезориентация	дезориентация, агрессия, глубокая амнезия	астериксис, повышение рефлексов, спастичность
4-я (кома)	отсутствие сознания и реакции на боль	отсутствует	арефлексия, потеря тонуса

Возникновению комы предшествуют психомоторное возбуждение, гипервентиляция, гипертонус и гиперрефлексия мышц. На фоне коматозного состояния развиваются гипертермический, желтушный, геморрагический синдромы и другие осложнения [254, 278, 281, 283].

В основе ОПечН лежит повреждение печеночных клеток, приводящее к нарушению их важнейших функций – детоксицирующей, белковосинтетической (в том числе, синтез компонентов свертывающей системы крови), синтеза холестерина, глюкозы и глюкуроновой кислоты, инактивации стероидных гормонов, серотонина и гистамина, образования и выделения билирубина и желчных кислот [114, 251, 268, 286]. Вследствие этого развиваются геморрагический, холестатический, отечно-асцитический синдромы, гиперэстрогемия, трофологическая недостаточность, метаболический ацидоз [107, 111, 143, 207, 285]. Существует условное разделение печеночной недостаточности (ПН) на малую и большую ПН. Малая ПН (гепатопривный синдром) представляет выраженное снижение синтетической функции печени при массивном цитолизе, а также фиброзе печеночной ткани. Большая ПН (печеночная гиперазотемия, гепатаргия) является следствием резкого нарушения дезинтоксикационной функции печени, с развитием токсического поражения головного мозга продуктами обмена азотистых веществ (аммиак, фенолы, меркаптан и др.), что приводит к ПЭ [89, 143, 248, 269]. Причиной ПЭ в настоящее время считают нарушение обезвреживания аммиака в гепатоцитах (аммиачная теория развития ПЭ) [143, 204, 262, 284]. Гипераммониемия отражает снижение синтеза мочевины и глутамина в печени. Аммиак в неионизированной форме проникает в головной мозг и оказывает нейротоксическое действие, вызывая отек, функциональные изменения в астроглии, нарушения нейротрансмиссии и синтеза АТФ (гипотеза глии) [89, 111, 152, 281]. Дополнительными нейротоксическими эффектами обладают меркаптаны, коротко- и среднецепочечные жирные кислоты (продукты бактериального расщепления серосодержащих аминокислот и жиров в толстой кишке), дисбаланс аминокислот (снижение уровня в крови аминокислот с разветвленной боковой

цепью (валин, лейцин, изолейцин) и увеличение ароматических аминокислот (тирозин, фенилаланин, триптофан), которые приводят к синтезу ложных нейротрансмиттеров в головном мозге [155, 212, 222, 237]. В нарушениях функции астроглии играет роль также высокий уровень гаммааминомасляной кислоты (ГАМК), образующейся в кишке под воздействием микрофлоры при декарбоксилировании глутамата (тормозного трансммиттера, накапливающегося вследствие снижения его дезактивации в печени) и наличия порто-системного шунтирования крови [189, 235, 247, 285].

Клинический случай № 4

Процесс интенсификации свободнорадикального окисления и развитие окислительного стресса в настоящее время признаны универсальным общебиологическим механизмом при развитии любого вида патологии [112, 130, 143, 287]. Биохимические изменения в тканях, вызванные интенсивной генерацией активных форм кислорода, в основном, имеют общие закономерности. Некоторые отличительные особенности можно выявить только на начальных стадиях. Так при воспалительных процессах пусковым фактором интенсификации свободнорадикальных процессов является «дыхательный взрыв», при гипоксии – нарушение, в первую очередь, системы тканевого дыхания, при химических поражениях – активация системы микросомального окисления [90, 91, 112, 282]. Таким образом, причины, вызывающие интенсификацию свободнорадикальных процессов могут быть разными, но изменения на молекулярном уровне носят однотипный характер и процессы генерации активных форм кислорода тесно связаны между собой [28, 83, 87, 88]. Общим для всех заболеваний является усиление свободнорадикальных процессов и снижение буферной емкости антиоксидантной защиты, нарушение ее мобилизации в ответ на повышение активности прооксидантной системы (ПОС) [9, 22, 88, 90]. В этих условиях очень важна своевременная антиоксидантная защита, которая участвует в снижении уровня реакционноспособных соединений [115, 98, 131, 295]. Сохранение окислительно-антиоксидантного равновесия, являющегося важнейшим механизмом гомеостаза живых систем, реализуется как в жидкостных средах

организма (кровь, лимфа, межклеточная и внутриклеточная жидкость), так и в структурных элементах клетки, прежде всего в мембранных структурах (плазматических, эндоплазматических и митохондриальных, клеточных мембранах). К антиокислительным внутриклеточным ферментам относятся супероксиддисмутаза, осуществляющая инактивацию супероксидного радикала, и каталаза, разлагающая пероксид водорода.

Известные к настоящему времени биологические и химически синтезированные антиоксиданты подразделяются на жирорастворимые и водорастворимые [9, 22, 118, 295]. Жирорастворимые антиоксиданты локализуются там, где расположены субстраты-мишени атаки свободных радикалов и пероксидов – биологические структуры. К числу таких структур относятся, прежде всего, биологические мембраны и липопротеины крови, а основными мишенями в них являются ненасыщенные жирные кислоты. Среди жирорастворимых антиоксидантов наиболее известен токоферол, который, взаимодействуя с гидроксильным радикалом $\text{OH}\cdot$, оказывает подавляющее влияние на синглетный кислород [83, 106, 112]. Среди водорастворимых антиоксидантов важное значение имеет глутатион, играющий ключевую роль в защите клеток от токсических интермедиатов кислорода. Второй по значимости среди водорастворимых антиоксидантных систем является система аскорбиновой кислоты, особенно важная для антиоксидантной защиты структур мозга.

В клинике одними из наиболее часто применяемых естественных антиоксидантов являются токоферол, аскорбиновая кислота и метионин [83, 112, 131]. Активно защищая гидроксильной группой своего бензольного ядра клеточные мембраны, токоферол способствует сохранению активности мембраносвязанных ферментов, одновременно повышая уровень природных липидных антиоксидантов. Взаимодействуя с гидроксильным радикалом и оказывая «погашающее» действие на синглетный кислород, токоферол выполняет несколько функций, дающих в совокупности антиоксидантный эффект. В организме токоферол не синтезируется и относится к группе витаминов (витамин Е). Витамин Е принадлежит к числу важнейших универсальных

жирорастворимых антиоксидантов и играет роль природного иммуномодулятора, стимулируя бласттрансформацию Т-лимфоцитов, нормализуя показатели клеточного и гуморального иммунитета.

В последние годы изучается действие янтарной кислоты, ее солей и эфиров, представляющих собой универсальные внутриклеточные метаболиты [64, 82, 112]. Янтарная кислота, содержащаяся в органах и тканях, является продуктом 5-й реакции и субстратом 6-й реакции цикла трикарбоновых кислот. Окисление янтарной кислоты в 6-й реакции цикла Кребса осуществляется с помощью сукцинатдегидрогеназы. Выполняя каталитическую функцию по отношению к циклу Кребса, янтарная кислота снижает в крови концентрацию других интермедиатов данного цикла – лактата, пирувата и цитрата, продуцируемых на ранних стадиях гипоксии. Феномен быстрого окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой, сопровождающийся АТФ-зависимым восстановлением пула пиримидиновых динуклеотидов, получил название «монополизация дыхательной цепи», биологическое значение которого заключается в быстром ресинтезе АТФ. В нервной ткани функционирует так называемый аминобутиратный шунт (цикл Робертса), в ходе которого янтарная кислота образуется из аминомасляной кислоты (ГАМК) через промежуточную стадию янтарного альдегида. В условиях стресса и гипоксии образование янтарной кислоты возможно также в реакции окислительного дезаминирования кетаглутаровой кислоты в печени. Антигипоксическое действие янтарной кислоты обусловлено ее влиянием на транспорт медиаторных аминокислот, а также увеличением содержания в мозге ГАМК при функционировании шунта Робертса. Янтарная кислота в организме в целом нормализует содержание гистамина и серотонина и повышает микроциркуляцию в органах и тканях, прежде всего в тканях мозга, не оказывая влияния на артериальное давление и показатели работы сердца. Противоишемический эффект янтарной кислоты связан не только с активацией сукцинатдегидрогеназного окисления, но и с восстановлением активности ключевого окислительно-восстановительного фермента дыхательной митохондриальной цепи – цитохромоксидазы. Это может

быть препаратом выбора при профилактике острых когнитивных нарушений и при осложнениях смешанного характера. Одним из таких препаратов является отечественный препарат Мексидол [82, 88, 122, 140]. Мексидол является мембранопротектором, уменьшает активацию перекисного окисления липидов, повышает активность физиологической антиоксидантной системы в целом. Мексидол является также антигипоксантом прямого энергизирующего действия, активируя энергосинтезирующие функции митохондрий и улучшая энергетический обмен в клетке. Препарат обладает гиполипидемическим действием, уменьшая уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Мексидол оказывает модулирующее влияние на мембраносвязанные ферменты, ионные каналы – транспортеры нейромедиаторов, рецепторные комплексы, в том числе бензодиазепиновые, ГАМК и ацетилхолиновые, улучшает синаптическую передачу и, следовательно, взаимосвязь структур мозга. Кроме того, мексидол улучшает и стабилизирует метаболизм и кровоснабжение головного мозга, корректирует расстройства в регуляторной и микроциркуляторной системах, улучшает реологические свойства крови, подавляет агрегацию тромбоцитов, улучшает деятельность иммунной системы [82, 122, 143, 156].

Среди новых синтетических препаратов известен препарат Тиофан-М. Тиофан-М высокоэффективный полифункциональный антиоксидант, не имеющий зарубежных и отечественных аналогов [130, 131]. Принадлежит одновременно к классам фенольных и серосодержащих органических соединений. То есть, сфера его применения, эффективного лечения и профилактики довольно широка. В наиболее общем смысле препарат оказывает эффективное воздействие на обменные процессы, приводит их в норму, усиливает, а также оптимизирует детоксикационную функцию печени, обладает иммуноповышающим действием. Препарат способен воздействовать на биохимический состав крови и нормализовать его баланс. По данным амбулаторных и клинических исследований на добровольцах показано эффективное использование препарата в виде монотерапии, а также в составе комбинированной терапии при лечении рака

молочной железы, легких, печени, мозга, половых органов и органов пищеварения [83, 130, 131]. Проведение лучевой и химиотерапии у больных с различными злокачественными новообразованиями на фоне приема тиюфана сопровождалось значительным снижением токсических и иных побочных эффектов при одновременном повышении эффективности лечения. Длительный прием Тиюфана-М продлял сроки жизни онкологических больных, предотвращал развитие и прогрессирование отдаленных метастазов, ослаблял болевой синдром, способствовал улучшению качества жизни этих больных. Доказана его высокая эффективность при лечении интоксикаций любой этиологии: при пищевых, алкогольных, наркотических отравлениях, ожоговых и лекарственных токсикозах [130, 131]. В то же время, данных о применении Тиюфана-М в травматологической и ортопедической практике не встречается. Учитывая, положительные свойства препарата, возможно, использовать его в различных областях медицины и при лечении патологии, как висцеральных органов, так и психических нарушений. Соответственно, логично предположить использование этого препарата для профилактики когнитивных и соматических осложнений при цементном эндопротезировании крупных суставов [29, 33, 83, 131].

Оперативное вмешательство может сопровождаться развитием эндотоксикоза и экзотоксикоза (в результате воздействия мономера метилметакрилата). Проводимая в настоящее время медикаментозная профилактика и методы лечения, дополняющие хирургические меры, зачастую узконаправленны и симптоматичны, что обуславливает их недостаточную эффективность [29, 48, 83]. При любом патологическом процессе страдает микроциркуляция, способствуя накоплению в интерстиции органов и тканей продуктов клеточного обмена и токсинов.

Системные знания о реакции органов и систем на введение костного цемента, данные о патогенезе развития общих осложнений дают возможность оценки соматического и иммунного статуса организма, возможность прогноза возникновения осложнений, а, соответственно, и разработки новых способов профилактики и коррекции.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Клинический метод

Для изучения структуры и характера осложнений, возникающих при цементном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов проведен ретроспективный анализ 3 914 историй болезни из архивов Новосибирского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии имени Я. Л. Цивьяна и Государственной Новосибирской областной клинической больницы. Критерием включения в группу исследования служило первичное цементное эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава. Критерии исключения: вторичное эндопротезирование, цементное протезирование других суставов, наличие ранее имплантированных эндопротезов.

Возрастной интервал пациентов составил от 35 лет до 91 года. Из них – 1 761 мужчина (45 %), 2 153 женщины (55 %). Пациенты также были распределены по исследуемым фенотипам остеоартроза: 1-я группа – идиопатического остеоартроза 3 ст. – 805 человек; 2-я группа – идиопатический артроз суставов 3 ст. на фоне остеопороза (Z -критерий $\geq 2,0$ и T -критерий $\leq -2,5$ без переломов (817 человек); 3-я группа – вторичный остеоартроз суставов 3 ст. на фоне ревматоидного артрита поздней стадии с активностью болезни от 0 – ремиссии ($DAS\ 28 < 2,6$) – до 2 – средней ($DAS\ 28 = 3,2-5,1$) и с базисной терапией Метипредом 5–10 мг (803 человека); 4-я группа – посттравматический остеоартроз (723 человека); 5-я группа – диспластический остеоартроз (766 человек).

К соматическим осложнениям со стороны органов сердечно-сосудистой системы относили: аритмии; явления стенокардии; явления стойкой гипотонии, требующие медикаментозной поддержки; инфаркт миокарда. Средний возраст пациентов этой группы составил ($67,8 \pm 27,4$) года, из них мужчин – 13 (60 %), женщин – 8 (40 %). Группу осложнений со стороны органов дыхательной системы составили: респираторный дистресс-синдром и пневмонии. Средний возраст

пациентов этой группы составил $(61,3 \pm 30,1)$ года. Имеется одинаковое распределение случаев между мужчинами и женщинами. Группу с осложнениями почек составили 29 пациентов. Все нарушения функции почек определили как синдром острой почечной недостаточности. Фиксировали нарушения функции почек с помощью шкалы RIFLE. Средний возраст пациентов этой группы составил $(66,1 \pm 24,4)$ года, у 16 женщин (55,17 %) и у 13 мужчин (44,83 %). Проявления острой печеночной недостаточности определяли по увеличению МНО более чем в 1,5 раза от нормы, по увеличению активности V фактора более 50 %, по наличию желтухи и печеночной энцефалопатии. Пациентов с осложнениями со стороны печени – 17 человек. Средний возраст пациентов этой группы составил $(66,4 \pm 23,7)$ года, у женщин 9 случаев (53 %) против 8 (47 %) у мужчин.

Экспериментальный метод

С целью изучения реакции органов и костной ткани на введение костного цемента проведена экспериментальная часть работы, которая заключалась в моделировании повреждения бедренной кости (дырчатый перелом кортикального слоя) с последующим внутрикостным введением костного цемента. Объектом исследования служили 144 крысы линии Вистар (самцы) массой 150–200 г. Уход за животными осуществлялся в соответствии с требованиями инструкции «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментальных биологических клиник (вивариев)» (утверждена Главным государственным санитарным врачом СССР 06.04.1973 № 1045-73), а также с «Правилами гуманного обращения с лабораторными животными» (ГОСТ 33216-2014 от 01.07.2016). С целью выявления особенностей реакции на введение костного цемента исследование проводилось в 2 сериях.

В первой серии эксперимента (60 животных) изучали реакцию органов и систем на внутрикостное введение метилметакрилата. Сформировано три группы животных: группа № 1 (4 крысы) – интактная, не оперировалась; группа № 2 (28 крыс) – контрольная, под эфирным наркозом выполнялась только перфорация одного кортикального слоя диафиза бедренной кости; животным группы № 3

(28 крыс) – под эфирным наркозом выполнялась перфорация одного кортикального слоя, на расстоянии 1 см формировали второе перфорационное отверстие (для контроля распределения костного цемента в костномозговом канале и исключения повышения внутрикостного давления), затем внутрикостно вводился метилметакрилат. Фрезевые отверстия пломбировались костным цементом.

Животные всех групп выводились из эксперимента днем, в одно время через 1, 3, 7 и 30 суток. Изучались морфологические изменения структурные изменения в сердце, легких, печени, почках, иммуногистохимические исследования, проводилось исследование ряда лабораторных показателей крови животных.

Вторая серия эксперимента (84 животных) проводилась с целью изучения особенностей реакции костной ткани, внутренних органов при введении костного цемента в условиях применения антиоксидантов. У животных моделировали внутрикостное введение костного цемента, как и в первом случае. Выполняли последующее периоперационное ведение с пероральным применением препаратов антиоксидантов. Нумерацию групп осуществляли, продолжая нумерацию первой серии эксперимента для удобства последующей статистической обработки данных всего эксперимента. Животных разделили на три группы:

- группа № 4 (28 особей) – перорально применялся препарат из группы производный янтарной кислоты (Мексидол) в дозировке 0,2 мг/100 г ежедневно, начиная с первых суток после операции в течение 1 недели и затем через день. Доза препарата рассчитана из терапевтической дозы 2 мг/кг;

- группа № 5 (28 особей) – перорально применялся масляный раствор препарата синтетического полифункционального антиоксиданта из группы серосодержащих фенольных соединений (Тиофан-М). Препарат в дозировке 0,63 мг/100 г вводился ежедневно, начиная с первых суток после операции в течение 1 недели и затем через день. Однократная доза масляного раствора

(0,63 мг/100 г), рассчитана из рекомендуемой терапевтической дозы 500 мг в сутки на 80 кг.

- группа № 6 (28 особей) – перорально применялся масляный раствор естественного антиоксиданта из группы витамина Е. Препарат в дозировке 0,0003 мг/100 г вводился ежедневно, начиная с первых суток после операции в течение 1 недели и затем через день. Однократная доза масляного раствора (0,0003 мг/100 г) рассчитана из рекомендуемой терапевтической дозы 0,3 мг на 100 кг веса в сутки.

Животные всех групп выводились из эксперимента днем, в одно время через 1, 3, 7 и 30 суток. Изучались структурные изменения в сердце, легких, печени, почках, иммуногистохимические исследования, лабораторные исследования.

Лабораторный метод

Биохимическое исследование крови проводили с помощью автоматического биохимического анализатора Cobas Integra 400 plus фирмы Roche Diagnostics (Швейцария). Изучалась динамика изменений С-реактивного белка; АЛТ; АСТ; билирубина; мочевой кислоты, креатинина, мочевины, СОЭ; изменения лейкоцитарной формулы. Проведено 1 500 биохимических исследований крови. Общий анализ крови выполняли с помощью гематологического анализатора Sysmex XN-550 (Япония) автоматическим способом. Выполнено 150 исследований общего анализа крови. Реактивы и расходные материалы для проведения исследований предоставлялись фирмами-производителями.

Показатели у животных отслеживались до операции и через 1, 3, 7 и 30 суток после операции. У пациентов фиксировали значения показателей до операции и через 1, 3, 7, 30 и 60 суток после операции.

Морфологический метод

Образцы тканей для гистологического исследования проводились по стандартной методике. Препараты бедренной кости, тканей сердца, легких, печени, почек фиксировались в 10 %-ом растворе нейтрального формалина в течение 2 суток. Затем препараты кости декальцинировались в охлажденном 1 %-ом растворе трилона «В» в течение 2–4 суток при условии ежедневной смены декальцинирующего

раствора. Фиксированные препараты сердца, легких, печени, почек обезвоживались в серии спиртов возрастающей концентрации и заключались в смесь парафина. С помощью ротационного микротомы готовили срезы толщиной 5 мкм. Для получения морфологической картины в препаратах изучаемых тканей использовалась окраска гематоксилином и эозином коллагеновых волокон (по Ван Гизону). С помощью стандартной сетки из 25 точек (площадь $4,9 \times 10^4$ мкм²) и при увеличении микроскопа «AxioStar Zeiss» (Карл Цейсс, Германия) $\times 100$, $\times 200$ подсчитывали объемную плотность (Vv) деструктивных изменений (дистрофия, некроз) [1, 9], объемную плотность воспаления (Vv) в костной ткани, объемную плотность (Vv) некроза эндотелия сосудов кости (таблица 4). В препаратах кости подсчитывали объемную плотность (Vv) костных клеток, численную плотность (Nai) сосудов на 1 мм² и площадь трабекул. В сердце подсчитывали объемную плотность (Vv) деструктивных изменений (дистрофию и некроз) кардиомиоцитов, объемную плотность (Vv) воспалительных инфильтратов, объемную плотность (Vv) некроза эндотелия сосудов сердца. В легких определяли объемную плотность (Vv) деструктивных изменений (дистрофию и некроз) эндотелия сосудов, объемную плотность (Vv) воспалительной инфильтрации, подсчитывали численную плотность (Nai) тромбированных сосудов легкого. В печени определяли объемную плотность (Vv) двуядерных гепатоцитов, объемную плотность (Vv) очагов воспалительной инфильтрации, объемную плотность (Vv) некрозов в паренхиме печени, объемную плотность (Vv) дистрофических изменений гепатоцитов и объемную плотность (Vv) суммы деструктивных изменений. В почке подсчитывали объемную плотность (Vv) суммы деструктивных изменений (дистрофия и некроз) эндотелия капилляров клубочков, а также объемную плотность (Vv) суммы деструктивных изменений в эпителии проксимальных канальцев почек (дистрофия и некроз эпителия проксимальных канальцев), определяли численную плотность (Nai) многоядерных нефроцитов и объемную плотность (Vv) воспалительных инфильтратов в паренхиме почек.

Иммуногистохимический метод

Исследование проведено с использованием стрептавидин-биотинового метода в соответствии с рекомендациями, изложенными в руководствах по

иммуногистохимическим исследованиям (Buchwalow I., 2010; Петров С.В., 2012), с рекомендациями фирм-производителей антител (Dako, Дания). Перед проведением исследования приготовленные срезы депарафинизировали и проводили демаскировку антигенов тканей в PT Link модуле (Dako, Дания), в цитратном буфере (pH 9,0) при температуре 95°С в течение 60 мин. Затем блокировали эндогенную пероксидазу 3 %-ым раствором перекиси водорода, проводили протеиновый блок сывороткой. Далее инкубировали полученные срезы тканей исследуемых органов с антителами фирм (Dako, Дания):

1) для определения регенерационной активности поврежденной кости и изучаемых внутренних органов (так как в нормальных тканях человеческого организма существует определенный баланс между клеточной пролиферацией и апоптозом) – к Ki-67, (клон SP6) rabbit monoclonal, «Spring Bioscience», USA; антитела к bcl-2 (клон SP66) rabbit monoclonal, «Spring Bioscience», USA; к p53 (клон SP5), rabbit monoclonal, «Spring Bioscience», USA;

2) для определения хондро-остеогенной ткани в костном регенерате использовали Collagen Tipe II Antibody rabbit polyclonal; Anti-Tipe I Collagen Antibody Products, mouse antu S 100 Antibody clone 4c 4.9.

Все антитела разводили и инкубировали по времени согласно указаниям фирм – производителей. Последним этапом докрашивали срезы гематоксилином [152]; определяли численную плотность (Nai) клеток с экспрессией маркеров апоптоза (p53), противоапоптоза (bcl-2) и клеточной пролиферации (Ki-67) в костной ткани; определяли численную плотность (Nai) гепатоцитов с экспрессией маркеров апоптоза (p53), противоапоптоза (bcl-2) и клеточной пролиферации (Ki67); подсчитывали численную плотность (Nai) клеток с экспрессией маркеров апоптоза (p53) и клеточной пролиферации (Ki-67) в эндотелии клубочков и эпителии проксимальных канальцев почек.

Метод денситометрии

Исследование проводилось универсальным методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) с помощью стандартных (автоматических) программ для поясничных позвонков, проксимальных отделов бедра, костей

предплечья. Определялся абсолютный показатель плотности кости г/см² исследуемого участка скелета, а также определялся Z-критерий и T-критерий [69, 70, 127, 130]. Денситометрические исследования были выполнены 50 пациентам – по 10 человек старше 50 лет от каждой группы, разделенных по этиологическому признаку остеоартроза. Из них мужчин было 24 (48 %), женщин – 26 (52%). Средний возраст пациентов составил $58,4 \pm 2,9$ лет. Рентгеновская денситометрия проведена до и после операции, а также через 3 и 6 месяцев. Расчет Z-критерия использовался у женщин в пременопаузе, у мужчин до 50 лет. Плотность костной ткани по Z-критерию:

- Z-критерий $\leq -2,0$ (ниже ожидаемого диапазона для возраста);
- Z-критерий $> -2,0$ (в пределах ожидаемого диапазона для возраста).

По T-критерию оценивалась выраженность остеопении или остеопороза у женщин в постменопаузе и у мужчин старше 50 лет. Плотность костной ткани по T-критерию (ед. SD):

- T-критерий $+1,0 \dots -1,0$ (пределы нормальных колебаний минеральной плотности костной ткани);
- T-критерий $-1,0 \dots -2,5$ (osteопения – доклиническая стадия остеопороза);
- T-критерий $< -2,5$ (osteопороз без переломов);
- T-критерий $< -2,5$ плюс переломы позвонков (osteопороз с переломами – тяжелая степень).

Статистический метод

Статистическую обработку данных выполняли на персональном компьютере при помощи программы Microsoft Excel. Для оценки межгрупповых различий средних величин при нормальном распределении применяли T-критерий Стьюдента и считали их достоверными при $p < 0,05$ и $p < 0,001$ [30, 148]. Критический уровень значимости принимали равным 0,05. Ввиду малых размеров сравниваемых групп проверка нормальности с помощью статистических критериев не проводилась из-за заведомо большой ошибки второго рода. Описательные характеристики показателей представлены в виде медиана [первый квартиль; третий квартиль] и среднее $\pm$ стандартное отклонение. Для сравнения всех показателей

между группами применялся непараметрический непарный критерий многогруппового сравнения Двасса – Стила – Кричлоу – Флингера (Dwass – Steel – Crichtlow – Flignertest), при этом оценка попарных смещений и распределений производилась вычислением псевдомедианы всевозможных разностей показателей между сравниваемыми группами с построением 95 %-го доверительного интервала для смещения (в таблицах межгрупповых сравнений обозначено как «разница [95 % ДИ]») Сравнение показателей внутри одной группы в разных временных точках проводилось непараметрическим парным критерием многогруппового сравнения Дурбина – Коновера (Durbin – Conover test), при этом оценка попарных смещений и распределений производилась вычислением псевдомедианы всех разностей показателей объектов между двумя временными точками с построением 95 %-го доверительного интервала для смещения (в таблицах сравнений внутри групп обозначено как «разница [95 % ДИ]»). Во всех применяемых критериях при вычислении достигнутого уровня значимости p применялась поправка Бенжамини – Хохберга для учета эффекта множественных сравнений. В статистических критериях сравнения критический уровень значимости p полагался равным 0,05, т. е. различие считалось статистически значимым при достигнутом уровне $p < 0,05$. Все статистические расчёты проводились в программе RStudio (version 1.1.463 – © 2009–2018 RStudio, Inc., USA) на языке статистических вычислений R.

Таблица 4 – Стереологические параметры, символы, сокращения, использованные в работе

Символы	Параметры	Размерность
Nt	число структур в тестовой площади	мкм ⁰
Vv	объемная плотность структур	мкм ³ /мкм ³ , %
Nai	численная плотность профилей структур в площади среза	мкм ⁰ /мкм ²
At	тестовая площадь	мкм ²
Примечание – обозначение и размерность параметров приведены согласно рекомендациям Международного стереологического общества (Weibel E. R., 1979).		

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1 Исследование соматических осложнений при эндопротезировании крупных суставов

По данным литературных источников доля соматических осложнений при эндопротезировании крупных суставов составляет 0,3–15,9 % от общего числа осложнений [33, 37, 50, 95]. Также отмечается значительное увеличение числа осложнений при повторных операциях [3, 4, 17, 61, 136, 138]. Исходя из вышесказанного, изучение причин и разработка путей прогнозирования и профилактики осложнений эндопротезирования остаются актуальными вопросами травматологии и ортопедии [8, 68, 79].

На основе проведенного ретро- и проспективного анализа 3 914 историй болезней – материал архивов ННИИТО, ГНОКБ. Исследовано 3 914 случаев первичного цементного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов, выполненных в период 2014–2017 гг. в ННИИТО и ГНОКБ. В группу исследования не включали пациентов с имплантатами (ранее проведенное эндопротезирование), вторичное и ревизионное эндопротезирование. Возрастной интервал пациентов составил от 35 лет до 91 года. Помимо этого для исследования пациенты были разделены на возрастные группы: до 35 лет – 865 человек, группа 35–45 лет – 895 человек, группа 46–65 лет – 1 064 человек, более 65 лет – 1 090 человек. Распределение по гендерному признаку – 1 761 мужчина (45 %), 2 153 женщины – 55 %. Пациенты также были распределены по исследуемым фенотипам остеоартроза: 1-я группа идиопатического остеоартроза 3-й ст. – 805 человек; 2-я группа – идиопатический артроз суставов 3 ст. на фоне остеопороза (Z -критерий $\geq 2,0$ и T -критерий $\leq -2,5$ без переломов (817 человек); 3-я группа – вторичный остеоартроз суставов 3-й ст. на фоне ревматоидного артрита (803 человека); в группу с ревматоидным артритом отбирали пациентов поздней стадии, с активностью болезни от 0 – ремиссии ($DAS\ 28 < 2,6$) до 2 – средней ($DAS\ 28 = 3,2-5,1$), с базисной терапией

метипредом 5–10 мг. Четвертая группа – посттравматический остеоартроз (723 человека); 5-я группа – дилатический остеоартроз (766 человек).

Произвели разделение пациентов с благоприятным течением (без возникновения общих осложнений). В отдельную группу выделены клинические случаи: пребывание в реанимационном отделении после операции более 2-х суток; пациенты, возвращенные в раннем послеоперационном периоде из общей палаты в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с дисфункциями соматических органов; случаи подтвержденных выставленным диагнозом осложнений. Эту группу обозначили как «группа соматических осложнений». В работе соматическими осложнениями стали считать: сердечно-сосудистые нарушения, осложнения со стороны легких, почек и печени.

В группу с нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы включали: аритмии; явления стенокардии; явления стойкой гипотонии, требующие медикаментозной поддержки; инфаркт миокарда (таблица 5). Данные явления фиксировали как клинически, так и с помощью ЭКГ-аппарата или монитора витальных функций.

Таблица 5 – Осложнения сердечно-сосудистой системы

[illegible]

Средний возраст пациентов этой группы составил 67,8 года. Распределение по гендерному признаку: мужчин – 13 (60 %), женщин – 8 (40 %). Подавляющее количество случаев приходится на аритмии – 7 случаев, и 7 случаев стойкой гипотонии. Явления стенокардии и инфарктоподобные состояния характерны для мужчин. Случаи нарушений функции сердечно-сосудистой системы отмечались с первого по третий день после операции. Наибольшее количество нарушений фиксировались в первые сутки – 19 случаев. Выявлены факторы риска: пациенты с наличием в предоперационном анамнезе ИБС, ГБ; пациенты со сниженным резервом миокарда; стойкая гипотония и развитие гипоксии во время оперативного вмешательства; дегидратированные пациенты; пожилой возраст пациента.

Группу осложнений со стороны легких составили: респираторный дистресс-синдром и пневмонии. Осложнения определяли клинически, с помощью рентгенологического метода (таблица 6).

Таблица 6 – Осложнения со стороны дыхательной системы

Вид наблюдаемого осложнения	Количество осложнений (новые, отдельно зарегистрированные случаи)											
	1 сутки М/Ж	2 сутки М/Ж	3 сутки М/Ж	4 сутки М/Ж	5 сутки М/Ж	6 сутки М/Ж	7 сутки М/Ж	8 сутки М/Ж	10 сутки М/Ж	14 сутки М/Ж	30 сутки М/Ж	всего М/Ж
Респираторный дистресс-синдром	1 (0/1)	1 (1/0)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2 (1/1)
Пневмония	—	—	1 (0/1)	—	1 (1/0)	—	—	—	—	—	—	2 (1/1)
Всего	1 (0/1)	1 (1/0)	1 (0/1)	—	1 (1/0)	—	—	—	—	—	—	4 (2/2)

Средний возраст пациентов этой группы составил 61,3 года. Имеется одинаковое распределение случаев между мужчинами и женщинами. В первые двое суток после операции зафиксировано проявление респираторного дистресс-синдрома. В первом случае – стадия повреждения (менее 6 часов после операции), во втором случае – стадия дыхательной недостаточности (более 24 часов). Это доказывает остроту осложнения. Для развития второго варианта нарушений функции легких необходим промежуток времени. Соответственно, случаи пневмонии выявлены на 3-и и 5-е сутки. Проявления нарушения функции легких носят равномерный характер и занимают с первого по пятый день после операции. Выявлены факторы риска: пациенты с наличием в предоперационном анамнезе бронхолегочных заболеваний, особенно с обструктивным компонентом; дегидратированные пациенты; пожилой возраст пациента; стойкая гипотония и развитие гипоксии во время оперативного вмешательства; повышение давления в легочной артерии.

Группу с осложнениями со стороны почек составили 29 пациентов. Все осложнения со стороны почек определили как синдром острой почечной недостаточности. Разделения по предлагаемым классификациям, в зависимости от механизма повреждения: преренальная (гемодинамическая), ренальная (паренхиматозная), постренальная (обструктивная), аренальная, – делать не стали. Фиксировали нарушения функции почек с помощью шкалы RIFLE (таблица 7).

Соответственно этой шкале и разделили случаи осложнений.

Таблица 7 – Осложнения со стороны почек

Вид наблюдаемых осложнений	Количество осложнений (новые, отдельно зарегистрированные случаи)											
	1 сутки М/Ж	2 сутки М/Ж	3 сутки М/Ж	4 сутки М/Ж	5 сутки М/Ж	6 сутки М/Ж	7 сутки М/Ж	8 сутки М/Ж	10 сутки М/Ж	14 сутки М/Ж	30 сутки М/Ж	Всего М/Ж
Риск (повышение уровня креатинина в 1,5 раза или снижение СКФ более чем на 25 %; диурез менее 0,5 мл/кг/ч в 6 часов)	—	—	4 (3/1)	4 (2/2)	3 (1/2)	—	3 (1/2)	—	—	—	—	14 (7/7)
Повреждение (повышение уровня креатинина в 2 раза или снижение СКФ более чем на 50 %; диурез менее 0,5 мл/кг/ч в 12 часов)	—	—	4 (2/2)	3 (1/2)	2 (0/2)	—	1 (1/0)	—	—	—	—	10 (4/6)
Недостаточность (повышение уровня креатинина в 3 раза или снижение СКФ более чем на 75 %; диурез менее 0,3 мл/кг/ч за 24 часа или анурия в течение 12 часов)	—	—	2 (1/1)	2 (1/1)	1 (0/1)	—	—	—	—	—	—	5 (2/3)
Всего	—	—	10 (6/4)	9 (4/5)	6 (1/5)	—	4 (2/2)	—	—	—	—	29 (13/16)

Средний возраст пациентов этой группы составил 66,1 года. Имеется незначительное увеличение случаев выявления осложнений у женщин – 16 случаев – против 13 случаев у мужчин. В подгруппе «риск» распределение одинаковое, лишь во второй и третьей подгруппах имеется незначительная разница. Все зафиксированные случаи проявлялись, начиная с третьих суток по седьмые после хирургического вмешательства. Наибольшее количество осложнений зафиксировано на третьи сутки. Выявлены факторы риска: дегидратированные пациенты; пожилой возраст пациента; стойкая гипотония и развитие гипоксии во время оперативного вмешательства; наличие сопутствующей патологии почек, сахарный диабет и ряд системных заболеваний;; повышенное артериальное давление; болезни сосудов; сердечная недостаточность; хронические инфекции с септическими осложнениями; лейкозы; исследования с рентген-контрастными препаратами.

Пациентов с осложнениями печени (17 человек) не стали разделять по этиологическому признаку, а объединили под общим названием острая печеночная недостаточность (таблица 8). Универсальной оценочной шкалы нет, специализированные шкалы имеют хорошую прогностическую точность, но только в отношении определенных форм печеночной недостаточности. Поэтому, проявления острой печеночной недостаточности определяли по увеличению МНО более чем в 1,5 раза от нормы, увеличение активности V фактора более 50 %, наличие желтухи и печеночной энцефалопатии .

Таблица 8 – Осложнения со стороны печени

Вид наблюдаемых осложнений	Количество осложнений (новые, отдельно зарегистрированные случаи)											
	1 сутки М/Ж	2 сутки М/Ж	3 сутки М/Ж	4 сутки М/Ж	5 сутки М/Ж	6 сутки М/Ж	7 сутки М/Ж	8 сутки М/Ж	10 сутки М/Ж	14 сутки М/Ж	30 сутки М/Ж	всего М/Ж
Острая печеночная недостаточность	—	—	—	—	5 (3/2)	—	9 (4/5)	1 (1/0)	1 (0/1)	1 (0/1)	—	17 (8/9)

Средний возраст пациентов этой группы составил 66,4 года. Имеется незначительное увеличение случаев выявления осложнений: у женщин 9 случаев против 8 случаев у мужчин. Наибольшее количество осложнений зафиксировано на седьмые сутки. При анализе историй болезни выявлены факторы риска: заболевания печени (наличие вирусного гепатита и лекарственно-индуцированного повреждения печени); врожденная или приобретенная ферментная недостаточность; нарушения питания; низкий интеллектуальный уровень; интоксикация в предоперационном периоде. В ходе операции фактором риска является стойкая гипотония и развитие гипоксии.

Таблица 9 – Наиболее часто встречаемые соматические осложнения у пациентов после эндопротезирования крупных суставов

Вид осложнения	Абс.	% от числа оперированных пациентов	% от числа соматических осложнений
Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы	21	0,54	29,56
Осложнения дыхательной системы	4	0,1	5,63
Осложнения со стороны печени	17	0,43	23,94
Осложнения со стороны почек	29	0,74	40,85
Всего	71	1,81	100,0

Из таблицы 9 видно, что на 3 914 оперативных вмешательств в послеоперационном периоде выявлен 71 случай различных соматических осложнений, что составило 1,81 %. Наиболее часто встречались осложнения со стороны почек, что составило 29 случаев или 0,74 % от числа оперированных пациентов и 40,85 % от общего числа соматических осложнений. Второе место, по количеству зафиксированных случаев, занимают осложнения сердечно-сосудистой системы – 21 случай (0,54 % от числа оперированных пациентов и 29,56 % от общего числа соматических осложнений). Осложнения, связанные с нарушением функции печени, зафиксированы в 17 случаях и

составляют 0,43 % от оперированных пациентов и 23,94 % от числа соматических осложнений. Осложнения со стороны дыхательной системы встречались 4 раза, что составляет 0,1 % от оперативных вмешательств и 5,63 % от общего числа соматических осложнений.

Проведено исследование частоты проявления осложнений в зависимости от вида оперируемого сустава.

Таблица 10 – Структура и характер соматических осложнений у пациентов в зависимости от вида протезируемого сустава

Вид сустава	Коленный	Тазобедренный	Всего
Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы	5	16	21
Осложнения со стороны дыхательной системы	0	4	4
Осложнения со стороны печени	4	13	17
Осложнения со стороны почек	11	18	29
Всего	20 (30 %)	51 (70 %)	71 (100 %)

Из таблицы 10 видно, что доля соматических осложнений при эндопротезировании ТБС составляет 70 % (51 человек), а при эндопротезировании коленного сустава – 30 % (20 человек).

Из всех соматических осложнений (51 пациент), возникших при эндопротезировании тазобедренного сустава, нарушения функции легких – 7,84 %, нарушение функции почек – 35,29 %, нарушение функции печени – 25,49 %, сердечно-сосудистые нарушения – 31,37 %.

При эндопротезировании коленного сустава (20 пациентов) нарушения функции легких – 0 %, нарушение функции почек – 55 %, нарушение функции печени – 20 %, сердечно-сосудистые нарушения – 25 %.

При изучении частоты проявления соматических осложнений в зависимости от возраста, получены следующие результаты.

Таблица 11 – Характер и частота соматических осложнений в зависимости от возраста пациента

Осложнения	Возраст				
	< 30	31–45	46–65	> 65	Всего
Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы	0	1	7	13	21
Осложнения со стороны дыхательной системы	0	0	1	3	4
Осложнения со стороны печени	2	4	6	5	17
Осложнения со стороны почек	1	4	8	16	29
Всего	3	9	22	37	71

Как видно из таблицы 11, с возрастом не только увеличивается количество осложнений, но они носят разнообразный, а иногда и смешанный характер. Первое место по частоте проявлений занимают нарушения функции почек. Зафиксирован один случай в 30-летнем возрасте, а далее идет увеличение случаев от 4 и 8 человек в соответствующих возрастных группах до 16 человек – в возрасте более 65 лет. В 30-летнем возрасте также зафиксировано 2 случая нарушения функции печени. Затем в возрасте 31–45 лет встречается 4 случая и последующие возрастные группы 46–65 лет и более 65 лет отмечают практически равное количество случаев: 6 и 5 соответственно. Нарушения функции дыхательной системы зафиксированы лишь в 4 случаях: 1 человек в группе 46–65 лет и 3 человека в группе свыше 65 лет. Нарушения функции сердечно-сосудистой системы манифестируют в единичном случае в возрасте 31–45 лет. В возрасте 46–65 лет имеется 7 случаев, и 13 человек с нарушениями функции сердечно-сосудистой системы относятся к возрастной группе более 65 лет.

Общее число осложнений в группе больных моложе 30 лет составило 3 (2 человека с нарушениями функции печени и 1 человек с нарушениями функции почек) (4,23 %).

В группе пациентов от 31 до 45 лет имеется 9 случаев соматических осложнений – по 4 человека с осложнениями функции печени и почек и 1 случай нарушения функции сердечно-сосудистой системы (12,67 %).

В возрастной группе от 46 до 65 лет зафиксировано 22 случая соматических осложнений (30,99 %). Наибольшее количество осложнений составляет нарушение функции почек 8 случаев и 7 случаев нарушения функции сердечно-сосудистой системы. В этой группе имеется 6 случаев нарушения функции печени. Наблюдался 1 пациент с нарушением функции дыхательной системы.

В старшей возрастной группе (более 65 лет) – 37 больных (52,11 %).

У 16 пациентов имелись осложнения со стороны почек. У 13 человек отмечались осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Острая печеночная недостаточность отмечена у 5 больных. Осложнения со стороны дыхательной системы зафиксировано у 3-х пациентов.

В таблице 12 представлены результаты исследований возникших осложнений в зависимости от этиологии заболевания. Пациенты были разделены на 5 групп: 1-я группа – идиопатический артроз коленного или тазобедренного сустава 3-й степени (805 человек); 2-я группа – артроз суставов 3-й степени на фоне остеопороза (817 человек); 3-я группа – артроз суставов 3-й степени плюс ревматоидный артрит (803 человека); 4-я группа – посттравматический артроз (723 человека), 5-я группа – диспластический остеоартроз (766 человек). Количество пациентов в группах взято в приблизительно равных количествах и с равным соотношением по гендерному признаку.

Таблица 12 – Зависимость проявления осложнений от этиологии остеоартроза

Разделения по группам заболеваний	Идиопатический артроз коленного или тазобедренного сустава 3 ст. (805 человек)	Идиопатический артроз суставов 3 ст. + на фоне остеопороза (817 человек)	Вторичный артроз суставов 3 ст. на фоне сопутствующих системных заболеваний (803 человека)	Посттравматический артроз (723 человека)	Диспластический остеоартроз (766 человек)	Всего (3 914 человек)
Осложнения сердечно-сосудистой системы	6	2	9	2	2	21
Осложнения со стороны дыхательной системы	1	2	1	0	0	4
Острая печеночная недостаточность	3	5	7	0	2	17
Осложнения со стороны почек	4	4	17	1	3	29
Всего	14	13	34	3	7	71

Распределение по нозологическим формам показало, что наибольшее количество соматических осложнений проявляется в группе пациентов с деформирующим остеоартрозом на фоне системных заболеваний (34 случая). На втором месте по количеству случаев (14 человек) находится группа с идиопатическим остеоартрозом. В группе с идиопатическим остеоартрозом на фоне остеопороза зафиксировано 13 случаев соматических осложнений; 7 случаев отмечено у пациентов с диспластическим остеоартрозом. У пациентов с посттравматическим остеоартрозом зафиксировано 3 случая осложнений.

Максимальное количество осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (9 случаев) зафиксировано в группе пациентов с системными

заболеваниями, а минимальное (по 2 случая) – в группах с наличием остеопороза, диспластическим и посттравматическим остеоартрозом.

Наличие осложнений со стороны дыхательной системы в большей степени было характерно для пациентов с остеопорозом.

Острая печеночная недостаточность у больных с системными заболеваниями имеют наибольшие значения (7 случаев); в группе с наличием остеопороза – 5 человек и 3 человека с идиопатическим остеоартрозом. При диспластическом остеоартрозе выявлено 2 случая осложнений со стороны печени, а в группе с посттравматическим – не зафиксировано совсем.

Осложнения со стороны почек в большем количестве проявлялись в группе с наличием системных заболеваний (17 человек) и практически в равной степени (4 случая) в остальных группах, но только 1 случай зафиксирован в группе пациентов с посттравматическим остеоартрозом.

Проведено исследование времени возникновения общих осложнений в послеоперационном периоде.

Таблица 13 – Время манифестации соматических осложнений у пациентов после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов

Вид нарушений	Количество осложнений (новые, отдельно зарегистрированные случаи)											
	1 сутки М/Ж	2 сутки М/Ж	3 сутки М/Ж	4 сутки М/Ж	5 сутки М/Ж	6 сутки М/Ж	7 сутки М/Ж	8 сутки М/Ж	10 сутки М/Ж	14 сутки М/Ж	30 сутки М/Ж	всего М/Ж
Осложнения сердечно-сосудистой системы	19 (11/8)	1 (1/0)	1 (1/0)	—	—	—	—	—	—	—	—	21 (13/8)
Осложнения со стороны легких	2 (2/0)	1 (1/0)	1 (1/0)	—	—	—	—	—	—	—	—	4 (4/0)
Осложнения со стороны почек	—	—	10 (6/4)	9 (4/5)	6 (1/5)	—	4 (2/2)	—	—	—	—	29 (13/16)
Острая печеночная недостаточность	—	—	—	—	5 (3/2)	—	9 (4/5)	1 (1/0)	1 (0/1)	1 (0/1)	—	17 (8/9)
Всего	21 (13/8)	2 (2/0)	12 (8/4)	9 (4/5)	11 (4/7)	—	13 (6/7)	1 (1/0)	1 (0/1)	1 (0/1)	—	71 (36/35)

Из таблицы 13 видно, что максимальное количество осложнений зафиксировано в первую послеоперационную неделю. В первые сутки наибольшее количество осложнений наблюдалось у пациентов с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы (19 человек). Во вторые послеоперационные сутки фиксировали осложнения со стороны легких, сердечно-сосудистой системы. Второй пик манифестации соматических проявлений пришелся на третьи сутки. Этот максимум составили: острая почечная недостаточность (10 случаев) и по одному случаю осложнений сердечно-сосудистой системы и дыхательной. На четвертые сутки зафиксирована только острая почечная недостаточность (9 случаев). На пятые сутки отмечается тенденция к снижению проявлений ОПН (6 случаев); сохраняется, но происходит манифестация острой печеночной недостаточности (5 случаев). На седьмые сутки максимум проявлений приходится на ОПечН 9 человек и 4 человека с острой почечной недостаточностью. Далее до конца второй недели фиксируются по одному случаю ОПечН.

Выводы по результатам исследования характера и структуры осложнений, возникающих при цементном эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов:

1) количество осложнений, возникающих при цементном эндопротезировании крупных суставов не превышает общестатистические показатели и составляет 1,81 %; 70 % зафиксированных осложнений приходится на эндопротезирование тазобедренного сустава. Тридцать процентов – при эндопротезировании коленного сустава. Среди соматических осложнений наибольшее количество (40,85 %) приходится на острую почечную недостаточность, затем следуют осложнения сердечно-сосудистой системы (29,56 %) и печени (23,94 %). Осложнения со стороны дыхательной системы составили 5,63 %;

2) с возрастом не только увеличивается количество осложнений, но они носят смешанный характер и часто проявляются синдромом «взаимного отягощения». Максимальное количество осложнений приходится на группу

старше 65 лет. Рост осложнений с возрастом обусловлен, в первую очередь, тем, что у пожилых людей увеличивается количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, снижается резистентность к стрессу. У пациентов этих групп уже до операции произошел дисбаланс в системе оксидантно-антиоксидантного равновесия, уже состоялся крен в сторону разрушения и катаболических процессов с активацией апоптоза клеток. Кроме того, у пожилых пациентов ослабляются репаративно-восстановительные функции, снижается тонус мышечно-связочного аппарата, нарастает остеопороз, повышается риск переломов костей;

3) проявления соматических осложнений располагаются в период первых двух недель. В первые сутки наибольшую манифестацию имеют нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и легких (рисунки 1 и 2).

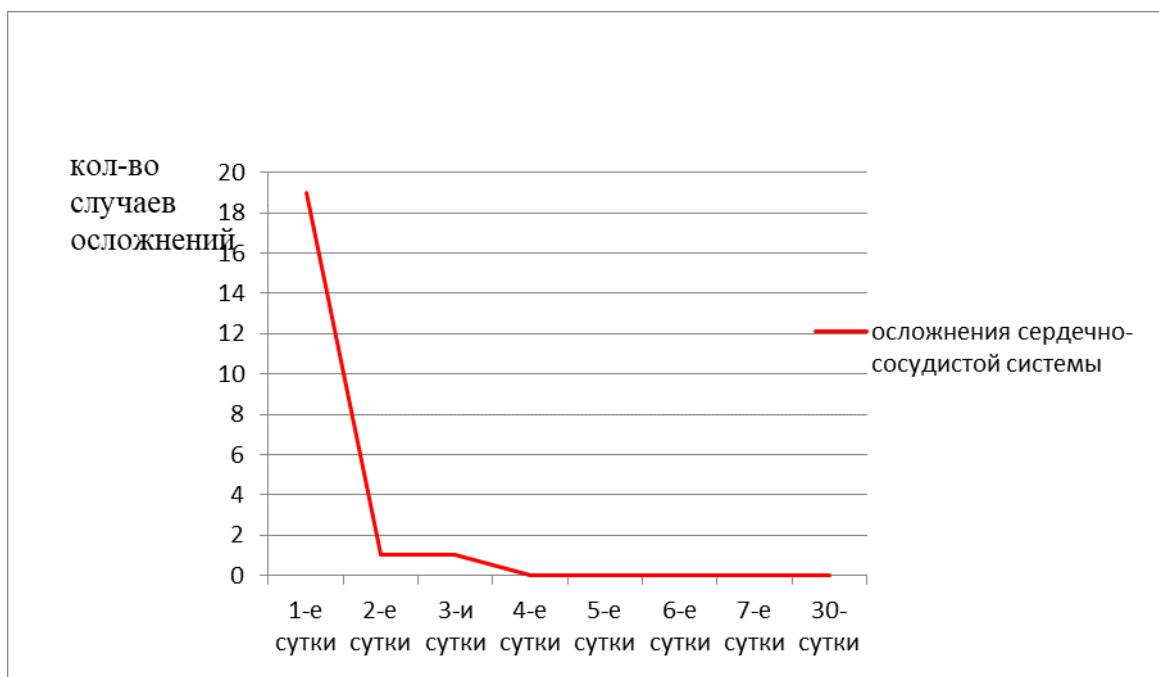


Рисунок 1 – Динамика манифестации осложнений сердечно-сосудистой системы у пациентов после цементного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов

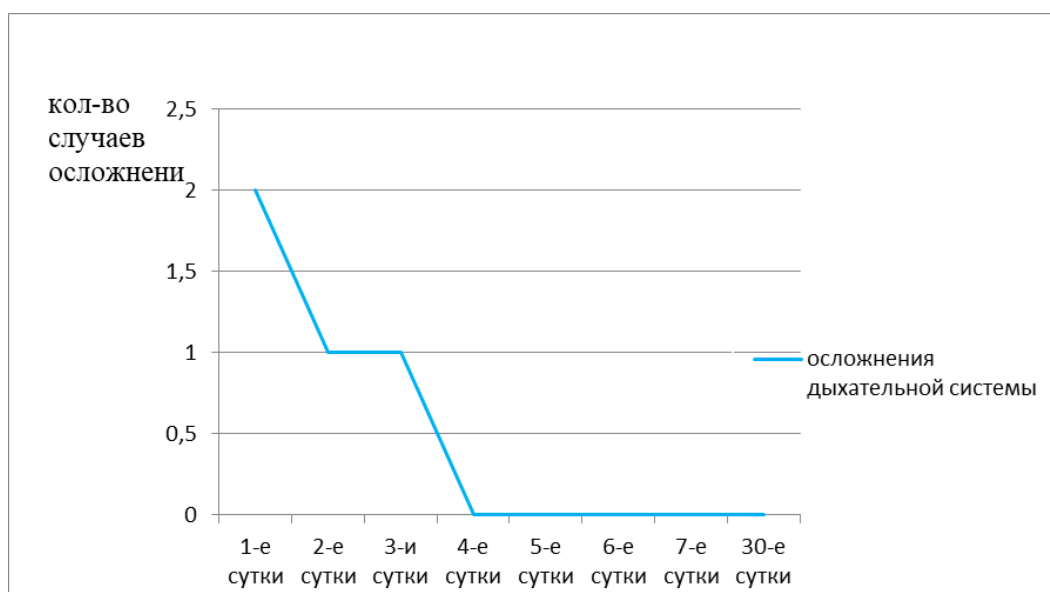


Рисунок 2 – Динамика проявления осложнений со стороны органов дыхания у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава

К третьим суткам максимум проявлений относится к группе нарушения функции почек (рисунок 3).

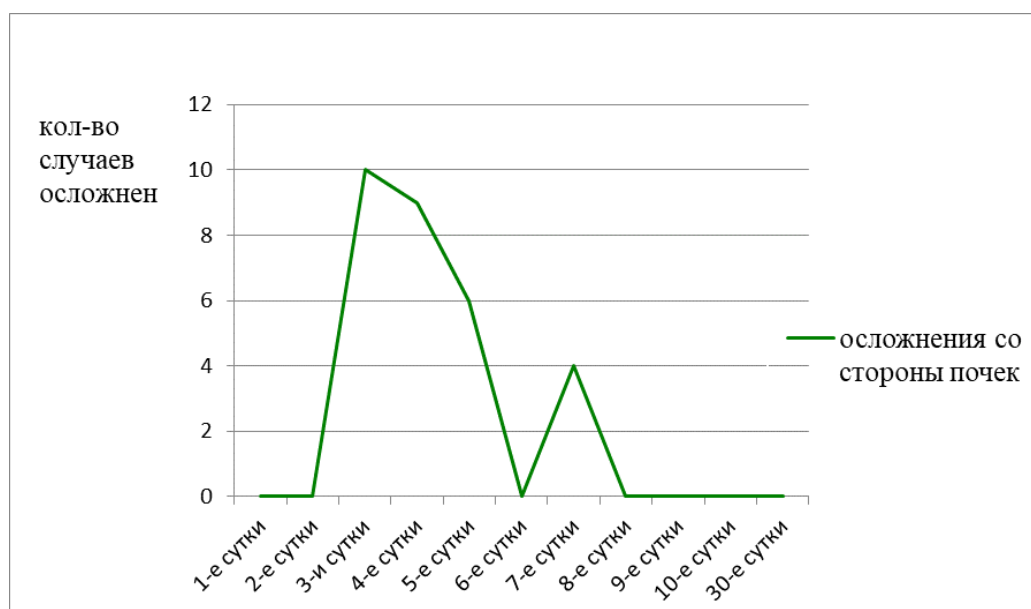


Рисунок 3 – Динамика проявления осложнений со стороны почек у пациентов после цементного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов

На седьмые сутки манифестируют нарушения функции печени (рисунок 4).

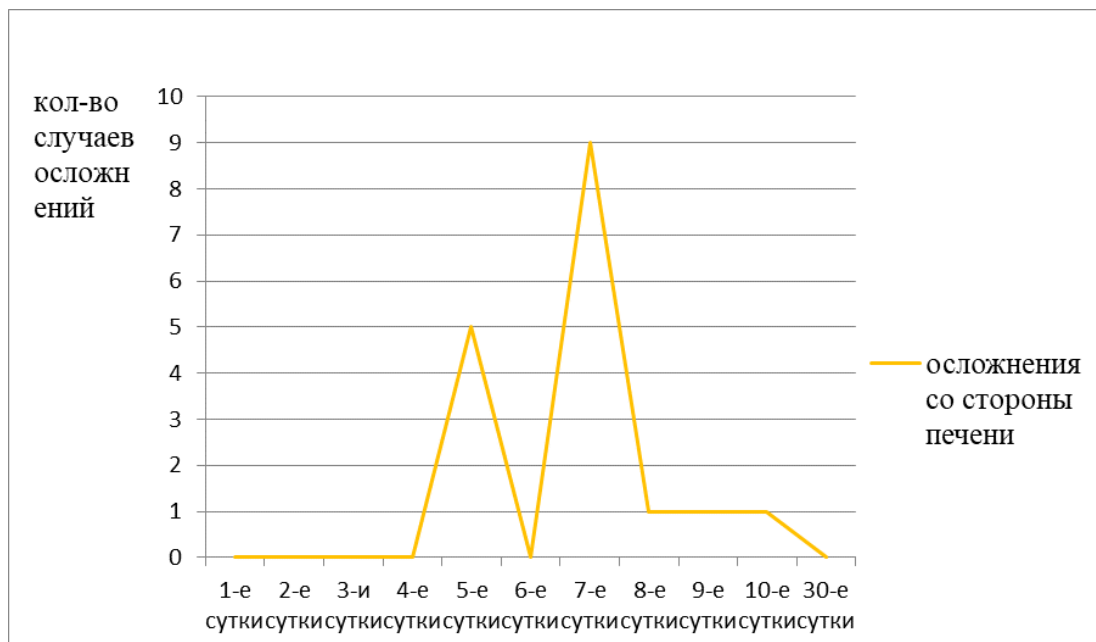


Рисунок 4 – Динамика манифестации осложнений со стороны печени у пациентов после цементного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов

4) наибольшее количество осложнений принадлежит группе с сопутствующими системными заболеваниями. Пациенты этой группы уже длительно применяют консервативное лечение, часто гормональные препараты, что маскирует тяжесть заболевания в предоперационном периоде и требует тщательного наблюдения после;

5) факторы риска для всех исследуемых групп: дегидратированные пациенты; пожилой возраст пациента; стойкая гипотония и развитие гипоксии во время оперативного вмешательства; наличие сопутствующей патологии почек, сахарный диабет и ряд системных заболеваний; повышенное артериальное давление; болезни сосудов; сердечная недостаточность. Индивидуальные особенности для исследуемых групп рассмотрены выше.

При проведении ретроспективного клинического исследования были определены ряд особенностей, характерных для выявленных осложнений. Однако

трудно определить, где имеется общее осложнение, а где имеется выраженная реакция организма на использование костного цемента. Именно это заключение определило дальнейший путь исследований: изучение морфологических изменений костной ткани, сердца, легких, печени, почек при применении костного цемента в эксперименте.

3.2 Динамика минерализации костной ткани пациента при цементном эндопротезировании тазобедренного сустава

Учитывая полученные морфологические данные реакции костной ткани на введение костного цемента, решено изучить динамику изменения плотности костной ткани у пациентов с цементным эндопротезированием тазобедренного сустава. Денситометрические исследования были выполнены 50 пациентам – по 10 человек старше 50 лет от каждой группы, разделенных по этиологическому признаку остеоартроза. Из них мужчин было 24, женщин – 26 человек. Средний возраст пациентов составил $(58,4 \pm 2,9)$ года. Рентгеновская денситометрия проведена до и после операции – через 3 и 6 месяцев.

Обследование пациентов заключалось в определении минеральной плотности костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника (на уровне L1–L4 в передне-задней проекции) и проксимальных отделов обоих бедер (в шейке, большом вертеле и бедре в целом). В качестве материала сравнения были использованы данные, имеющиеся в базе денситометра, для определения степени выраженности остеопороза использовали Т-критерий.

По данным рентгеновской денситометрии при первичном обследовании в 100 % случаев было обнаружено снижение минеральной плотности костной ткани разной степени выраженности. Результаты денситометрии в предоперационном периоде представлены в таблицах (Приложение В, таблицы 1 и 2).

Среди мужчин среднее значение Т-критерия составило $(-3,1 \pm 0,4)$ SD. Из 24 пациентов у 3 (12,5 %) выявлено некритичное снижение МПКТ до уровня остеопении. У остальных больных выявлен остеопороз – 21 человек (87,5 %). При

этом у 17 мужчин остеопороз носил системный характер, у 4 – отмечено локальное снижение МПКТ в области проксимального отдела бедренной кости.

Несмотря на то, что в женской группе Т-критерий существенно не отличался от Т-критерия в мужской группе и составил $(-3,3 \pm 0,2)$ SD, снижение МПКТ среди женщин носило иной характер. Остеопения у них была выявлена в 7,69 % (2 случая) и составила $(-2,2 \pm 0,1)$ SD. Из 24 пациенток с выявленным остеопорозом у 20 человек (85 %) остеопороз носил генерализованный характер $(-3,4 \pm 0,4)$ SD, и только в 4 случаях (15 %) было отмечено локальное изменение проксимального отдела бедренной кости $(-3,1 \pm 0,3)$ SD.

Во всех случаях показатели МПКТ не являлись противопоказанием для выполнения ТЭП, но в каждом конкретном случае влияли на выбор конструкции эндопротеза.

Денситометрический анализ данных до и после операции показал, что после операции в исследуемой группе пациентов Т-критерий уменьшился в среднем на 20 %.

Среди мужчин Т-критерий составил $(-3,7 \pm 0,4)$ SD. Из 24 пациентов у 2 (8,3 %) выявлено некритичное снижение МПКТ до уровня остеопении $(-2,4 \pm 0,31)$ SD. У остальных 22 больных (91,7 %) выявлен остеопороз $(-3,5 \pm 0,3)$ SD. При этом увеличилось количество остеопороза системного характера, за счет выявления снижения значений Т-критерия в контралатеральной зоне: у 20 мужчин остеопороз носил системный характер, у 2 человек – отмечено локальное снижение МПКТ в области проксимального отдела бедренной кости (Приложение В, таблица 3).

В раннем послеоперационном периоде у всех пациенток выявлен остеопороз Т-критерий составил $(-3,7 \pm 0,26)$ SD. Из 26 пациенток с выявленным остеопорозом у 21 (80 %) человека остеопороз носил генерализованный характер, и только в 5 случаях (20 %) было отмечено локальное изменение проксимального отдела бедренной кости (Приложение В, таблица 4).

Во всех случаях исследования отмечено снижение значений Т-критерия изучаемой зоны на контралатеральной конечности в среднем на 15–17 процентов: у мужчин – $(-3,4 \pm 0,2)$ SD, у женщин – $(-3,3 \pm 0,18)$ SD.

К третьему месяцу показатели плотности костной ткани остаются без изменения, но увеличивается величина допустимого интервала. В группе мужчин ($-3,7 \pm 0,48$) SD на оперированной стороне и ($-3,4 \pm 0,32$) SD на контралатеральной. В женской группе исследования ($-3,7 \pm 0,39$) SD и ($-3,3 \pm 0,33$) SD соответственно.

Среди мужчин Т-критерий составил ($-3,7 \pm 0,48$) SD. Из 24 пациентов у 2 (8,3 %) выявлена остеопения ($-2,5 \pm 0,27$) SD. У остальных 22 больных (91,7 %) выявлен остеопороз ($-3,6 \pm 0,3$) SD. При этом у всех мужчин остеопороз носил системный характер (Приложение В, таблица 5).

В женской группе Т-критерий существенно не отличался от Т-критерия в мужской группы и составил ($-3,7 \pm 0,39$) SD. Остеопения не выявлена. У всех пациенток остеопороз носил генерализованный характер (Приложение В, таблица 6).

Результаты исследования через полгода показали, что полученные значения Т-критерия мало отличаются от показателей 3 месяцев. Результаты денситометрии у мужчин через 6 месяцев после цементного эндопротезирования тазобедренного сустава представлены в таблице 7 приложения В.

Среди мужчин Т-критерий составил ($-3,5 \pm 0,17$) SD. Из 24 пациентов у 4 (16,6 %) выявлено значение Т-критерия соответствующее остеопении ($-2,4 \pm 0,11$) SD. У остальных 20 больных (83,4 %) выявлен остеопороз ($-3,4 \pm 0,23$) SD. На не оперированной конечности средний Т-критерий по группе составил ($-3,1 \pm 0,11$) SD, при остеопении – ($-2,2 \pm 0,1$) SD, у выявленных с остеопорозом – ($-3,3 \pm 0,3$) SD.

Результаты денситометрии у женщин через 6 месяцев после цементного эндопротезирования тазобедренного сустава отражены в таблице 8 приложения В.

В женской группе Т-критерий составил ($-3,5 \pm 0,28$) SD. Остеопения у них была выявлена в 20,2 % 5 случаев ($-2,4 \pm 0,12$) SD. Из 21 пациента (79,8 %) остеопороз носил генерализованный характер ($-3,6 \pm 0,34$) SD. На не оперированной конечности средний Т-критерий по группе составил ($-3,2 \pm 0,11$) SD, при остеопении – ($-2,3 \pm 0,2$) SD, у выявленных с остеопорозом – ($-3,4 \pm 0,27$) SD.

Таким образом, при обследовании пациентов до операции выявлено снижение минеральной плотности костной ткани у 100 % пациентов. При этом гендерных различий в средних значениях Т-критерия не выявлено. Исследуемое значение Т-критерия на пораженной стороне не отличается от такового на контралатеральной.

В раннем послеоперационном периоде отмечено значительное снижение минеральной плотности (на 20 %) в обеих группах. Также отмечается снижение Т-критерия и на противоположной конечности на 15–17 %, что можно рассматривать как компенсаторный механизм, восстанавливающий минеральную плотность кости в зоне оперативного вмешательства.

Через 3 месяца значение Т-критерия практически не отличаются от показателей раннего послеоперационного периода. Лишь к 6 месяцам прослеживается минимальная тенденция к восстановлению минеральной плотности. Динамика изменения минеральной плотности костной ткани отображена на рисунке 5.

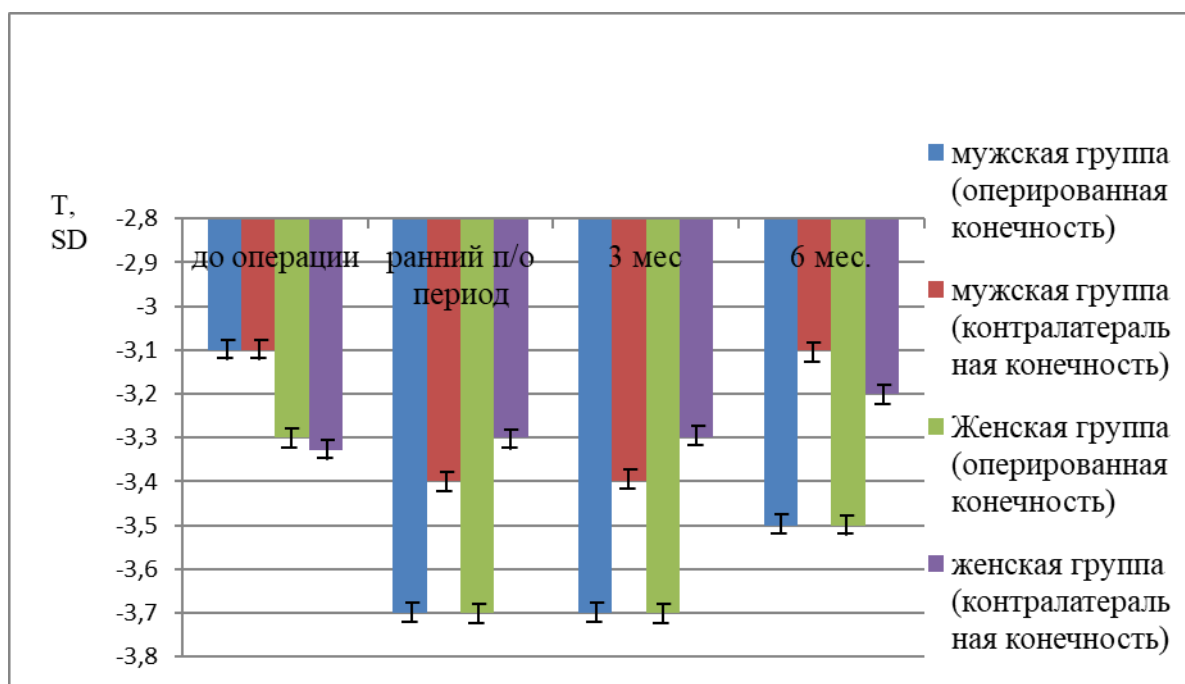


Рисунок 5 – Динамика показателя минеральной плотности костной ткани у пациентов старше 50 лет (Т-критерий) с эндопротезированием тазобедренного сустава (Приложение В, таблицы 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8)

3.3 Морфологические изменения костной ткани при применении костного цемента

Объектом исследования служили 60 крыс линии Вистар (самцы). Описание методов и технологии исследования приводилось в разделе «Материалы и методы исследования».

Результаты исследования первой части эксперимента – изучение реакции органов при внутрикостном применении костного цемента.

Через сутки в препаратах часть костной ткани, соприкасающаяся с цементом некротизирована, представлена в виде неровной изъеденной поверхности с мелкими фрагментами костной ткани. Здесь же – некротизированный костный мозг. На некотором удалении от места введения цемента также видны изменения костной ткани: запустевшие лакуны остецитов, нарушение целостности матрикса в поверхностных каналах. Вокруг обломков костной ткани и некротически измененного костного мозга видны плотные инфильтраты – реакция на термическое воздействие (рисунки 6 и 7).

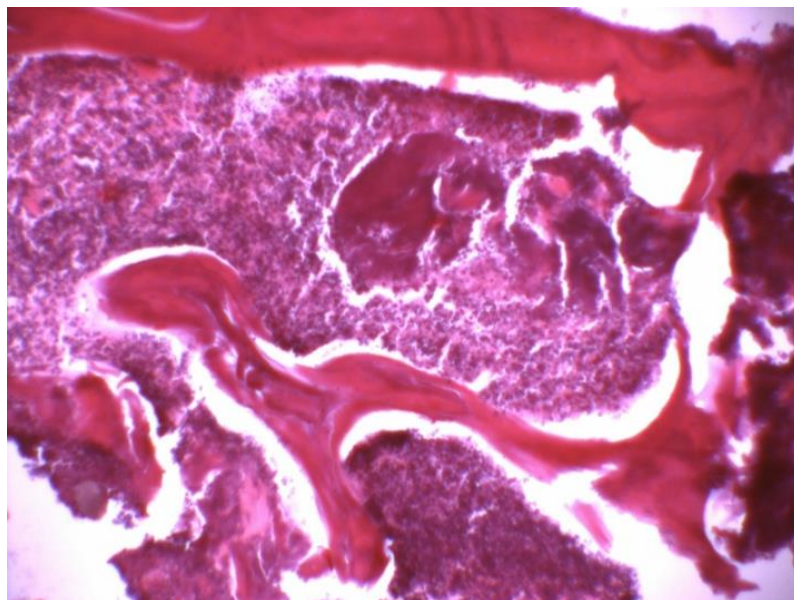


Рисунок 6 – Некроз костного мозга, фрагменты некроза кости по краю и в центре операционного дефекта, затеки цемента на 1-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

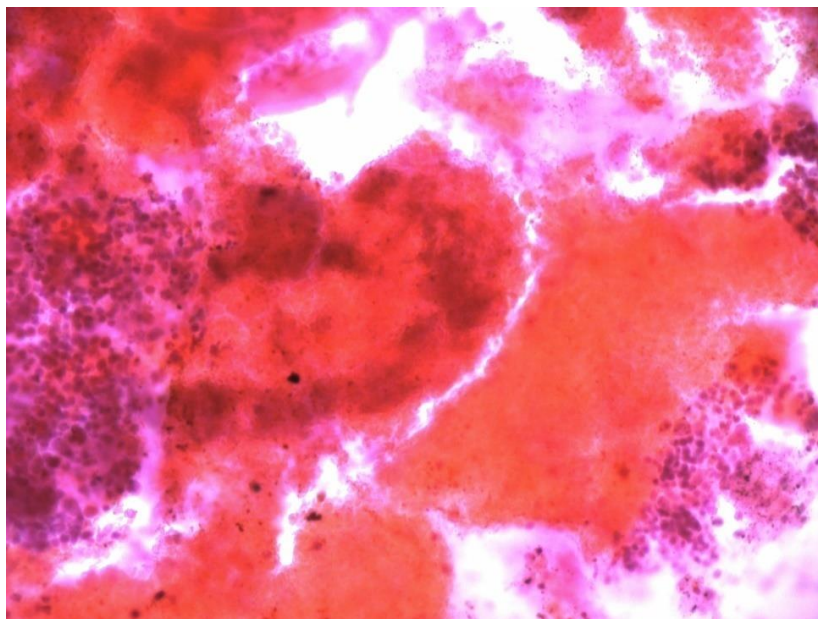
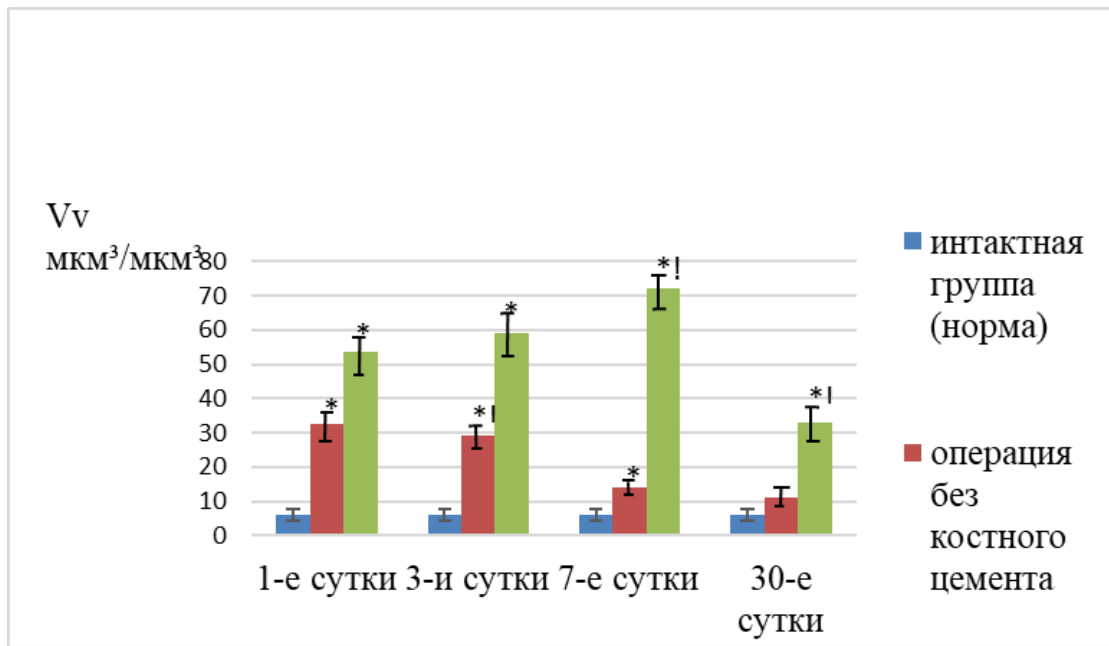


Рисунок 7 – Массивные кровоизлияния в зоне операционного дефекта, некроз кроветворного костного мозга через 1 сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Все эти изменения подтверждают выраженное агрессивное воздействие на костную ткань. Здесь имеется механическое и термическое воздействие, что подтверждает сосудистая реакция – расширенные, тромбированные сосуды, разрушенные эритроциты. Вместе с тем, присутствует химическое повреждение костной ткани – вокруг очага наблюдается макрофагальная реакция, демаркация очага некроза. Таким образом, можно говорить о комбинированном повреждении костной ткани. Дальнейшее наблюдение за местными изменениями показывает реактивность организма, его возможности противостоять агрессии и способность к восстановлению.

При введении метилметакрилата сумма деструктивных изменений костной ткани в экспериментальной группе (группа № 3) превышала показатели контрольной группы (группа № 2) при всех сроках эксперимента. Регенерация костной ткани отсутствовала до конца наблюдения (рисунок 8).



Примечание: * – достоверное отличие по сравнению с группой контроля;
! – достоверное отличие между группами эксперимента при $p \leq 0,05$.

Рисунок 8 – Динамика показателя суммы деструктивных изменений в кости экспериментальных животных интактной группы, групп без использования и с применением при операции костного цемента
(Приложение В, таблицы 9 и 10)

3-и сутки. В сравнении с первыми сутками изменения незначительные. Сохраняется некроз костной ткани и костного мозга (рисунки 9, 10 и 11).

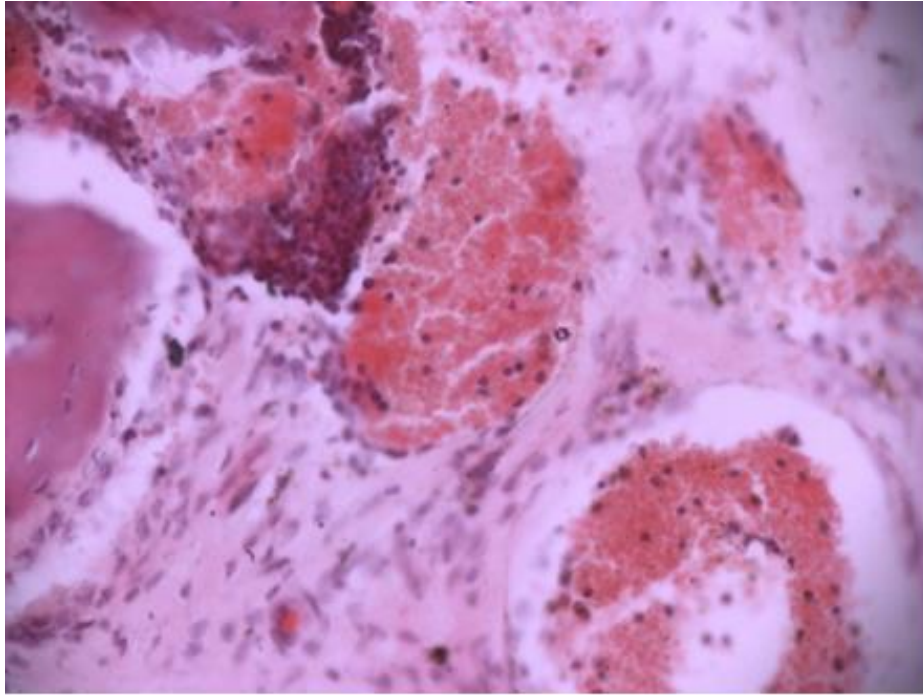


Рисунок 9 – Тромбы в сосудах, фрагменты цемента, разрушенной кости в крае операционного дефекта на 3-и сутки после введения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

В центре очага повреждения сформировалась полость, заполненная некротизированными массами. На границе с очагом повреждения расположены мелкие фрагменты костной ткани, сохраняются кровоизлияния.

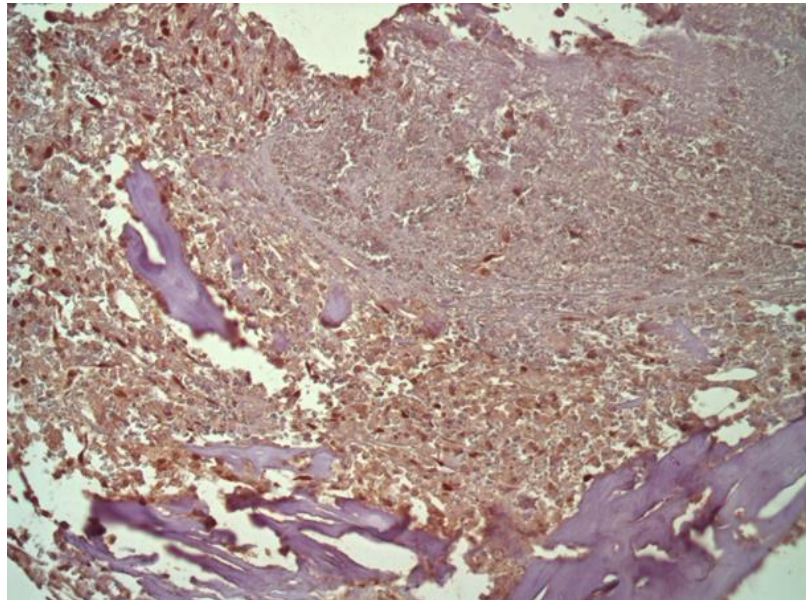


Рисунок 10 – Тканевый детрит, фрагменты разрушенной кости, включения цемента в формирующейся полости на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

На рисунке 12 отображено изменение показателя некроза кости в ходе эксперимента.

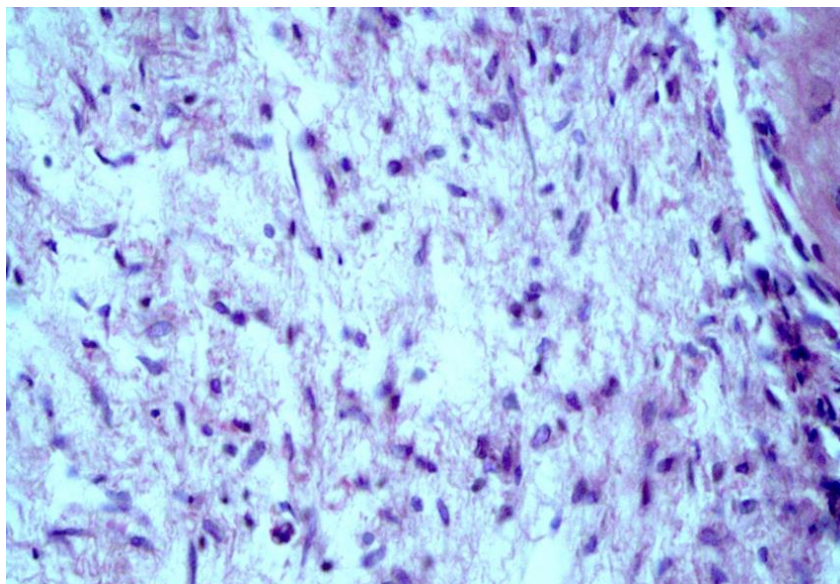
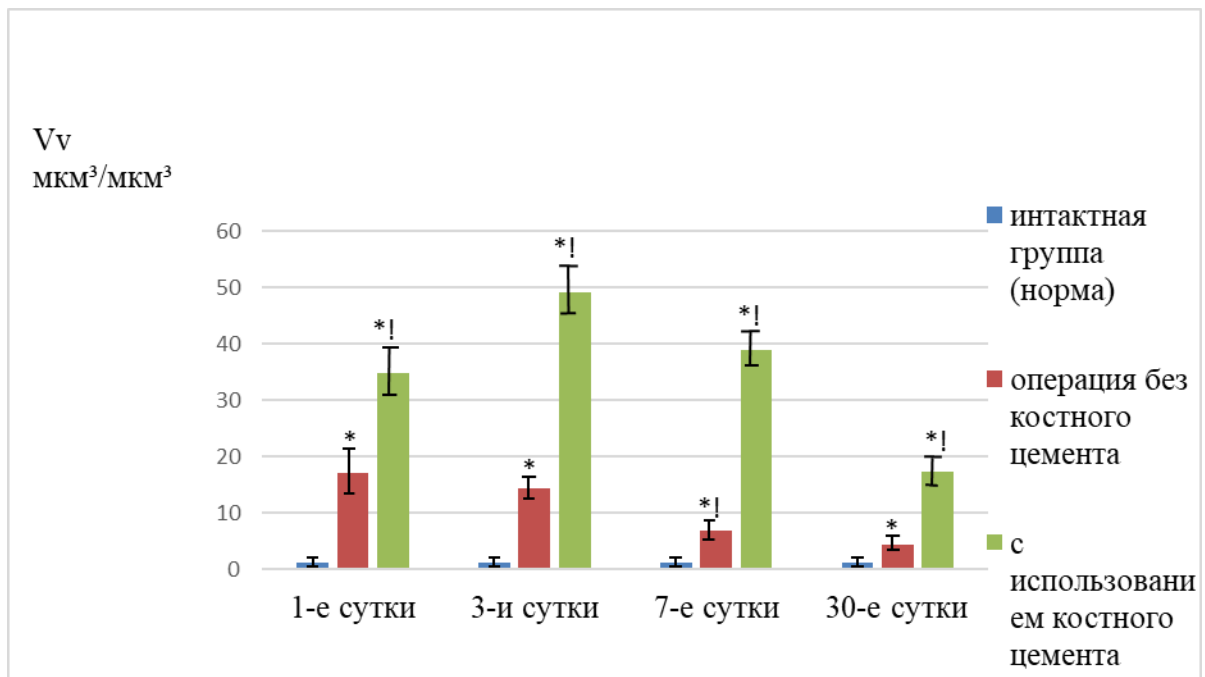


Рисунок 11 – Отечная грануляционная ткань в зоне дефекта на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

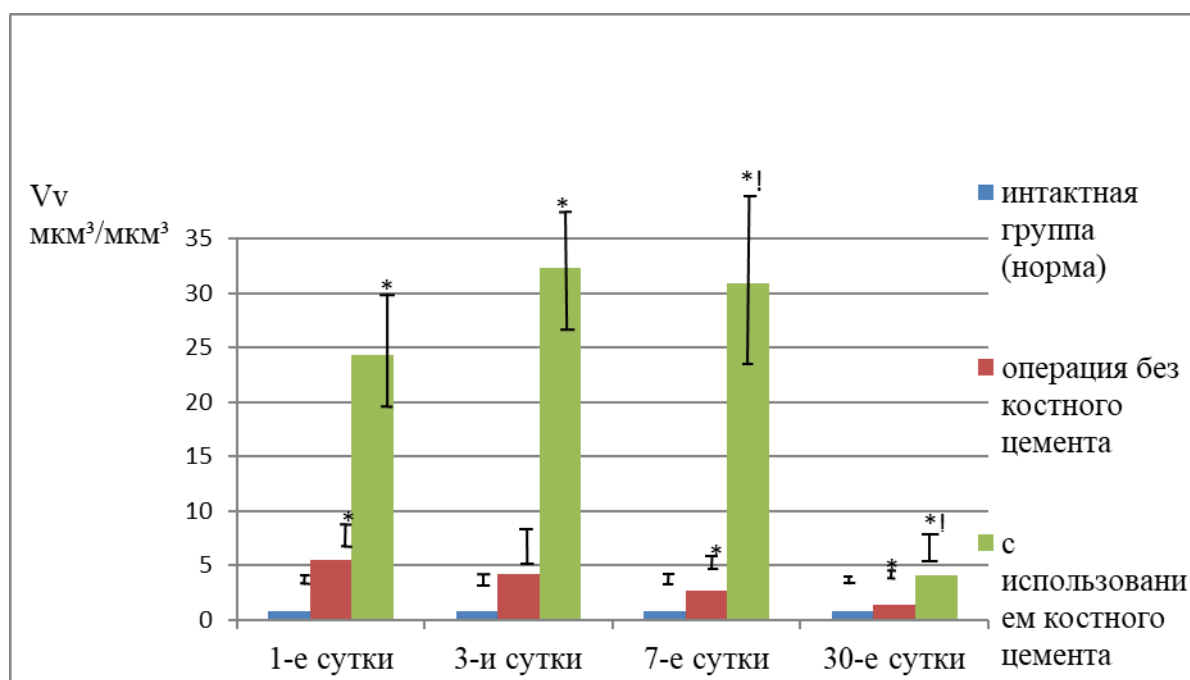


Примечание: * – достоверное отличие по сравнению с группой контроля; ! – достоверное отличие между группами эксперимента при $p \leq 0,05$.

Рисунок 12 – Динамика показателя некроза костной ткани у экспериментальных животных интактной группы, групп без применения и с использованием при операции костного цемента (приложение В, таблицы 9 и 10)

Определенно видно, что явления некроза преобладают в группе экспериментальных животных с применением костного цемента. Максимальное значение приходится на 3-и сутки наблюдения – $(49,16 \pm 4,22)$.

На некотором отдалении от очага повреждения выражена сосудистая реакция, наблюдается фрагментация костной ткани по типу микропереломов. Костные балки безостеоцитные. Признаки остеогенеза отсутствуют.



Примечание: * – достоверное отличие по сравнению с группой контроля; ! – достоверное отличие между группами эксперимента при $p \leq 0,05$.

Рисунок 13 – Изменение показателя некроза эндотелия сосудов кости экспериментальных животных интактной группы, групп без использования и с применением при операции костного цемента (приложение В, таблицы 9 и 10).

Сосудистая реакция наиболее выражена в группе с применением костного цемента (рисунок 13). Уже в первые сутки наблюдения в этой группе зафиксировано наибольшее значение – $(24,36 \pm 3,47)$. Однако максимальный показатель приходится на третьи сутки – $(32,28 \pm 4,58)$. К концу срока эксперимента значения показателя в группе без использования костного цемента практически приближаются к значениям интактной группы – $(1,41 \pm 0,18)$ и $(0,75 \pm 0,11)$ соответственно. В группе с использованием костного цемента этот показатель остается еще высоким – $(4,14 \pm 1,09)$.

7 суток. В зоне введения цемента происходит формирование кисты, в которой, кроме «обрывков» костной ткани и некротических масс, наблюдаются включения цемента (Рисунки 14, 15, 16, 17 и 18).

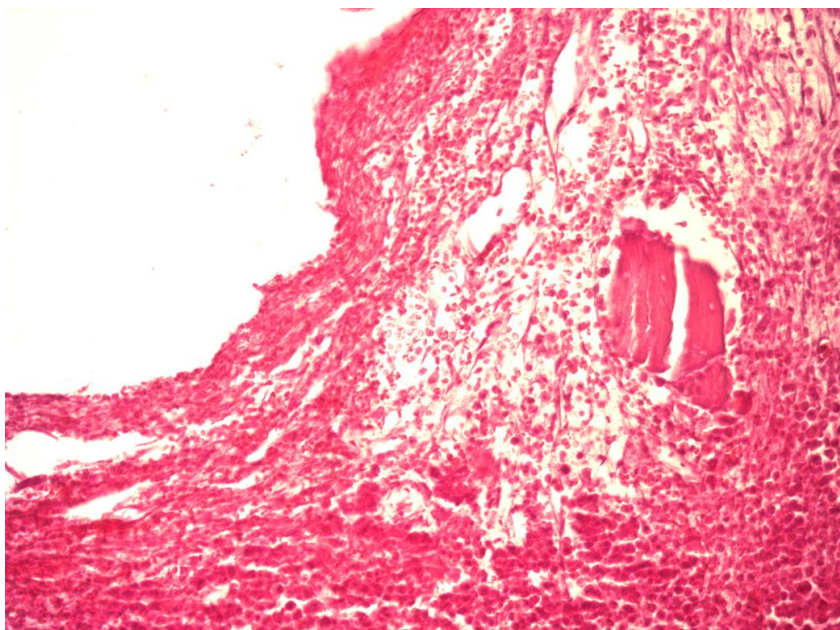


Рисунок 14 – Формирующаяся капсула на месте дефекта кости с воспалительной инфильтрацией на 7-е сутки после введения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

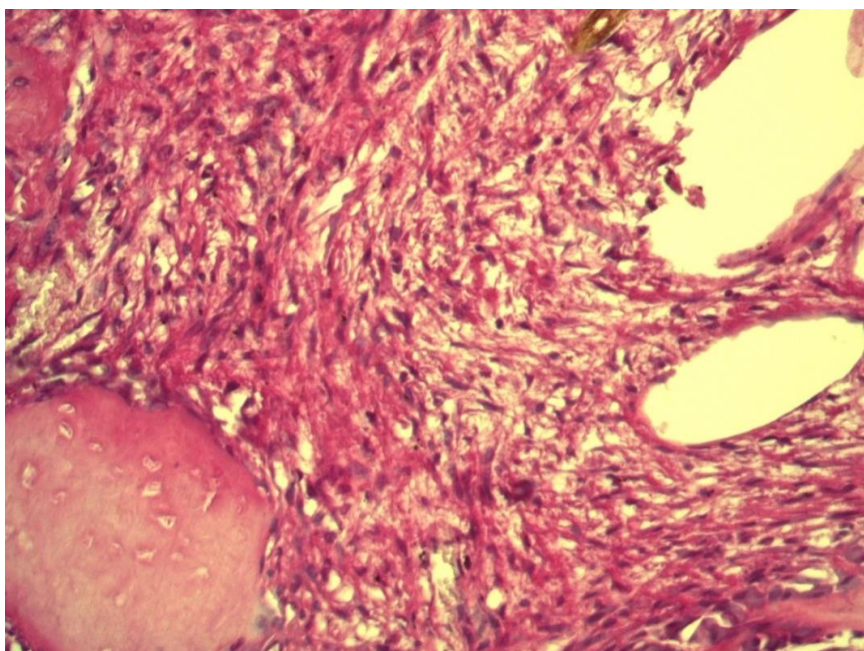


Рисунок 15 – Фиброзная и хрящевая ткань с образованием кистозных полостей на месте дефекта, определяемая на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

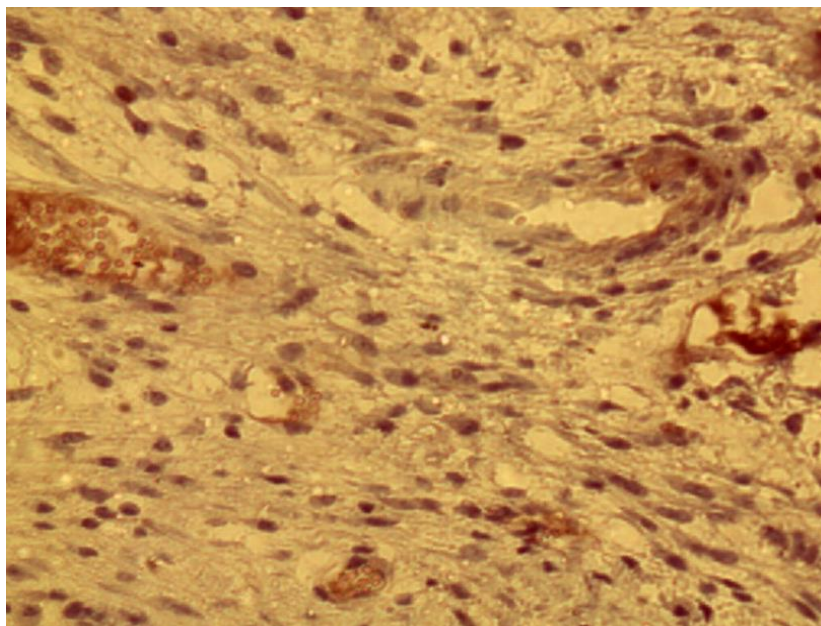


Рисунок 16 – Грануляционная ткань в капсуле дефекта, которая имеется на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

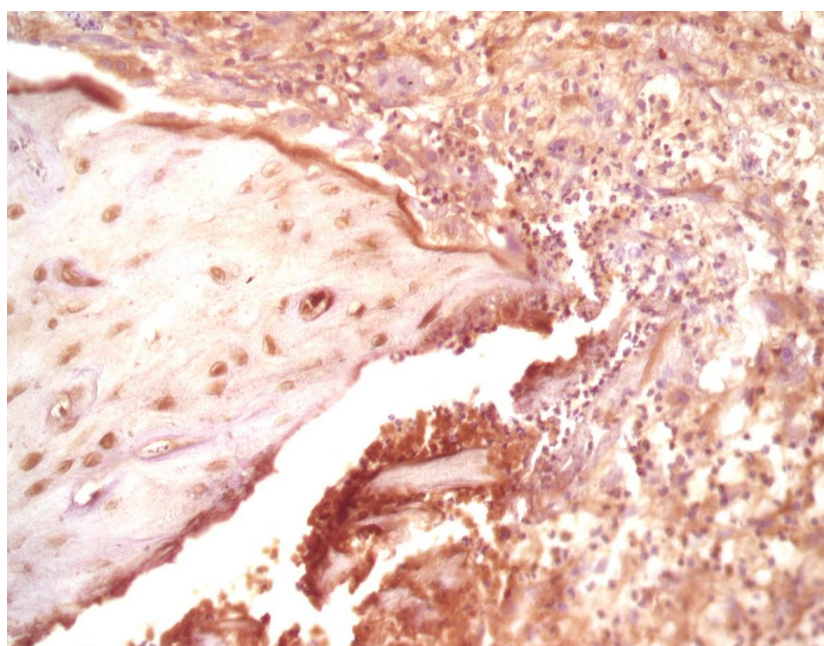


Рисунок 17 – Апоптоз в костных клетках в крае дефекта кости и воспалительная инфильтрация в окружающей ткани на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Иммуногистохимическое исследование с антителом p53. Увеличение $\times 200$

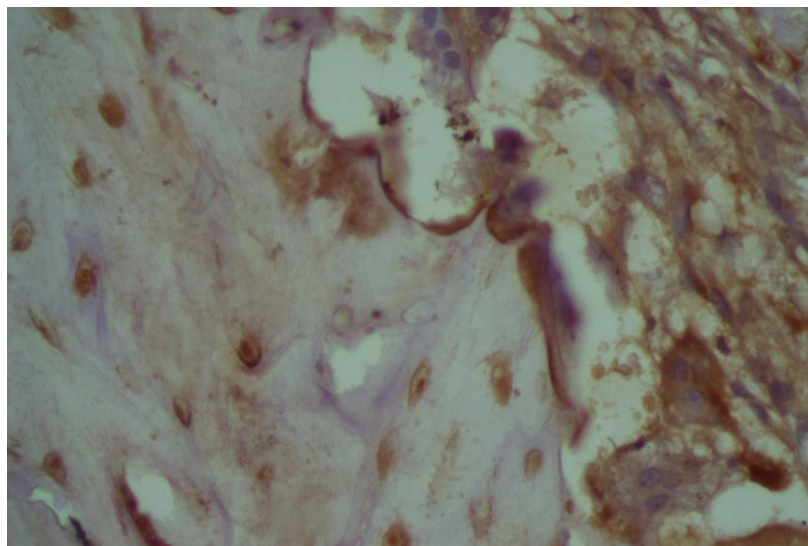
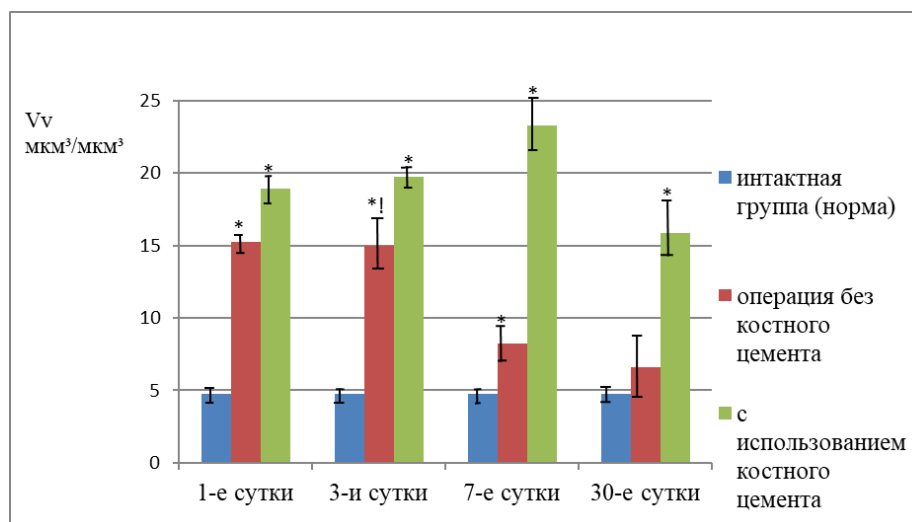


Рисунок 18 – Апоптоз остеогенных клеток на месте вторичной резорбции кости с прилежащей рыхлотовлокнистой тканью на 7-е сутки после введения костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53, докраска гематоксилином. Увеличение $\times 400$

В этот же период имеются выраженные дистрофические проявления в кости экспериментальных животных (рисунок 19).



Примечание: * – достоверное отличие по сравнению с группой контроля; ! – достоверное отличие между группами эксперимента при $p \leq 0,05$.

Рисунок 19 – Изменение показателя дистрофии остеоцитов у экспериментальных животных интактной группы, групп без применения и с использованием при операции костного цемента (приложение В, таблицы 9 и 10)

Максимальные значения в группе без использования костного цемента зафиксированы уже на первые сутки – $(15,24 \pm 1,16)$. В группе с применением костного цемента максимальные значения этого показателя отмечаются на 7-е сутки – $(23,27 \pm 2,33)$. Даже к концу сроков наблюдения этот показатель остается высоким.

Тридцать суток. В этот период наблюдения видно, что происходит четкое отграничение поврежденной и сохранившейся ткани. Начинают проявляться признаки регенерации, но в силу того, что присутствовало комбинированное повреждение, которое распространяется значительно дальше от очага механического воздействия, очаги некрозов (максимальное значение – $(17,32 \pm 2,28)$) видны на отдалении от центра и дефрагментации без признаков регенерации (рисунки 20, 21, 22, 23 и 24). Здесь же зона с активизацией патологического остеогенеза и участки формирования нормального остеогенеза. Реакция костной ткани в этот период показывает, что механизм регенерации еще не восстановлен: где-то сохраняются катаболические процессы, где-то процесс носит неправильный, патологический характер, а где-то происходит нормальный остеогенез.

Сохраняются значительные участки некроза, полости по типу кистозных внутри костной ткани, вместе с тем активизируется периостальная реакция над зоной повреждения – это зона с некоторой активизацией патологического остеогенеза: сформированные костные балки не регулярного строения, остеогенная активная реакция вокруг балок отсутствует, между балками располагается хондроидная ткань с признаками некробиоза, матрикс участками разволокнен, отсутствуют сосудистые элементы.

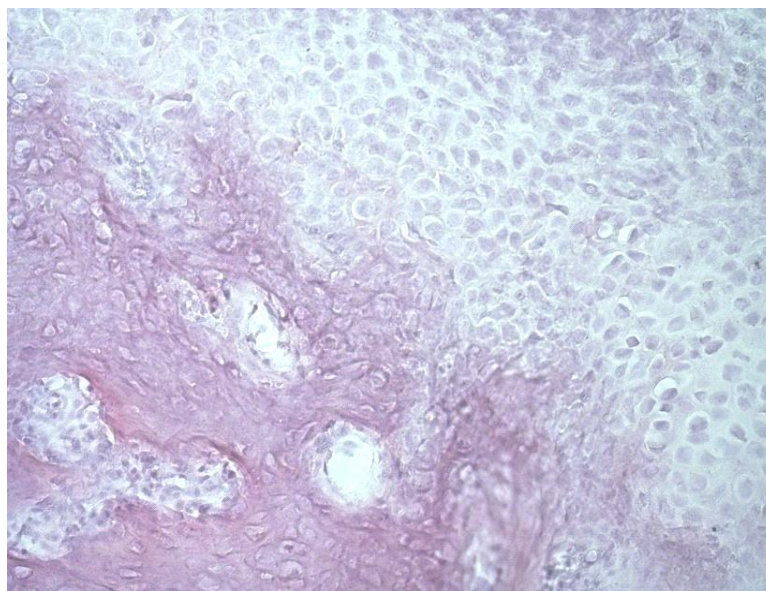


Рисунок 20 – Хрящевая ткань и формирующиеся костные балки в зоне дефекта на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без цемента.

Гистохимическая реакция с шифф-йодной кислотой. Увеличение $\times 200$

На некотором отдалении от зоны повреждения периостальная реакция более выражена и формируется костная ткань без патологических изменений.

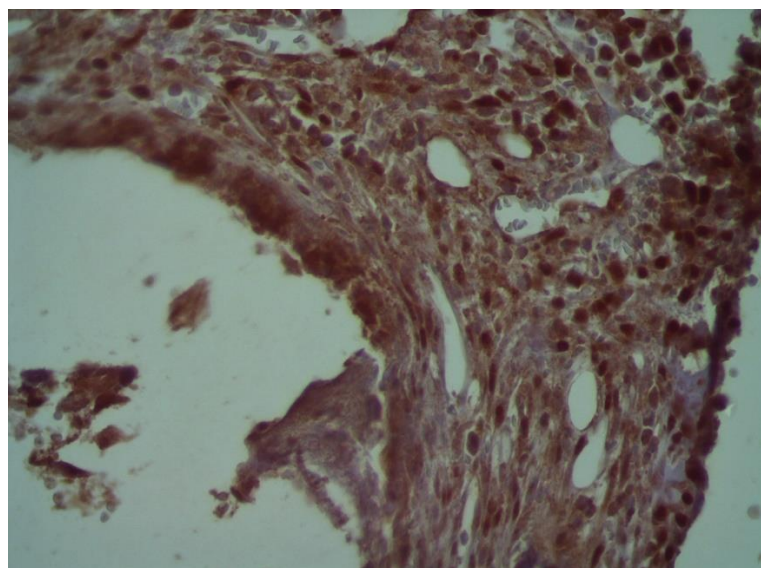


Рисунок 21 – Экспрессия Ki-67 в клетках в грануляционной ткани в области дефекта костной ткани у животных на 30-е сутки после введения костного цемента. Иммуногистохимическая реакция клеток с антителом Ki-67, докраска гематоксилином. Увеличение $\times 400$

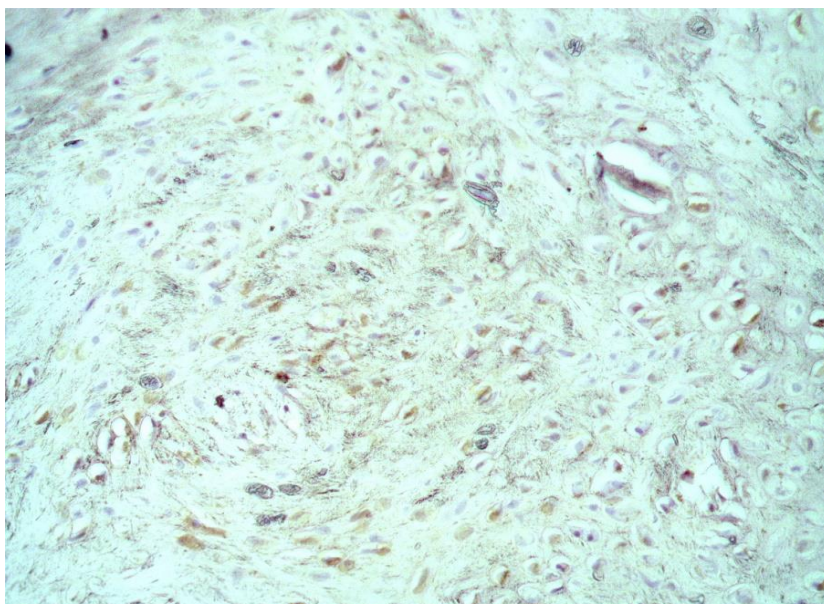


Рисунок 22 – Экспрессия Ki-67 в хондронидной ткани в группе экспериментальных животных на 30 сутки после введения костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 200$

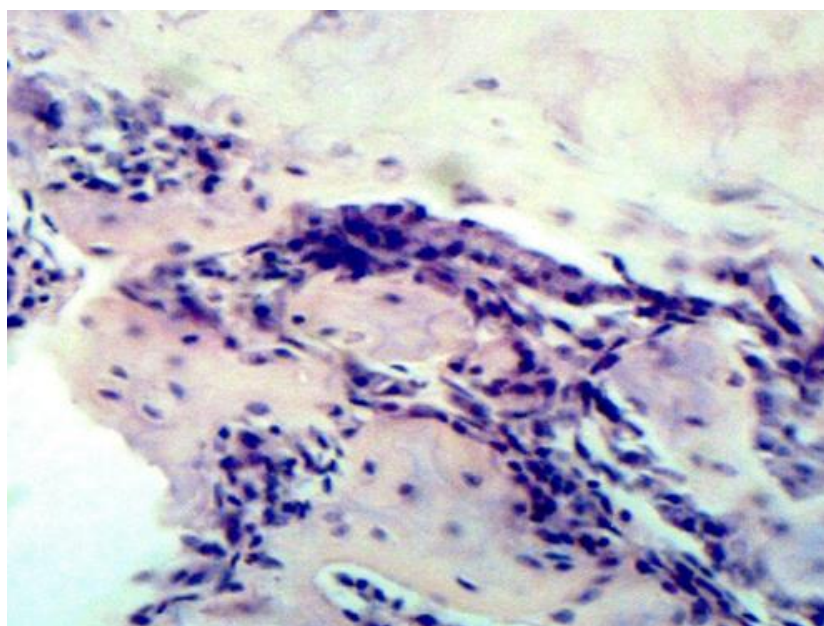


Рисунок 23 – На фоне фрагментов хрящевой ткани с воспалительной инфильтрацией на 30-е сутки видны врастающие сосуды, остеобласты в группе экспериментальных животных оперированных с применением костного цемента.

Окраска альциановым синим. Увеличение $\times 400$

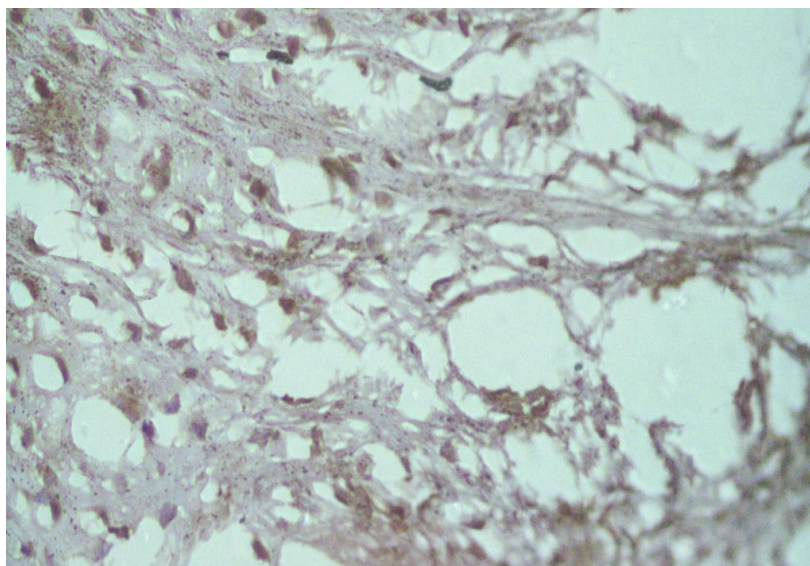
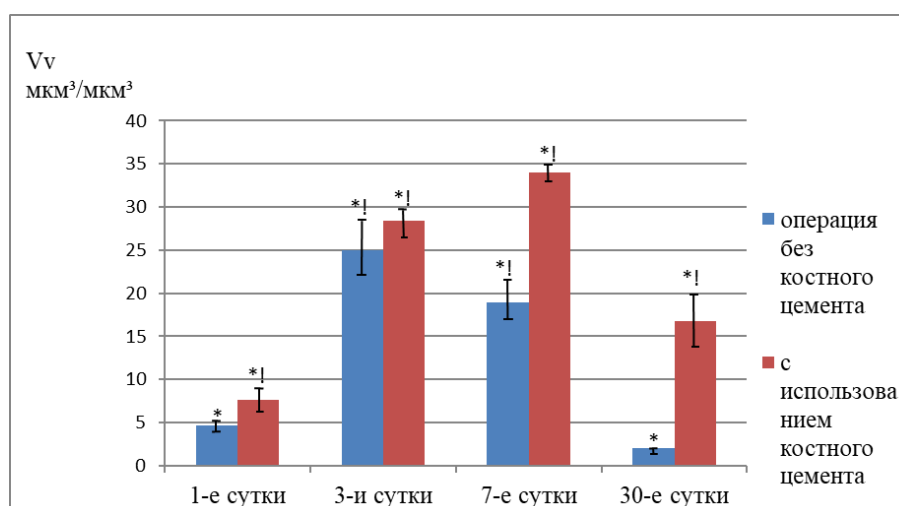


Рисунок 24 – Ходрогенная ткань с образованием кистозных полостей и апоптозом в хрящевых клетках в центре дефекта на 30-е сутки после применения костного цемента.

Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 400$

На протяжении всего периода наблюдения отмечается выраженная воспалительная реакция в группах оперированных экспериментальных животных. Это подчеркивает агрессивный характер вмешательства и выраженность ответной реакции организма. Чем более сожный механизм воздействия, тем более выраженный и более продолжительный ответ.

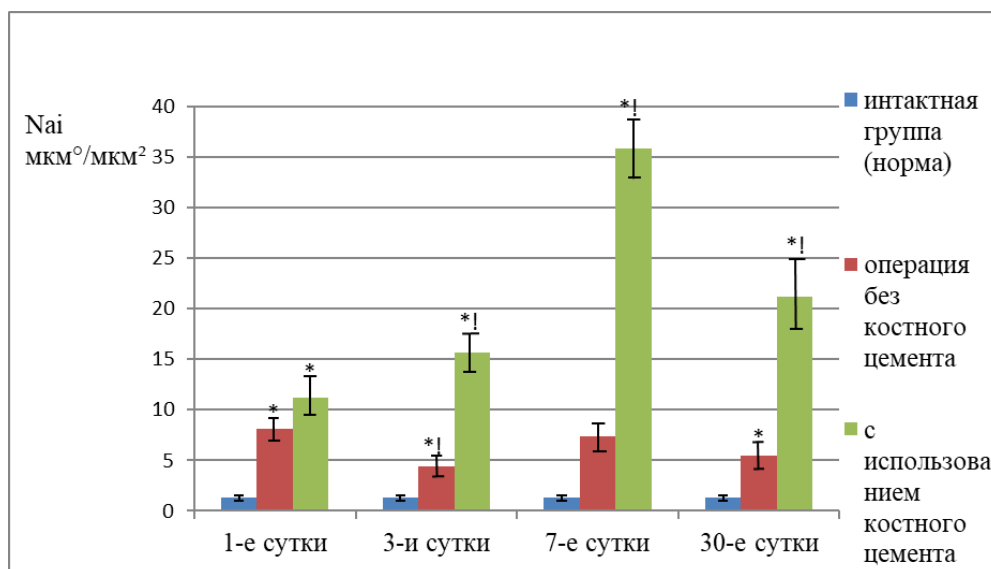


Примечание: * – достоверное отличие по сравнению с группой контроля; ! – достоверное отличие между группами эксперимента при $p \leq 0,05$.

Рисунок 25 – Объемная плотность (Vv) воспалительной инфильтрации в кости экспериментальных животных после введения костного цемента

Во все сроки эксперимента воспалительная реакция выше у животных в группе с применением костного цемента (рисунок 25, приложение В, таблицы 9 и 10). На 7-е сутки после введения костного цемента объемная плотность воспалительной инфильтрации в костной ткани была большей в 2 раза по сравнению с аналогичным результатом у животных, оперированных без введения костного цемента. Наибольшее значение приходится на 7-е сутки – $(33,94 \pm 1,62)$. К 30-м суткам показатель воспалительной инфильтрации в группе без использования костного цемента приближается к норме – $(2,02 \pm 0,31)$, а значения в группе с применением при операции цемента еще остаются высокими – $(16,81 \pm 3,94)$.

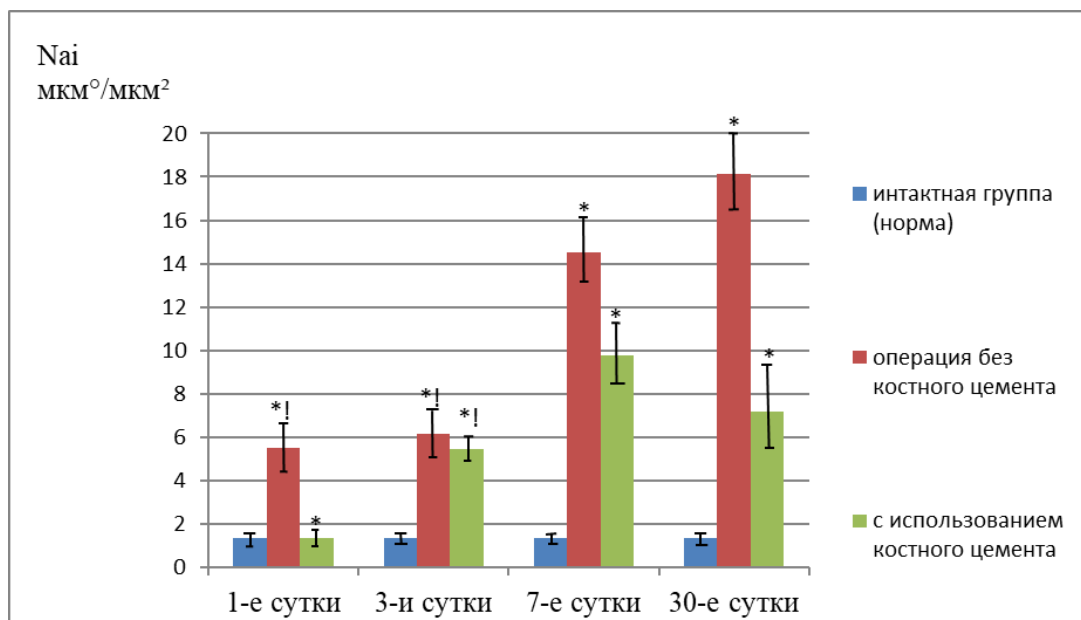
Явления апоптоза костных клеток нарастают в течение всего срока наблюдения (рисунок 26, приложение В, таблицы 11 и 12). Имеют максимальные значения для группы без использования костного цемента в первые сутки – $(8,14 \pm 1,18)$, и для группы 3 на 7-е сутки – $(35,82 \pm 3,48)$. Отмечается, что использование костного цемента значительно увеличивает явления апоптоза. Даже к концу эксперимента показатели в группе с применением цемента остаются высокими – $(21,2 \pm 4,36)$.



Примечание: * – достоверное отличие по сравнению с группой контроля; ! – достоверное отличие между группами эксперимента при $p \leq 0,05$.

Рисунок 26 – Изменения численной плотности клеток с маркером апоптоза p53 в кости экспериментальных животных интактной группы и в группах без применения и с использованием при операции костного цемента (приложение В, таблицы 11 и 12)

Пролиферативная активность наиболее выражена в группе без использования костного цемента. В первые сутки, когда показатели интактной группы и группы № 3 практически одинаковые, значения группы № 2 имеют максимальный показатель в этот день – $(5,48 \pm 1,43)$. Значения постепенно возрастают и достигают максимального значения в группе без использования костного цемента к 30-м суткам – $(18,16 \pm 2,22)$. Наибольшее значение численной плотности клеток с маркером пролиферативной активности в группе с применением костного цемента отмечается на 7-е сутки – $(9,76 \pm 2,12)$, но это значительно меньше показателя второй группы – $(14,52 \pm 1,96)$. Наносимое стрессовое воздействие стимулирует пролиферативную активность клеток, но более выраженное повреждение еще и угнетает её (рисунок 27).

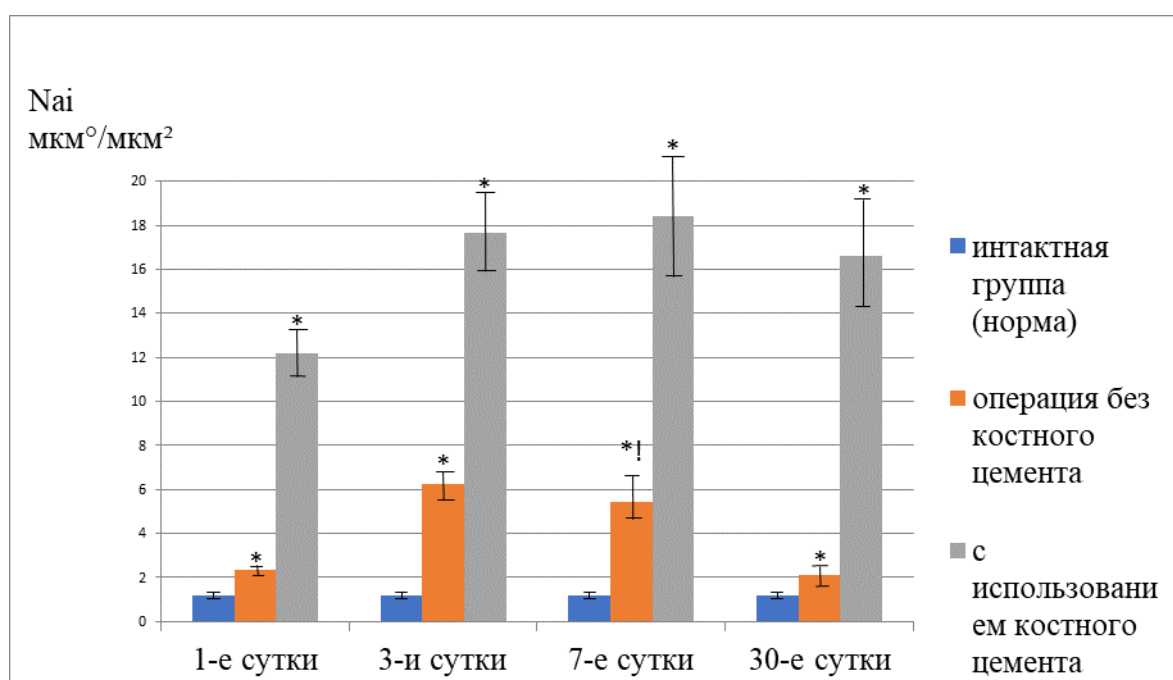


Примечание: * – достоверное отличие по сравнению с группой контроля; ! – достоверное отличие между группами эксперимента при $p \leq 0,05$.

Рисунок 27 – Динамика численной плотности клеток с экспрессией маркера клеточной пролиферации в костной ткани Ki-67 в интактной группе экспериментальных животных и в группах с использованием и без применения при операции костного цемента (приложение В, таблицы 11 и 12)

Повреждение сосудов подтверждает агрессивный характер воздействия. Численная плотность клеток с маркером апоптоза в эндотелии в группе без

применения костного цемента постепенно нарастает и отмечает максимальное значение на третьи сутки – $(6,27 \pm 0,77)$. Затем она постепенно снижается и приближается к норме к концу сроков наблюдения (рисунок 28). Комбинированное воздействие в группе № 3 экспериментальных животных объясняет наибольшие значения. Максимальное значение для группы № 3 приходится на 7-е сутки – $(18,38 \pm 2,73)$. Даже на 30-е сутки показатель в этой группе равен показателю на 3-и сутки – $(16,62 \pm 2,88)$.

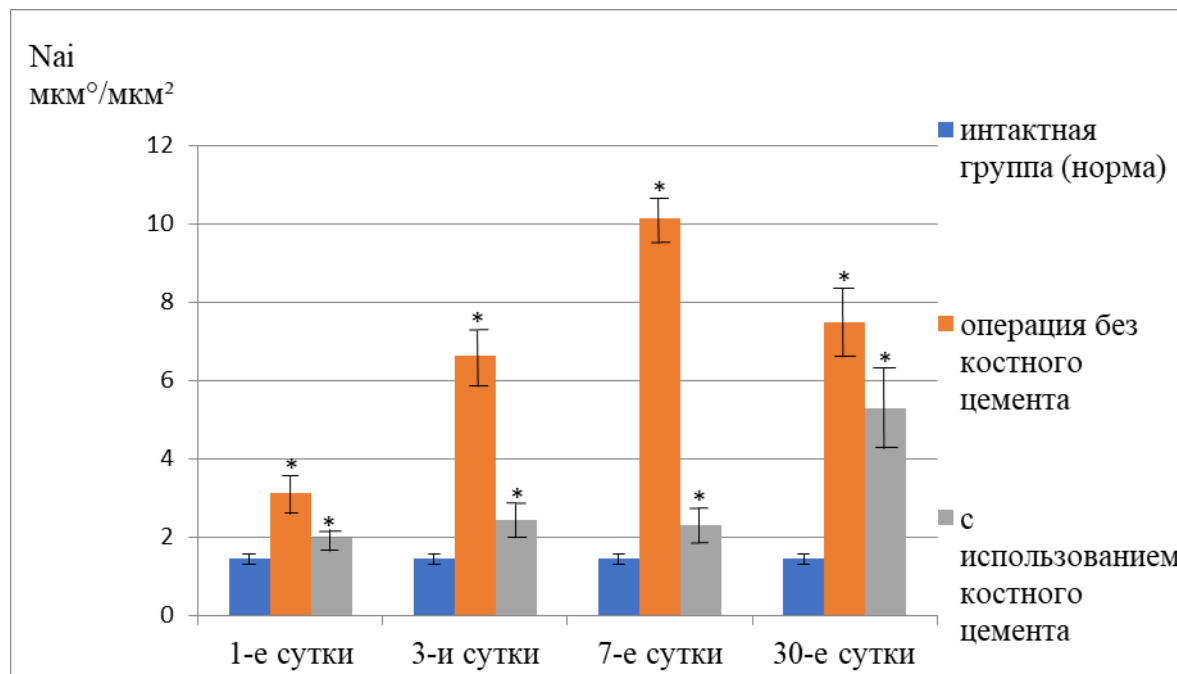


Примечание: * – достоверное отличие по сравнению с группой контроля;
! – достоверное отличие между группами эксперимента при $p \leq 0,05$.

Рисунок 28 – Динамика численной плотности клеток с маркером апоптоза p53 в эндотелии сосудов кости групп экспериментальных животных с применением и без использования при операции костного цемента
(приложение В, таблицы 11 и 12)

Пролиферация клеток эндотелия имеет максимальные значения во все сроки наблюдения в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента (рисунок 29). Наибольшее значение в этой группе приходится на 7-е сутки – $(10,15 \pm 0,98)$ и остается высоким – $(7,48 \pm 1,31)$

на 30-е. Активность эндотелиальных клеток в группе № 3 значительно ниже. Она мало отличается от нормы в течение всей первой недели и лишь к 30-м суткам возрастает до $(5,29 \pm 1,52)$.



Примечание: * – достоверное отличие по сравнению с группой контроля; ! – достоверное отличие между группами эксперимента при $p \leq 0,05$.

Рисунок 29 – Динамика численной плотности клеток с маркером пролиферации эндотелия сосудов кости Ki-67 в группах экспериментальных животных с применением и без использования при операции костного цемента (приложение В, таблицы 11 и 12)

Наиболее освещены в литературе осложнения, получившие название «синдром имплантации костного цемента». Это преимущественно интраоперационные осложнения или проявляющиеся в раннем послеоперационном периоде. Конечно, в первую очередь, это нарушения работы сердца, вплоть до остановки, а также повреждения ткани легких. Поэтому, изучение морфологических изменений начали именно с сердца и легких.

3.4 Морфологические изменения в сердце, происходящие после применения костного цемента

В сердце определяется отек, стаз, дистрофия кардиомиоцитов с нарастанием альтерации до баллонной дистрофии и некрозов в ходе эксперимента, с отеком стромы и периваскулярными инфильтратами к концу 7-х суток и сохраняющимися до конца эксперимента. При морфометрическом исследовании сердца через 12 часов после операции показатель альтерации кардиомиоцитов увеличивается по сравнению с контрольной группой в 1,6 раза, с его выраженным нарастанием по 7-е сутки эксперимента (рисунки 30, 31, 32, 33, 34 и 35).

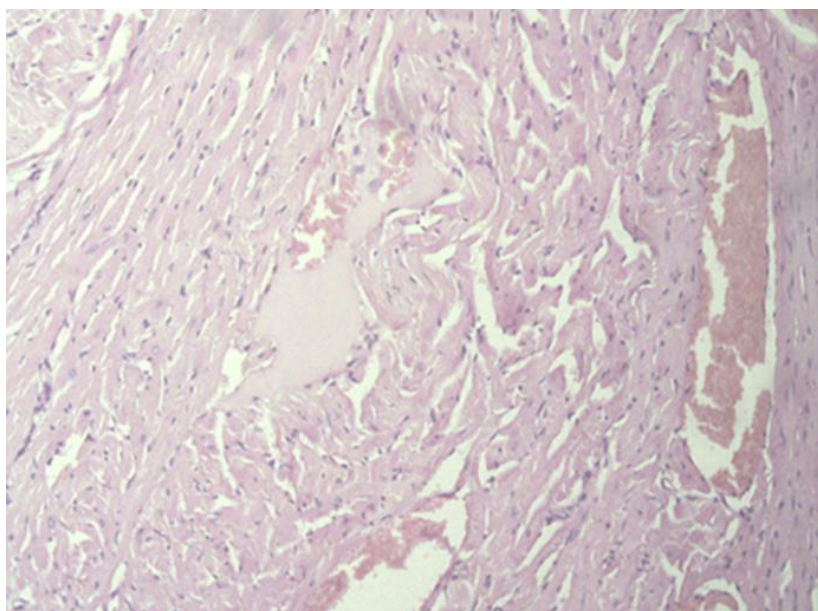


Рисунок 30 – Стаз в сосудах субэндокардиального слоя, отек мышечного слоя, через 1 сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 100$

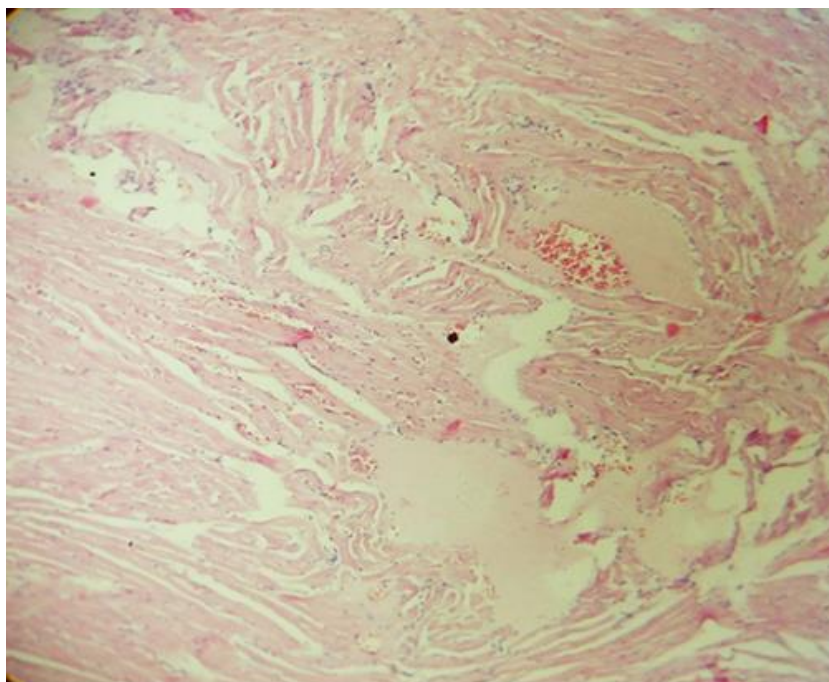


Рисунок 31 – Стаз и резко выраженный отек в субэндокардиальном слое через 1 сутки после введения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 200$

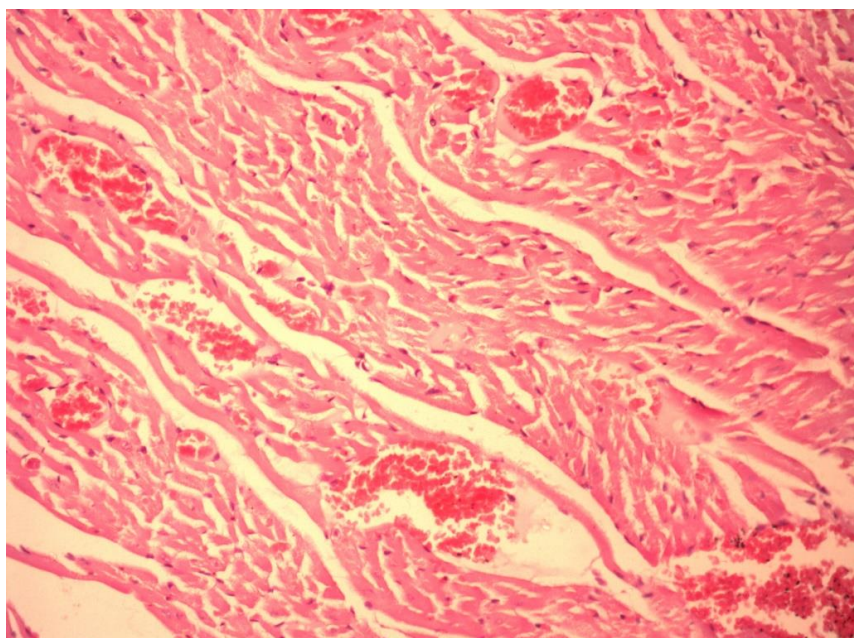


Рисунок 32 – В сердце выраженный отек, полнокровие и кровоизлияния на 1 сутки у животных, после введения костного цемента. Окраска гематоксилином

и эозином. Увеличение $\times 200$

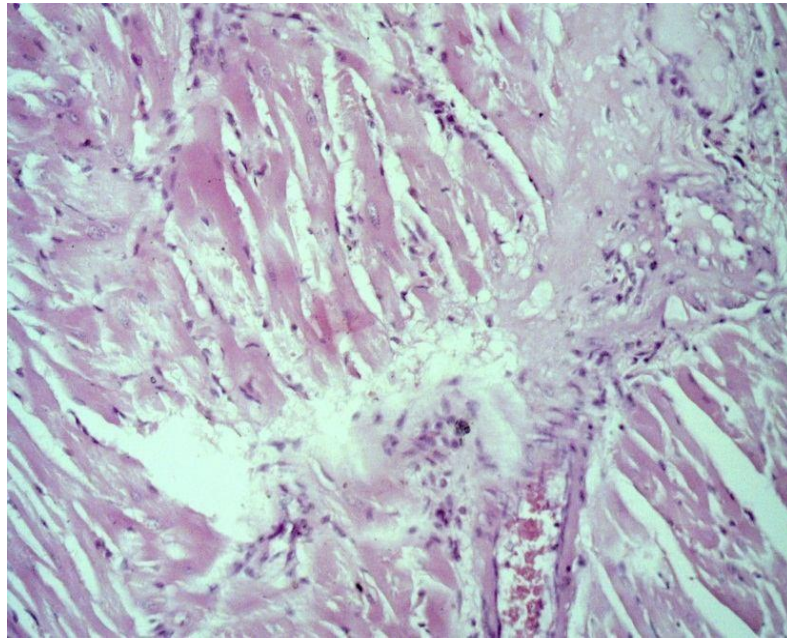


Рисунок 33 – Гемолиз и фрагментация эритроцитов в сосудах сердца, отек баллонная дистрофия кардиомиоцитов на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

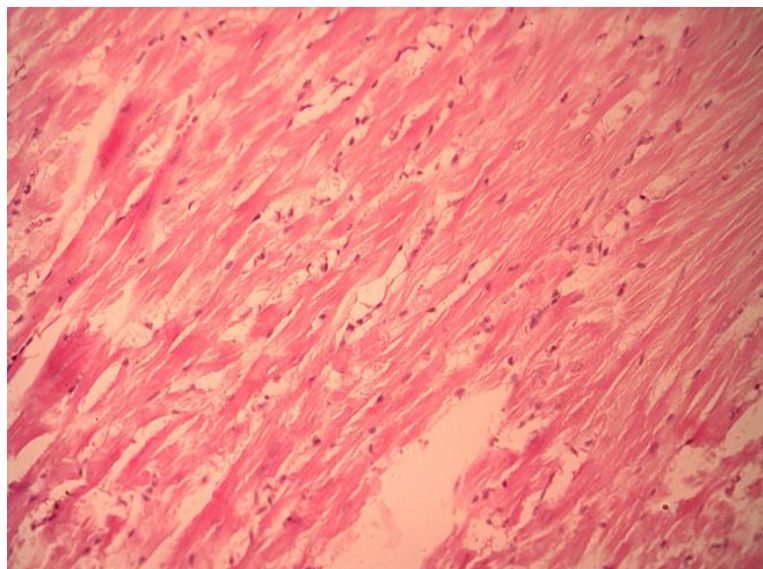


Рисунок 34 – Выражен отек субэндокардиального мышечного слоя. Воспалительных инфильтратов нет на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

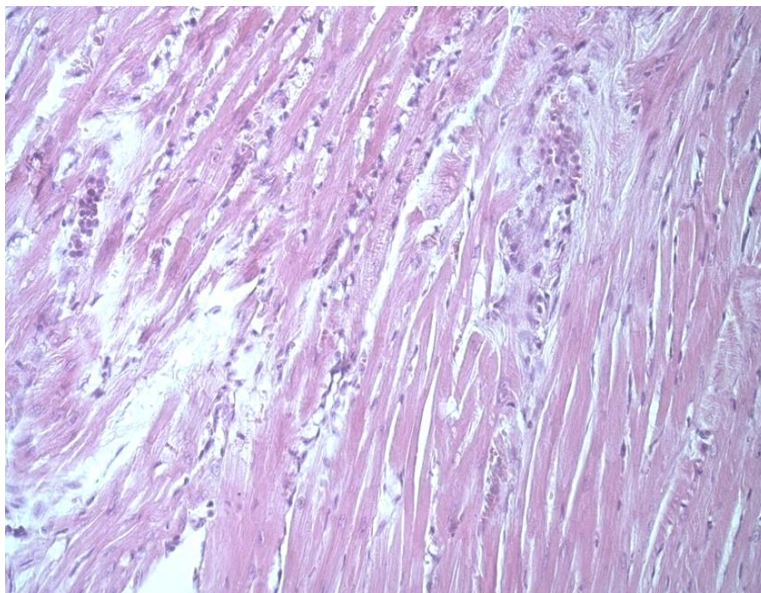


Рисунок 35 – Отек в мышечном слое и очаговая интерстициальная и периваскулярная лимфоидная инфильтрация на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

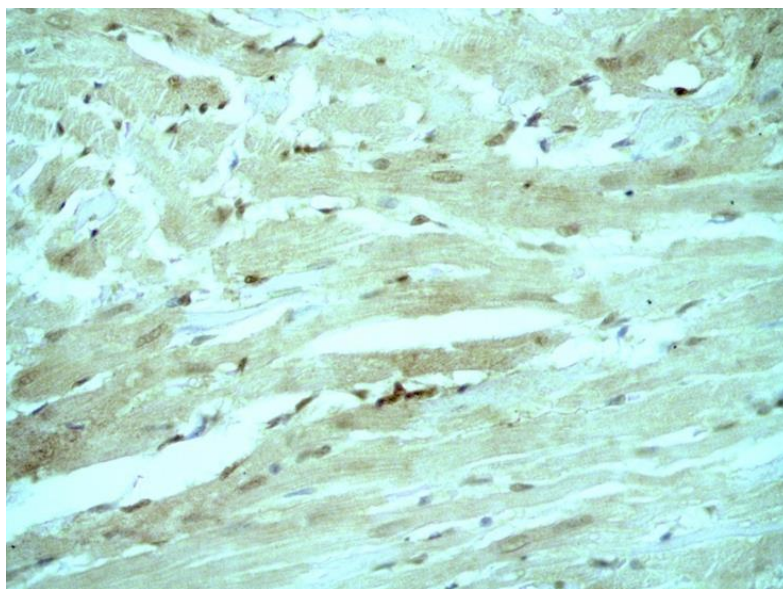
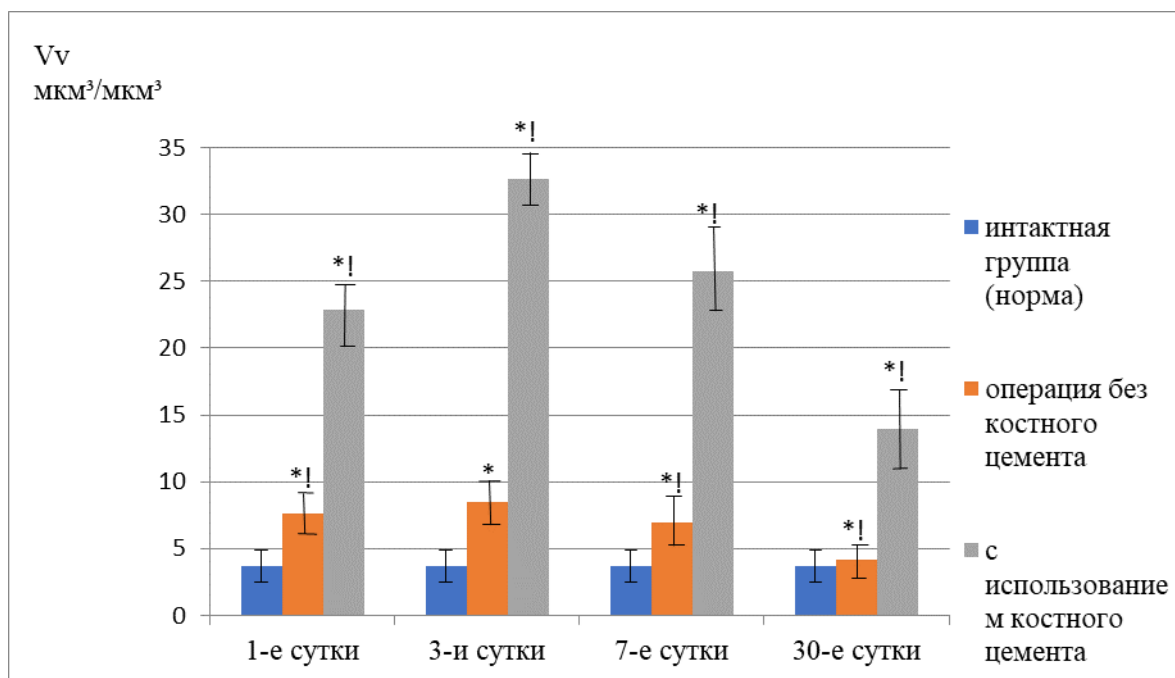


Рисунок 36 – Выраженная экспрессия p53 в ядрах кардиомиоцитов субэндокардиального мышечного слоя на 3-и сутки после введения костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 200$

Динамика показателя деструктивных изменений представлена на рисунке 37.

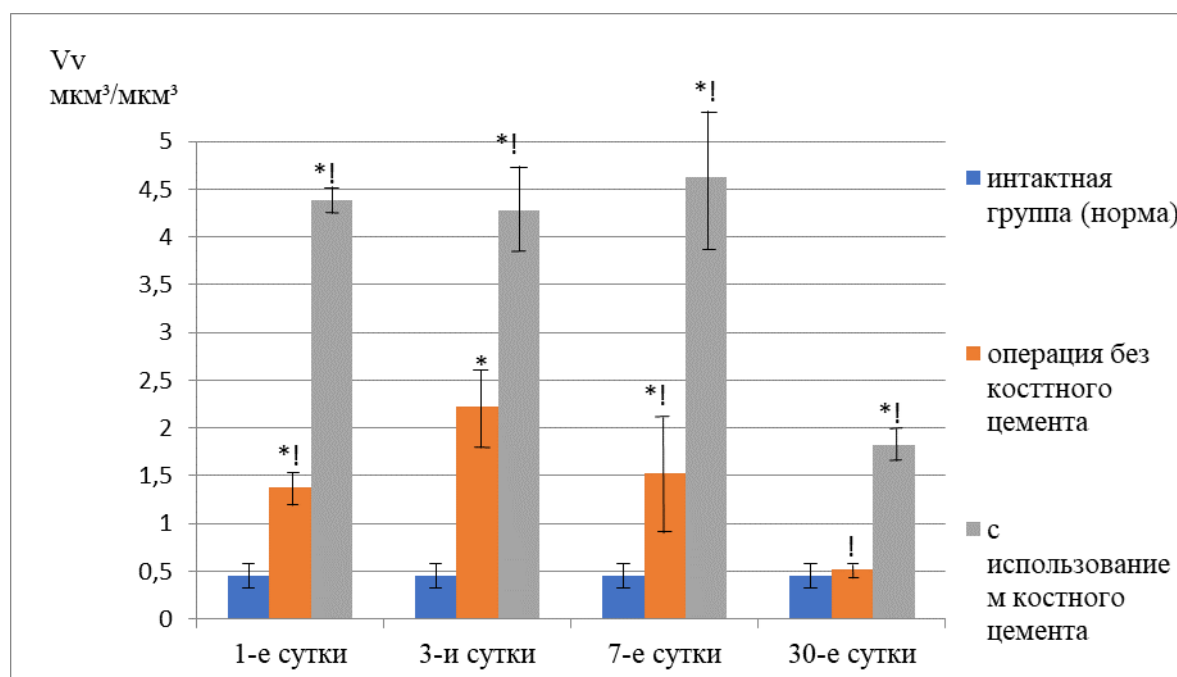


Примечание: * – достоверное отличие по сравнению с группой контроля; ! – достоверное отличие между группами эксперимента при $p \leq 0,05$.

Рисунок 37 – Динамика суммы деструктивных изменений кардиомиоцитов в группах экспериментальных животных с применением и без использования костного цемента (приложение В, таблицы 13 и 14)

Максимальная сумма деструкции кардиомиоцитов ($32,63 \pm 2,91$) отмечена к концу 3-х суток эксперимента с преобладанием объемной плотности некроза кардиомиоцитов и некроза эндотелия сосудов ($8,76 \pm 2,31$). В этот период наблюдения зафиксировано максимальное значение показателя некроза кардиомиоцитов в группе без использования костного цемента – ($2,23 \pm 0,75$). (Рисунок 38). Однако наибольшие показатели во все периоды наблюдения принадлежат группе № 3 (с применением костного цемента). Максимальное значение в этой группе отмечено на 7-е сутки – ($4,62 \pm 1,17$). На 30-е сутки показатели оперированной без костного цемента группы № 3 и интактных

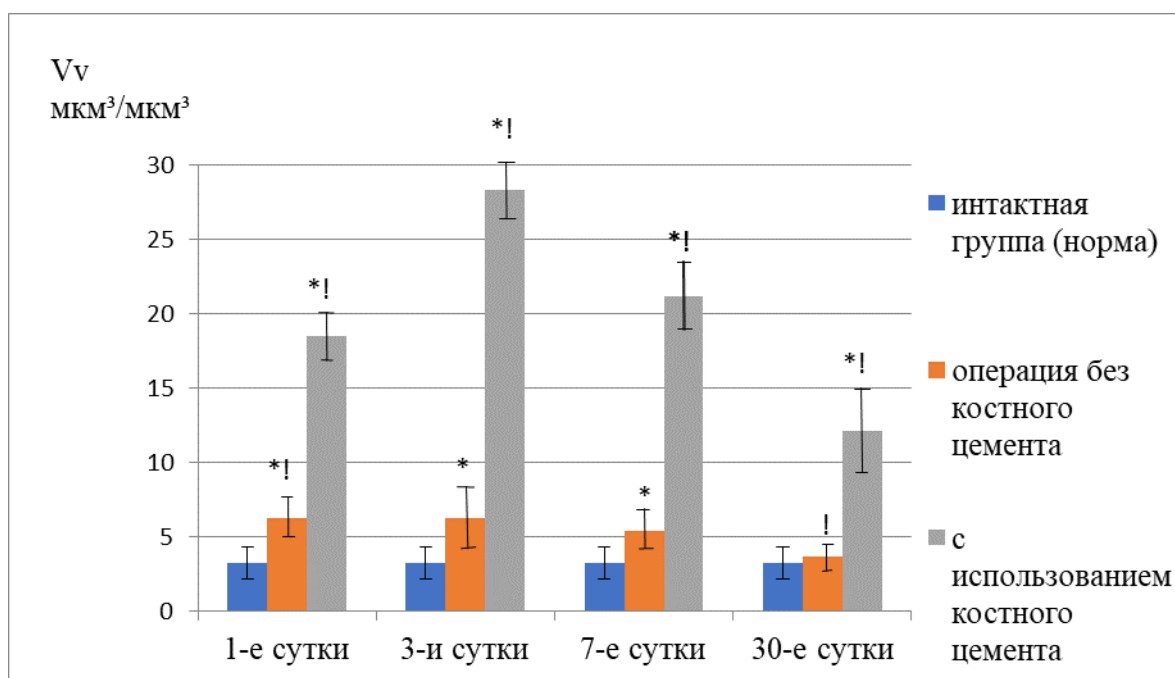
животных практически одинаковы, в то время как значения группы остаются высокими – $(1,82 \pm 0,24)$.



Примечание: * – достоверное отличие по сравнению с группой контроля; ! – достоверное отличие между группами эксперимента при $p \leq 0,05$.

Рисунок 38 – Динамика показателя некроза кардиомиоцитов в группах экспериментальных животных с применением и без использования костного цемента (приложение В, таблицы 13 и 14)

Гемолиз и фрагментация эритроцитов в сосудах с наличием тромбов определяются в каждом 4-м поле зрения. Наибольшее значение в этот период отмечается при наблюдении явлений дистрофии кардиомиоцитов. Максимальное значение зафиксировано в группе с применением костного цемента – $(28,35 \pm 2,11)$. Показатели второй группы (без использования цемента) в два раза превышают нормальные значения и к 30-м суткам практически равны интактной группе.



Примечание: * – достоверное отличие по сравнению с группой контроля; ! – достоверное отличие между группами эксперимента при $p \leq 0,05$.

Рисунок 39 – Динамика показателя дистрофии кардиомиоцитов в группах экспериментальных животных без использования и с применением при операции костного цемента (приложение В, таблицы 13 и 14)

К 7-м суткам постепенно снижается показатель альтерации за счет уменьшения объемной плотности дистрофии кардиомиоцитов до $(21,17 \pm 3,12)$, тромбы и гемолиз эритроцитов в единичных сосудах (рисунки 39, 40, 41, 42 и 43).

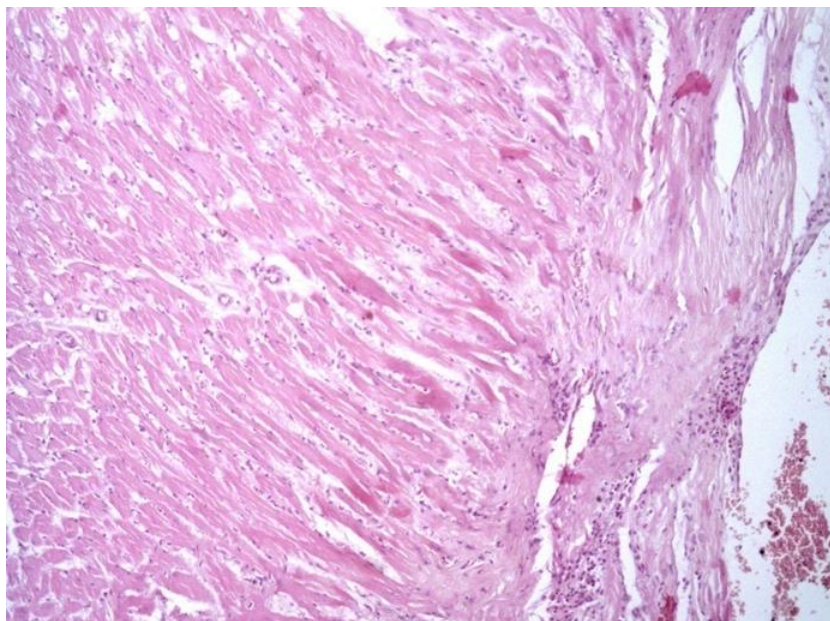


Рисунок 40 – Очаговые воспалительные инфильтраты и отек в эндокарде и субэндокардиальном слое сердца на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

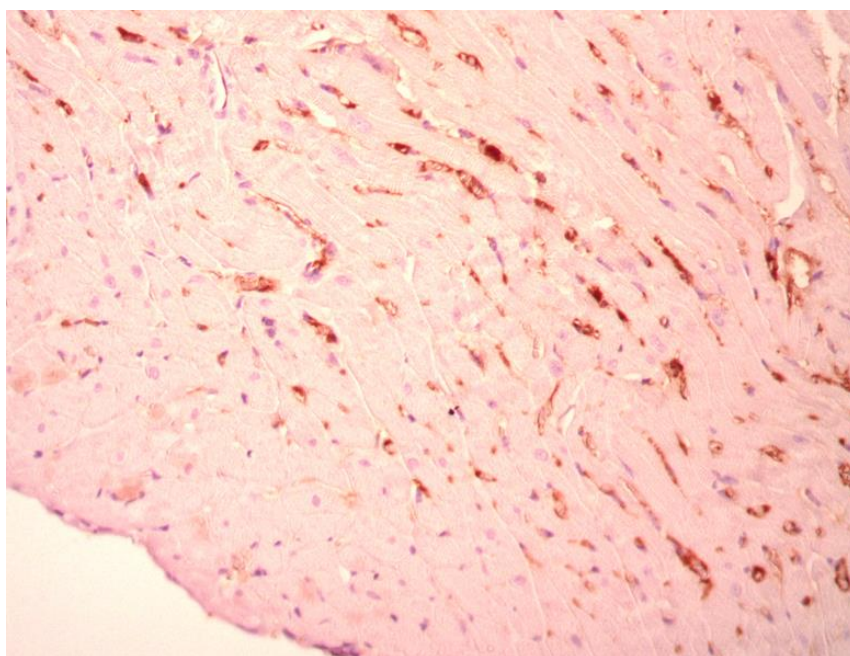


Рисунок 41 – Апоптоз в кардиомиоцитах субэндокардиального мышечного слоя на 3-и сутки после операции с применением костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 200$

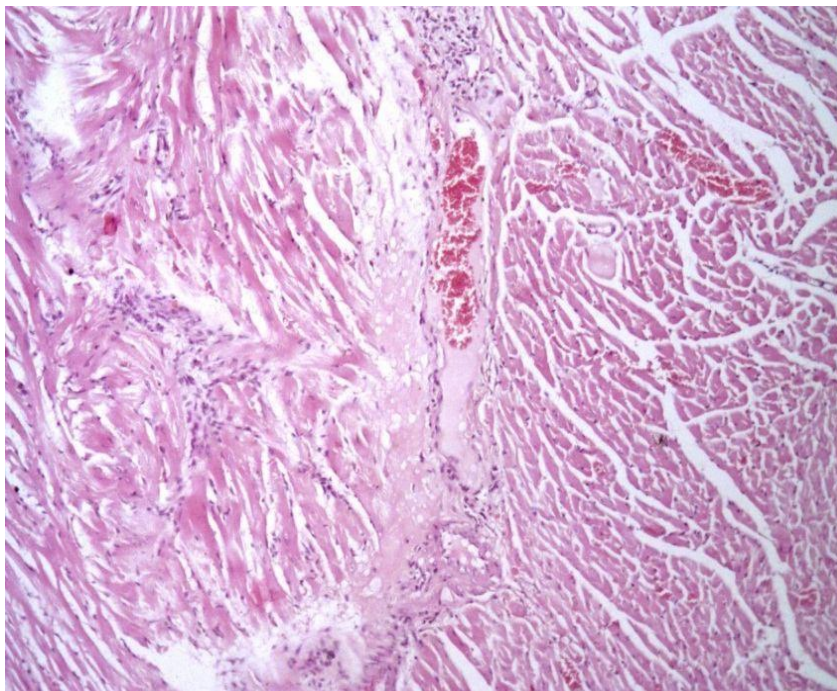


Рисунок 42 – Тромбы и гемолиз эритроцитов в единичных сосудах с периваскулярными воспалительными инфильтратами на 7-е сутки после введения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозинином. Увеличение $\times 200$

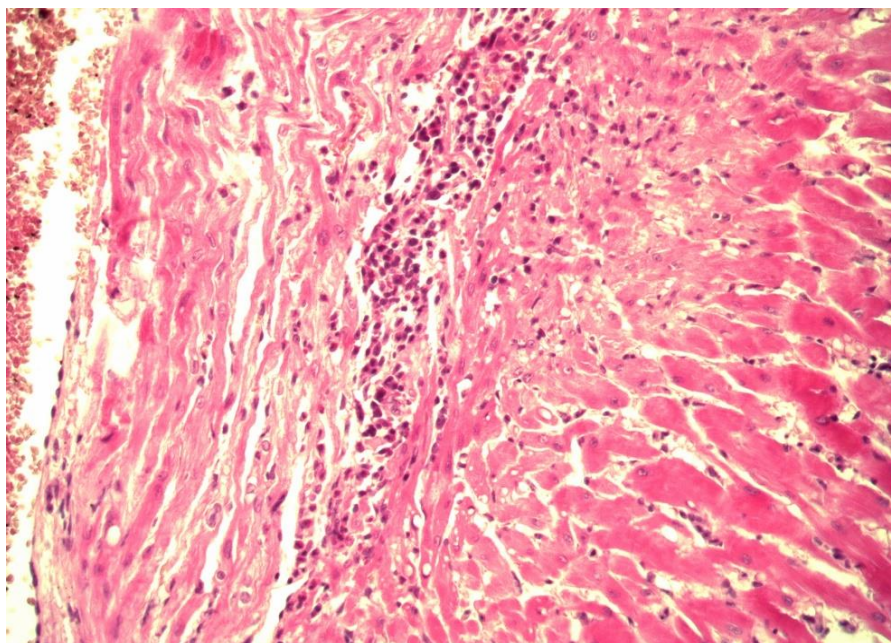


Рисунок 43 – Воспалительный инфильтрат в субэндокардиальном мышечном слое на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 200$

К 30-м суткам остаются мелкие очаги слабо выраженного продуктивного воспаления с формированием очагов кардиосклероза (рисунки 44, 45 и 46).

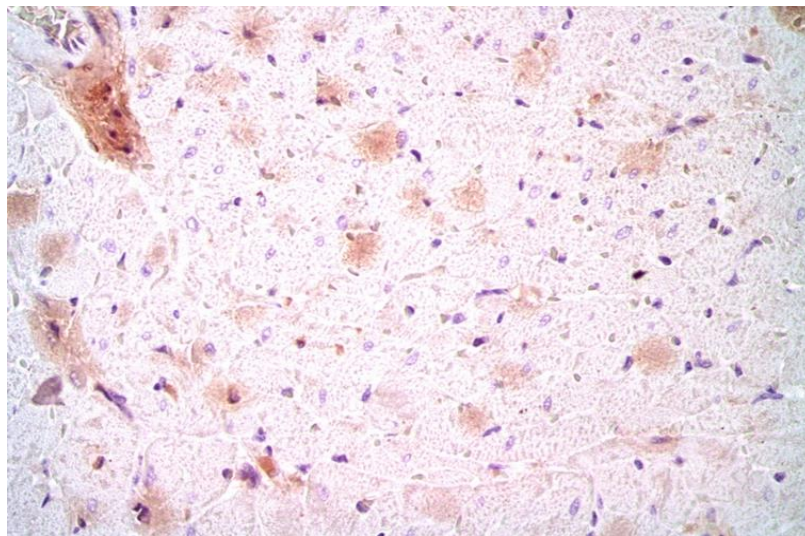


Рисунок 44 – Противоапоптоз с мозаичным окрашиванием цитоплазмы кардиомиоцитов в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента на 30-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителом bcl-2. Увеличение $\times 200$

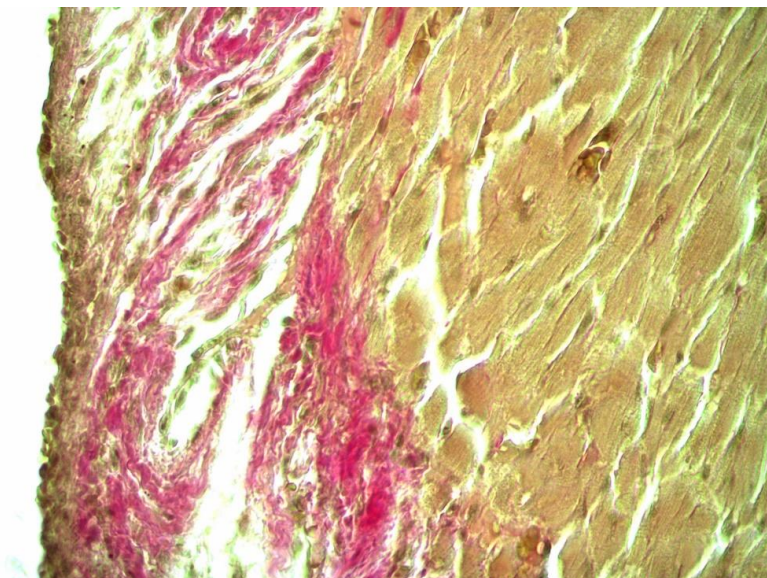


Рисунок 45 – Кардиальный фиброз на 30-е сутки в группе экспериментальных животных оперированных с применением костного цемента. Окраска по Ван Гизону. Увеличение $\times 200$

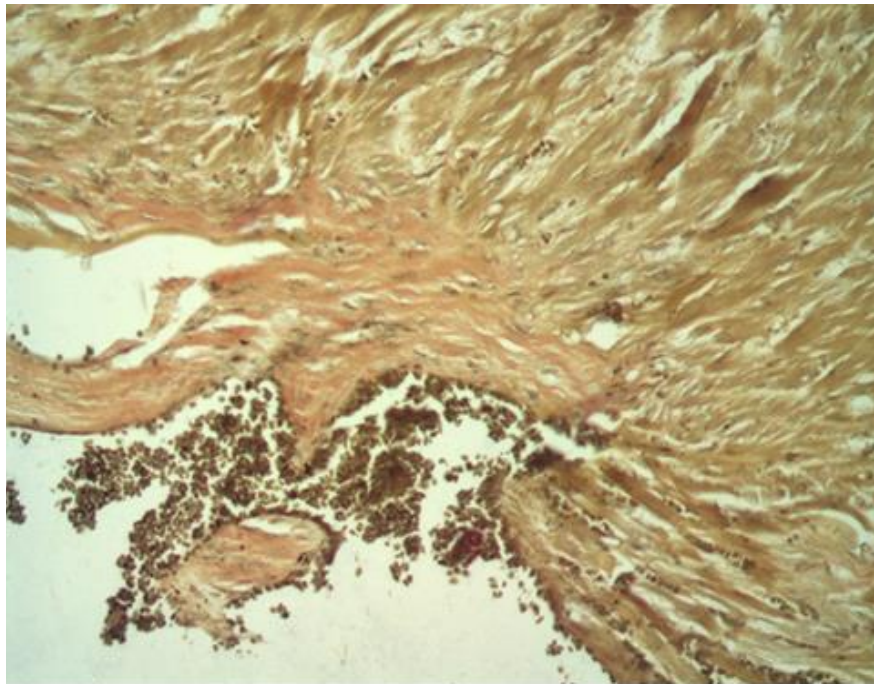
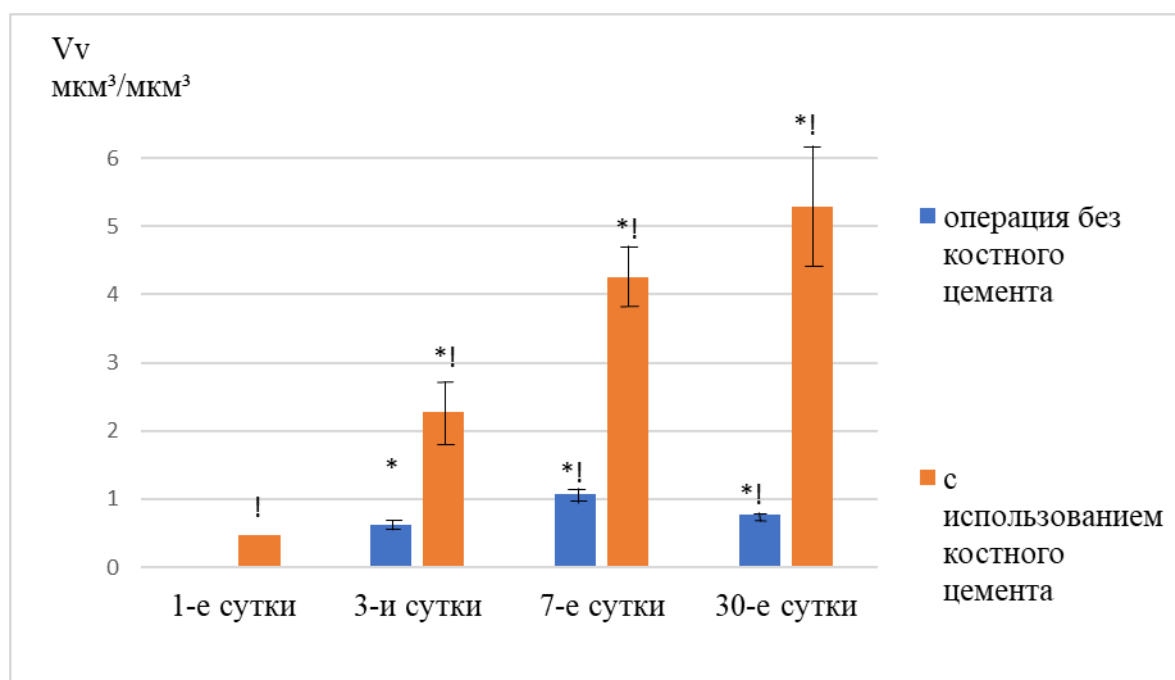


Рисунок 46 – Эндокардиальный фиброз на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента.

Окраска по Ван Гизону. Увеличение $\times 200$

Воспалительная инфильтрация проявляется в первые сутки только в группе с применением костного цемента, что подтверждает общее действие метилметакрилата (рисунок 47). На третьи сутки имеются минимальные проявления в группе без использования цемента ($0,62 \pm 0,12$) и значительно более выраженные в группе № 3 – ($2,28 \pm 1,12$). Максимум показателя в группе № 2 приходится на 7-е сутки – ($1,07 \pm 0,11$) и затем он постепенно снижается. В группе с применением костного цемента снижения не наблюдается, напротив, максимальное значение показателя воспалительной инфильтрации зафиксировано на 30-е сутки – ($5,28 \pm 1,49$).



Примечание: * – достоверное отличие по сравнению с группой контроля; ! – достоверное отличие между группами эксперимента при $p \leq 0,05$.

Рисунок 47 – Динамика показателя воспалительной инфильтрации в сердце экспериментальных животных без применения и с использованием костного цемента. (приложение В, таблицы 13 и 14)

Результаты морфометрического исследования структурных изменений в сердце экспериментального животного отражены в таблицах 13 и 14 приложения В.

3.5 Морфологические изменения в легких, происходящие после применения костного цемента

В группе без применения при операции костного цемента в первые сутки легкие неравномерно полнокровны, наблюдаются единичные точечные кровоизлияния под висцеральной плеврой, повсеместно венозный застой, который постепенно разрешается к концу эксперимента. Макроскопическая картина в экспериментальной группе – мелкие субплевральные кровоизлияния, более центрально расположенные обширные кровоизлияния, очаги скопления отечной жидкости в альвеолах (рисунки 48, 49, 50 и 51).

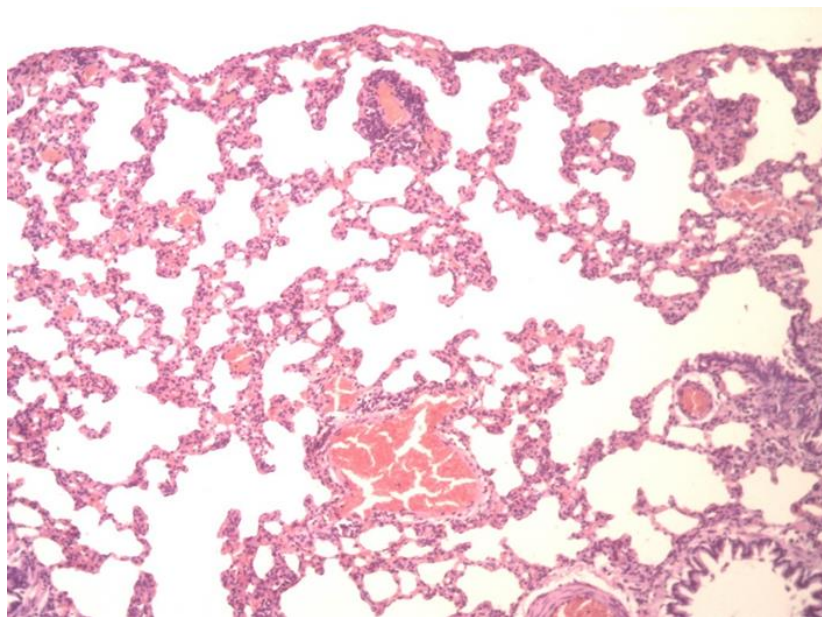


Рисунок 48 – Гемолиз и деформация эритроцитов в сосудах, тромбы в мелких сосудах с периваскулярной инфильтрацией в легком через 1 сутки после введения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

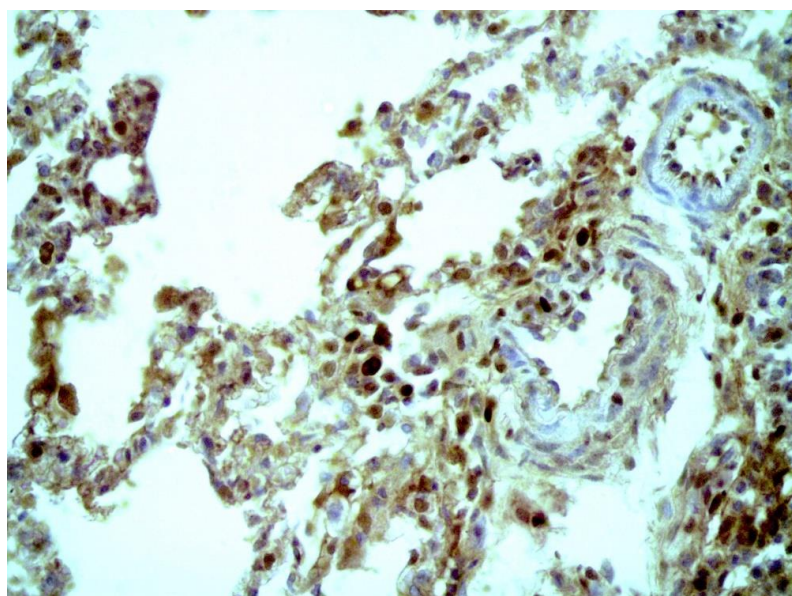


Рисунок 49 – Выраженный апоптоз в мелких сосудах и межалвеолярных капиллярах легкого через 1 сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 200$

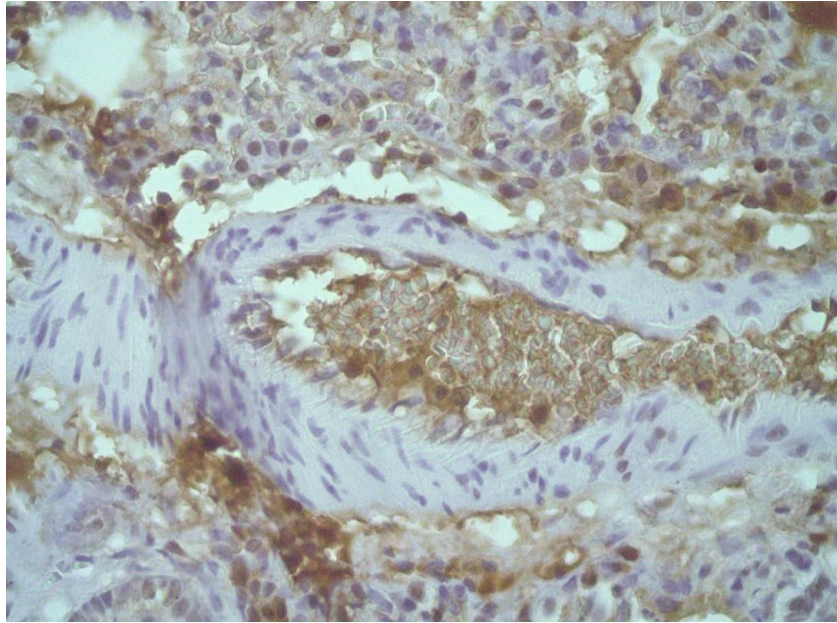


Рисунок 50 – Апоптоз в эндотелии сосудов и капиллярах легкого на 1-е сутки эксперимента после введения костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 400$

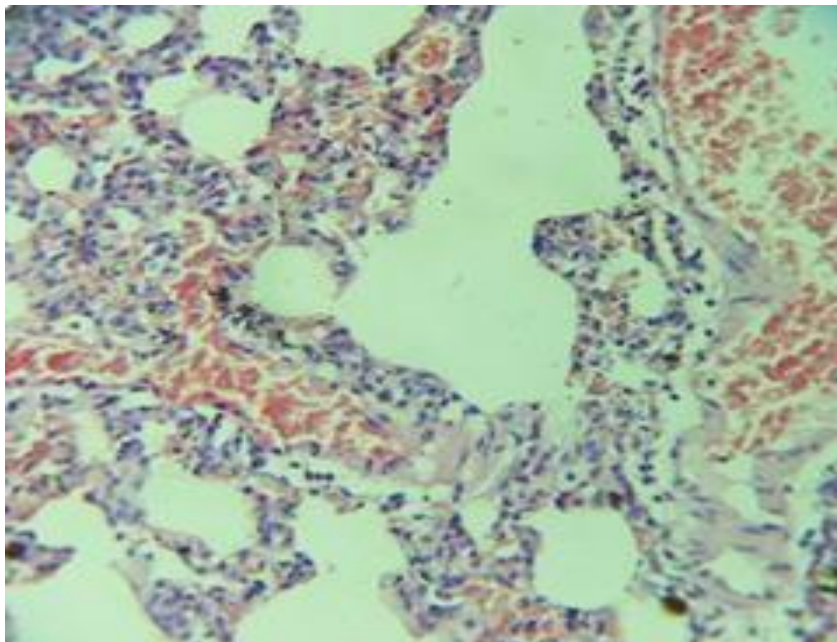


Рисунок 51 – В легком отек, стаз деформация эритроцитов в сосудах с деструкцией эндотелия через 1 сутки после операции с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

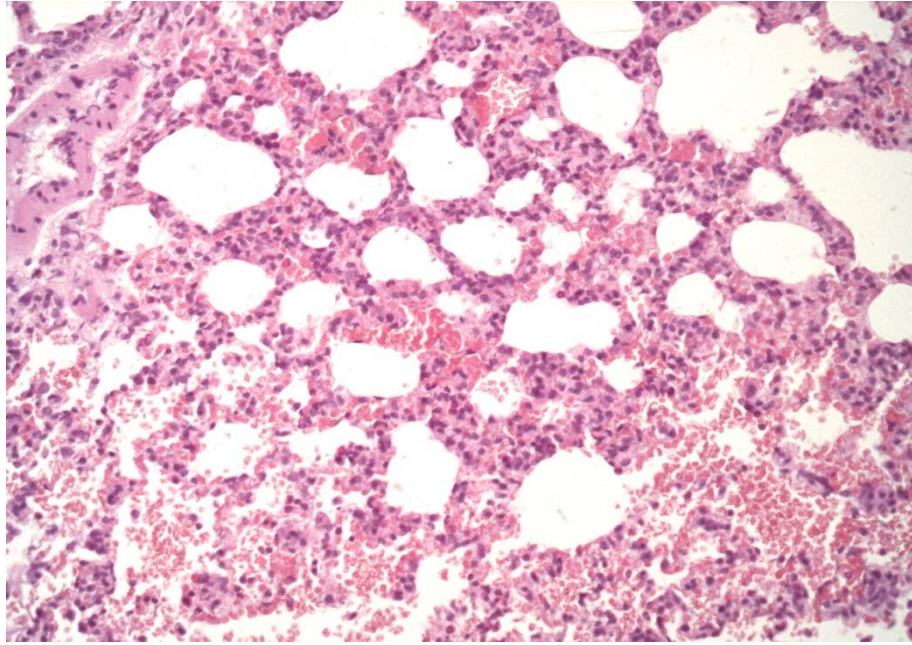


Рисунок 52 – Полнокровие, стаз в сосудах, кровоизлияния в легком на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

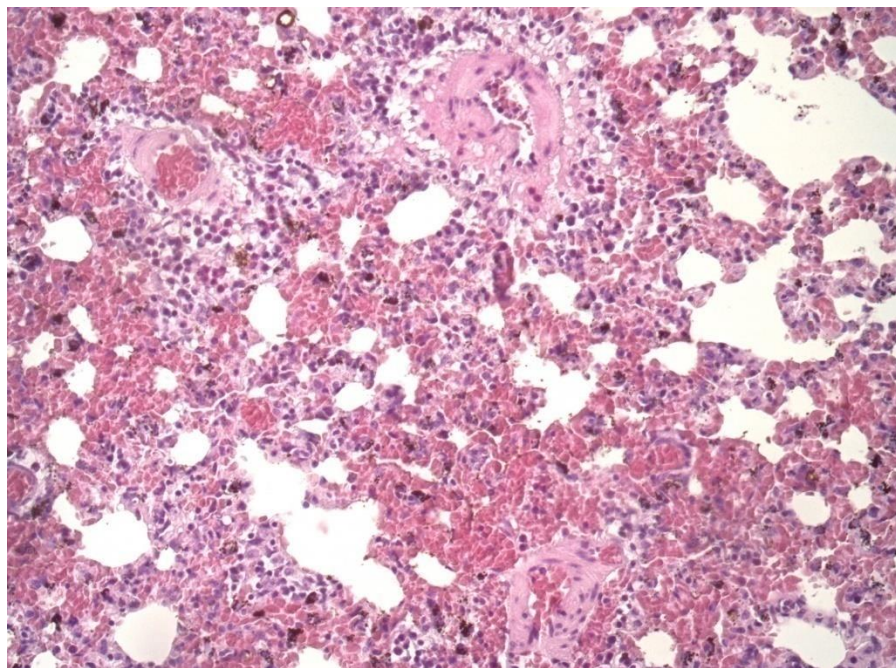
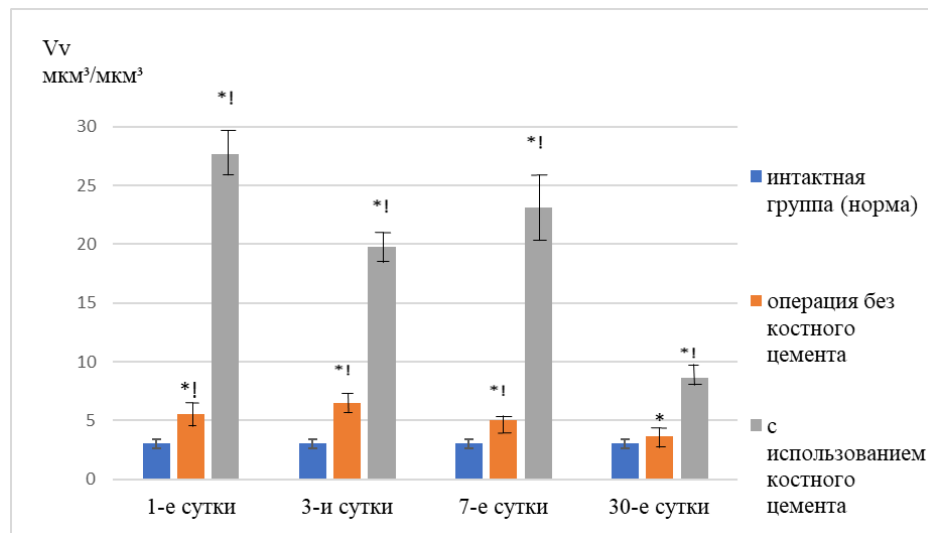


Рисунок 53 – Полнокровие, кровоизлияния, васкулиты и сидерофаги в легком на 3-и сутки после операции с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

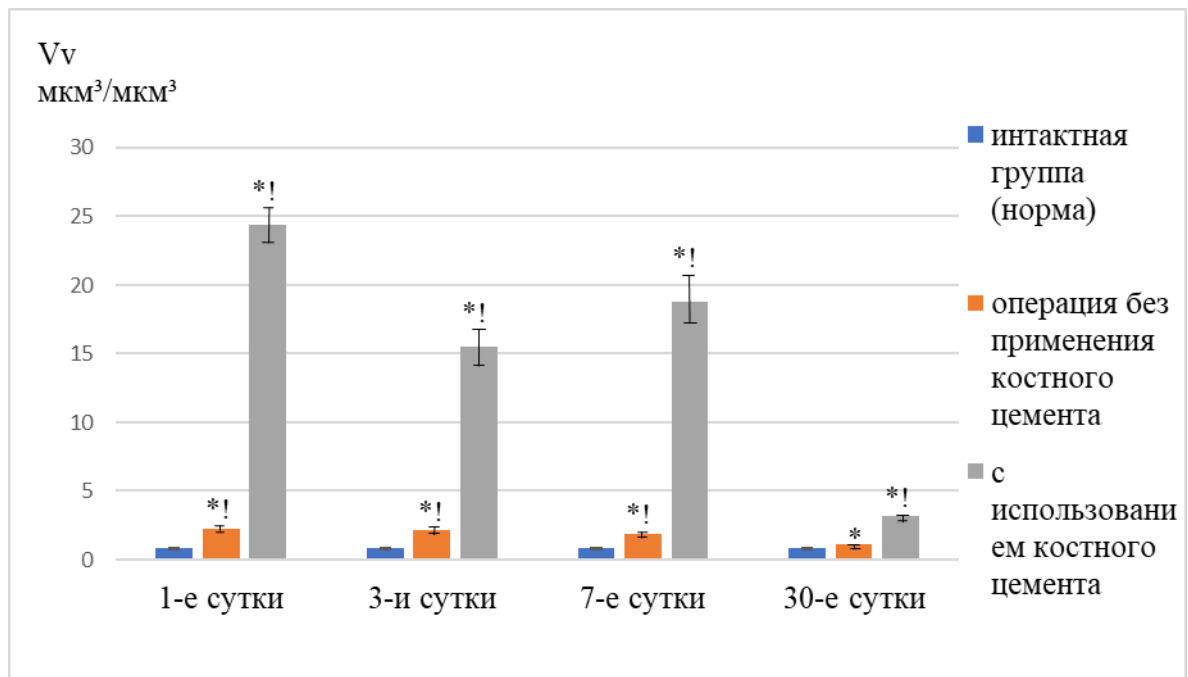
На 3-и сутки эксперимента легкие неравномерно полнокровны, увеличивается число точечных кровоизлияний на плевре, умеренный отек (рисунки 52 и 53). К концу 7-х суток легкие неравномерной плотности, с мелкими, местами сливающимися кровоизлияниями под висцеральной плеврой. К 30-м суткам легкие неравномерно полнокровны, наблюдается умеренный отек, кровоизлияния отсутствуют. Динамика показателя суммы деструктивных изменений представлена на рисунке 54. В группе без применения костного цемента максимальное значение приходится на третьи сутки – $(6,44 \pm 0,52)$. Во все сроки эксперимента максимальное проявление суммы альтерации принадлежит группе с использованием костного цемента. Максимальное значение приходится на первые сутки – $(27,68 \pm 3,09)$, что подтверждает мнение об общем воздействии метилметакрилата на организм. Динамика показателя суммы деструктивных изменений менее плавная, чем в группе без применения костного цемента. В группе № 3 имеется два пика максимальных значений – на 1-е сутки и на 7-е сутки. К 30-м суткам имеется выраженное снижение показателя, но оно еще значительно выше (более чем в 2 раза), чем в интактной группе – $(8,61 \pm 2,28)$ и $(3,02 \pm 0,40)$ соответственно.



Примечание: * – достоверное отличие между группами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверное отличие по сравнению с контролем.

Рисунок 54 – Динамика суммы деструктивных изменений в легких экспериментальных животных без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблицы 15 и 16)

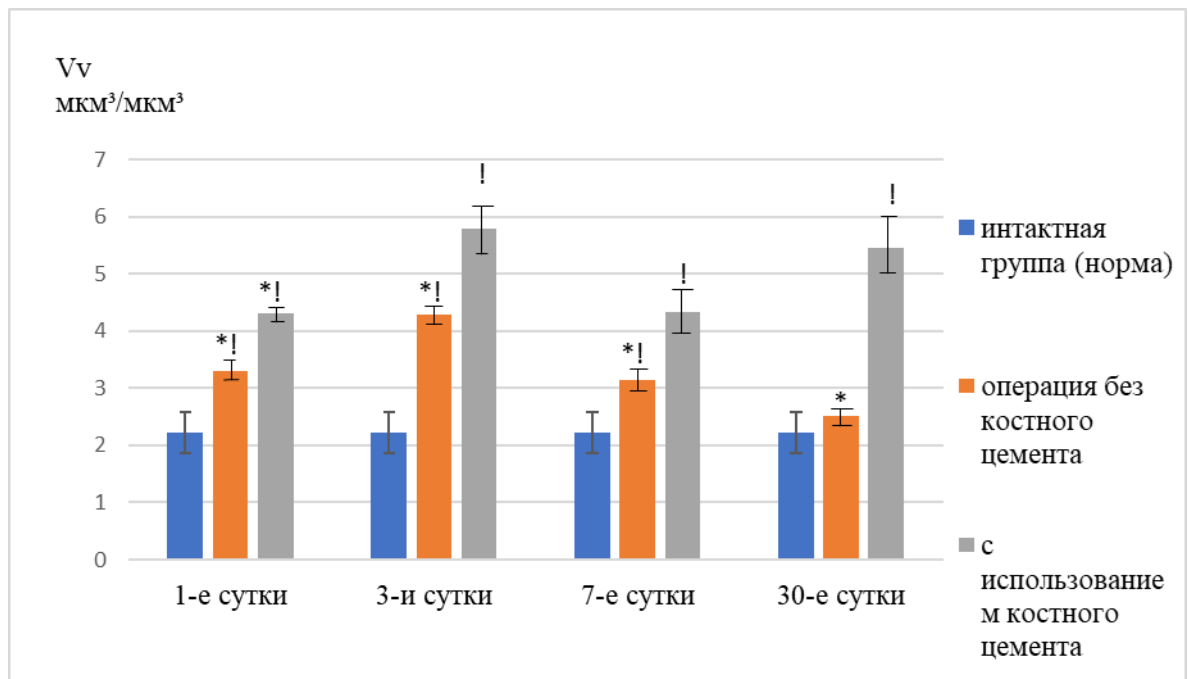
Двухпиковую динамику суммы альтеративных проявлений в группе с применением костного цемента определяют подобные изменения показателя некроза эндотелия сосудов легких в этой же группе. Первый пик с максимальными значениями приходится на первые сутки ($24,38 \pm 2,61$) и второй на седьмые сутки – ($18,81 \pm 4,22$) (рисунок 55).



Примечание: * – достоверное отличие между группами эксперимента при $p < 0,05$;
! – достоверное отличие по сравнению с контролем

Рисунок 55 – Динамика некроза эндотелия сосудов легких экспериментальных животных без применения и с использованием костного цемента (Приложение В, таблицы 15 и 16)

Изменения показателя дистрофических проявлений представлено на рисунке 56. Увеличение значений происходит уже на первые сутки: группе № 2 соответствует ($3,30 \pm 0,48$) и группе 3 – ($4,30 \pm 0,48$). На третьи сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента, зафиксировано наибольшее значение за весь период наблюдения – ($4,29 \pm 0,31$). Максимум в группе с использованием при операции костного цемента приходится на третьи и 30-е сутки – ($5,79 \pm 1,12$) и ($5,45 \pm 1,24$) соответственно.



Примечание: * – достоверное отличие между группами эксперимента при $p < 0,05$;
! – достоверное отличие по сравнению с контролем.

Рисунок 56 – Динамика показателя дистрофических изменений в эндотелии сосудов легких экспериментальных животных, оперированных без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблицы 15 и 16)

При гистологическом исследовании на 1-е сутки в группах экспериментальных животных, за исключением интактной, выявлен нарастающий венозный застой, кровоизлияния, стаз и мелкие тромбы в сосудах, гемолиз эритроцитов и некроз эндотелия во всех полях зрения.

На 3-и сутки сохраняются расстройства кровообращения. Гемолиз эритроцитов и некроз эндотелиоцитов определяются не во всех полях зрения, но в каждом третьем поле зрения микроскопа имеется периброхиальная и периваскулярная лимфоидная инфильтрация.

К концу 7-х суток – умеренный венозный застой, отек, умеренный стаз эритроцитов в сосудах, определяются гиалиновые тромбы в единичных сосудах, но значительное расширение площади лимфоидных инфильтратов с формированием 1-3 аттенуированных фолликулов (рисунки 57, 58 и 59).

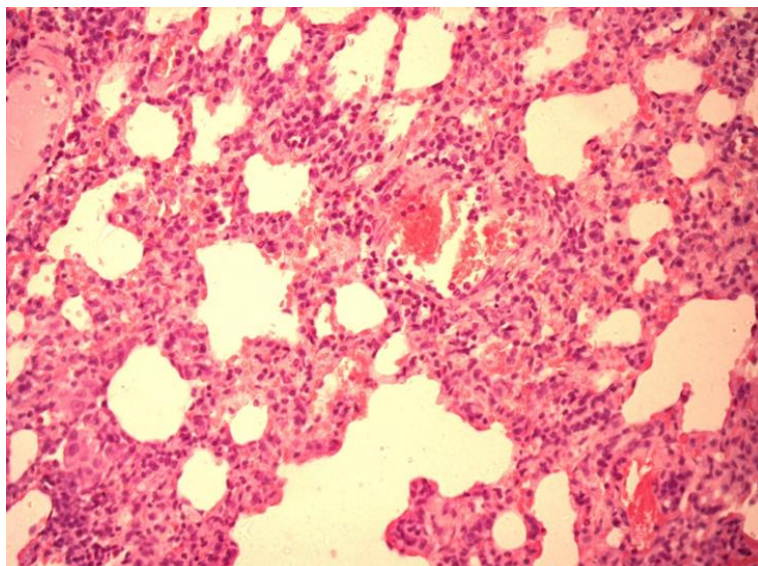


Рисунок 57 – Полнокровие, стаз в сосудах, единичные очаги слабо выраженной периваскулярной и интерстициальной лимфоидной инфильтрации на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

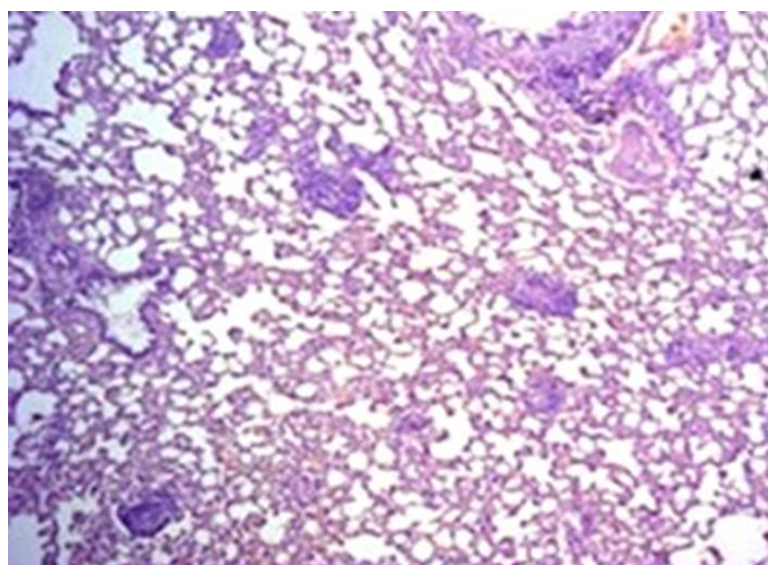


Рисунок 58 – Множественные периваскулярные и интерстициальные лимфоидные инфильтраты в легком на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

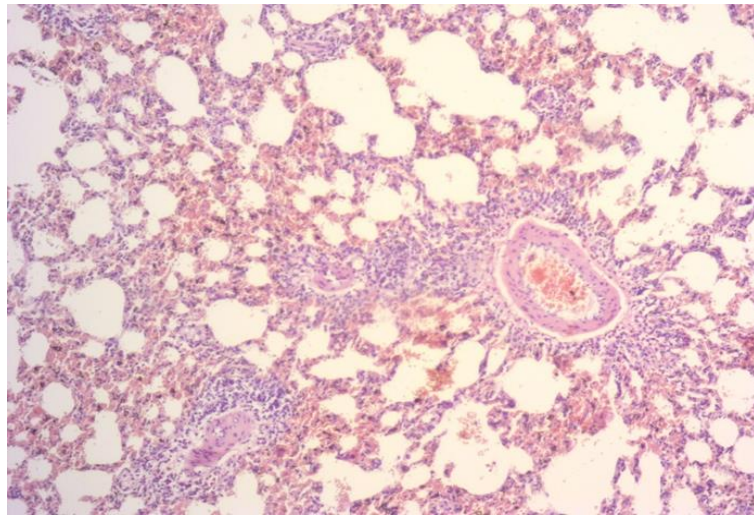


Рисунок 59 – На 7-е сутки множественные периваскулярные лимфоидные инфильтраты в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

На 30-е сутки снижается отек, нет деформированных эритроцитов, гемолиза и тромбов в мелких сосудах, исчезает периваскулярная, но остается перибронхиальная лимфоидно-макрофагальная инфильтрация с единичными лимфоидными фолликулами (рисунок 60). Динамика показателя воспалительной инфильтрации подчеркивает морфологические данные (рисунок 61).

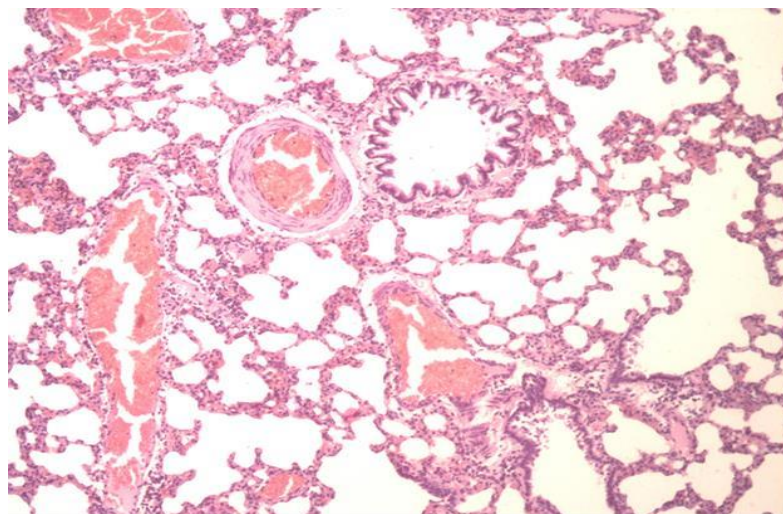
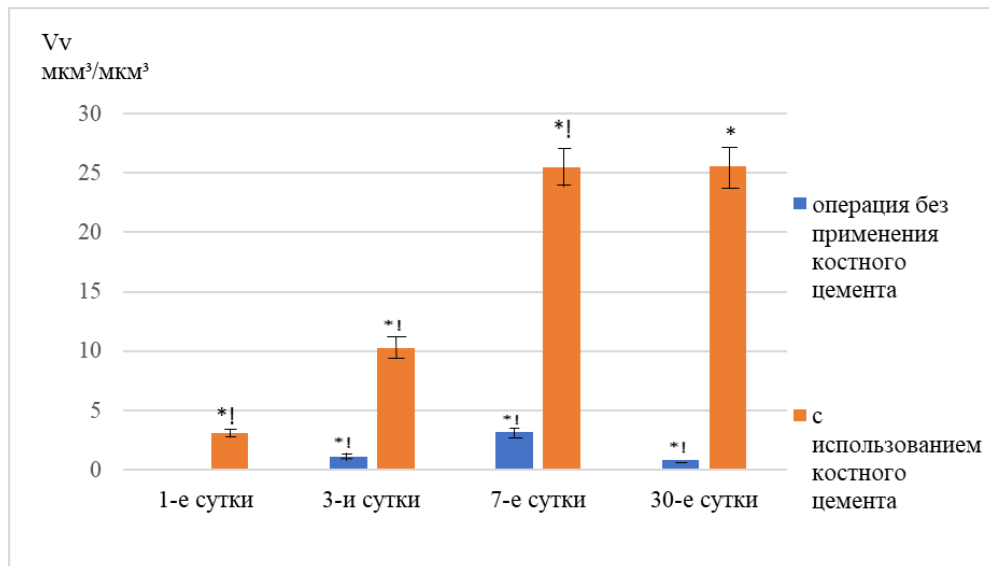


Рисунок 60 – Полнокровие, стаз в сосудах, единичные очаги слабо выраженной периваскулярной и интерстициальной лимфоидной инфильтрации на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

В первые сутки воспалительная инфильтрация зафиксирована в группе с использованием костного цемента ($3,11 \pm 0,68$). На третьи сутки в этой же группе зафиксировано увеличение показателя более чем в 3 раза ($10,25 \pm 1,78$) и отмечена его минимальная манифестация в группе без использования костного цемента – ($1,12 \pm 0,28$). Наибольшее значение воспалительная инфильтрация в группе с применением костного цемента приобретает на 7-е сутки ($25,44 \pm 3,15$) и сохраняется до конца эксперимента. В группе животных, оперированных без использования костного цемента, к 30-м суткам показатель значительно снижается ($0,86 \pm 0,19$) (рисунки 62, 63, 64 и 65).



Примечание: * – достоверное отличие между группами эксперимента при $p < 0,05$;
! – достоверное отличие по сравнению с контролем.

Рисунок 61 – Динамика показателя воспалительной инфильтрации в легких экспериментальных животных без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблицы 15 и 16)

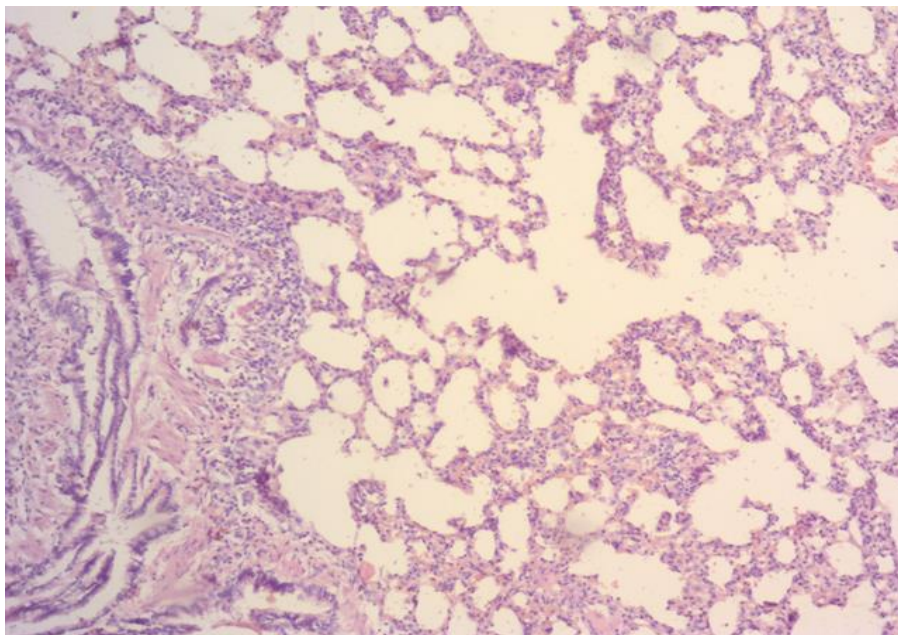


Рисунок 62 – Перибронхиальные и межалвеолярные лимфоидные инфильтраты на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

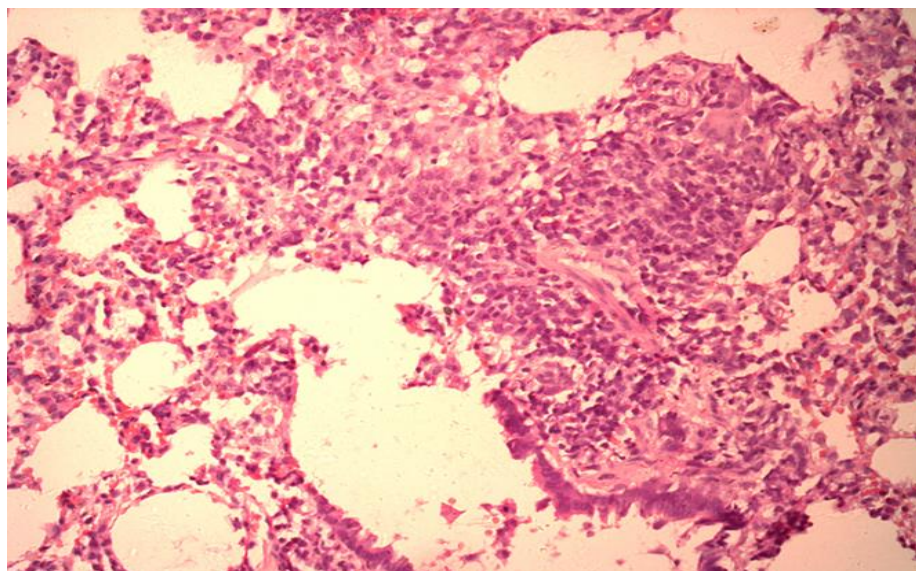


Рисунок 63 – Перибронхиальные и межалвеолярные инфильтраты с гиперплазией лимфоидной ткани на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

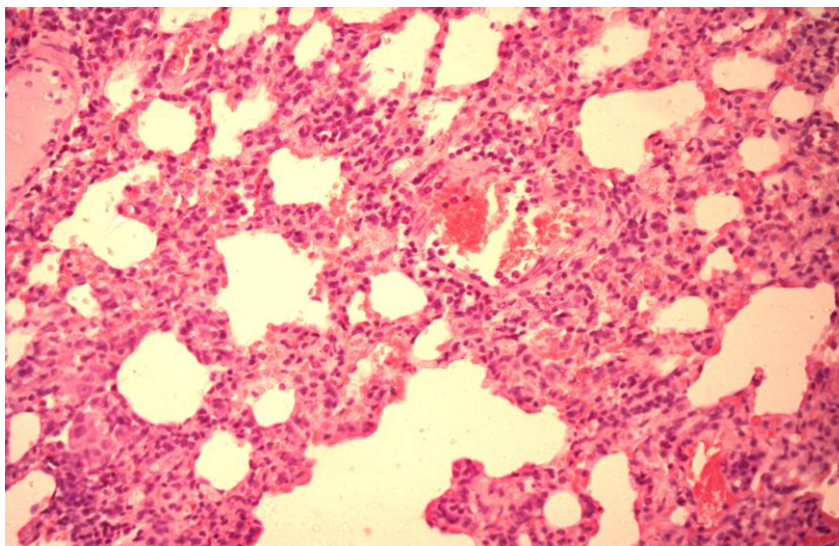


Рисунок 64 – Умеренный венозный застой, отек, периваскулярные и интерстициальные лимфоидные инфильтраты в легком на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

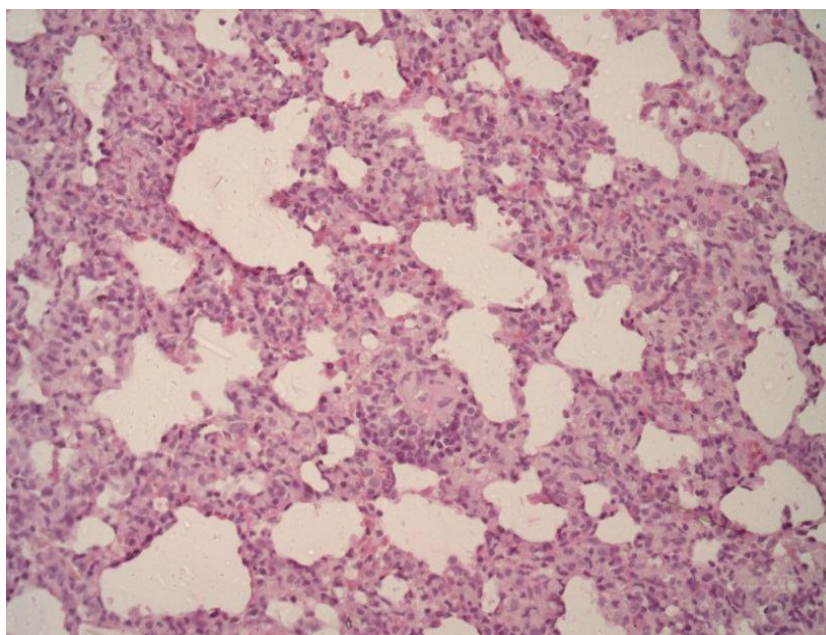


Рисунок 65 – Умеренный венозный застой, отек, умеренный стаз эритроцитов в сосудах на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 200$

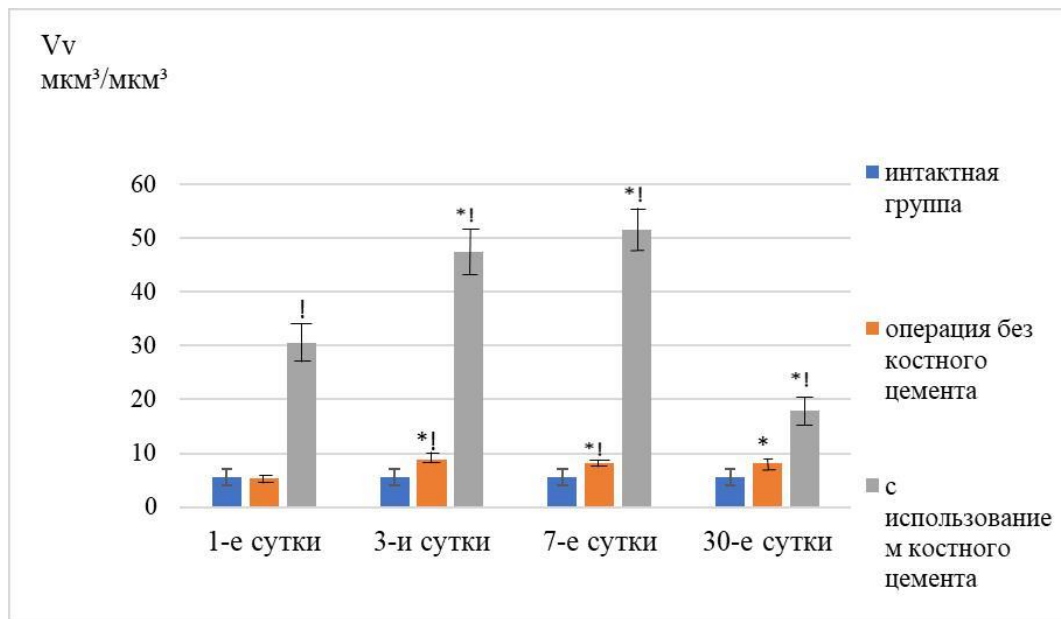
Результаты морфометрического исследования легких экспериментального животного в группах исследования зафиксированы в таблицах 15 и 16 приложения В.

3.6 Морфологические изменения в печени, происходящие после применения костного цемента

В группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента, отмечается острое венозное полнокровие в центре долек, умеренно выраженный отек, гидропическая дистрофия единичных клеток на периферии долек печени. Процент альтерации гепатоцитов в дольке составляет $(2,3 \pm 0,77)$.

В группе с использованием костного цемента после операции балочное строение печени сохранено, имеется стаз в центральных венах и умеренный отек. Количество дистрофически измененных, с бледными ядрами, гепатоцитов в центре и на периферии дольки приблизительно равно и не превышает $(6,15 \pm 1,43) \%$.

Динамика показателя суммы деструктивных изменений в печени экспериментальных животных групп с применением костного цемента и без него представлено на диаграмме (рисунок 66). Во всех сроках наблюдения максимальные значения принадлежат группе экспериментальных животных с применением костного цемента. В первые сутки после операции показатель только этой группы имеет отличительное значение от интактной группы – $(30,64 \pm 6,23)$. На третьи сутки отмечается незначительное повышение показателя в группе оперированных животных без применения костного цемента до уровня $(8,82 \pm 1,36)$, который будет оставаться неизменным до конца эксперимента. В тоже время в группе с применением костного цемента показатель суммы деструктивных изменений продолжает расти и к 7-м суткам достигает максимальных значений $(51,53 \pm 7,50)$. К 30-м суткам показатель в группе 3 остается на высоком уровне по сравнению с интактной группой – $(17,90 \pm 4,91)$.

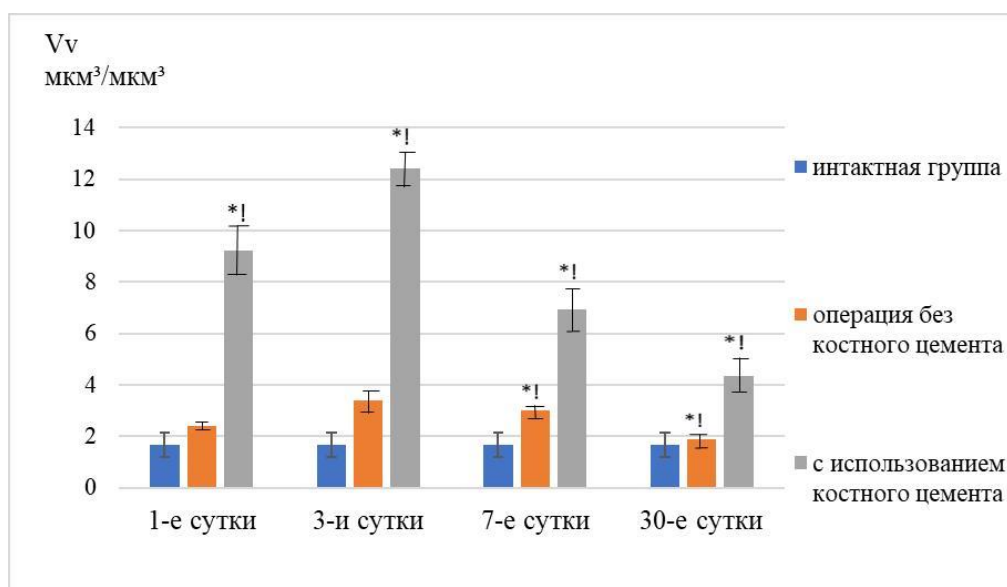


Примечание: * – достоверное отличие между группами эксперимента при $p < 0,05$;
! – достоверное отличие по сравнению с контролем.

Рисунок 66 – Динамика суммы деструктивных изменений в печени экспериментальных животных без применения и с использованием костного цемента (Приложение В, таблицы 17 и 18)

К концу 1-х суток в центральных венах и межбалочных капиллярах сохраняется стаз, незначительно нарастает альтерация – до некроза единичных гепатоцитов. Процент поврежденных клеток в центре и на периферии долики увеличивается до 11,5 %. Динамика показателя некротических изменений в паренхиме печени представлена на диаграмме (рисунок 67).

Отмечается, что максимальные значения некротических изменений принадлежат показателям группы оперированных животных с применением костного цемента. Уже в первые сутки этот показатель превышает остальные значения более чем в 4 раза ($9,23 \pm 2,11$). Наибольшее значение этой группы зафиксировано на третьи сутки эксперимента – ($12,41 \pm 1,17$). К 30-м суткам, когда показатели группы оперированных животных без применения костного цемента совпадают с показателями интактной группы, значения в группе № 3 остаются высокими – ($4,34 \pm 1,53$).



Примечание: * – достоверное отличие между группами эксперимента при $p < 0,05$;
! – достоверное отличие по сравнению с контролем.

Рисунок 67 – Динамика показателя некротических изменений в паренхиме печени экспериментальных животных без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблицы 17 и 18)

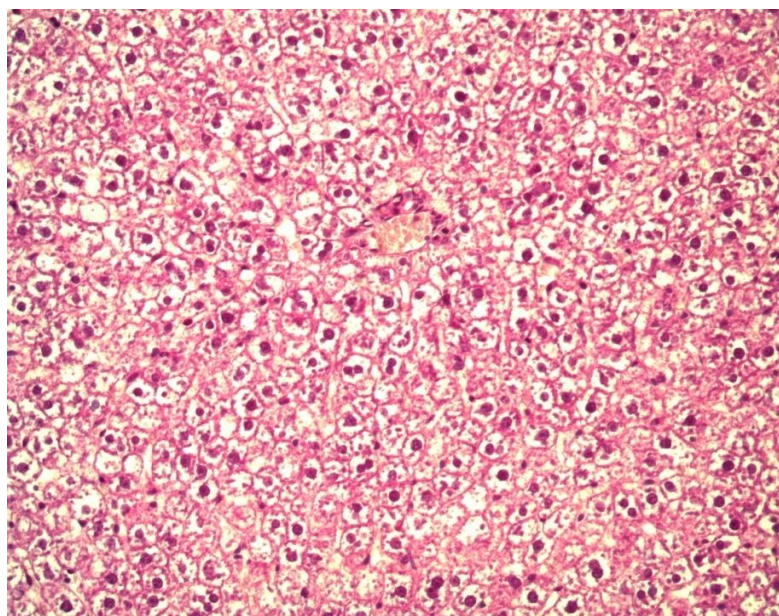


Рисунок 68 – Диффузная гидропическая дистрофия гепатоцитов в дольке печени через 1-е сутки после операции с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

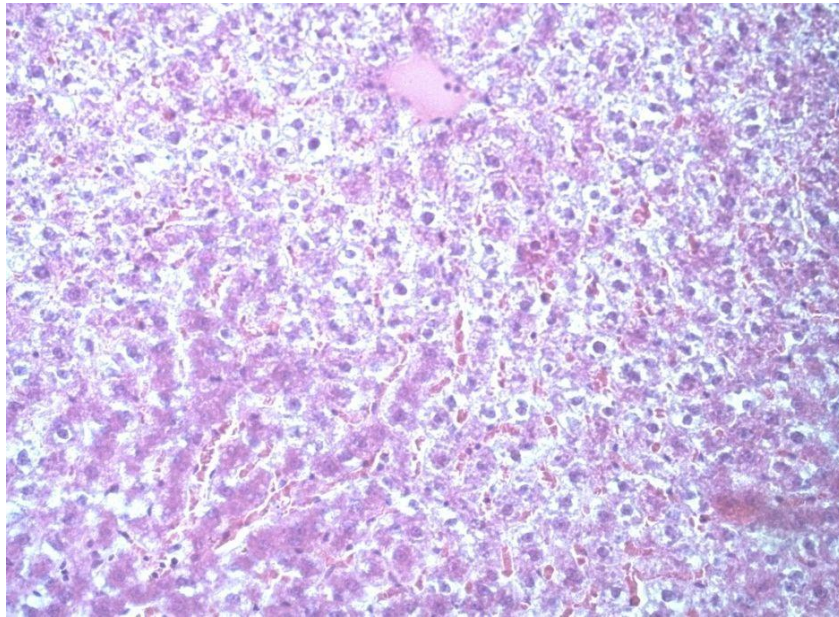


Рисунок 69 – Баллонная дистрофия гепатоцитов. Лимфоциты в стенке центральной вены на 3-и сутки после операции с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

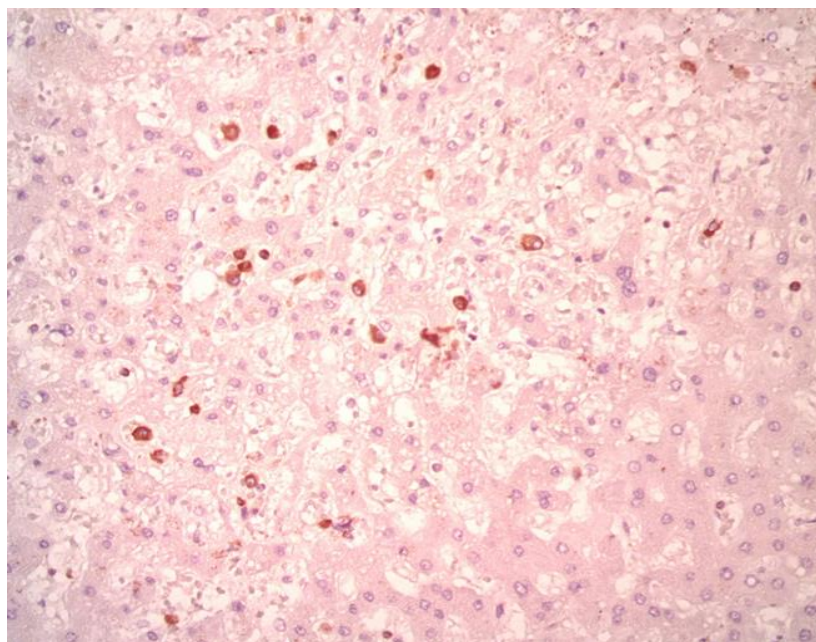
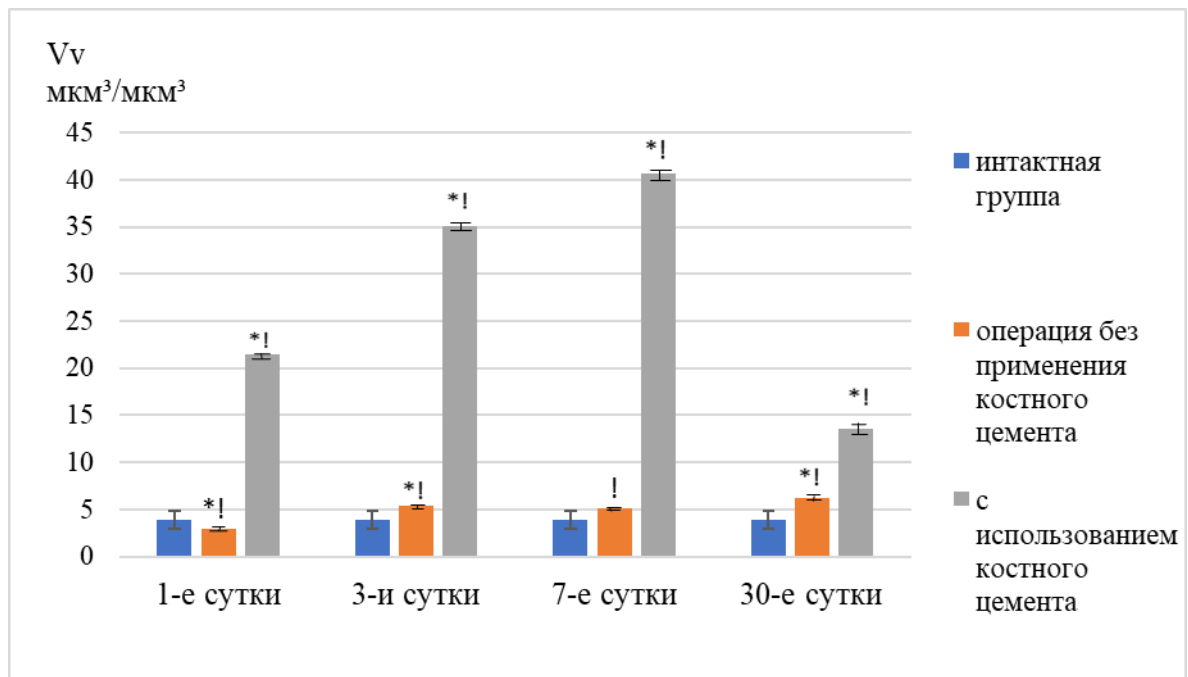


Рисунок 70 – Балонная дистрофия и диссеминированный апоптоз гепатоцитов в дольке на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 200$

Через неделю эксперимента в печени нарастает белковая и жировая дистрофия гепатоцитов – появляются просветленные, типа «песочных часов» (рисунки 68, 69 и 70). Альтерация клеток печени на периферии долики снижается до $(16,24 \pm 1,05) \%$ – уменьшается токсическое повреждение. Динамика показателя дисτροφических изменений представлена на диаграмме (рисунки 71, 72, 73, 74 и 75).



Примечание: * – достоверное отличие между группами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверное отличие по сравнению с контролем.

Рисунок 71 – Динамика показателя дистрофических изменений гепатоцитов в группах экспериментальных животных без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблицы 17 и 18)

Динамика дистрофических изменений в группе оперированных животных без применения костного цемента мало отличается от показателей интактной группы, оставаясь незначительно повышенными к концу эксперимента ($6,22 \pm 0,32$). В то время как показатели группы с применением костного цемента значительно больше во все периоды наблюдения. Они достигают максимальных значений на 7-е сутки ($40,61 \pm 2,84$) и остаются высокими к 30-м суткам – ($13,56 \pm 3,38$).

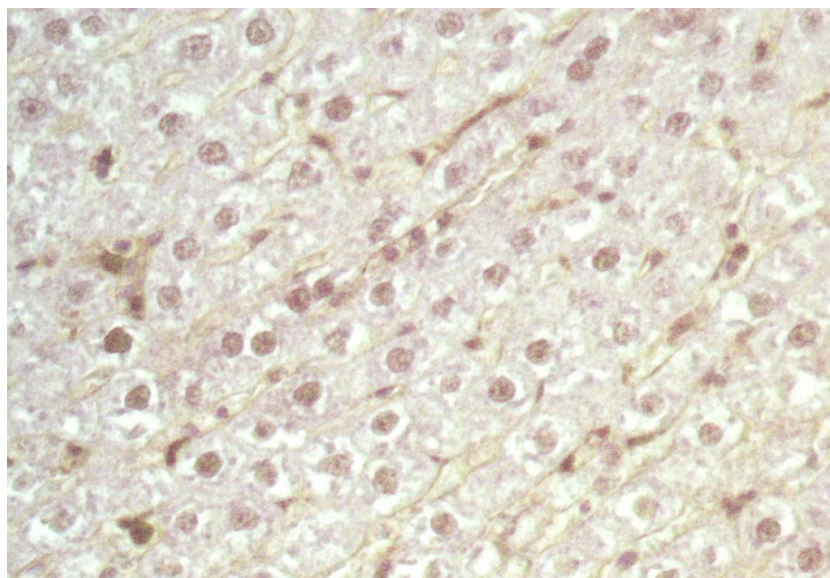


Рисунок 72 – Гидропическая дистрофия гепатоцитов, Ki-67 в единичных гепатоцитах на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 400$

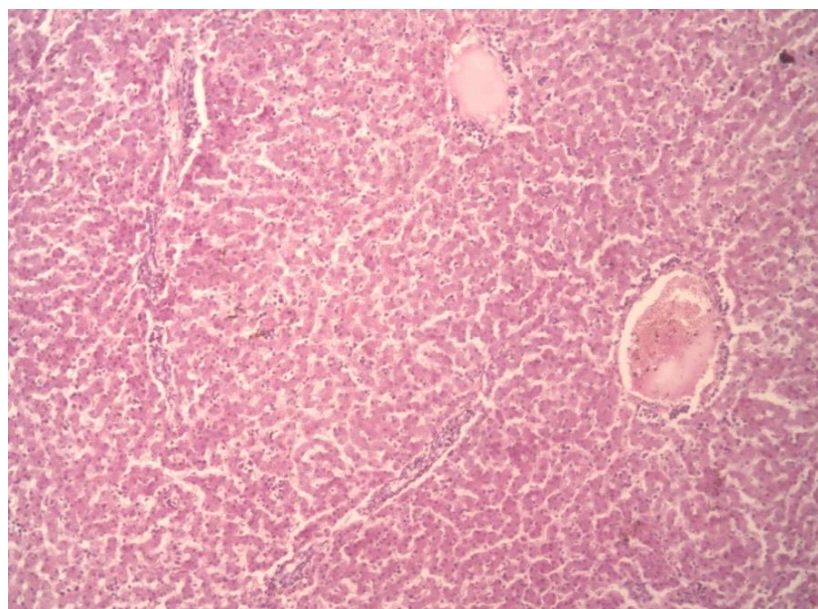


Рисунок 73 – Периваскулярные воспалительные инфильтраты в центре и на периферии дольки на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

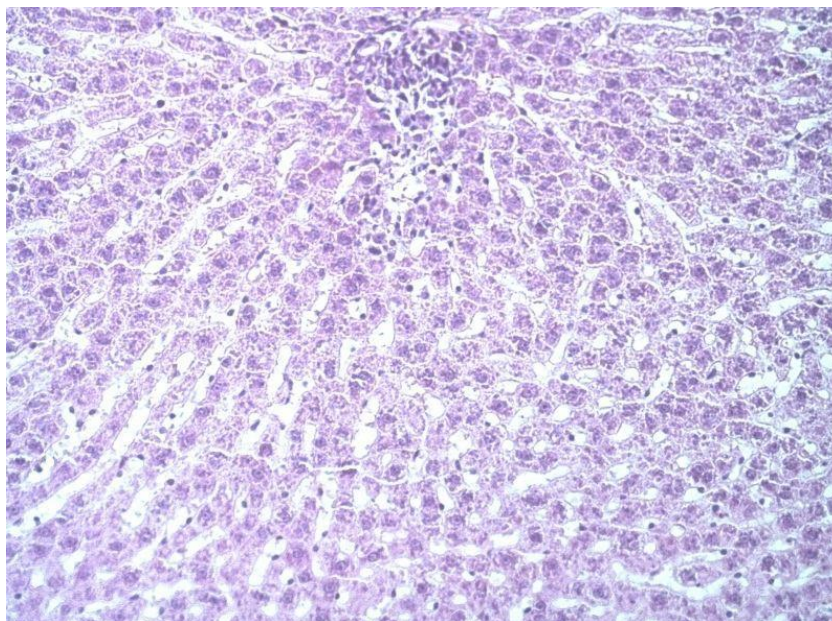


Рисунок 74 – Периваскулярная инфильтрация в центре дольки печени, вакуолярная дистрофия гепатоцитов на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

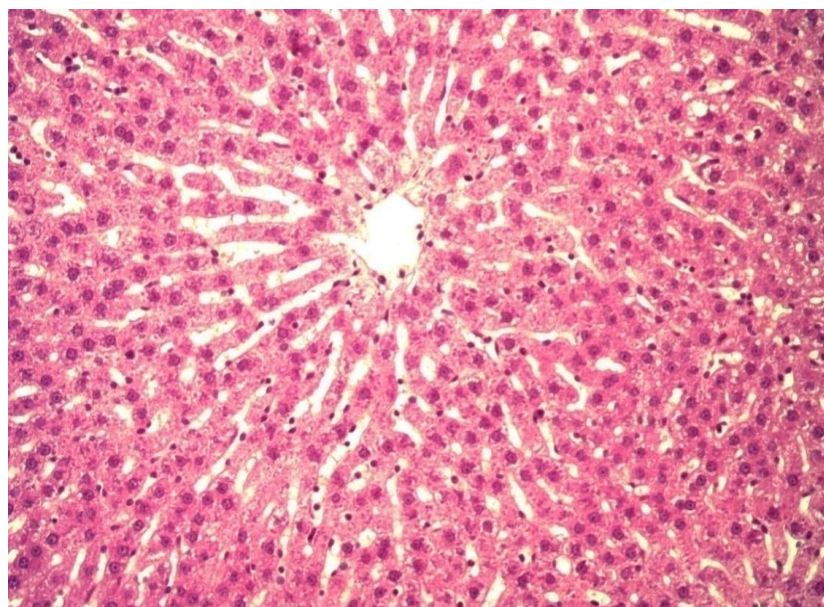


Рисунок 75 – Отек в центре дольки, мелкокапельная дистрофия на периферии дольки печени на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

На 30-е сутки при исследовании печени наблюдается стаз, гидропическая дистрофия вплоть до баллонной. В гепатоцитах в центре долек слабый стаз в портальных трактах. Определяются диссеминированные мелкие очаги из лимфоцитов, макрофагов на месте погибших гепатоцитов. Процент альтерации в центральной и периферической части дольки не превышает соответственно $(6 \pm 0,5) \%$ – $(9 \pm 0,75) \%$ и становится даже ниже, чем в первые сутки (рисунок 76).

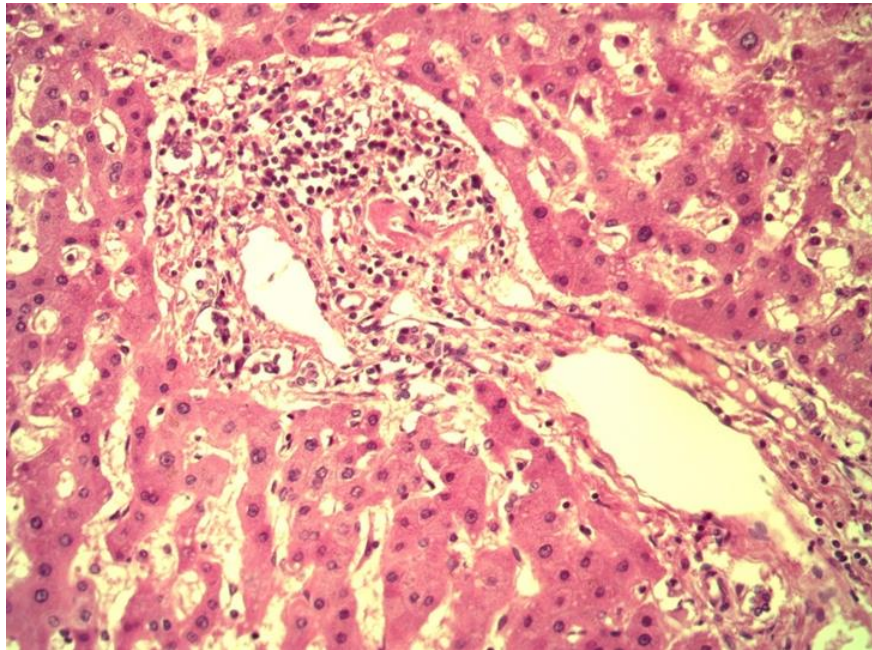
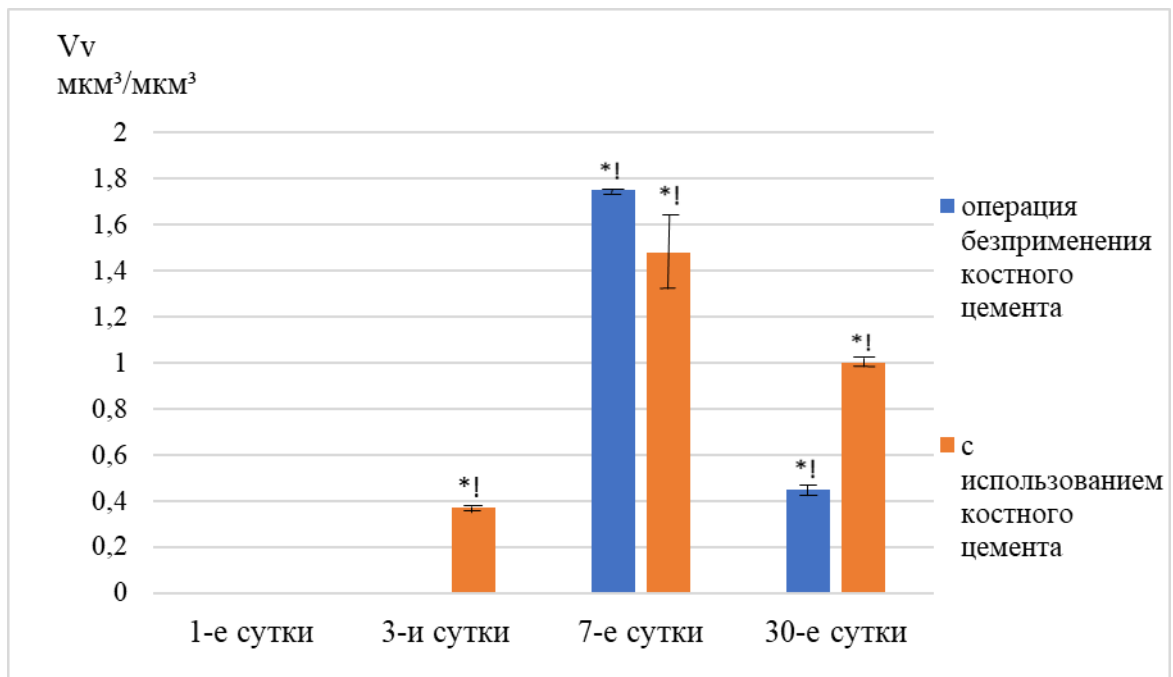


Рисунок 76 – Очаговый лимфоидно-макрофагальный инфильтрат в портальном тракте на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 200$

Динамика показателя воспалительной инфильтрации представлена на диаграмме (рисунок 77). Из диаграммы видно, что воспалительная инфильтрация впервые проявляется на третьи сутки в группе с применением костного цемента $(0,37 \pm 0,02)$. На 7-е сутки отмечаются максимальные значения в группах, к 30-м суткам проявления воспалительной инфильтрации зафиксированы в группе без использования костного цемента $(0,45 \pm 0,07)$ и увеличенные в 2 раза показатели группы с применением костного цемента – $(1,012 \pm 0,001)$.



Примечание: * – достоверное отличие между группами эксперимента при $p < 0,05$;
! – достоверное отличие по сравнению с контролем.

Рисунок 77 – Динамика показателя воспалительной инфильтрации в печени в группах экспериментальных животных без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблицы 17 и 18)

Таким образом, на 3-и сутки эксперимента определяется токсическое повреждение гепатоцитов с максимальным нарастанием повреждения печени на 7-е сутки. К 30-м суткам эксперимента по гистологическим и морфометрическим данным не определяется токсическое повреждение печени, однако имеются очаги продуктивного гепатита. Результаты морфологического исследования печени крыс в группах экспериментальных животных отражены в таблицах 17 и 18 приложения В.

3.7 Морфологические изменения в почке, происходящие при применении костного цемента

На первые сутки в группе № 2 без использования костного цемента изменения в почке носят очаговый характер: неравномерное полнокровие,

ишемия отдельных клубочков, диапедезные кровоизлияния в строме мозгового вещества, количество поврежденных нефроцитов до 1,8–1,9 % (рисунок 78).

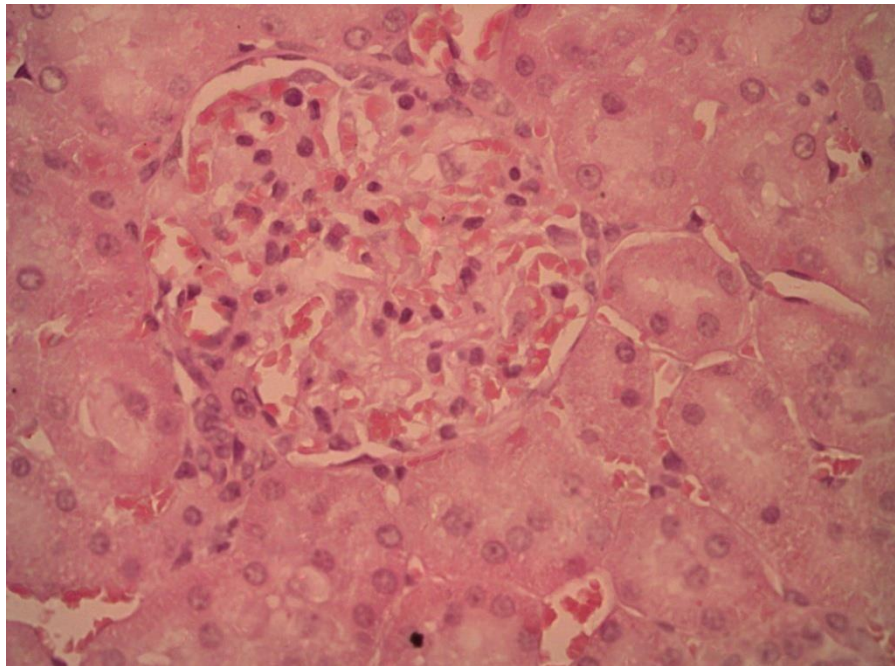


Рисунок 78 – Стаз в клубочках, дистрофия эпителия канальцев через 1 сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

В экспериментальной группе с применением костного цемента в первые сутки определяются умеренная ишемия, стаз и диапедезные очаговые кровоизлияния в коре, некроз отдельных нефроцитов (не превышает 1,9 %), стаз и единичные лимфоциты в строме лоханки, единичные цилиндры в просвете канальцев, стаз в капиллярах клубочков, сужение просвета капсулы Шумлянского – Боумэна, диапедезными кровоизлияниями в строме, белковой дистрофией и некрозом до 3,5 % эпителиоцитов канальцев кортикальной зоны (рисунки 79 и 80).

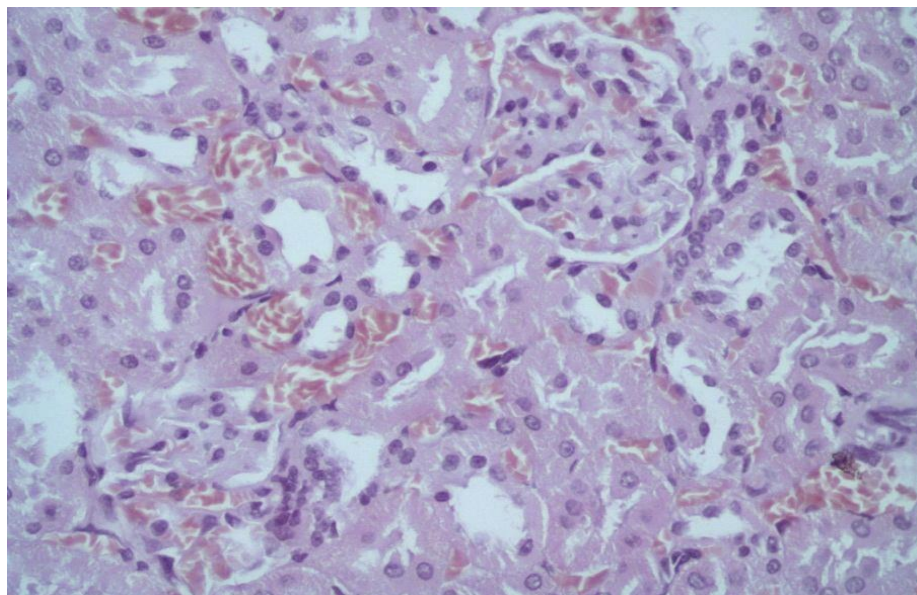


Рисунок 79 – Стаз в сосудах, диапедез; дистрофия эпителия канальцев через 1 сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

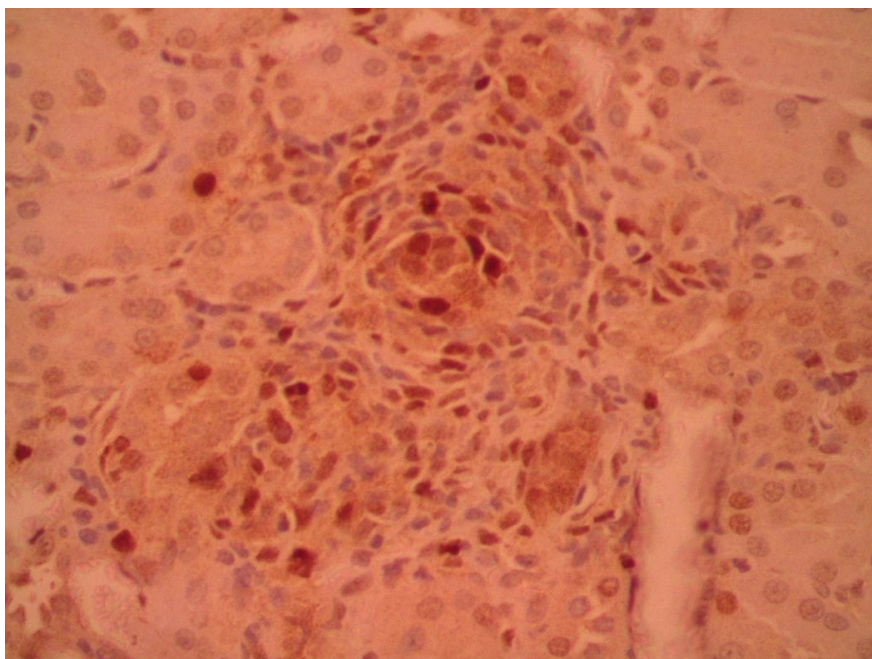
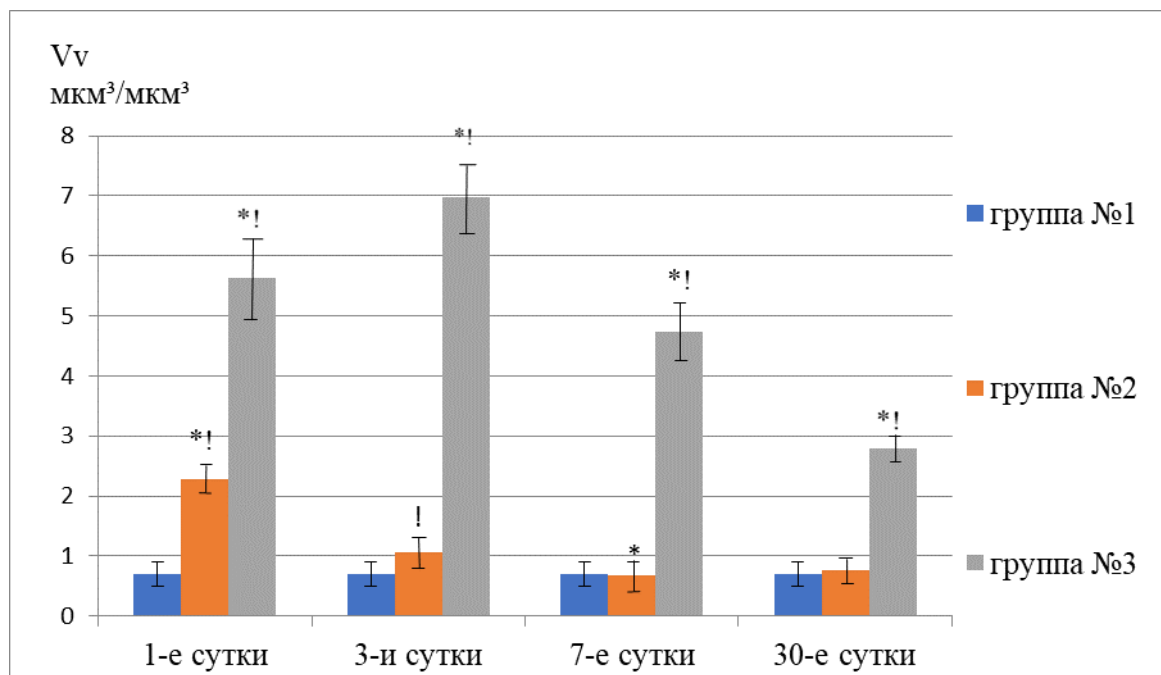


Рисунок 80 – Апоптоз в эндотелии сосудов и нефроцитах на 1-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 400$

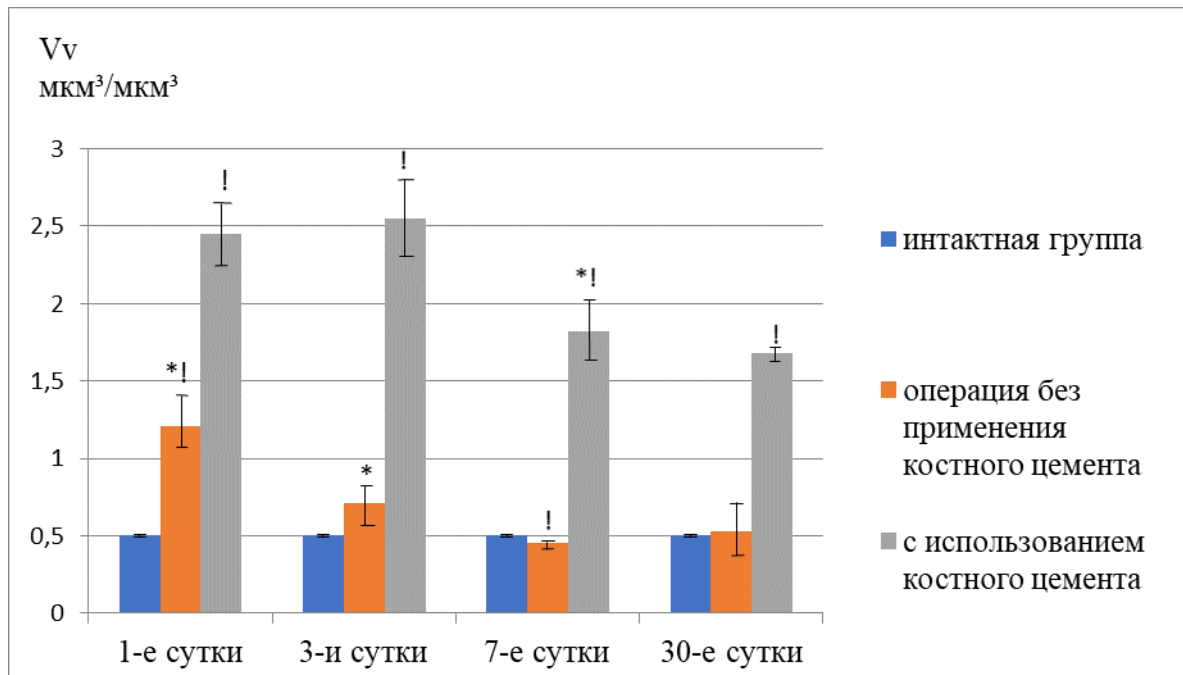
Динамика суммы деструктивных изменений, происходящих в клубочках, отражена в диаграмме (рисунок 81). В первые сутки изменения происходят во всех группах наблюдения в сторону увеличения показателей: в группе № 2 – $(2,29 \pm 0,36)$ и в группе № 3 – $(5,63 \pm 0,88)$. Максимальное значение в группе с применением костного цемента зафиксировано на 3-и сутки – $(6,97 \pm 0,75)$. К 30-м суткам показатели интактной группы и у животных, оперированных без использования костного цемента, совпадают, а в группе № 3 остаются высокими $(2,79 \pm 0,29)$.



Примечание: * – достоверное отличие между группами эксперимента при $p < 0,05$;
! – достоверное отличие по сравнению с контролем.

Рисунок 81 – Динамика суммы деструктивных изменений в клубочках почек экспериментальных животных (приложение В, таблицы 19 и 20)

Через 3-е суток в почке определяется венозный застой, фибриновые тромбы в капиллярах клубочков, отек медуллярного слоя, набухание и слабая белковая гидропическая дистрофия эпителия почечных канальцев. Увеличивается до 10 % количество нефроцитов в состоянии некроза и слущенных в просвет канальцев. Динамика показателя дистрофических изменений в клубочках почек отображено в диаграмме (рисунок 82).



Примечание: * – достоверное отличие между группами эксперимента при $p < 0,05$;
! – достоверное отличие по сравнению с контролем

Рисунок 82 – Динамика показателя дистрофии эндотелия клубочков у оперированных экспериментальных животных с применением и без использования костного цемента в сравнении с интактной группой (приложение В, таблицы 19 и 20)

Дистрофические изменения преобладают в группе с применением костного цемента. В первые сутки показатель имеет максимальное значение среди сравниваемых групп ($2,45 \pm 0,22$), а на третьи сутки принимает наибольший показатель внутри группы ($2,55 \pm 0,27$).

Динамика показателя некроза в эндотелии клубочков почек экспериментальных животных в группах с применением при операции костного цемента и без его использования в сравнении с интактной группой представлено на диаграмме (рисунок 86). Некротические явления в группе без использования костного цемента возрастают только в первые сутки ($1,08 \pm 0,17$). В последующие сроки наблюдения они мало отличаются от интактной группы. Показатели группы с применением костного цемента постоянно повышены и имеют максимальное значение на 3-и сутки – ($4,42 \pm 0,48$).

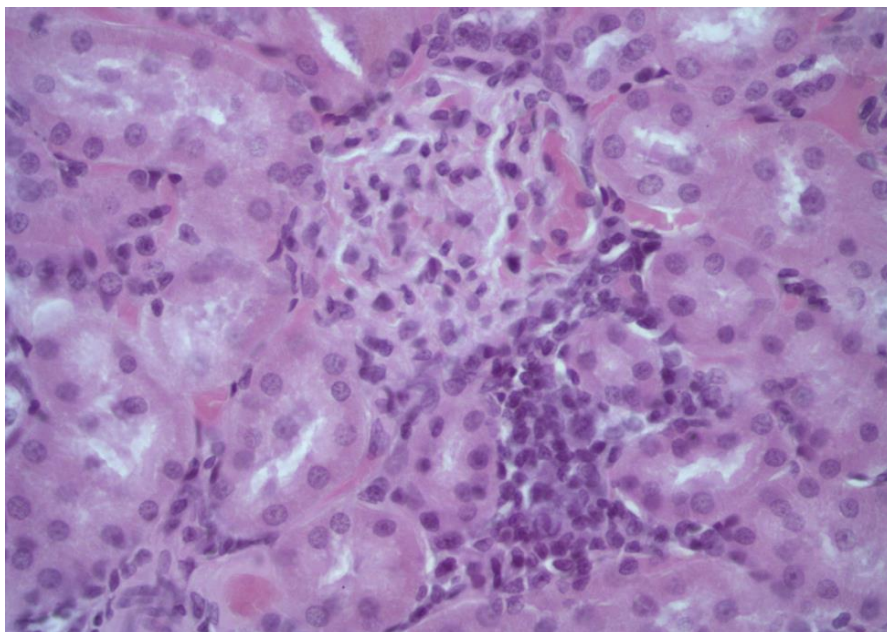


Рисунок 83 – Фибриновые тромбы в капиллярах клубочка, лимфоидный инфильтрат в строме на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

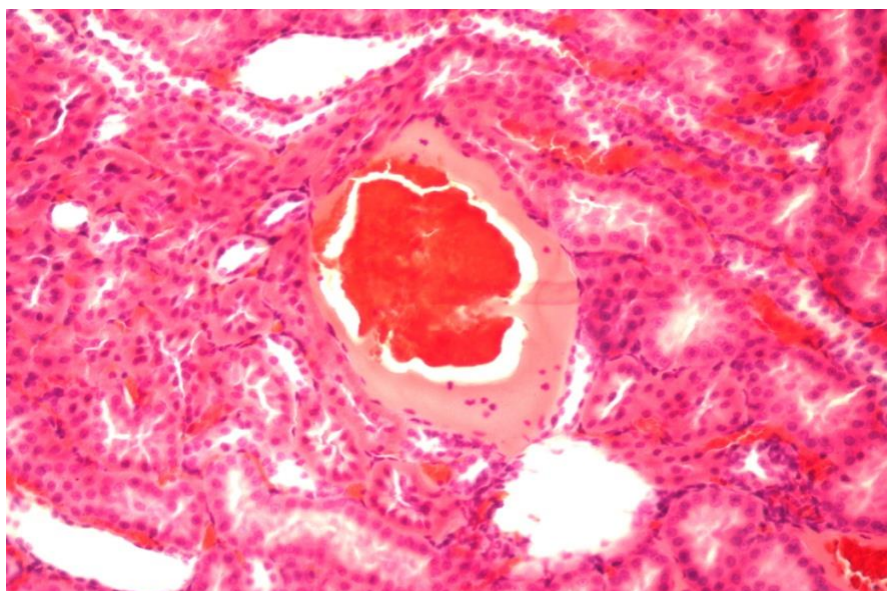


Рисунок 84 – Некроз эндотелия и тромб в сосуде мозгового слоя на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

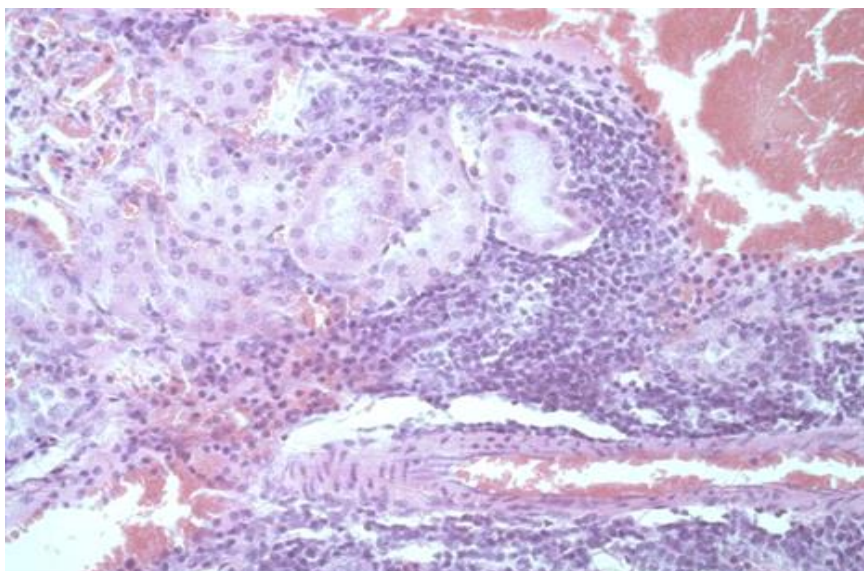
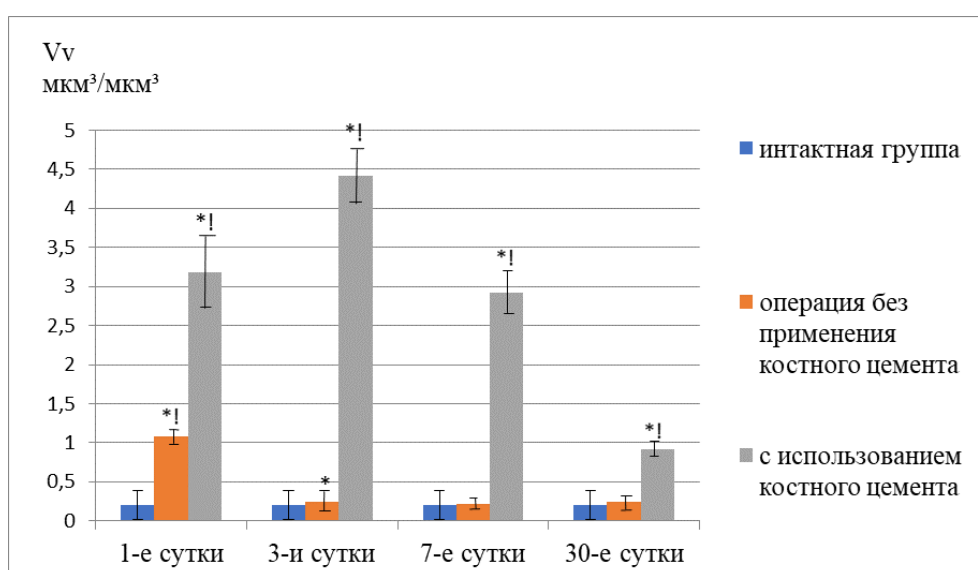


Рисунок 85 – Лизис эритроцитов и периваскулярные лимфоидные инфильтраты в мозговом слое почки на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$



Примечание: * – достоверное отличие между группами эксперимента при $p < 0,05$;
! – достоверное отличие по сравнению с контролем

Рисунок 86 – Динамика показателя некроза эндотелия клубочков у оперированных экспериментальных животных с применением и без использования костного цемента в сравнении с интактной группой (приложение В, таблицы 19 и 20)

Через неделю исследования показали резкое сужение просвета проксимальных канальцев, стаз, венозный застой, диапедезные кровоизлияния в мозговом слое (рисунки 83, 84 и 85). Показатели динамики суммы деструктивных изменений в проксимальных канальцах почек экспериментальных животных приведены в диаграмме (рисунок 88).

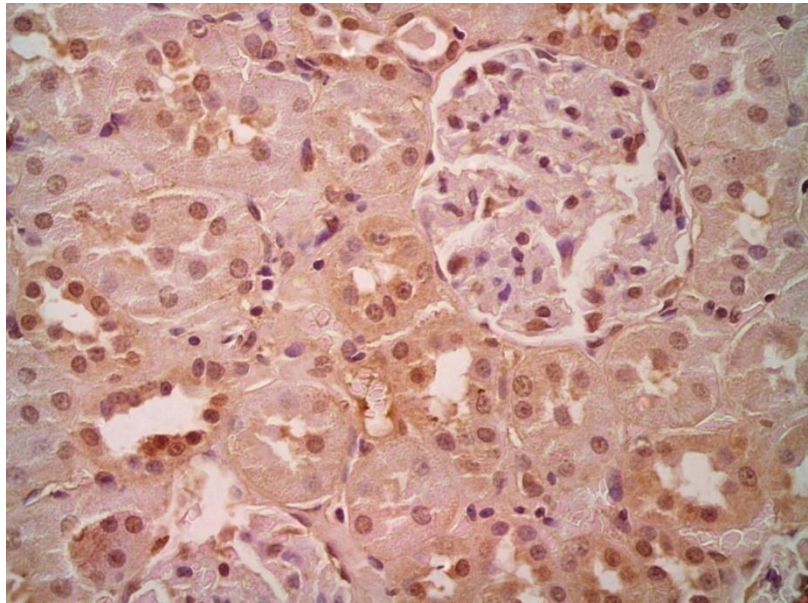
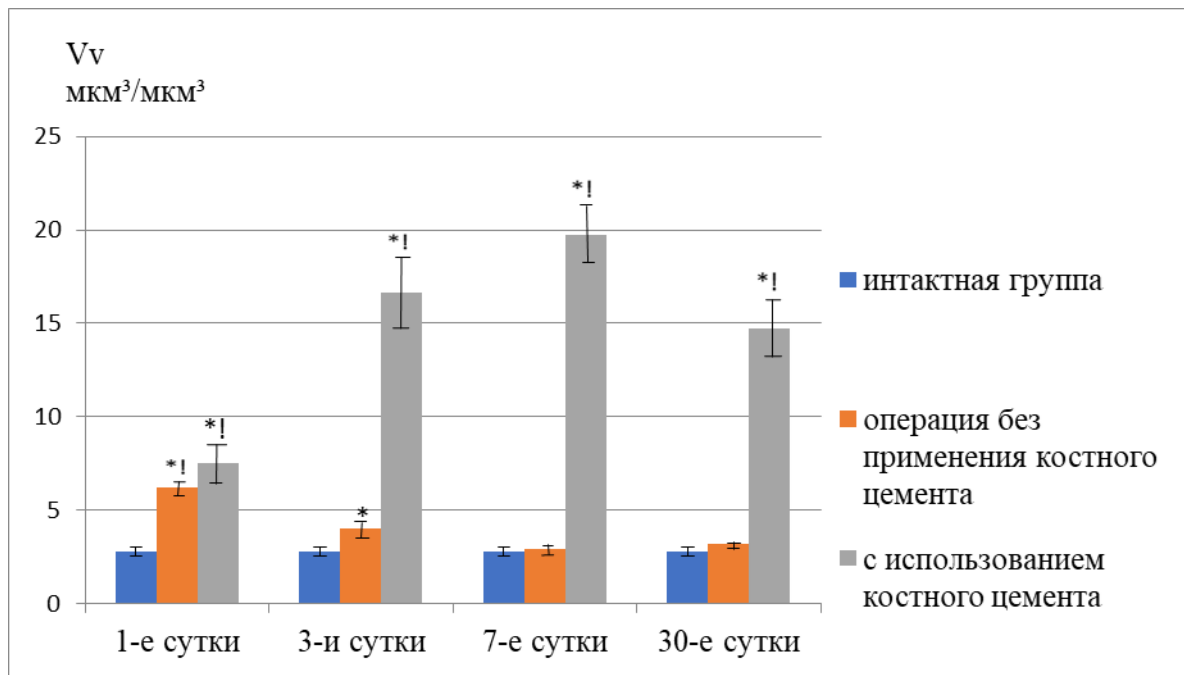


Рисунок 87 – Апоптоз в эндотелии клубочков и эпителии канальцев на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 400$

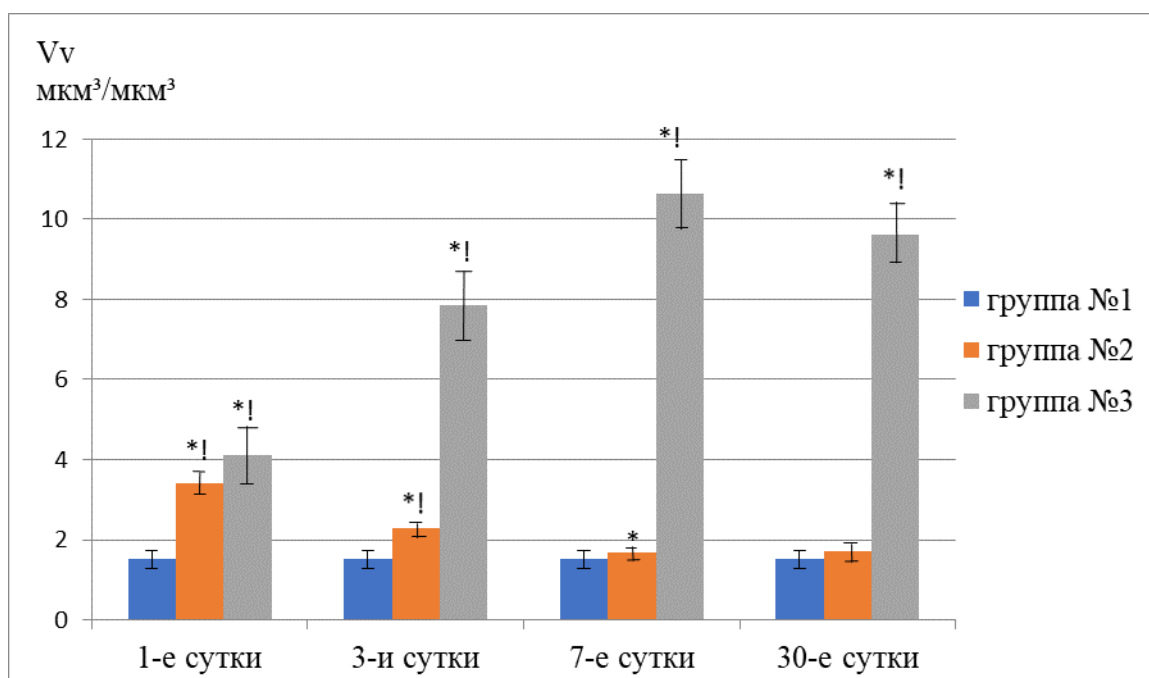
Видно, что деструктивные изменения нарастают в течение первых суток. Максимальное значение принадлежит группе с применением костного цемента ($7,52 \pm 1,72$). Начиная с третьих суток, в группах животных, оперированных без использования костного цемента, наблюдается снижение показателя суммы деструктивных изменений до ($3,99 \pm 0,57$), но при использовании костного цемента показатель продолжает расти ($16,66 \pm 2,61$). К концу недели показатель суммы деструктивных изменений в группе № 2 равен интактной группе, а в группе № 3 имеет максимальное значение ($19,74 \pm 2,41$). К 30-м суткам он снижается незначительно ($14,73 \pm 2,09$).



Примечание: * – достоверное отличие между группами эксперимента при $p < 0,05$;
! – достоверное отличие по сравнению с контролем

Рисунок 88 – Динамика показателя суммы деструктивных изменений в проксимальных канальцах почек экспериментальных животных, прооперированных с применением и без использования костного цемента, в сравнении с интактной группой (приложение В, таблицы 19 и 20)

Происходит дистрофия эпителия коры (гидропическая дистрофия эпителия проксимальных и дистальных канальцев и белок в просвете проксимальных), полнокровие, стаз в отдельных клубочках, фибриновые слепки в просвете капсулы Шумлянско-го – Боумэна. Динамика дистрофических изменений в проксимальных канальцах представлена в диаграмме (рисунок 89). Кривая динамики в каждой группе идентична сумме дистрофических изменений в проксимальных канальцах. Также отмечается рост показателей в первые сутки и снижение, за исключением третьей группы, с третьих суток. Максимальный показатель определяется в группе с применением костного цемента на 7-е сутки ($10,63 \pm 1,26$). К концу срока эксперимента показатель в группе № 3 остается высоким – ($9,61 \pm 1,11$).



Примечание: * – достоверное отличие между группами эксперимента при $p < 0,05$;
! – достоверное отличие по сравнению с контролем

Рисунок 89 – Динамика дистрофических изменений в проксимальных канальцах почек экспериментальных животных (приложение В, таблицы 19 и 20)

На 30-е сутки отмечается снижение процента поврежденных клеток до 10 %, что соответствует уровню 3-х суток, снижается стаз, однако, в канальцах по-прежнему определяются единичные цилиндры (рисунок 87). Динамика показателя некротических изменений в проксимальных канальцах почек экспериментальных животных отображена в диаграмме (рисунок 91).

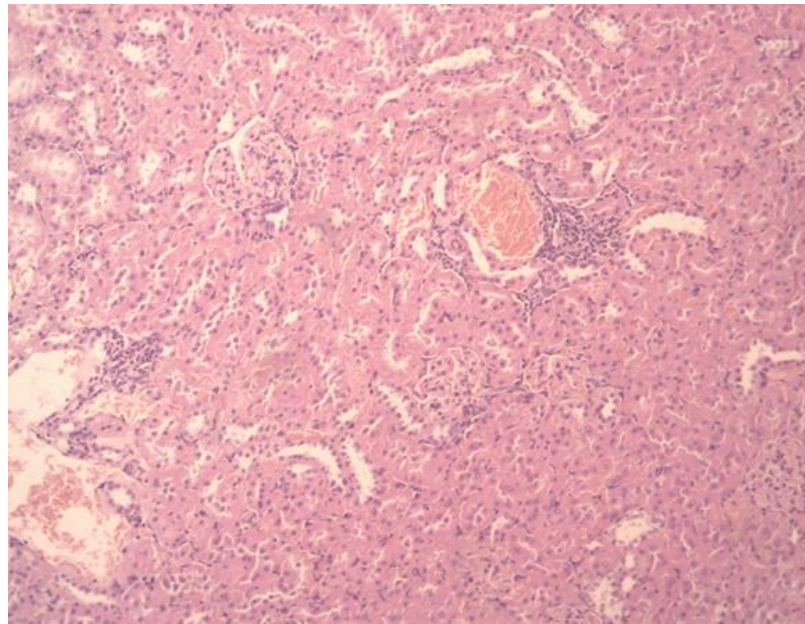
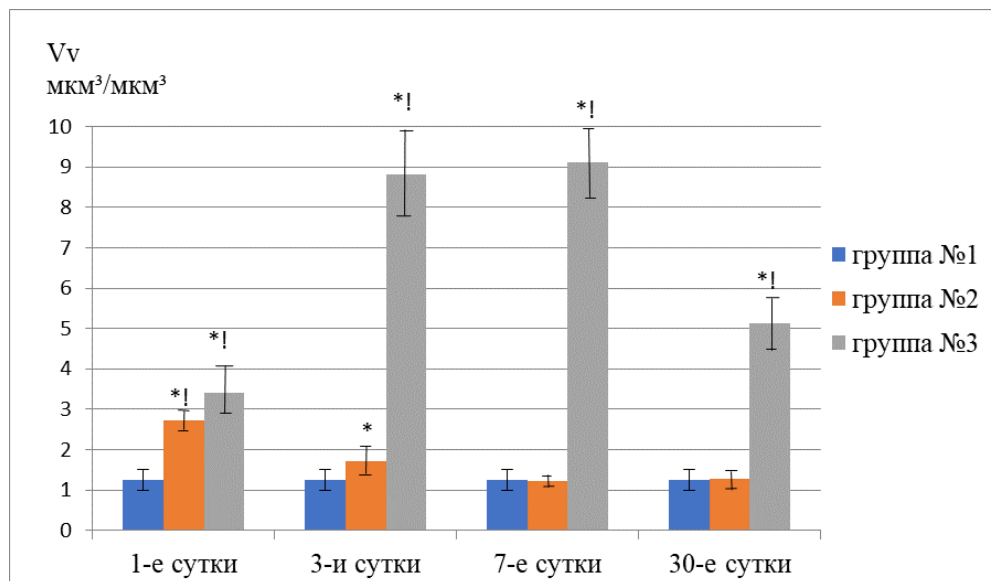


Рисунок 90 – Диссеминированные периваскулярные инфильтраты в почке на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$



Примечание: * – достоверное отличие между группами эксперимента при $p < 0,05$;
! – достоверное отличие по сравнению с контролем.

Рисунок 91 – Динамика некротических изменений в проксимальных канальцах почек экспериментальных животных (приложение В, таблицы 19 и 20)

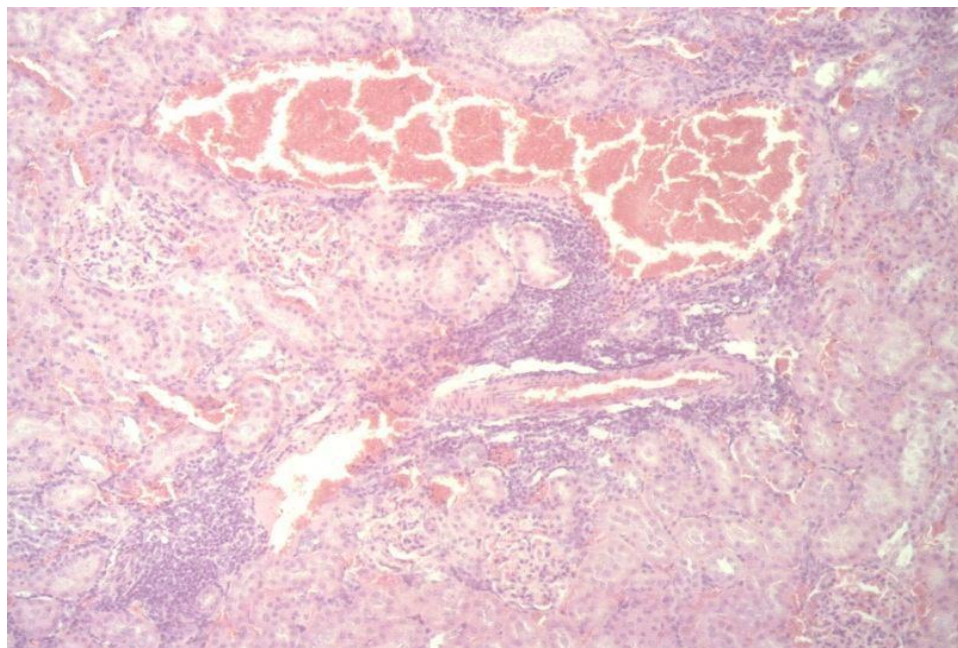
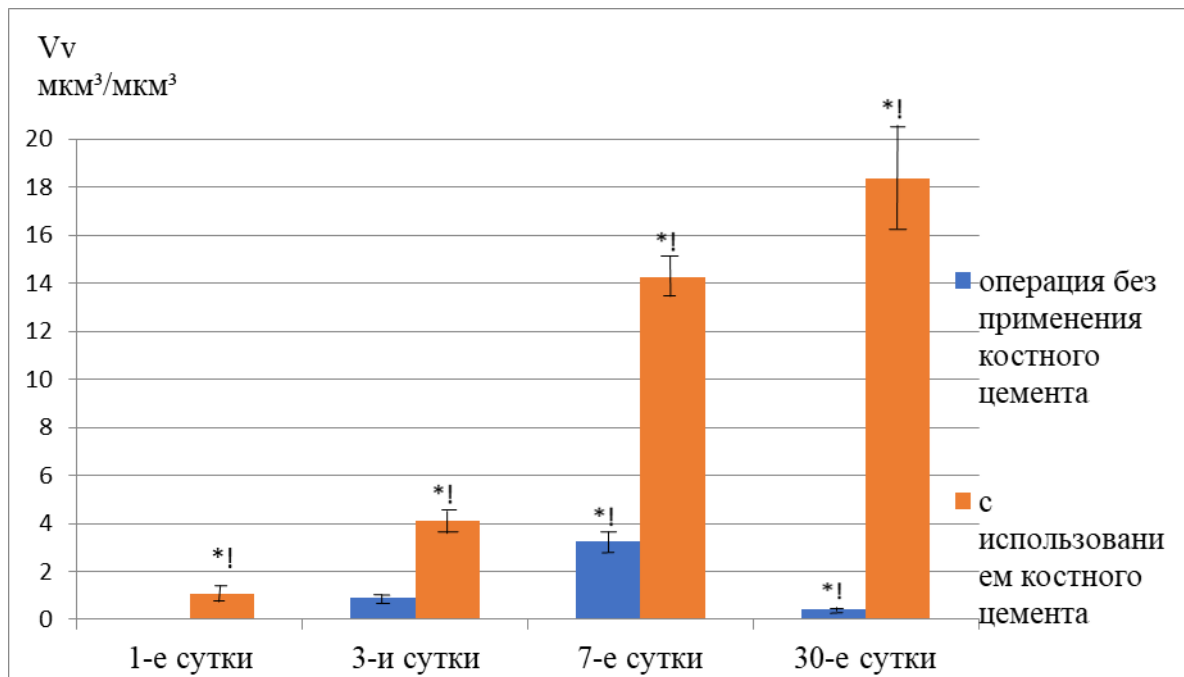


Рисунок 92 – Стаз в сосудах и периваскулярные лимфоидные инфильтраты в мозговом слое почки на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Изменение показателя воспалительной инфильтрации в почках в группах экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента и без его использования, в сравнении с интактной группой представлены на диаграмме (рисунок 93).

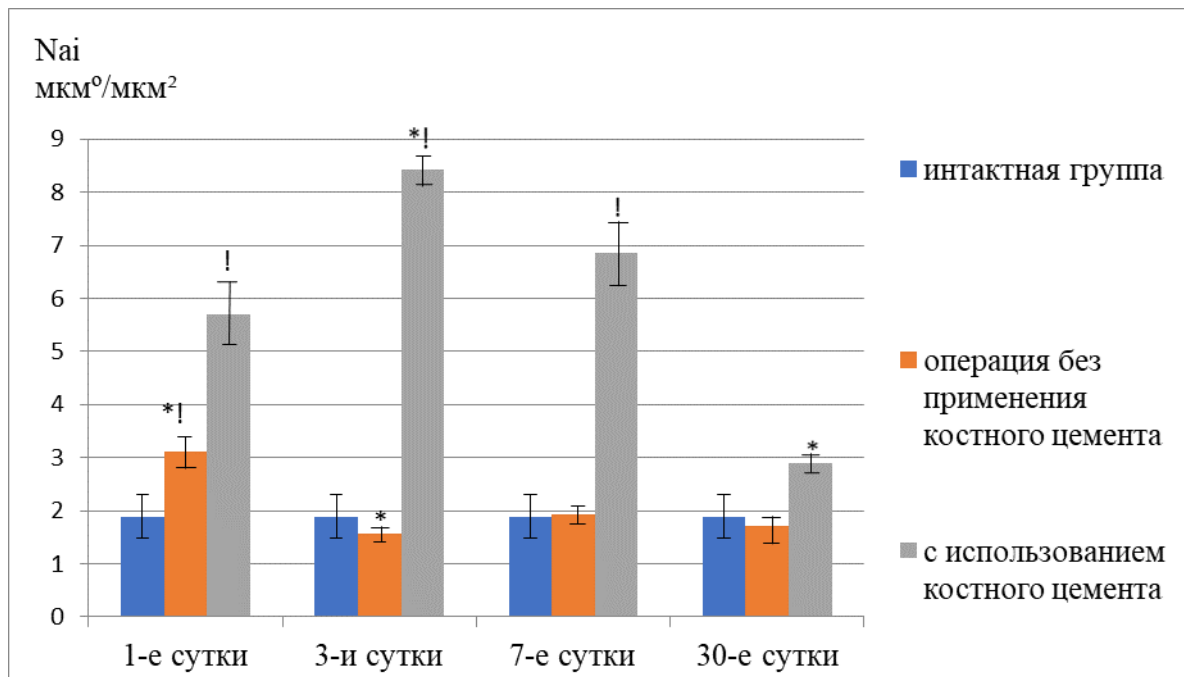


Примечание: * – достоверное отличие между группами эксперимента при $p < 0,05$;
! – достоверное отличие по сравнению с контролем

Рисунок 93 – Динамика показателя воспалительной инфильтрации в почечной ткани экспериментальных животных, прооперированных с применением и без использования костного цемента, и в сравнении с интактной группой (приложение В, таблицы 19 и 20)

Из диаграммы видно, что в первые сутки воспалительная инфильтрация присутствует только в группе с применением костного цемента ($1,07 \pm 0,18$). На третьи сутки наблюдается увеличение показателя в этой группе до ($4,11 \pm 0,28$) и появление изменений в группе без использования костного цемента ($0,89 \pm 0,17$). К концу эксперимента значения в группе № 2 соответствуют ($0,45 \pm 0,35$), а в группе № 3 имеют максимальное значение ($18,34 \pm 3,12$) (рисунки 90 и 92).

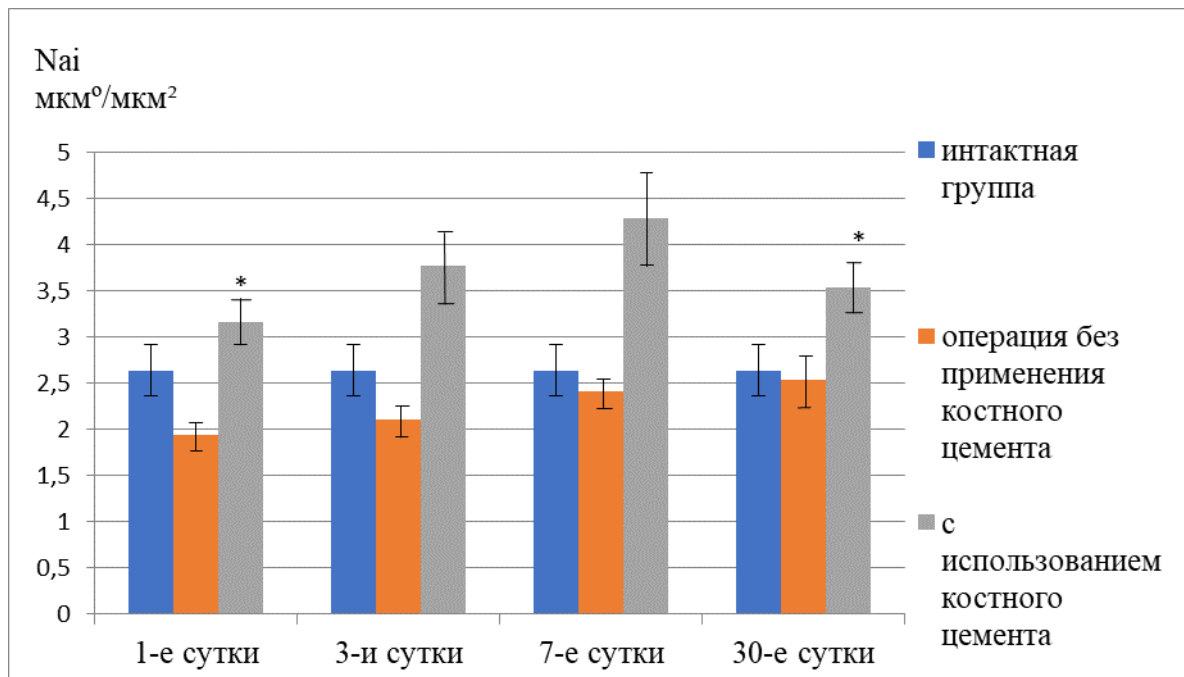
Численная плотность (N_{ai}) клеток с экспрессией маркеров апоптоза и клеточной пролиферации в эндотелии клубочков и эпителии канальцев в группах экспериментальных животных представлена в таблицах 21 и 22 приложения В и приведенных ниже диаграммах (рисунки 94 и 95).



Примечание: * – достоверное отличие между группами эксперимента при $p < 0,05$;
! – достоверное отличие по сравнению с контролем.

Рисунок 94 – Динамика численной плотности клеток с маркером апоптоза в эндотелии клубочков почек р53 экспериментальных животных, прооперированных с применением и без использования костного цемента и в сравнении с интактной группой (приложение В, таблицы 21 и 22)

Количество апоптоза в первые сутки растет равномерно во всех группах оперированных экспериментальных животных. Максимальное значение в первые сутки наблюдения показано в группе с применением костного цемента ($5,7 \pm 0,83$). В 3-и сутки показатель численной плотности клеток с маркером апоптоза в группе оперированных без использования костного цемента животных даже ниже интактной группы ($1,56 \pm 0,16$). В то время как показатель группы № 3 имеет максимальное значение ($8,42 \pm 0,47$).



Примечание: * – достоверное отличие между группами эксперимента при $p < 0,05$;
! – достоверное отличие по сравнению с контролем.

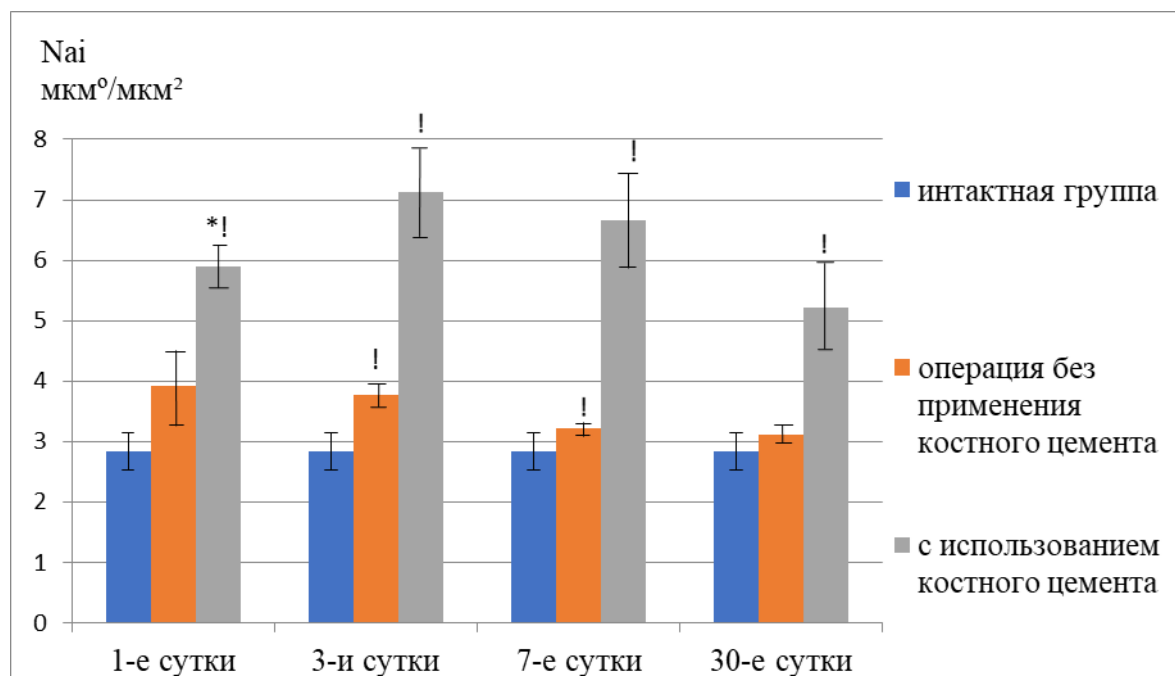
Рисунок 95 – Динамика показателя численной плотности клеток с маркером пролиферации эндотелия клубочков почек Ki-67 экспериментальных животных, прооперированных без применения и с использованием костного цемента, и в сравнении с интактной группой (приложение В, таблицы 21 и 22)

Клеточная пролиферация в клубочках почек экспериментальных животных в группе № 2 подавлена, и на всем протяжении эксперимента уровень показателей ниже, чем интактной группе. В группе с использованием костного цемента показатели во все сроки наблюдения выше, чем в группе № 1 и имеют максимальные значения на 7-е сутки ($4,29 \pm 0,54$).

На рисунке 96 представлена динамика численной плотности клеток с маркером апоптоза эпителия проксимальных канальцев почек экспериментальных животных.

Из диаграммы видно, что у оперированных без костного цемента животных максимальные показатели внутри группы наблюдения определяются уже на первые сутки ($3,91 \pm 0,9$). Затем показатель постепенно снижается и к концу эксперимента имеет значение ($3,12 \pm 0,18$). В группе с применением при операции

костного цемента динамика более выраженная. Максимальное значение внутри группы определяется на третьи сутки ($7,12 \pm 1,09$). На седьмые – показатель имеет значение ($6,66 \pm 1,28$), а к 30-м – ($5,22 \pm 1,11$).

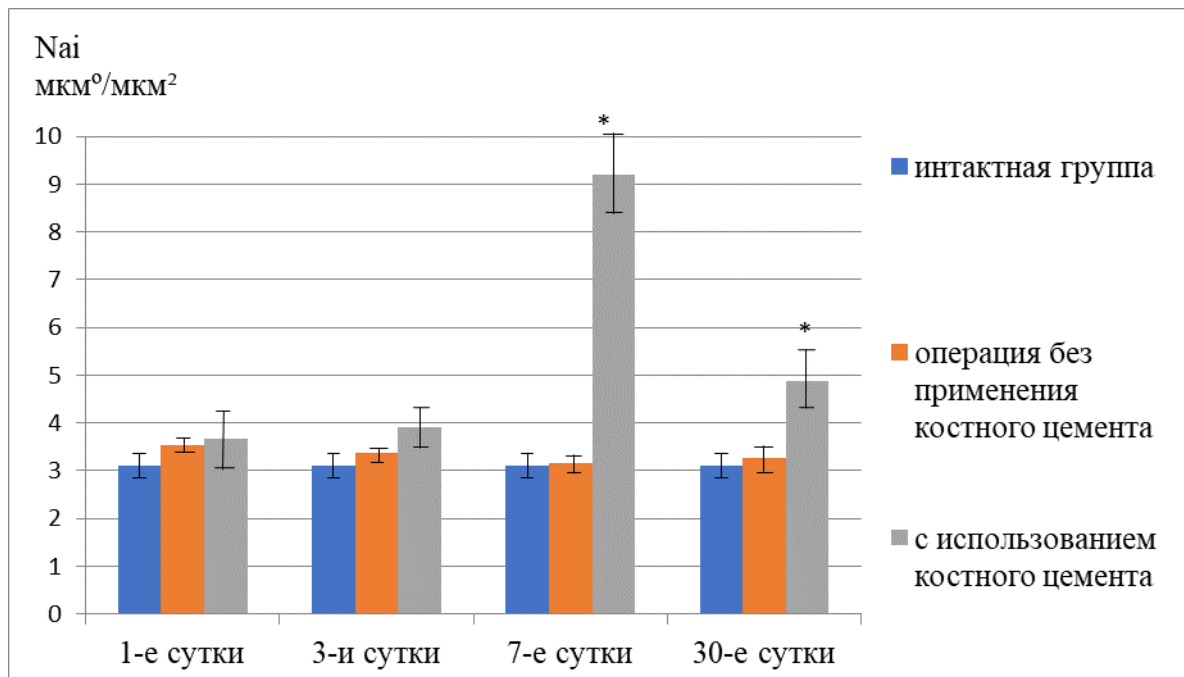


Примечание: * – достоверное отличие между группами эксперимента при $p < 0,05$;
! – достоверное отличие по сравнению с контролем.

Рисунок 96 – Динамика показателя численной плотности клеток с маркером апоптоза эпителия канальцев p53 почек экспериментальных животных, прооперированных с применением и без использования костного цемента, и в сравнении с интактной группой (приложение В, таблицы 21 и 22)

Динамика численной плотности клеток с маркером пролиферативной активности в проксимальных канальцах представлена на рисунке 97.

Динамика в группах наблюдения в первые и третьи сутки практически симметрична. На седьмые сутки показатели интактной и группы без применения костного цемента имеют одинаковое значение ($3,16 \pm 0,22$), а в группе № 3 зафиксировано максимальное значение ($9,21 \pm 1,23$). К 30-м суткам показатель группы № 3 снижается до ($4,88 \pm 0,98$), но превышает показатель второй группы ($3,28 \pm 0,36$).



Примечание: * – достоверное отличие между группами эксперимента при $p < 0,05$;
! – достоверное отличие по сравнению с контролем.

Рисунок 97 – Динамика показателя численной плотности клеток с маркером пролиферации эпителия Ki-67 канальцев почек экспериментальных животных, прооперированных с применением и без использования костного цемента, и в сравнении с интактной группой (приложение В, таблицы 21 и 22)

Результаты морфометрического исследования структурных изменений в почке экспериментального животного отражены в таблицах 19 и 20 приложения В.

Обсуждение результатов исследования

Результаты исследований показали, что имеется сопряженная реакция сердца, легких, печени, почек на комбинированное воздействие мономером метилметакрилата. В сердце и легких первично повреждаются сосуды микроциркуляторного русла уже через час после введения метилметакрилата и максимальной выраженностью к концу первых суток, что может привести к массивным кровоизлияниям в легких, способствует тромбозу, нарушению ритма сердца и объясняет интраоперационную летальность больных. Некроз

эндотелиоцитов, гемолиз эритроцитов менее выражен на 3-и сутки, но появляются периваскулярные и перибронхиальные лимфоидные инфильтраты, которые особенно проявляются на 7-е сутки эксперимента. На 30-е сутки заканчивается токсическое повреждающее действие мономера метилметатриксата, на что указывает отсутствие периваскулярных инфильтратов, деформации и гемолиза эритроцитов в сосудах, но сохраняется, хотя и менее выраженный, иммунный компонент воспаления, что необходимо учитывать при профилактике легочных осложнений.

Токсическое повреждение гепатоцитов определяется на 3-и сутки эксперимента, максимальное повреждение печени выявлено на 7-е сутки. К 30-м суткам эксперимента по гистологическим и морфометрическим данным заканчивается токсическое повреждение печени, однако имеются очаги продуктивного гепатита.

Почки реагируют на стресс сразу. Зона альтерации нефроцитов увеличивается по ходу эксперимента и достигает максимума к 7-м суткам. К концу эксперимента полного восстановления функции почек не происходит – морфологическая картина соответствует 3-м суткам.

Изменения, происходящие при применении костного цемента в органах и тканях, не могут не иметь отражения в лабораторных показателях крови.

3.8 Особенности репаративной регенерации костной ткани при внутрикостном введении костного цемента и пероральном применении препаратов антигипоксантов и антиоксидантов в эксперименте

Выше в работе при изучении реакции костной ткани на введение костного цемента отмечалось замедление процесса репаративной регенерации костной ткани, а соответственно интеграции эндопротеза с костью [26, 81, 90, 117, 124]. Вопросами создания оптимальных условий для восстановления кости ученые занимаются давно [18, 48, 63, 114, 160]. Восстановительный процесс сопровождается общей реакцией организма [20, 34, 38, 52, 89, 110, 125]. Поэтому,

изучались проблемы регуляции обмена веществ и нормализации кровоснабжения в костной ране [36, 48, 49, 234]. Одним из перспективных направлений коррекции репаративной регенерации костной ткани является применения биологически активных полипептидных факторов роста [18, 51, 23, 141, 163, 262]. В литературе отражена роль гормональной системы, механизмы действия на пролиферативную активность и метаболизм клеток костной ткани паратиреоидного гормона, стероидных гормонов, а также витаминов А, С, Д [23, 24, 47, 93, 157, 216, 256, 262, 275].

Многие патологические процессы связаны с изменениями в системе антиоксидантной защиты организма [19, 24, 38, 44, 50, 52, 71, 72, 75, 79, 107]. Повышение ферментативной активности остеогенных клеток представляет собой первый этап репаративной регенерации. За счет ускорения окислительного дезаминирования биогенных аминов активизируется перекисное окисление липидов, характеризующееся включением кислорода в молекулы насыщенных липидов. Этому процессу предшествует повышенный выброс нейтрофилами в кровь токсических продуктов кислорода: перекиси водорода, супероксидного и гидроксильного радикалов [7, 29, 86]. В результате происходит понижение активности мембранно-связанных моноаминоксидаз, ингибирование антиоксидантной системы и дальнейшее усиление процессов перекисного окисления липидов и ускорение патологического процесса. Для описания возникающего дисбаланса в системе «оксиданты-антиоксиданты», приводящего к усилению деструктивных процессов, применяется термин «окислительный стресс» [29, 71, 72, 75, 107].

Антиоксидантные системы защиты формировались в течение длительного времени и совершенствовались соответственно условиям внешней среды. Темпы биологической эволюции значительно отличаются от темпов антропогенного прогресса, поэтому естественные антиоксидантные системы часто не в состоянии сдерживать агрессию кислородных радикалов. Возникает необходимость разработки синтетических антиоксидантов, превосходящих по своим противоокислительным свойствам природные аналоги [29, 75, 86, 107].

Представитель синтетических серосодержащих фенольных антиоксидантов был синтезирован на кафедре химии Новосибирского государственного педагогического университета [72, 107, 108]. Он представляет собой бифункциональный антиоксидант – в его молекуле присутствуют как фенольные фрагменты, проявляющие антирадикальную активность, так и атомы бивалентной серы, способные дезактивировать гидроперекиси.

Эффективность препарата обусловлена его структурными особенностями:

- 1) содержит алифатический атом серы с выраженной противоперекисной активностью;
- 2) наличие в пара-положении алкильного заместителя позволяет молекуле обрывать большее число цепей окисления;
- 3) препарат обладает выраженным внутренним синергизмом. Механизм возникновения внутреннего синергизма у серосодержащих фенольных антиоксидантов до настоящего времени не выяснен окончательно. Вероятно, что в случае с синтетическим антиоксидантом синергизм проявляется вследствие благоприятного пространственного взаиморасположения его фенольных и сульфидных ферментов. В результате этого гидропероксиды и хинолидный пероксид быстро инактивируются сульфидным ферментом с образованием, соответственно, спиртов и эфиров и таким образом предотвращается возможность разветвления цепей окисления [7, 29].

С целью изучения особенностей регенерации костной ткани при введении препаратов антиоксидантов и определения эффективности их применения при репаративных процессах проведена вторая часть экспериментальной работы. Описание эксперимента находится в разделе «Материал и методы».

Создана модель репаративного остеогенеза дырчатого перелома бедренной кости в условиях внутрикостного применения костного цемента. Далее применялись препараты антиоксиданты, антигипоксанты с целью изучения их эффективности в процессе оптимизации регенерации кости. Исследование проводилось в четырех группах.

Группа № 1 (контрольная) – это ранее изучаемая группа № 3 (оперирована, внутрикостно введен цемент, но послеоперационной медикаментозной поддержки не было). Поэтому, далее для сохранения статистики нумерация групп продолжена с учетом предыдущего эксперимента.

Группа № 4 – перорально применялся препарат из группы производных янтарной кислоты в дозировке 0,2 мг/100 г ежедневно, начиная с первых суток после операции в течение 1 недели и затем через день. Доза препарата рассчитана из терапевтической дозы человека 2 мг/кг.

Группа № 5 – перорально применялся масляный (изготовлен на основе стерильного растительного масла) раствор синтетического антиоксиданта из группы фенольных, серосодержащих соединений. Препарат в дозировке 0,63 мг/100 г вводился ежедневно, начиная с первых суток после операции в течение 1 недели и затем через день. Однократная доза масляного раствора (0,63 мг/100 г) рассчитана из рекомендуемой терапевтической дозы для человека 500 мг в сутки на 80 кг.

Группа № 6 – перорально применялся масляный раствор антиоксиданта из группы витамина Е. Препарат в дозировке 0,0003 мг/100 г вводился ежедневно, начиная с первых суток после операции в течение 1 недели и затем через день. Однократная доза масляного раствора (0,0003 мг/100 г) рассчитана из рекомендуемой терапевтической дозы для человека 0,3 мг на 100 кг веса в сутки.

3.8.1 Результаты исследований в группе № 3 (экспериментальные животные, оперированные с использованием костного цемента)

С первого по третий день изменения существенный характер не носили. На третьи сутки – костный дефект не изменен.

Морфологические изменения, происходящие в этой группе, описаны в первой части эксперимента.

Гистохимически: яркая ШИК-реакция в цитоплазме хондроцитов, умеренное окрашивание в грануляционной ткани.

Результаты иммуногистохимического исследования:

- PCNA – ($20 \pm 2,4$) в хондро-остеоидной ткани;
- p53 – ($9,9 \pm 0,75$) в хрящевой ткани;
- Col. I типа – слабое окрашивание (1 б) в формирующихся костных балках и в краях раны компактной кости;
- Col. II типа – диффузно (2 б) в основном веществе хрящевой ткани, периваскулярно.

Результаты морфометрического исследования: на 1 мм² среза кости:

- остеобластов – ($168 \pm 5,6$);
- остеоцитов – ($112 \pm 8,7$);
- остеокластов – ($1,7 \pm 0,2$);
- количество сосудов – ($18,9 \pm 2,2$);
- площадь поверхности трабекул – ($28,9 \pm 2,4$).

На 7-е сутки: раневой дефект покрыт тонкой фиброзной капсулой.

Гистологически: наблюдается периостальное костеобразование с густой сетью примитивных костных балок. Сосудистые каналы компактной кости расширены, матрикс кости слабо базофилен. В просвете гаверсовых каналов наблюдается пролиферация эндотелиальных клеток, активные остеобласты, единичные остеокласты.

Гистохимически: определяется интенсивная ХЭЙЛ-реакция в хрящевой ткани. В волокнистых структурах, эндотелии сосудов, хондроцитах позитивная ШИК-реакция. В центре прaparата – зрелый хрящ с выраженным основным веществом и пласты ткани с высокой пролиферативной активностью.

Результаты иммуногистохимического исследования:

- PCNA – ($23 \pm 2,1$) в основном в эндотелиальных клетках;
- p53 – ($14,9 \pm 0,7$) в хрящевой ткани;
- Col. I типа – окрашивание (3 б) в периосте;
- Col. II типа – диффузно (2 б) в основном веществе хрящевой ткани, периваскулярно.

Результаты морфометрического исследования: на 1 мм² среза кости:

- остеобластов – $(328 \pm 6,6)$;
- остеоцитов – $(328 \pm 37,3)$;
- остеокластов – $(2,4 \pm 0,2)$;
- количество сосудов $(43 \pm 1,2)$;
- площадь поверхности трабекул – $(22,8 \pm 1,2)$.

На 30-е сутки. Сохраняется дефект костной раны, покрытый соединительной тканью.

Гистологически: мозоль имеет фиброзно-хрящевое строение, идет в основном энхондральное костеобразование. Костные структуры состоят из грубоволокнистой и, частично, из пластинчатой кости.

Гистохимически: матрикс и цитоплазма клеток хрящевой ткани, примитивные костные балки ШИК-позитивны. Матрикс и цитоплазма хондроцитов альциан-позитивны, матрикс костных балок альциан-негативен.

Результаты иммуногистохимического исследования: PCNA – $(24 \pm 2,6)$ в основном в эндотелиальных клетках; p53 – $(17,9 \pm 1,4)$ в хрящевой ткани, эндотелий.

Результаты морфометрического исследования: на 1 мм² среза кости:

- остеобластов – $(264 \pm 7,71)$;
- остеоцитов – $(428 \pm 8,3)$;
- остеокластов – $(1,49 \pm 0,2)$;
- количество сосудов – $(21,12 \pm 2,56)$;
- площадь поверхности трабекул – $(16,09 \pm 2,11)$.

Таким образом, у животных контрольной группы репаративная регенерация проходила через стадию образования хряща и соединительной ткани. Костеобразовательные процессы в первую неделю слабо проявлялись, только эндостально. Процесс ремодуляции костной ткани не завершен, энхондральный и частично десмогенный остеогенез отмечен к концу наблюдения к 30-м суткам.

Формирование тканеспецифичного регенерата к 30-м суткам не выявлено. Результаты морфологического исследования регенерации кости экспериментальных животных в группе № 3 представлены в таблице 10 приложения В.

3.8.2 Результаты структурных изменений органов и кости при использовании костного цемента в условиях применения препарата, производного янтарной кислоты (группа № 4).

С 1-х по 3-и сутки после операции дефект бедренной кости остается без изменений. В краях дефекта кортикального слоя наблюдается остеолиз, сидерофаги. Со стороны эндоста выявлена остеогенная ткань с небольшим количеством нейтрофилов, костные балочки. Отмечается пролиферация активных остеобластов (рисунок 98).

Гистохимически: определяется неравномерное окрашивание цитоплазмы хондробластов, хондроцитов, волокнистой ткани реактивом Шиффа. Умеренно выраженная ХЭЙЛ – альциан-позитивная реакция в хрящевой и остеогенной ткани.

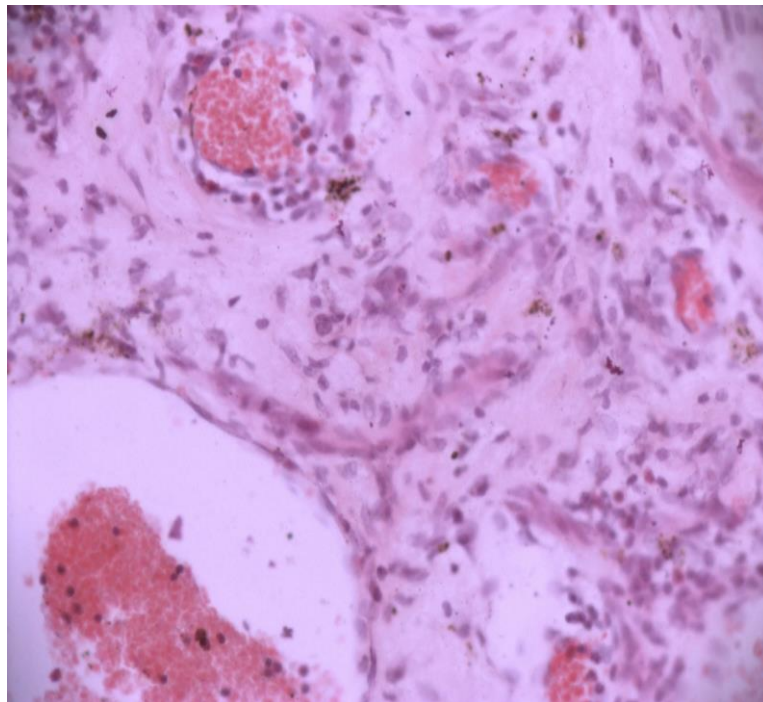


Рисунок 98 – Стаз в сосудах, слабо выраженная периваскулярная инфильтрация в крае дефекта на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с использованием янтарной кислоты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

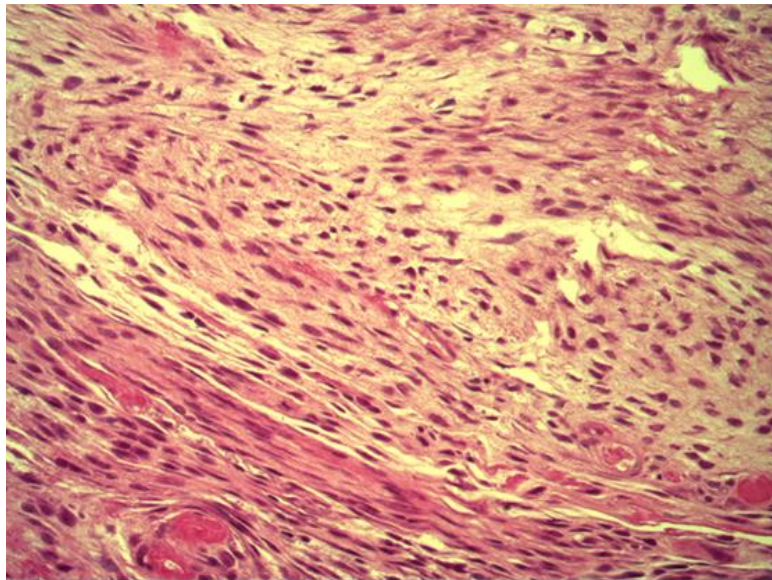


Рисунок 99 – Волокнистая, с фрагментами хрящевой, ткань на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением янтарной кислоты.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Результаты иммуногистохимического исследования регенерата:

- PCNA – ($22 \pm 2,3$) в остеогенной ткани;
- p53 – ($11 \pm 1,87$) в остеоцитах;
- Col. I типа – слабое окрашивание (I б);
- Col. II типа – диффузно (2 б) в регенерате.

Результаты морфометрического исследования: на 1 мм² среза кости:

- остеобластов – ($190 \pm 11,2$);
- остеоцитов – ($164 \pm 10,3$);
- остеокластов – ($3,4 \pm 1,1$);
- количество сосудов – ($15,8 \pm 2,1$);
- площадь поверхности трабекул – ($24,8 \pm 0,3$).

Через 7 дней дефект бедренной кости закрыт периостальной мозолью.

Микроскопически: отмечается волокнистая, хорошо васкуляризированная ткань, в которой хорошо видны костные балочки, окруженные остеобластами (рисунок 99). Пролиферат представлен примитивной костной тканью (рисунки 100, 101 и 104).

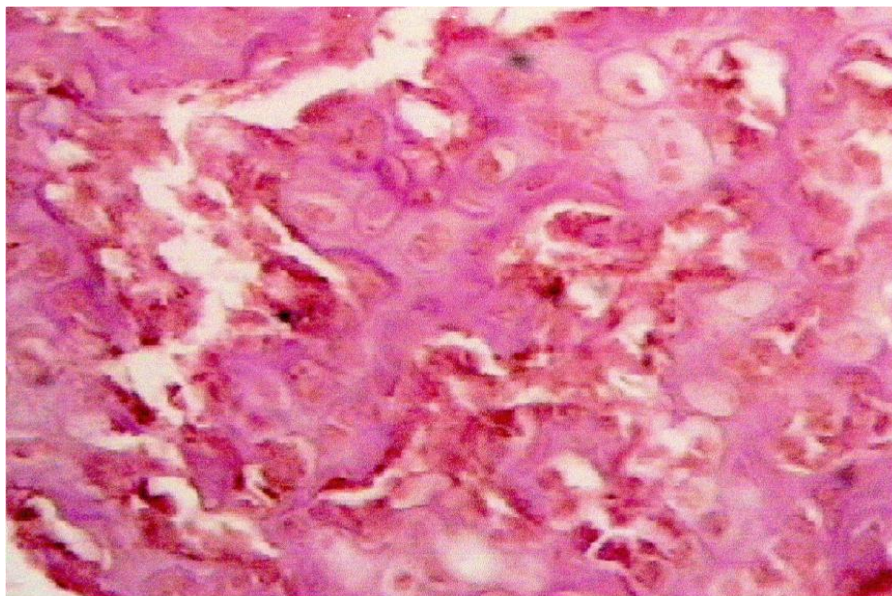


Рисунок 100 – Примитивная костная и фрагменты ШИК-позитивной хрящевой ткани с большим количеством сосудов на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата янтарной кислоты. Реакция с шифф-йодной кислотой. Увеличение $\times 400$

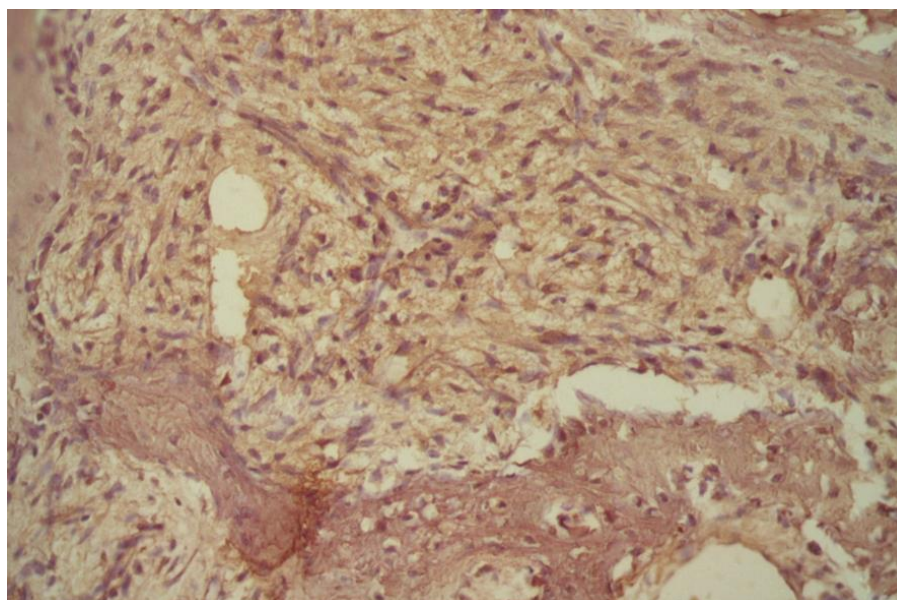


Рисунок 101 – Костный дефект заполнен фиброзной, хрящевой тканью и новообразованными костными балками с активной пролиферацией остеобластов на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с использованием янтарной кислоты. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 200$.

Гистохимически в цитоплазме остеобластов выявились ШИК-позитивные гранулярные структуры, идентифицированные как гликоген (ШИК-реакция, контроль амилазой). ХЭЙЛ-реакция по интенсивности значительно ниже, чем реакция альцианового синего, что свидетельствовало о низко полимерных ГАГ, синтезируемых клетками остеогенной ткани. Костные балочки примитивного строения (интенсивная ШИК-реакция матрикса). В цитоплазме всех клеток выявлялись гиалуроновая кислота и хондроитинсульфаты «С» (реакция с альциановой синью, контроль с гиалуронидазой) (рисунки 102 и 103).

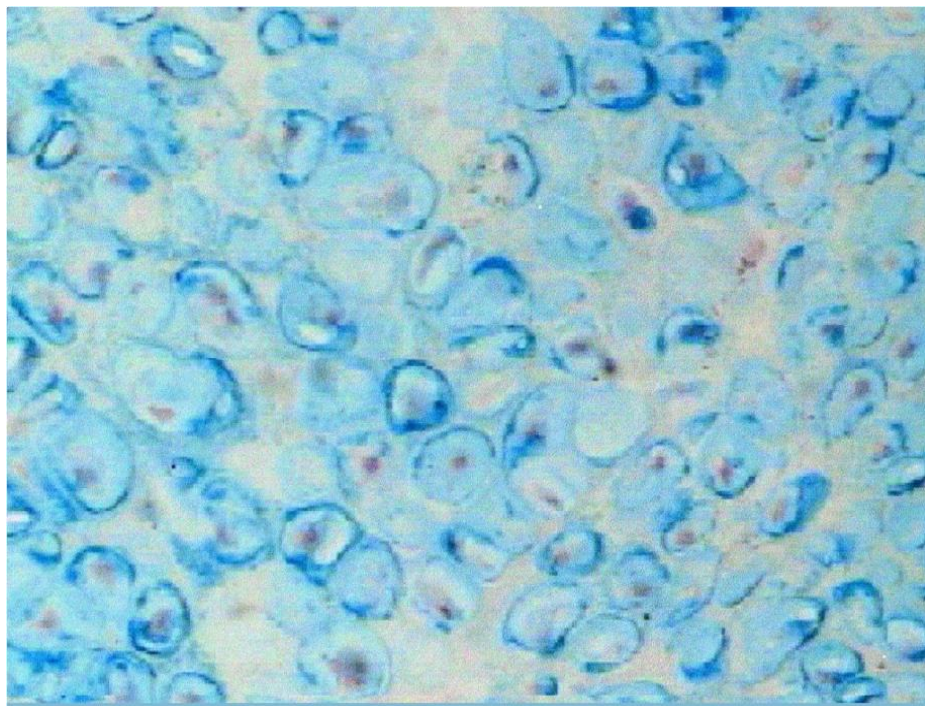


Рисунок 102 – В хрящевой ткани группы экспериментальных животных на 7-е сутки с применением препарата янтарной кислоты. Выраженное окрашивание хондроцитов альциановым синим. Увеличение $\times 200$

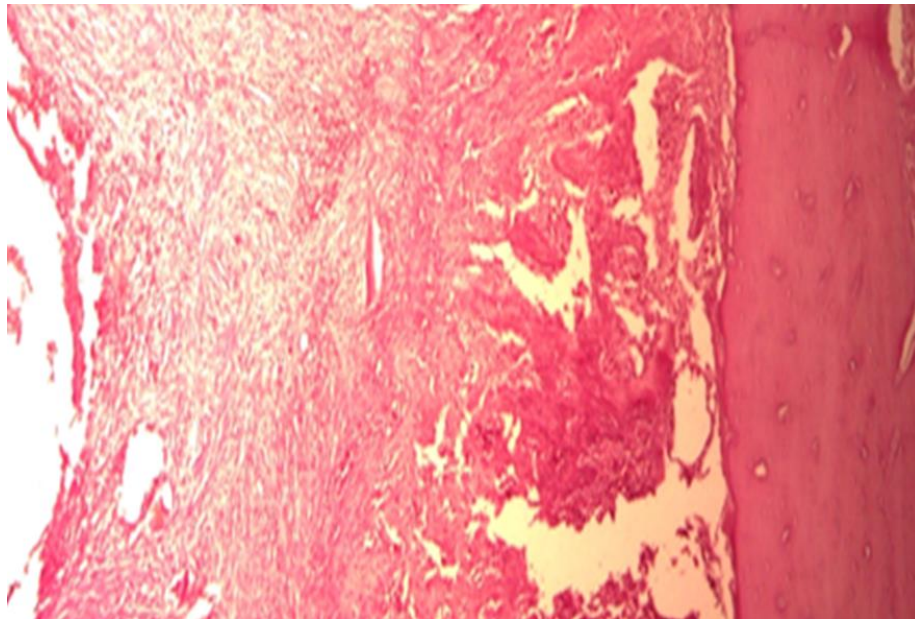


Рисунок 103 – Фиброзно-хрящевая ткань на месте вторичной резорбции кости на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением янтарной кислоты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

Результаты иммуногистохимического исследования регенерата:

- PCNA – ($29 \pm 2,7$) в клетках костной ткани;
- p53 – ($16 \pm 1,4$) в хрящевой ткани и эндотелии сосудов;
- Col. I типа – слабое окрашивание (1 б) в центре операционного дефекта, (2 б) в периосте и эндосте;
- Col. I типа – диффузно (2 б) в регенерате.

Результаты морфометрического исследования: на 1 мм² среза кости:

- остеобластов – ($368 \pm 10,2$);
- остеоцитов – ($624 \pm 12,3$);
- остеокластов – ($6,9 \pm 0,17$);
- количество сосудов – ($36,4 \pm 6,68$);
- площадь поверхности трабекул – ($10,5 \pm 0,22$).

На 30-е сутки после операции в зоне дефекта отмечена выраженная васкуляризация хрящевой ткани, отчетлив энхондральный остеогенез. В регенерате структуры стали более зрелыми и построены по типу пластинчатой костной ткани. Отмечена остеокластическая резорбция в перестраивающихся структурах. Сформированная костная ткань остеогенного, а местами балочного типа.

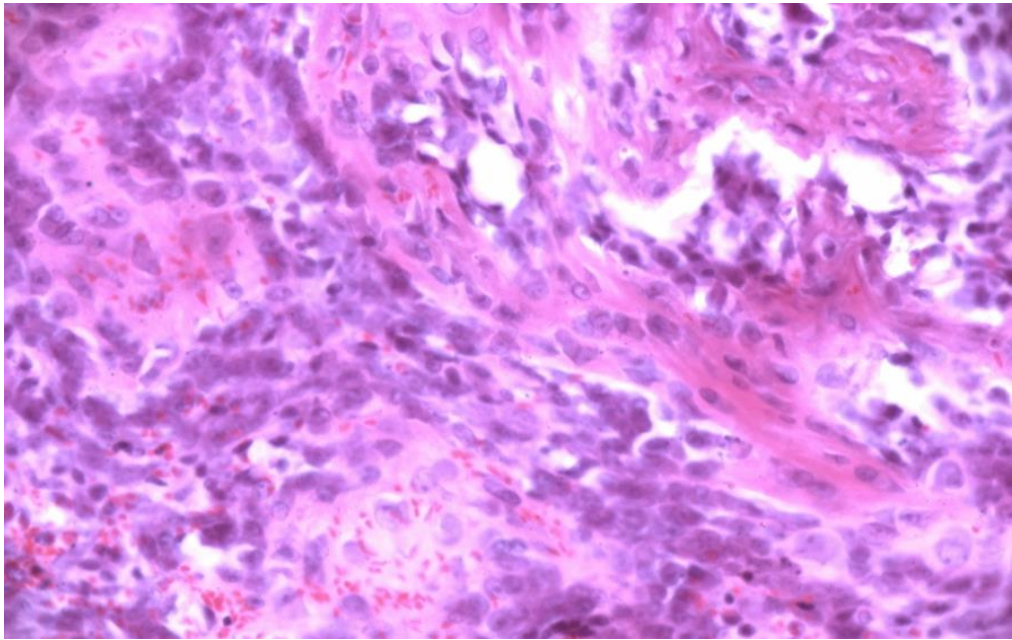


Рисунок 104 – Примитивные костные балки с активной в крае дефекта с остеобластической реакцией на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с использованием янтарной кислоты. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 200$

Результаты морфометрического исследования: на 1 мм² среза кости:

- остеобластов – $(138 \pm 8,2)$;
- остеоцитов – $(424 \pm 11,4)$;
- остеокластов – $(11,2 \pm 1,1)$;
- количество сосудов – $(36,4 \pm 3,4)$;
- площадь поверхности трабекул – $(9,8 \pm 0,34)$.

Гистохимически выявлено умеренное окрашивание зрелых костных структур реактивом Шиффа. ШИК-реакция умеренная по линиям склеивания и в цитоплазме остеобластов и остеоцитов. Матрикс костной ткани ХЭЙЛ-негативен. Нет гиалуроновой кислоты в зоне трабекул. Здесь же отмечено накопление хондроитинсульфатов «А» и «С» (ХЭЙЛ-реакция, контроль тестикулярной гиалуронидазой).

Иммуногистохимическое исследование.

Диффузное окрашивание при реакции с антигенами коллагенов I и II типов в зонах вкрапления хрящевой ткани:

- PCNA – ($9 \pm 1,2$) в остеобластах;
- p53 – ($15,7 \pm 1,3$) в хрящевой ткани и эндотелии сосудов.

Таким образом, к 30-м суткам эксперимента перестройка балочного аппарата активно продолжается – уровень пролиферативной активности остается высоким, а стабильный уровень противоапоптоза и относительно высокое количество остеокластов говорят о продолжающемся процессе ремодуляции костных балок (рисунок 105 и 106). Результаты морфологических исследований регенерации кости у экспериментальных животных группы № 4 (при введении антигипоксанта, производного янтарной кислоты) отражены в таблицах 24 и 25 приложения В.

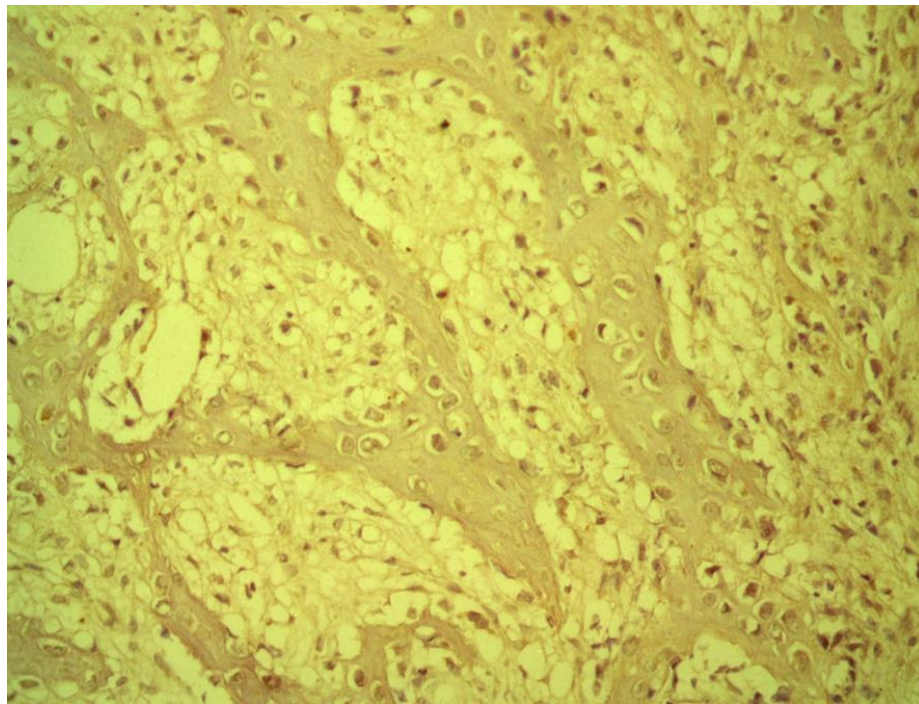


Рисунок 105 – Формирующиеся балки с активной пролиферацией остеобластов в центре костного дефекта на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с использованием янтарной кислоты. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 200$

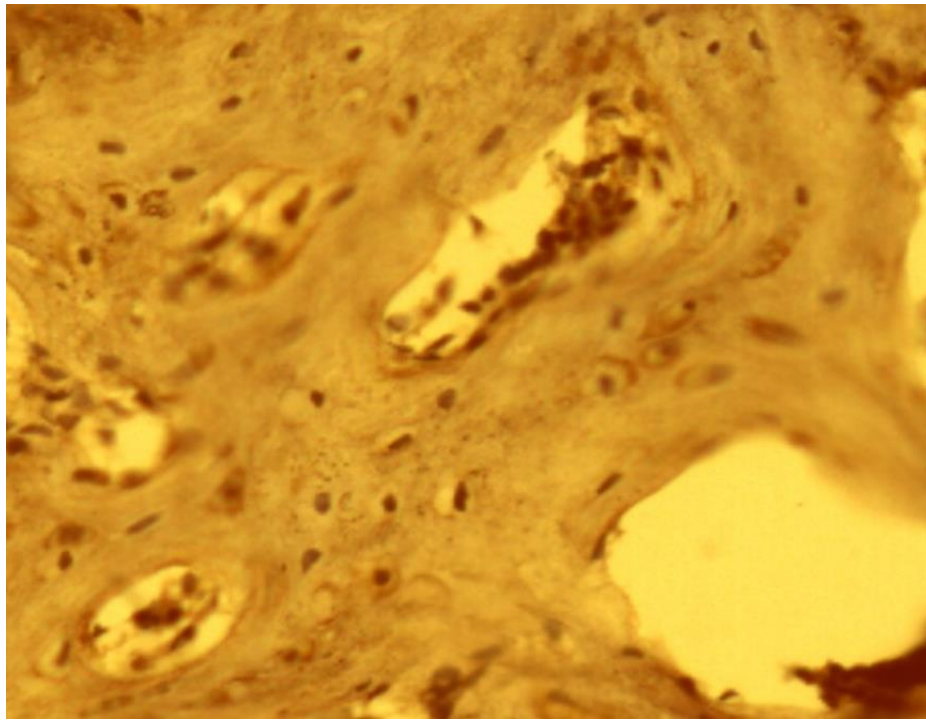


Рисунок 106 – Активная пролиферация остеобластов в новообразованной кости на 30 сутки в группе экспериментальных животных с применением янтарной кислоты. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67.

Увеличение $\times 400$

3.8.3 Особенности репаративной регенерации костной ткани при применении синтетического антиоксиданта группы фенольных серосодержащих соединений

В течение 3-х суток после операции дефект костной ткани сохраняется. В гистологических препаратах имеется грануляционная ткань с небольшим количеством лейкоцитов, остатки тканевого детрита. Эндостальный остеогенез слабо выражен: видны единичные примитивные костные балочки с узкой зоной остеобластов, очаги хрящевой ткани (рисунки 107 и 108). По краю костного дефекта наблюдается остеокластическая активность – резорбция поврежденных костных структур (рисунки 109 и 110).

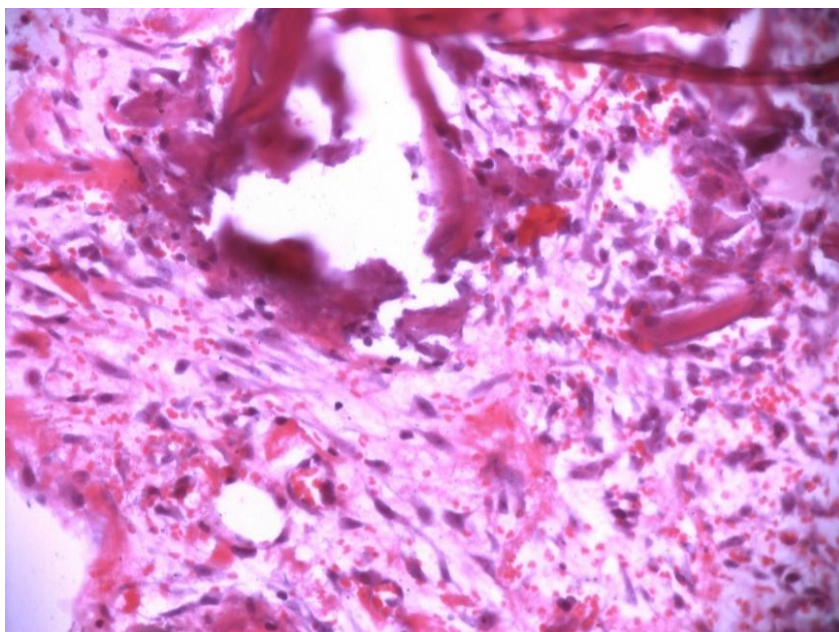


Рисунок 107 – На месте дефекта грануляционная ткань, остатки тканевого детрита на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

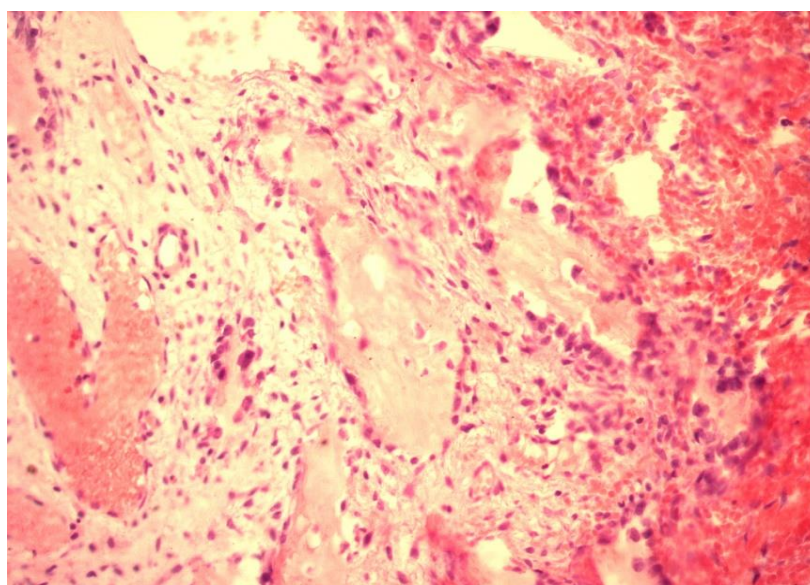


Рисунок 108 – Грануляционная и остеοидная ткань в центре дефекта на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

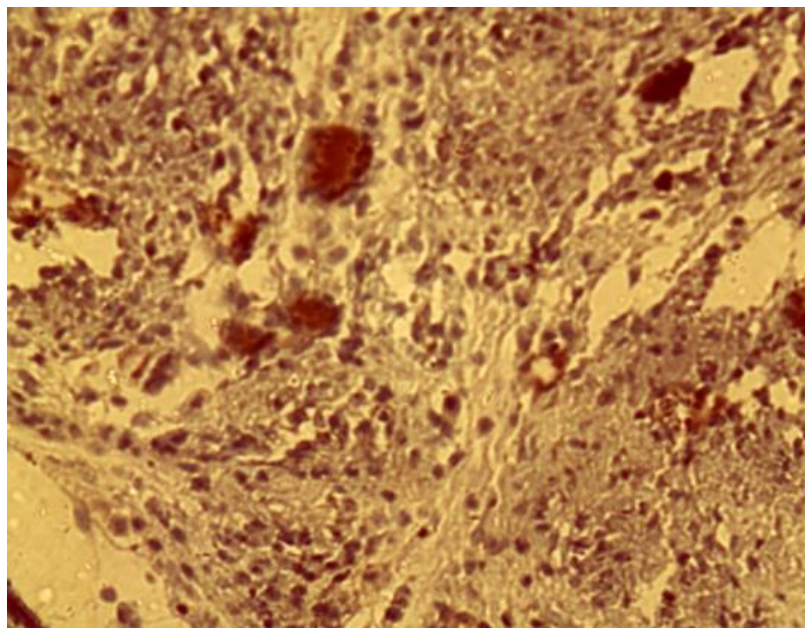


Рисунок 109 – Выраженная остеокластическая активность в крае дефекта на 3-и сутки эксперимента в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта.

Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 400$

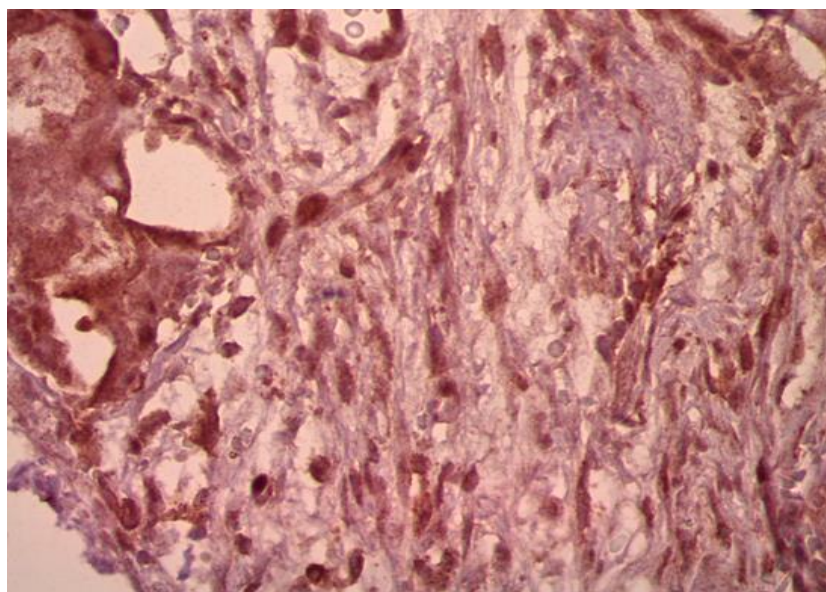


Рисунок 110 – Высокая пролиферативная активность в эндотелии сосудов, в хондробластах на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта.

Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 400$

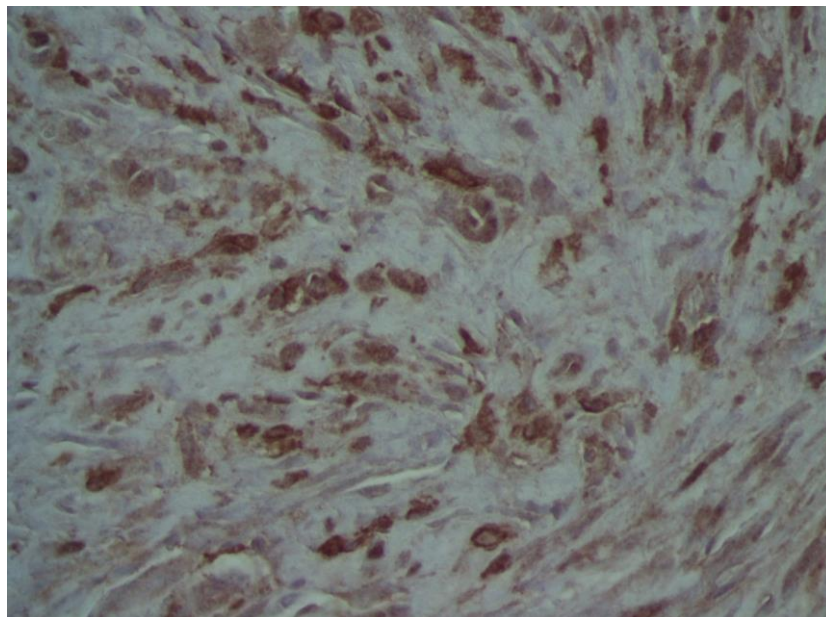


Рисунок 111 – Выражена пролиферативная активность остеобластов и хрящевых клеток в капсуле кисты на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67.

Увеличение $\times 400$

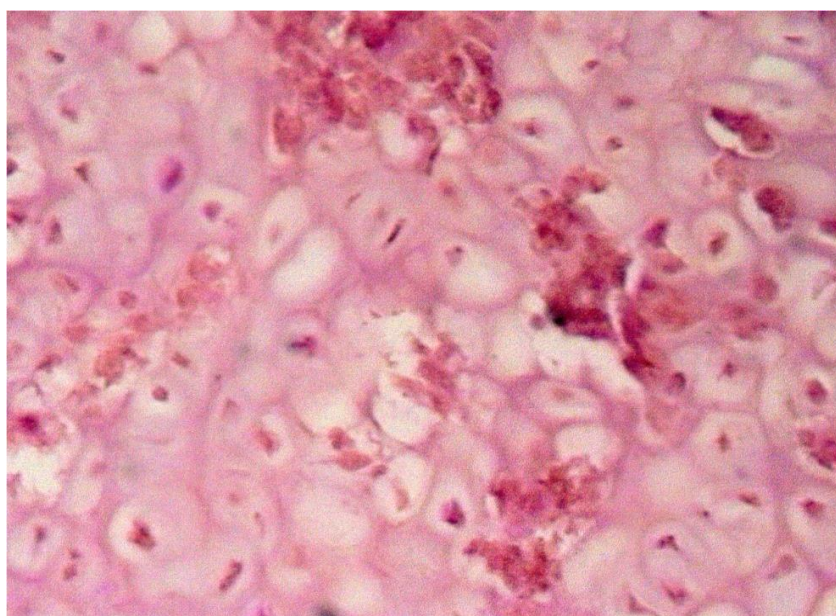


Рисунок 112 – Энхондральный остеогенез. Выраженная васкуляризация хрящевой ткани на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

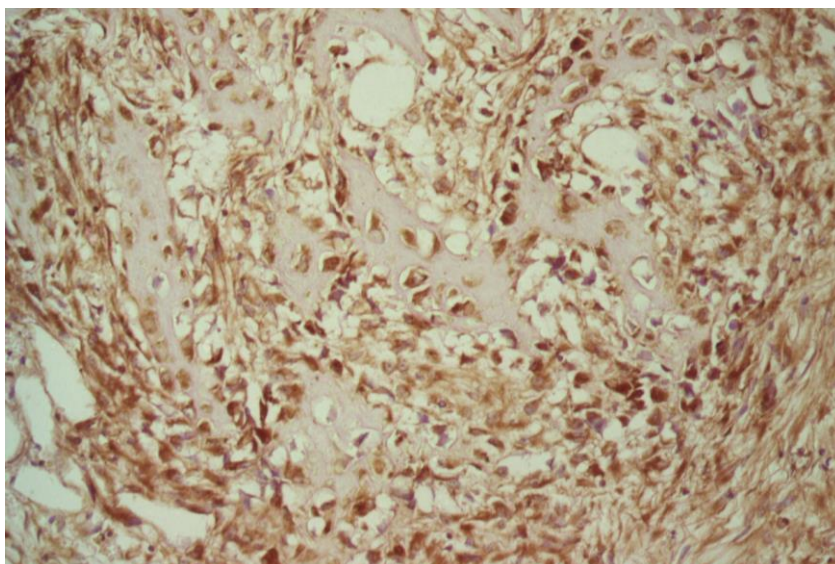


Рисунок 113 – Высокая пролиферативная активность остеогенных клеток в регенерате края дефекта кости на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67.

Докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 400$

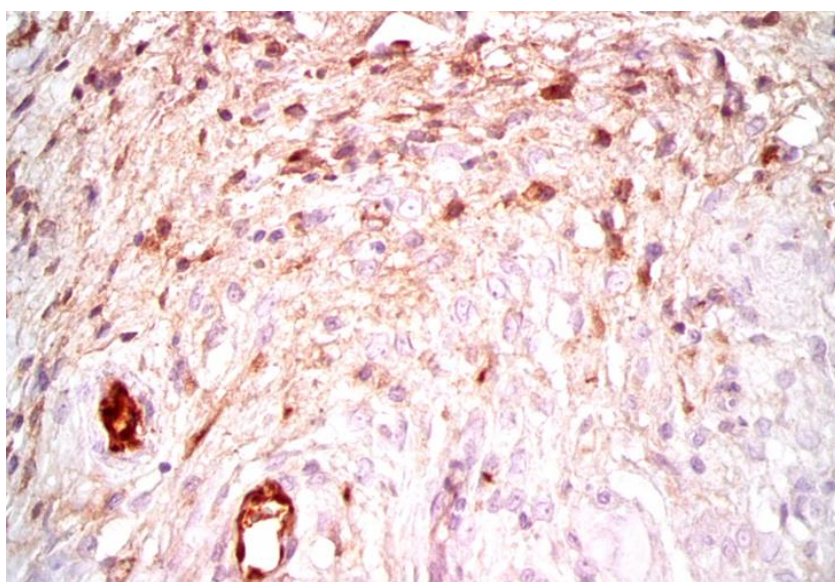


Рисунок 114 – Экспрессия к Ki-67 в эндотелии и хондрогенных клетках в капсуле дефекта на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта.

Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 200$

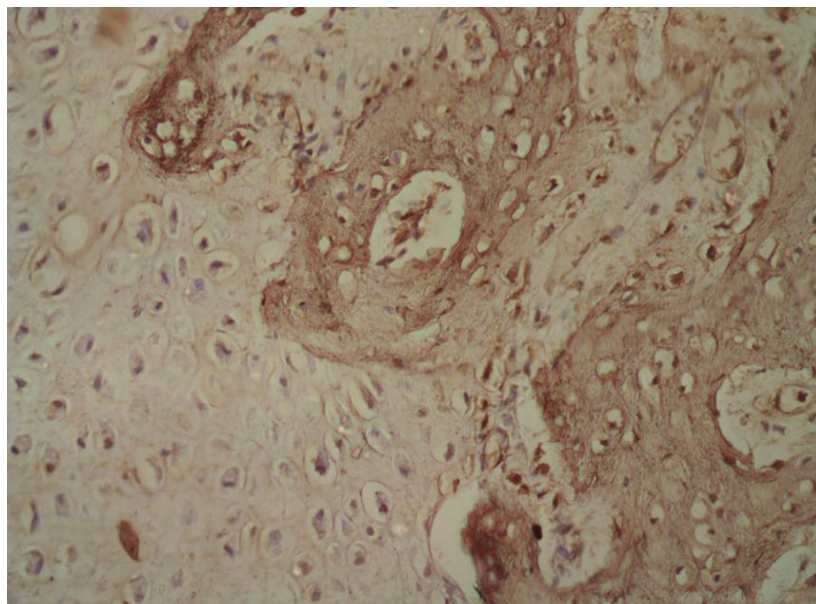


Рисунок 115 – Активная пролиферация хрящевых и остеогенных клеток в крае дефекта на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта.

Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 400$

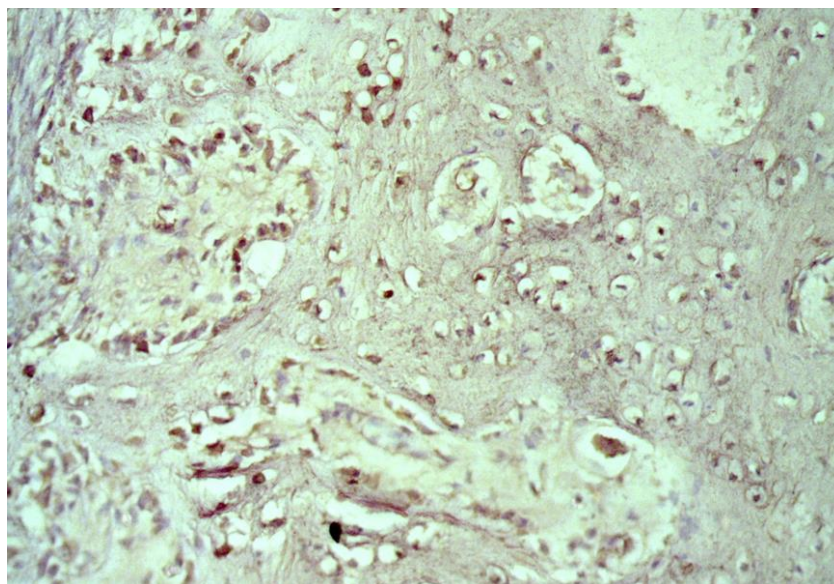


Рисунок 116 – Активная пролиферация остеобластов в формирующихся костных балках в регенерате дефекта кости на 7 сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 400$

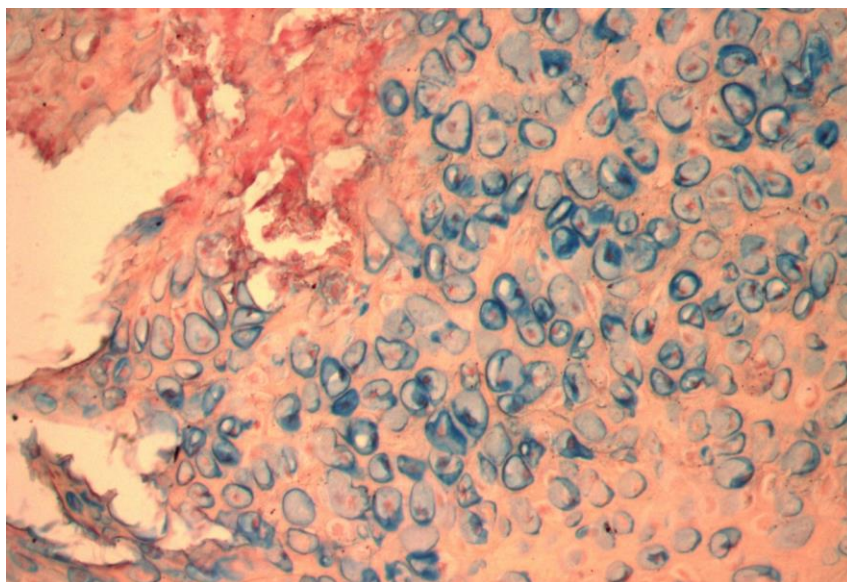


Рисунок 117 – Диффузное окрашивание хрящевой ткани в зоне дефекта на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Гистохимическая реакция с альциановым синим. Увеличение $\times 400$

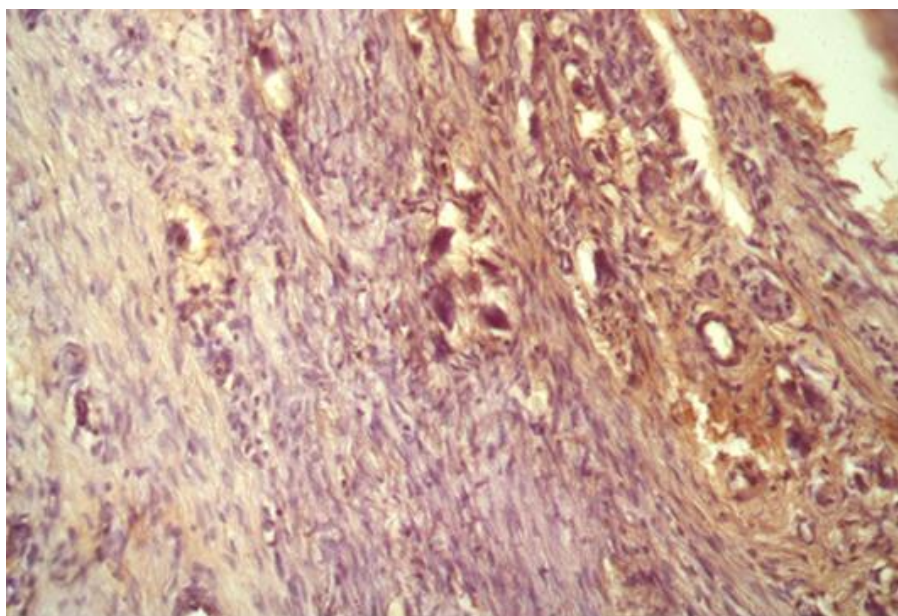


Рисунок 118 – Активная пролиферация остеокластов в капсуле дефекта на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 200$

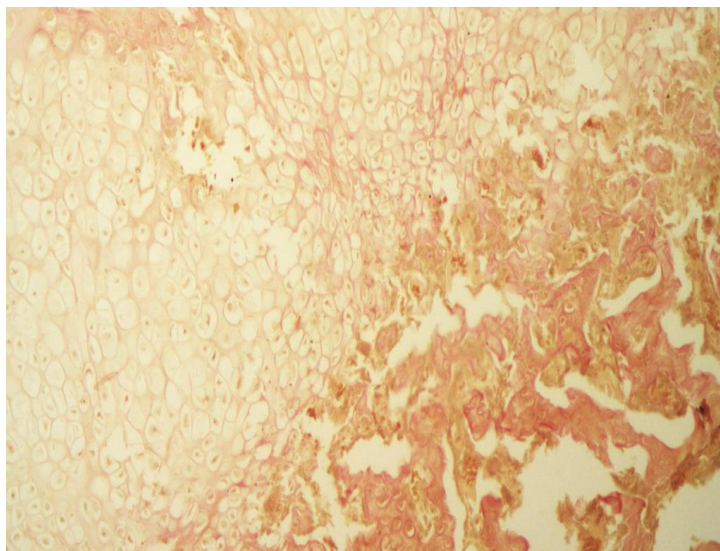


Рисунок 119 – Хрящевая ткань и формирующиеся незрелые костные балки в зоне дефекта на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Окраска по Ван Гизону. Увеличение $\times 400$

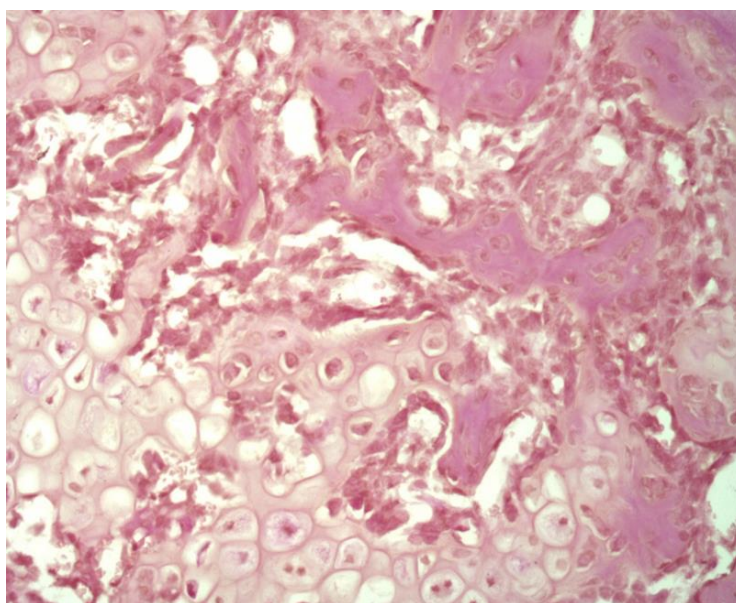


Рисунок 120 – Дистрофически измененная хрящевая ткань и формирующиеся костные балки на 30-е сутки в дефекте кости в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Гистохимическая реакция с шифф-йодной кислотой. Увеличение $\times 400$

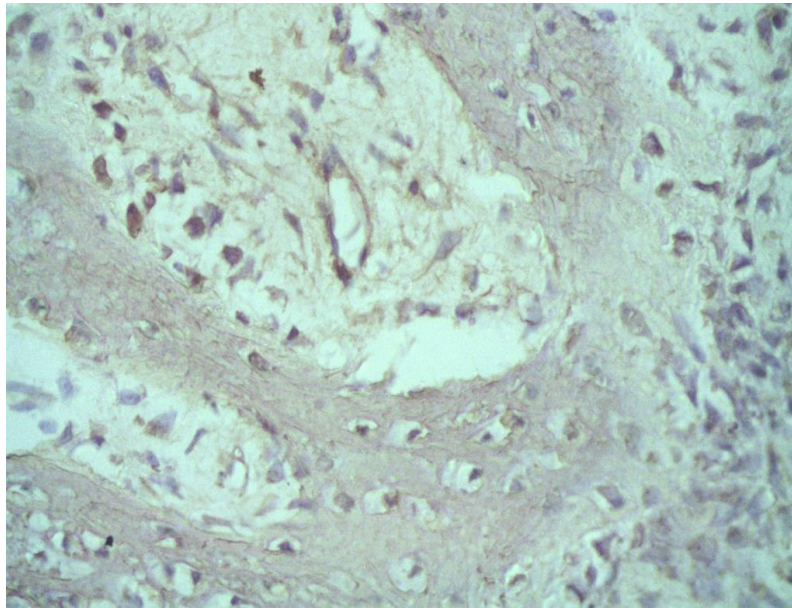


Рисунок 121 – Фрагмент костных балок с активными остеобластами на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 400$

Гистохимические результаты.

Цитоплазма остео- и хондробластов ШИК-позитивна, интенсивная окраска примитивных костных балок. Альциановый синий выявляет умеренную окраску в цитоплазме хондробластов, остеоцитов и остеобластов. Матрикс хрящевой ткани, особенно вокруг хондроцитов, альциан-позитивен.

Результаты иммуногистохимического исследования:

- PCNA – ($12 \pm 2,2$) в остеогенной ткани;
- p53 – ($9,2 \pm 0,87$) в единичных остеобластах и остеоцитах по краям раневого дефекта;
- Col. I типа – мозаичное слабое окрашивание (1 б) в периосте, вокруг остеобластов эндоста;
- Col. II типа – слабое (1 б) в основном аморфном веществе эндостального костнообразования.

Результаты морфометрического исследования: на 1 мм² среза кости:

- остеобластов – ($142 \pm 4,2$);

- остеоцитов – $(112 \pm 4,3)$;
- остеокластов – $(2,9 \pm 0,14)$;
- количество сосудов – $(16,3 \pm 3,14)$;
- площадь поверхности трабекул – $(30,5 \pm 2,2)$.

Полученные результаты мало отличаются от контрольной группы, но при введении синтетического антиоксиданта группы фенольных серосодержащих соединений отмечается более выраженная резорбция поврежденных краев кости с минерализацией основного вещества и большим количеством остеокластов, менее выражено посттравматическое воспаление.

К концу недели – слабо выражена периостальная мозоль.

Микроскопически в области бывшего костного дефекта располагается остеогенная ткань со слабой лейкоцитарной реакцией и большим количеством сосудов капиллярного типа и синусоидов (рисунки 111, 112, 113 и 115). Формируются костные балочки местами минерализованные и окруженные активными остеобластами.

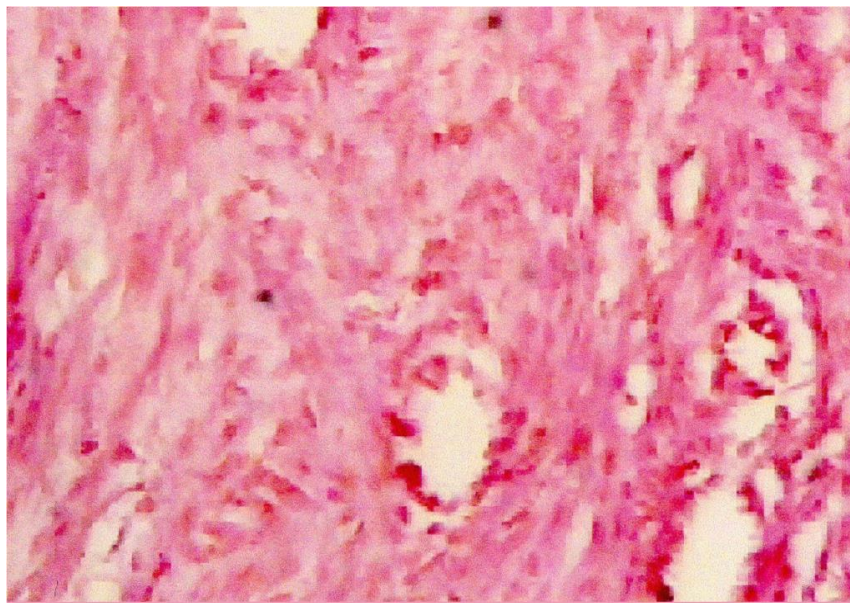


Рисунок 122 – ШИК-позитивная остеогенная ткань с большим количеством сосудов в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта на 7-е сутки. ШИК-реакция.

Увеличение $\times 200$

Большая часть структур представлена примитивной костной тканью с прослойками хряща. Сосудистые каналы компактной кости расширены. Во всех сосудах гаверсовых каналов наблюдается пролиферация эндотелиальных клеток, активных остеобластов и увеличение количества остеокластов (рисунок 116, 117, 118, 122, 124 и 125).

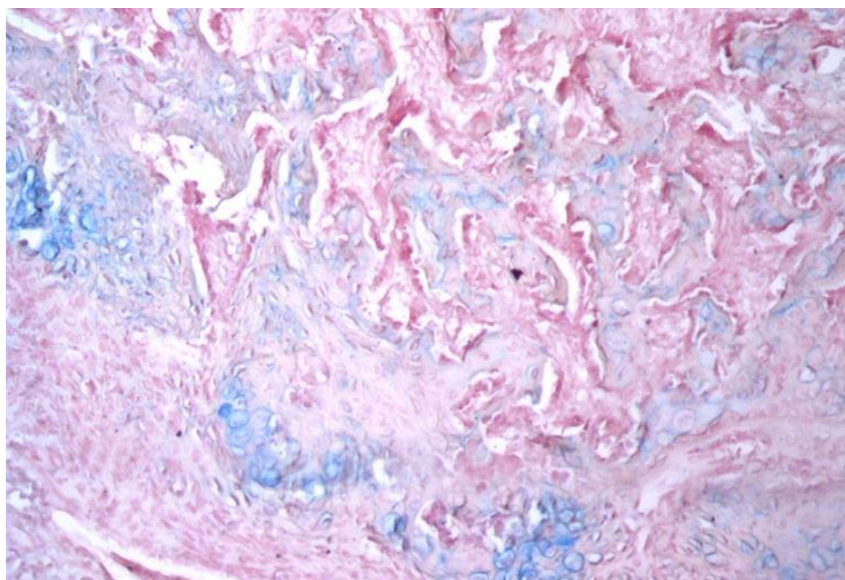


Рисунок 123 – Альциан-позитивная реакция в цитоплазме хрящевых клеток и остеоцитов на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Гистохимическая реакция с альциановым синим. Увеличение $\times 200$

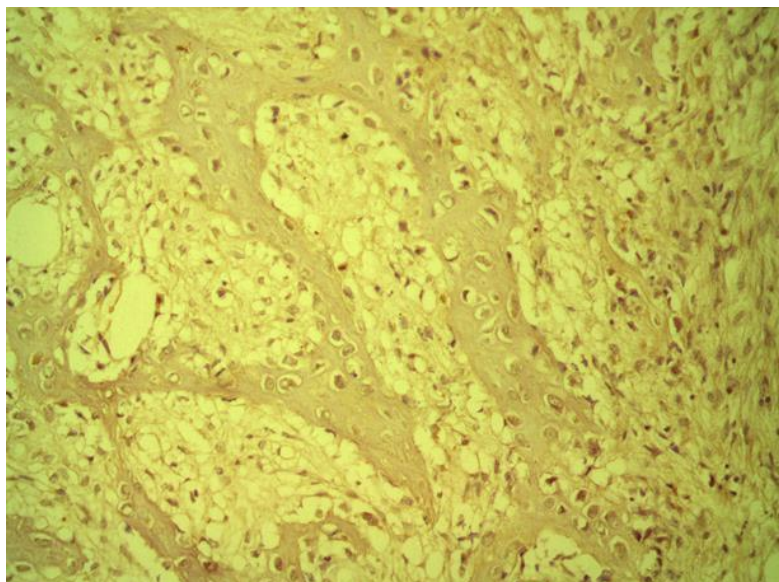


Рисунок 124 – Примитивные костные балочки с активной пролиферацией остеобластов в группе экспериментальных животных, оперированных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта 7-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67.

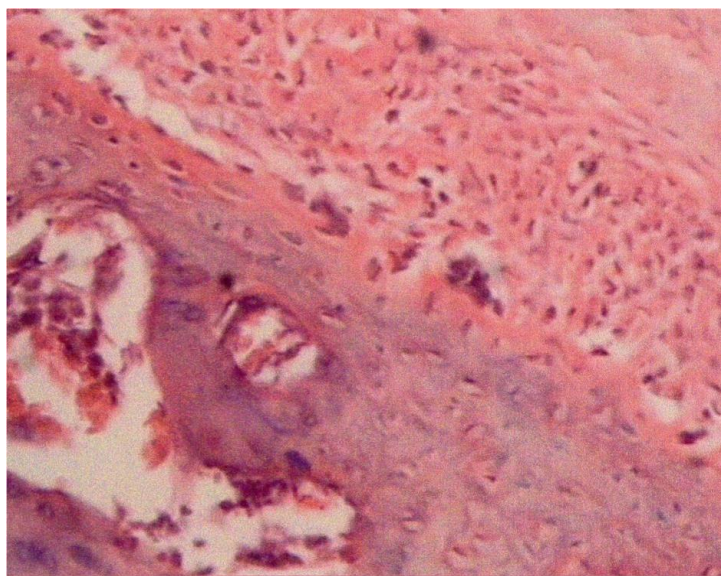


Рисунок 125 – Примитивная костная ткань с прослойками хрящевой ткани. Активная пролиферация остеогенных и эндогенных клеток в группе экспериментальных животных, оперированных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта на 7-е сутки. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 200$

Гистохимически ШИК-реакция обнаруживается по линиям склеивания и в цитоплазме остеобластов в виде грануляционных включений (гликоген). Альциан-позитивная реакция наблюдается в цитоплазме хондробластов и остеоцитов.

Иммуногистохимическое исследование:

- PCNA – $(37 \pm 1,9)$ в остеогенной ткани;
- p53 – $(25 \pm 2,7)$ ядра и цитоплазма остеобластов, остеоцитов, ангиогенных, хрящевых клеток;
- Col. I типа – яркое окрашивание в периосте (3 б), мозаичное умеренное окрашивание (2 б) в эндосте;
- Col. II типа – умеренное (2 б) в основном аморфном веществе эндостального костнообразования.

Результаты морфометрического исследования на 1 мм² среза кости:

- остеобластов – $(439 \pm 4,4)$;
- остеоцитов – $(348 \pm 2,7)$;
- остеокластов – $(7,7 \pm 1,05)$;
- количество сосудов – $(48,3 \pm 5,76)$;
- площадь поверхности трабекул – $(21,1 \pm 2,4)$.

Почти в три раза увеличилось количество сосудов в регенерате, снизилось число лейкоцитов до единичных нейтрофилов в поле зрения. Все вышеуказанное подтверждает активный процесс остеогенеза и начало ремодуляции костной ткани.

Таким образом, по сравнению с контрольной группой, выявлена активная пролиферация ангиогенных клеток, сосудистая реакция кости, минерализация основного вещества и пролиферация остеокластов, свидетельствующие о включении процесса ремодулирования и нарастании резорбции в местах механического повреждения.

Через 30 суток процессы репаративной регенерации костной ткани продолжаются. Костные структуры сформированы в виде первичных остеонов (рисунки 119 и 120). Вместе с тем наблюдается остеокластическая резорбция

(увеличение количества остеокластов). В зонах, где все еще остеонные структуры отсутствуют, остеогенная ткань балочного строения (рисунки 121, 122 и 123). В межбалочных пространствах располагается миелоидный костный мозг (рисунки 126 и 127)

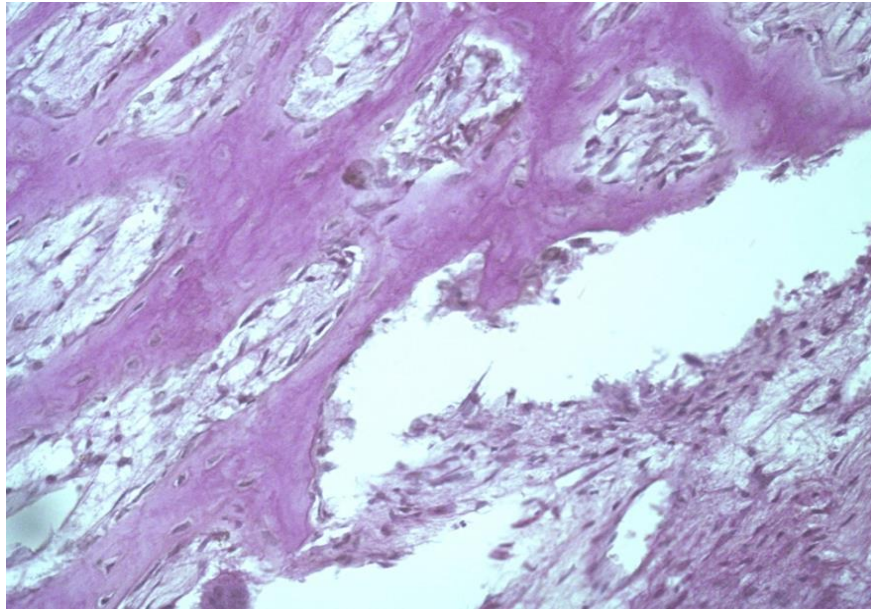


Рисунок 126 – Сформированная костная ткань на месте дефекта кости на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Гистохимическая реакция с шифф-йодной кислотой. Увеличение $\times 200$

Гистохимически отмечается умеренное окрашивание реактивом Шиффа зрелых костных структур, цитоплазмы остеоцитов и остеобластов. Матрикс костной ткани альциан-негативен.

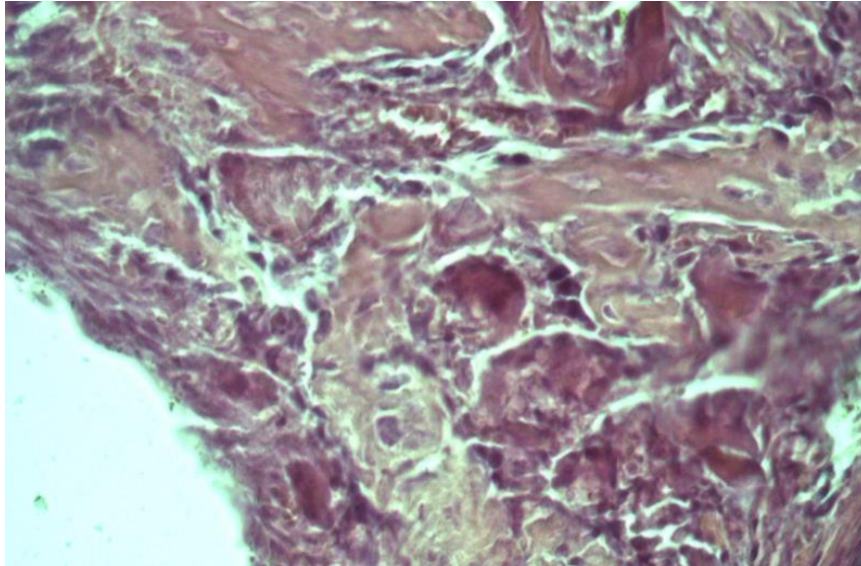


Рисунок 127 – В капсуле дефекта на 30-е сутки незрелые костные балки и остеокласты в группе экспериментальных животных, с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Окраска гематоксилином эозином. Увеличение $\times 400$

Иммуногистохимическое исследование:

- PCNA – ($7 \pm 1,3$) в остеогенной и ангиогенной ткани;
- p53 – ($20 \pm 1,3$) ядра и цитоплазма обстеобластов, остеоцитов, ангиогенных, хрящевых клеток;
- Col. I типа – яркое окрашивание в периосте (3 б), мозаичное умеренное окрашивание (2 б) в эндосте;
- Col. II типа – умеренное (2 б) в основном аморфном веществе эндостального костнеобразования.

Результаты морфометрического исследования:

- остеобластов – ($215 \pm 1,8$);
- остеоцитов – ($248 \pm 2,9$);
- остеокластов – ($12,9 \pm 0,82$);
- количество сосудов – ($40,3 \pm 3,2$);
- площадь поверхности трабекул – ($8,5 \pm 1,4$).

На 1 мм² среза кости. Клеточный состав соответствует более зрелой, чем в предыдущем сроке, кости. Результаты морфологических исследований регенерации кости экспериментальных животных группы № 5 представлены в таблицах 26 и 27 приложения В.

3.8.4 Результаты репаративной регенерации кости при использовании антиоксиданта из группы витамина Е

Изменения в исследуемой группе на протяжении трех суток совпадали с контрольной группой (рисунок 128 и 129). На третьи сутки дефект кости не закрыт. Микроскопически: наблюдается остеолиз, кровоизлияния по краям раневого дефекта, в центре исследуемой зоны имеется раневой детрит, разрушенные эритроциты. Остеогенная ткань отсутствует. На периферии видна инфильтрация нейтрофилами соединительной ткани (рисунок 130). Остеогенные клетки наблюдаются лишь эндостально.

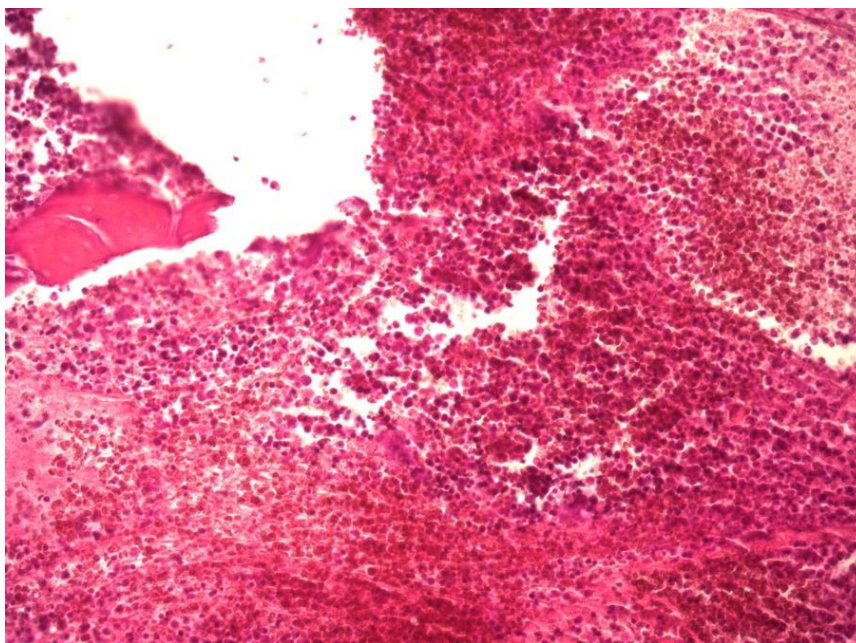


Рисунок 128 – На месте дефекта тканевой детрит с выраженной воспалительной инфильтрацией через 1 сутки с применением антиоксиданта из группы витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

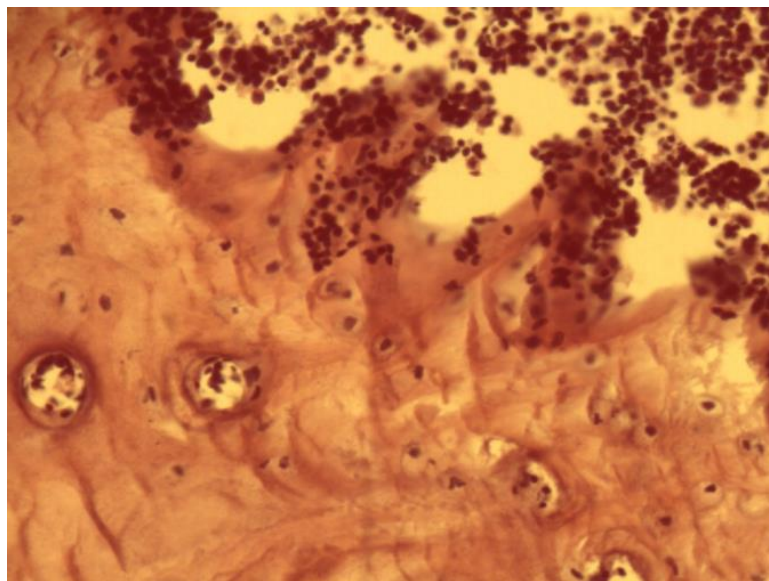


Рисунок 129 – Воспалительная реакция в костной пластинке по краю раневого дефекта, апоптоз в остеогенных клетках на 3-и сутки после операции с применением антиоксиданта из группы витамина Е. Иммуногистохимическая реакция антителом p53. Увеличение $\times 200$

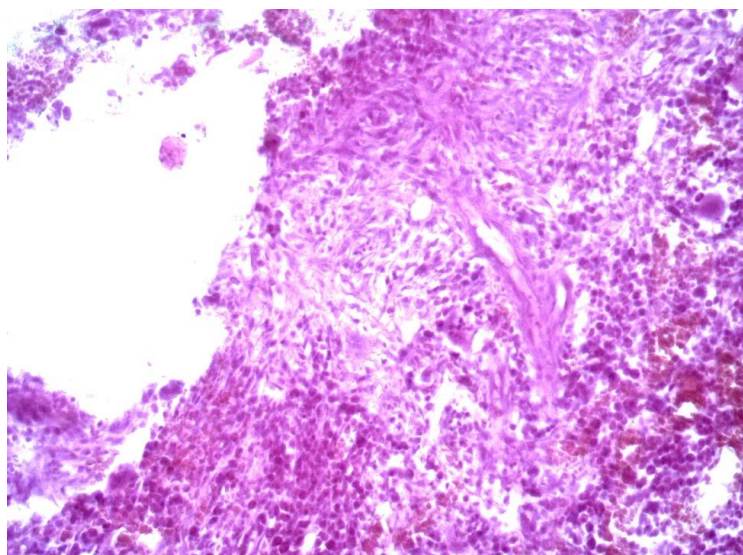


Рисунок 130 – В раневом дефекте воспалительная инфильтрация с фрагментом грануляционной ткани на 3-и сутки в группе с применением антиоксиданта из группы витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Гистохимически: мозаичная ШИК-реакция и умеренная ШИК-реакция со стороны периоста.

Результаты иммуногистохимического исследования:

- PCNA – $(8,5 \pm 1,1)$ в остеогенной ткани;
- p53 – $(5,2 \pm 0,47)$ в единичных остеобластах и остеоцитах по краям раневого дефекта;
- Col. I типа – не определяется;
- Col. II типа – слабое (1 б) в основном аморфном веществе эндостального костнеобразования.

Результаты морфометрического исследования на 1 мм² среза кости:

- остеобластов – $(114 \pm 2,12)$;
- остеоцитов – $(102 \pm 1,3)$;
- остеокластов – $(1,9 \pm 0,04)$;
- мелких сосудов в пролиферате $(15,1 \pm 0,2)$;
- площадь поверхности трабекул – $(24,5 \pm 0,3)$.

Через 7 суток: зияет раневой дефект костной раны. В ране видны наложения фибрина (рисунок 131).

Морфологически: по краям раны наблюдается резорбционная активность. Со стороны периоста из сохраненной костной ткани формируется сетчатоволокнистая, с примитивными костными балочками ткань и пласты хрящевой ткани (рисунок 133). В эндосте начинает проявляться остеобластическая активность.

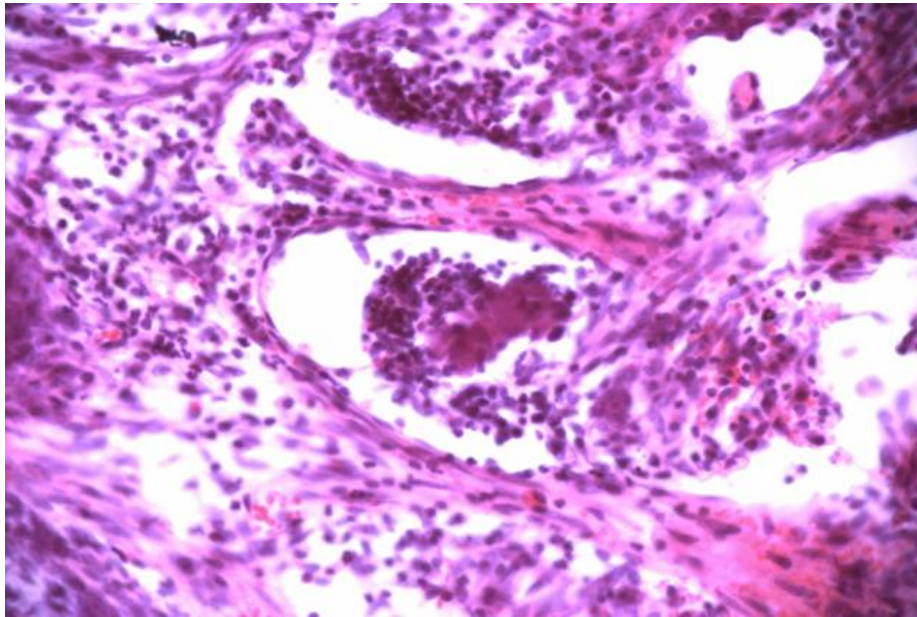


Рисунок 131 – Воспалительная инфильтрация в сетчато-волоконистой ткани в зоне дефекта на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, с применением препарата витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

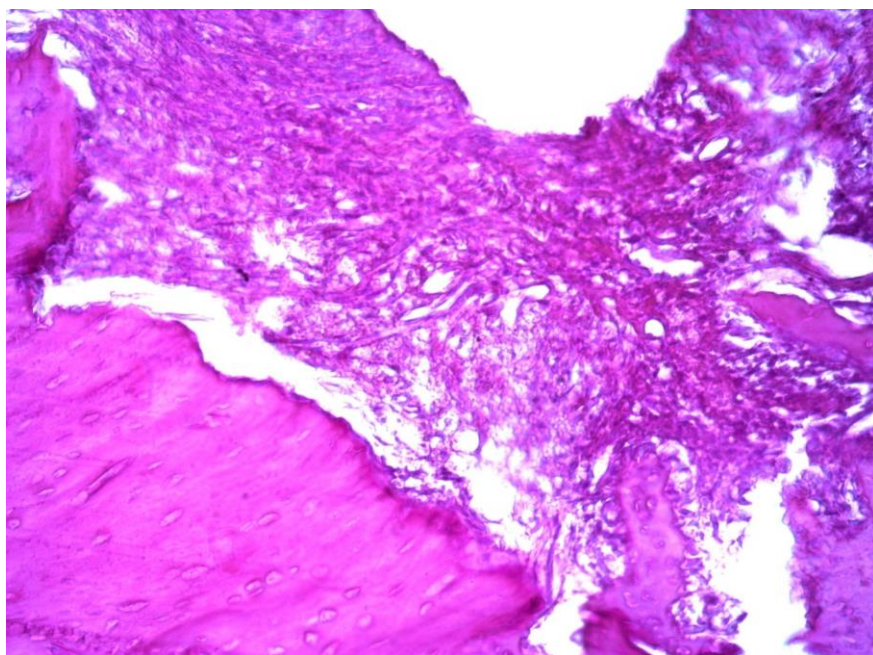


Рисунок 132 – Грануляционная ткань в крае вторичной резорбции кости на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

При гистохимическом исследовании: яркая ШИК-реакция в цитоплазме хондроцитов, умеренная в грануляционной ткани, менее интенсивное окрашивание при ХЭЙЛ-реакции.

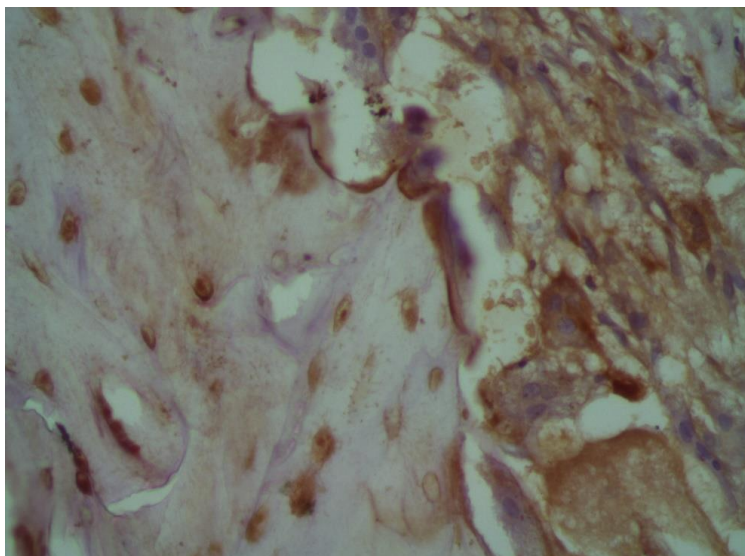


Рисунок 133 – В пластинчатой кости по краю дефекта апоптоз. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53 в группе экспериментальных животных, оперированных с применением препарата витамина Е на 7-е сутки.

Увеличение $\times 400$

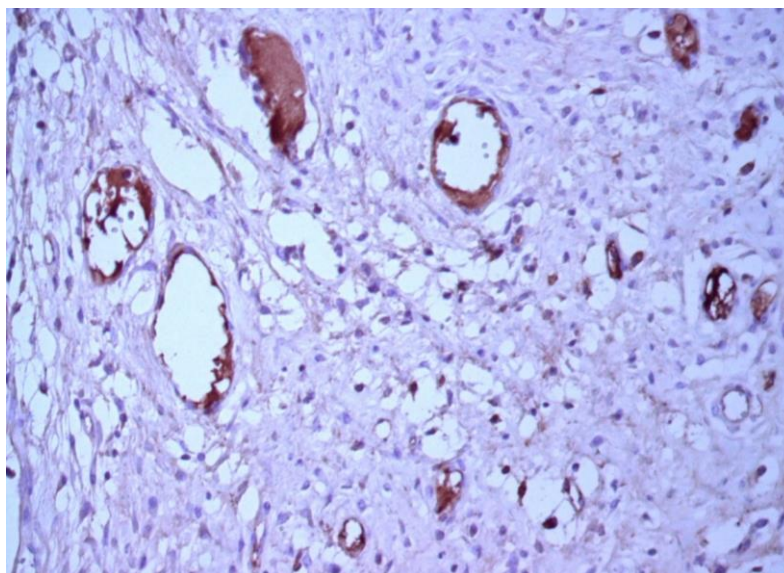


Рисунок 134 – Апоптоз в эндотелии сосудов и хрящевой ткани на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением антиоксиданта из группы витамина Е. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 200$

Результаты иммуногистохимического исследования:

- PCNA – $(26,2 \pm 1,4)$ в остеогенной ткани;
- p53 – $(25,1 \pm 0,3)$ в единичных остеобластах и остеоцитах по краям раневого дефекта;
- Col. I типа – слабое (1 б) окрашивание в остеогенной ткани;
- Col. II типа – слабое (1 б) в основном аморфном веществе эндостального костнеобразования и грануляционной ткани.

Результаты морфометрического исследования на 1 мм² среза кости:

- Остеобластов – $(376 \pm 2,6)$;
- Остеоцитов – $(353 \pm 3,6)$;
- Остеокластов – $(4 \pm 0,2)$;
- площадь поверхности трабекул – $(24,5 \pm 3,6)$.

К 30-м суткам дефект кости покрыт фиброзной капсулой.

Микроскопически: дефект закрыт фиброретикулярной и остеогенной тканями (рисунки 132 и 135). На окруженной остеобластами поверхности видны остеокласты. Сосудистые каналы компактной кости расширены. На месте дефекта соединительная ткань и очаги хрящевой ткани.

Гистохимически: слабовыраженная ШИК-реакция. Слабая ХЭЙЛ-реакция в матриксе хрящевой ткани и цитоплазме хондроцитов и остеобластов (рисунок 134).

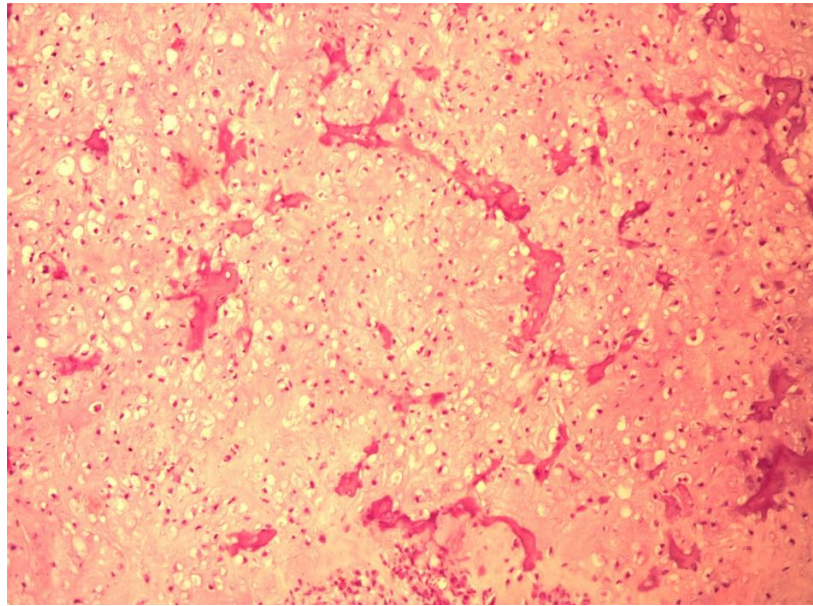


Рисунок 135 – В зоне дефекта преимущественно хрящевая ткань на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата витамина Е.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

Результаты иммуногистохимического исследования:

- PCNA – $(26,4 \pm 2,1)$ в остеогенной и ангиогенной ткани;
- p53 – $(17,9 \pm 0,35)$ в хрящевой ткани;
- Col. I типа – умеренное окрашивание (2 б) в формирующихся костных балках и в краях раны компактной кости;
- Col. II типа – слабое (1 б) в основном аморфном веществе эндостального костеобразования.

Результаты морфометрического исследования на 1 мм^2 среза кости:

- остеобластов – $(272 \pm 3,6)$;
- остеоцитов – $(465 \pm 4,7)$;
- остеокластов – $(2,4 \pm 0,4)$;
- количество сосудов $(28,9 \pm 4,2)$;
- площадь поверхности трабекул – $(23,8 \pm 2,9)$.

Таким образом, при введении естественного антиоксиданта из группы витамина Е полной регенерации костной ткани не наступает. Процесс репаративной регенерации протекает практически одинаково по сравнению с контролем, но с выраженной пролиферацией хондральных клеток. Результаты

морфологических исследований регенерации кости экспериментальных животных группы № 6 отражены в таблицах 28 и 29 приложения В.

В ходе эксперимента на 3-и сутки макроскопическая картина места проведения операции была одинакова во всех группах. Микроскопически в контрольной группе животных, а также в группе естественного антиоксиданта из группы витамина Е, в группе при использовании антигипоксанта, производного янтарной кислоты, и синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта дефект кости заполнен на 1/3 участками хрящевой и соединительной ткани. По краям дефекта кости отмечено формирование примитивных костных балочек, остеолиз и сидерофаги. Эндостальный остеогенез выражен слабо. Детрит со слабой минерализацией отмечен при применении синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта. Отмечается умеренная ШИК-реакция в межуточном веществе волокнистой ткани, умеренная ХЭЙЛ-реакция и реакция с альциановым синим в хрящевой и остеогенной ткани. В фиброретикулярной ткани определяются лимфоциты, нейтрофилы.

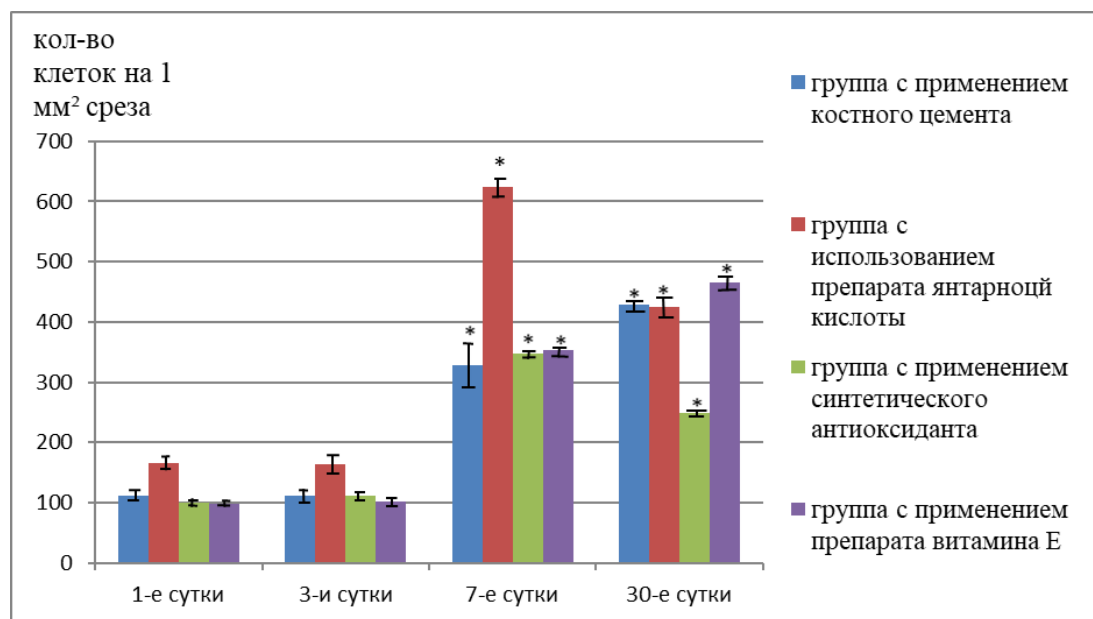
При иммуногистохимическом исследовании выявлена пролиферативная активность в хондро-остеоидной ткани при использовании антигипоксанта, производного янтарной кислоты.

Морфометрически более дифференцированная остеогенная ткань также отмечается при применении антигипоксанта, производного янтарной кислоты, – количество остеоцитов ($164 \pm 10,3$); в контрольной группе и в группе с применением синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта показатели практически одинаковые – ($112 \pm 8,7$) и ($112 \pm 4,3$), соответственно; при применении антиоксиданта из группы витамина Е – ($102 \pm 1,3$) на 1 мм² среза кости.

При применении антиоксиданта из группы витамина Е, костные трабекулы видны, но в отличие от других групп отмечено инфильтрация соединительной ткани нейтрофилами. Показатели при иммуногистохимическом исследовании сопоставимы с таковыми контрольной группы. Коллагена I типа нет, остеоциты и остеобласты отмечаются лишь по краю раневого дефекта.

Через 7 дней в контрольной группе раневой дефект покрыт фиброзной капсулой и имеет вид кратера. Наружный слой капсулы представлен плотной

соединительной тканью, внутренний слой содержит молодые хрящевые клетки и остеобласты. По краям дефекта наблюдается периостальное костеобразование с густой сетью примитивных костных балок. Сосудистые каналы компактной кости расширены. Начинается эндостальное костеобразование, которое выражено наличием единичных примитивных костных балочек. В просвете отдельных гаверсовых каналов идет пролиферация эндотелиальных клеток, активные остеобласты и единичные остеокласты (рисунок 136). Посттравматическое воспаление проявляется слабо.



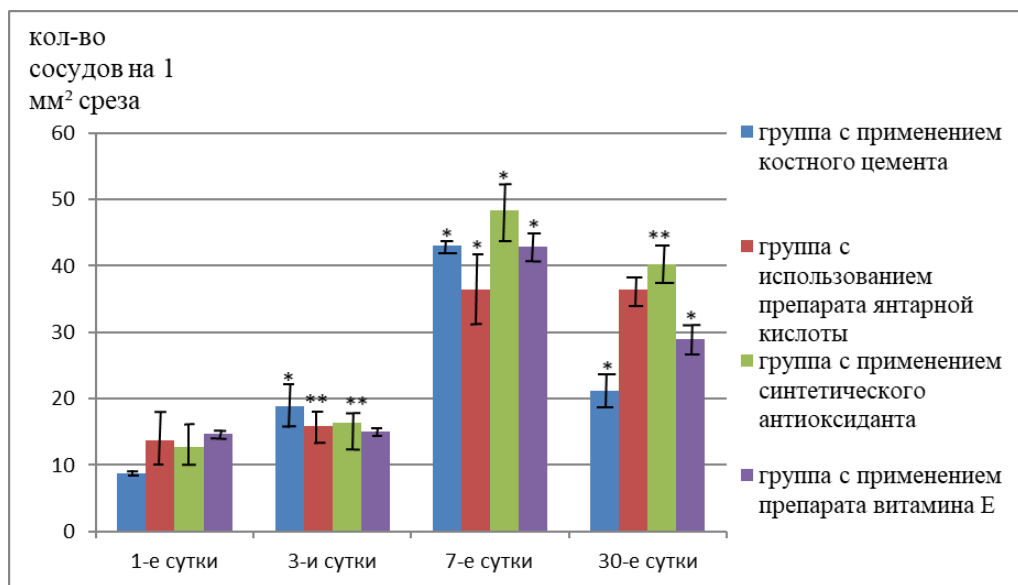
Примечание: достоверные различия с показателями предыдущего срока наблюдения (** – при $p < 0,001$ и * – при $p < 0,05$).

Рисунок 136 – Динамика количества остеоцитов в кости экспериментальных животных при использовании костного цемента и в условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблицы 23, 24, 25 и 26)

В группе с применением антиоксиданта из группы витамина Е – изменения в зоне экспериментального воздействия сопоставимы с результатами в контрольной группе. Лейкоцитарная реакция выражена слабо. Повышается пролиферативная активность остеобластов, идет активное формирование примитивных костных балок, располагающихся ближе к центру дефекта. Наряду с этим отмечается активность хондроцитов.

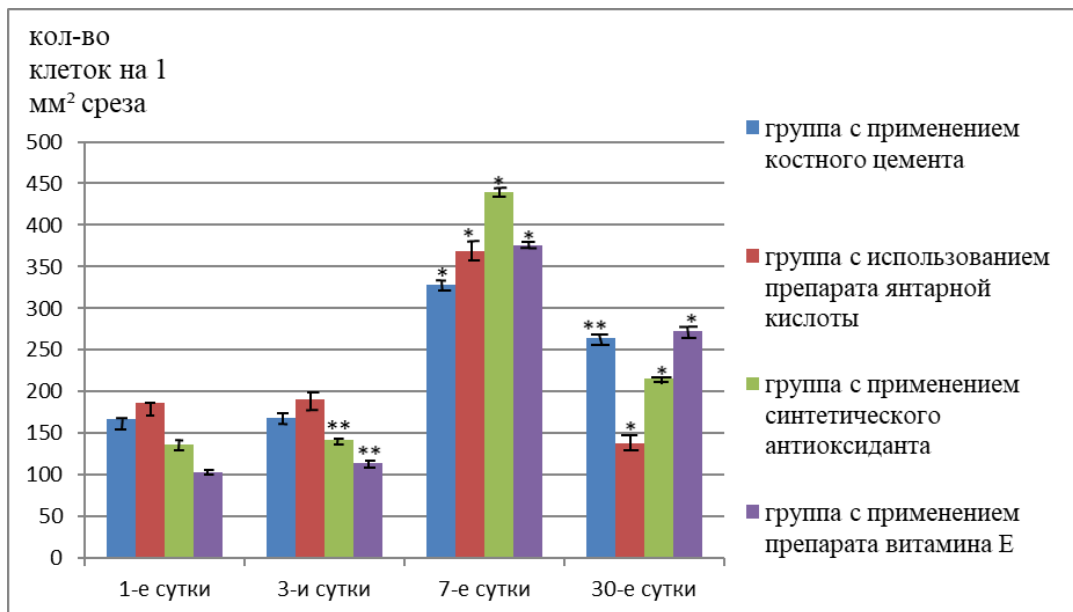
В группе животных с применением синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта, периостальная мозоль выражена слабо, но дефект заполнен остеогенной тканью с практически не выраженной лейкоцитарной реакцией до единичных нейтрофилов. Наличие примитивных костных балочек с прослойками хряща. Костные балки нерегулярного строения и располагаются хаотично.

В группе с использованием антигипоксанта, производного янтарной кислоты, вокруг костных балочек выражена остеобластическая реакция, сформирован остеод. Остеогенная ткань с большим количеством сосудов (рисунок 137). Сосуды компактной кости расширены. Во всех сосудах гаверсовых каналов отмечается пролиферация эндотелиальных клеток, активных остеобластов и определяются остеокласты.



Примечание: достоверные различия с показателями предыдущего срока наблюдения (** – при $p < 0,001$ и * – при $p < 0,05$).

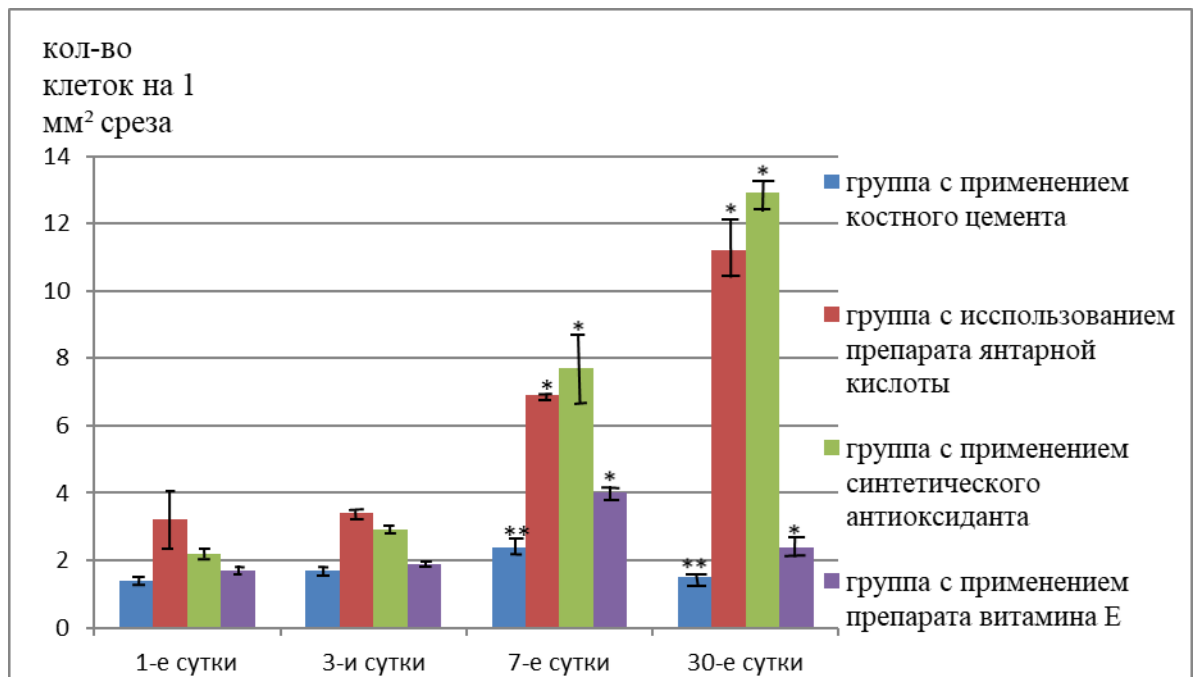
Рисунок 137 – Динамика количества сосудов в регенерате кости экспериментальных животных при использовании костного цемента и в условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблицы 23, 24, 25 и 26)



Примечание: достоверные различия с показателями предыдущего срока наблюдения (** – при $p < 0,001$ и * – при $p < 0,05$).

Рисунок 138 – Динамика количества остеобластов в кости экспериментальных животных при использовании костного цемента и в условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблицы 23, 24, 25 и 26)

При гистохимическом исследовании более интенсивная ШИК-реакция в периосте и цитоплазме остеобластов (рисунок 138), в волокнистых структурах при использовании антигипоксанта, производного янтарной кислоты. При применении синтетического фенольного серосодержащего антигипоксанта и антигипоксанта, производной янтарной кислоты, ХЭЙЛ-реакция значительно ниже, чем реакция Шиффа, что свидетельствует о низкополимерных ГАГ, синтезируемых остеогенными клетками. При применении антиоксиданта, группы витамина Е яркая ШИК-реакция в цитоплазме хондроцитов и остеобластов, слабая ХЭЙЛ-реакция.



Примечание: достоверные различия с показателями предыдущего срока наблюдения (** – при $p < 0,001$ и * – при $p < 0,05$).

Рисунок 139 – Динамика количества остеокластов в кости экспериментальных животных при использовании костного цемента и в условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблицы 23, 24, 25 и 26)

Таким образом, по сравнению с контролем в группе фенольного серосодержащего антиоксиданта идет более выраженная минерализация основного вещества и купируется воспалительная реакция, нарастает сосудистая реакция, и активность остеокластов подтверждает начавшийся процесс ремодуляции кости (рисунок 139). В группе с антигипоксантом, производным янтарной кислоты, отмечается более выраженное количество остеокластов ($624 \pm 12,3$), по сравнению с другими группами, практически купируется травматическое воспаление (рисунок 141).

У животных с применением антиоксиданта группы витамина Е отмечается пролиферативная активность остеобластов, остеокластов и остеокластов, увеличивается количество мелких сосудов.

К 30-м суткам процесс репаративной регенерации кости во всех группах продолжается. В группах с применением синтетического фенольного

серосодержащего антиоксиданта и антигипоксанта, производного янтарной кислоты, костная ткань в области периоста представлена грубоволокнистой и частично пластинчатой тканью. Костные структуры сформированы в виде первичных остеонов. Также наблюдается костная резорбция. В зонах, где костные структуры отсутствуют выявлены костные балочки. В межбалочных пространствах располагается миелоидный костный мозг.

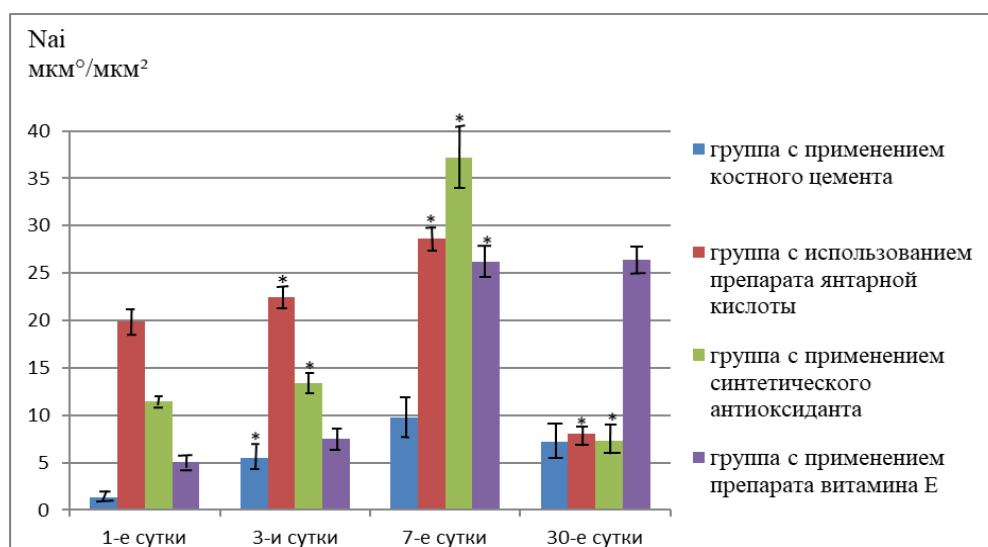
В группе с применением токоферола выражена периостальная костная мозоль. Костные структуры более зрелые. Как и в группе контроля, дефект заполнен на 2/3 губчатой костной тканью, между костных структур которой располагается кроветворный и жировой костный мозг.

В группах с использованием синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта и антигипоксанта, производного янтарной кислоты, при гистохимическом исследовании имеется умеренное ШИК-окрашивание зрелых костных структур, цитоплазмы остеоцитов и остеобластов. Матрикс костной ткани альциан-негативен.

В группе контроля и в группе животных, где применяли антиоксидант группы витамина Е, костный матрикс и цитоплазма хрящевых клеток, примитивные костные балки ШИК-позитивны.

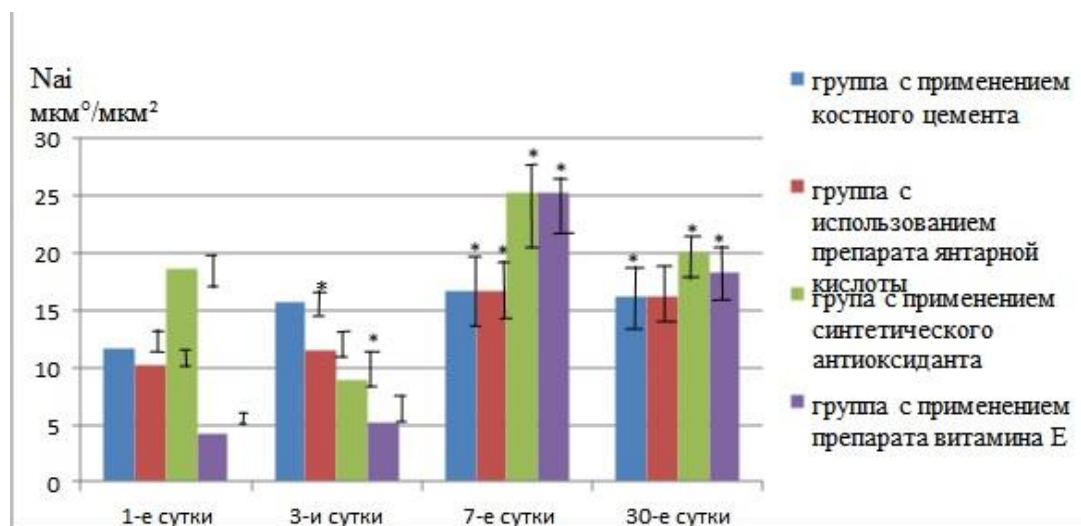
При морфометрическом исследовании в группах синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта и антигипоксанта, производного янтарной кислоты, клеточный состав соответствует более зрелой костной структуре, чем в предыдущие сроки. Число остеобластов снизилось до $(215 \pm 1,8)$ и $(138 \pm 8,2)$, соответственно. Увеличилось количество остеокластов, что говорит о начавшейся ремодуляции костной ткани.

Иммуногистохимически отмечается более чем в 4 раза снижение пролиферативной активности остеогенных клеток в группе синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта и в 2 раза при использовании антигипоксанта, производного янтарной кислоты (рисунок 140). Яркая реакция к коллагену I типа.



Примечание: * – достоверные различия с показателями предыдущего срока наблюдения при $p < 0,05$.

Рисунок 140 – Динамика показателя численной плотности клеток с маркером пролиферативной активности Ki-67 у экспериментальных животных с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 27)



Примечание: достоверные различия с показателями предыдущего срока наблюдения * – при $p < 0,05$.

Рисунок 141 – Динамика показателя численной плотности клеток с маркером апоптоза p53 у экспериментальных животных, с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов и антигипоксантов (приложение В, таблица 27)

Таким образом, при введении синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта и при использовании антигипоксанта, производного янтарной кислоты, активно продолжается процесс ремодуляции кости. В группе контроля эти процессы к этому времени только начинаются. Группа с применением антиоксиданта группы витамина Е находится в промежуточном положении с указанными группами – процесс образования остеоида практически завершен, но еще имеются на периферии резорбционная активность остеокластов, а процесс ремодуляции кости только начинает активизироваться.

В целом, при использовании синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта и при использовании антигипоксанта, производного янтарной кислоты, регенерация протекала по ангиогенному типу, более ускоренному процессу васкуляризации. На этом фоне формируется зрелый тканеспецифичный костный регенерат. Процесс проходит через стадию первичных костных балок до остеона с сокращением срока их формирования на 7-ой дней в сравнении с группой контроля. Положительный эффект антигипоксанта, производного янтарной кислоты обусловлен стимуляцией процессов пролиферации и дифференцировки клеток остеобластического ряда с 1-ой недели и активной ремодуляции к 30-м суткам.

При применении синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта отмечается резкое купирование посттравматической воспалительной реакции, ускорение «сосудистой подготовки» к ремодуляции кости ко второй неделе, васкуляризация и стимуляция апоптоза хрящевых клеток.

В группе с использованием антиоксиданта группы витамина Е положительный эффект отмечается в стимуляции к концу первой недели энхондрального остеогенеза. резкого увеличения, по сравнению с другими группами пролиферативной активности хондральных клеток и более «аккуратного» структурирования примитивных костных балочек. В отличие от других групп они располагаются не хаотично, а в строгом порядке от центра к периферии. Как и в контрольной группе регенерация костной ткани в группе антиоксиданта группы витамина Е осуществлялась по типу энхондрального

остеогенеза через стадию хряща и соединительной ткани. Формирование полноценного регенерата наблюдалось с отставанием на 7 дней по сравнению с группами фенольного серосодержащего антиоксиданта и антигипоксанта, производного янтарной кислоты.

Вышеизложенное позволяет использовать исследуемые препараты синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта и антигипоксанта, производного янтарной кислоты для оптимизации процессов остеогенеза. проявление остеогенных свойств антиоксиданта группы витамина Е менее выражено, поэтому стоит воздержаться от применения этого препарата в качестве монотерапии.

Выводы по эксперименту

1. Репаративная регенерация кости при введении синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта и антигипоксанта, производного янтарной кислоты и антиоксиданта группы витамина Е осуществляется по энхондральному типу.

2. Остеоиндуктивные свойства препарата антигипоксанта, производного янтарной кислоты проявлялись в активации процессов пролиферации клеток остеобластического ряда с 3-их суток и максимальным значением к концу первой недели; ускоренной их дифференцировкой и активной ремодуляцией кости к 30-м суткам.

3. При применении синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта происходит выраженная васкуляризация и ремодуляция кости. Остеоиндуктивные свойства проявляются в местном противовоспалительном воздействии, стимуляции апоптоза хрящевых клеток, активации процессов ремодуляции кости (увеличение количества остеокластов в 2,5 раза к 30-м суткам и синхронное уменьшение площади трабекул.

4. Учитывая низкие проявления остеогенной активности антиоксиданта группы витамина Е, применение препарата в качестве монотерапии не целесообразно.

3.9 Результаты исследования структурных изменений внутренних органов экспериментальных животных в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов

Изменения в сердце

В первые сутки наблюдения структурные изменения в группах исследования мало отличаются друг от друга. В сердце определяется отек стромы (рисунок 142) и периваскулярные инфильтраты, стаз, баллонная дистрофия кардиомиоцитов (рисунок 143). с нарастанием альтерации и некроз.

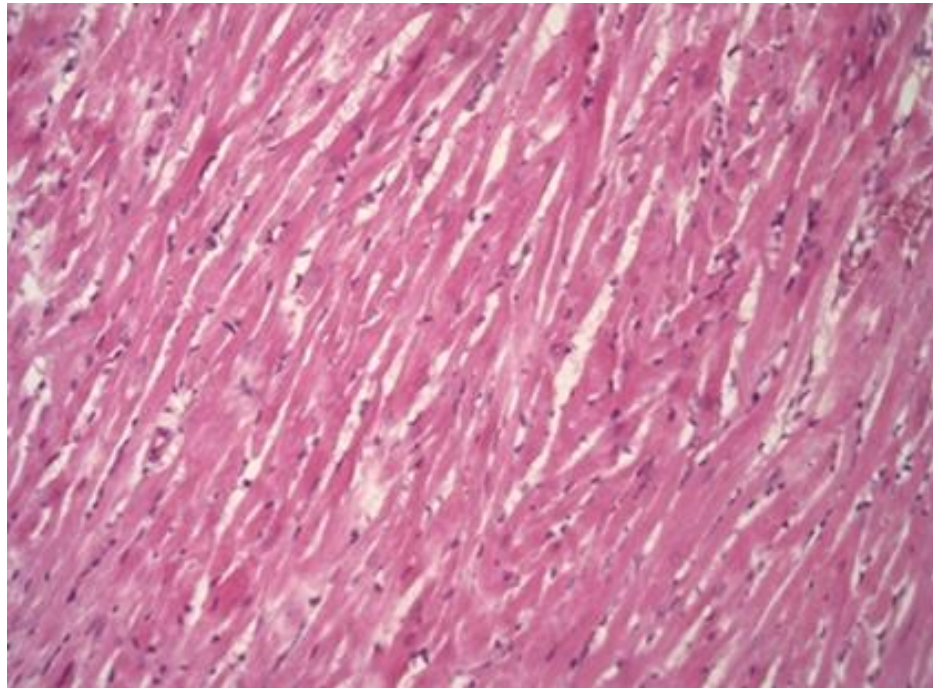


Рисунок 142 – Отек стромы сердца, вакуольная дистрофия отдельных кардиомиоцитов через 1-е сутки в группе экспериментальных животных, с применением препарата янтарной кислоты. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 100$

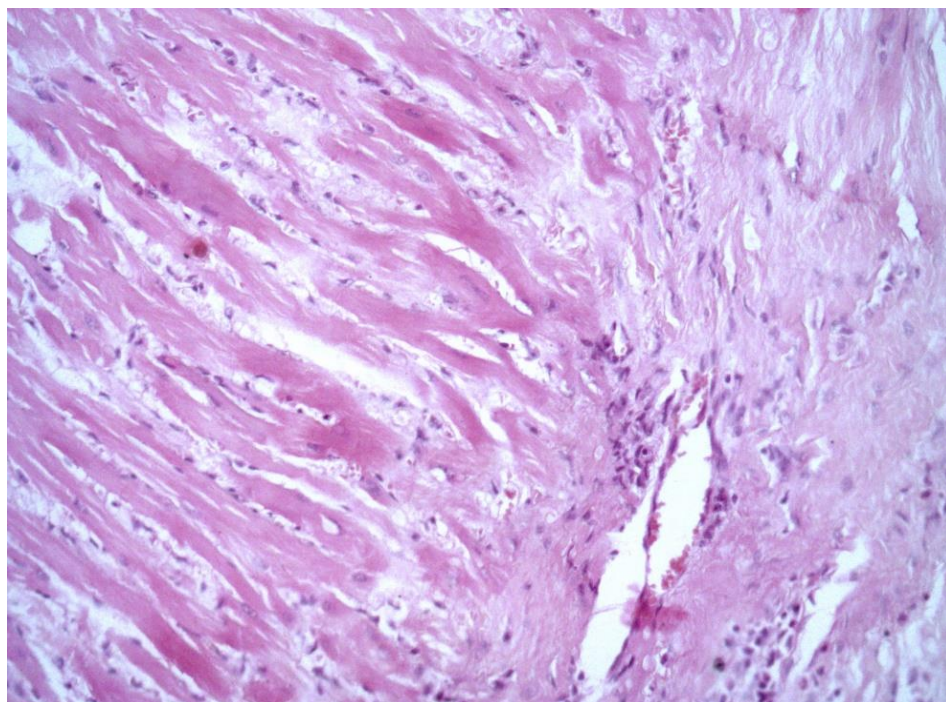


Рисунок 143 – Баллонная дистрофия кардиомиоцитов и мелкие периваскулярные и в эндокарде воспалительные инфильтраты на 1-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением препарата витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Максимальная деструкция кардиомиоцитов ($4,43 \pm 0,21$) отмечена к концу 3-х суток эксперимента с преобладанием объемной плотности некроза кардиомиоцитов и некроза эндотелия сосудов ($7,76 \pm 2,31$) в контрольной группе и при применении препарата из группы витамина Е (рисунок 145). Минимальное количество некрозов кардиомиоцитов и некроза эндотелия сосудов зафиксировано в группе с использованием препарата, производного янтарной кислоты, ($4,12 \pm 0,01$) и ($7,23 \pm 1,04$) соответственно (рисунок 144 и 146).

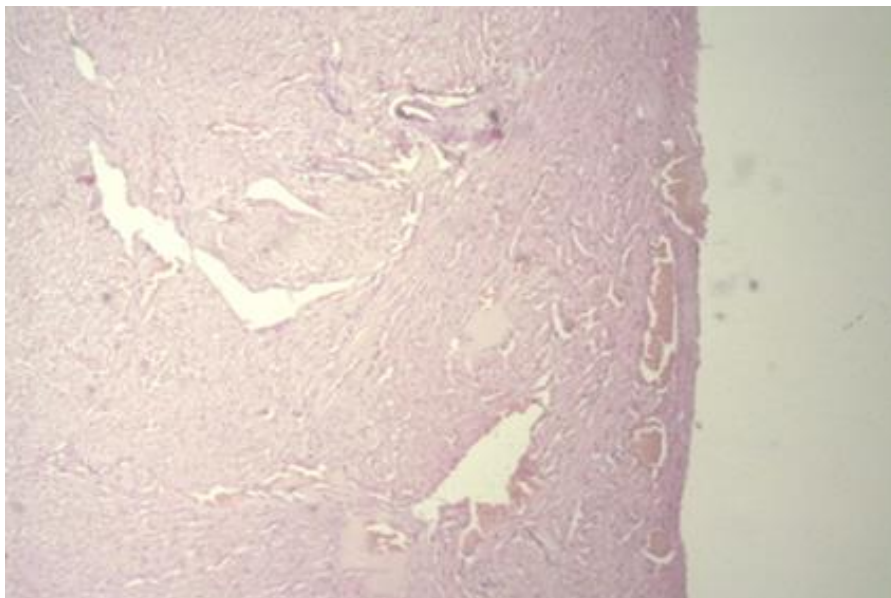


Рисунок 144 – Субэндокардиальный ангиоматоз, отек мышечного слоя сердца на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата янтарной кислоты. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 100$

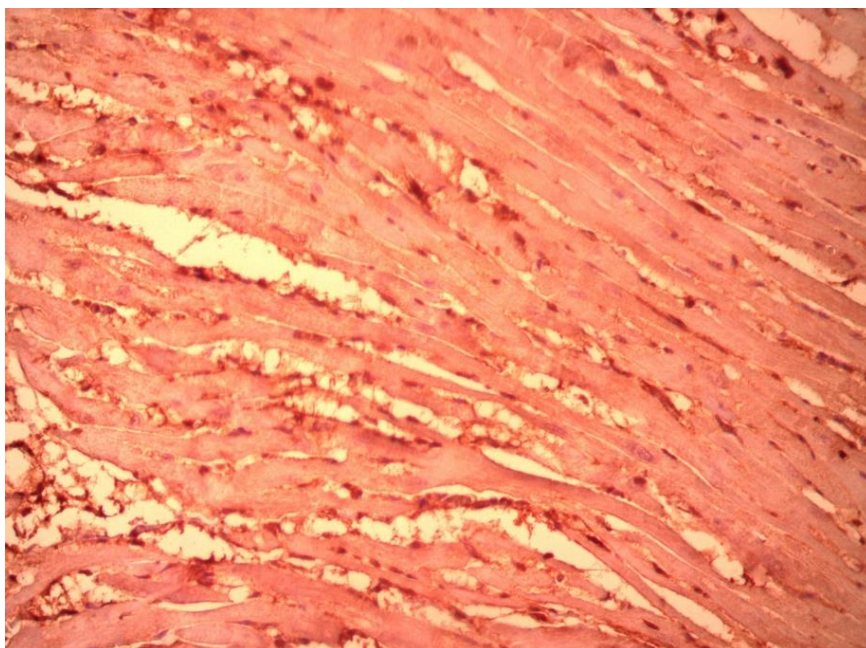
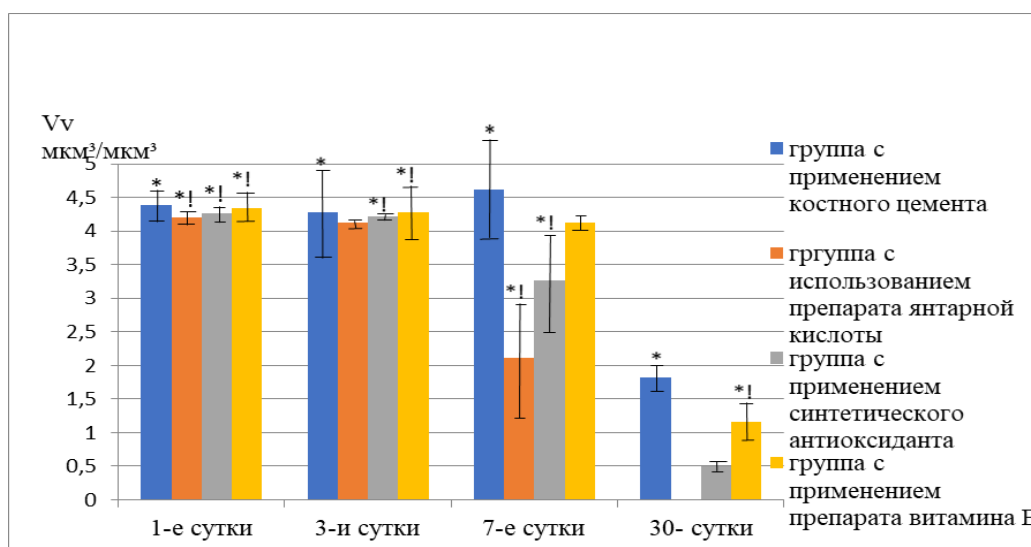


Рисунок 145 – Баллонная дистрофия, некроз и апоптоз в кардиомиоцитах в группе экспериментальных животных с применением препарата витамина Е на 3-и сутки.

Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 400$



Примечание: достоверные отличия при $p < 0,05$; * – достоверное отличие между группами эксперимента; ! – достоверное отличие по сравнению с группой № 3.

Рисунок 146 – Динамика некротических изменений кардиомиоцитов у экспериментальных животных, с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 28)

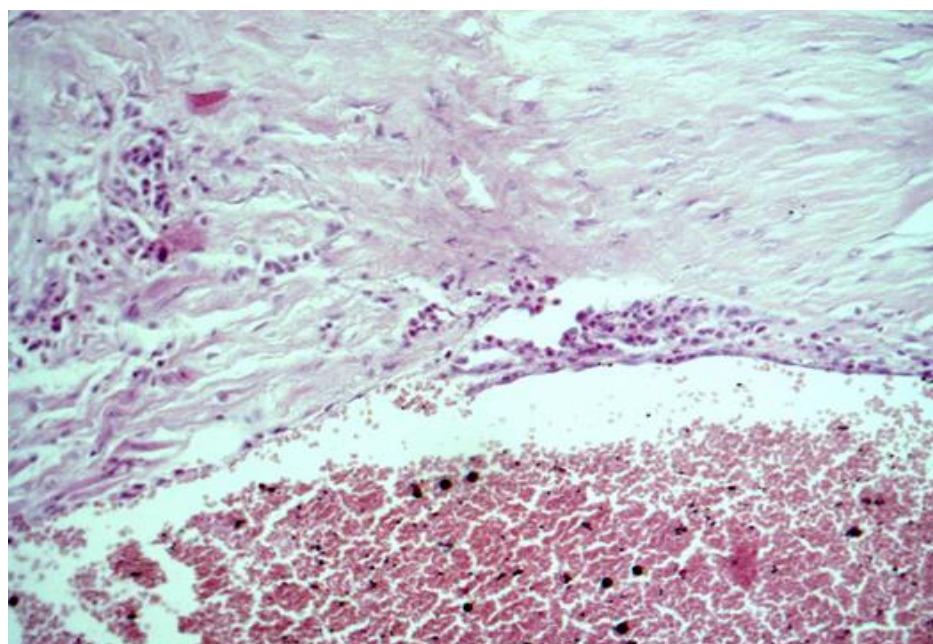


Рисунок 147 – Мелкие очаговые воспалительные инфильтраты в эндокарде на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата янтарной кислоты. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 200$

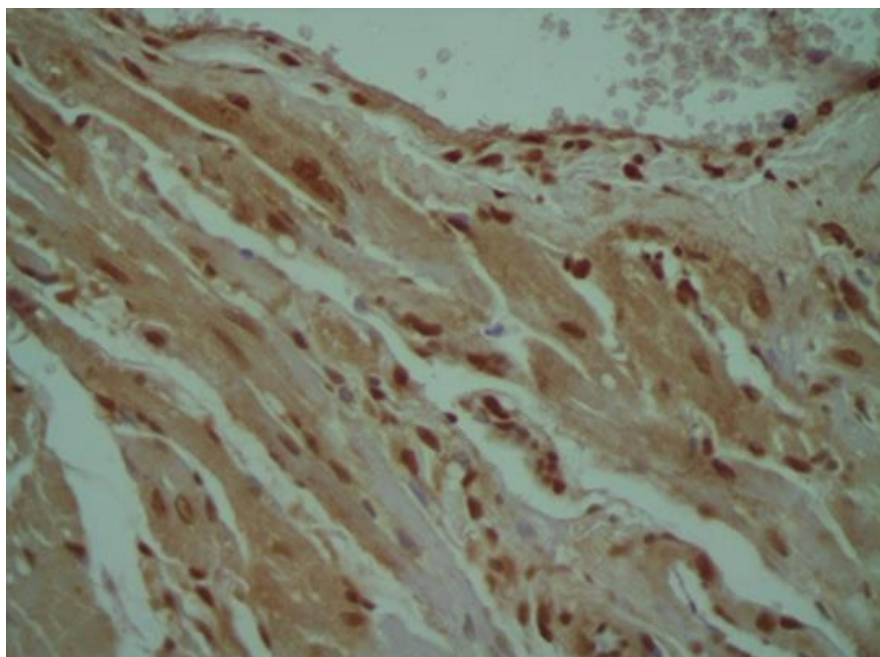


Рисунок 148 – Регенерация кардиомиоцитов в субэндокардиальном слое на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата янтарной кислоты. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 400$

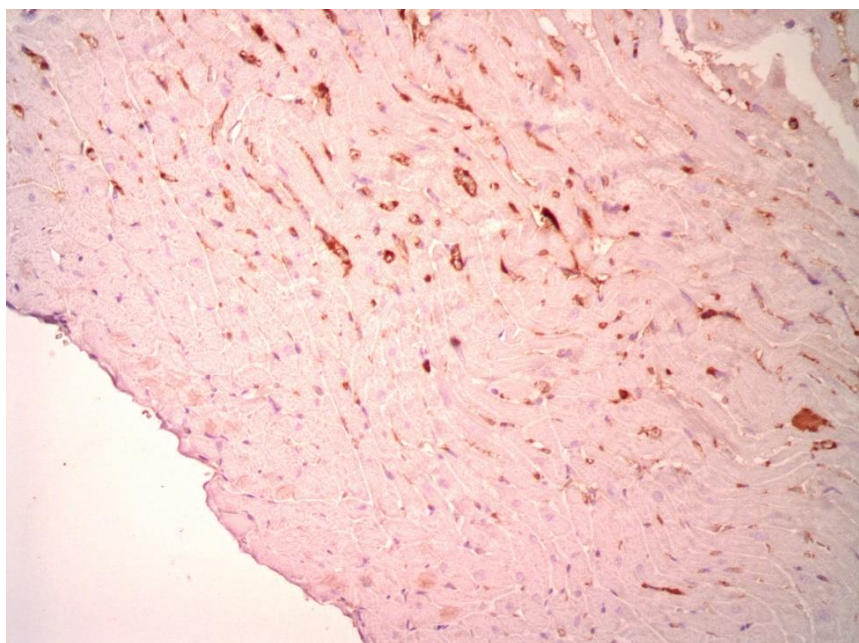


Рисунок 149 – Апоптоз в кардиомиоцитах на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением препарата витамина Е. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 400$

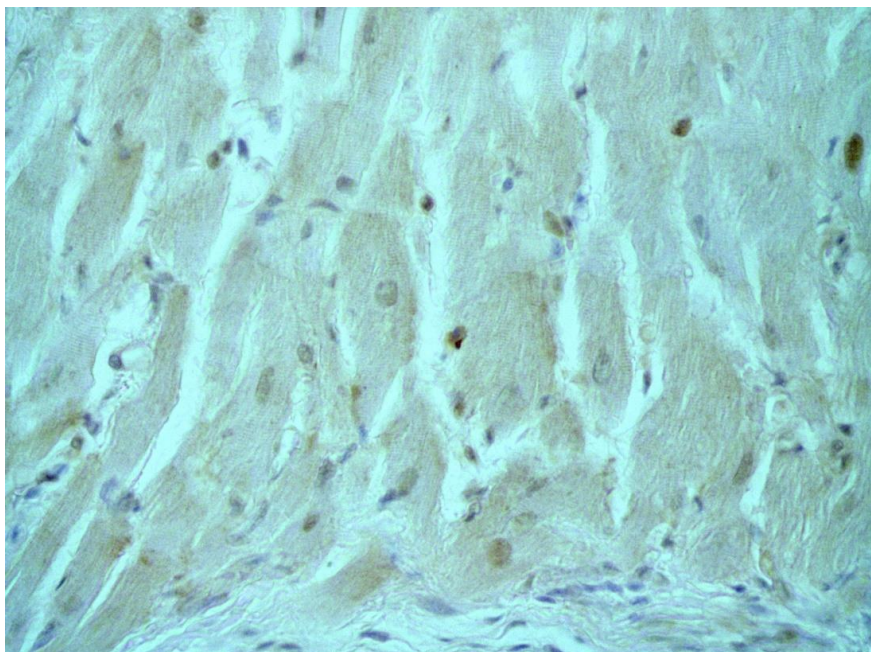


Рисунок 150 – Апоптоз и дистрофия кардиомиоцитов на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, с применением витамина Е. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 400$

К 7-м суткам постепенно снижается показатель альтерации во всех группах наблюдения (рисунок 158) за счет уменьшения объемной плотности дистрофии кардиомиоцитов до $(21,17 \pm 3,12)$ в контрольной группе и минимальные проявления при применении препарата янтарной кислоты $(18,03 \pm 0,46)$, сохраняются тромбы и гемолиз эритроцитов в единичных сосудах (рисунки 147, 149 и 150). Имеются периваскулярные инфильтраты (рисунок 151).

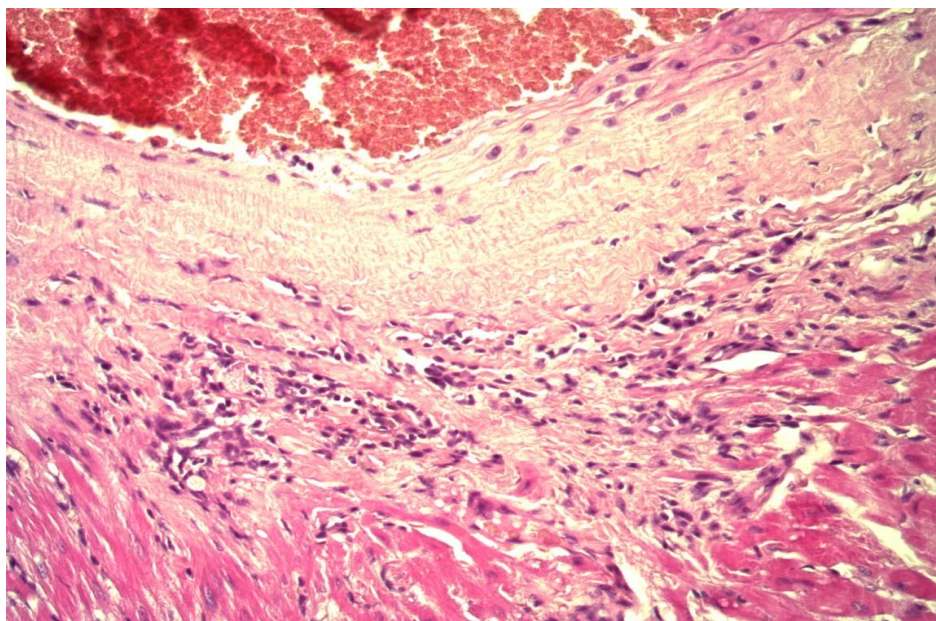
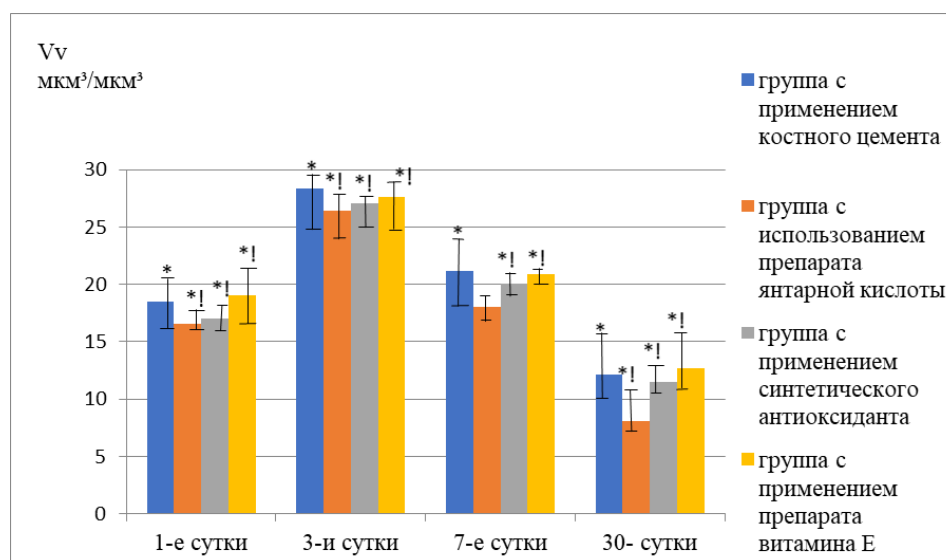


Рисунок 151 – Грануляционная ткань в субэндокардиальном мышечном слое сердца на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением препарата витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 200$



Примечание: достоверные отличия при $p < 0,05$; * – достоверное отличие между группами эксперимента; ! – достоверное отличие по сравнению с группой № 3.

Рисунок 152 – Динамика показателя дистрофических изменений кардиомиоцитов экспериментальных животных с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 28)

К 30-м суткам в контрольной группе и при применении препарата из группы витамина Е остаются мелкие очаги слабо выраженного продуктивного воспаления с формированием очагов кардиосклероза (рисунок 156). Незначительные проявления воспалительного процесса (рисунок 157) у экспериментальных животных из группы синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта ($0,5 \pm 0,02$) (рисунки 153 и 154).

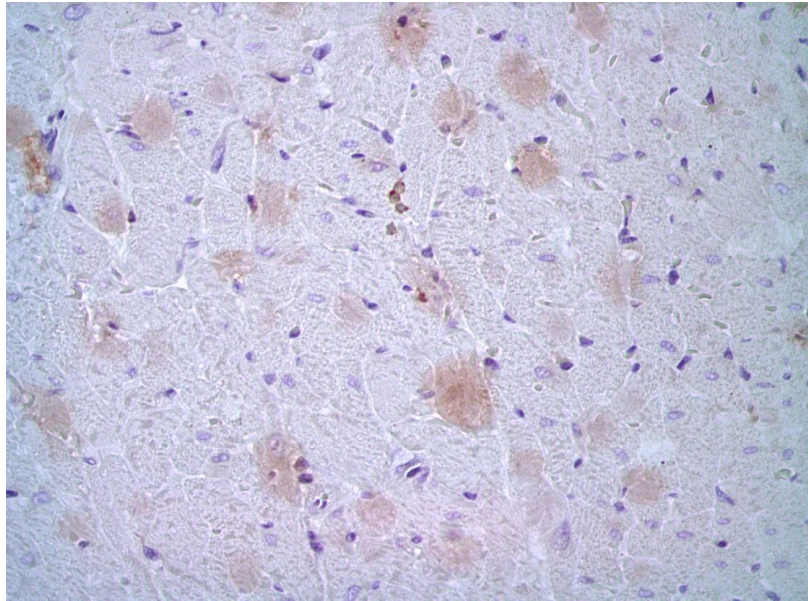


Рисунок 153 – Мозаичное окрашивание цитоплазмы кардиомиоцитов на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом bcl-2. Докрашивание гематоксилином

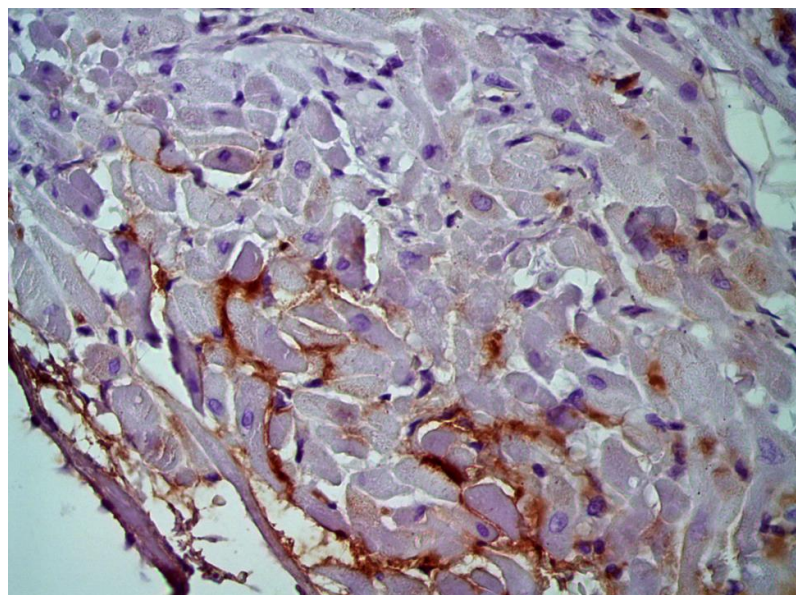


Рисунок 154 – Мозаичное окрашивание мембран кардиомиоцитов в крае очага кардиосклероза на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением синтетического антиоксиданта.

Иммуногистохимическая реакция с антителом bcl-2. Докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 400$

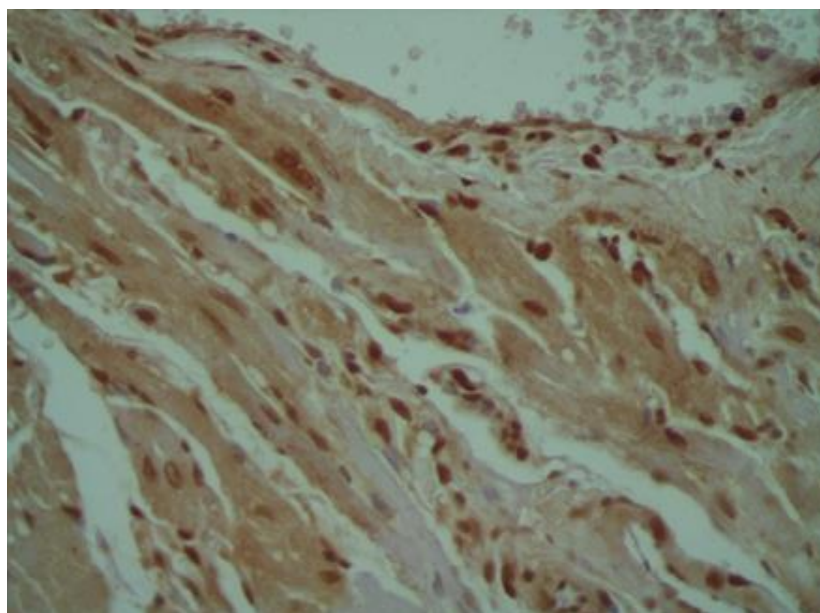


Рисунок 155 – Регенерация кардиомиоцитов в субэндокардиальном слое на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением препарата янтарной кислоты. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67.

Увеличение $\times 400$

При применении препарата, производного янтарной кислоты, явлений субэндокардиального кардиосклероза не выявлено, напротив, выявлены отчетливые явления пролиферативной активности клеток (рисунок 155).

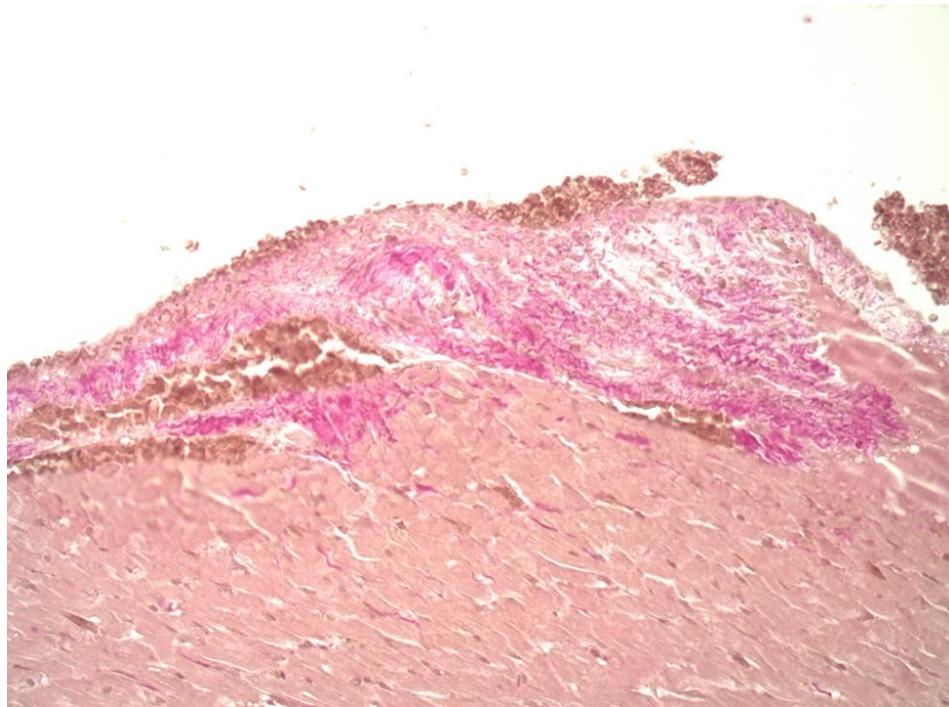
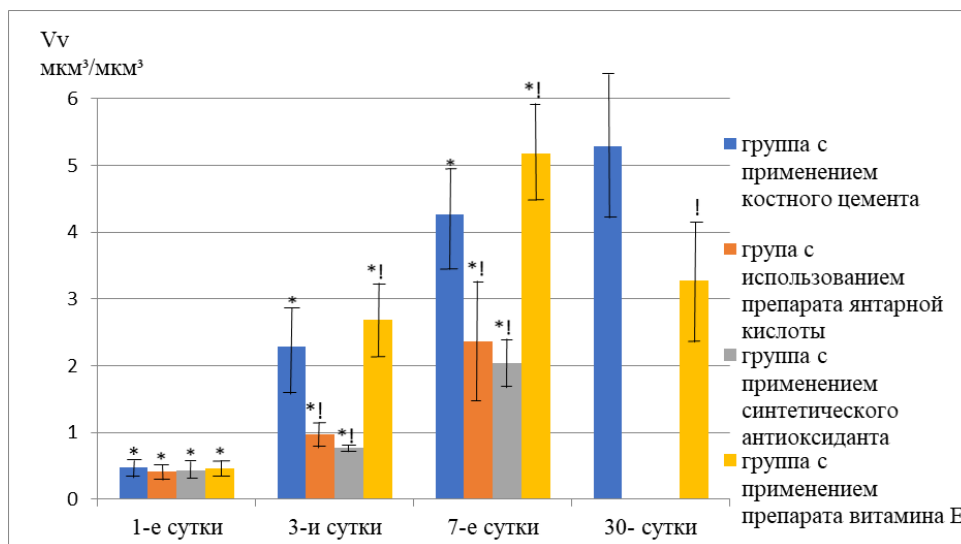
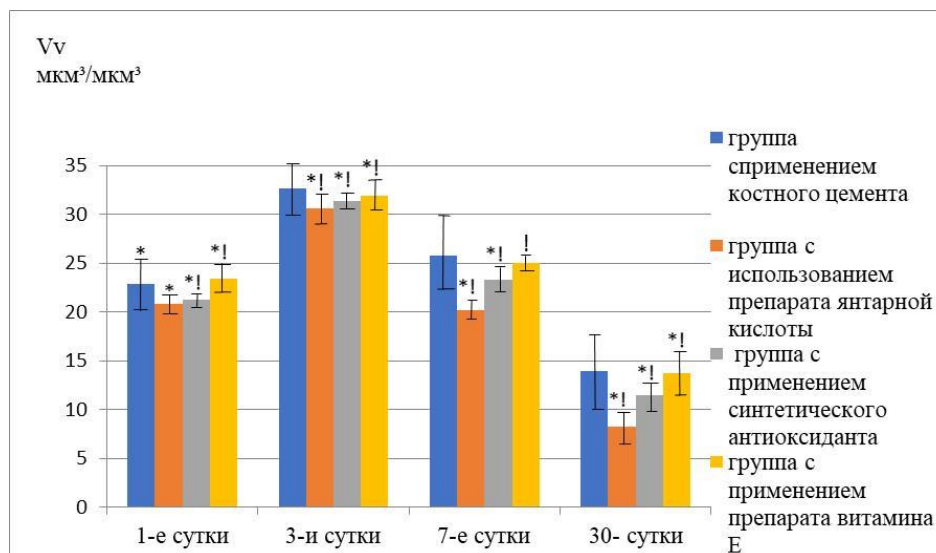


Рисунок 156 – Очаговый волокнистый кардиосклероз на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$



Примечание: достоверные отличия при $p < 0,05$; * – достоверное отличие между группами эксперимента; ! – достоверное отличие по сравнению с группой 3.

Рисунок 157 – Динамика показателя воспалительной инфильтрации в сердце экспериментальных животных с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 28)



Примечание: достоверные отличия при $p < 0,05$; * – достоверное отличие между группами эксперимента; ! – достоверное отличие по сравнению с группой 3.

Рисунок 158 – Динамика суммы деструктивных изменений в сердце экспериментальных животных с применением костного цемента и в условиях использования антиоксидантов (приложение В, таблица 28)

Результаты морфометрического ($M \pm m$) исследования структурных изменений в сердце экспериментальных животных в группах с имплантацией костного цемента и в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов представлены в таблице 28 приложения В.

Изменения в легких

В группах исследования на 1-е сутки эксперимента – легкие неравномерно полнокровны, увеличивается число точечных кровоизлияний на плевре, стаз и мелкие тромбы в сосудах (рисунки 159 и 160), гемолиз эритроцитов и некроз эндотелия во всех полях зрения, умеренный отек (рисунок 161).

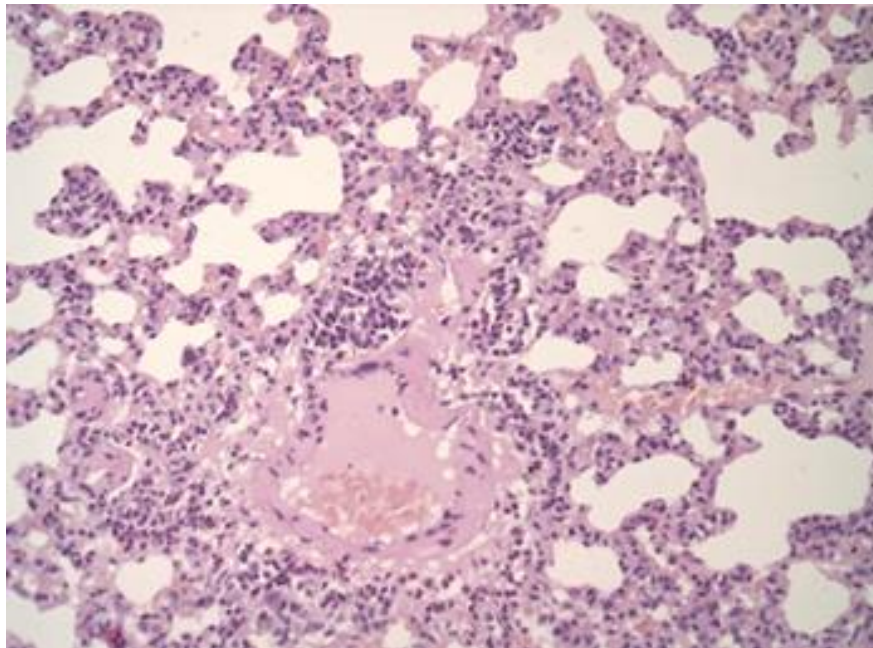


Рисунок 159 – Периваскулярный, с распространением в строму легкого лимфоидного инфильтрата через 1 сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 200$

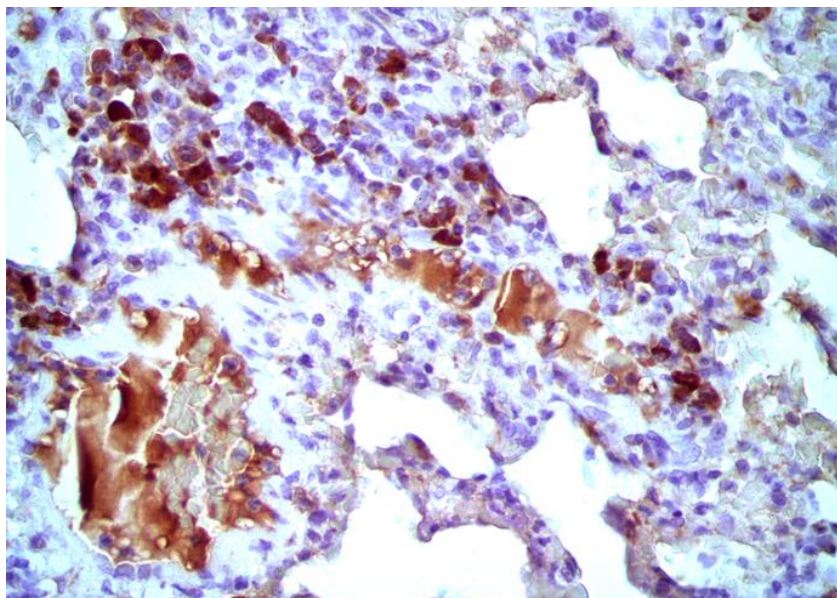
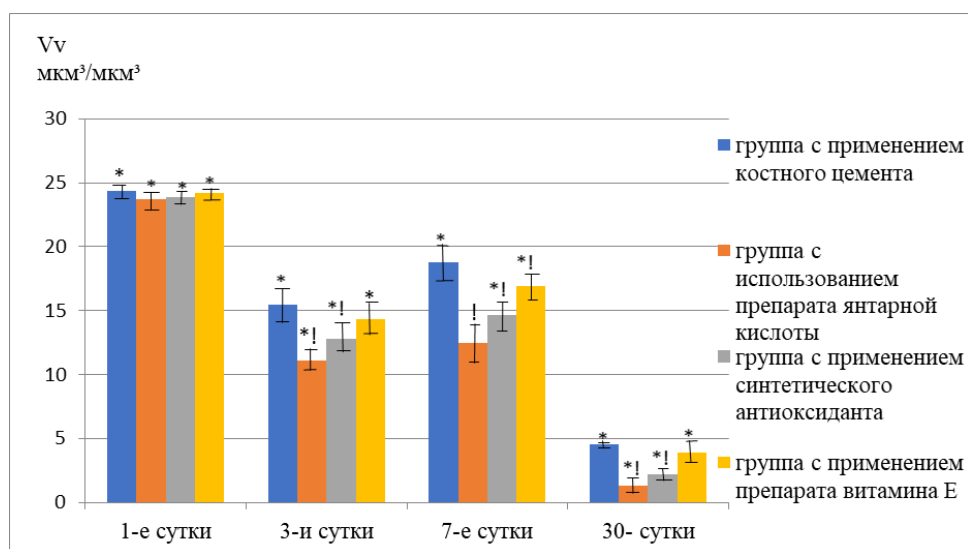


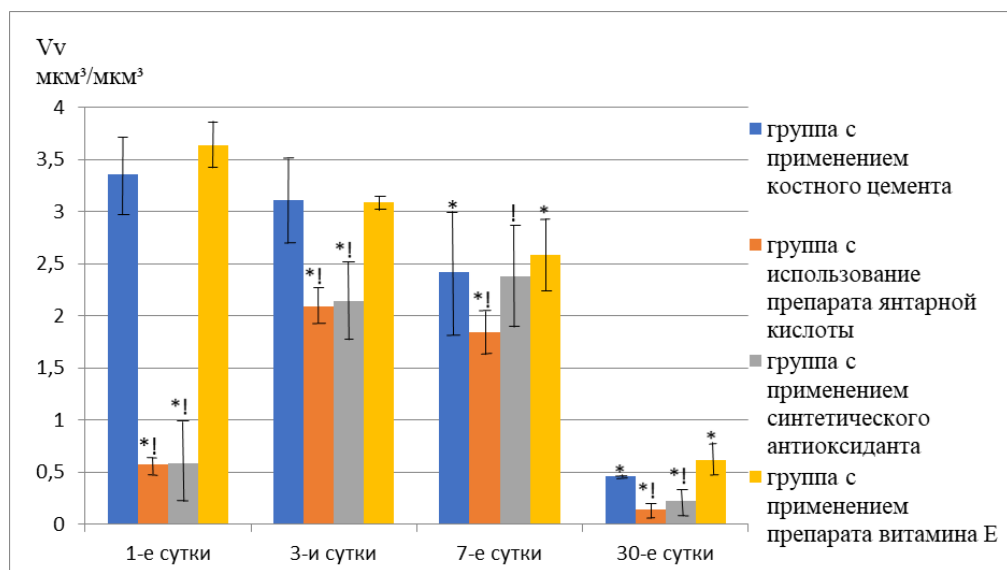
Рисунок 160 – Апоптоз в сосудах легкого, кровоизлияния, лизис эритроцитов на 1-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата витамина Е. Иммуногистохимическая реакция с антителом р53. Докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 400$



Примечание: достоверные отличия при $p < 0,05$; * – достоверное отличие между группами эксперимента; ! – достоверное отличие по сравнению с группой № 3.

Рисунок 161 – Динамика некроза в эндотелии сосудов легких экспериментальных животных с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 29)

Максимальные показатели некротических изменений в эндотелии сосудов зафиксировано в группе № 3 ($24,4 \pm 0,06$), а минимальные проявления в группе № 4 – ($23,7 \pm 0,04$) (рисунок 161). Сумма деструктивных изменений во всех группах в этот период практически одинакова. Максимальное число тромбозов сосудов отмечается в группах № 3 и № 6, а минимальное значение ($0,57 \pm 0,33$) зафиксировано в группе № 4 (рисунок 162). В этот период воспалительная инфильтрация наиболее выражена в группе № 6 – ($3,5 \pm 0,51$), а минимальные значения имеет группа № 5 – ($2,1 \pm 0,62$).



Примечание: достоверные отличия при $p < 0,05$; * – достоверное отличие между группами эксперимента; ! – достоверное отличие по сравнению с группой № 3.

Рисунок 162 – Изменение показателя тромбоза сосудов легких экспериментальных животных в группах с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 29)

К 3-м суткам в группах № 3 и № 6 определяется гемолиз эритроцитов и некроз эндотелиоцитов, присоединяется периброхиальная и периваскулярная лимфоидная инфильтрация (рисунки 163 и 173). Некротические изменения наиболее выражены в группах № 3 и № 6 – ($15,49 \pm 1,07$) и ($14,34 \pm 1,22$) соответственно (рисунки 164 и 174). В группах с использованием препарата янтарной кислоты и синтетического антиоксиданта отек легких менее выражен, слабо проявляется лимфоидная инфильтрация.

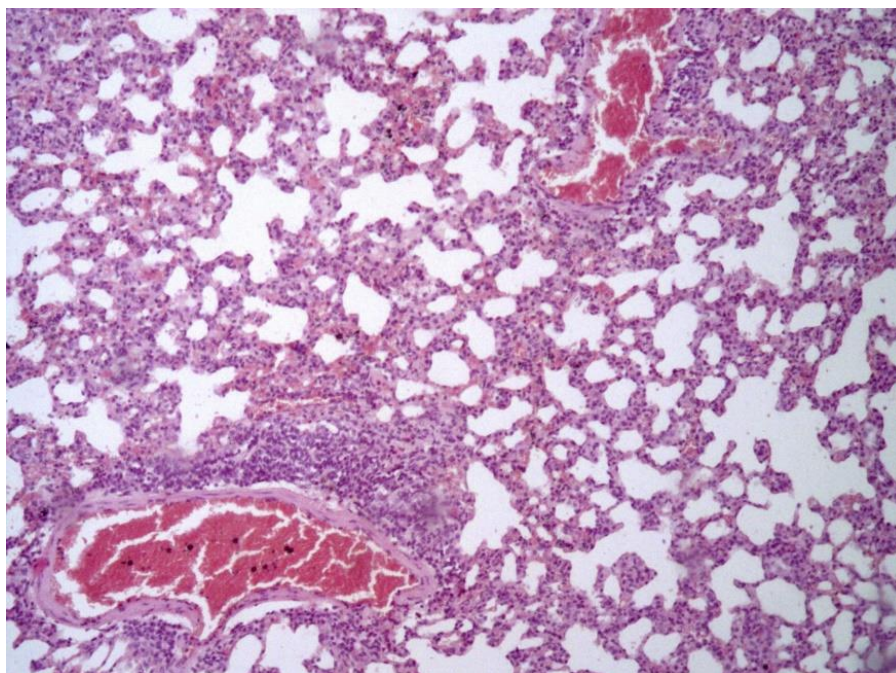


Рисунок 163 – Множественные периваскулярные лимфоидные инфильтраты на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

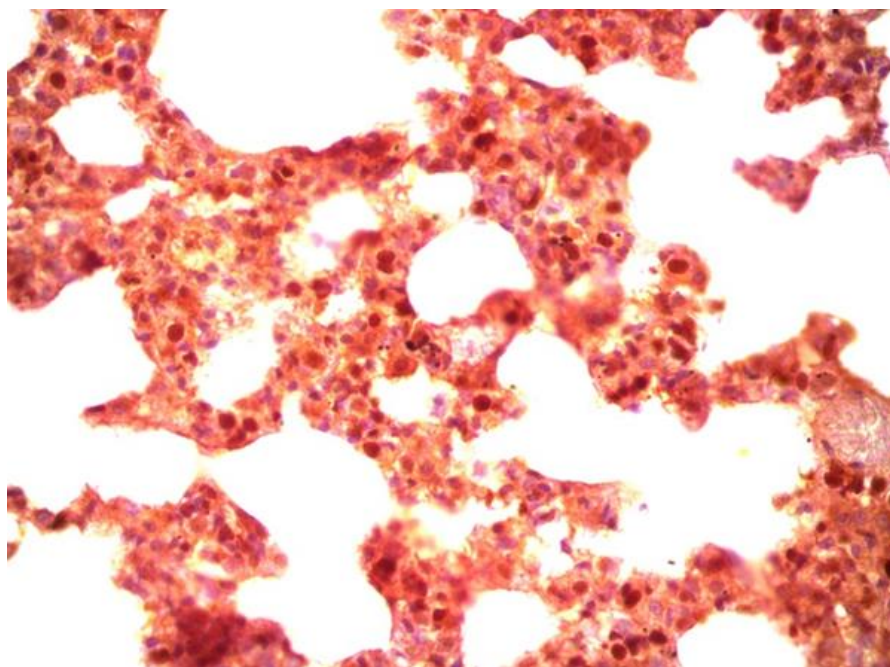
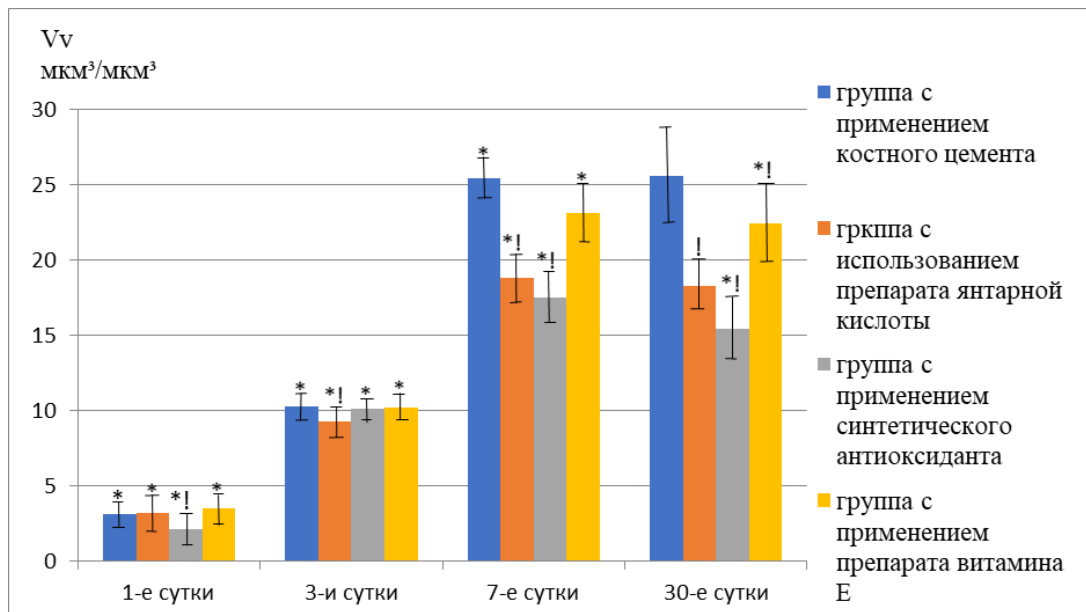


Рисунок 164 – Апоптоз в капиллярах межалвеолярных перегородок на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, с применением препарата витамина Е. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 400$



Примечание: достоверные отличия при $p < 0,05$; * – достоверное отличие между группами эксперимента; ! – достоверное отличие по сравнению с группой № 3.

Рисунок 165 – Изменение показателя воспалительной инфильтрации в легких экспериментальных животных в группах с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 29)

Минимальные показатели некроза эндотелия в этот период наблюдения отмечены в группе препарата, производного янтарной кислоты, – $(11,1 \pm 1,34)$. В группе синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта – $(12,8 \pm 1,06)$. Сумма деструктивных изменений наименее выражена в группе № 4 – $(14,98 \pm 1,57)$.

К концу 7-х суток морфологическая картина в группах наблюдения имеет более четкие различия. В группе № 3 легкие неравномерной плотности, с мелкими, местами сливающимися, кровоизлияниями под висцеральной плеврой, сохраняются некротические изменения $(18,81 \pm 1,27)$ и нарастают явления воспаления $(25,44 \pm 1,98)$ (рисунок 165). В группе № 6 эти явления менее выражены $(16,9 \pm 1,44)$ и $(23,1 \pm 2,16)$. В группах № 4 и № 5 отмечается слабовыраженный лимфоидный инфильтрат, наблюдается стаз в мелких сосудах (рисунки 166 и 168). Минимальные показатели некротических проявлений определены в группе № 4 – $(12,5 \pm 1,71)$.

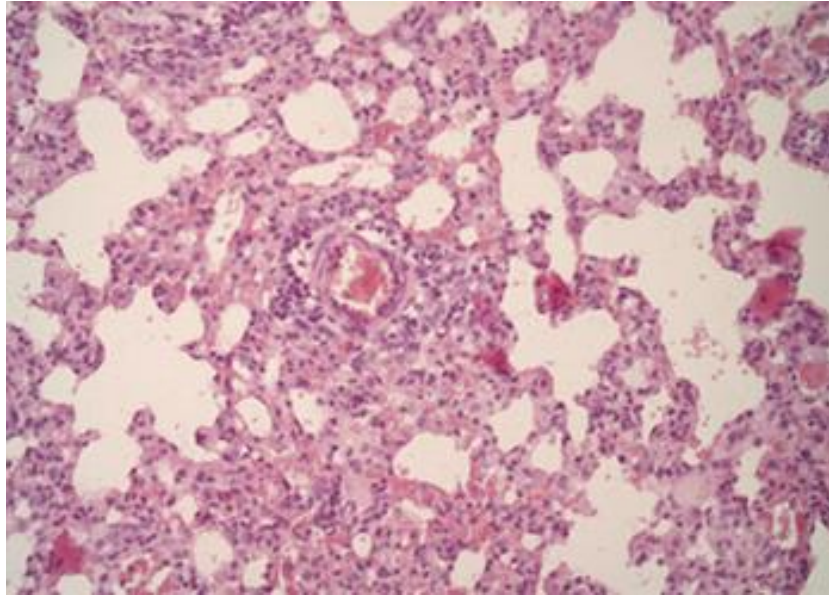


Рисунок 166 – Стаз и слабо выраженные периваскулярные лимфоидные инфильтраты на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата, производного янтарной кислоты. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 200$

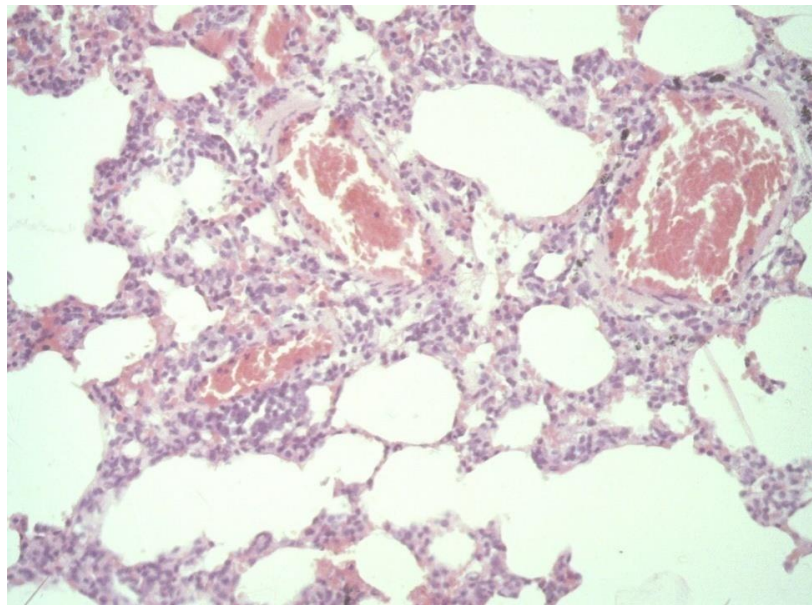


Рисунок 167 – Стаз и деформация эритроцитов в сосудах, слабо выраженная периваскулярная инфильтрация на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 200$

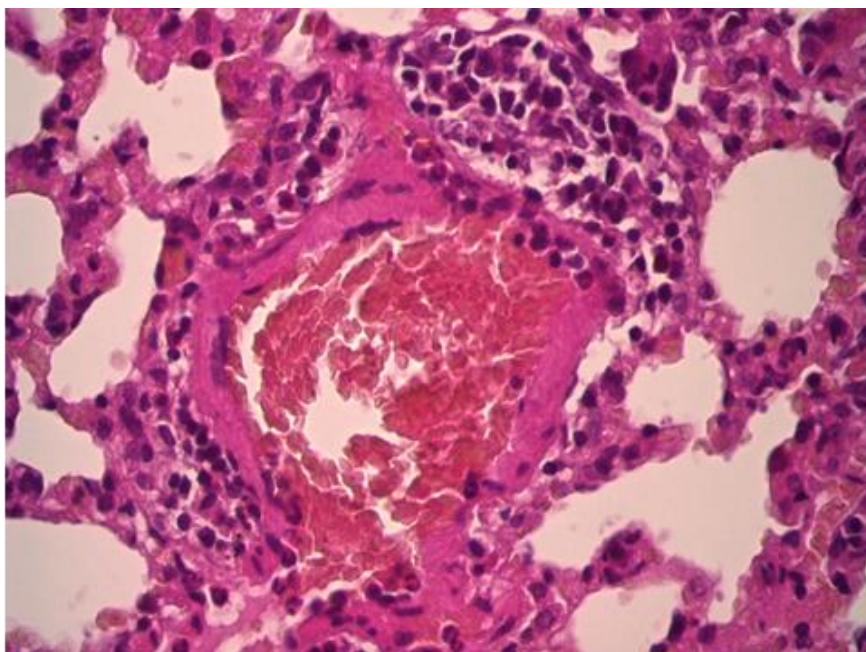
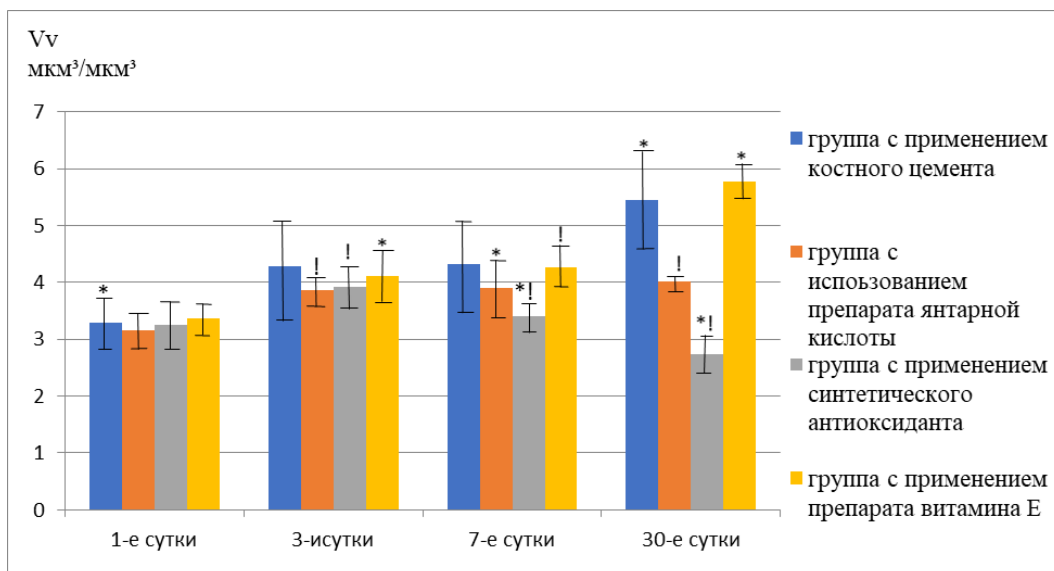


Рисунок 168 – Периваскулярный лимфоидный инфильтрат на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

Минимальный показатель периваскулярной лимфоидной инфильтрации зафиксирован в группе № 5 – $(17,5 \pm 1,33)$. Дистрофические проявления в эндотелии в этот период продолжают нарастать во всех группах (рисунок 169). Количество тромбов сосудов постепенно уменьшается, минимальное значение этого показателя зафиксировано в группе № 4 $(1,84 \pm 0,32)$.



Примечание: достоверные отличия при $p < 0,05$; * – достоверное отличие между группами эксперимента; ! – достоверное отличие по сравнению с группой № 3.

Рисунок 169 – Динамика показателя дистрофических изменений в эндотелии сосудов легких экспериментальных животных с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 29)

К 30-м суткам легкие экспериментальных животных во всех группах наблюдения неравномерно полнокровны, наблюдается умеренный отек. Некротические проявления имеют максимальные показатели в группах № 3 и № 6 – $(4,5 \pm 0,34)$ и $(3,9 \pm 0,42)$ соответственно. Минимальное значение этого показателя в группе № 4 – $(1,32 \pm 0,17)$. Основное отличие состоит в выраженности воспалительных проявлений (рисунок 167), минимальное значение которых зафиксировано в группе экспериментальных животных № 5 – $(15,43 \pm 2,12)$. Сумма деструктивных изменений имеет минимальные значения в группах № 5 и № 4 – $(4,96 \pm ,63)$ и $(5,33 \pm 0,86)$ соответственно.

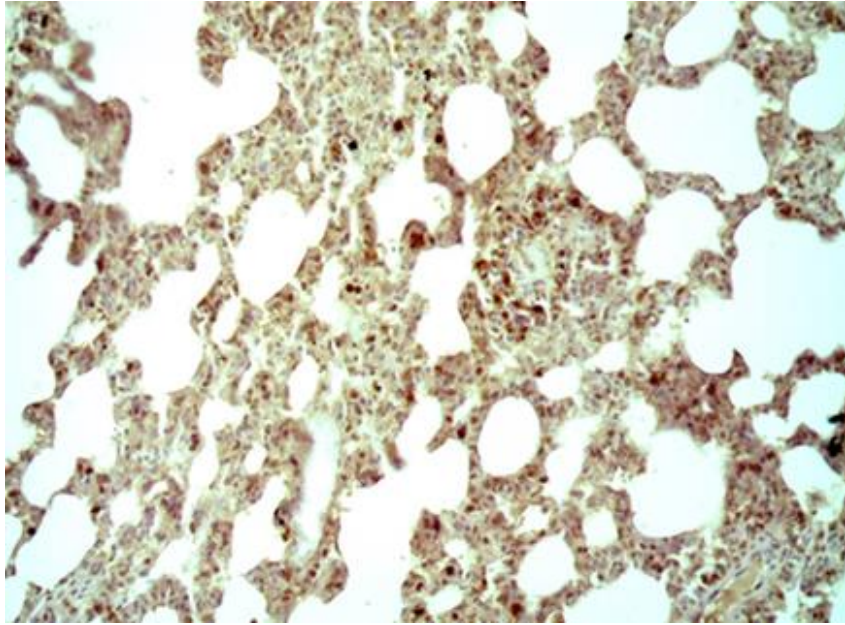


Рисунок 170 – Проплиферация эндотелия в сосудах легкого на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта.

Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 100$

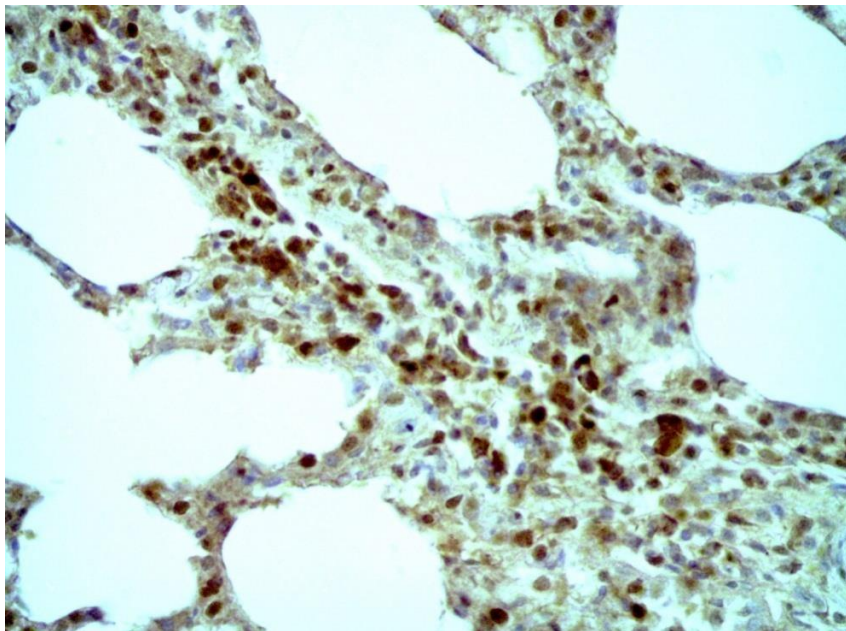
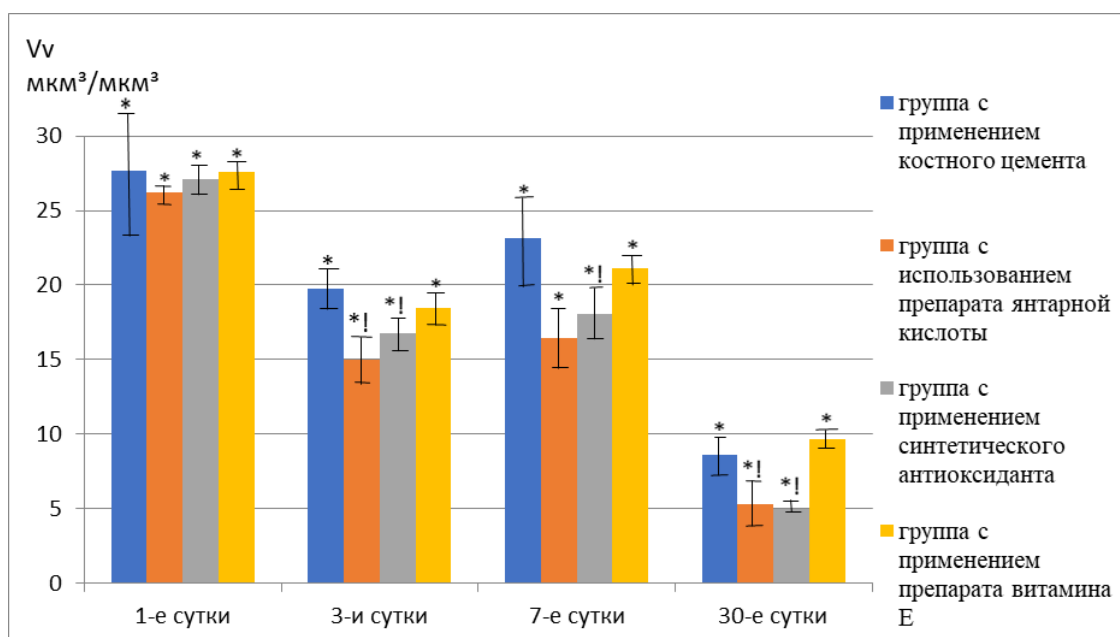


Рисунок 171 – Проплиферация альвеолярного эпителия и эндотелия в сосудах стромы легкого на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 200$



Примечание: достоверные отличия при $p < 0,05$; * – достоверное отличие между группами эксперимента; ! – достоверное отличие по сравнению с группой № 3.

Рисунок 172 – Динамика показателя суммы деструктивных изменений в эндотелии легких экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 29)

В группе № 5 имеется минимальное значение дистрофических проявлений ($2,74 \pm 0,36$) в этот период, что и вывело сумму деструктивных изменений на первое место (рисунок 172). В группе животных с применением препарата янтарной кислоты уже отмечалось минимальное значение некротических явлений, но достаточно выраженный показатель дистрофии ($4,01 \pm 0,15$) (рисунки 170 и 171). Результаты морфометрического исследования структурных изменений в легких экспериментальных животных групп с имплантацией костного цемента и в условиях применения антиоксидантов и антигипоксантов отражены в таблице 29 приложения В.

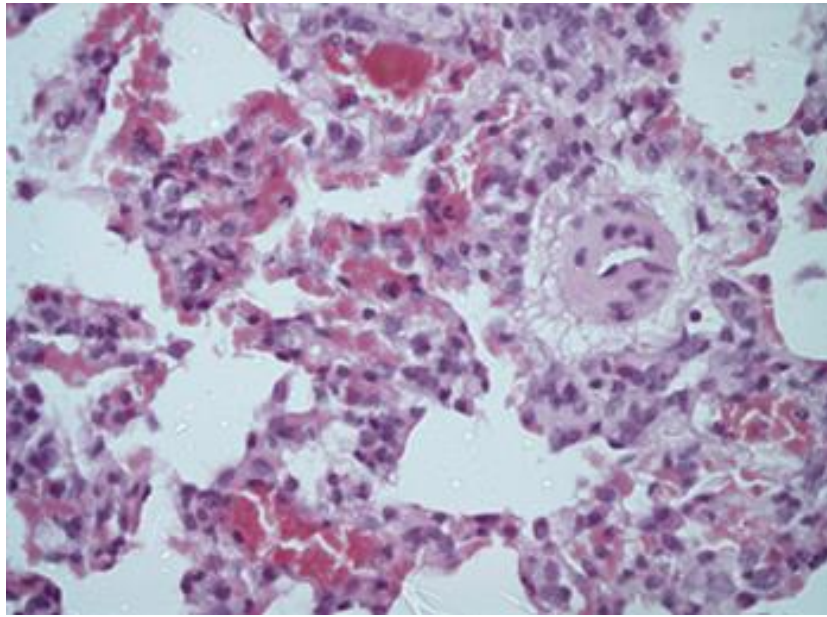


Рисунок 173 – Стаз, единичные тромбы и отек в легком через 1 сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 200$

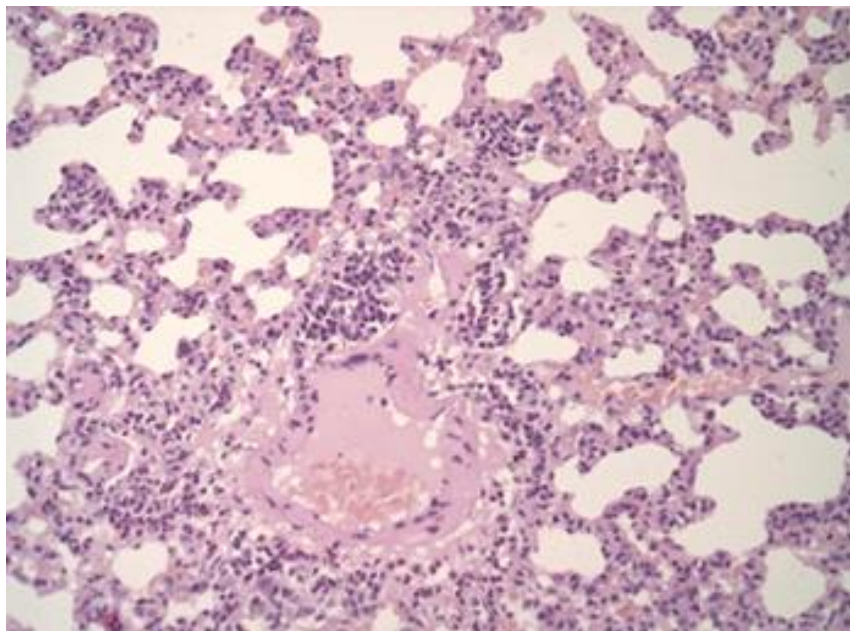


Рисунок 174 – Отек и слабовыраженный лимфоидный инфильтрат на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта. Окраска гематоксилином и эозином.

Увеличение $\times 200$

Изменения в печени

К концу 1-х суток во всех группах исследования балочное строение печени сохранено, имеется стаз в центральных венах и умеренный отек (рисунок 175). Количество дистрофически измененных гепатоцитов имеет максимальные значения в группе № 3 ($21,41 \pm 4,13$), минимальные показатели в группе № 4 – ($18,37 \pm 2,36$). В центральных венах и межбалочных капиллярах сохраняется стаз, тромбоз сосудов (рисунок 188).

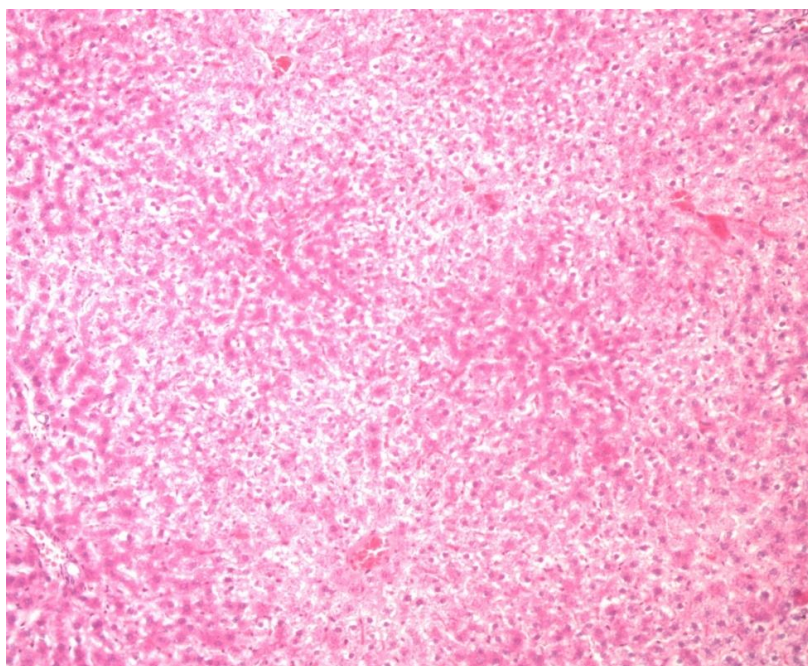


Рисунок 175 – Мозаичная гидропическая дистрофия в дольке печени через 1 сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

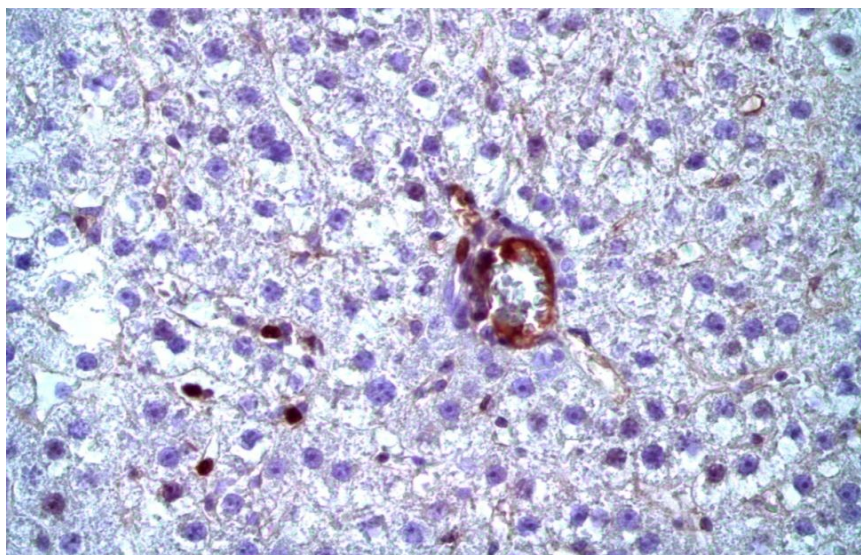


Рисунок 176 – Апоптоз в эндотелии центральной вены и единичных гепатоцитах через 1 сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 200$

Процент поврежденных клеток в центре и на периферии дольки находится в пределах от минимального значения в группе № 5 ($6,31 \pm 2,04$) до максимальных проявлений в группе 3 ($9,23 \pm 2,11$).

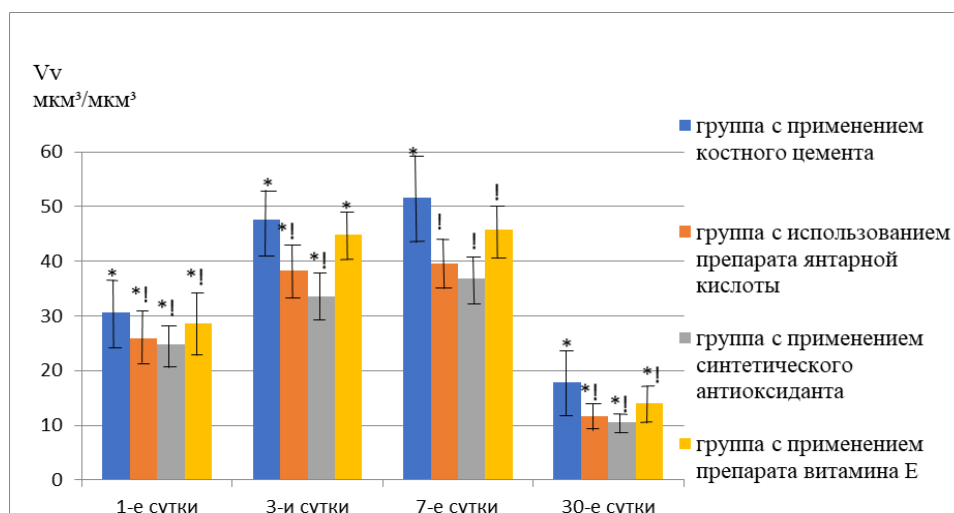


Рисунок 177 – Динамика суммы деструктивных изменений в печени экспериментальных животных в группах с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 30)

На 3-и сутки наблюдения нарастают дистрофические некротические изменения гепатоцитов (рисунок 177). Показатели дистрофических изменений увеличиваются во всех группах в 1,5 раза. Некротические изменения имеют максимум проявлений в группе №6 ($12,68 \pm 1,34$), и минимальную манифестацию в группе № 5 ($8,36 \pm 1,31$) (рисунок 178).

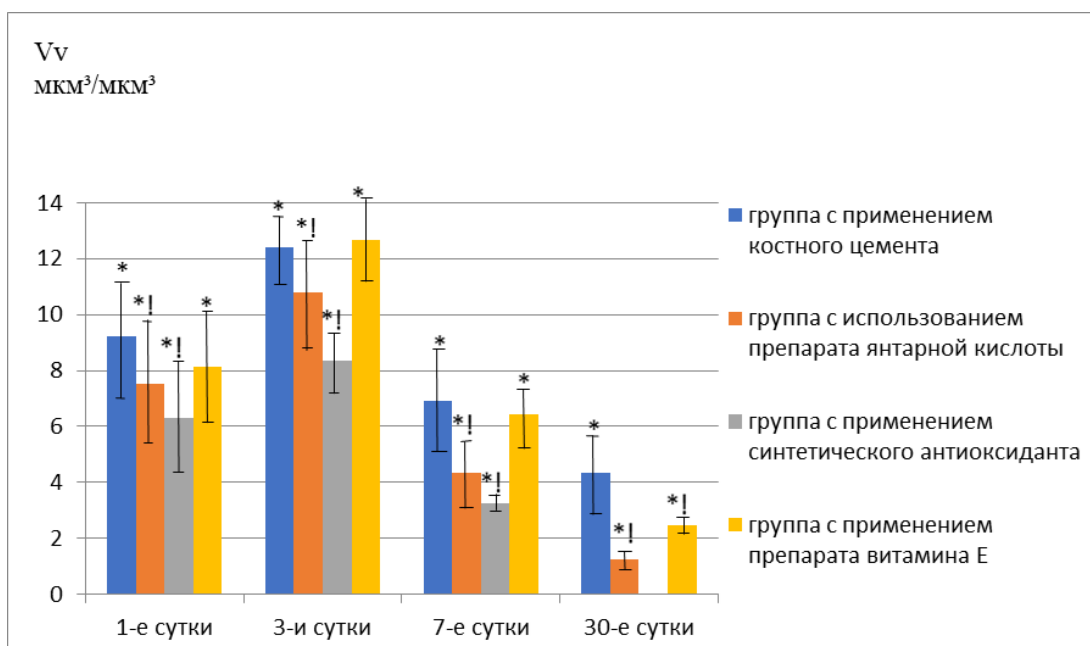


Рисунок 178 – Динамика показателя некрозов в паренхиме печени в группах экспериментальных животных с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 30)

Через неделю эксперимента в печени нарастает белковая и жировая дистрофия гепатоцитов. Некроз клеток печени на периферии дольки снижается, уменьшается токсическое повреждение. В этот период показательны значения суммы деструктивных изменений, наблюдаемых в группах исследования. Минимальные значения отмечаются в группе животных с применением синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта ($36,75 \pm 3,89$) – за счет низких показателей некроза и дистрофических изменений. Повышенное содержание дистрофически измененных гепатоцитов в группе № 4 определяет второе минимальное значение суммы альтерации в этот период ($39,6 \pm 4,5$).

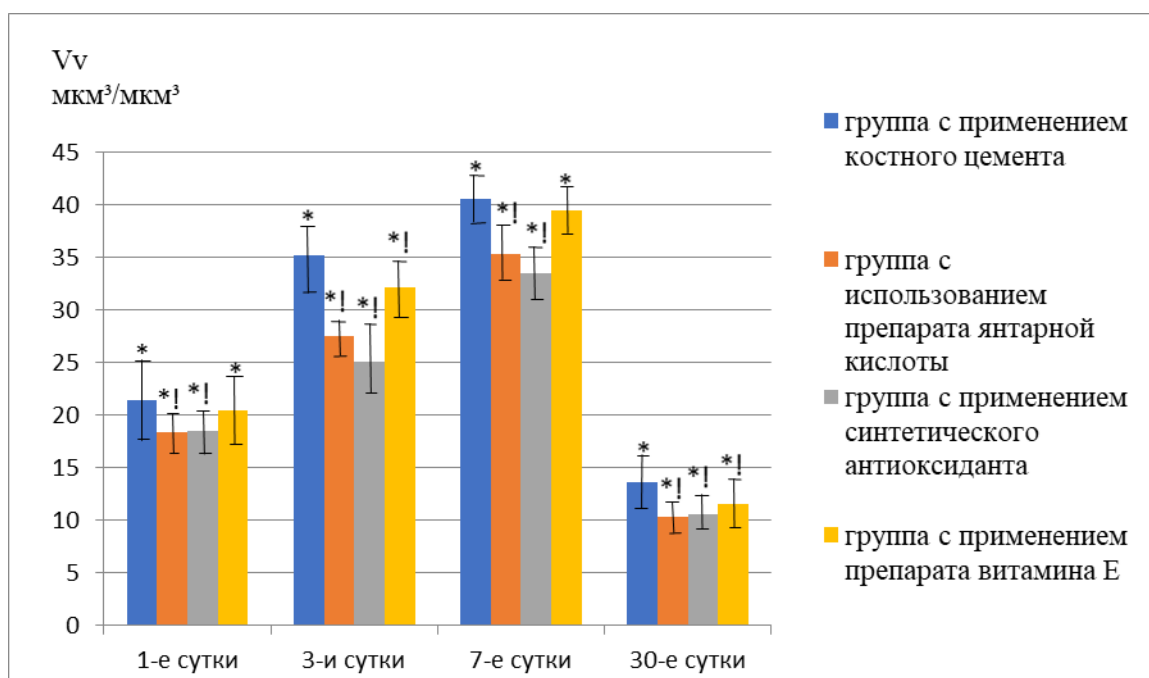


Рисунок 179 – Динамика показателя дистрофических изменений гепатоцитов у экспериментальных животных в группах с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 30)

На 30-е сутки при исследовании печени наблюдается стаз, гидропическая дистрофия. В гепатоцитах, в центре долек, слабый стаз в портальных трактах. Определяются диссеминированные мелкие очаги из лимфоцитов (рисунки 195 и 196). Минимальные значения суммы деструктивных изменений зафиксированы в группе № 5 ($10,6 \pm 2,11$), а максимальные в группе № 3 – ($17,90 \pm 4,91$) (рисунок 180). В этот период отсутствуют некротические явления у экспериментальных животных в группе 5 и зафиксированы минимальные значения дистрофии гепатоцитов в группе № 4 ($10,36 \pm 2,18$).

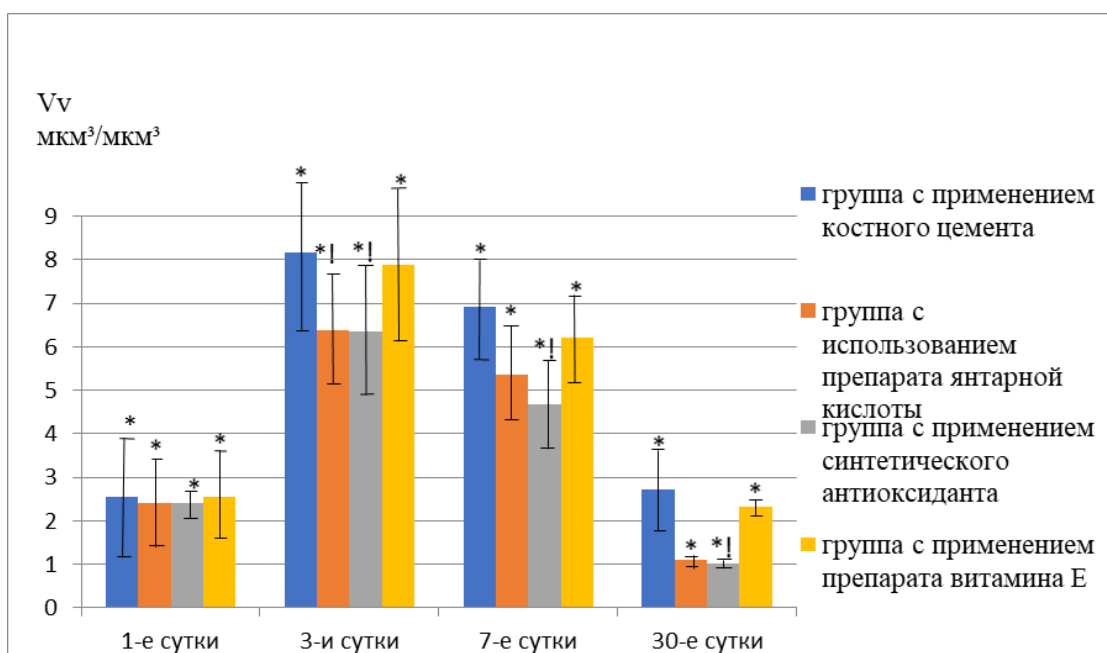


Рисунок 180 – Динамика количества двуядерных гепатоцитов у экспериментальных животных в группах с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 30)

Результаты морфометрического исследования структурных изменений в печени крыс в ходе эксперимента в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов представлены в таблице 32 приложения В.

В первые сутки наблюдения показатели иммуногистохимического исследования в группах наблюдения практически не отличаются друг от друга и находятся в пределах погрешности (рисунок 176).

К третьим суткам заметно возрастает количество апоптоза в группах № 3 и № 6 – $(8,42 \pm 0,42)$ и $(7,78 \pm 0,61)$ соответственно (рисунки 182, 184, 185 и 191).

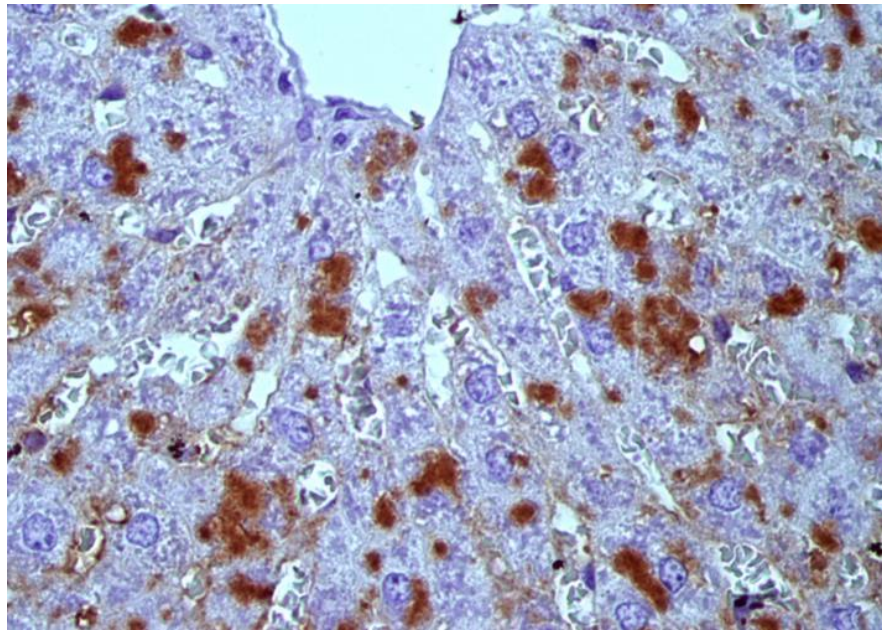


Рисунок 181 – Выраженная пролиферативная активность гепатоцитов на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением янтарной кислоты.

Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 400$

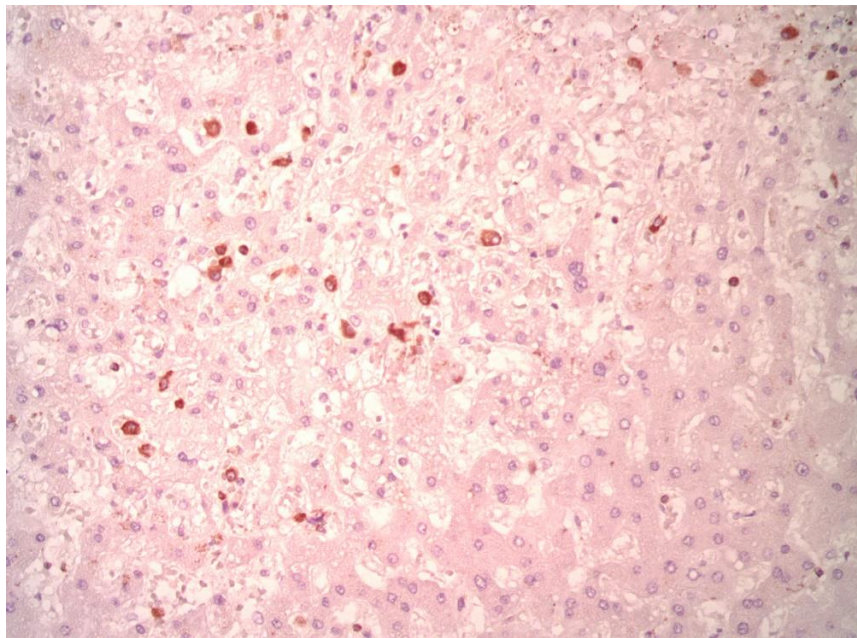


Рисунок 182 – Диссеминированный апоптоз в дольке печени на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, с применением препарата витамина Е.

Иммуногистохимическая реакция с антигеном p53. Увеличение $\times 400$

Группе № 5 принадлежат минимальные значения этого показателя ($4,13 \pm 0,12$), а маркер противоапоптоза bcl-2 имеет максимальные значения ($7,33 \pm 0,48$) (рисунок 193).

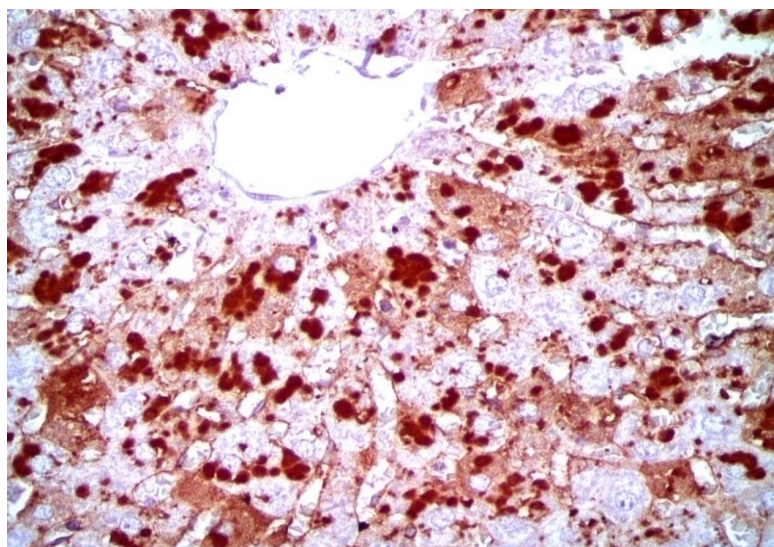


Рисунок 183 – Высокая пролиферативная активность гепатоцитов в дольке на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 400$

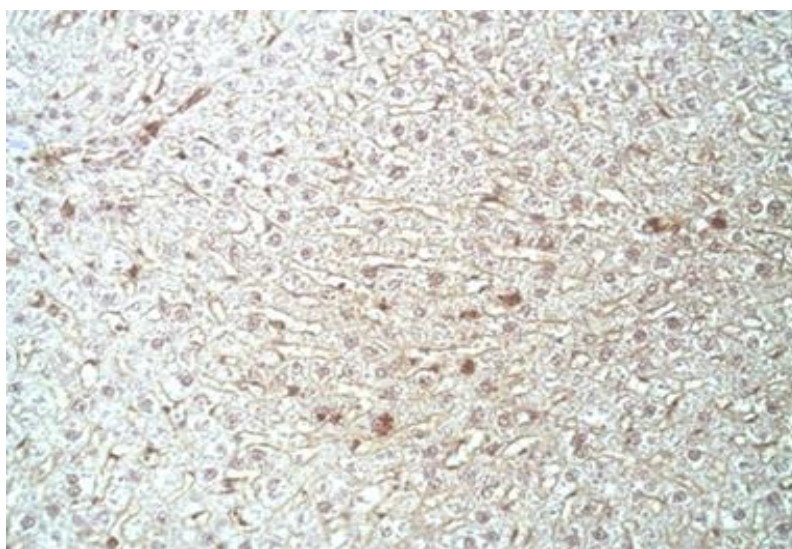


Рисунок 184 – Апоптоз в единичных гепатоцитах на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53.

Увеличение $\times 400$

Пролиферативная активность клеток выражена в группах 3 и 5 – $(5,22 \pm 0,22)$ и $(6,31 \pm 0,26)$ соответственно (рисунки 186, 181 и 183).

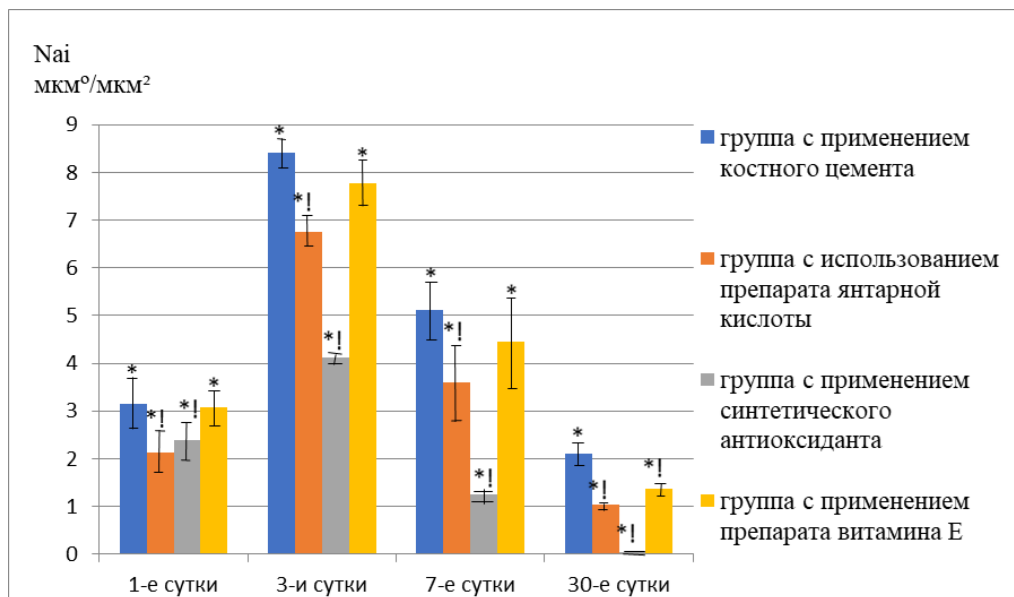


Рисунок 185 – Изменение показателя численной плотности клеток с маркером апоптоза p53 в группах экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 31)

Через неделю апоптоз в группе № 5 практически отсутствует $(1,24 \pm 0,08)$. Остаются небольшие проявления в группе № 4 $(3,59 \pm 1,06)$. В тоже время остается высокая пролиферативная активность в группе № 5 $(7,88 \pm 0,42)$ и низкая в группе № 3 $(2,15 \pm 0,35)$. Маркер противоапоптоза имеет минимальные значения в группе № 3 $(1,18 \pm 0,16)$.

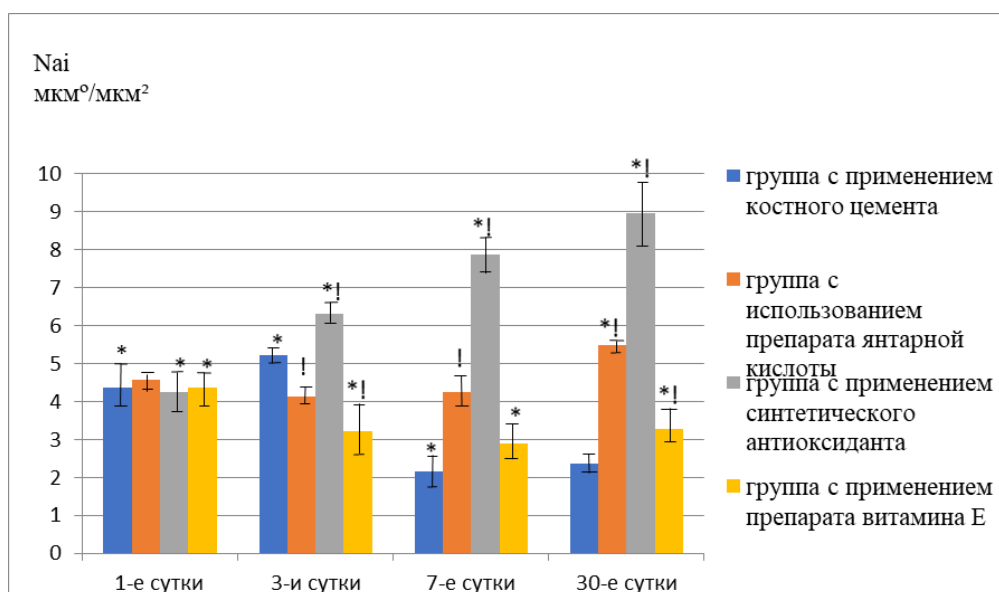


Рисунок 186 – Динамика количества гепатоцитов с экспрессией к Ki-67 у экспериментальных животных в группах с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 31)

К концу эксперимента апоптоза в препаратах группы № 5 и № 4 практически не выявлено (рисунок 197). Остается высокая пролиферативная активность клеток в группах № 5 и № 4 – $(8,97 \pm 0,86)$ и $(5,48 \pm 0,26)$ (рисунки 186, 190, 192 и 194). Также в группе № 5 остается высоким маркер противоапоптоза $(5,27 \pm 0,1)$ (рисунки 187 и 193). Численная плотность Nai гепатоцитов с экспрессией маркеров апоптоза (p53), противоапоптоза (bcl-2) и клеточной пролиферации (Ki-67) у экспериментальных животных в условиях введения костного цемента и при использовании препаратов антиоксидантов и антигипоксантов отражена в таблице 33 приложения В.

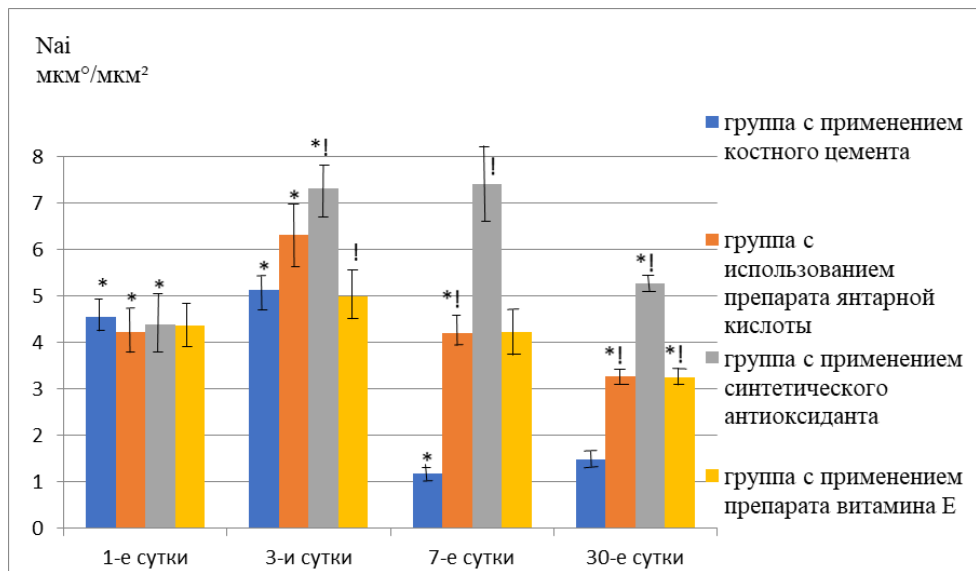


Рисунок 187 – Динамика показателя численной плотности клеток с маркером противоапоптоза bcl-2 у экспериментальных животных в группах с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 31)

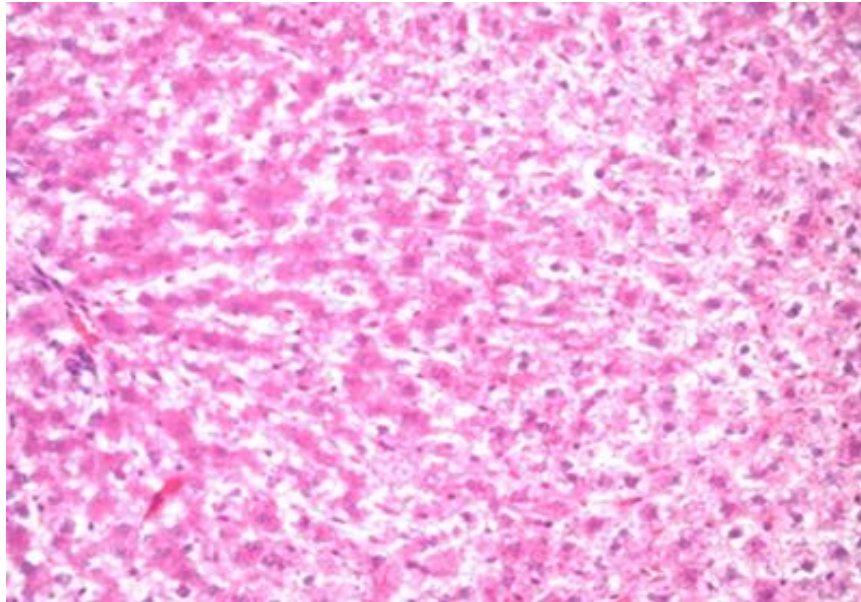


Рисунок 188 – Отек и гидропическая дистрофия на 1-е сутки в группе экспериментальных животных с применением витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

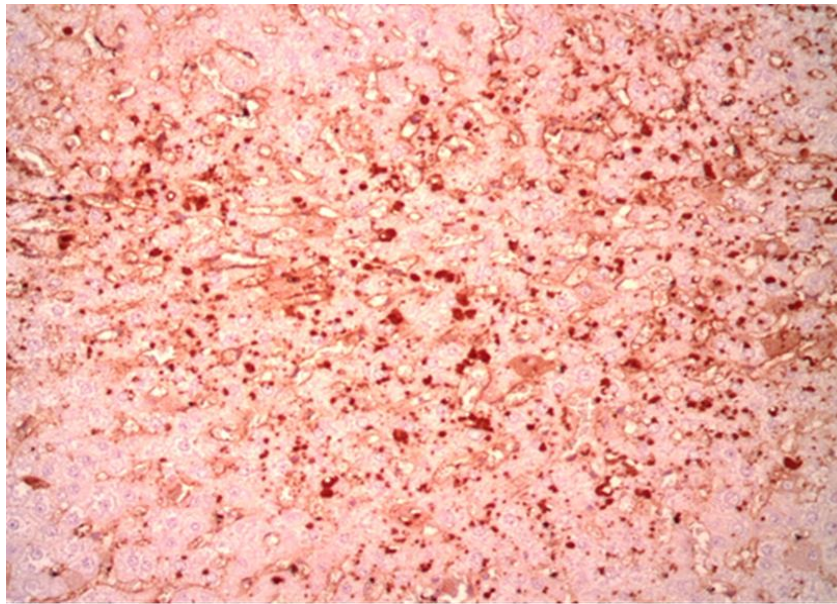


Рисунок 189 – Высокая пролиферативная активность гепатоцитов в дольке на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением янтарной кислоты.

Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 100$

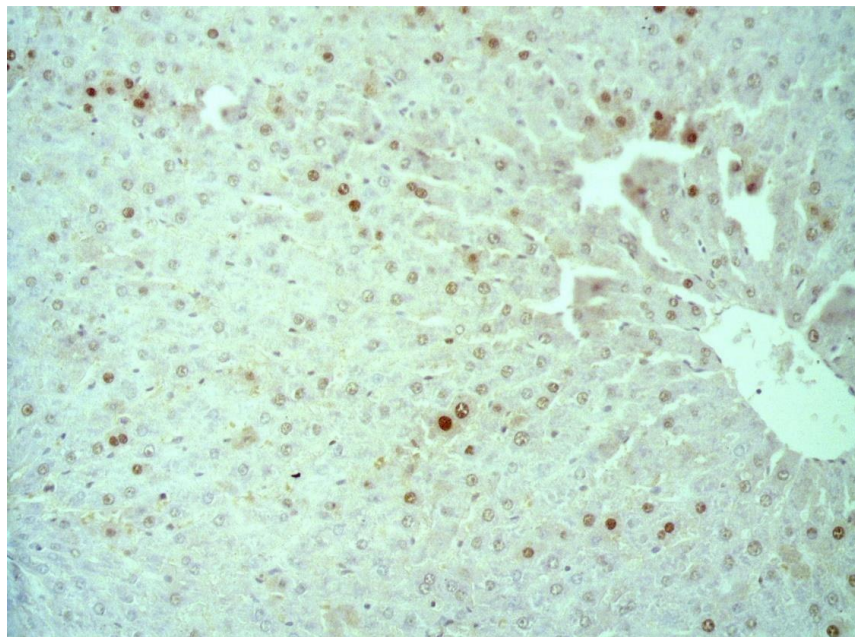


Рисунок 190 – Высокая пролиферативная активность гепатоцитов в дольке на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического

антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67, докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 200$

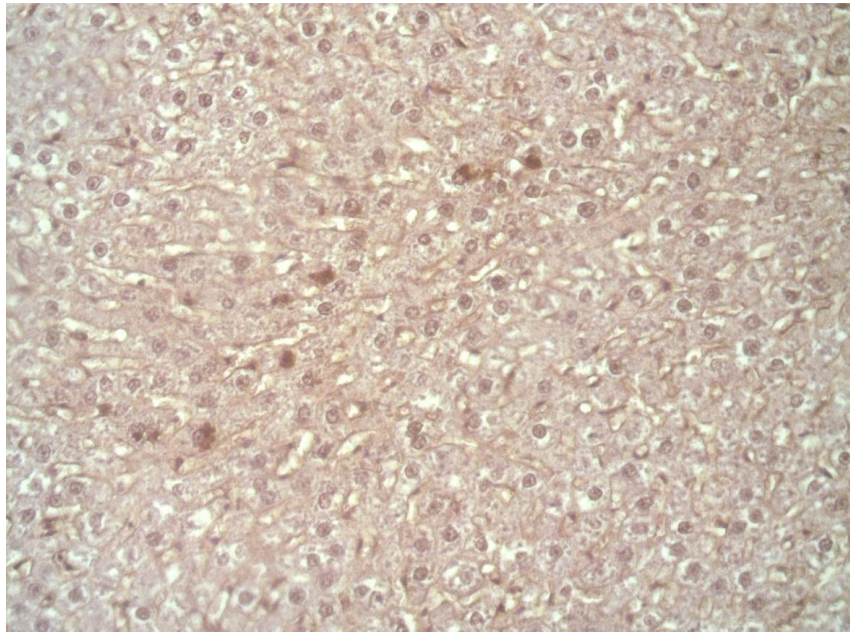


Рисунок 191 – Апоптоз в единичных гепатоцитах на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 400$

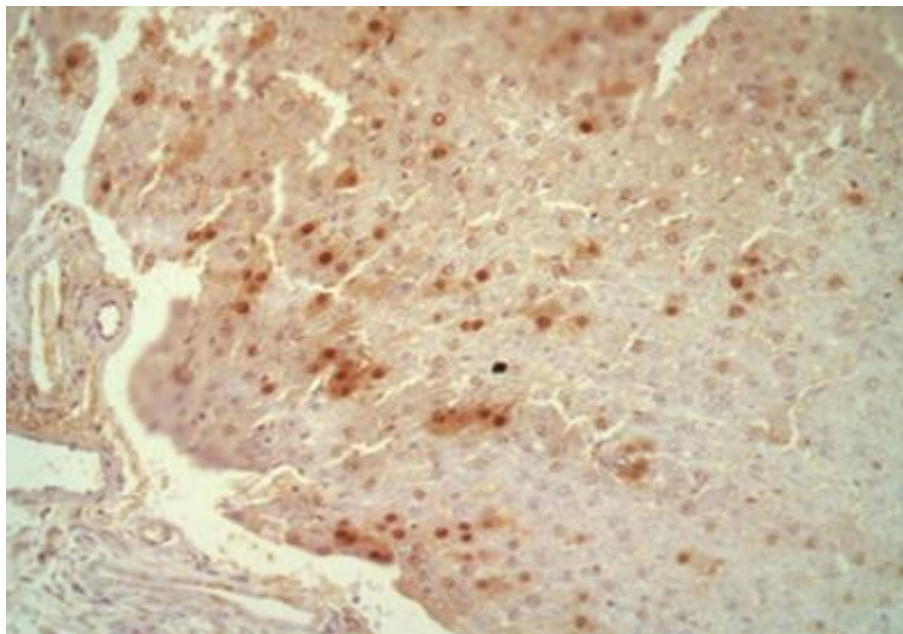


Рисунок 192 – Проллиферативная активность гепатоцитов на периферии печеночной дольки на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 200$

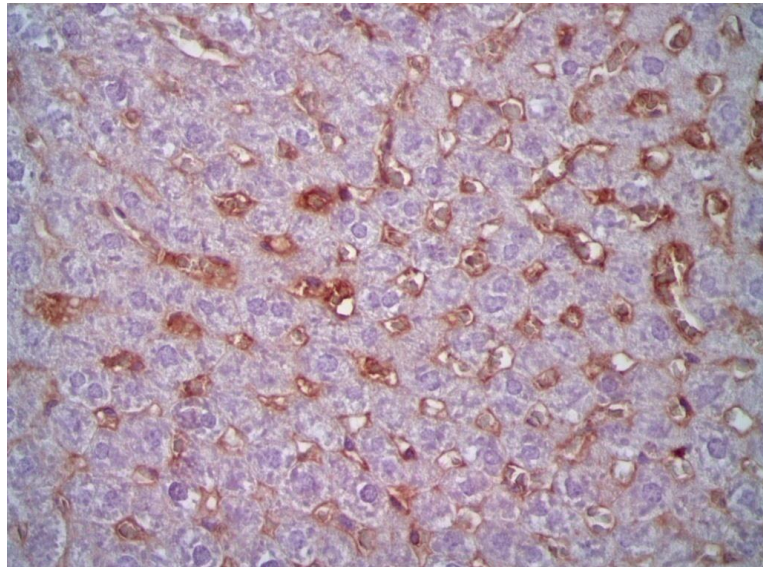


Рисунок 193 – Окрашивание мембран и цитоплазмы гепатоцитов в дольке печени на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом bcl-2. Докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 400$

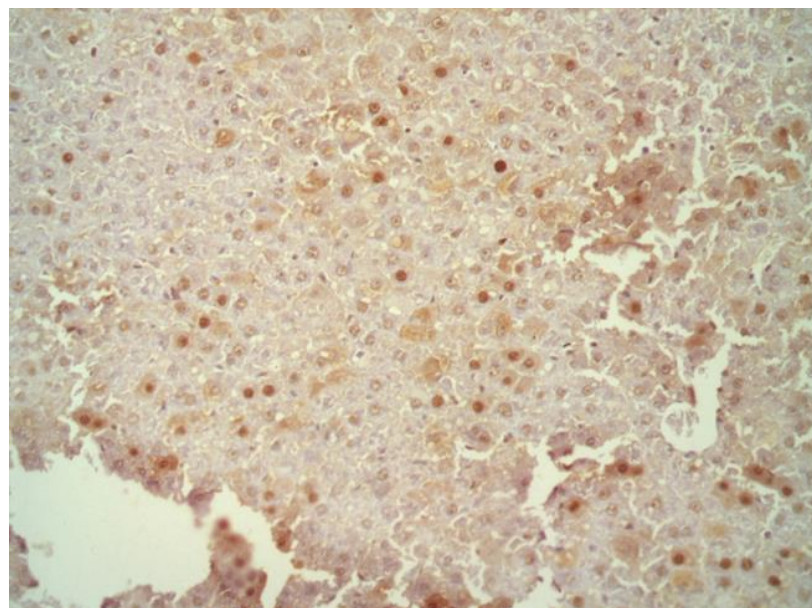


Рисунок 194 – Выраженная диссеминированная пролиферативная активность гепатоцитов в дольке на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением янтарной кислоты. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 200$

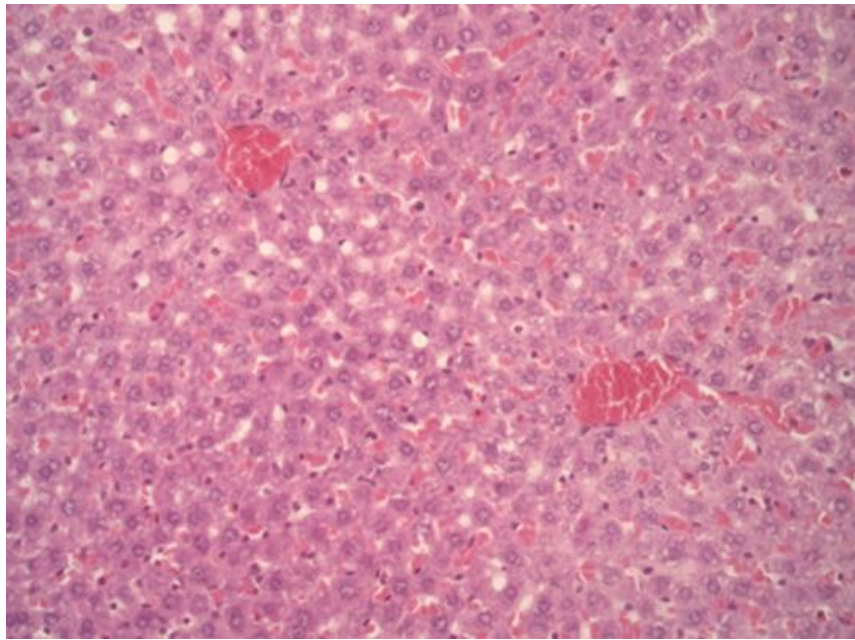


Рисунок 195 – Стаз в центре долек, мелкокапельная вакуолярная дистрофия на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта. Окраска гематоксилином-эозином.

Увеличение $\times 200$

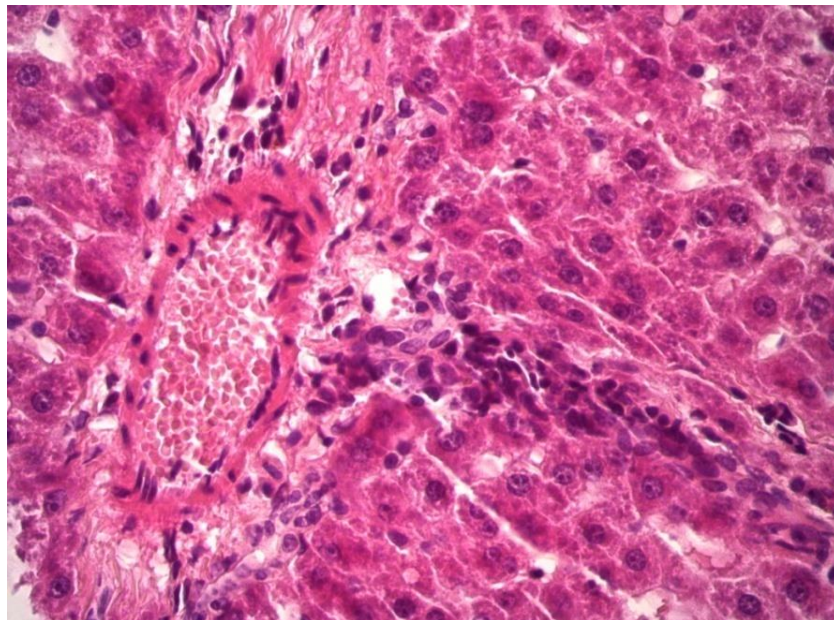


Рисунок 196 – Единичный, слабо выраженный лимфоидно-макрофагальный инфильтрат на периферии дольки печени на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением препарата янтарной кислоты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

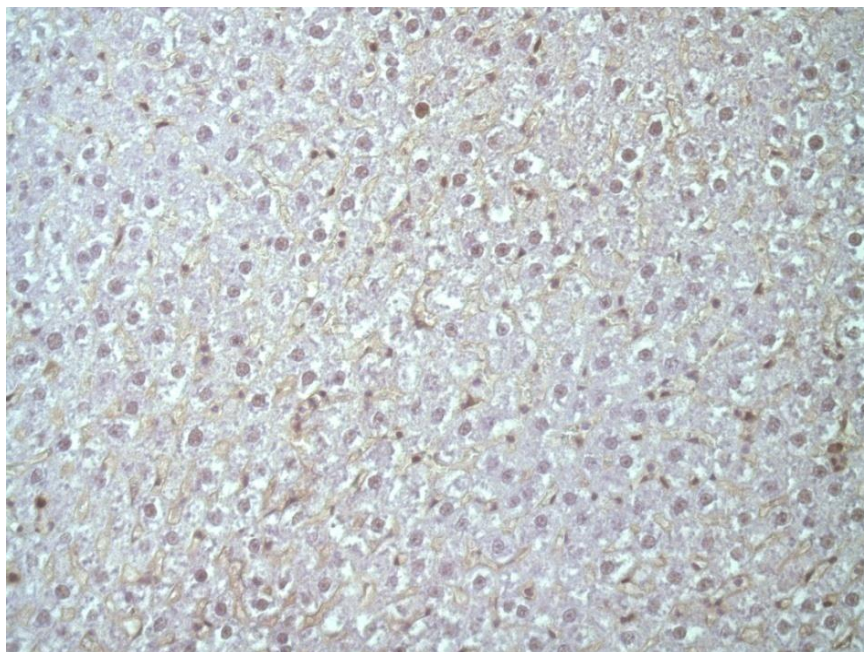


Рисунок 197 – Апоптоз в единичных гепатоцитах на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта.

Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 200$

Изменения в почках

В 1-е сутки в исследуемых препаратах наблюдаются одинаковые структурные изменения в разной степени выраженности: стаз в капиллярах клубочков, диапедезные кровоизлияния в строме, белковая дистрофия и некроз эндотелиоцитов клубочков кортикальной зоны (рисунок 201).

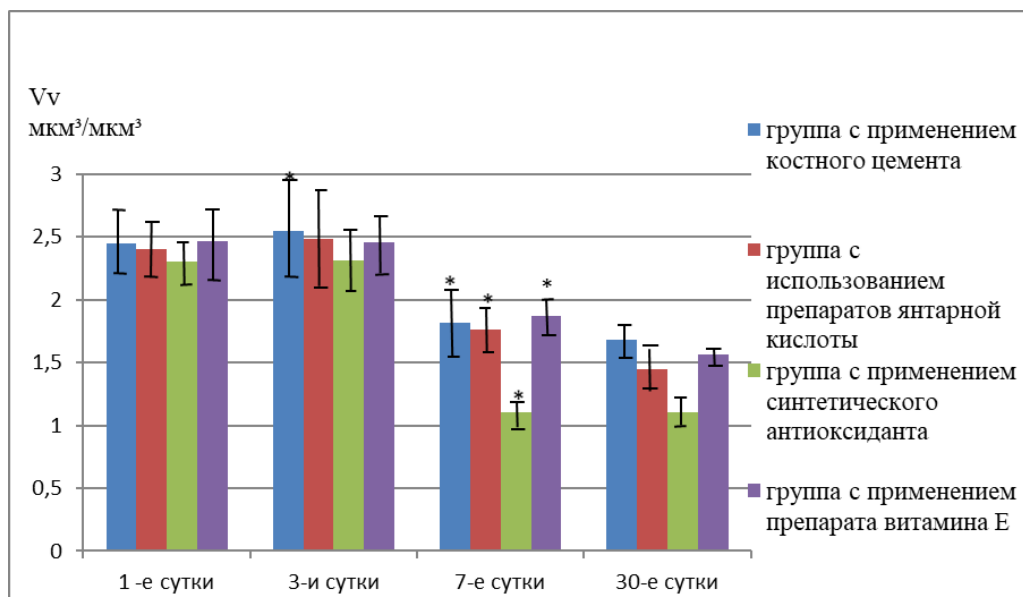


Рисунок 198 – Динамика дистрофических изменений в эндотелии почечных клубочков в группах экспериментальных животных с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 32)

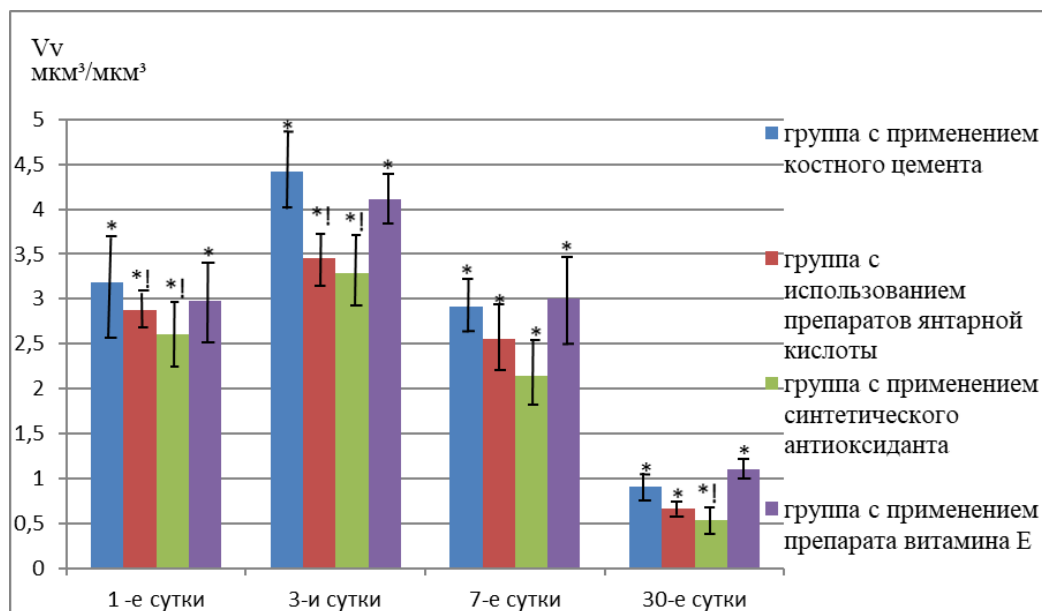


Рисунок 199 – Динамика показателя некрозов эндотелия почечных клубочков в группах экспериментальных животных с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 32)

Наиболее выраженные дистрофические изменения отмечены в группе № 6 ($2,47 \pm 0,48$), а минимальные в группе № 5 ($2,33 \pm 0,37$) (рисунок 198). Количество некротических явлений в клубочках наиболее ярко проявляется в группе № 3 ($3,18 \pm 0,22$), а минимальное количество отмечается в группе № 5 ($2,64 \pm 0,27$) (рисунок 199).

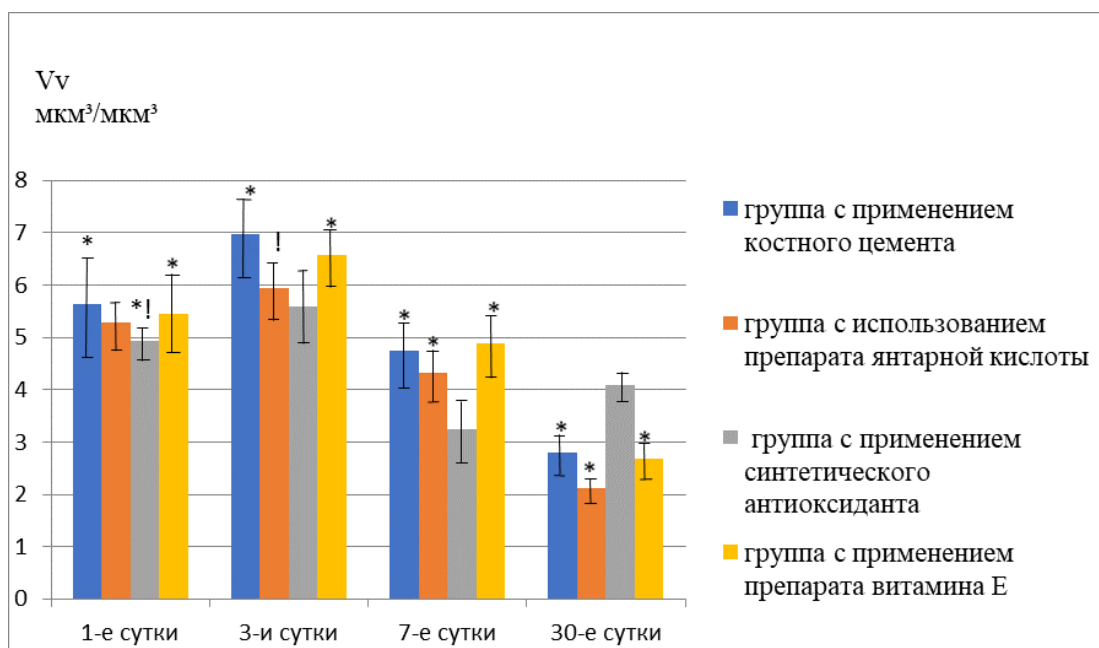


Рисунок 200 – Динамика суммы деструктивных изменений в клубочках почек в группах экспериментальных животных с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 32)

Воспалительная инфильтрация в первые сутки наблюдения слабо выражена во всех исследуемых группах. Явления апоптоза наиболее выражены у животных из группы № 3 – в эпителии канальцев ($3,92 \pm 0,41$) и эндотелии клубочков ($5,58 \pm 1,17$) (рисунок 203). Минимальные показатели апоптоза клеток в этот период наблюдения зафиксированы в группе № 5: в эпителии канальцев ($2,13 \pm 0,16$) и эндотелии клубочков ($4,5 \pm 1,53$) (рисунок 202).

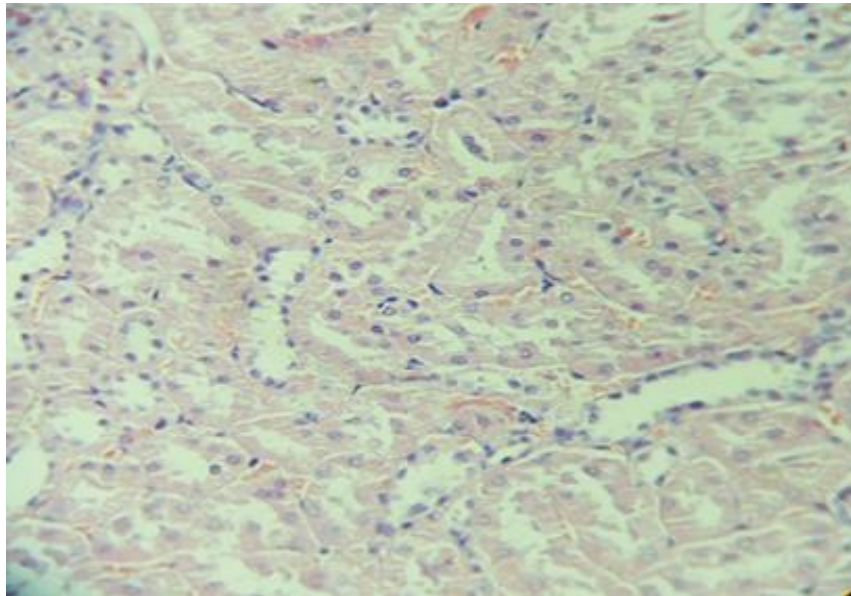


Рисунок 201 – Стаз в сосудах, дистрофия и некроз эпителия канальцев на 1-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического серосодержащего фенольного антиоксиданта. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$

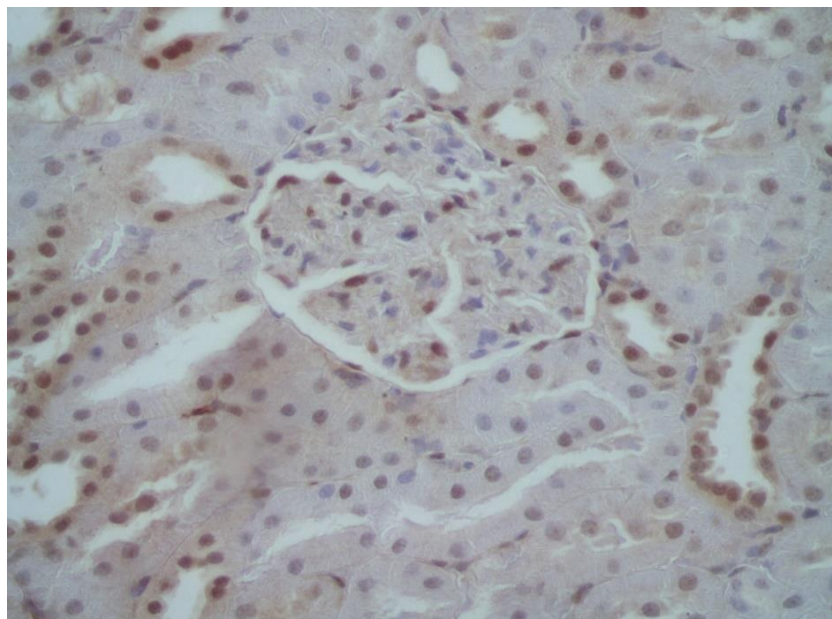


Рисунок 202 – Мозаичная слабая пролиферативная активность в клубочке и канальцах почки на 1-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 200$

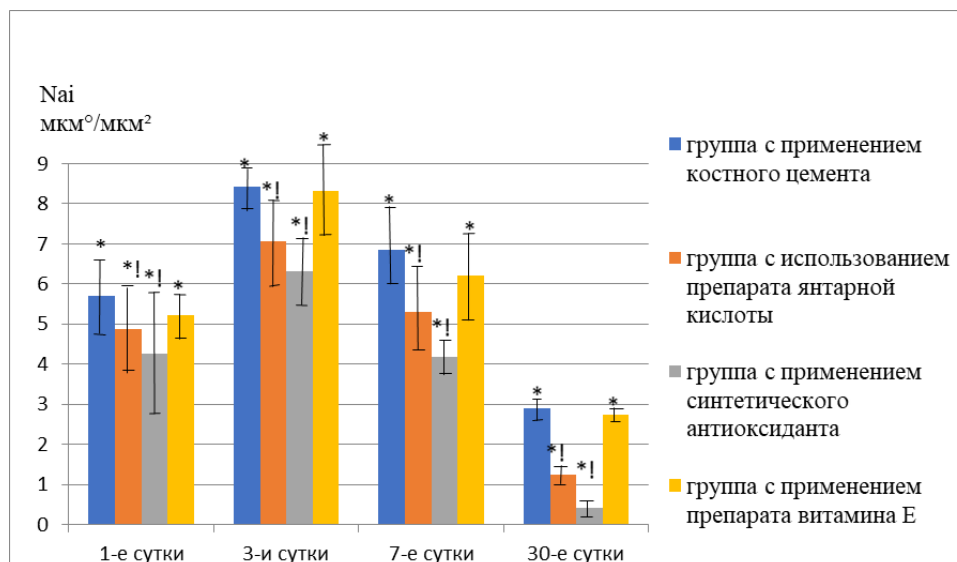


Рисунок 203 – Динамика численной плотности клеток с маркером апоптоза p53 эндотелия клубочков почек экспериментальных животных в группах с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 33)

Пролиферативная активность клеток в первые сутки низкая во всех группах.

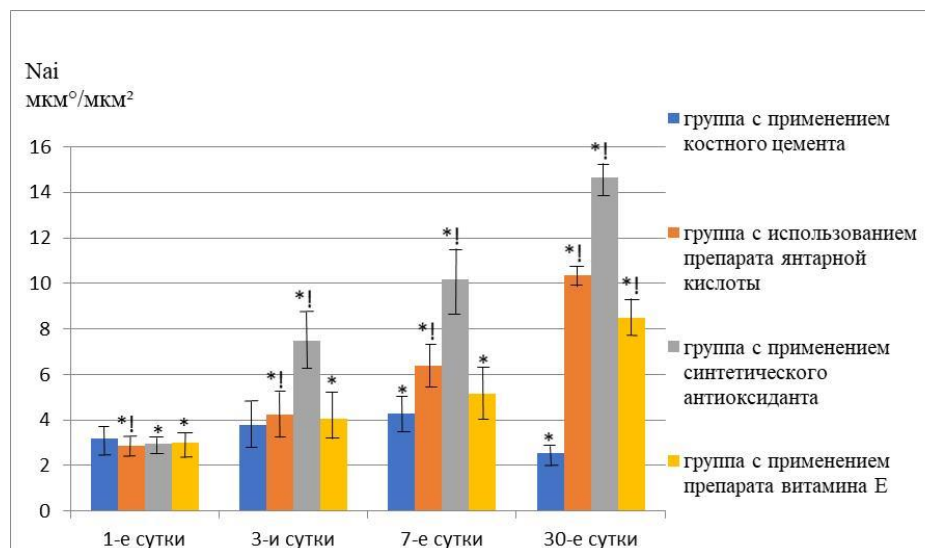


Рисунок 204 – Динамика численной плотности клеток с маркером антигена пролиферации клеток Ki-67 в эндотелии клубочков почек экспериментальных животных в группах с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 33)

Через 3-е суток в почках исследуемых животных определяются фибриновые тромбы в капиллярах клубочков, слабая белковая гидropическая дистрофия эпителия почечных канальцев (рисунок 206): наибольшее значение ($4,11 \pm 0,91$) – группа № 3, а наименьшее – ($2,78 \pm 0,36$) – в группе № 5.

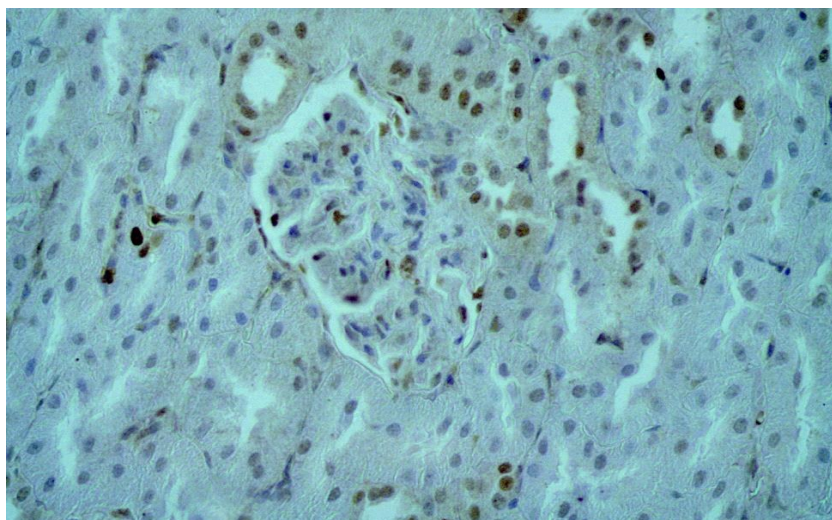


Рисунок 205 – Проллиферативная активность в канальцах почки на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением янтарной кислоты.

Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67, докрасивание гематоксилином. Увеличение $\times 200$

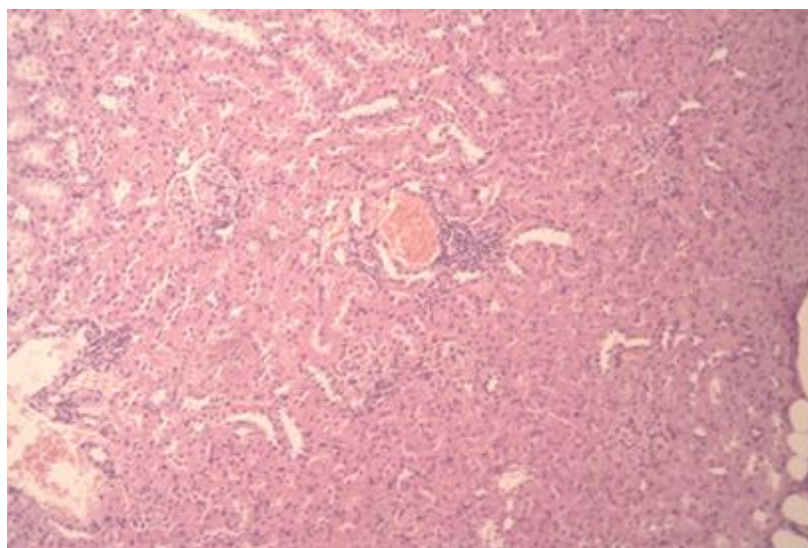


Рисунок 206 – Тромбоз сосудов стромы с периваскулярными инфильтратами на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением витамина Е.

Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$

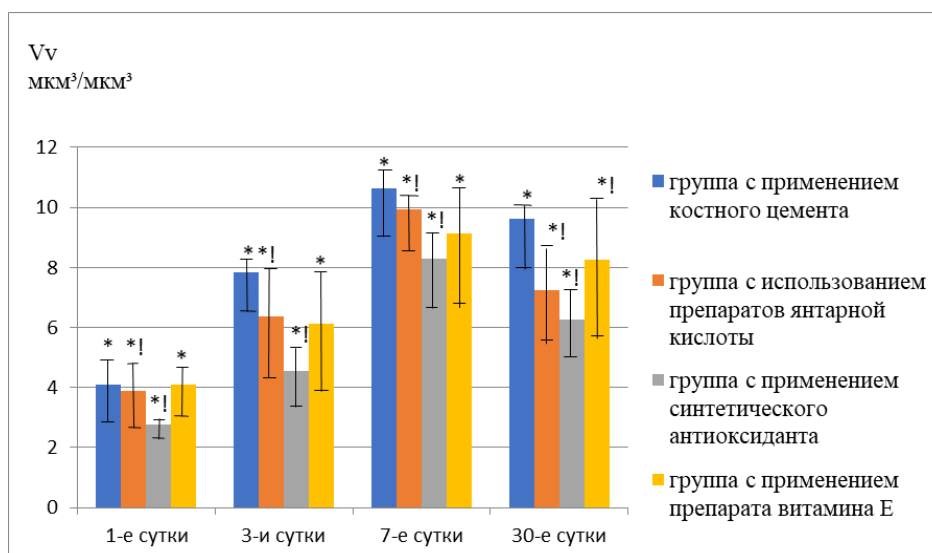


Рисунок 207 – Динамика дистрофических изменений в проксимальных канальцах почек в группах экспериментальных животных с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 32)

Увеличивается количество нефроцитов в состоянии некроза максимальные значения в группе № 3 ($4,42 \pm 1,15$), а минимум приходится на группу № 5 ($3,29 \pm 1,11$) (рисунок 208).

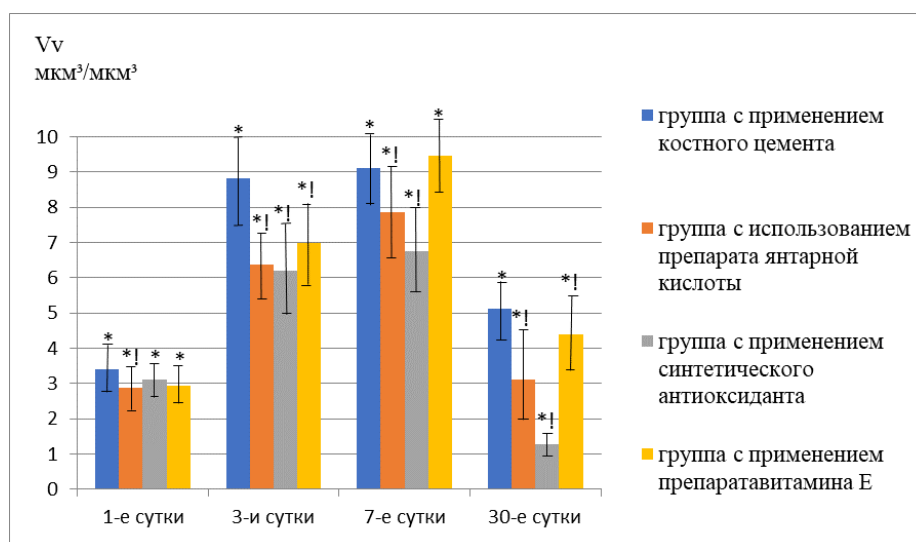


Рисунок 208 – Изменения показателей некроза эпителия проксимальных канальцев почек в группах экспериментальных животных с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 32)

Определяется периваскулярная лимфоидная инфильтрация с наибольшими проявлениями в группе № 3 ($1,07 \pm 0,18$) и минимальными в группе № 5 ($0,46 \pm 0,08$) (рисунок 209).

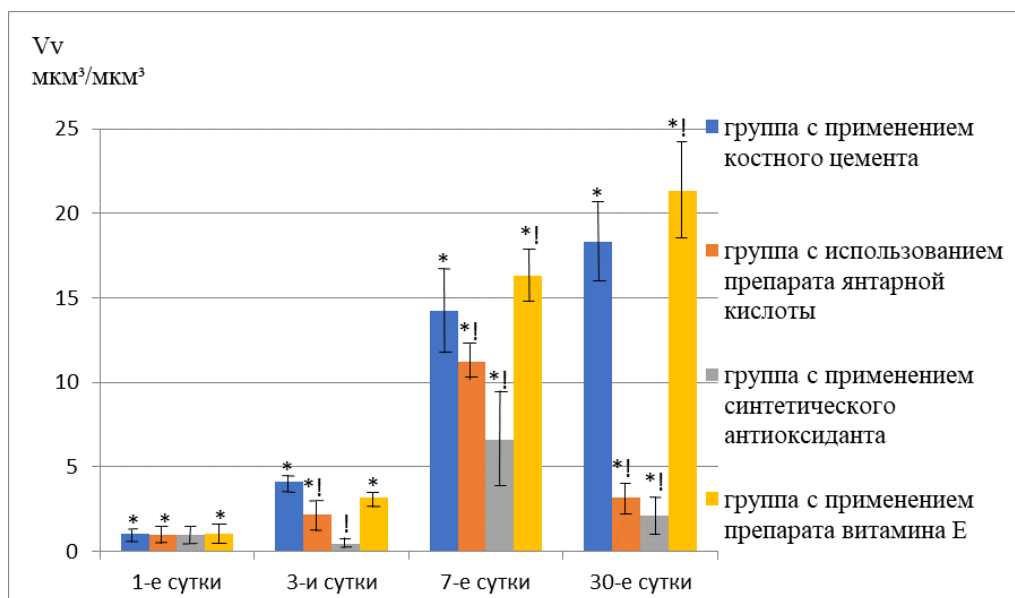


Рисунок 209 – Динамика воспалительной инфильтрации в почках экспериментальных животных в группах с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 32)

Нарастает количество апоптоза клеток во всех исследуемых группах. Отмечается повышенная пролиферативная активность клеток у животных, с использованием синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта ($7,46 \pm 0,96$) в эндотелии клубочков и ($8,98 \pm 1,27$) в эпителии канальцев (рисунок 205).

Через неделю исследования показали, что в группах № 3 и № 6: резко сужен просвет проксимальных канальцев, определяется венозный застой, диапедезные кровоизлияния в мозговом слое, стаз в отдельных клубочках. Показатели дистрофии эпителия коры (гидропическая дистрофия эпителия проксимальных и дистальных канальцев) сопоставимы в группах № 3, № 4 и № 6 и не превышают максимального значения ($1,87 \pm 0,06$) в группе № 6 (рисунок 207). Альтерация нефроцитов имеет максимальные значения ($3,01 \pm 0,78$) также в шестой группе. Напротив, в группе № 5

явления дистрофии и некроза имеют минимальные показатели ($1,13 \pm 0,34$) и ($2,14 \pm 0,35$) соответственно (рисунок 211).

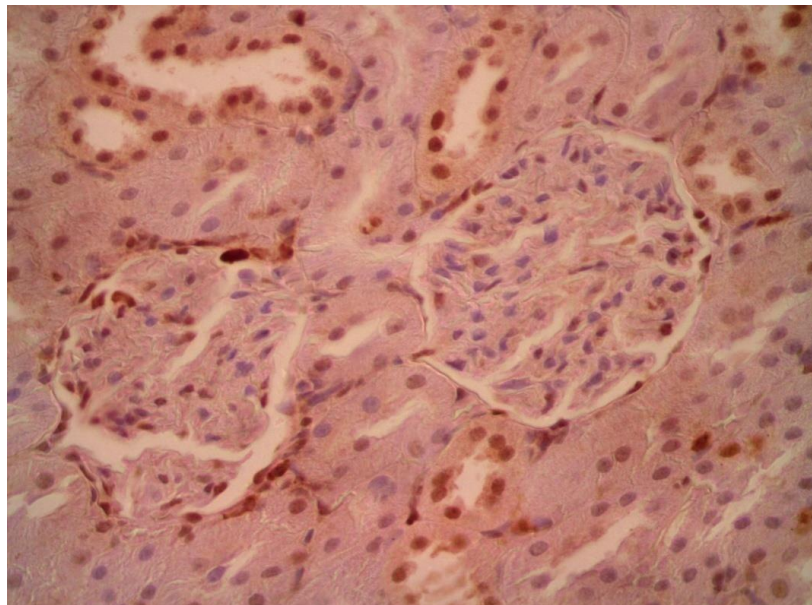


Рисунок 210 – Выраженная пролиферативная активность в нефрогенном эпителии на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическое исследование с антителом Ki-67. Увеличение $\times 400$

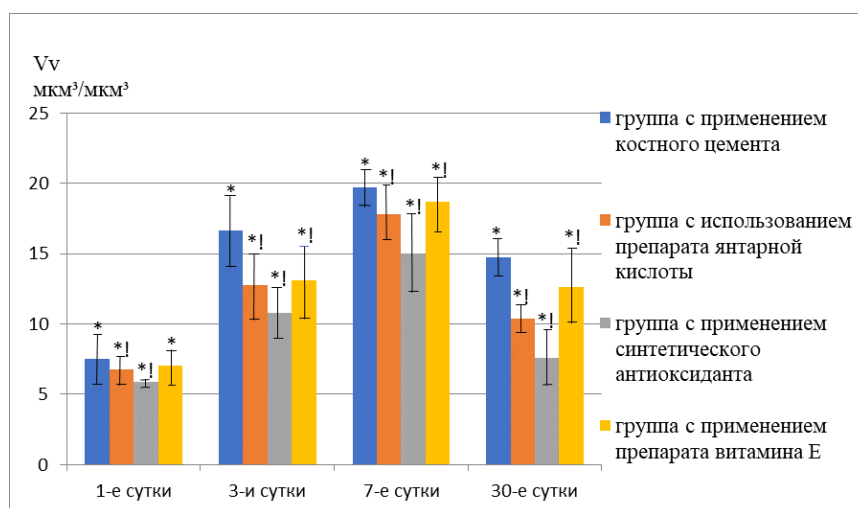


Рисунок 211 – Динамика суммы деструктивных изменений в проксимальных канальцах почек в группах экспериментальных животных с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (Приложение В, таблица 32)

Численная плотность пролиферативной активности в максимальных значениях зафиксирована в группе № 5: ($12,26 \pm 1,33$) для эпителия канальцев и для эндотелия клубочков ($10,18 \pm 2,21$) (рисунки 210 и 212).

На 30-е сутки во всех группах наблюдения отмечается снижение процента поврежденных клеток (максимальное количество ($1,14 \pm 0,21$) в группе № 6 и минимальное – ($0,53 \pm 0,08$) в группе № 5), однако количество дистрофических изменений имеет еще достаточно высокие показатели во всех группах (максимальное значение в группе № 3 ($1,68 \pm 0,26$), минимальные ($1,12 \pm 0,11$) – в группе № 5) (рисунки 214, 215 и 217). Численная плотность апоптоза клеток имеет максимальные значения в группе № 3: ($2,89 \pm 0,15$) – в эндотелии клубочков и ($5,22 \pm 1,11$) – в эпителии канальцев.

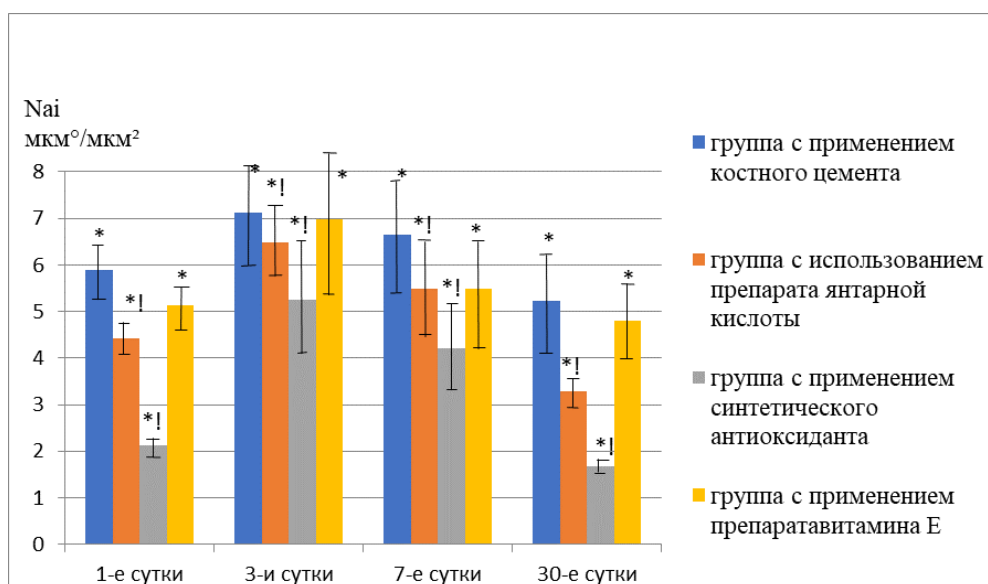


Рисунок 212 – Динамика численной плотности клеток с маркером апоптоза p53 канальцев почек экспериментальных животных в группах с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (Приложение В, таблица 33)

Пролиферативная активность наиболее выражена в группе № 5: ($16,47 \pm 2,13$) для эпителия канальцев и ($14,64 \pm 2,57$) для эндотелия клубочков. Сохраняются воспалительные явления в группе № 6 – ($21,36 \pm 3,44$).

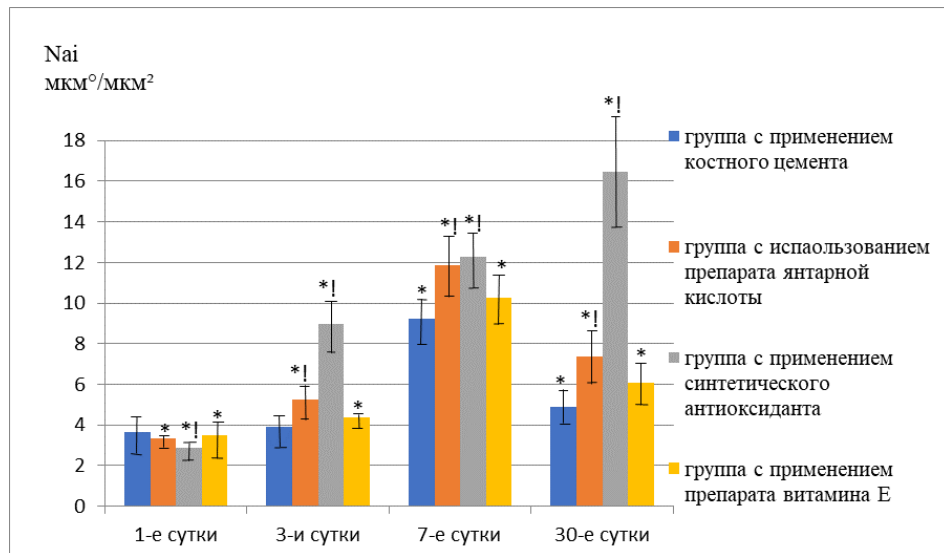


Рисунок 213 – Динамика показателя численной плотности клеток с маркером пролиферации Ki-67 в проксимальных канальцах почек в группах экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 33)

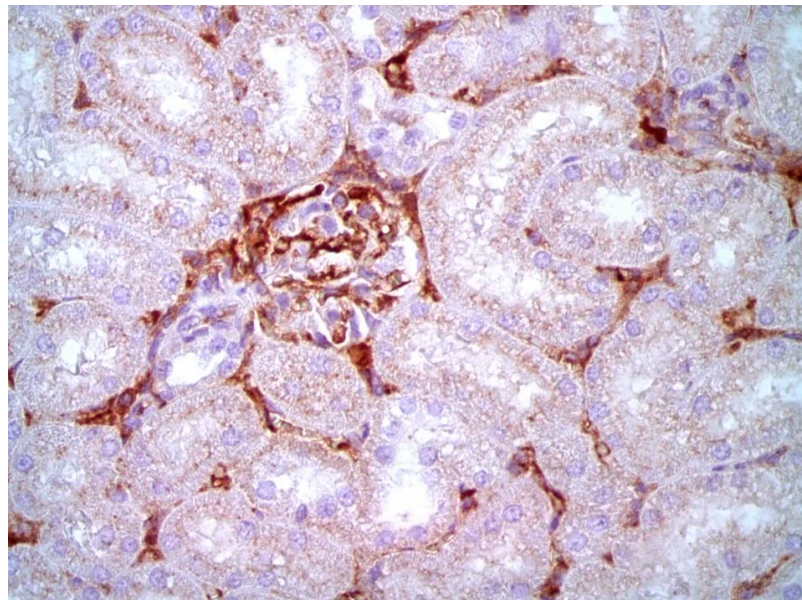


Рисунок 214 – Слабое окрашивание эпителия канальцев на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата витамина Е. Иммуногистохимическая реакция с антителом bcl-2. Увеличение $\times 400$

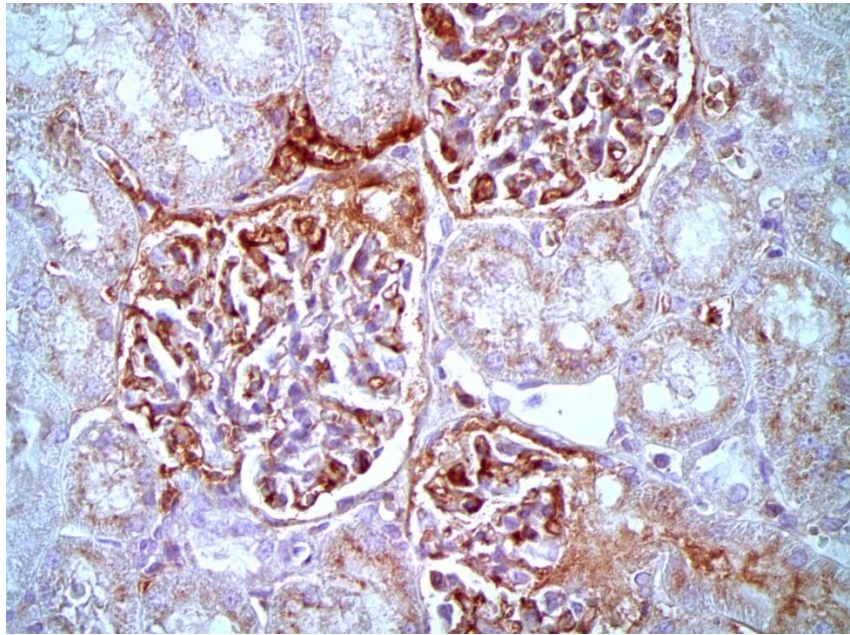


Рисунок 215 – Умеренно выраженный противоапоптоз в клубочках и канальцах почки на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата янтарной кислоты. Иммуногистохимическая реакция с антителом bcl-2.

Увеличение $\times 400$

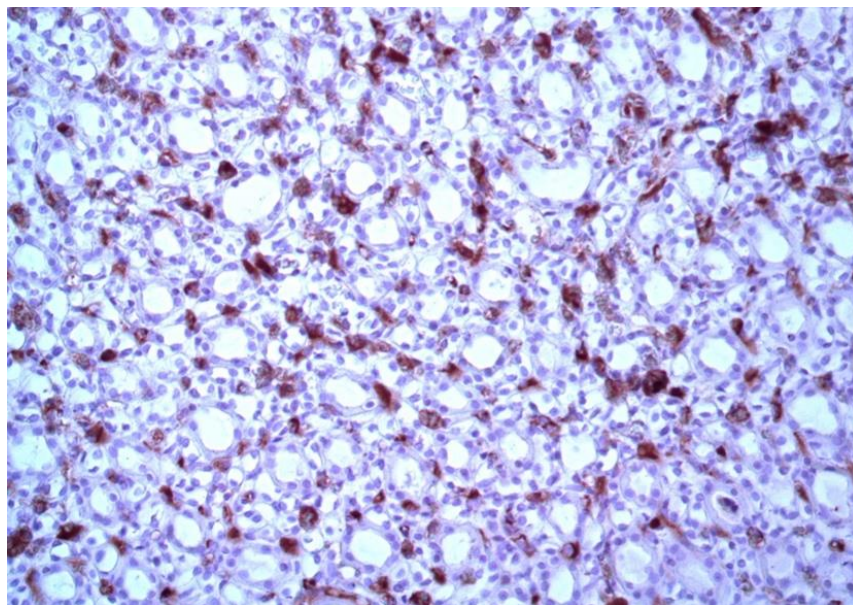


Рисунок 216 – Выраженный противоапоптоз в капиллярах мозгового слоя почки на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением янтарной кислоты. Иммуногистохимическая реакция с антителом bcl-2. Докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 200$

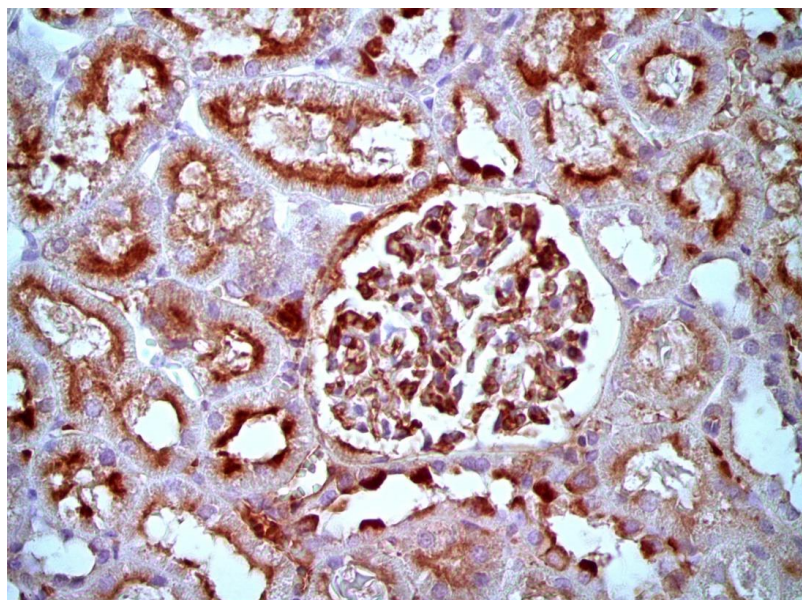


Рисунок 217 – Выраженный противоапоптоз в клубочках и канальцах на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом bcl-2. Увеличение $\times 400$

Результаты морфометрического исследования структурных изменений и показатели численной плотности клеток с экспрессией маркеров апоптоза и клеточной пролиферации в эндотелии клубочков и эпителии канальцев в почке экспериментальных животных в группах при имплантации костного цемента и в условиях применения препаратов антигипоксантов и антиоксидантов отражены в таблицах 32 и 33 приложения В.

3.10 Динамика изменений лабораторных показателей крови при имплантации костного цемента в эксперименте

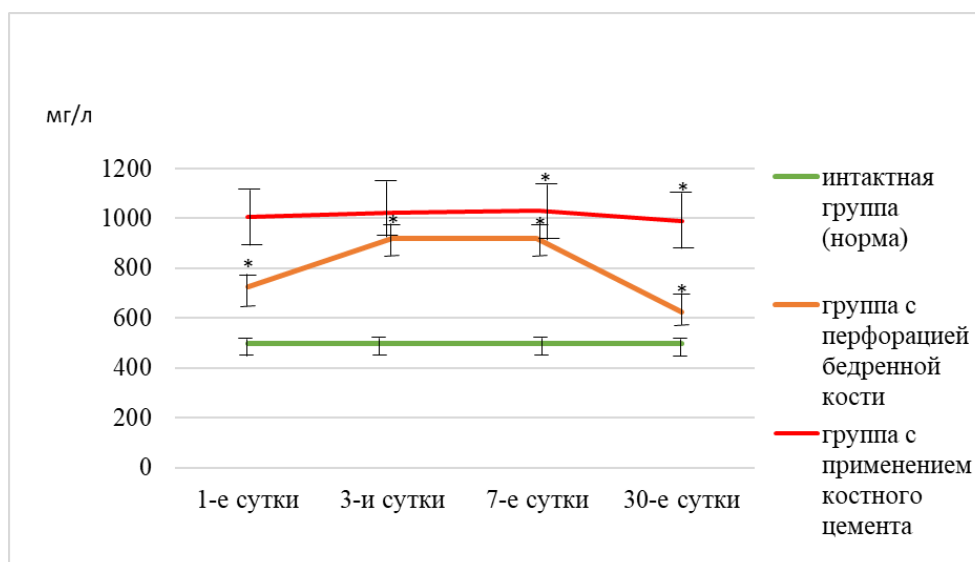
Оперативное вмешательство является мощным стрессом для организма пациента [38, 73, 133]. Конечно, на это воздействие сразу будет реагировать система гомеостаза, антиоксидантная защита и иммунная система. Отображение

этих изменений мы наблюдаем при изучении динамики лабораторных показателей крови [10, 42, 43, 48, 49, 107].

Учитывая, что происходит комбинированное воздействие на организм человека при цементном протезировании, решено проанализировать острофазовые показатели крови, особое внимание уделено белкам крови, продуцируемых печенью. Они наиболее быстро реагируют на стрессорные изменения и также быстро возвращаются к исходным показателям при нормализации состояния [43].

Наиболее быстрый и точный показатель крови, который может сигнализировать о начале воспалительных процессов, разрушении костной ткани в организме – это СРБ, или исследование на С-реактивный белок (норма < 5 мг/л). Уровень белка в анализе крови напрямую зависит от степени запущенности заболевания. Наиболее высокая концентрация белка говорит о том, что в организме есть инфекция бактериального или паразитарного происхождения, или же об опухоли, травме, некротическом процессе. Наблюдать резкий скачок уровня С-реактивного белка можно при травме тканей, когда через 6 часов после получения повреждения его уровень повышается, а через 12 часов возрастает в несколько раз.

Так, в группе № 1 уровень СРБ, как и другие исследуемые показатели в этой группе, остается постоянным на протяжении всего эксперимента. Поэтому рассматривать далее будем только группы № 2, № 3, № 4, № 5 и № 6. В этих группах уровень СРБ возрастал на следующие сутки в 7–11 раз. Наибольшие проявления имеют показатели группы № 3 (1 005,4). С первых по третьи сутки наблюдается плато уровня СРБ на максимальных показателях, лишь в группе № 3 (введение костного цемента) продолжается плавное возрастание показателя (рисунок 218).



Примечание: * – достоверные отличия показателей одной группы между периодами эксперимента при $p < 0,05$.

Рисунок 218 – Изменение показателя СРБ в крови экспериментальных животных контрольной группы, групп без применения и с использованием костного цемента (Приложение В, таблица 34)

Если проблема своевременно обнаруживается, начинается лечение, то биохимическое исследование покажет падение уровня содержания в крови С-реактивного белка уже через несколько дней. Через 7 суток отмечается четкая тенденция к снижению в группах № 4, № 5 и № 6 – показатели снижены более чем на 40 % и практически совпадают с показателями группы № 2. Через 30 суток, показатели группы № 3 остаются высокими и равны показателям контрольной группы (группа № 2) на 3-и сутки. Уровень СРБ в других группах превышает норму в 1,5 раза. Эту динамику можно объяснить результатами морфологического исследования – репарация костной и окружающих тканей в зоне операционного воздействия начинает активный процесс только к 30-м суткам, но если имеются сопутствующие факторы, препятствующие репаративной регенерации, то время восстановления значительно увеличивается. На протяжении всего периода наблюдения уровень СРБ остается высоким.

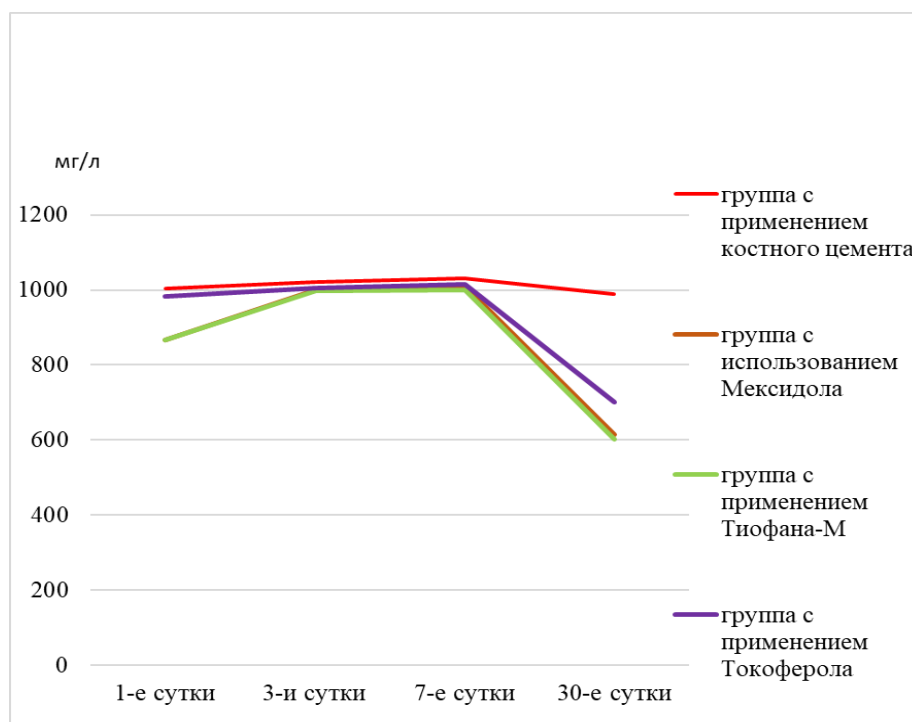


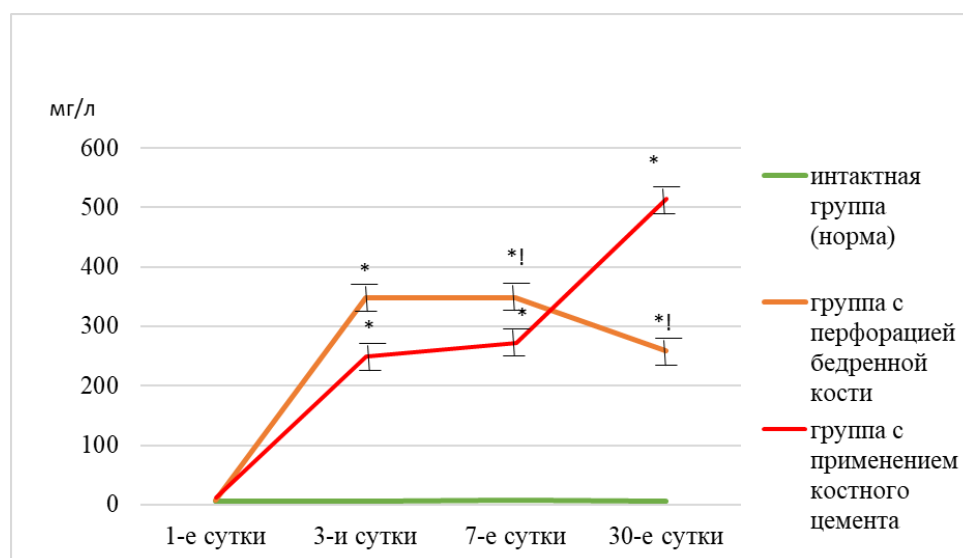
Рисунок 219 – Изменение показателя СРБ в крови экспериментальных животных при использовании костного цемента и в условиях применения антиоксидантов (приложение В, таблица 34)

Мочевая кислота является одним из веществ, естественно производимых организмом. Она возникает в результате распада пуриновых молекул, содержащихся во многих продуктах, под действием фермента, который называется ксантиноксидаза. После использования пурины деградируют до мочевой кислоты и обрабатываются. Некоторые из них остаются в крови, а остаток ликвидируется почками [21, 43, 48]. Отклонения уровня мочевой кислоты в крови могут быть обусловлены относительно безобидными факторами, и даже суточными колебаниями (по вечерам ее концентрация возрастает). Это отображено на графике динамики группы № 1 (рисунок 220).

Основные функции мочевой кислоты:

- 1) активирует и усиливает действие норадреналина и адреналина – это стимулирует работу головного мозга и нервной системы в целом;
- 2) является антиоксидантом – защищает организм от свободных радикалов и препятствует раковому перерождению клеток.

Уровень мочевой кислоты, определяемый по биохимическому анализу крови, говорит о состоянии здоровья [21, 43]. Сдвиги содержания данного продукта обмена в крови как в сторону повышения, так и в сторону понижения, зависят от двух процессов: образования кислоты в печени и времени выведения ее почками, которые могут изменяться вследствие различных патологий. Мочевая кислота является антиоксидантом, поэтому, в стрессовых реакциях ее повышенное количество должно оказывать благоприятное воздействие. Однако имеются данные, что длительное содержание повышенной концентрации мочевой кислоты оказывает обратное действие, стимулируя перекисное окисление липидов.



Примечание: * – достоверные отличия показателей между периодами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверные отличия с показателями группы № 3.

Рисунок 220 – Изменение уровня мочевой кислоты в крови экспериментальных животных контрольной группы, групп без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблица 35)

Хирургическое вмешательство повышает уровень мочевой кислоты в 2 раза на первые сутки. Применение костного цемента вызывает подъем уровня показателя в 4–5 раз. На третьи сутки в группе № 2 наблюдается дальнейший подъем уровня мочевой кислоты до 347,9. В тоже время в группах с применением

костного цемента имеется отчетливое снижение показателя практически до того же уровня. К 7-м суткам наблюдается плавное повышение мочевой кислоты. К концу месяца в группе № 2 показатели соответствуют первому дню после операции. В группе № 3 отмечается резкое повышение уровня мочевой кислоты, которое превышает предоперационные показатели в 6,5–7 раз. В группах № 4, № 5 и № 6 имеется четкая тенденция к снижению уровня исследуемого показателя, которая наиболее выражена в группе № 5. Однако даже в группах с применением препаратов антиоксидантов и антигипоксантов уровень мочевой кислоты к концу наблюдений остается повышенным в 2–3 раза (рисунок 221).

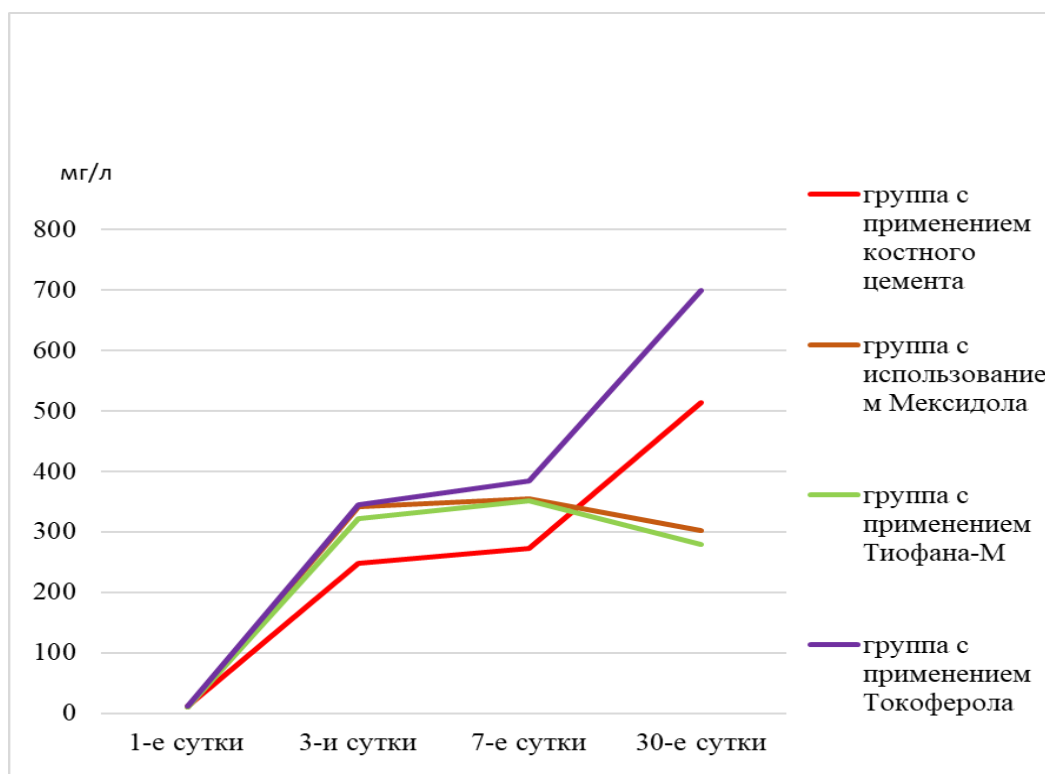


Рисунок 221 – Изменение уровня мочевой кислоты в крови экспериментальных животных при использовании костного цемента и в условиях применения антиоксидантов (приложение В, таблица 35)

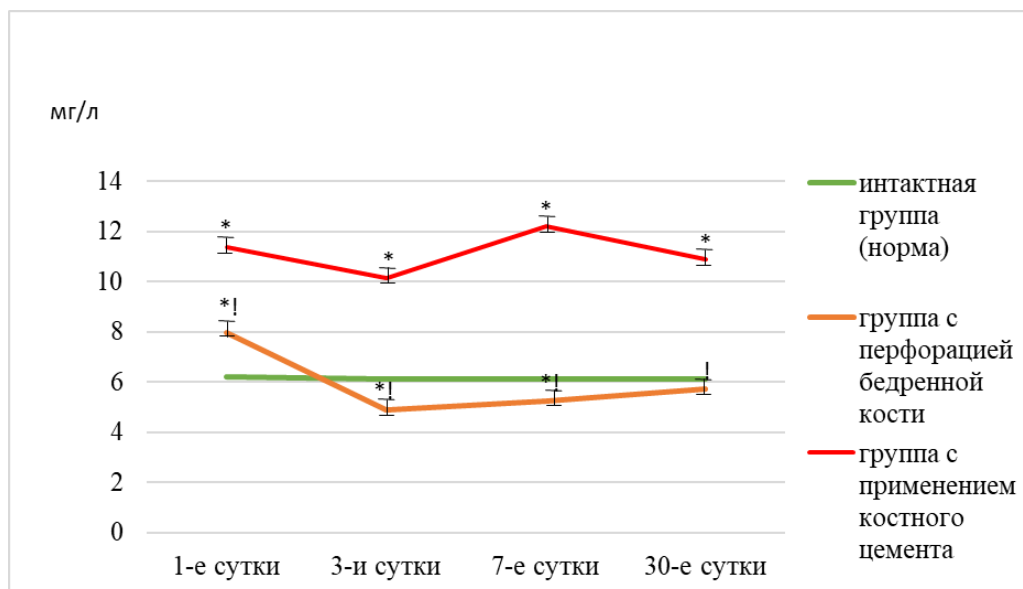
Мочевина — один из конечных продуктов белкового метаболизма, содержащий азот. Она продуцируется в печени, переносится кровью в почки, там фильтруется через сосудистый клубочек, а затем выделяется [146]. Результат

теста на мочевины в крови является показателем клубочковой продукции и экскреции мочи. Метаболизированный азот находится в организме в виде аммиака, производимого из остатков распада и переработки белков. Аммиак в печени, соединяясь с углекислым газом, образует мочевины. Быстрое разрушение белков и повреждение почек стремительно поднимают уровень мочевины в крови (также как и практически любая массивная гибель клеток). Количество выделяемой мочевины находится в прямой зависимости от уровня потребляемого белка. Причинами повышения мочевины в крови являются лихорадочные состояния, осложнения диабета, усиленная гормональная функция надпочечников. Повышенный уровень мочевины – маркер снижения клубочковой фильтрации [21, 43, 146].

Мочевина – один из основных метаболитов крови, организм никак ее не использует, а только избавляется от нее. Так как этот процесс выделения непрерывный, определенное количество мочевины в норме всегда находится в крови. Азотемия, показателем которой также служит повышение концентрации мочевины, чаще всего является следствием неадекватной экскреции из-за заболеваний почек. Уровень мочевины в крови снижается при многих заболеваниях печени. Это происходит из-за неспособности поврежденных клеток печени синтезировать мочевины, что, в свою очередь, ведет к повышению концентрации аммиака в крови и развитию печеночной энцефалопатии [21, 43, 146].

Почечная недостаточность проявляется при утрате клубочком способности фильтровать через себя метаболиты крови. Это может произойти внезапно (острая почечная недостаточность) в ответ на заболевание, введение лекарств, ядов, повреждение. Иногда это следствие хронических заболеваний почек (пиелонефрита, гломерулонефрита, амилоидоза, опухоли почек и др.) и других органов (диабета, гипертонической болезни и др.). Уровень мочевины следует трактовать неотрывно от показателей креатинина [146].

Из графиков динамики мочевины видно, что во всех группах к концу первых суток имеется повышение уровня мочевины в 1,5 раза (рисунок 222).



Примечание: * – достоверные отличия показателей между периодами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверные отличия с показателями группы № 3.

Рисунок 222 – Изменение уровня мочевины в крови экспериментальных животных контрольной группы, групп без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблица 36)

К третьим суткам в группе № 2 показатели находятся на нижней границе нормы. В группе № 3 происходит незначительное снижение уровня показателя и, практически, в группах № 3, № 4, № 5 и № 6 он находится на одном уровне (10,12–10,9) (рисунок 223).

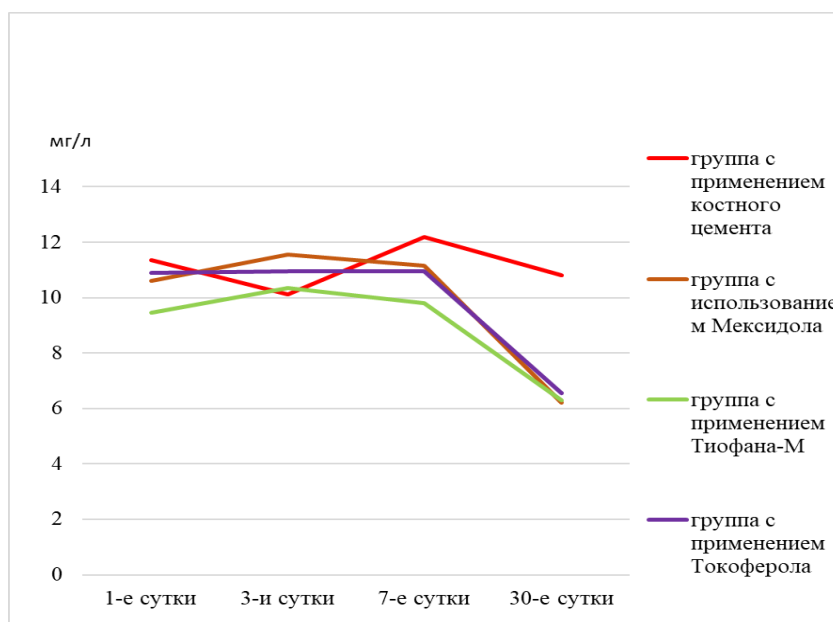


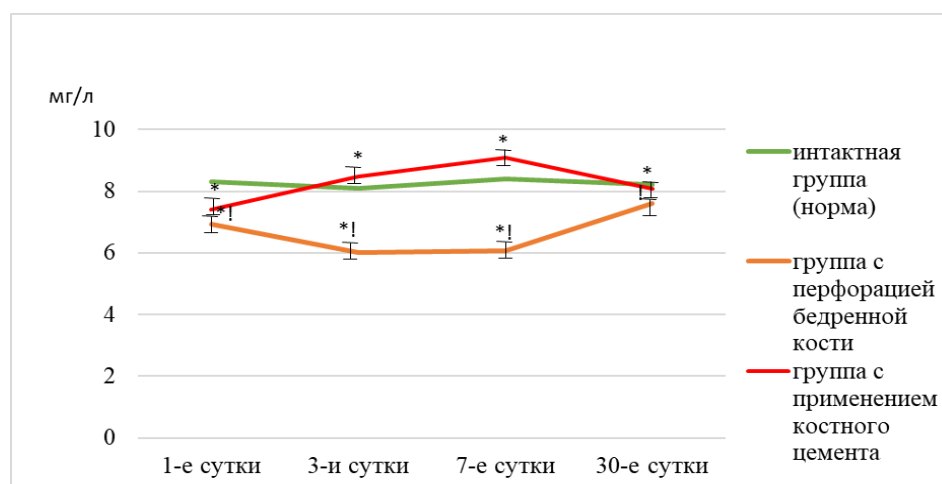
Рисунок 223 – Динамика уровня мочевины в крови экспериментальных животных при использовании костного цемента и в условиях применения антиоксидантов (приложение В, таблица 36)

Начиная с третьих суток, и до конца эксперимента в группе № 2 происходит постепенное восстановление уровня мочевины до нормы. В группе № 3 к 7-м суткам происходит резкое повышение уровня исследуемого показателя (до 12,8). Это является максимальным значением мочевины в сравнении со всеми группами и периодами наблюдения. К 30-м суткам показатели в группе № 3 равны показателям этой же группы в первые сутки. В группах № 4 и № 5 к 7-м суткам имеется снижение показателя, более выраженное в группе № 5 (до 9,79). В группе токоферола – без динамики. К концу эксперимента показатели мочевины в группах № 4, № 5 и № 6 равны предоперационным.

Креатинин – это один из метаболитов биохимических реакций аминокислотно-белкового обмена в организме. Образование этого соединения происходит постоянно и связано с обменными процессами в мышечной ткани. Так как мышцы составляют один из основных массивов человеческого тела, а сокращение требует постоянного энергетического субстрата, в их структуре должны быть заложены мощные энергоносители. После синтеза в печени он попадает в мышцы, где и происходит его дефосфорилирование ферментом креатинфосфокиназой. Результатом этих процессов является образование энергии

и креатинина. АТФ расходуется мышцами на погашение энергетических потребностей, а почки выводят креатинин с мочой после фильтрации. Креатинин, как окончательный продукт реакций распада, не расходуется в организме на осуществление других метаболических процессов [21, 43, 146]. Это вредное для тканей соединение, которое максимально должно выводиться из организма. Нарушение креатининового обмена может произойти на этапах его поступления, метаболизма и выведения. Весь креатинин не может быть фильтрован и экскретирован почками. Это связано с тем, что происходит постоянное его выделение в кровь, пока мышечная ткань жизнеспособна. Плазма крови должна содержать относительно стабильную концентрацию креатинина, которая может варьировать в зависимости от возраста, особенностей мышечной активности и питания. Поэтому существуют максимальные и минимальные границы нормы креатинина, которые учитывают все эти моменты и говорят о нормальном функционировании органов.

В первые сутки после операции во всех группах креатинин снижен. В группе № 2 к третьим суткам продолжается снижение уровня креатинина (до 6,01 – минимальное значение исследуемого показателя) (рисунок 224).



Примечание: * – достоверные отличия показателей между периодами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверные отличия с показателями группы № 3.

Рисунок 224 – Изменение уровня креатинина в крови экспериментальных животных контрольной группы, групп без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблица 37)

В группах № 3, № 4, № 5 и № 6 уровень креатинина находится в пределах нормы. В этих же группах к 7-м суткам продолжается тенденция к росту показателя: в группах № 3 и № 4 – до 9,09; в группе № 5 – до 8,54; в группе № 6 – 9,16. К 30-м суткам во всех группах показатели в пределах нормы (рисунок 225).

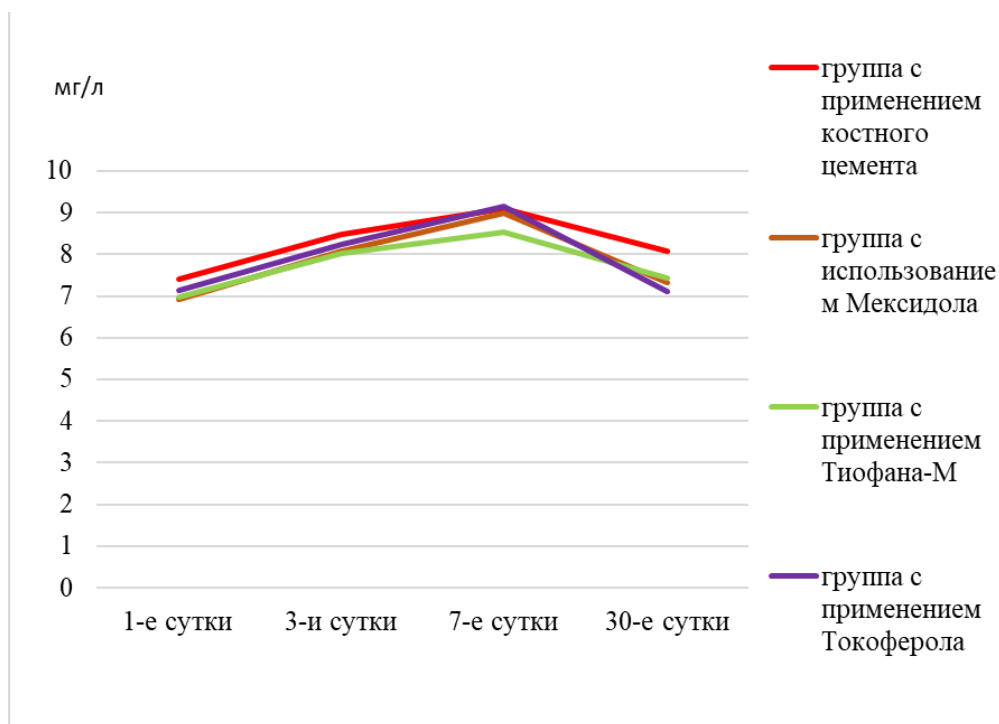
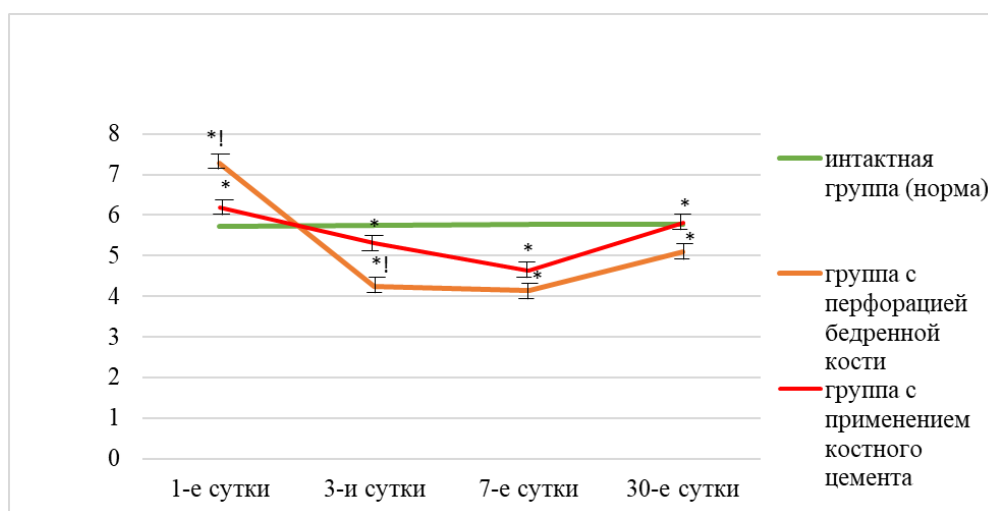


Рисунок 225 – Динамика уровня креатинина в крови экспериментальных животных при использовании костного цемента и в условиях применения антиоксидантов (приложение В, таблица 37)

Изменения, отраженные в диаграммах, подтверждают комбинированный характер воздействия метилметакрилата на организм в целом. Длительно удерживаемые показатели СРБ и других исследуемых белков на высоком уровне определяют пролонгированную реакцию иммунной системы на агрессию. Динамика биохимических показателей групп № 2 и № 3 подтверждает мнение, что хирургическое вмешательство неизбежно вызывает резкое обострение состояния в ранний послеоперационный период и носит длительный период. В то же время реакция лабораторных показателей весьма чувствительна к любым

изменениям, так пик реакции обычно совпадает с максимальными показателями альтерации в органах и тканях. Изменения в общеклиническом анализе подтверждают изложенное выше.

Лейкоциты – клетки, отвечающие за иммунную защиту организма. Каждый тип клеток лейкоцитарного ряда несет свою функцию. Нейтрофилы – уничтожают бактериальную инфекцию, обнаруженную в крови. Лимфоциты отвечают за иммунную память. Моноциты – поглощают чужеродные агенты, попавшие в кровь. Эозинофилы «отвечают» за борьбу с аллергенами. Существует еще множество функций «белой» крови. Лейкоцитоз может быть физиологическим [10, 21, 43, 68]. Эта реакция, обычно, непродолжительная, и показатели повышаются незначительно. При этом все группы лейкоцитов растут одновременно, в равных пропорциях. Если же имеется патологический процесс пропорции роста, обычно, нарушаются. Пониженное число лейкоцитов показывает более серьезные проблемы со здоровьем. Из диаграмм видно, что лейкоцитоз возникает с первых суток наблюдения. Максимальные показатели во всех группах определяются на 1-е сутки (рисунок 226).



Примечание: * – достоверные отличия показателей между периодами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверные отличия с показателями группы № 3.

Рисунок 226 – Изменение количества лейкоцитов в крови экспериментальных животных контрольной группы, групп без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблица 38)

К 3-м суткам происходит значительное снижение уровня лейкоцитоза, но в пределах нормы остается только группа № 1 (рисунок 227).

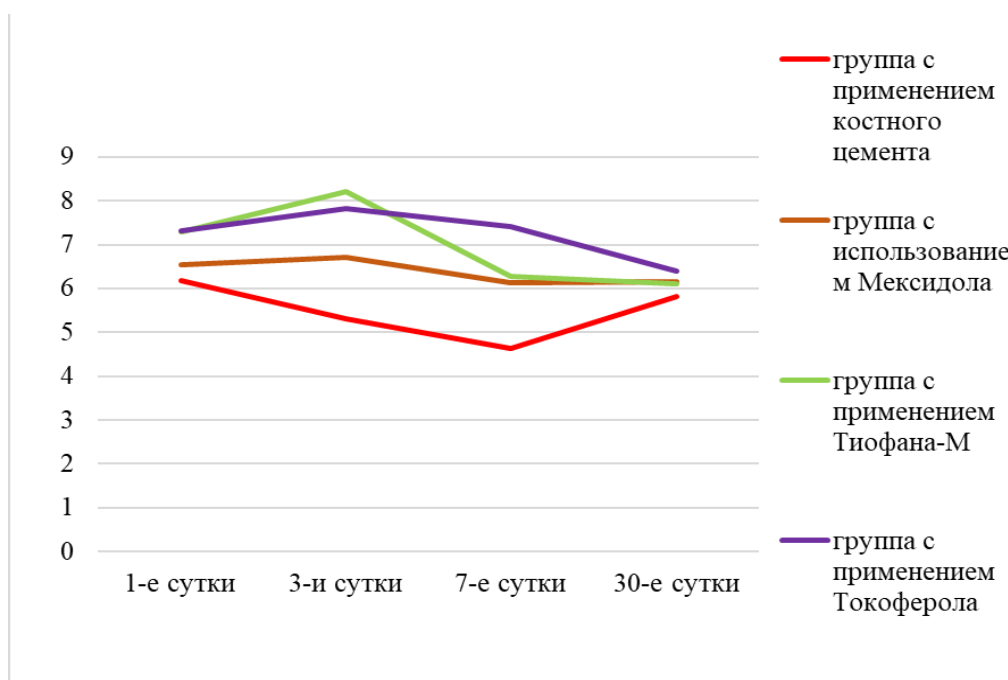


Рисунок 227 – Динамика количества лейкоцитов в крови экспериментальных животных при использовании костного цемента и в условиях применения антиоксидантов (приложение В, таблица 38)

В тот же период имеется лимфоцитарный провал – нет клеточного иммунитета (рисунок 228). Что также может определять длительность иммунной реакции организма. В течение первых часов после операции наблюдается повышенное содержание лимфоцитов крови во всех группах наблюдения. В течение первых суток выявлено резкое падение количества лимфоцитов, как ответ на хирургическую агрессию.

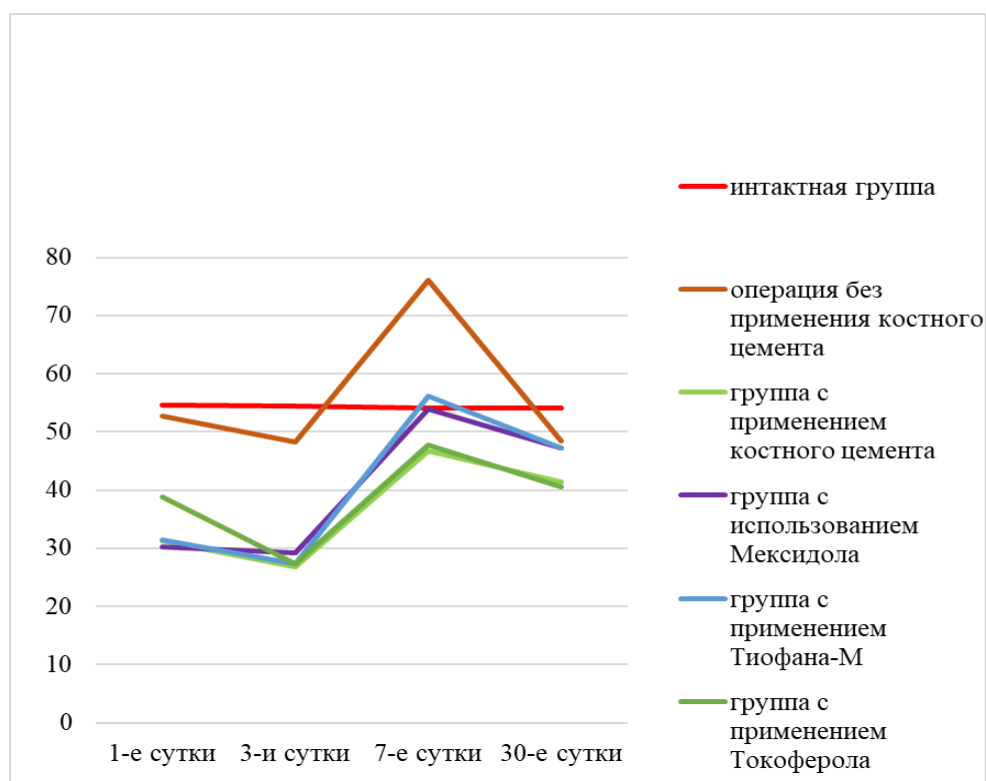


Рисунок 228 – Динамика количества лимфоцитов в крови экспериментальных животных при использовании костного цемента и в условиях применения антиоксидантов (приложение В, таблица 39)

Таким образом, все результаты исследований говорят о продолжающемся иммунном ответе организма на агрессию.

3.11 Особенности динамики лабораторных показателей пациентов при цементном эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов

На основании полученных данных экспериментальной части работы и морфологических исследований, установлено, что воздействие продуктов костного цемента на кость и организм в целом имеет довольно длительный промежуток проявления альтерации в органах и тканях. В основе этих изменений могут лежать разные механизмы, но, изначально, пусковым звеном является нарушение оксидантно-антиоксидантной системы.

«Почти всё живое на Земле зависит в той или иной форме от кислорода, великолепно справляющегося с производством энергии, – говорит Денвер, ассистент профессора зоологии в Университете Орегона и ведущий научный сотрудник. – Но мы платим дорогой ценой за нашу зависимость от кислорода, поскольку процесс его использования не является на 100 % эффективным и может привести к образованию свободных радикалов кислорода, повреждающих молекулы белков, жиров и ДНК. И этот процесс становится всё более опасным с возрастом, так как свободные радикалы накапливаются и начинают причинять болезни... Это как раз то, чего следовало ожидать, если Вы считаете окислительный стресс первопричиной старения и болезней».

Для определения эффективности профилактического действия выполнено клиническое исследование эффективности применения препаратов Мексидола, Токоферола и Тиофана-М. Критерии включения в группу исследования были указаны выше в разделе материалы и методы. Пациенты были разделены на группы: 1-я группа – контрольная (50 человек) – без применения препаратов (ведение пациента осуществлялось по стандартной методике); 2-я группа (64 человека) с применением Токоферола (по 1 капсуле 3 раза в день за день до операции и после на протяжении 1 месяца); 3-я группа (43 человека) с применением Мексидола (за день и 1 час до и на следующий день после операции внутривенно вводился раствор Мексидола из расчета терапевтической дозы 2 мг/кг, затем прием препарата пациентом осуществлялся перорально по 1 таблетке утром и вечером на протяжении 1 месяца); 4-я группа (35 человек) с применением Тиофана-М (за день и 1 час до и на следующий день после операции один раз в день перорально из расчета дозы 300 мг/кг, затем прием препарата пациентом осуществлялся перорально по 3 капсулы один раз в день на протяжении 1 месяца).

В этих группах проводилось изучение динамики С-реактивного белка, СОЭ, изменения лейкоцитарной формулы, мочевой кислоты, креатинина, мочевины. Показатели отслеживались до операции, затем на следующий день, через 3 дня,

через 7 дней, через 1 месяц и через 2 месяца после операции. Общий анализ крови выполняли стандартным способом.

Результаты исследования

За период наблюдения в исследуемых группах были зарегистрированы соматические осложнения у трех пациентов в контрольной группе: 3 случая осложнений со стороны почек. Это составило 1,56 % всех наблюдаемых пациентов.

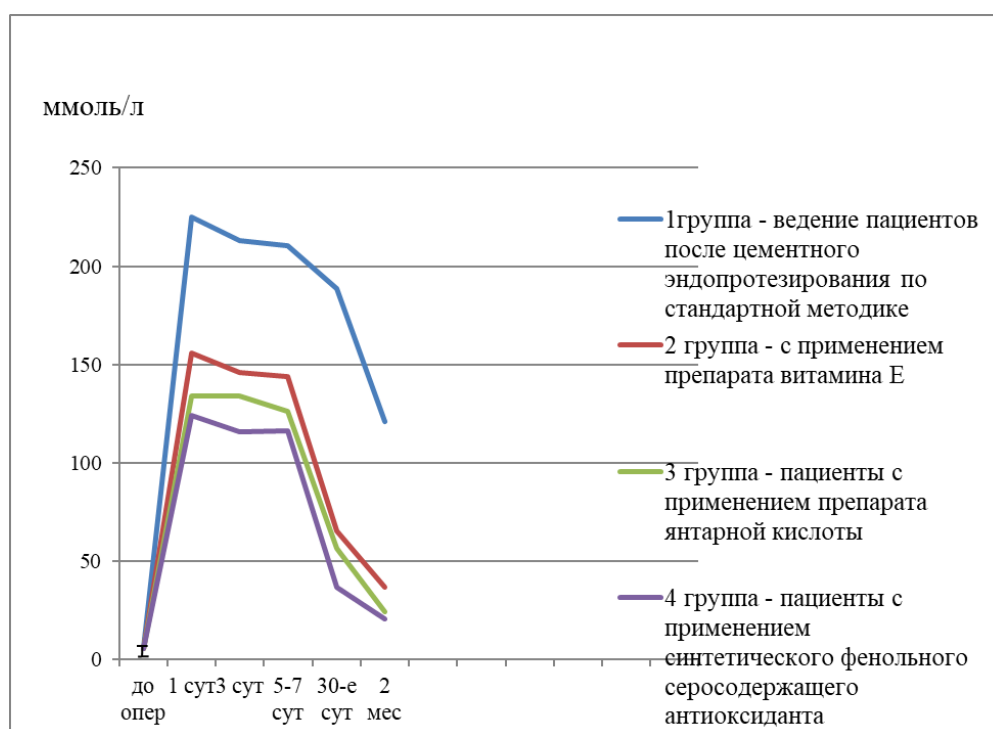


Рисунок 229 – Динамика СРБ у пациентов до и после цементного эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов в условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 40)

До оперативного вмешательства уровень СРБ во всех группах практически одинаков и составляет $(5,6 \pm 2,38)$. В первые сутки после операции: в 1-й группе уровень СРБ возрастает в 35–40 раз; во 2-й и 3-й группах значительно меньше – в 30 и 22,4 раза соответственно, наименьшее значение $(124,02 \pm 18,13)$ составляют результаты 4-ой группы. Показатели 3-х суток демонстрируют незначительную

тенденцию к снижению уровня СРБ (рисунок 229). В первой группе показатели снижаются практически на 10 % в течение трех дней, поэтому кривая носит более выраженный характер снижения. Вторая группа практически повторяет кривую первой, но с изначально более низким уровнем. Показатели третьей группы с первого по третий день после операции остаются практически на одном уровне, который значительно ниже показателей остальных групп. В третьей группе с 1-х по 3-и сутки на графике образуется практически ровное горизонтальное плато. Это объясняется более выраженным и более мягким протективным действием препарата. В группе с применением Тиофана-М изменения носят выраженный характер снижения реакции С-реактивного белка ($116,03 \pm 18,1$). Затем в течение недели наблюдаем плато в результатах исследования. Через 1 неделю после операции отмечается плавное снижение уровня СРБ в 3-й и 4-й группе с ($134,01 \pm 21,1$) до ($126,12 \pm 19,3$) и с ($116,2 \pm 13,3$) до ($36,76 \pm 9,3$). В то же время показатели СРБ 1-й и 2-й групп остаются на уровне 3-х суток: ($210,35 \pm 17,43$) и ($143,64 \pm 38,14$) соответственно. В течение второго месяца показатели СРБ продолжают снижаться: более выражено это происходит в группе с применением препаратов Мексидол и Тиофан-М и составляет ($56,76 \pm 22,6$) и ($20,48 \pm 0,03$) соответственно. Уровень показателей 1-й группы превышает исходные показатели в 35 раз и составляет ($188,8 \pm 17,6$). К концу второго месяца наблюдений тенденция к снижению уровня С-реактивного белка продолжается, но показатели все же еще находятся на высоких цифрах: в 1-й группе – ($121,1 \pm 10,3$), во второй – ($36,89 \pm 5,44$), и наиболее низкие показатели в 3-й группе – ($24,48 \pm 0,73$). Общая тенденция повторяет данные, приведенные выше, – СРБ быстро реагирует на любое стрессорное воздействие и также быстро реагирует на восстановление организма. Однако, несмотря на более быструю тенденцию к нормализации показателей, у пациентов 3-й и 4-й групп, уровень СРБ остается повышенным на протяжении всего срока наблюдения (рисунок 229).

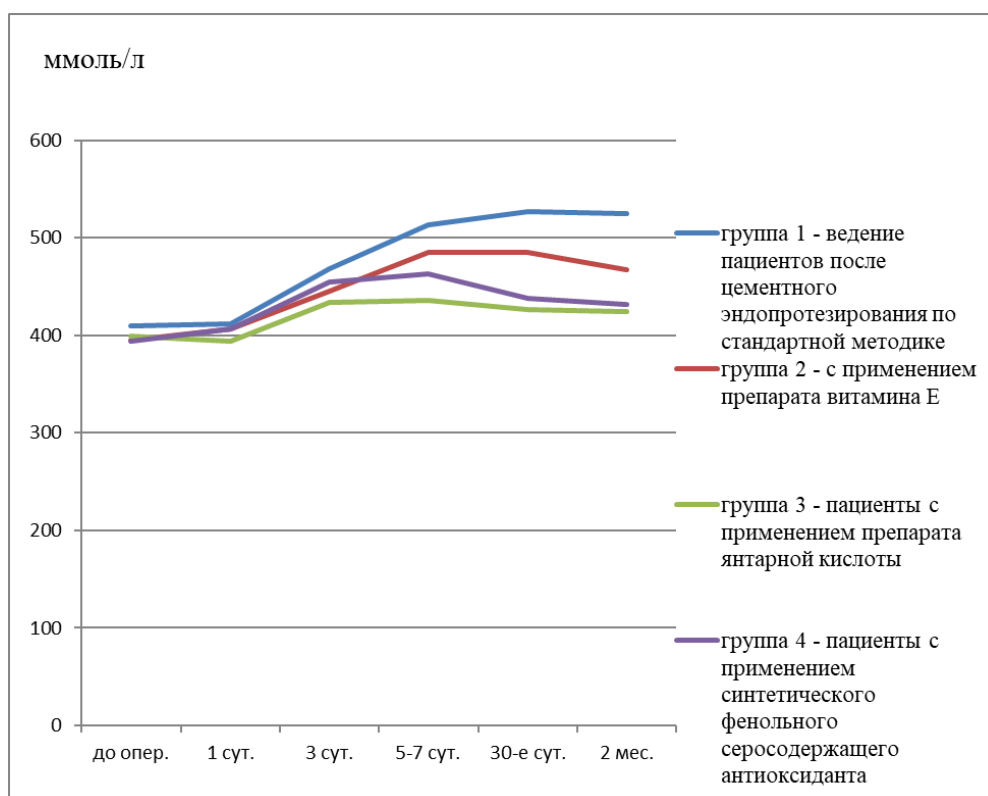


Рисунок 230 – Динамика мочевого кислоты у пациентов до и после цементного эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов в условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 41)

В первые сутки после операции повышенный уровень мочевого кислоты наблюдается во всех группах, кроме группы № 3. К третьим суткам динамика увеличения показателей сохраняется уже во всех группах исследования. Максимальные показатели зафиксированы в недельный срок наблюдения во всех группах исследования, но с наименьшими результатами в группе № 3 ($436,17 \pm 9,3$) (рисунок 230). К концу первого месяца показатели контрольной группы остаются на максимальных значениях ($527,1 \pm 3,45$), как и в группе с применением Токоферола ($485,3 \pm 15,7$). В группах с применением Мексидола и Тиофана-М имеется выраженная тенденция к снижению показателей – ($426,7 \pm 12,6$) и ($437,7 \pm 9,3$) соответственно, – и они меньше показателей 2-х и 3-х суток. В течение второго месяца значительных изменений показателей во всех группах исследования не наблюдалось: в группе контроля данные без

изменения ($525,7 \pm 2,05$), в остальных группах продолжается незначительное «плавное» приближение показателей к дооперационному уровню.

При исследовании динамики фибриногена в условиях применения антиоксидантов выявлено, что изменения повторяют динамику, как в группе контроля, но во всех группах находятся на более низком количественном уровне. Это можно связать с антиагрегантными свойствами препаратов антиоксидантов, а также с их ангиогенной реакцией, подробно которую рассматривали в морфологических исследованиях (рисунок 231).

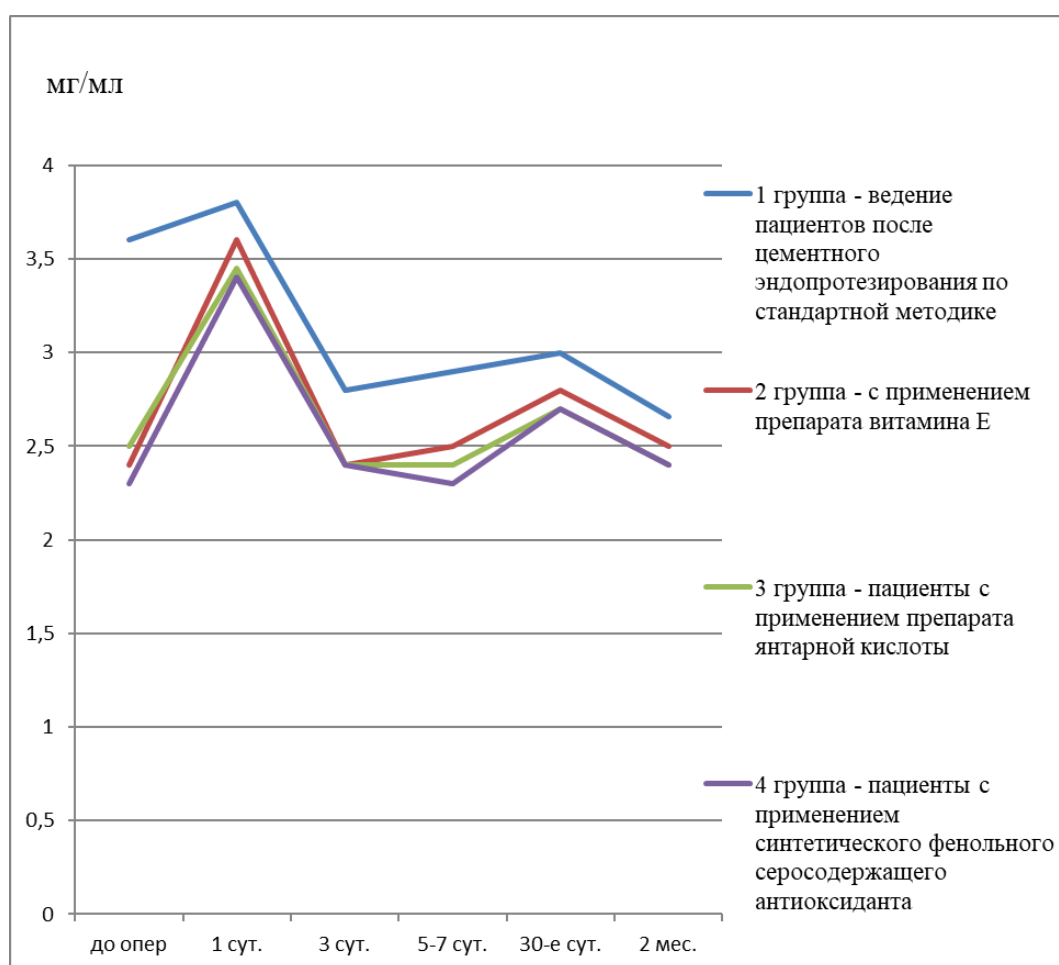


Рисунок 231 – Динамика фибриногена у пациентов до и после цементного эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов в условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 42)

Исследование динамики мочевины показало, группы антиоксидантов наиболее активно протектируют функцию почек и сами активно выводятся из организма (рисунок 232). В группах с применением Мексидола и Тиофана-М показатели за два месяца исследования практически вернулись к норме. Максимальное количество мочевины зафиксировано с 3-х по 7-е сутки, что по результатам морфологических исследований соответствует максимальным альтеративным проявлениям в почках и печени. Со второй недели наблюдаем четкое снижение показателей. Второй месяц после операции отмечается менее выраженной динамикой, но тенденция к снижению уровня мочевины сохраняется.

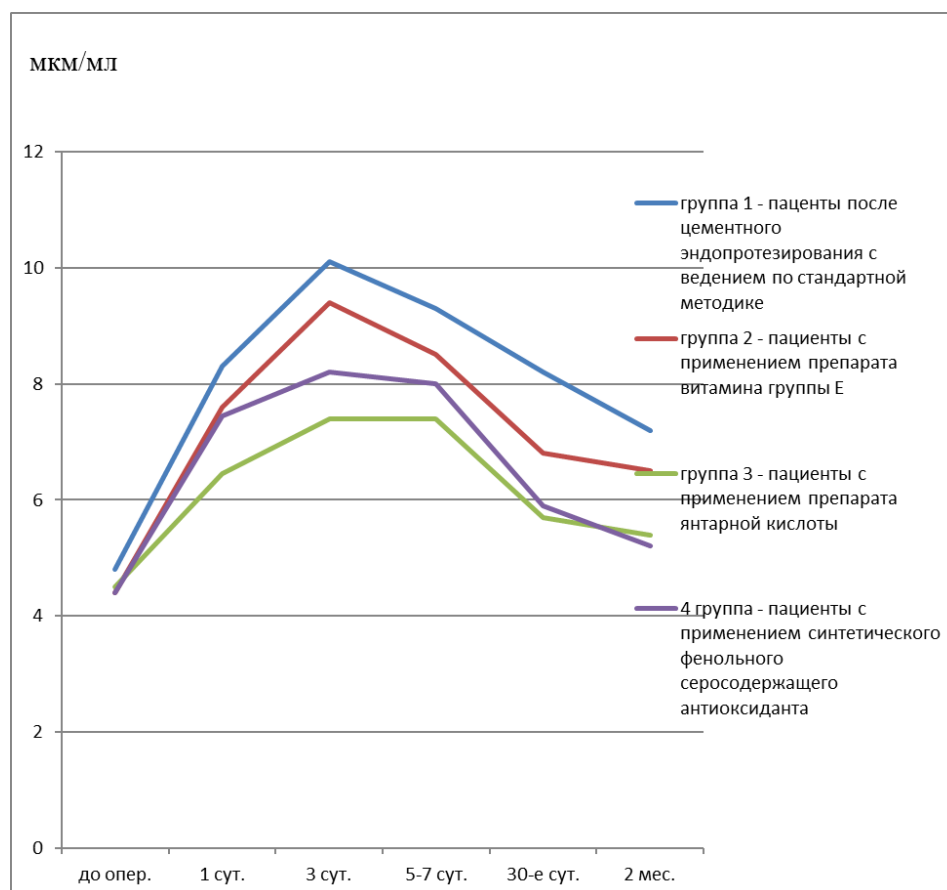


Рисунок 232 – Динамика показателей мочевины у пациентов после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов в условиях применения антиоксидантов (приложение В, таблица 43)

Креатинин за 2 месяца наблюдений возвращается в дооперационные показатели только в группе Тиофана-М. В остальных группах остается на повышенном уровне (рисунок 233). Максимальные значения во всех группах, как и при исследовании мочевины, зафиксированы на третьи сутки. Далее наблюдается медленное приближение результатов к дооперационным данным.

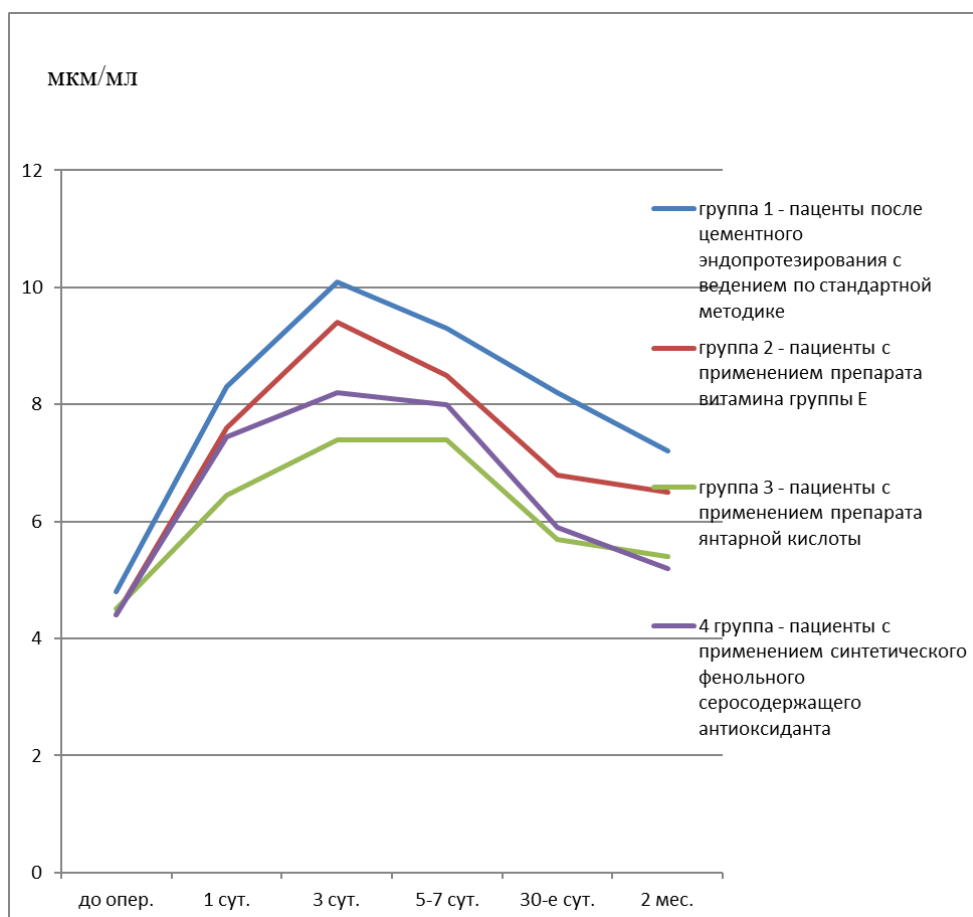


Рисунок 233 – Динамика показателей креатинина у пациентов после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов в условиях применения антиоксидантов (приложение В, таблица 44)

В динамике СОЭ идет закономерное послеоперационное увеличение показателей на первые сутки. В контрольной группе зафиксировано максимальное значение ($35,4 \pm 1,2$) и буквально с первых суток наблюдается тенденция к снижению показателей (рисунок 234). В группах препаратов антиоксидантов в течение трех дней наблюдается плато максимальных

показателей. Затем показатели всех исследуемых групп синхронно снижаются. К концу второго месяца наблюдений результаты во всех группах не достигают дооперационного уровня. В этот период максимальное значение показателей СОЭ принадлежит группам контроля и с применением Токоферола – $(15,7 \pm 2)$ и $(15,5 \pm 1,44)$ соответственно, а наименьшие значения отмечены в группе с использованием Мексидола – $(13,4 \pm 0,4)$.

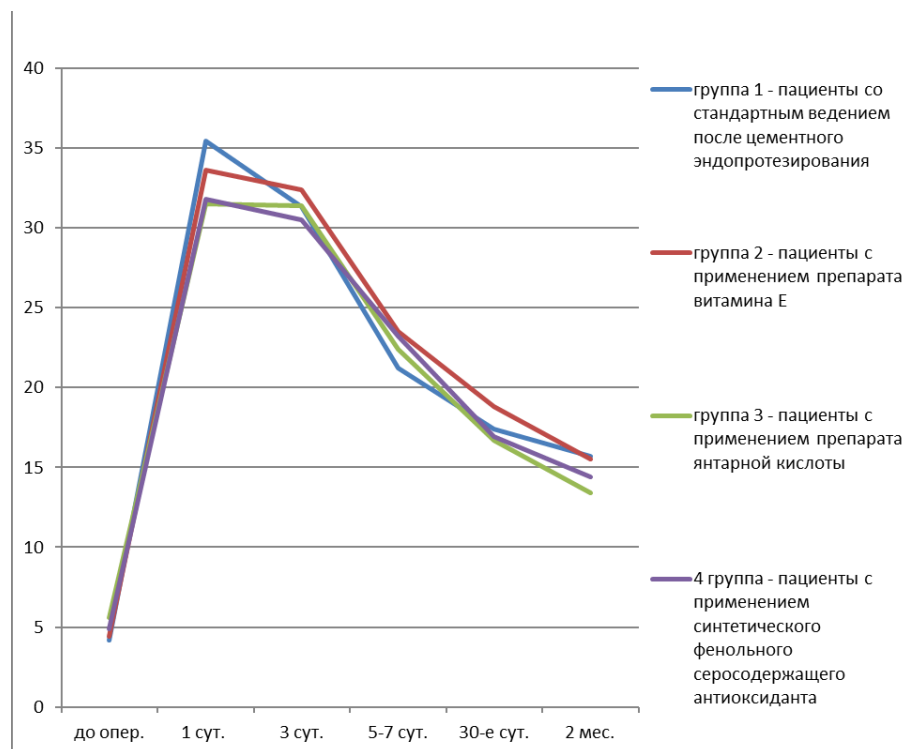


Рисунок 234 – Динамика показателей СОЭ у пациентов до и после эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава в условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 45)

Послеоперационный лейкоцитоз в первые сутки имеет максимальное значение в группе с применением Мексидола $(15,5 \pm 2,7)$, также выраженная реакция зафиксирована в группе Тиофана-М $(14,87 \pm 1,7)$. В контрольной группе и в группе с использованием Токоферола зафиксированы практически одинаковые значения – $(13,2 \pm 3,4)$ и $(13,6 \pm 1,2)$ соответственно (рисунок 235). К третьим суткам отмечена четкая тенденция к снижению лейкоцитоза во всех группах. Эти показатели остаются на одном уровне до конца недели. К концу

месяца максимальные показатели лейкоцитоза наблюдаются в группах с применением Токоферола и Мексидола – $(11,8 \pm 1,31)$ и $(11,7 \pm 1,1)$ соответственно. В группе контроля практически без изменений. При применении Тиофана-М уровень лейкоцитов к концу первого месяца достиг дооперационных значений $(7,2 \pm 1,61)$. К концу второго месяца контрольная группа и группа с применением Тиофана-М имеют наименьшие значения $(6,8 \pm 2,04)$ и $(6,4 \pm 1,4)$ соответственно. В группах с Мексидолом и Токоферолом остается умеренный лейкоцитоз.

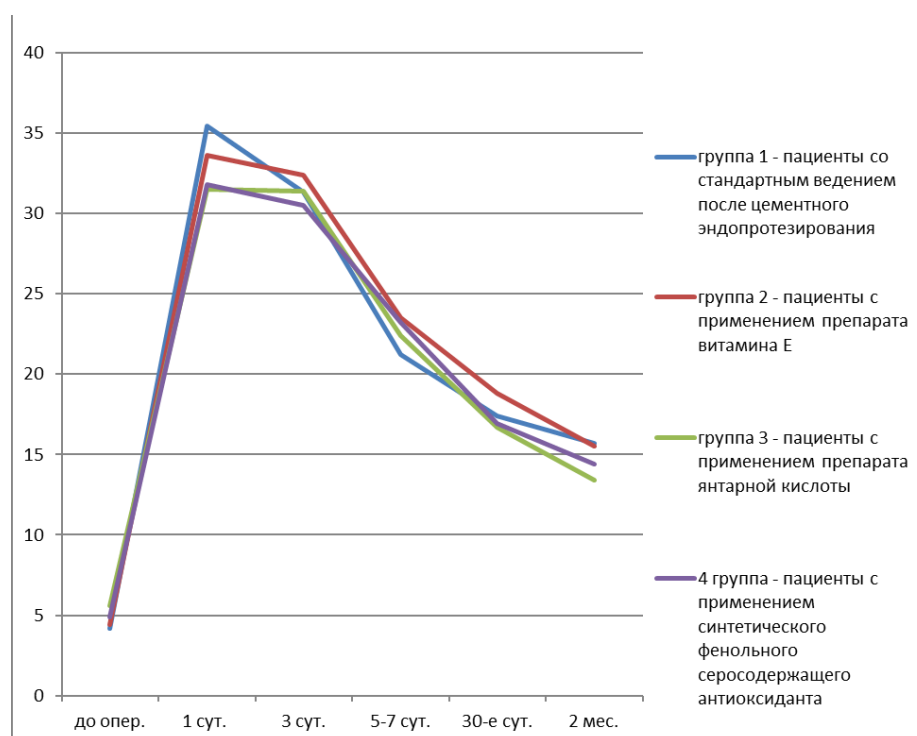


Рисунок 235 – Динамика показателей лейкоцитов у пациентов до и после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов в условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 46)

В динамике лимфоцитов подтверждается теория Селье – стрессорное воздействие вызывает лимфопению (рисунок 236). Наиболее низкие значения принадлежат группам в 3-и сутки, а минимальные показатели – контрольной группе $(5,1 \pm 2,4)$. На 7-е сутки зафиксировано увеличение числа лимфоцитов, с максимальными значениями, принадлежащими пациентам группы с применением

Тиофана-М – $(17,7 \pm 1,5)$. В течение месяца иммунная реакция набирает силу и имеет максимальные значения также в группе Тиофана-М – $(22,3 \pm 1,1)$. К концу второго месяца в 1-й, 2-й, 3-й группах зафиксированы максимальные значения, в то время как в группе Тиофана-М отмечается снижение числа лимфоцитов – $(23,9 \pm 2,7)$. Это также соответствует морфологическим исследованиям – Тиофан-М наиболее активно в первые сутки стимулирует клеточный иммунитет, а затем и гуморальный.

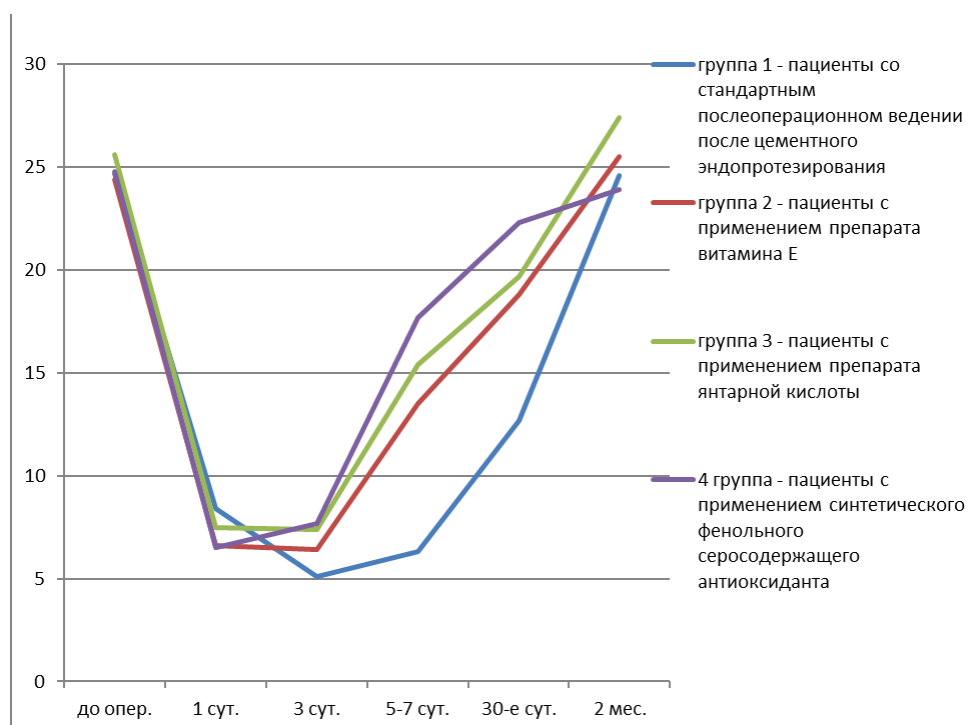


Рисунок 236 – Динамика лимфоцитов у пациентов до и после цементного эндопротезирования в условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 47)

Таким образом, препараты антиоксиданты являются препаратами выбора для профилактики возникновения осложнений при цементном эндопротезировании крупных суставов. Протекция сосудов наиболее выражена в группах с применением Тиофана-М и Мексидола. Гепатопротекторное свойство характерно для всех исследуемых групп, но в большей степени для Тиофана-М.

Иммуностимулирующую функцию выполняет Тиофан-М. По результатам исследования можно сделать вывод, что Мексидол и Тиофан-М можно использовать в качестве монотерапии, в тоже время Токоферол лучше применять в сочетании с другими препаратами. Как самостоятельный профилактический препарат Токоферол показывает слабые защитные свойства.

Поэтому, с целью профилактики соматических осложнений при цементном эндопротезировании крупных суставов у группы пациентов с сохранным соматическим статусом в профилактических целях достаточно использовать перорально раствор Токоферола. При наличии неврологических заболеваний, энцефалопатии, когнитивных нарушений целесообразно применять Мексидол по разработанной методике: за день и 1 час до и на следующий день после операции внутривенно вводился раствор Мексидола из расчета терапевтической дозы 2 мг/кг, затем прием препарата пациентом осуществлялся перорально по 1 таблетке утром и вечером на протяжении 1 месяца.

При сопутствующих сердечно сосудистых заболеваниях лучше применять комбинацию препаратов Мексидол и Тиофан-М, которые обладают сосудопротективным действием. Используется по схеме: раствор Мексидола вводился внутривенно за день и 1 час до и на следующий день после операции из расчета терапевтической дозы 2 мг/кг, затем прием препарата пациентом осуществлялся перорально по 1 таблетке утром и вечером на протяжении 1 месяца. Тиофан-М применялся за день и 1 час до и на следующий день после операции один раз в день перорально из расчета дозы 300 мг, затем прием препарата пациентом осуществлялся по 3 капсулы один раз в день на протяжении 1 месяца.

Выраженное гепатопротекторное действие оказывает препарат Тиофан-М. поэтому его применение по вышеописанной методике оказывает защитное действие.

Комбинацию Мексидола и Тиофана-М также рекомендовано использовать при нарушении функции почек, наличии системной патологии и остеопорозе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания костно-мышечной системы, соединительной ткани имеют широкое распространение и тенденцию к прогрессированию. В Российской Федерации за последние 5 лет эта заболеваемость увеличилась на 23,9 % [4, 40, 99, 118, 133, 142]. Это объясняется ростом числа системных заболеваний [22], распространением остеопороза и общим старением населения [40, 153]. Цементное эндопротезирование крупных суставов без сомнений остается основным способом реабилитации пациентов [133]. Успех выполненного оперативного вмешательства зависит не только от квалификации оперирующего врача, методов фиксации и материалов. На благоприятный исход лечения влияют состояние костной ткани [113], наличие сопутствующих соматических заболеваний и множество других факторов, которые определяют необходимость предоперационной подготовки и интраоперационной поддержки. В ранний послеоперационный период могут проявиться соматические и когнитивные осложнения. По результатам исследования они составили 1,81 % (71 человек). Из них доля соматических осложнений при эндопротезировании ТБС составляет 70 % (51 человек), а при эндопротезировании коленного сустава – 30 % (20 человек). Среди соматических осложнений наибольшее количество (40,85 %) приходится на острую почечную недостаточность, затем следуют осложнения сердечно-сосудистой системы (29,56 %) и печени (23,94 %). Осложнения со стороны дыхательной системы составили 5,63 %.

С возрастом не только увеличивается количество осложнений, но они носят смешанный характер и часто проявляются синдромом «взаимного отягощения». Рост осложнений с возрастом обусловлен в первую очередь тем, что у пожилых людей увеличивается количество и тяжесть сопутствующих заболеваний, снижается резистентность к стрессу. У пациентов этих групп уже до операции произошел дисбаланс в системе оксидантно-антиоксидантного равновесия. Кроме того, у пожилых пациентов ослабляются репаративно-восстановительные функции, снижается тонус мышечно-связочного аппарата, нарастает остеопороз,

повышается риск переломов костей. Наибольшее количество осложнений принадлежит группе с сопутствующими системными заболеваниями. Пациенты этой группы уже длительно применяют консервативное лечение, часто гормональные препараты, что маскирует тяжесть заболевания в предоперационном периоде и требует тщательного наблюдения после. Факторы риска для всех исследуемых групп: дегидратированные пациенты; пожилой возраст пациента; стойкая гипотония и развитие гипоксии во время оперативного вмешательства; наличие сопутствующей патологии почек, сахарный диабет и ряд системных заболеваний; повышенное артериальное давление; болезни сосудов; сердечная недостаточность.

Возникновение соматических осложнений во многом зависит от подготовки и устойчивости организма пациента к хирургической агрессии. Операция является стрессом и, как следствие, запускается цепь ПОЛ (перекисного окисления липидов) [19]. Усиление образования активных форм кислорода составляет основу окислительного стресса, который характеризуется дисбалансом про- и антиоксидантной систем. Накопление токсических веществ, нарушение дренажной функции лимфатической системы приводят на начальном этапе к воспалению, которое при неблагоприятном течении может привести к гнойно-септическим осложнениям или нарушению процессов репаративной регенерации, проявлению соматических осложнений.

С целью детального изучения механизма возникновения соматических осложнений в работе проведено исследование реакции костной ткани, внутренних органов при использовании костного цемента. Показано, что при цементном эндопротезировании значительно нарушаются процессы репаративной регенерации костной ткани. Изменения костной ткани наблюдаются как непосредственно в очаге операционного воздействия, так и за его пределами. Кровоизлияния, фибриноидный некроз и тромбоз сосудов в месте повреждения кости на 3–7-е сутки могут стать источником тромбоэмболии, способствовать появлению затеков цемента с последующим некрозом костной ткани. В эксперименте у животных контрольной группы к концу периода наблюдения

(30 суток) в зоне искусственного дефекта сформирована первичная костная ткань путем энхондрального остеогенеза. В экспериментальной группе даже к 30-м суткам вокруг импланта и некротического очага сформировался соединительнотканый регенерат в виде капсулы, в котором расположены клетки макрофагального ряда, фибробласты и, местами, фрагменты некротизированной костной структуры, происходило отграничение поврежденной и сохранившейся костной ткани и начинали проявляться признаки регенерации и участки формирования нормальной кости. Этот период требует медикаментозной и других методов оптимизации репаративного остеогенеза.

В первые трое суток наиболее выраженные нарушения функции отмечаются в сердечно-сосудистой и дыхательной системах, к концу третьих суток – в почках, на 7-е сутки – в печени.

Таким образом данные эксперимента позволяют более точно понять реакцию органов и систем на использование костного цемента, а также патогенез соматических осложнений. Выявление максимальных альтеративных проявлений в органах и тканях определяет наиболее критические временные показатели их возникновения. Эти периоды можно определить как наиболее уязвимое время нарушения функции исследуемых органов и систем и проявления соответствующих соматических осложнений. Результаты морфологических исследований показывают продолжительность альтеративных процессов в висцеральных органах и тканях, которые определяют необходимость медикаментозной поддержки пациентов в этот период. Это необходимо учитывать при планировании эндопротезирования и ведении больных в послеоперационном периоде.

Все изменения, которые возникали в висцеральных органах животных в эксперименте, имеют место и у человека. Как видно из результатов эксперимента структурные изменения возникают независимо от внешних и внутренних факторов. Это нормальная реакция организма на применение костного цемента. При этом, если защитная функция организма пациента достаточна или имеется своевременная и адекватная медикаментозная поддержка, то он справляется с

этим воздействием, а послеоперационный период протекает без осложнений. В противном случае возникает неблагоприятное течение. Практически полное совпадение времени манифестации соматических осложнений в клинике и изменений, зафиксированных в эксперименте, позволяет утверждать, что все выявленные проявления являются звеньями одного процесса. Соответственно, понятие синдрома имплантации костного цемента необходимо трактовать более широко, включая нарушения функции почек, печени.

ВЫВОДЫ

1. Цементное эндопротезирование костным цементом крупных суставов сопровождается осложнениями и составляет 1,81 % (71 человек), из них 70 % (51 человек) возникает после эндопротезирования тазобедренного сустава, 30 % (20 человек) – коленного. Цементное эндопротезирование костным цементом сопровождается неспецифическими структурно-функциональными изменениями во внутренних органах: в почках (27 %), в сердце (19 %) и в печени (16 %).

2. После цементного эндопротезирования суставов снижается минеральная плотность (снижение Т-показателя в среднем на 20 %) костной ткани как на оперированной конечности, так и на контралатеральной, с последующим восстановлением к 6-му месяцу.

3. Использование костного цемента при его внутрикостном введении у животных сопровождается патологическими изменениями костной ткани, обусловленными механическими, термическими и токсическими воздействиями, которые замедляют процесс репаративной регенерации кости.

4. Экспериментальное исследование выявило, что внутрикостное введение костного цемента сопряжено с развитием во внутренних органах дистрофических и некротических изменений, развивающихся в 1-е–3-и сутки в легких и сердце, к концу 3-х суток – в почках и на 7-е сутки – в печени, что детерминирует продолжительность медикаментозного неспецифического «сопровождения» процесса лечения.

5. Лабораторные показатели пациентов до и после костного цементного эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов с использованием антиоксидантов (Мексидола и Тиофана-М) свидетельствуют об улучшении структурно-функционального состояния внутренних органов.

6. Антиоксидант – производное янтарной кислоты (Мексидол) – при использовании костного цемента инициирует новообразование кровеносных сосудов, в том числе коллатеральных, в ранние периоды наблюдения (до 7 суток), пролиферацию остеобластов, стимулируя процесс репаративной регенерации, и

его использование сопряжено с уменьшением дистрофических, некротических изменений и воспалительных инфильтратов в легких и сердце.

7. Использование синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта (Тиофана-М) при введении костного цемента уменьшает масштабы дистрофических, некротических и апоптотических изменений клеток в почках и печени, стимулирует пролиферативную активность их паренхиматозных клеток.

8. Результаты, полученные в ходе экспериментов, свидетельствуют, что антиоксиданты Мексидол и Тиофан-М взаимно дополняют друг друга, могут рассматриваться как эффективные средства для существенного снижения осложнений процесса лечения внутренних органов, для стимуляции репаративных процессов в них и в костях при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов костным цементом, а также могут способствовать сокращению сроков пребывания пациента в клинике.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты исследования уточняют патогенез осложнений при цементном эндопротезировании. Время манифестации осложнений, характерная динамика лабораторных показателей позволяют врачу определить, где имеется реакция на использование костного цемента, а где развиваются осложнения. Выявленные особенности течения осложнений и структурных изменений позволяют определить время, необходимое для медикаментозной поддержки пациентов. Изучение реакции органов и костной ткани при эндопротезировании крупных суставов позволяет патогенетически обосновать методы профилактики и коррекции возникающих осложнений, предложить наиболее эффективные медикаментозные препараты.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АНГБК	асептический некроз головки бедренной кости
АТФ	аденозинтрифосфорная кислота
АФК	активная форма кислорода
ГАМК	гаммааминомаслянная кислота
ГБ	гипертоническая болезнь
ГНОКБ	Государственная Новосибирская областная клиническая больница
ЗПТ	заместительная почечная терапия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИГХ-реакция	иммуногистохимическая реакция
КМИ	корково-мозговой индекс
КС	коленный сустав
ММА	мономер метилметакрилата
МПКТ	минеральная плотность костной ткани
НВЛ	неинвазивная вентиляция легких
ННИИТО	Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
ОА	общая анестезия
ОДН	острая дыхательная недостаточность
ОК	окислительный стресс
ОПеч Н	острая печеночная недостаточность
ОПЛ	острое повреждение легких
ОПН	острая почечная недостаточность
ОПП	острое повреждение почек
ОРДС	острый респираторный дистресс синдром
ПКН	печеночно-клеточной недостаточности
ПОКД	послеоперационная когнитивная дисфункция

ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПОС	прооксидантная система
ПЭ	печеночная энцефалопатия
СИКЦ	синдром имплантации костного цемента
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
ТБС	тазобедренный сустав
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ХПН	хроническая почечная недостаточность
ЦВД	центральное венозное давление
ЦНС	центральная нервная система

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – Москва : Медицина, 1990. – 381 с.
2. Авшалумов, А. Ш. Новая информационная технология системной диагностики функциональной активности органов человека / А. Ш. Авшалумов, К. В. Судаков, Г. Ф. Филаретов // Медицинская техника. – 2006. – № 3. – С. 13–18.
3. Азизов, М. Ж. Анализ коморбидной патологии у пациентов после ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава / М. Ж. Азизов, В. М. Прохоренко, Х. Х. Шакиров // Достижения российской травматологии и ортопедии : материалы XI Всероссийского съезда травматологов-ортопедов, 11–13 апр. 2018 г. – Санкт-Петербург, 2018 –С. 10–13.
4. Александрович, Ю. С. Острый респираторный дистресс-синдром в педиатрической практике / Ю. С. Александрович, К. В. Пшениснов // Вестник интенсивной терапии. – 2014. – № 3. – С. 12–17.
5. Аллахвердян, Е. А. Роль маркера резорбции костной ткани в патогенезе нестабильности компонентов эндопротезов после первичной артропластики коленного сустава / Е. А. Аллахвердян // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2019. – Т. 9. – № 7. – С. 277.
6. Амзаев, С. Ю. Практическое применение стандартизованной оценки исходов лечения после эндопротезирования тазобедренного сустава / С. Ю. Амзаев // Медицина Кыргызстана. – 2011. – № 2. – С. 13–16.
7. Амзаев, С. Ю. Совершенствование методики тотального эндопротезирования тазобедренного сустава при ризомелической форме болезни Бехтерева : специальность 14.01.15 «Травматология и ортопедия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Амзаев Сергей Юрьевич ; науч. центр «Восстанов. травматология и ортопедия им. Г. А. Илизарова». – Курган, 2013. – 17 с. – Библиогр. : с. 14–16. – Текст : непосредственный.
8. Андрианова, Н. В. Воспаление и окислительный стресс как мишени

для терапии ишемического повреждения почек / Н. В. Андрианова, Д. Б. Зоров, Е. Ю. Плотников // Биохимия. – 2020. – Т. 85, № 12. – С. 1873–1886.

9. Антиокислительная активность тиофана [бис(3-(3,5-дитрет-бутил-4гидроксифенил) пропил) сульфида / Л. П. Овчинникова, У. Н. Роцкая, Е. А. Васюнина [и др.] // Биоорганическая химия. – 2009. – Т. 35, № 3. – С. 417–423.

10. Арсаханова, Г. А. Формирование противодействия стрессовому действию внешних факторов / Г. А. Арсаханова // International Journal of Medicine and Psychology. – 2020. – Т. 3. № 6. – С. 92–98.

11. Артропластика тазобедренного сустава при деструктивно-дистрофических поражениях / Б. Ш. Минасов, Р. Р. Якупов, Т. Б. Минасов [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 21–27.

12. Базарный, В. В. Клиническая оценка иммунологических тестов при эндопротезировании тазобедренного сустава / В. В. Базарный, О. В. Бердюгина // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2007. – Т. 166, № 2. – С. 65–67.

13. Белинов, Н. В. Морфологические изменения костной ткани головки бедра в ранние сроки после субкапитальных переломов шейки у экспериментальных животных / Н. В. Белинов, В. П. Смекалов // материалы X Юбилейный Всероссийский съезд травматологов-ортопедов : сб. материалов. – Москва, 2014. – С. 87.

14. Беялов, Ф. И. Двенадцать тезисов коморбидности / Ф. И. Беялов // Клиническая медицина. – 2009. – № 12. – С. 69–71.

15. Билевич, О. А. Острая почечная недостаточность: причины, исходы, методы заместительной почечной терапии / О. А. Билевич // Омский научный вестник. – 2012. – № 2. – С. 114.

16. Бородин, Ю. И. Лимфатический дренаж сердца. Морфофункциональный аспект / Ю. И. Бородин // Вестник лимфологии. – 2013. – № 4. – С. 4–10.

17. Бородин, Ю. И. Сочетанные морфологические изменения почки и регионарного лимфатического узла при экспериментальной почечной

недостаточности / Ю. И. Бородин, С. И. Анохин, В. Н. Горчаков // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 12–18

18. Бурматова, А. Ю. Динамика маркеров костной резорбции при имплантации спиц с наноструктурированными покрытиями в остеопоротически перестроенную костную ткань / А. Ю. Бурматова, Е. Б. Трифонова, В. Н. Мещанинов // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2016. – № 3 (58). – С. 33–38.

19. Васильев, В. В. Мониторинг амнестического компонента общей анестезии у детей : специальность 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Васильев Вячеслав Владимирович ; Ростовский государственный медицинский университет. – Ростов-на-Дону, 2001. – 27 с. : ил. – Библиогр.: с. 24. – Место защиты: Ростовский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.

20. Вёрткин, А. Л. Коморбидность: от истоков развития до современного понятия. Как оценить и прогнозировать / А. Л. Вёрткин // Врач скорой помощи. – 2011. – № 4. – С. 15.

21. Виноградова, Т. П. Регенерация и пересадка костей / Т. П. Виноградова, Г. И. Лаврищева. – Москва : Медицина, 1974. – С. 247.

22. Влияние анестезии пропофолом на содержание продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови / С. С. Абидова, И. В. Овчинников, Л. А. Назырова, Э. А. Иванчина // Анестезиол. и реаниматол. – 2003. – № 2. – С. 22–24.

23. Влияние сопутствующих заболеваний на клинико-рентгенологические характеристики гонартроза у пациентов, направленных на эндопротезирование коленного сустава / К. В. Корочина, Т. В. Чернышева, И. Э. Корочина [и др.] // Альманах молодой науки. – 2019. – № 2. – С. 19–26.

24. Войновский, Е. А. Восстановительное лечение и профилактика осложнений после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава /

Е. А. Войновский, А. Б. Бут-Гусаим // Медицинский вестник МВД. – 2008. – № 5. – С. 45–50.

25. Волокитина, Е. А. Лазерная проточная цитометрия в лабораторном иммунологическом мониторинге эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов / Е. А. Волокитина // Гений ортопедии. – 2011. – № 3. – С. 131–135.

26. Волокитина, Е. А. Эндопротезирование тазобедренного сустава при протрузионной деформации вертлужной впадины на фоне ревматоидного артрита, осложненного подвертельным переломом бедренной кости. Случай из практики / Е. А. Волокитина, А. С. Ершов, М. Хабиб // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 8 (163). – С. 117–120.

27. Воробьев, А. С. Особенности хирургического лечения пациентов пожилого и старческого возраста с внесуставными переломами проксимального отдела бедренной кости / А. С. Воробьев, А. Н. Богданов, А. Г. Овденко // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6. – С. 211.

28. Воронина, Т. А. Исследование противогипоксических и антиамнестических свойств мексидола и семакса / Т. А. Воронина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – № 4. – С. 2–7.

29. Выбор автоматизированного или «ручного» управления гликемией при проведении полного парентерального питания в хирургии: сравнительное исследование / А. И. Ярошецкий, Н. А. Резепов, С. О. Васильев [и др.] // Анналы хирургии. – 2015. – № 2. – С. 31–40.

30. Выявление факторов риска остеопенического синдрома в период максимальной костной массы / Т. Б. Минасов, Л. Р. Филатова, И. Р. Гафаров [и др.] // Здоровье семьи – 21 век. – 2012. – № 3 (3). – С. 14.

31. Габа, Д. Критические случаи в анестезиологии / Д. Габа, К. Фиш, С. Хауард ; перевод с английского – Москва : Медицина, 2000. – 440 с.

32. Галкин, В. В. Актуальные аспекты проблемы прогнозирования в травматологии / В. В. Галкин, Г. И. Назаренко // Ортопедия, травматология. – 1988. – № 1. – С. 1–3.

33. Гемореологические эффекты тиофана при поражении печени

тетрахлорметаном / В. И. Смольякова, М. Б. Плотников, Г. А. Чернышева [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73, № 8. – С. 32–34.

34. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; перевод с англ. – Москва : Практика, 1999. – 459 с.

35. Гнетецкий, С. Ф. Тотальная аллопластика тазобедренного сустава при застарелых повреждениях тазобедренного сустава у лиц пожилого и старческого возраста / С. Ф. Гнетецкий // Медицинский альманах. – 2012. – № 5 (24). – С. 138–141.

36. Головкин, Л. С. Тромбозы и кровотечения после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей: что может повышать риски развития тромбгеморрагических осложнений? / Л. С. Головкин, А. В. Сафроненко, Е. В. Ганцгорн // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2020. – Т. 1. № 3. – С. 75–83.

37. Голубев, А. М. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома / А. М. Голубев, В. В. Мороз, Д. В. Сундуков // Общая реаниматология. – 2012. – № 8 (4). – С. 13–21.

38. Голубева, И. А. Преобразования стенки тонкой кишки и регионарного лимфоузла после использования радонсодержащей воды / И. А. Голубева, П. А. Елясин, Д. М. Первойкин // Хирургия, морфология, лимфология. – 2013. – Т. 10, № 19. – С. 38–40.

39. Горбачева, О. С. Изучение кинетики и регуляции цикла калия / О. С. Горбачева, Н. И. Венедиктова, Г. Д. Миронова // Патогенез. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 15–73.

40. Граник, В. Г. Генетика. Химический и медико-биологический аспекты : монография / В. Г. Граник. – Москва : Вузовская книга, 2011. – 440 с.

41. Григорьев, А. М. Принципы отбора больных с заболеваниями крупных суставов для эндопротезирования / А. М. Григорьев // Актуальные проблемы внутренней медицины и стоматологии : сборник научных трудов / под ред. Е. В. Шляхто – Санкт-Петербург, 1997. – С. 30.

42. Гридасова, Е. И. Инфузионно-трансфузионная терапия в лечении

эндотоксемического синдрома у больных с тяжелой травмой таза / Е. И. Гридасова // Травма. – 2013. – Т. 14, № 5. – С. 47–50.

43. Дабигатран – новый подход к профилактике тромбоэмболических осложнений / Т. Б. Минасов, Б. Ш. Минасов, Н. Ш. Загидуллин [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 3 (61). – С. 80–83.

44. Давыдовский, И. В. Общая патология человека / И. В. Давыдовский. – Москва : Медицина, 1969. – 602 с.

45. Данные регистра эндопротезирования тазобедренного сустава РНИИТО им. Р. Р. Вредена за 2007–2012 годы / Р. М. Тихилов, И. И. Шубняков, А. Н. Коваленко [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2013. – № 3. – С. 167–190.

46. Джакофски, Д. Дж. Ревизионное протезирование тазобедренного сустава : рук-во для врачей / Д. Дж. Джакофски, Э. К. Хедли ; под ред. Н. В. Загороднего ; перевод с английского – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 328 с.

47. Дзерве, В. Я. Динамика толерантности к физической нагрузке у пациентов с ишемической болезнью сердца и периферической болезнью артерий на фоне длительной терапии милдронатом / В. Я. Дзерве, Ю. М. Поздняков // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 1 (87). – С. 49–55.

48. Диагностика и коррекция нарушений гемостаза при тяжелой черепномозговой травме / Е. А. Каменева, Е. В. Григорьев, А. С. Разумов [и др.] // Общая реаниматология. – 2006. – № 2 (1). – С. 12–16.

49. Дигтяр, А. В. Экспериментальное исследование прочности костного цемента в зависимости от содержания антибиотика / А. В. Дигтяр, М. Ю. Карпинский, Е. Д. Карпинская // Травма. – 2019. – Т. 20, № 1. – С. 79–83.

50. Динамика содержания с-реактивного белка в сыворотке крови при анестезиологическом обеспечении хирургических вмешательств / В. А. Дудко, Е. А. Субботина, И. В. Политов [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 59–65.

51. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков.

Учебное пособие / В. В. Долгов, О. П. Шевченко. – Москва : Медицинская академия последипломного образования, 1997. – С. 47, 53–55, 58–62.

52. Дурнев, А. Д. Генотоксические поражения и болезни / А. Д. Дурнев, А. К. Жанатаев, О. В. Шредер // Молекулярная медицина. – 2013. – № 3. – С. 3–19.

53. Егоров, В. М. Сравнительная характеристика психоповреждающего действия общей анестезии на основе фторотана и кетамина после операций на лице у детей с врожденными расщелинами лица и неба / В. М. Егоров, А. М. Вербук, В. М. Вербук // Анестезиол. и реаниматол. – 1996. – № 6. – С. 31–33.

54. Еремеева, Л. Ф. Экстракорпоральные методы лечения у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью / Л. Ф. Еремеева, А. Ф. Ямпольский // Актуальные проблемы транспортной медицины – 2010. – Т. 22, № 4. – С. 139–149.

55. Ершов, Д. С. Оптимизация профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений у больных, подвергающихся тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава : специальность 14.01.15 «Травматология и ортопедия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ершов Дмитрий Сергеевич ; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова. – Москва, 2015. – 24 с., : ил. – Библиогр.: с. 23. – Место защиты : Первый Моск. гос. мед. ун-т. им. И. М. Сеченова. – Текст : непосредственный.

56. Ершова, О. Б. Кальций и витамин D: все ли мы о них знаем? / О. Б. Ершова, К. Ю. Белова, А. Н. Назарова // РМЖ. – 2011. – № 12 (19). – С. 719–724.

57. Журтова, И. Б. Нарушения костного метаболизма при синдроме гиперпролактинемии у детей и подростков (обзор литературы и собственные данные) / И. Б. Журтова, А. Г. Румянцев // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – Т. 15, № 1. – С. 7–10.

58. Загородний, Н. В. Эндопротезирование тазобедренного сустава. Основы и практика. Руководство / Н. В. Загородний. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 704 с.

59. Зайцева, О. П. Ошибки и осложнения эндопротезирования

тазобедренного сустава : специальность 14.00.22 «Травматология и ортопедия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Зайцева Ольга Павловна ; Рос. науч. центр «Восстанов. травматология и ортопедия» им. Г. А. Илизарова. – Курган, 2009. – 24 с. : ил. – Библиогр.: с. 19–23. – Место защиты : Рос. науч. центр «Восстанов. травматология и ортопедия» им. Г. А. Илизарова. – Текст : непосредственный.

60. Зайцева, О. П. Стандартизация один из элементов предупреждения ошибок и осложнений технологии эндопротезирования / О. П. Зайцева, Т. Н. Коваленко, Е. А. Волокитина // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2007. – № 5. – С. 28–31.

61. Зоря, В. И. К вопросу о тотальном эндопротезировании повреждений тазобедренного сустава у лиц старческого возраста / В. И. Зоря, С. Ф. Гнетецкий, В. В. Гурьев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 4. – С. 117–122.

62. Зоря, В. И. Ошибки и осложнения при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов старческого возраста // В. И. Зоря, С. Ф. Гнетецкий // Хирургия повреждений, критические состояния. Спаси и сохрани : сборник материалов Пироговского форума. – Москва, 2017. – С. 62–64.

63. Ибрагимов, Н. Ю. Послеоперационный делирий и когнитивные нарушения у пожилых пациентов: факторы риска и профилактика : специальность 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология», 14.00.08 «Психиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ибрагимов Намаз Юсиф оглы ; Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. – Санкт-Петербург, 2008. – 21 с. : ил. – Библиогр.: с. 20. – Место защиты : Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования. – Текст : непосредственный.

64. Изучение мутагенного и антимутагенного действия энтеросорбентов на примере лекарственного препарата энтеросгель (паста для перорального применения) / И. В. Болтина, Н. В. Кошкарева, Е. Л. Костик [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2011. – Т. 1–2. – С. 43–46.

65. Интраоперационные перипротезные переломы при

эндопротезировании тазобедренного сустава у больных ревматическими заболеваниями / А. Э. Храмов, М. А. Макаров, С. А. Макаров [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 6. – С. 791–796.

66. Использование мезенхимных клеток костного мозга для коррекции структуры и функции печени при хроническом гепатите / А. В. Люндуп, Р. В. Деев, И. Е. Трубицына [и др.] // XVIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» : сб. материалов конгресса, 11–15 апр. 2011 г. – Москва, 2011. – С. 459

67. Исраилова, В. К. Современные представления о печёночной недостаточности и методы их лечения / В. К. Исраилова, Г. К. Айткожин // Вестник КАЗМНУ. – 2012. – № 1. – С. 36–44.

68. Калинин, О. Г. Современные представления о синдроме посттравматической жировой эмболии / О. Г. Калинин, Е. П. Курапов, Е. И. Гридасова // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3 (2). – С. 117–120.

69. Каменева, Е. А. Диагностика и интенсивное лечение острого респираторного дистресс-синдрома у больных с тяжелой сочетанной травмой : специальность 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Каменева Евгения Александровна ; Науч.-исслед. ин-т общ. реаниматологии РАМН. – Москва, 2010. – 46 с. : ил. – Библиогр.: с. 45–46. – Место защиты : Науч.-исслед. ин-т общ. реаниматологии РАМН. – Текст : непосредственный.

70. Каминский, А. В. Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава: эпидемиология, причины, факторы риска (обзор зарубежной литературы) / А. В. Каминский, Л. О. Марченкова, А. В. Поздняков // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2015. – № 2. – С. 83–89.

71. Комплексная профилактика ранних тромбоэмболий и кровотечений после эндопротезирования крупных суставов / А. Б. Слободской, А. В. Кулигин, В. В. Рубан [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 11. – С. 50–53.

72. Коренская, Е. Г. Лекарственные поражения печени – одна из важных

проблем у коморбидного пациента / Е. Г. Коренская, О. В. Парамонова // Consilium Medicum. – 2019. – № 21 (8). – С. 78–83.

73. Корнилов, Н. В. Эндопротезирование суставов: прошлое, настоящее, будущее. (Отчет о работе Российского центра эндопротезирования суставов конечностей) / Н. В. Корнилов // Травматология и ортопедия России. – 1994. – № 5. – С. 7–11.

74. Корячкин, В. А. Послеоперационный делирий: факторы риска и профилактика в ортопедо-травматологической практике (обзор литературы) / В. А. Корячкин // Травматология и ортопедия России. – 2013. – Т. 2, № 68. – С. 128–135.

75. Кочетков, А. И. Патогенетические механизмы лекарственных повреждений печени / А. И. Кочетков, Е. С. Акимова, О. Д. Остроумова // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 6. – С. 36–50.

76. Коэнзим Q10 в кардиологической практике – теоретические основы и результаты клинических исследований / О. С. Медведев, Е. И. Каленикова, Е. А. Городецкая, Д. А. Шашурин // Кардиология. – 2010. – № 6. – С. 34–38.

77. Кузьмин, В. В. Послеоперационный делирий и инфаркт миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста с переломами шейки бедренной кости: роль послеоперационной анемии / В. В. Кузьмин, О. А. Менщикова // Травматология и ортопедия России. – 2015. – № 2 (76). – С. 48–55.

78. Кузьмин, И. И. Методологические основы профилактики и лечения осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава : специальность 14.01.17 «Хирургия», 14.01.15 «Травматология и ортопедия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Кузьмин Игорь Иванович ; Российский университет дружбы народов. – Москва, 2010. – 41 с. : ил. – Библиогр.: с. 25–37. – Место защиты: Гос. ин-т усовершенствования врачей. – Текст : непосредственный.

79. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) / В. Т. Ивашкин, А. Ю. Барановский, К. Л. Райхельсон [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. –

№ 29 (1). – С. 85–115.

80. Леонова, С. Н. Новый способ прогнозирования инфекционных осложнений при эндопротезировании крупных суставов / С. Н. Леонова, А. Н. Грищук, А. Л. Камека // Врач-аспирант. – 2016. – Т. 79, № 6. – С. 14–23.

81. Лесняк, О. М. Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин старше 18 лет / О. М. Лесняк, И. А. Баранова, Н. В. Торопцова // Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу, Российского респираторного общества и Ассоциации ревматологов России. – Ярославль : ИПК «Литера», 2013. – 48 с.

82. Лесняк, О. М. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом / под ред. проф. О. М. Лесняк. – Ярославль : ИПК «Литера», 2012. – 24 с.

83. Лесняк, О. М. Остеопороз /под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленской. – 2-е изд. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 272 с.

84. Лечение больных с гнойно-воспалительными осложнениями после эндопротезирования тазобедренного сустава / И. М. Пичхадзе, К. А. Кузьменков, А. В. Жадин [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2009. – № 3. – С. 45–50.

85. Ли́ла, А. М. Современные подходы к терапии остеоартрита с учётом обновленных международных рекомендаций / А. М. Ли́ла, Л. И. Алексеева, Е. А. Таскина // Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3, № 11 (2). – С. 48-52.

86. Лосенкова, С. О. Биофармацевтические исследования in vitro трансдермальных пластырей с мексидолом / С. О. Лосенкова, Э. Ф. Степанова, В. Е. Новиков // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – № 1. – С. 117–122.

87. Луканина, С. Н. Оценка специфической активности антиоксидантов «Тиофан» и «Токоферол» при моделировании окислительного стресса / С. Н. Луканина, А. В. Сахаров, А. Е. Просенко // Медицинские и фармацевтические науки. – 2013. – № 6 – С. 76.

88. Лукьянова, Л. Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции / Л. Д. Лукьянова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2011. – № 1. – С. 3–19.
89. Мазуренко, С. О. Ремоделирование костной ткани и патологическая физиология почечных остеодистрофий / С. О. Мазуренко, А. Н. Шишкин, О. Г. Мазуренко // Нефрология. – 2002. – № 2. – С. 15–27.
90. Малкова, О. Г. Взаимосвязь нарушений липидного обмена и эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым сепсисом / О. Г. Малкова, С. Ю. Медведева, И. Н. Лейдерман // Вестник Уральской академической науки. – 2012. – № 3. – С. 17–22.
91. Марченков, Ю. В. Механизмы развития и пути коррекции гипоксии у больных с тяжелой осложненной торакальной травмой : специальность 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Марченков Юрий Викторович ; Науч.-исслед. ин-т общ. реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН. – Москва, 2010. – 46 с. : ил. – Библиогр.: с. 42–45. – Место защиты : Науч.-исслед. ин-т общ. реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН. – Текст : непосредственный.
92. Медведев, Ю. В. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма / Ю. В. Медведев. – Москва : Терра-календер и промоушн, 2000. – 227 с.
93. Междисциплинарный подход к синдрому острой печеночной недостаточности / В. Б. Тетова, О. А. Бургасова, В. М. Волкова, Н. М. Беляева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2017. – № 22 (3). – С. 144–152. – DOI: 10.18821/1560-9529-2017-22-3-144-152
94. Метаболические корректоры гипоксии / П. Д. Шабанов, И. В. Зарубина, В. Е. Новиков, В. Н. Цыган. – Санкт-Петербург : Информ-Навигатор, 2010. – 912 с.
95. Миличкина, А. М. Коррекция метаболических последствий непрямой электрохимической детоксикации при цементном эндопротезировании

тазобедренного сустава : специальность : 14.01.15 «Травматология и ортопедия», 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Миличкина Анжелика Марсовна ; Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена. – Санкт-Петербург, 2010. – 25 с. : ил. – Библиогр.: с. 23–24. – Место защиты : Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена. – Текст : непосредственный.

96. Миронова, Г. Д. Использование модуляторов ионных каналов как возможный путь лечения сердечно-сосудистых заболеваний, окислительного стресса и нейродегенеративных нарушений / Г. Д. Миронова // Патогенез. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 15–73.

97. Мозговая, Е. Э. Остеоартрит: учебное пособие / Е. Э. Мозговая. – Новосибирск : Новосибирский издательский дом, 2020. – 55 с.

98. Мороз, В. В. Классификация острого респираторного дистресссиндрома / В. В. Мороз, А. М. Голубев // Общая реаниматология. – 2012. – Т. 8, № 4. – С. 13–21.

99. Морфологические критерии состояния микроциркуляции и лимфатического дренажа в синовиальной оболочке коленного сустава в норме и при патологии / Ю. И. Бородин, М. С. Любарский, Н. П. Бгатова [и др.] // Морфология. – 2008. – Т. 133, № 1. – С. 51–55.

100. Назаров, Е. А. Применение отечественных эндопротезов для артропластики тазобедренного сустава при тяжелой ревматической патологии / Е. А. Назаров, М. Н. Рябова // I Международный конгресс ассоциации ревмоортопедов : тезисы докладов конгресса, 28–29 сент. 2017 г. – Москва, 2017. – С. 34–35.

101. Насонов, Е. Л. Проблема остеопороза в ревматологии / Е. Л. Насонов, И. А. Скрипникова, В. А. Насонова. – Москва : СТИН, 1997. – 429 с.

102. Новиков, В. Е. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена / В. Е. Новиков, А. С. Новиков, Н. О. Крюкова // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – № 5. – С. 15–18

103. Объективные методы оценки тяжести состояния больных и повреждений при травмах : учебно-методическое пособие / А. А. Раззоков [и др.]. – Душанбе : Сурушан, 2001. – 26 с.

104. Оптимизация предоперационного планирования и интраоперационной навигации при эндопротезировании плечевого сустава / А. Б. Слободской, В. М. Прохоренко, И. С. Бадак [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 1, № 1 (107). – С. 30–34.

105. Опыт лечения переломов шейки бедренной кости / И. П. Ардашев, В. В. Калашников, В. В. Калашников [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18. – № 3. – С. 63–65.

106. Опыт применения цитофлавина при остром отравлении монооксидом углерода / Ю. В. Зобнин, А. Г. Петрова, И. П. Провадо [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – № 10. – С. 18–21.

107. Опыт эндопротезирования коленного сустава / В. М. Прохоренко, В. С. Баитов, А. А. Мамедов [и др.] // «Научные достижения и современные технологии в Российской травматологии и ортопедии» Объединенная Всероссийская научно-образовательная конференция, посвященная памяти профессора А. Н. Горячева и VII научно-образовательная конференция травматологов и ортопедов ФМБА России : сб. материалов конф., 31 марта – 01 апреля 2017 г. – Омск, 2017. – С. 220–221.

108. Организация корректного лечения больных с переломами проксимального отдела бедренной кости / В. В. Ключевский, М. В. Белов, С. В. Быстров, И. А. Серов // Травматология и ортопедия России. – 2014. – № 2 (72). – С. 107–111.

109. Осложнения в эндопротезировании коленного сустава / В. М. Прохоренко, С. М. Фоменко, В. В. Павлов [и др.] // Эндопротезирование крупных суставов. – Москва : Минздравсоцразвития России; Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова; Ассоциация травматологов-ортопедов России; МОО «Человек и

его здоровье», 2009. – С. 113.

110. Особенности артропластики при двустороннем гонартрозе / А. О. Гинойн, Т. Б. Минасов, Р. М. Хайрутдинов [и др.] – Креативная хирургия и онкология. – 2019. – Т. 9. № 3. – С. 194–198.

111. Особенности влияния различных форм витамина D на костносуставную систему / А. К. Дулаев, А. Н. Цед, И. А. Фильченко, Н. Е. Муштин // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. – 2018. – № 25 (2). – С. 19–31. DOI: 10.24884/1607-4181-2018-25-2-19-31.

112. Особенности диагностики костно-суставной патологии при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе / А. Н. Цед, А. К. Дулаев, Н. Е. Муштин, А. В. Тишков // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. – 2019. – Т. 26, № 2. – С. 28–36.

113. Особенности окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. / М. О. Самолук, Н. Ю. Григорьева, К. Н. Конторщикова, К. А. Шахова // Медицинский альманах. – 2020. – № 4 (65). – С. 38–46.

114. Особенности периоперационного ведения пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек при эндопротезировании тазобедренного и коленного суставов / Е. Н. Петрова, Ю. С. Полушин, И. В. Шлык, А. Н. Цед // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47. № 3. – С. 251–265

115. Особенности работы митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала у животных с разной толерантностью к гипоксии до и после курсовой гипоксической тренировки / Г. Д. Миронова, М. И. Шигаева, Е. Н. Гриценко [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 1. – С. 30–36.

116. Особенности эндопротезирования при переломах шейки бедренной кости у пожилых пациентов / Н. Г. Гарькавый, Н. А. Верещагин, М. Ю. Макурин, А. Н. Валуев // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2018. – Т. 23, № 2. –

С. 44–45.

117. Особенности эндопротезирования тазобедренных суставов у больных старших возрастных групп / А. Н. Ткаченко, Е. Б. Лапшинов, Е. С. Хачатрян [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10-1. – С. 162–165.

118. Остеоартроз коленного сустава у пожилых – всегда ли оправдано эндопротезирование? / А. В. Лычагин, А. В. Гаркави, В. А. Мещеряков, В. С. Кайков // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2019. – № 2. – С. 77–82.

119. Остеопороз – болезнь скелета людей пожилого и старческого возраста / Н. Д. Томнюк, А. В. Спиридонов, А. М. Муни, Е. П. Данилина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – № 1. – С. 47–51.

120. Остеопороз: эпидемиология, современные методы диагностики, профилактики и принципы лечения / А. В. Яриков, И. И. Смирнов, М. В. Хомченков [и др.] // Амурский медицинский журнал. – 2020. – № 2 (30). – С. 48–56.

121. Острая почечная недостаточность: причины, исходы, методы заместительной почечной терапии / С. С. Бунова, О. А. Билевич, Л. В. Михайлова [и др.] // Омский научный вестник. – 2012. – № 2 (114). – С. 8–11.

122. Остроумова, О. Д. Лекарственно-индуцированный остеопороз / О. Д. Остроумова, И. В. Голобородова // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29. № 3. – С. 73–79.

123. Оценка клинико-функционального статуса больных с имплантатом тазобедренного сустава / С. В. Колесников, Г. В. Дьячкова, Б. В. Камшилов, Э. С. Колесникова // Гений ортопедии. – 2019. – Т. 25, № 1. – С. 32–37.

124. Оценка параметров гемостаза, электролитного и кислотно-щелочного баланса у больных в состоянии геморрагического шока при использовании различных вариантов инфузионной терапии / М. М. Стуканов, В. Н. Лукач, А. О. Гирш [и др.] // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2011. – № 5. – С. 51–55.

125. Патент № 2556491 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00. Способ выбора метода хирургического лечения больных с заболеваниями и травмами тазобедренного сустава : № 2014122057/14 : заявл. 30.05.2014 : опубл. 10.07.2015 / Брижань Л. К., Буряченко Б. П., Варфоломеев Д. И., Давыдов Д. В., Максимов Б. И., Манцеров К. М. ; заявитель и патентообладатель Брижань Л. К., Буряченко Б. П., Варфоломеев Д. И., Давыдов Д. В., Максимов Б. И., Манцеров К. М. – 7 с.

126. Плеханов, А. Н. Современные подходы к диагностике и лечению печёночной недостаточности (обзор литературы) / А. Н. Плеханов, А. И. Товаршинов // Бюллетень ВСЦН СО РАМН. – 2016. – Т. 1, № 4 (110). – С. 156–160.

127. Подготовка пациентов геронтологического возраста к плановой операции эндопротезирования сустава на фоне сд 2-го типа / С. И. Кирилина, В. С. Сирота, А. А. Корыткин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6. – С. 130.

128. Попугаев, К. А. Делирий в реаниматологической практике / К. А. Попугаев, И. А. Савин, А. Ю. Лубнин // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 4. – С. 19–28.

129. Применение аутоплазмы для профилактики тромбгеморрагических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава / С. В. Власов, А. А. Пронских, О. В. Шакурин [и др.] // Политравма. – 2006. – № 2. – С. 32–36.

130. Применение биокompозитных материалов с нанопокpытием в нейротpансплантологии / Т. В. Павлова, Л. А. Павлова, А. В. Нестеров [и др.] // Актуальные вопросы патологической анатомии : материалы III съезда Российского общества патологоанатомов, 26–30 мая 2009 г. – Самара, 2009. – С. 390–391.

131. Применение методики определения ортопедического возраста в лечении больных с переломом шейки бедренной кости / Л. К. Брижань, Б. П. Буряченко, Д. И. Варфоломеев [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93, № 2. – С. 76–81.

132. Проблема остеопороза при артрозе крупных суставов / А. А. Мамедов, Ю. В. Храпова, О. В. Фаламеева [и др.] // IX Съезд травматологов-ортопедов : сб. тезисов, 15–17 сент. 2010 г. – Саратов, 2010. – Т. 2. – С. 823–824.

133. Прогнозирование летальности при острой печеночной недостаточности / Л. Ф. Еремеева, А. П. Бердников, Т. С. Мусаева, И. Б. Заболотских // Анестезиол. и реаниматол. – 2013. – № 6. – С. 14–16.

134. Просенко, А. Е. Галогеналканы и серосодержащие антиоксиданты на их основе / А. Е. Просенко, С. Ю. Клепикова. – Новосибирск, 2001. – 243 с.

135. Просенко, А. Е. Серосодержащий фенольный антиоксидант тиофан как перспективный лекарственный препарат / А. Е. Просенко, Е. И. Терах, Н. В. Кандалинцева // Компенсаторно-приспособительные процессы: фундаментальные, экологические и клинические аспекты. – Новосибирск : Сибвузиздат, 2004. – С. 391–492.

136. Проскуряков, А. А. Периоперационный инсульт и послеоперационная мозговая дисфункция у пациентов травматологического профиля / А. А. Проскуряков, С. И. Евтухов, К. Е. Юриков // Известия Российской Военномедицинской академии. – 2019. – Т. 2, № S1. – С. 95–99.

137. Прохоренко, В. М. Анализ послеоперационных осложнений при эндопротезировании коленного сустава / В. М. Прохоренко, А. А. Мамедов, С. М. Фоменко // Сборник тезисов IX Съезда травматологов-ортопедов в 3-х томах. – Москва, 2010. – С. 497–498.

138. Прохоренко, В. М. Атлас первичного эндопротезирования крупных суставов : учебное пособие / В. М. Прохоренко, М. А. Садовой, А. Б. Слободской. – Новосибирск : Наука, 2016. – 285 с.

139. Проценко, В. В. Осложнения после эндопротезирования коленного сустава при использовании индивидуальных онкологических эндопротезов у больных с опухолями костей / В. В. Проценко, Б. С. Дуда // Травма. – 2014. – Т. 15, № 5. – С. 70–74.

140. Ревел, П. А. Патология кости / П. А. Ревел. – Москва : Медицина, 1993. – 367 с.

141. Резник, Л. Б. Эффективность применения ультразвука для удаления костного цемента при ревизионном эндопротезировании / Л. Б. Резник, Г. Г. Дзюба, А. А. Новиков // Травматология и ортопедия России. – 2012. – № 1 (63). – С. 30–35.

142. Результаты оперативного лечения коксартроза у лиц пожилого возраста / Н. В. Загородний, А. С. Канаев, Н. П. Акимов [и др.] // Сборник научных трудов, посвящённый 25-летию кафедры травматологии и ортопедии Российского университета дружбы народов. – Москва, 2017. – С. 155–161.

143. Результаты оперативного лечения коксартрозов у лиц пожилого возраста / Н. В. Загородний, Б. А. Какеев, А. С. Канаев [и др.] // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2015. – Т. 15, № 11. – С. 68–71.

144. Санеева, Г. А. Количественные характеристики костной ткани и состояние костного метаболизма при гипермобильном синдроме / Г. А. Санеева, А. В. Ягода // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 321.

145. Сапин, М. Р. Новый взгляд на место и функции лимфатической системы / М. Р. Сапин // Морфология. – 2000. – Т. 121, № 2-3. – С. 140.

146. Синдром эндогенной интоксикации при эндопротезировании тазобедренного сустава / Е. Г. Мамаева, А. В. Войтович, С. А. Божкова, В. М. Машков // Материалы VII съезда травматологов-ортопедов России. – Новосибирск, 2002. – С. 339

147. Синьков, С. В. Прогнозирование различных форм послеоперационной острой печеночной недостаточности / С. В. Синьков, И. В. Жилин, И. Б. Заболотских // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – № 62 (1). – С. 73–76. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-1-73-76>

148. Сиротин, И. В. Лечение больных с переломами шейки бедра, отягощённых сопутствующей патологией : специальность 14.01.15 «Травматология и ортопедия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Сиротин Иван Владимирович ; Российский

государственный медицинский университет. – Москва, 2010. – 23 с. : ил. – Библиогр.: с. 21–23. – Место защиты: Научно-исследовательский институт скорой помощи. – Текст : непосредственный.

149. Скрипникова, И. А. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике / И. А. Скрипникова // В помощь практическому врачу. – 2010. – № 2. – С. 1–3

150. Слободской, А. Б. Эндопротезирование тазобедренного сустава при переломах проксимального отдела бедренной кости у пациентов старшей возрастной группы / А. Б. Слободский // Травматология и ортопедия России. – 2009. – № 3. – С. 167–170

151. Смулевич, А. Б. Психические расстройства в клинической практике / А. Б. Смулевич. – Москва : МЕДпресс-информ, 2012. – 719 с.

152. Современные технологии лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний крупных суставов / А. В. Глухов, В. А. Зиновченков, Д. А. Синеев, В. А. Гребенщиков // Главный врач Юга России. – 2014. – № 2 (39). – С. 40–42.

153. Современный взгляд на онкологическое эндопротезирование крупных суставов у взрослых пациентов с опухолями костей / П. С. Сергеев, В. В. Тепляков, В. А. Шапошников [и др.] // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2017. – № 1. – С. 12–19.

154. Современный подход к лечению осложнений при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава / В. В. Калашников [и др.]. – Кемерово : ГKB № 3 им. М. А. Подгорбунского, 2002. – 110 с.

155. Сравнительные характеристики различных пар трения, используемых при артропластике тазобедренного сустава / Б. Ш. Минасов, Л. Ш. Шустер, Р. Р. Якупов [и др.] // Гений ортопедии. – 2014. – № 3. – С. 49–52.

156. Сравнительный анализ среднесрочных и отдаленных результатов первичного эндопротезирования тазобедренного сустава серийными эндопротезами бесцементной и цементной фиксации / В. М. Прохоренко, А. Б. Слободской, А. А. Мамедов [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2014. – № 3. – С. 21–26.

157. Среднесрочные результаты клинико-лучевого мониторинга после артропластики тазобедренного сустава / Б. Ш. Минасов, Т. Б. Минасов, И. Р. Гафаров [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 20–23.

158. Среднесрочные результаты первичного эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек / А. Н. Цед, А. К. Дулаев, Н. Е. Муштин [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25, № 2. – С. 44–54.

159. Степанова, А. М. Особенности реабилитации после эндопротезирования крупных суставов в онкоортопедии / А. М. Степанова, А. М. Мерзлякова, В. А. Соколовский // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2017. – № 1. – С. 27–31.

160. Схемы назначения фармпрепаратов, регулирующих интенсивность стрессового ремоделирования вокруг имплантата, при эндопротезировании тазобедренного сустава : пособие для врачей / С. П. Миронов, С. С. Родионова, А. Ф. Колондаев [и др.]. – Москва, 2001. – 20 с.

161. Тактика лечения переломов проксимального отдела бедренной у пациентов пожилого и старческого возраста / В. В. Агаджанян, А. А. Пронских, А. В. Евсюков [и др.] // IX съезд травматологов-ортопедов России : тезисы докладов. – Саратов, 2010. – С. 74–75.

162. Тихилов, Р. М. Руководство по хирургии тазобедренного сустава / Р. М. Тихилов, И. И. Шубняков. – Санкт-Петербург : РНИИТО им. Р. Р. Вредена, 2014. – Т. 1. – 368 с.

163. Тканеинженерный эквивалент кости: методологические основы создания и биологические свойства / Р. В. Деев, Н. В. Цупкина, И. Я. Бозо [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 62–67.

164. Тотальная цементная артропластика коленного сустава у пациентов 85–95-летнего возраста, страдающих терминальной стадией дегенеративных повреждений коленного сустава / В. Ю. Мурылев, П. М. Елизаров,

А. В. Музыченков [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 6. – С. 49–53.

165. Тотальное эндопротезирование коленного сустава у пациентов старческого возраста и долгожителей / В. Ю. Мурылев, П. М. Елизаров, А. В. Музыченков [и др.] // Успехи геронтологии. – 2018. – Т. 31, № 3. – С. 416–422.

166. Транспортная функция почек, лимфатических узлов, в атеросклерозе и его профилактика, радоновой водой в эксперименте / А. В. Кузнецов, Ю. И. Бородин, С. В. Астраков, А. Н. Машак // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 1 (3). – С. 97–99.

167. Трубин, А. Р. Современные подходы к оценке соматического здоровья и психоэмоционального состояния больных пожилого и старческого возраста с травмами проксимального отдела бедренной кости / А. Р. Трубин, Б. Ш. Минасов // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – Т. 13, № 1 (69). – С. 80–82.

168. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica : книга для студентов, аспирантов и преподавателей медицинских колледжей и вузов / Н. В. Трухачева. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 384 с.

169. Хорошилов, С. Е. Кинетическое моделирование альбуминового диализа при острой печеночной недостаточности / С. Е. Хорошилов, А. В. Никулин // Эфферентная терапия. – 2011. – № 17 (1). – С. 9–13.

170. Цед, А. Н. Первичное эндопротезирование тазобедренного сустава у больных с терминальной стадией хронической болезни почек (обзор литературы) / А. Н. Цед, А. К. Дулаев // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24, № 2. – С. 146–153.

171. Цыган, Н. В. Послеоперационная мозговая дисфункция / Н. В. Цыган, М. М. Одинак, Г. Г. Хубулава // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – № 4. – С. 34–39.

172. Чепелева, М. В. Иммунологические особенности коксартроза III стадии / М. В. Чепелева // Гений ортопедии. – 2006. – № 3. – С. 54–58.

173. Что такое «ортопедический возраст» и значимость его определения для хирургии тазобедренного сустава / Л. К. Брижань, Б. П. Буряченко, Д. И. Варфоломеев [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 37–41.

174. Шилов, А. М. Антигипоксантаы и антиоксиданты с метаболическим действием (триметазидин) при ишемической миокардиопатии / А. М. Шилов, А. О. Осия // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 10. – С. 663–667.

175. Шувалов, С. А. Морфологические изменения в тканях тазобедренного сустава у больных с осложненным эндопротезированием / С. А. Шувалов, В. А. Яшков, Т. В. Шувалова // Актуальные вопросы патологической анатомии : материалы III съезда Российского общества патологоанатомов, 26–30 мая 2009 г. – Самара, 2009. – С. 620–621.

176. Экспериментальное обоснование использования тканеинженерного эквивалента для устранения дефектов длинных трубчатых костей / И. Я. Бозо, Р. В. Деев, Н. В. Цупкина [и др.] // Вопросы морфологии XXI века : сб. научных трудов. – Санкт-Петербург : Издательство ДЕАН, 2010. – С. 61–66.

177. Эльяшев, А. И. Регенерация костной ткани и способы ее стимуляции / А. И. Эльяшев. – Ленинград : ГИДУИ, 1939. – 18 с.

178. Эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе / Я. А. Рукин, Г. М. Кавалерский, В. Ю. Мурылев [и др.] // III Конгресс Ассоциации травматологов и ортопедов г. Москвы с международным участием «Травматология и ортопедия столицы. Время перемен» : сб. тезисов, 5–6 февр. 2016 г. – Москва, 2016. – С. 198–199.

179. Эндопротезирование у лиц пожилого возраста при коксартрозах / Н. В. Загородний, А. С. Канаев, Н. П. Акимов [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2015. – № 2. – С. 73–80.

180. Эндопротезирование у лиц пожилого возраста при коксартрозах / Н. В. Загородний, А. С. Канаев, Н. П. Акимов [и др.] // Сборник научных трудов, посвящённый 25-летию кафедры травматологии и ортопедии Российского университета дружбы народов. – Москва, 2017. – С. 148–155.

181. Эффективность электронейростимуляции как метода профилактики тромбоэмболических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава / И. Ф. Ахтямов, Б. Г. Зиатдинов, Т. А. Кильметов, Г. Г. Гарифуллов // Практическая медицина. – 2017. – № 8 (109). – С. 29–35.

182. Юшков, А. Г. Прогнозирование тромбоэмболических осложнений эндопротезирования тазобедренного сустава в раннем послеоперационном периоде / А. Г. Юшков, В. М. Прохоренко, В. П. Ильин // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 2 (60). – С. 45–46.

183. Яременко, А. И. Современные остеопластические и остеоиндуктивные материалы. Состояние проблемы. Перспективы применения в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии / А. И. Яременко, Д. В. Галецкий, В. О. Королев // Институт стоматологии. – 2011. – № 2, Вып. 51. – С. 70–71.

184. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis / S. Lekamwasam, J. D. Adachi, D. Agnusdei [et al.] // Osteoporos Int. – 2012. – Vol. 23. – № 9. – P. 2257–2276. DOI: 10.1007/s00198-012-1958-1.

185. A randomized controlled trial of quetiapine versus placebo in the treatment of delirium / T. A. Tahir, E. Eeles, V. Karapareddy [et al.] // J. Psychosom. Res. – 2010. – Vol. 69 (5). – P. 485–490. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2010.05.006.

186. Abbott, K. C. Total hip arthroplasty in chronic dialysis patients in the United States / K. C. Abbott, J. R. Bucci, L. Y. Agodoa // J Nephrol. – 2003. – Vol. 16 (1). – P. 34–39.

187. Abdelmalak, B. B. Anesthesiologist's guide to perioperative glycemic management / B. B. Abdelmalak // ASA Refresher Courses Anesthesiol. – 2014. – Vol. 42 (1). – P. 1–11

188. Abdelmalak, B. B. Revisiting tight glycemic control in perioperative and critically ill patients: when one size may not fit all / B. B. Abdelmalak, M. C. Lansang // J. Clin. Anesth. – 2013. – Vol. 25 (6). – P. 499–507

189. Acquired liver injury in the intensive care unit / T. Lescot, C. Karvellas, M. Beaussier, S. Magder // Anesthesiology. – 2012. – Vol. 117. – P. 898–904. DOI:

10.1097/ALN.0b013e318266c6df

190. Acute kidney injury in patients admitted to a liver intensive therapy unit with paracetamol-induced hepatotoxicity / A. O'Riordan, Z. Brummell, E. Sizer [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 3501–3508. DOI: 10.1093/ndt/gfr050.

191. Acute liver failure: a life-threatening disease / A. Canbay, F. Tacke, J. Hadem [et al.] // *Dtsch Arztebl. Int.* – 2011. – Vol. 108 (42). – P. 714–720. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0714.

192. Acute-on-chronic liver failure: current concepts on definition, pathogenesis, clinical manifestations and potential therapeutic interventions / W. Laleman, L. Verbeke, P. Meersseman [et al.] // *Exp. Rev. Gastroenter. Hepatol.* – 2011. – Vol. 5 (4). – P. 523–537. DOI: 10.1586/egh.11.47.

193. Admission levels and early changes in serum interleukin-10 are predictive of poor outcome in acute liver failure and decompensated cirrhosis / P. A. Berry, C. G. Antoniadis, M. J. Hussain [et al.] // *Liver Int.* – 2010. – Vol. 30. – P. 733–740. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02219.x.

194. Ainscow. D. The risk of haematogenous infection in total joint replacements / D. Ainscow, R. Denham // *J. Bone Joint Surg Br.* – 1984. – Vol. 66 B. – P. 580–582.

195. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial / F. Saliba, C. Camus, F. Durand [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 159. – P. 522–31. DOI: 10.7326/00034819-159-8-201310150-00005.

196. Albumin dialysis with molecular adsorbent recirculating system (MARS) for the treatment of hepatic encephalopathy in liver failure / R. A. Kobashi-Margáin, J. G. Gavilanes-Espinar, Y. Gutiérrez-Grobe [et al.] // *Ann. Hepatol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 70–76. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31611-4

197. Alkire, M. T. Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness / M. T. Alkire, R. J. Haier, J. H. Fallon // *Conscious. Cogn.* – 2000. – Vol. 9. – P. 370–386. DOI: 10.1006/ccog.1999.0423

198. Anchoring principles in hip prosthesis implantation. II: Acetabulum components / S. J. Breusch, P. R. Aldinger, M. Thomsen [et al.] // *Unfallchirurg.* – 2000 – Vol. 103 (12) – P. 1017–1031. DOI: 10.1007/s001130050666
199. Antituberculosis therapy-induced acute liver failure: magnitude, profile, prognosis, and predictors of outcome / R. Kumar, Shalimar, V. Bhatia [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51. – P. 1665–1674. DOI: 10.1002/hep.23534.
200. Antkowiak, B. In vitro networks: cortical mechanisms of anaesthetic action / B. Antkowiak // *Br. J. Anaesth.* – 2002. – Vol. 89. – P. 102–111. DOI: 10.1093/bja/aef154.
201. Arjona, A. Are circadian rhythms the code of hypothalamic-immune communication? Insights from natural killer cells / A. Arjona, D. K. Sarkar // *Neurochem.* – 2008. – Vol. 33, № 4. – P. 708–718. DOI: 10.1007/s11064-007-9501-z.
202. Bernal, W. Acute liver failure / W. Bernal, G. Auzinger, A. Dhawan // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 190–201.
203. Bjornara, B. T. Frequency and timing of clinical venous thromboembolism after major joint surgery / B. T. Bjornara, T. E. Gudmundsen, O. E. Dahl // *J. Bone Joint Surg.* – 2006. – Vol. 88-B, № 3. – P. 386–391. DOI: 10.1302/0301620X.88B3.17207
204. Blackshear, R. H. Reduction in Pulmonary Embolism after total joint arthroplasty: three years of experience with extended release epidural morphine / R. H. Blackshear, K. C. Crosson // *Pain Pract.* – 2010. – Vol. 10 (3). – P. 235–244. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2009.00339.x
205. Breusch, S. J. Anatomic basis of the cemented femur shaft. A comparative study of straight and anatomic design / S. J. Breusch, Y. Drenert, K. Draenert // *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* – 1998. – Vol. 136 (6). – P. 554–559. DOI: 10.1055/s-20081045185.
206. «Bundle» Practices and Ventilator-Associated Events: Not Enough / J. O'Horo, H. Lan, C. Thongprayoon [et al.] // *Infection Control & Hospital Epidemiology.* – 2016. – Vol. 37 (12). – P. 1453–1457. DOI: 10.1017/ice.2016.207.
207. Butterworth, R. F. Hepatic encephalopathy: a central neuroinflammatory disorder? / R. F. Butterworth // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 53. – P. 1372–1376.

208. Butterworth, R. F. Reprint of: Neuroinflammation in acute liver failure: Mechanisms and novel therapeutic targets? / R. F. Butterworth // *Neurochem. Int.* – 2012. – Vol. 60. – P. 715–722. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.03.014.

209. Case Scenario: Postoperative Liver Failure after Liver Resection in a Cirrhotic Patient / C. Paugam-Burtz, J. Wendon, J. Belghiti, J. Mantz // *Anesthesiol.* – 2012. – Vol. 116. – P. 705–711. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318247227b.

210. Cementless total hip arthroplasty in renal transplant patients / B. H. Lim, S. J. Lim, Y. W. Moon, Y. S. Park // *Hip Int.* – 2012. – Vol. 22 (5). – P. 516–520. DOI: 10.5301/HIP.2012.9471.

211. Chaput, A. J. Postoperative delirium: risk factors and management: continuing professional development / A. J. Chaput, G. L. Bryson // *Can. J. Anaesth.* – 2012. – Vol. 59 (3). – P. 304–320. DOI: 10.1007/s12630-011-9658-4.

212. Characteristics and outcomes of chronic liver disease patients with acute deteriorated liver function by severity of underlying liver disease / Y. S. Hong, D. N. Sinn, G. Y. Gwak [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22 (14). – P. 3785–3792. DOI: 10.3748/wjg.v22.i14.3785.

213. Chen, J. Liver to abdominal area ratio in prognosis prediction in alcoholinduced acute-on-chronic liver failure / J. Chen, S. Lin, Y. Zhu // *Zhonghua Yi. Xue Za Zhi.* – 2016. – Vol. 96 (10). – P. 801–806. DOI: 10.3760/cma.j.issn.03762491.2016.10.011.

214. Clinical review: Consensus recommendations on measurement of blood glucose and reporting glycemic control in critically ill adults / S. Finfer, J. Wernerman, J.-Ch. Preiser [et al.] // *Crit. Care.* – 2013. – Vol. 17. – P. 229. DOI: 10.1186/cc12537

215. Clinical utility of rosuvastatin and other statins for cardiovascular risk reduction among the elderly / S. B. Long, M. J. Blaha, R. S. Blumenthal, E. D. Michos // *Clin. Interv. Aging.* – 2011. – Vol. 6. – P. 27–35. DOI: 10.2147/CIA.S8101.

216. Cognitive dysfunction 1–2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction / H. Abildstrom, L. S. Rasmussen, P. Rentowl [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2000. – Vol. 44, № 10. – P. 1246–1251.

217. Comorbidity and repeat admission to hospital for adverse drug reactions in older adults: retrospective cohort study / M. Zhang, C. D. Holman, S. D. Price [et al.] // *BMJ*. – 2009. – Vol. 338. – P. a2752. DOI: 10.1136/bmj.a2752

218. Comparison of the sequential organ failure assessment score with the King's College Hospital criteria and the model for end-stage liver disease score for the prognosis of acetaminophen-induced acute liver failure / E. Cholongitas, E. Theocharidou, P. Vasianopoulou [et al.] // *Liver Transpl.* – 2012. – Vol. 18. – P. 405–412. DOI: 10.1002/lt.23370.

219. Complications and Mortality in Chronic Renal Failure Patients Undergoing Total Joint Arthroplasty: A Comparison Between Dialysis and Renal Transplant Patients / P. K. Cavanaugh, A. F. Chen, M. R. Rasouli [et al.] // *J Arthroplasty*. – 2016. – Vol. 31 (2). – P. 465–472. DOI: 10.1016/j.arth.2015.09.003

220. Contamination of wounds by direct inoculation in total hip arthroplasty. – Vol. a prospective clinical study / A. W. Blom, K. E. Bowker, M. Wooton [et al.] // *J. Hosp. Infect.* – 1998. – Vol. 40, № 1. – P. 79–80. DOI: 10.1016/s01956701(98)90029-9

221. Diagnostic criteria of acute liver failure / S. Mochida, Y. Takikawa, N. Nakayama [et al.] // *Hepatol. Res.* – 2011. – Vol. 41 (9). – P. 805–812. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00860.x

222. Direct inhibition of osteoblastic Wnt pathway by fibroblast growth factor 23 contributes to bone loss in chronic kidney disease / N. Carrillo-López, S. Panizo, C. Alonso-Montes [et al.] // *Kidney Int.* – 2016. – Vol. 90 (1). – P. 77–89. DOI: 10.1016/j.kint.2016.01.024.

223. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium / F. M. Radtke, M. Franck, M. MacGuill [et al.] // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2010. – Vol. 27 (5). – P. 411–416. DOI: 10.1097/EJA.0b013e3283335cee

224. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury / R. J. Andrade, G. P. Aithal, E. S. Björnsson [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2019. – Vol. 70 (6). – P. 1222–1261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014

225. Efficacy of single-dose antibiotic against early-onset pneumonia in

comatose patients who are ventilated / J. Valles, R. Peredo, M. J. Burgueno [et al.] // Chest. – 2013. – Vol. 143. – P. 1219–1225. DOI: 10.1378/chest.12-1361.

226. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure / B. Agarwal, G. Wright, A. Gatt [et al.] // J Hepatol. – 2012. – Vol. 57. – P. 780–786. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.06.020.

227. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning, and depressive symptomatology in the elderly / M. L. Ancelin, G. de Roquefeuil, B. Ledesert [et al.] // British Journal of Psychiatry. – 2001. – Vol. 178. – P. 360–366. DOI: 10.1192/bjp.178.4.360

228. Factors that predict short-term complication rates after total hip arthroplasty / N. F. SooHoo, E. Farng, J. R. Lieberman // Clin. orthop. relat. res. – 2010. – № 468. – P. 2363–2371. DOI: 10.1007/s11999-010-1354-0

229. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a populationbased study / J. M. Paterson, M. M. Mamdani, M. Manno, D. N. Juurlink // CMAJ. – 2012. – Vol. 184 (14). – P. 1565-70. DOI: 10.1503/cmaj.111823

230. Frei, P. Liver Transplantation because of Acute Liver Failure due to Heme Arginate Overdose in a Patient with Acute Intermittent Porphyria / P. Frei, E. I. Minder, N. Corti // Case Rep. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 6 (1). – P. 190–196. DOI: 10.1159/000338354

231. Glucose control in intensive care: usability, efficacy and safety of space glucose control in two medical European intensive care units / K. Amrein, N. Kachel, H. Fries [et al.] // BMC Endocr. Disord. – 2014. – Vol. 14. – P. 62. DOI: 10.1186/1472-6823-14-62

232. Glucose control in intensive care: usability, efficacy and safety of space glucose control in two medical European intensive care units / K. Amrein, N. Kachel, H. Fries [et al.] // BMC Endocr. Disord. – 2014. – Vol. 14. – P. 62. DOI: 10.1186/1472-6823-14-62

233. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients / J. Jacobi, J. Krinsley, M. Agus [et al.] // Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 40 (12). – P. 3251–3276. DOI:

10.1097/CCM.0b013e3182653269

234. Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial / W. Wang, H. L. Li, D. X. Wang [et al.] // Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 40 (3). – P. 731–739.

235. Hepatic encephalopathy / D. Patel, M. J. McPhail, J. F. Cobbald, S. D. Taylor-Robinson // Br. J. Hosp. Med. (Lond). – 2012. – Vol. 73 (2). – P. 79–85. DOI: 10.12968/hmed.2012.73.2.79

236. High density lipoprotein in patients with liver failure: relation to sepsis, adrenal function and outcome of illness / F.-E. Etogo-Asse, R. P. Vincent, S. A. Hughes [et al.] // Liver Int. – 2012. – Vol. 32. – P. 128–36. DOI: 10.1111/j.14783231.2011.02657.x

237. Hip fracture patients in India have vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism / D. K. Dhanwal, S. Sahoo, V. K. Gautam, R. Saha // Osteoporos Int. – 2013. – № 24 (2). – P. 553–557. DOI: 10.1007/s00198-012-1993-y.

238. Hoofnagle, J. H. Hepatitis E / J. H. Hoofnagle, K. E. Nelson, R. H. Purcell // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367. – P. 1237–1244. DOI: 10.1056/NEJMra1204512

239. Hughes, R. D. Current status of hepato-cyte transplantation / R. D. Hughes, R. R. Mitry, A. Dhawan // Transplantation. – 2012. – Vol. 93. – P. 342–347. DOI: 10.1097/TP.0b013e31823b72d6

240. Ichai, C. International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients / C. Ichai, J.-Ch. Preiser // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14. – P. R166. DOI: 10.1186/cc9258.

241. Impact of delirium on short-term mortality in elderly inpatients: a prospective cohort study / M. González, G. Martínez, J. Calderón [et al.] // Psychosomatics. – 2009. – Vol. 50 (3). – P. 234–238. DOI: 10.1186/s13054-0161208-6.

242. Inpatient mortality and morbidity for dialysis-dependent patients undergoing primary total hip or knee arthroplasty / K. E. Ponnusamy, A. Jain, S. C. Thakkar [et al.] // J Bone Joint Surg Am. – 2015. – Vol. 97 (16). – P. 1326–1332 DOI: 10.2106/JBJS.N.01301

243. Iorga, A. Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell

Death, Apoptosis or Necrosis / A. Iorga, L. Dara, N. Kaplowitz // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – Vol. 18 (5). – P. 1018. DOI: 10.3390/ijms18051018

244. Lefering, R. Система оценки травм : пер. с англ. / R. Lefering // Остеосинтез. – 2009. – Vol. 2, № 7. – P. 18–24.

245. Lefkowitz, J. H. The pathology of acute liver failure / J. H. Lefkowitz // *Adv. Anat. Pathol.* – 2016. – Vol. 23 (3). – P. 144–158. DOI: 10.1097/PAP.000000000000112.

246. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients / W. Bernal, A. Hyyrylainen, A. Gera [et al.] // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 59. – P. 74–80. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.010.

247. LeTourneau, J. L. Extravascular lung water predicts progression to acute lung injury in patients with increased risk/ J. L. LeTourneau, J. Pinney, C. R. Phillips // *Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 40 (3). – P. 847–854. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318236f60e.

248. Liver assisting with high-volume plasma exchange in patients with acute liver failure / F. S. Larsen, L. E. Schmidt, J. Wendon [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 52. – P. 376A–376A.

249. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database / G. Germani, E. Theocharidou, R. Adam [et al.] // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 57. – P. 288–296. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.017

250. McPhail, M. J. W. Meta-analysis of performance of Kings' College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure / M. J. W. McPhail, J. A. Wendon, W. Bernal // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 53. – P. 492–499 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.023

251. Miguel, A. Treatment of Postoperative Complications after Digestive Surgery / A. Miguel, H. Bonjer. – London etc. : Springer, 2014. – 309 p.

252. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography / R. T. Stravitz, T. Lisman, V. A. Luketic [et al.] // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56. – P. 129–136. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.04.020.

253. Morandi, A. Sedation, delirium and mechanical ventilation: The ABCDE

approach / A. Morandi, N. Brummel, W. Ely // *Current Opinion in Critical Care*. – 2011. – Vol. 17. – P. 43–49. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283427243.

254. Moreau, R. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome in cirrhosis / R. Moreau // *Clin. Mol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 22 (1). – P. 1–6. DOI: 10.3350/cmh.2016.22.1.1.

255. Mutagenic evolution of combined paclitaxel and cisplatin treatment in somatic cells of *Drosophila melanogaster* / C. C. Danesi, B. C. Bellagamba, R. R. Dihl [et al.] // *Mutation Research*. – 2010. – Vol. 696. – P. 139–143. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2010.01.002.

256. Nebulized co-listin for ventilator-associated pneumonia prevention / M. M. D. Karvouniaris, P. Zygoulis, A. Triantaris [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46. – P. 1732–1739.

257. Neural mechanisms of anesthesia. Contemporary clinical neuroscience / J. F. Antognini, E. Carstens, D. E. Raines [et al.]. – Humana Press Inc., 2003. – P. 3–10.

258. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population-based case-control study / M. Schmidt, C. F. Christiansen, F. Mehnert [et al.] // *B.M.J.* – 2011. – Vol. 343. – P. d3450. DOI: 10.1136/bmj.d3450.

259. Nonsurgical complications after total hip and knee arthroplasty / D. T. Alfonso, R. J. Toussaint, B. D. Alfonso [et al.] // *Am. J. Orthop.* – 2006. – Vol. 35, № 11. – P. 503–510.

260. Overview on acute-on-chronic liver failure / J. Zhang, S. Gao, Z. Duan, KeQin Hu // *Front.* – 2016. – Vol. 10 (1). – P. 1–17. DOI: 10.1007/s11684-016-0439-x.

261. Oxidative stress correlates well with markers of metabolic syndrome in clinically hypothyroid cases: a hospital based study in a remote tribal district / S. Panda, M. K. Dash, P. K. Thatoi [et al.] // *RUDN Journal of Medicine*. – 2021. – T. 25. № 1. – P. 55–65. DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-55-65

262. Pathogenesis of hepatic encephalopathy and brain edema in acute liver failure: role of glutamine redefined / P. Desjardins, T. Du, W. Jiang [et al.] // *Neurochem. Int.* – 2012. – Vol. 60. – P. 690–696. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.02.001.

263. Perioperative glycemic control with a computerized algorithm versus

conventional glycemic control in cardiac surgical patients undergoing cardiopulmonary bypass with blood cardioplegia / M. A. Punke, M. S. Goepfert, S. Kluge [et al.] // J. Car-diothorac. Vasc. Anesth. – 2014. – Vol. 28 (5). – P. 1273–1277. DOI:10.1053/j.jvca.2014.04.017.

264. Perioperative stroke after total joint arthroplasty: prevalence predictors, and outcome / J. S. M. Mortazavi, H. Kakli, O. Bican [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2010. – Vol. 92. – P. 2095–2101. DOI: 10.2106/JBJS.I.00940.

265. Popeo, D. M. Delirium in older adults / D. M. Popeo // Mt Sinai J. Med. – 2011. – Vol. 78 (4). – P. 571–582. DOI: 10.1002/msj.20267.

266. Postoperative cognition disorders in elderly patients. The results of the «International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction» (ISPOCD 1) / A. Biedler, S. Juckenhofel, R. Larsen [et al.] // Anaesthesist. – 1999. – Vol. 48, № 12. – P. 884–895. DOI: 10.1007/s001010050802.

267. Predicting acute liver failure in denque infection / R. S. Kumarasena, M. A. Niriella, C. K. Ranawaka [et al.] // Ceylon. Med. J. – 2016. – Vol. 61 (1). – P. 35–36. DOI: 10.4038/cmj.v61i1.8260.

268. Prediction of poor outcome in patients with acute liver failure. Systematic review of prediction models / K. A. Wlodzimirow, S. Eslami, R. Chamuleau [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7 (12). – P. e50952. DOI: 10.1371/journal.pone.0050952.

269. Pretransplant prediction of posttransplant survival for liver recipients with benign end-stage liver disease: a nonlinear model / M. Zhang, F. Yin, B. Chen [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7 (3). – P. e31256. DOI: 10.1371/journal.pone.0031256.

270. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia / G. E. Caughey, A. I. Vitry, A. L. Gilbert, E. E. Roughead // BMC Public Health. – 2008. – Vol. 8. – P. 221. – DOI: 10.1186/1471-2458-8-221.

271. Prognostic scores in a gastroenterology intensive care unit / P. Freire, J. M. Romaozinho, P. Amaro [et al.] // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2010. – Vol. 102 (10). – P. 596–601. DOI: 10.4321/s1130-010820100010000006.

272. Prophylactic antibiotics may improve outcome in patients with severe burns requiring mechanical ventilation: Propensity score analysis of a Japanese nationwide

database / T. Tagami, H. Matsui, K. Fushimi, H. Yasunaga // Clin. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 62 (1). – P. 60–66. DOI: 10.1093/cid/civ763

273. Prophylactic effect of mild hypothermia to prevent brain edema in patients with acute liver failure: results of a multicenter, randomized, controlled trial / F. S. Larsen, N. Murphy, W. Bernal [et al.] // J Hepatol. – 2011. – Vol. 54 (Suppl.). – P. S26–26.

274. Prospective study on dialysis patients after total parathyroidectomy without autoimplant / H. W. Chan, K. H. Chu, S. K. Fung [et al.] // Nephrology (Carlton). – 2010. – Vol. 15 (4). – P. 441–447. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2009.01257.x.

275. Rahimi, R. S. Acute on chronic liver failure: definitions, treatments and outcomes / R. S. Rahimi, D. C. Rockey // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 32 (3). – P. 172–181. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000265.

276. Rosuvastatin combined with ramipril significantly reduced atheroma volume by anti-inflammatory mechanism: Comparative analysis with rosuvastatin alone by intravascular ultrasound / S. H. Han, W. J. Chung, W. C. Kang [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 158 (2). – P. 217–224. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.01.030.

277. Scott, J. E. Postoperative cognitive dysfunction after total joint arthroplasty in the elderly: a meta-analysis / J. E. Scott, J. L. Mathias, A. C. Kneebone // J. Arthroplasty. – 2014. – Vol. 29, № 2. – P. 261–267. DOI: 10.1016/j.arth.2013.06.007.

278. Sebranek, J. J. Glycaemic control in the perioperative period / J. J. Sebranek, A. Lugli Kopp, D. B. Coursin // Br. J. Anaesth. – 2013. – Vol. 111 (S1). – P. i18–34. DOI: 10.1093/bja/aet 381

279. Slack, A. Acute liver failure / A. Slack, J. Wendon // Clin. Med. – 2011. – Vol. 11 (3). – P. 254–258. DOI: 10.7861/clinmedicine.11-3-254.

280. Space glucose control system for blood glucose control in intensive care patients – a European multicentre observational study / J. Blaha, B. Barteczko-Grajek, P. Berezowicz [et al.] // BMC Anesthesiol. – 2016. – Vol. 16. – P. 8. DOI: 10.1186/s12871-016-0175-4.

281. Staggered overdose pattern and delay to hospital presentation are associated with adverse outcomes following paracetamol-induced hepatotoxicity / D. G. N. Craig,

C. M. Bates, J. S. Davidson [et al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2012. – Vol. 73. – P. 285–294. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2011.04067.x.

282. Stress hyperglycaemia in critically ill patients: potential role of incretin hormones a preliminary study / J. A. Llompарт-Pou, A. G. Fernández-de-Castillo, B. Burguera [et al.] // Nutr. Hosp. – 2012. – Vol. 27 (1). – P. 130–137. DOI: 10.1590/S0212-16112012000100015.

283. Stutchfield, B. M. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support / B. M. Stutchfield, K. Simpson, S. J. Wigmore // Br. J. Surg. – 2011. – Vol. 98. – P. 623–631. DOI: 10.1002/bjs.7418.

284. Stutchfield, B. M. Systematic review and meta-analysis of survival following extracorporeal liver support / B. M. Stutchfield, K. Simpson, S. J. Wigmore // Br. J. Surg. – 2011. – Vol. 98. – P. 623–631. DOI: 10.1002/bjs.7418.

285. Sundaram, V. Acute liver failure: current practice and recent advances / V. Sundaram, O. S. Shaikh // Gastroenterol. Clin. North Am – 2011. – Vol. 40 (3). – P. 523–539. DOI: 10.1016/j.gtc.2011.06.009.

286. Systematic review: acute liver failure – one disease, more than 40 definitions / K. A. Wlodzimirow, S. Eslami, A. Abu-Hanna [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 35. – P. 1245–56. DOI: 10.1111/j.13652036.2012.05097.x.

287. Systematic review: Acute liver failure / W. Bernal, J. Wendon [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369. – P. 2525–2534.

288. The condition of cellular immunity in patients with osteoarthritis before and after endoprosthesis implantation / S. V. Belova, E. V. Gladkova, V. Yu. Ulyanov [et al.] // Medical Academic Journal. – 2019. – T. 19, № 5. – С. 62–63.

289. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis / H. Ait-Oufella, E. Maury, S. Lehoux [et al.] // Intensive Care Med. – 2010. – Vol. 362 (8). – P. 1286–1298.

290. The impact of a ventilator bundle on preventing ventilator-associated pneumonia: A multicenter study / J. S. Eom, M. S. Lee, H. K. Chun [et al.] // Am. J. Infect. Control. – 2014. – Vol. 42 (1). – P. 34–37.

DOI: 10.1016/j.ajic.2013.06.023

291. The official positions of the International Society for Clinical Densitometry: indications of use and reporting of DXA for body composition / D. L. Kendler, J. L. Borges, R. A. Fielding [et al.] // J. Clin. Densitom. – 2013. – Vol. 16. – № 4. – P. 496–507. DOI: 10.1016/j.jocd.2013.08.020.

292. Torres, H. A. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer / H. A. Torres, M. Davila // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 9. – P. 156–166. DOI: 10.1038/nrclinonc.2012.1

293. Tritto, G. Liver replacement therapy / G. Tritto, N. A. Davies, R. Jalan // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 33. – P. 70–79. DOI: 10.1055/s-00321301736.

294. Uncemented total hip arthroplasty in chronic hemodialysis patients / W. C. Li, C. H. Shih, S. W. Ueng [et al.] // Acta Orthop. – 2010. – Vol. 81 (2). – P. 178–182. DOI: 10.3109/17453671003628749.

295. Vaquero, J. Therapeutic hypothermia in the management of acute liver failure / J. Vaquero // Neurochem. Int. – 2012. – Vol. 60. – P. 723–735. DOI: 10.1016/j.neuint.2011.09.006.

296. Vitamin D use and health outcomes after surgery for hip fracture / S. Sprague, G. Slobogean, E. Bogoch [et al.] // Orthopedics. – 2017. – Vol. 40 (5). – P. e868–875. DOI: 10.3928/01477447-20170907-01.

297. Wesseling-Perry, K. Osteocyte dysfunction and renal osteodystrophy: not just calcium and phosphorus anymore / K. Wesseling-Perry // Kidney Int. – 2017. – Vol. 91 (6). – P. 1276–1278. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.026.

298. Wintertime surgery increases the risk of conversion to hip arthroplasty after internal fixation of femoral neck fracture / A. Sebestyén, S. Mester, Z. Vokó [et al.] // Osteoporos Int. – 2015. – № 26 (3). – P. 1109–1117. DOI: 10.1007/s00198-014-2966-0.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Динамика манифестации осложнений сердечно-сосудистой системы у пациентов после цементного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. С. 67
2. Рисунок 2 – Динамика проявления осложнений со стороны органов дыхания у пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава. С. 68
3. Рисунок 3 – Динамика проявления осложнений со стороны почек у пациентов после цементного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. С.68
4. Рисунок 4 – Динамика манифестации осложнений со стороны печени у пациентов после цементного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. С. 69
5. Рисунок 5 – Динамика показателя минеральной плотности костной ткани у пациентов старше 50 лет (Т-критерий) с эндопротезированием тазобедренного сустава (Приложение В, таблицы 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8). . С. 73
6. Рисунок 6 – Некроз костного мозга, фрагменты некроза кости по краю и в центре операционного дефекта, затеки цемента на 1-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ С. 74
7. Рисунок 7 – Массивные кровоизлияния в зоне операционного дефекта, некроз кроветворного костного мозга через 1 сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 75
8. Рисунок 8 – Динамика показателя суммы деструктивных изменений в кости экспериментальных животных интактной группы, групп без использования и с применением при операции

- костного цемента (Приложение В, таблицы 9 и 10). С. 76
9. Рисунок 9 – Тромбы в сосудах, фрагменты цемента, разрушенной кости в крае операционного дефекта на 3-и сутки после введения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 77
10. Рисунок 10 – Тканевый детрит, фрагменты разрушенной кости, включения цемента в формирующейся полости на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 78
11. Рисунок 11 – Отечная грануляционная ткань в зоне дефекта на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 78
12. Рисунок 12 – Динамика показателя некроза костной ткани у экспериментальных животных интактной группы, групп без применения и с использованием при операции костного цемента (приложение В, таблицы 9 и 10). С. 79
13. Рисунок 13 – Изменение показателя некроза эндотелия сосудов кости экспериментальных животных интактной группы, групп без использования и с применением при операции костного цемента (приложение В, таблицы 9 и 10). С. 80
14. Рисунок 14 – Формирующаяся капсула на месте дефекта кости с воспалительной инфильтрацией на 7-е сутки после введения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 81
15. Рисунок 15 – Фиброзная и хрящевая ткань с образованием кистозных полостей на месте дефекта, определяемая на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 81
16. Рисунок 16 – Грануляционная ткань в капсуле дефекта, которая имеется на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 82

17. Рисунок 17 – Апоптоз в костных клетках в крае дефекта кости и воспалительная инфильтрация в окружающей ткани на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Иммуногистохимическое исследование с антителом p53. Увеличение $\times 200$ С. 82
18. Рисунок 18 – Апоптоз остеогенных клеток на месте вторичной резорбции кости с прилежащей рыхловолокнистой тканью на 7-е сутки после введения костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53, докраска гематоксилином. Увеличение $\times 400$ С. 83
19. Рисунок 19 – Изменение показателя дистрофии остеоцитов у экспериментальных животных интактной группы, групп без применения и с использованием при операции костного цемента (приложение В, таблицы 9 и 10). С. 83
20. Рисунок 20 – Хрящевая ткань и формирующиеся костные балки в зоне дефекта на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без цемента. Гистохимическая реакция с шифф-йодной кислотой. Увеличение $\times 200$ С. 85
21. Рисунок 21 – Экспрессия Ki-67 в клетках в грануляционной ткани в области дефекта костной ткани у животных на 30-е сутки после введения костного цемента. Иммуногистохимическая реакция клеток с антителом Ki-67, докраска гематоксилином. Увеличение $\times 400$ С.85
22. Рисунок 22 – Экспрессия Ki-67 в хондроидной ткани в группе экспериментальных животных на 30 сутки после введения костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 200$ С. 86
23. Рисунок 23 – На фоне фрагментов хрящевой ткани с воспалительной инфильтрацией на 30-е сутки видны врастающие сосуды, остеобласты в группе экспериментальных животных оперированных с применением костного цемента. Окраска альциановым синим. Увеличение $\times 400$ С. 86

24. Рисунок 24 – Хондрогенная ткань с образованием кистозных полостей и апоптозом в хрящевых клетках в центре дефекта на 30-е сутки после применения костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 400$ С. 87
25. Рисунок 25 – Объемная плотность (Vv) воспалительной инфильтрации в кости экспериментальных животных после введения костного цемента. . . С.87
26. Рисунок 26 – Изменения численной плотности клеток с маркером апоптоза p53 в кости экспериментальных животных интактной группы и в группах без применения и с использованием при операции костного цемента (приложение В, таблицы 11 и 12). С.88
27. Рисунок 27 – Динамика численной плотности клеток с экспрессией маркера клеточной пролиферации в костной ткани Ki-67 в интактной группе экспериментальных животных и в группах с использованием и без применения при операции костного цемента (приложение В, таблицы 11 и 12). С. 89
28. Рисунок 28 – Динамика численной плотности клеток с маркером апоптоза p53 в эндотелии сосудов кости групп экспериментальных животных с применением и без использования при операции костного цемента (приложение В, таблицы 11 и 12). С. 90
29. Рисунок 29 – Динамика численной плотности клеток с маркером пролиферации эндотелия сосудов кости Ki-67 в группах экспериментальных животных с применением и без использования при операции костного цемента (приложение В, таблицы 11 и 12) С. 91
30. Рисунок 30 – Стаз в сосудах субэндокардиального слоя, отек мышечного слоя, через 1 сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ С. 92
31. Рисунок 31 – Стаз и резко выраженный отек в субэндокардиальном слое через 1 сутки после введения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 93

32. Рисунок 32 – В сердце выраженный отек, полнокровие и кровоизлияния на 1 сутки у животных, после введения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$. . . С. 93
33. Рисунок 33 – Гемолиз и фрагментация эритроцитов в сосудах сердца, отек баллонная дистрофия кардиомиоцитов на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 94
34. Рисунок 34 – Выражен отек субэндокардиального мышечного слоя. Воспалительных инфильтратов нет на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С.94
35. Рисунок 35 – Отек в мышечном слое и очаговая интерстициальная и периваскулярная лимфоидная инфильтрация на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С.95
36. Рисунок 36 – Выраженная экспрессия p53 в ядрах кардиомиоцитов субэндокардиального мышечного слоя на 3-и сутки после введения костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 200$ С. 95
37. Рисунок 37 – Динамика суммы деструктивных изменений кардиомиоцитов в группах экспериментальных животных с применением и без использования костного цемента (приложение В, таблицы 13 и 14). С. 96
38. Рисунок 38 – Динамика показателя некроза кардиомиоцитов в группах экспериментальных животных с применением и без использования костного цемента (приложение В, таблицы 13 и 14) С. 97
39. Рисунок 39 – Динамика показателя дистрофии кардиомиоцитов в группах экспериментальных животных без использования и с

- применением при операции костного цемента (приложение В, таблицы 13 и 14). С. 98
40. Рисунок 40 – Очаговые воспалительные инфильтраты и отек в эндокарде и субэндокардиальном слое сердца на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 99
41. Рисунок 41 – Апоптоз в кардиомиоцитах субэндокардиального мышечного слоя на 3-и сутки после операции с применением костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 200$ С. 99
42. Рисунок 42 – Тромбы и гемолиз эритроцитов в единичных сосудах с периваскулярными воспалительными инфильтратами на 7-е сутки после введения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозинзином. Увеличение $\times 200$ С. 102
43. Рисунок 43 – Воспалительный инфильтрат в субэндокардиальном мышечном слое на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 100
44. Рисунок 44 – Противоапоптоз с мозаичным окрашиванием цитоплазмы кардиомиоцитов в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента на 30-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителом bcl-2. Увеличение $\times 200$ С. 101
45. Рисунок 45 – Кардиальный фиброз на 30-е сутки в группе экспериментальных животных оперированных с применением костного цемента. Окраска по Ван Гизону. Увеличение $\times 200$ С. 101
46. Рисунок 46 – Эндокардиальный фиброз на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска по Ван Гизону. Увеличение $\times 200$ С. 102

47. Рисунок 47 – Динамика показателя воспалительной инфильтрации в сердце экспериментальных животных без применения и с использованием костного цемента. (приложение В, таблицы 13 и 14) С. 103
48. Рисунок 48 – Гемолиз и деформация эритроцитов в сосудах, тромбы в мелких сосудах с периваскулярной инфильтрацией в легком через 1 сутки после введения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ С. 104
49. Рисунок 49 – Выраженный апоптоз в мелких сосудах и межалвеолярных капиллярах легкого через 1 сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом р53. Увеличение $\times 200$ С. 104
50. Рисунок 50 – Апоптоз в эндотелии сосудов и капиллярах легкого на 1-е сутки эксперимента после введения костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом р53. Увеличение $\times 400$ С. 105
51. Рисунок 51 – В легком отек, стаз деформация эритроцитов в сосудах с деструкцией эндотелия через 1 сутки после операции с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 105
52. Рисунок 52 – Полнокровие, стаз в сосудах, кровоизлияния в легком на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ С. 106
53. Рисунок 53 – Полнокровие, кровоизлияния, васкулиты и сидерофаги в легком на 3-и сутки после операции с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 106
54. Рисунок 54 – Динамика суммы деструктивных изменений в легких экспериментальных животных без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблицы 15 и 16). С. 107

55. Рисунок 55 – Динамика некроза эндотелия сосудов легких экспериментальных животных без применения и с использованием костного цемента (Приложение В, таблицы 15 и 16). С. 108
56. Рисунок 56 – Динамика показателя дистрофических изменений в эндотелии сосудов легких экспериментальных животных, оперированных без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблицы 15 и 16). С. 109
57. Рисунок 57 – Полнокровие, стаз в сосудах, единичные очаги слабо выраженной периваскулярной и интерстициальной лимфоидной инфильтрации на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ С. 110
58. Рисунок 58 – Множественные периваскулярные и интерстициальные лимфоидные инфильтраты в легком на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ С. 110
59. Рисунок 59 – На 7-е сутки множественные периваскулярные лимфоидные инфильтраты в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 111
60. Рисунок 60 – Полнокровие, стаз в сосудах, единичные очаги слабо выраженной периваскулярной и интерстициальной лимфоидной инфильтрации на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 111
61. Рисунок 61 – Динамика показателя воспалительной инфильтрации в легких экспериментальных животных без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблицы 15 и 16). . С. 112

62. Рисунок 62 – Перибронхиальные и межалвеолярные лимфоидные инфильтраты на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ С. 113
63. Рисунок 63 – Перибронхиальные и межалвеолярные инфильтраты с гиперплазией лимфоидной ткани на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 113
64. Рисунок 64 – Умеренный венозный застой, отек, периваскулярные и интерстициальные лимфоидные инфильтраты в легком на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 114
65. Рисунок 65 – Умеренный венозный застой, отек, умеренный стаз эритроцитов в сосудах на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 114
66. Рисунок 66 – Динамика суммы деструктивных изменений в печени экспериментальных животных без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблицы 17 и 18). С. 116
67. Рисунок 67 – Динамика показателя некротических изменений в паренхиме печени экспериментальных животных без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблицы 17 и 18). . С. 117
68. Рисунок 68 – Диффузная гидропическая дистрофия гепатоцитов в дольке печени через 1-е сутки после операции с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 117
69. Рисунок 69 – Баллонная дистрофия гепатоцитов. Лимфоциты в стенке центральной вены на 3-и сутки после операции с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 118

70. Рисунок 70 – Балонная дистрофия и диссеминированный апоптоз гепатоцитов в дольке на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 200$ С. 118
71. Рисунок 71 – Динамика показателя дистрофических изменений гепатоцитов в группах экспериментальных животных без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблицы 17 и 18). С. 119
72. Рисунок 72 – Гидропическая дистрофия гепатоцитов, Ki-67 в единичных гепатоцитах на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 400$ С. 120
73. Рисунок 73 – Периваскулярные воспалительные инфильтраты в центре и на периферии дольки на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ С. 120
74. Рисунок 74 – Периваскулярная инфильтрация в центре дольки печени, вакуольная дистрофия гепатоцитов на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 121
75. Рисунок 75 – Отек в центре дольки, мелкокапельная дистрофия на периферии дольки печени на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ С. 121
76. Рисунок 76 – Очаговый лимфоидно-макрофагальный инфильтрат в портальном тракте на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 122
77. Рисунок 77 – Динамика показателя воспалительной инфильтрации в печени в группах экспериментальных животных без применения и с

- использованием костного цемента (приложение В, таблицы 17 и 18).. С. 123
78. Рисунок 78 – Стаз в клубочках, дистрофия эпителия канальцев через 1 сутки в группе экспериментальных животных, оперированных без применения костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 124
79. Рисунок 79 – Стаз в сосудах, диапедез; дистрофия эпителия канальцев через 1 сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 125
80. Рисунок 80 – Апоптоз в эндотелии сосудов и нефроцитах на 1-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом р53. Увеличение $\times 400$ С. 125
81. Рисунок 81 – Динамика суммы деструктивных изменений в клубочках почек экспериментальных животных (приложение В, таблицы 19 и 20) С. 126
82. Рисунок 82 – Динамика показателя дистрофии эндотелия клубочков у оперированных экспериментальных животных с применением и без использования костного цемента в сравнении с интактной группой (приложение В, таблицы 19 и 20). С. 127
83. Рисунок 83 – Фибриновые тромбы в капиллярах клубочка, лимфоидный инфильтрат в строме на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 128
84. Рисунок 84 – Некроз эндотелия и тромб в сосуде мозгового слоя на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ С. 128
85. Рисунок 85 – Лизис эритроцитов и периваскулярные лимфоидные инфильтраты в мозговом слое почки на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного

- цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С.129
86. Рисунок 86 – Динамика показателя некроза эндотелия клубочков у оперированных экспериментальных животных с применением и без использования костного цемента в сравнении с интактной группой (приложение В, таблицы 19 и 20). С. 129
87. Рисунок 87 – Апоптоз в эндотелии клубочков и эпителии канальцев на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Иммуногистохимическая реакция с антителом р53. Увеличение $\times 400$ С. 130
88. Рисунок 88 – Динамика показателя суммы деструктивных изменений в проксимальных канальцах почек экспериментальных животных, прооперированных с применением и без использования костного цемента, в сравнении с интактной группой (приложение В, таблицы 19 и 20). С. 131
89. Рисунок 89 – Динамика дистрофических изменений в проксимальных канальцах почек экспериментальных животных (приложение В, таблицы 19 и 20). С. 132
90. Рисунок 90 – Диссеминированные периваскулярные инфильтраты в почке на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 133
91. Рисунок 91 – Динамика некротических изменений в проксимальных канальцах почек экспериментальных животных (приложение В, таблицы 19 и 20). С. 133
92. Рисунок 92 – Стаз в сосудах и периваскулярные лимфоидные инфильтраты в мозговом слое почки на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 134
93. Рисунок 93 – Динамика показателя воспалительной инфильтрации в почечной ткани экспериментальных животных,

- прооперированных с применением и без использования костного цемента, и в сравнении с интактной группой (приложение В, таблицы 19 и 20). С. 135
94. Рисунок 94 – Динамика численной плотности клеток с маркером апоптоза в эндотелии клубочков почек p53 экспериментальных животных, прооперированных с применением и без использования костного цемента и в сравнении с интактной группой (приложение В, таблицы 21 и 22). С. 136
95. Рисунок 95 – Динамика показателя численной плотности клеток с маркером пролиферации эндотелия клубочков почек Ki-67 экспериментальных животных, прооперированных без применения и с использованием костного цемента, и в сравнении с интактной группой (приложение В, таблицы 21 и 22). С. 137
96. Рисунок 96 – Динамика показателя численной плотности клеток с маркером апоптоза эпителия канальцев p53 почек экспериментальных животных, прооперированных с применением и без использования костного цемента, и в сравнении с интактной группой (приложение В, таблицы 21 и 22). С. 138
97. Рисунок 97 – Динамика показателя численной плотности клеток с маркером пролиферации эпителия Ki-67 канальцев почек экспериментальных животных, прооперированных с применением и без использования костного цемента, и в сравнении с интактной группой (приложение В, таблицы 21 и 22). С. 139
98. Рисунок 98 – Стаз в сосудах, слабо выраженная периваскулярная инфильтрация в крае дефекта на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с использованием янтарной кислоты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$. . . С. 146
99. Рисунок 99 – Волокнистая, с фрагментами хрящевой, ткань на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением янтарной кислоты. Окраска гематоксилином и

- эозином. Увеличение $\times 200$ С. 147
100. Рисунок 100 – Примитивная костная и фрагменты ШИК-позитивной хрящевой ткани с большим количеством сосудов на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата янтарной кислоты. Реакция с шифф-йодной кислотой. Увеличение $\times 400$ С.148
101. Рисунок 101 – Костный дефект заполнен фиброзной, хрящевой тканью и новообразованными костными балками с активной пролиферацией остеобластов на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с использованием янтарной кислоты. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 200$ С. 148
102. Рисунок 102 – В хрящевой ткани группы экспериментальных животных на 7-е сутки с применением препарата янтарной кислоты. Выраженное окрашивание хондроцитов альциановым синим. Увеличение $\times 200$ С. 149
103. Рисунок 103 – Фиброзно-хрящевая ткань на месте вторичной резорбции кости на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением янтарной кислоты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ С. 150
104. Рисунок 104 – Примитивные костные балки с активной в крае дефекта с остеобластической реакцией на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с использованием янтарной кислоты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$. . . С. 151
105. Рисунок 105 – Формирующиеся балки с активной пролиферацией остеобластов в центре костного дефекта на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с использованием янтарной кислоты. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 200$ С. 152

106. Рисунок 106 – Активная пролиферация остеобластов в новообразованной кости на 30 сутки в группе экспериментальных животных с применением янтарной кислоты. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 400$ С. 153
107. Рисунок 107 – На месте дефекта грануляционная ткань, остатки тканевого детрита на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 154
108. Рисунок 108 – Грануляционная и остеоидная ткань в центре дефекта на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 154
109. Рисунок 109 – Выраженная остеокластическая активность в крае дефекта на 3-и сутки эксперимента в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 400$ С. 155
110. Рисунок 110 – Высокая пролиферативная активность в эндотелии сосудов, в хондробластах на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 400$ С. 155
111. Рисунок 111 – Выражена пролиферативная активность остеобластов и хрящевых клеток в капсуле кисты на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 400$ С. 156
112. Рисунок 112 – Энхондральный остеогенез. Выраженная васкуляризация хрящевой ткани на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с

- применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$ С. 156
113. Рисунок 113 – Высокая пролиферативная активность остеогенных клеток в регенерате края дефекта кости на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 400$ С. 157
114. Рисунок 114 – Экспрессия к Ki-67 в эндотелии и хондрогенных клетках в капсуле дефекта на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 200$ С. 157
115. Рисунок 115 – Активная пролиферация хрящевых и остеогенных клеток в крае дефекта на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 400$ С. 158
116. Рисунок 116 – Активная пролиферация остеобластов в формирующихся костных балках в регенерате дефекта кости на 7 сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 400$ С. 158
117. Рисунок 117 – Диффузное окрашивание хрящевой ткани в зоне дефекта на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Гистохимическая реакция с альциановым синим. Увеличение $\times 400$ С. 159
118. Рисунок 118 – Активная пролиферация остеокластов в капсуле дефекта на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с

- применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 200$ С. 159
119. Рисунок 119 – Хрящевая ткань и формирующиеся незрелые костные балки в зоне дефекта на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Окраска по Ван Гизону. Увеличение $\times 400$ С. 160
120. Рисунок 120 – Дистрофически измененная хрящевая ткань и формирующиеся костные балки на 30-е сутки в дефекте кости в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Гистохимическая реакция с шифф-йодной кислотой. Увеличение $\times 400$ С.160
121. Рисунок 121 – Фрагмент костных балок с активными остеобластами на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 400$ С. 161
122. Рисунок 122 – ШИК-позитивная остеогенная ткань с большим количеством сосудов в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта на 7-е сутки. ШИК-реакция. Увеличение $\times 200$ С. 162
123. Рисунок 123 – Альциан-позитивная реакция в цитоплазме хрящевых клеток и остеоцитов на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Гистохимическая реакция с альциановым синим. Увеличение $\times 200$ С. 163
124. Рисунок 124 – Примитивные костные балочки с активной пролиферацией остеобластов в группе экспериментальных животных, оперированных с применением фенольного

- серосодержащего синтетического антиоксиданта на 7-е сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. С. 164
125. Рисунок 125 – Примитивная костная ткань с прослойками хрящевой ткани. Активная пролиферация остеогенных и эндогенных клеток в группе экспериментальных животных, оперированных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта на 7-е сутки. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 200$ С. 164
126. Рисунок 126 – Сформированная костная ткань на месте дефекта кости на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Гистохимическая реакция с шифф-йодной кислотой. Увеличение $\times 200$ С. 166
127. Рисунок 127 – В капсуле дефекта на 30-е сутки незрелые костные балки и остеокласты в группе экспериментальных животных, с применением фенольного серосодержащего синтетического антиоксиданта. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$ С.167
128. Рисунок 128 – На месте дефекта тканевой детрит с выраженной воспалительной инфильтрацией через 1 сутки с применением антиоксиданта из группы витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ С.168
129. Рисунок 129 – Воспалительная реакция в костной пластинке по краю раневого дефекта, апоптоз в остеогенных клетках на 3-и сутки после операции с применением антиоксиданта из группы витамина Е. Иммуногистохимическая реакция антителом p53. Увеличение $\times 200$ С. 169
130. Рисунок 130 – В раневом дефекте воспалительная инфильтрация с фрагментом грануляционной ткани на 3-и сутки в группе с применением антиоксиданта из группы витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 170

131. Рисунок 131 – Воспалительная инфильтрация в сетчато-волокнистой ткани в зоне дефекта на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, с применением препарата витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 171
132. Рисунок 132 – Грануляционная ткань в крае вторичной резорбции кости на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 171
133. Рисунок 133 – В пластинчатой кости по краю дефекта апоптоз. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53 в группе экспериментальных животных, оперированных с применением препарата витамина Е на 7-е сутки. Увеличение $\times 400$ С. 172
134. Рисунок 134 – Апоптоз в эндотелии сосудов и хрящевой ткани на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением антиоксиданта из группы витамина Е. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 200$ С.172
135. Рисунок 135 – В зоне дефекта преимущественно хрящевая ткань на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ С.174
136. Рисунок 136 – Динамика количества остеоцитов в кости экспериментальных животных при использовании костного цемента и в условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблицы 23, 24, 25 и 26). С. 175
137. Рисунок 137 – Динамика количества сосудов в регенерате кости экспериментальных животных при использовании костного цемента и в условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблицы 23, 24, 25 и 26). С. 177

138. Рисунок 138 – Динамика количества остеобластов в кости экспериментальных животных при использовании костного цемента и в условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблицы 23, 24, 25 и 26). С. 178
139. Рисунок 139 – Динамика количества остеокластов в кости экспериментальных животных при использовании костного цемента и в условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблицы 23, 24, 25 и 26). С. 179
140. Рисунок 140 – Динамика показателя численной плотности клеток с маркером пролиферативной активности Ki-67 у экспериментальных животных с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 27). С. 181
141. Рисунок 141 – Динамика показателя численной плотности клеток с маркером апоптоза p53 у экспериментальных животных, с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов и антигипоксантов (приложение В, таблица 27). С. 181
142. Рисунок 142 – Отек стромы сердца, вакуольная дистрофия отдельных кардиомиоцитов через 1-е сутки в группе экспериментальных животных, с применением препарата янтарной кислоты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$. . . С.184
143. Рисунок 143 – Баллонная дистрофия кардиомиоцитов и мелкие периваскулярные и в эндокарде воспалительные инфильтраты на 1-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением препарата витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 185
144. Рисунок 144 – Субэндокардиальный ангиоматоз, отек мышечного слоя сердца на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата янтарной кислоты. Окраска

- гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ С. 186
145. Рисунок 145 – Баллонная дистрофия, некроз и апоптоз в кардиомиоцитах в группе экспериментальных животных с применением препарата витамина Е на 3-и сутки. Иммуногистохимическая реакция с антителом р53. Увеличение $\times 400$ С. 186
146. Рисунок 146 – Динамика некротических изменений кардиомиоцитов у экспериментальных животных, с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 28). С. 187
147. Рисунок 147 – Мелкие очаговые воспалительные инфильтраты в эндокарде на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата янтарной кислоты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 187
148. Рисунок 148 – Регенерация кардиомиоцитов в субэндокардиальном слое на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата янтарной кислоты. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 400$ С.188
149. Рисунок 149 – Апоптоз в кардиомиоцитах на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением препарата витамина Е. Иммуногистохимическая реакция с антителом р53. Увеличение $\times 400$ С.188
150. Рисунок 150 – Апоптоз и дистрофия кардиомиоцитов на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, с применением витамина Е. Иммуногистохимическая реакция с антителом р53. Увеличение $\times 400$ С. 189
151. Рисунок 151 – Грануляционная ткань в субэндокардиальном мышечном слое сердца на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением препарата витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 190

152. Рисунок 152 – Динамика показателя дистрофических изменений кардиомиоцитов экспериментальных животных с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 28). С. 190
153. Рисунок 153 – Мозаичное окрашивание цитоплазмы кардиомиоцитов на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом bcl-2. Докрашивание гематоксилином. С. 191
154. Рисунок 154 – Мозаичное окрашивание мембран кардиомиоцитов в крае очага кардиосклероза на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом bcl-2. Докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 400$ С. 192
155. Рисунок 155 – Регенерация кардиомиоцитов в субэндокардиальном слое на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением препарата янтарной кислоты. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 400$ С. 192
156. Рисунок 156 – Очаговый волокнистый кардиосклероз на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 193
157. Рисунок 157 – Динамика показателя воспалительной инфильтрации в сердце экспериментальных животных с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 28). С. 194
158. Рисунок 158 – Динамика суммы деструктивных изменений в сердце экспериментальных животных с применением костного цемента и в условиях использования антиоксидантов (приложение В, таблица 28). С. 194

159. Рисунок 159 – Периваскулярный, с распространением в строму легкого лимфоидного инфильтрата через 1 сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 195
160. Рисунок 160 – Апоптоз в сосудах легкого, кровоизлияния, лизис эритроцитов на 1-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата витамина Е. Иммуногистохимическая реакция с антителом р53. Докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 400$ С. 198
161. Рисунок 161 – Динамика некроза в эндотелии сосудов легких экспериментальных животных с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 29). С. 196
162. Рисунок 162 – Изменение показателя тромбоза сосудов легких экспериментальных животных в группах с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 29). С. 197
163. Рисунок 163 – Множественные периваскулярные лимфоидные инфильтраты на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 198
164. Рисунок 164 – Апоптоз в капиллярах межальвеолярных перегородок на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, с применением препарата витамина Е. Иммуногистохимическая реакция с антителом р53. Увеличение $\times 400$ С. 198
165. Рисунок 165 – Изменение показателя воспалительной инфильтрации в легких экспериментальных животных в группах с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 29). С. 199

166. Рисунок 166 – Стаз и слабо выраженные периваскулярные лимфоидные инфильтраты на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата, производного янтарной кислоты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 200
167. Рисунок 167 – Стаз и деформация эритроцитов в сосудах, слабо выраженная периваскулярная инфильтрация на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 200
168. Рисунок 168 – Периваскулярный лимфоидный инфильтрат на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 201
169. Рисунок 169 – Динамика показателя дистрофических изменений в эндотелии сосудов легких экспериментальных животных с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 29). С. 202
170. Рисунок 170 – Пролиферация эндотелия в сосудах легкого на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 100$ С. 203
171. Рисунок 171 – Пролиферация альвеолярного эпителия и эндотелия в сосудах стромы легкого на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 200$ С. 203
172. Рисунок 172 – Динамика показателя суммы деструктивных изменений в эндотелии легких экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 29). С. 204

173. Рисунок 173 – Стаз, единичные тромбы и отек в легком через 1 сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 205
174. Рисунок 174 – Отек и слабовыраженный лимфоидный инфильтрат на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 205
175. Рисунок 175 – Мозаичная гидропическая дистрофия в дольке печени через 1 сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ С. 206
176. Рисунок 176 – Апоптоз в эндотелии центральной вены и единичных гепатоцитах через 1 сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 200$ С. 207
177. Рисунок 177 – Динамика суммы деструктивных изменений в печени экспериментальных животных в группах с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 30). С. 207
178. Рисунок 178 – Динамика показателя некрозов в паренхиме печени в группах экспериментальных животных с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 30). С. 208
179. Рисунок 179 – Динамика показателя дистрофических изменений гепатоцитов у экспериментальных животных в группах с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 30). С. 208

180. Рисунок 180 – Динамика количества двуюдерных гепатоцитов у экспериментальных животных в группах с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 30). С. 210
181. Рисунок 181 – Выраженная пролиферативная активность гепатоцитов на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением янтарной кислоты. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 400$ С. 211
182. Рисунок 182 – Диссеминированный апоптоз в дольке печени на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, с применением препарата витамина Е. Иммуногистохимическая реакция с антигеном p53. Увеличение $\times 400$ С. 211
183. Рисунок 183 – Высокая пролиферативная активность гепатоцитов в дольке на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 400$ С. 212
184. Рисунок 184 – Апоптоз в единичных гепатоцитах на 3-и сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 400$ С. 212
185. Рисунок 185 – Изменение показателя численной плотности клеток с маркером апоптоза p53 в группах экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 31). С. 213
186. Рисунок 186 – Динамика количества гепатоцитов с экспрессией к Ki-67 у экспериментальных животных в группах с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 31). С. 214

187. Рисунок 187 – Динамика показателя численной плотности клеток с маркером противоапоптоза bcl-2 у экспериментальных животных в группах с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 31). С. 215
188. Рисунок 188 – Отек и гидропическая дистрофия на 1-е сутки в группе экспериментальных животных с применением витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 217
189. Рисунок 189 – Высокая пролиферативная активность гепатоцитов в дольке на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением янтарной кислоты. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 100$ С. 216
190. Рисунок 190 – Высокая пролиферативная активность гепатоцитов в дольке на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67, докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 200$ С. 216
191. Рисунок 191 – Апоптоз в единичных гепатоцитах на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 400$ С. 217
192. Рисунок 192 – Пролиферативная активность гепатоцитов на периферии печеночной дольки на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 200$ С. 217
193. Рисунок 193 – Окрашивание мембран и цитоплазмы гепатоцитов в дольке печени на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта.

- Иммуногистохимическая реакция с антителом bcl-2. Докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 400$ С. 218
194. Рисунок 194 – Выраженная диссеминированная пролиферативная активность гепатоцитов в дольке на 7-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением янтарной кислоты. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 200$ С. 218
195. Рисунок 195 – Стаз в центре долек, мелкокапельная вакуольная дистрофия на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта. Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение $\times 200$ С. 219
196. Рисунок 196 – Единичный, слабо выраженный лимфоидно-макрофагальный инфильтрат на периферии дольки печени на 30-е сутки в группе экспериментальных животных, оперированных с применением препарата янтарной кислоты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$ С. 219
197. Рисунок 197 – Апоптоз в единичных гепатоцитах на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом p53. Увеличение $\times 200$ С. 220
198. Рисунок 198 – Динамика дистрофических изменений в эндотелии почечных клубочков в группах экспериментальных животных с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 32). С. 220
199. Рисунок 199 – Динамика показателя некрозов эндотелия почечных клубочков в группах экспериментальных животных с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 32). С. 221
200. Рисунок 200 – Динамика суммы деструктивных изменений в клубочках почек в группах экспериментальных животных с

- применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 32). С. 222
201. Рисунок 201 – Стаз в сосудах, дистрофия и некроз эпителия канальцев на 1-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического серосодержащего фенольного антиоксиданта. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ С. 223
202. Рисунок 202 – Мозаичная слабая пролиферативная активность в клубочке и канальцах почки на 1-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67. Увеличение $\times 200$ С. 223
203. Рисунок 203 – Динамика численной плотности клеток с маркером апоптоза p53 эндотелия клубочков почек экспериментальных животных в группах с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 33). С. 224
204. Рисунок 204 – Динамика численной плотности клеток с маркером антигена пролиферации клеток Ki-67 в эндотелии клубочков почек экспериментальных животных в группах с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 33). С. 224
205. Рисунок 205 – Пролиферативная активность в канальцах почки на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением янтарной кислоты. Иммуногистохимическая реакция с антителом Ki-67, докрасивание гематоксилином. Увеличение $\times 200$ С. 225
206. Рисунок 206 – Тромбоз сосудов стромы с периваскулярными инфильтратами на 3-и сутки в группе экспериментальных животных с применением витамина Е. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 100$ С. 225

207. Рисунок 207 – Динамика дистрофических изменений в проксимальных канальцах почек в группах экспериментальных животных с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 32). С. 226
208. Рисунок 208 – Изменения показателей некроза эпителия проксимальных канальцев почек в группах экспериментальных животных с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 32). С. 226
209. Рисунок 209 – Динамика воспалительной инфильтрации в почках экспериментальных животных в группах с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 32). С. 227
210. Рисунок 210 – Выраженная пролиферативная активность в нефрогенном эпителии на 7-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического антиоксиданта. Иммуногистохимическое исследование с антителом Ki-67. Увеличение $\times 400$ С. 228
211. Рисунок 211 – Динамика суммы деструктивных изменений в проксимальных канальцах почек в группах экспериментальных животных с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов (Приложение В, таблица 32). С. 229
212. Рисунок 212 – Динамика численной плотности клеток с маркером апоптоза p53 канальцев почек экспериментальных животных в группах с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (Приложение В, таблица 33). С. 230
213. Рисунок 213 – Динамика показателя численной плотности клеток с

- маркером пролиферации Ki-67 в проксимальных канальцах почек в группах экспериментальных животных, оперированных с применением костного цемента в условиях использования препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 33). С. 230
214. Рисунок 214 – Слабое окрашивание эпителия канальцев на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата витамина Е. Иммуногистохимическая реакция с антителом bcl-2. Увеличение $\times 400$ С. 230
215. Рисунок 215 – Умеренно выраженный противоапоптоз в клубочках и канальцах почки на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением препарата янтарной кислоты. Иммуногистохимическая реакция с антителом bcl-2. Увеличение $\times 400$ С. 231
216. Рисунок 216 – Выраженный противоапоптоз в капиллярах мозгового слоя почки на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением янтарной кислоты. Иммуногистохимическая реакция с антителом bcl-2. Докрашивание гематоксилином. Увеличение $\times 200$ С. 231
217. Рисунок 217 – Выраженный противоапоптоз в клубочках и канальцах на 30-е сутки в группе экспериментальных животных с применением синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта. Иммуногистохимическая реакция с антителом bcl-2. Увеличение $\times 400$ С. 232
218. Рисунок 218 – Изменение показателя СРБ в крови экспериментальных животных контрольной группы, групп без применения и с использованием костного цемента (Приложение В, таблица 34). С. 234
219. Рисунок 219 – Изменение показателя СРБ в крови экспериментальных животных при использовании костного цемента и в условиях применения антиоксидантов (приложение В, таблица 34). С. 235

220. Рисунок 220 – Изменение уровня мочевой кислоты в крови экспериментальных животных контрольной группы, групп без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблица 35). С. 236
221. Рисунок 221 – Изменение уровня мочевой кислоты в крови экспериментальных животных при использовании костного цемента и в условиях применения антиоксидантов (приложение В, таблица 35). С. 237
222. Рисунок 222 – Изменение уровня мочевины в крови экспериментальных животных контрольной группы, групп без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблица 36). С. 239
223. Рисунок 223 – Динамика уровня мочевины в крови экспериментальных животных при использовании костного цемента и в условиях применения антиоксидантов (приложение В, таблица 36). С. 240
224. Рисунок 224 – Изменение уровня креатинина в крови экспериментальных животных контрольной группы, групп без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблица 37). С. 241
225. Рисунок 225 – Динамика уровня креатинина в крови экспериментальных животных при использовании костного цемента и в условиях применения антиоксидантов (приложение В, таблица 37). С. 242
226. Рисунок 226 – Изменение количества лейкоцитов в крови экспериментальных животных контрольной группы, групп без применения и с использованием костного цемента (приложение В, таблица 38). С. 243
227. Рисунок 227 – Динамика количества лейкоцитов в крови экспериментальных животных при использовании костного

- цемента и в условиях применения антиоксидантов (приложение В, таблица 38). С. 244
228. Рисунок 228 – Динамика количества лимфоцитов в крови экспериментальных животных при использовании костного цемента и в условиях применения антиоксидантов (приложение В, таблица 39). С. 245
229. Рисунок 229 – Динамика СРБ у пациентов до и после цементного эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов в условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 40). С. 247
230. Рисунок 230 – Динамика мочевой кислоты у пациентов до и после цементного эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов в условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 41). С. 249
231. Рисунок 231 – Динамика фибриногена у пациентов до и после цементного эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов в условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 42). С. 250
232. Рисунок 232 – Динамика показателей мочевины у пациентов после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов в условиях применения антиоксидантов (приложение В, таблица 43). С. 251
233. Рисунок 233 – Динамика показателей креатинина у пациентов после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов в условиях применения антиоксидантов (приложение В, таблица 44). С. 252
234. Рисунок 234 – Динамика показателей СОЭ у пациентов до и после эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава в условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 45). С. 253
235. Рисунок 235 – Динамика показателей лейкоцитов у пациентов до и после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов в

условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 46).	С. 254
236. Рисунок 236 – Динамика лимфоцитов у пациентов до и после цементного эндопротезирования в условиях применения препаратов антиоксидантов (приложение В, таблица 47).	С. 255
237. Таблица 1 – Классификация RIFLE.	С. 31
238. Таблица 2 – Классификация AKIN.	С. 31
239. Таблица 3 – Стадии печеночной энцефалопатии.	С. 35
240. Таблица 4 – Стереологические параметры, символы, сокращения, использованные в работе.	С. 49
241. Таблица 5 – Осложнения сердечно-сосудистой системы.	С. 52
242. Таблица 6 – Осложнения со стороны дыхательной системы.	С. 54
243. Таблица 7 – Осложнения со стороны почек.	С. 56
244. Таблица 8 – Осложнения со стороны печени.	С. 58
245. Таблица 9 – Наиболее часто встречаемые соматические осложнения у пациентов после эндопротезирования крупных суставов.	С. 59
246. Таблица 10 – Структура и характер соматических осложнений у пациентов в зависимости от вида протезируемого сустава.	С. 60
247. Таблица 11 – Характер и частота соматических осложнений в зависимости от возраста пациента.	С. 61
248. Таблица 12 – Зависимость проявления осложнений от этиологии остеоартроза.	С. 63
249. Таблица 13 – Время манифестации соматических осложнений у пациентов после эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.	С. 65

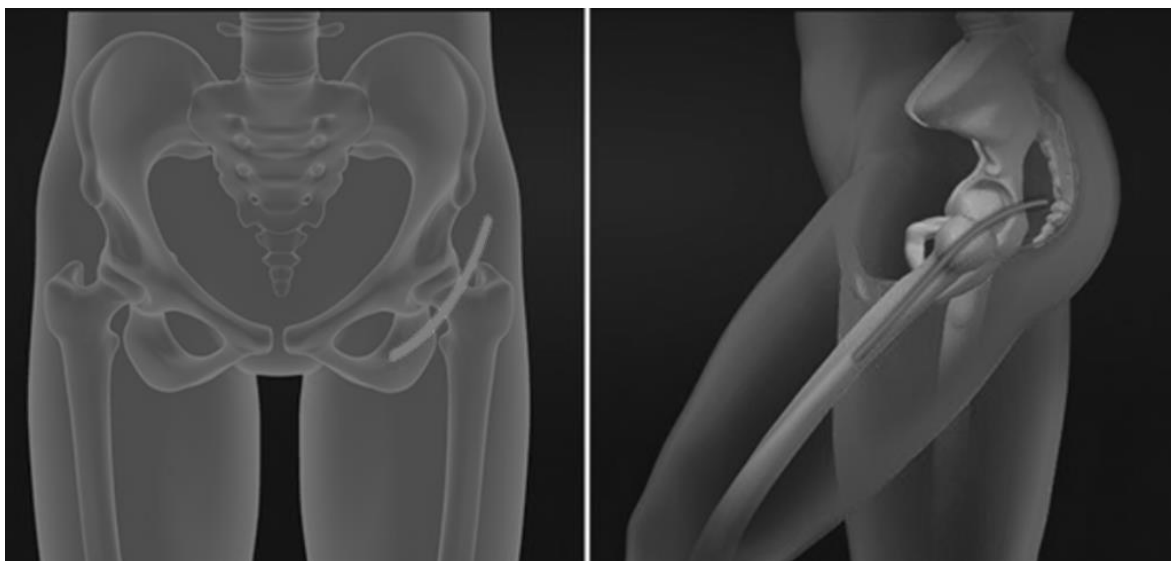
ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Методика эндопротезирования тазобедренного сустава

Операцию эндопротезирования тазобедренного сустава чаще выполняли под спинальной анестезией, иногда использовали полноценный наркоз с управляемым дыханием. Техника замены тазобедренного сустава следующая:

После выполнения анестезии и обработки операционного поля антисептиками хирург выполняет разрез кожи и подкожной клетчатки, мышц классическими доступами.



Проводится вскрытие внутрисуставной капсулы и выведение в рану головки бедра, далее идет ее резекция и обнажение костномозгового канала.



Вертлужная впадина рассверливается сферическими фрезами до нужного диаметра. Полностью снимается слой хряща и делают несколько углублений-отверстий.



На дно вертлужной впадины кладут цемент. В цемент прочно вдавливают полиэтиленовую чашку. Остатки цемента по краям полиэтиленовой чашки убирают.



После удаления шейки и головки бедренной кости. Специальным инструментом открывают костно-мозговой канал. Канал бедренной кости обрабатывают специальными рашпилями, повторяющими форму ножки эндопротеза.



На рашпиль надевают примерочную головку, которую затем вправляют в уже установленную чашку эндопротеза, и проверяют движения. Подобрав нужный размер ножки и головки, внутрь канала вставляют пробку, которая будет задерживать цемент и не пускать его вниз по каналу бедренной кости. В канал бедренной кости вводят жидкий цемент. Излишки цемента убирают.

После установки эндопротеза рана послойно ушивается, в рану вставляют дренаж и накладывают повязку.

В отдельную группу выделены клинические случаи: пребывания в реанимационном отделении после операции более 2-х суток, пациенты, возвращенные в раннем послеоперационном периоде из общей палаты в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с дисфункциями соматических органов и когнитивных нарушений, а также случаи подтвержденных выставленным диагнозом осложнений. Эту группу обозначили как «группа соматических и когнитивных осложнений». В результате изучения определены особенности и характеристика осложнений, зависимость их возникновения от вида оперированного сустава, от фенотипа остеоартроза, от сопутствующей соматической патологии и от возраста пациентов. Выявлены факторы риска.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Клинические примеры**Клинический случай № 1**

Пациент М. (61 год) поступил в клинику по поводу: двустороннего коксартроза 3 ст. Синдром двусторонней коксалгии.



Сопутствующие: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (2012). Стенокардия напряжения 2 ФК. ГБ 3 ст., степень 3, риск 4. ХСН 2А ФК 3.

На момент поступления:

Лабораторные показатели: АЛТ – 19 Ед/л; АСТ – 21 Ед/л; альбумин – 39 г/л; Биллирубин общий – 10,8 ммоль/л; глюкоза – 4,7 ммоль/л; мочевая кислота – 347 ммоль/л; креатинин – 50 мкмоль/л; мочевины – 7,0 ммоль/л; общий белок – 64 г/л; СРБ – 4 мг/л.

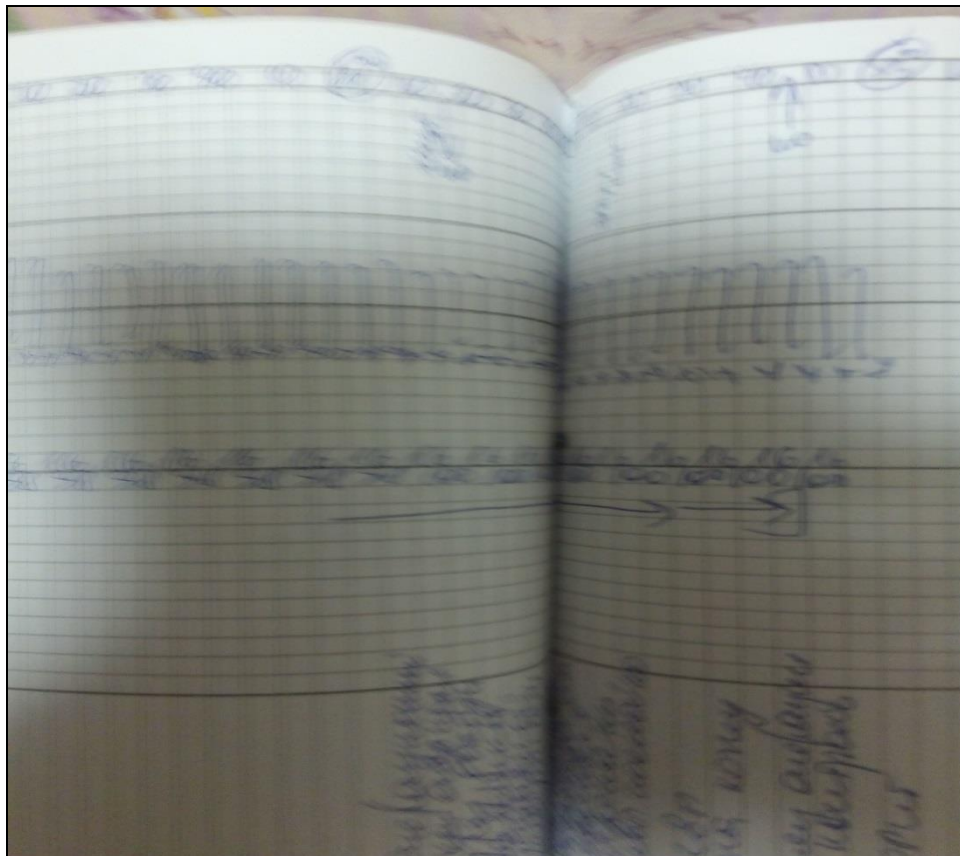
ОАК: гематокрит – 34 %; гемоглобин – 12,3 г/дл; эритроциты – 4,56 млн/мкл; тромбоциты – 366 тыс/мкл; лейкоциты – 5,98 тыс/мкл; нейтрофилы – 43,8 %; лимфоциты – 36,5 %; моноциты – 14,5 %; эозинофилы – 3 %; лимфоциты – 2,18 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 7 мм/ч.

Пациент осмотрен кардиологом, АД 140/90 мм рт. ст., ЧСС 72 уд/мин. Назначена медикаментозная поддержка.

После стандартной предоперационной подготовки пациенту выполнено тотальное цементное эндопротезирование левого тазобедренного сустава.

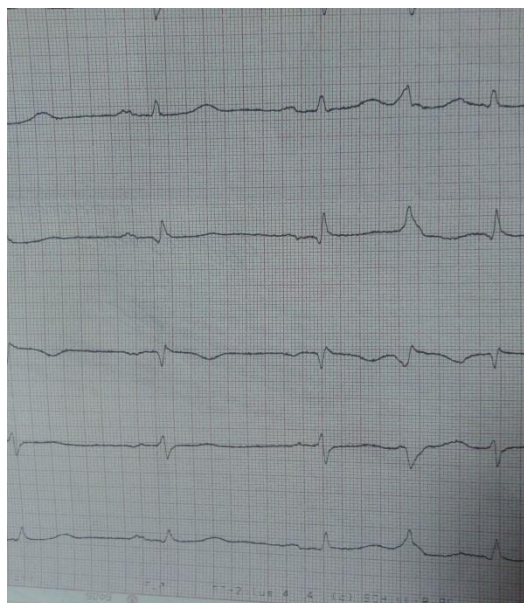


Во время проведения операции отмечается падение артериального давления в период применения костного цемента.



Первые сутки после операции. Пациент находится в палате реанимации и интенсивной терапии. Температура тела 36,5. Проводился контроль АД – отмечается незначительная гипотония – 100/70 мм рт. ст. При мониторинговании

сердечной деятельности отмечались единичные экстрасистолы и признаки стенокардии напряжения.



Для купирования нарушений функции сердца кардиологом назначена медикаментозная поддерживающая терапия.

Лабораторные показатели: АЛТ – 18,7 Ед/л; АСТ – 27 Ед/л; альбумин – 38 г/л; билирубин общий – 12,5 ммоль/л; глюкоза – 5,7 ммоль/л; мочевая кислота – 388 ммоль/л; креатинин – 54 мкмоль/л; мочевины – 8,0 ммоль/л; общий белок – 62 г/л; СРБ – 140 мг/л.

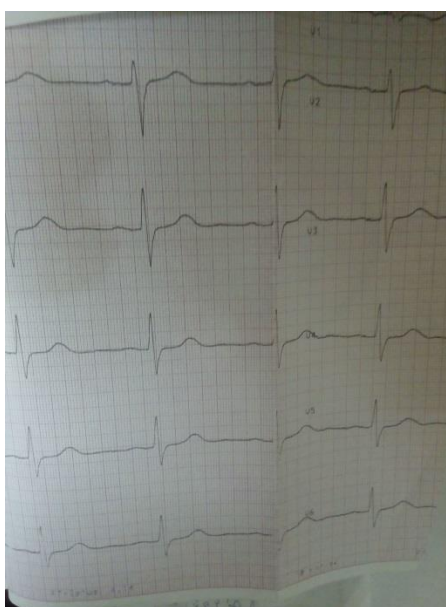
ОАК: гематокрит – 32 %; гемоглобин – 11,8 г/дл; эритроциты 3,86 млн/мкл; тромбоциты – 374 тыс/мкл; лейкоциты – 12,3 тыс/мкл; нейтрофилы – 51,9 %; лимфоциты – 35,5 %; моноциты – 11,5 %; эозинофилы – 3 %; лимфоциты – 2,16 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 14 мм/ч.

Состояние пациента стабилизировано на 3-и сутки после операции. Пациент переведен в общую палату Температура тела 36,4.

Лабораторные показатели: АЛТ – 17,8 Ед/л; АСТ – 27 Ед/л; альбумин – 37,6 г/л; билирубин общий – 10,5 ммоль/л; глюкоза – 5,5 ммоль/л; мочевая кислота – 373 ммоль/л; креатинин – 50 мкмоль/л; мочевины – 6,0 ммоль/л; общий белок – 62 г/л; СРБ – 127 мг/л.

ОАК : гематокрит – 35 %; гемоглобин – 12,3 г/дл; эритроциты – 4,06 млн/мкл; тромбоциты – 370 тыс/мкл; лейкоциты – 17,1 тыс/мкл; нейтрофилы – 45,7 %; лимфоциты – 32,5 %; моноциты – 8,5 %; эозинофилы – 3 %; лимфоциты – 2,16 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 14 мм/ч.

АД – 110/80 мм рт. ст. При мониторингировании сердечной деятельности экстрасистолы и признаков стенокардии не зарегистрировано. Продолжается медикаментозная поддерживающая терапия. Состояние пациента удовлетворительное.



Дальнейшее течение послеоперационного периода без особенностей. Общее время пребывания в стационаре составило 7 дней.

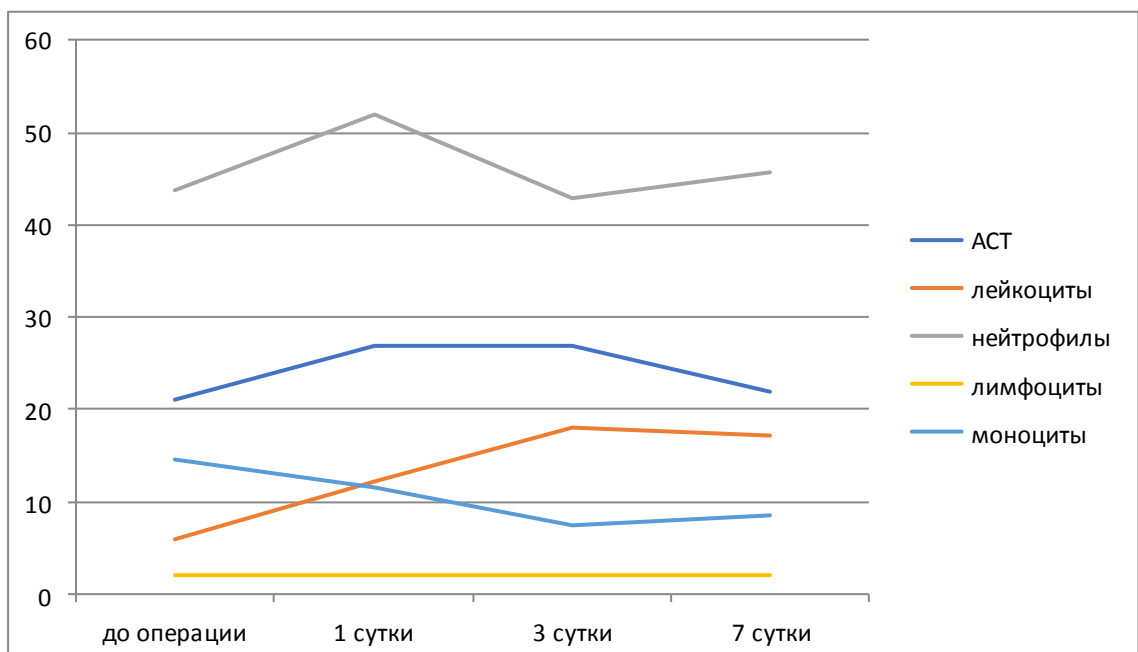
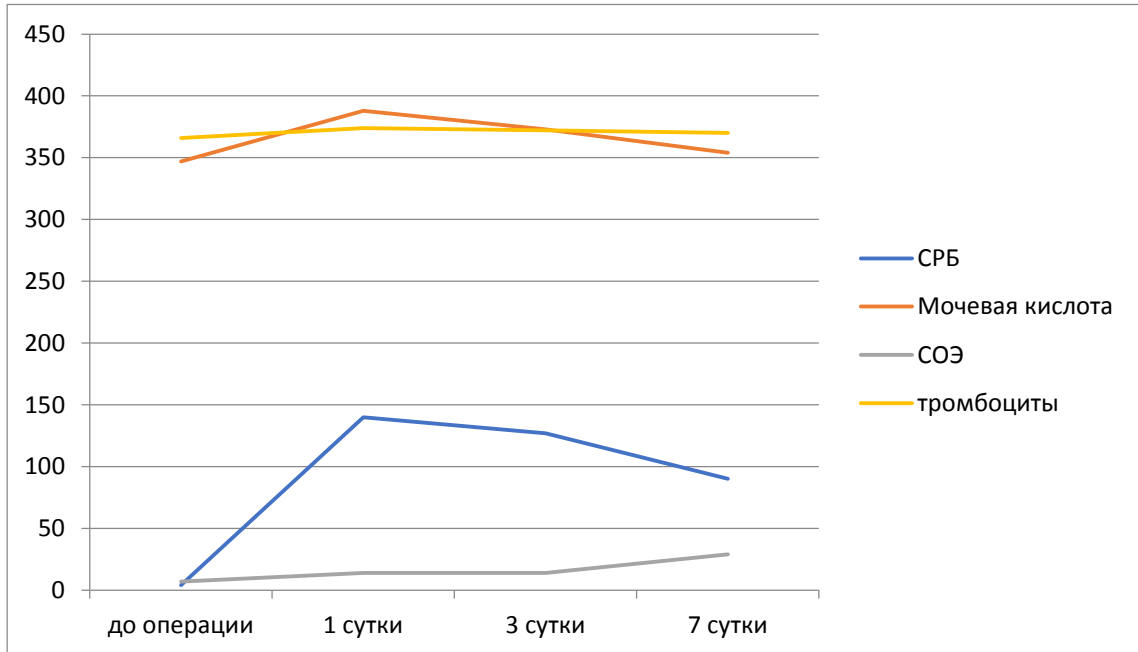
Семь дней. Температура тела 36,6. Пациент выписан под наблюдение кардиолога.

Лабораторные показатели: АЛТ – 18,5 Ед/л; АСТ – 22 Ед/л; альбумин – 39 г/л; билирубин общий – 11,5 ммоль/л; глюкоза – 6,2 ммоль/л; мочевиная кислота – 354 ммоль/л; креатинин – 52 мкмоль/л; мочевиная – 7,0 ммоль/л; общий белок – 63 г/л; СРБ – 90 мг/л.

ОАК: гематокрит – 33 %; гемоглобин – 12,8 г/дл; эритроциты – 4,86 млн/мкл; тромбоциты – 372 тыс/мкл; лейкоциты – 18,1 тыс/мкл; нейтрофилы – 42,9 %;

лимфоциты – 32,5 %; моноциты 7,5%; эозинофилы 2%; лимфоциты – 1,16 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 9 мм/ч.

Динамика изменения лабораторных показателей крови.



У данного пациента наблюдалось нарушение функции со стороны сердечно-сосудистой системы в виде аритмии и стенокардии, что потребовало дополнительного времени пребывания в отделении реанимации.

Клинический случай № 2

Пациент М. (72 года) поступил в клинику по поводу: двустороннего идиопатического коксартроза 3 ст. Комбинированные контрактуры тазобедренных суставов. Перекос таза. Синдром двусторонней коксалгии.

Сопутствующие: ХОБЛ. Хронический бронхит. ГБ 2 ст., степень 2, риск 2.



На момент поступления:

Лабораторные показатели: АЛТ – 16 Ед/л; АСТ – 23 Ед/л; альбумин – 36 г/л; билирубин общий – 10,3 ммоль/л; глюкоза – 6,7 ммоль/л; мочевая кислота – 332 мг/л; креатинин – 64 мкмоль/л; мочевины – 3,3 ммоль/л; общий белок – 68 г/л; СРБ – 6 мг/л.

ОАК: гематокрит – 37 %; гемоглобин – 14,3 г/дл; эритроциты – 4,6 млн/мкл; тромбоциты – 396 тыс/мкл; лейкоциты – 6,98 тыс/мкл; нейтрофилы – 48,8 %; лимфоциты – 39,5 %; моноциты – 4,5 %; эозинофилы – 8 %; лимфоциты – 2,18 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 9 мм/ч.

После стандартной предоперационной подготовки пациенту выполнено тотальное цементное эндопротезирование левого тазобедренного сустава протезом

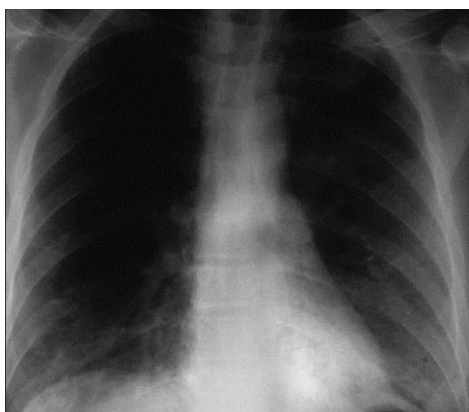


Первые сутки после операции. Пациент находится в палате реанимации и интенсивной терапии. Температура 37,4.

Лабораторные показатели: АЛТ – 18,7 Ед/л; АСТ – 23 Ед/л; альбумин – 38 г/л; билирубин общий – 12,5 ммоль/л; глюкоза – 5,2 ммоль/л; мочевая кислота – 421 ммоль/л; креатинин – 48 мкмоль/л; мочевины – 7,0 ммоль/л; общий белок – 62 г/л; СРБ – 300 мг/л.

ОАК: гематокрит – 32 %; гемоглобин – 11,8 г/дл; эритроциты – 3,86 млн/мкл; тромбоциты – 400 тыс/мкл; лейкоциты – 27,3 тыс/мкл; нейтрофилы – 41,9 %; лимфоциты – 38,7 %; моноциты – 5,5 %; эозинофилы – 3 %; лимфоциты – 4,16 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 34 мм/ч.

В раннем послеоперационном периоде проводился контроль АД – 120/80 мм рт. ст. При выполнении обзорной рентгенографии легких выявлены признаки пневмонии. Пациент консультирован пульмонологом, назначена медикаментозная терапия.

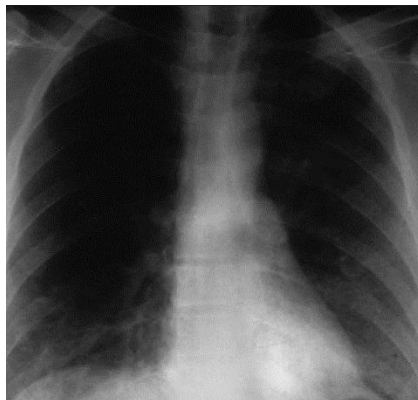


Третьи сутки. Пациент находится под наблюдением в палате интенсивной терапии. Температура тела 38,7.

Лабораторные показатели: АЛТ – 17,8 Ед/л; АСТ – 21 Ед/л; альбумин – 34,2 г/л; билирубин общий – 12,5 ммоль/л; глюкоза – 5,8 ммоль/л; мочевая кислота – 420 ммоль/л; креатинин – 50 мкмоль/л; мочевины – 6,0 ммоль/л; общий белок – 62 г/л; СРБ – 312 мг/л.

ОАК: гематокрит – 35 %; гемоглобин – 10,3 г/дл; эритроциты – 3,6 млн/мкл; тромбоциты – 390 тыс/мкл; лейкоциты – 27,1 тыс/мкл; нейтрофилы – 45,7 %; лимфоциты – 32,5 %; моноциты – 7,5 %; эозинофилы – 3 %; лимфоциты – 2,57 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 38 мм/ч.

Семь дней. Пациент находится под наблюдением в палате интенсивной терапии. Температура тела 37,3. Рентгенологическая картина без изменений – пневмония средней доли левого легкого.



Лабораторные показатели: АЛТ – 18,5 Ед/л; АСТ – 25 Ед/л; альбумин – 36 г/л; билирубин общий – 11,5 ммоль/л; глюкоза – 5,2 ммоль/л; мочевая кислота – 387 ммоль/л; креатинин – 52 мкмоль/л; мочевины – 5,0 ммоль/л; общий белок – 61 г/л; СРБ – 238 мг/л.

ОАК: гематокрит – 33 %; гемоглобин – 10,8 г/дл; эритроциты – 3,86 млн/мкл; тромбоциты – 372 тыс/мкл; лейкоциты – 18,7 тыс/мкл; нейтрофилы – 42,9 %; лимфоциты – 32,5 %; моноциты – 6,0 %; эозинофилы – 2 %; лимфоциты – 2,21 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 41 мм/ч.

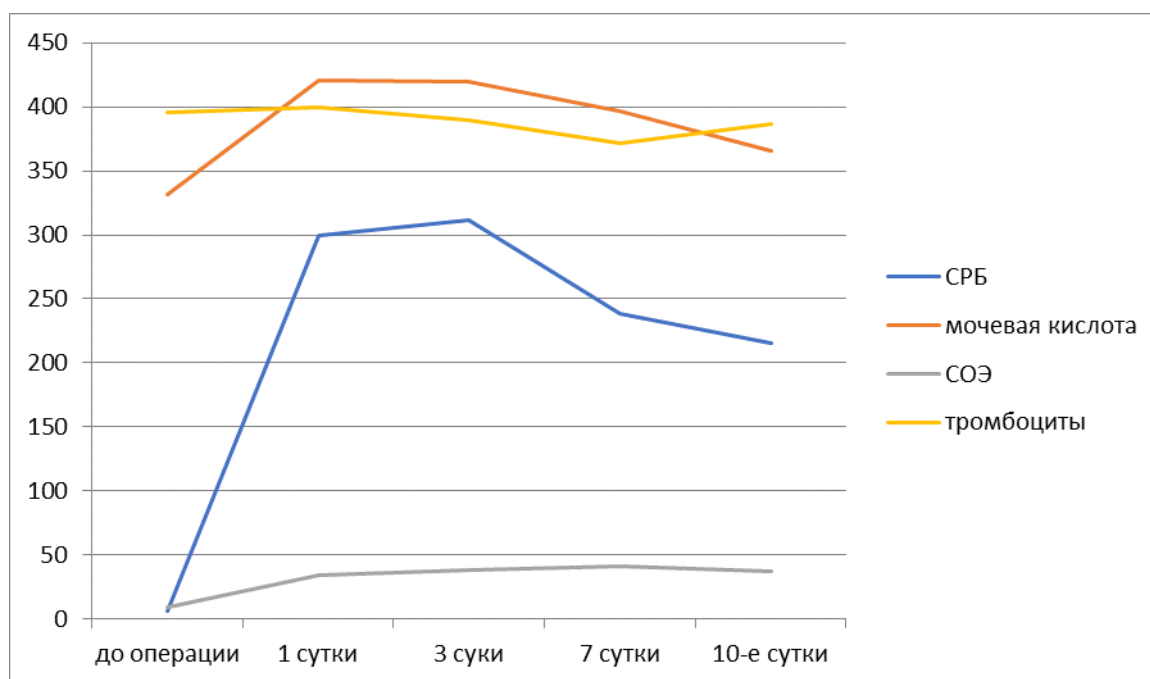
Десятые сутки. Состояние удовлетворительное температура 36,4. Пациент переведен в общую палату.

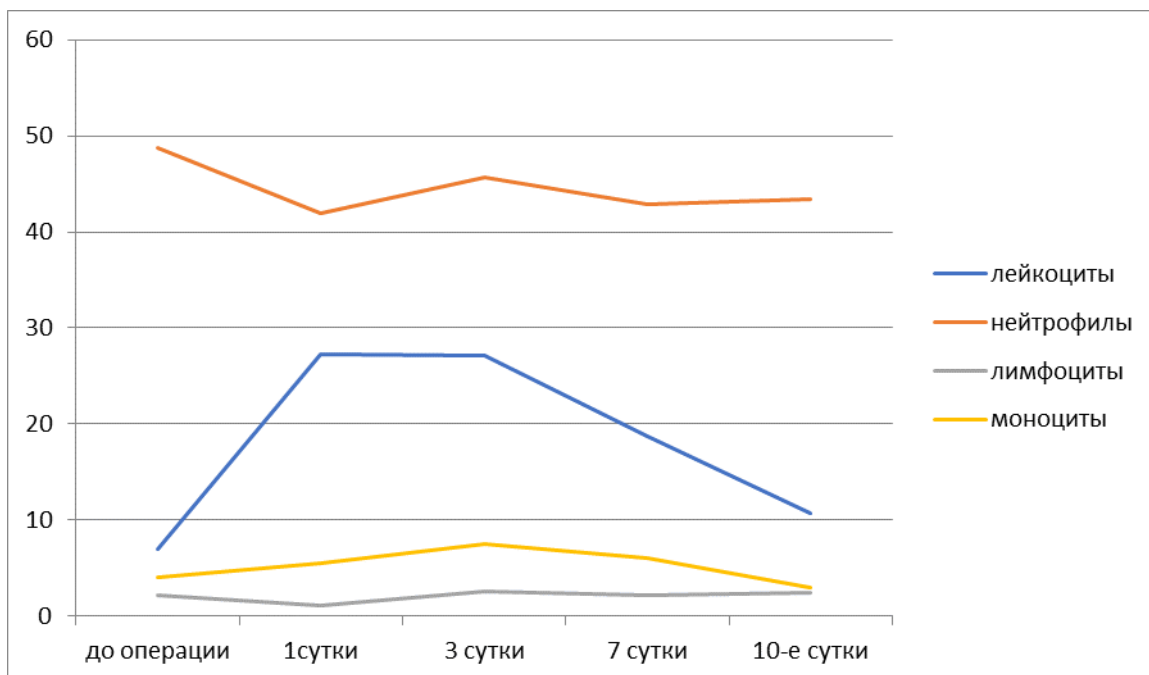
Лабораторные показатели: АЛТ – 16,5 Ед/л; АСТ – 24 Ед/л; альбумин – 37 г/л; билирубин общий – 11,5 ммоль/л; глюкоза – 5,1 ммоль/л; мочевая кислота – 366 ммоль/л; креатинин – 52 мкмоль/л; мочевины – 5,0 ммоль/л; общий белок – 63 г/л; СРБ – 215 мг/л.

ОАК : гематокрит – 32 %; гемоглобин – 11,4 г/дл; эритроциты – 3,5 млн/мкл; тромбоциты – 387 тыс/мкл; лейкоциты – 10,7 тыс/мкл; нейтрофилы – 43,4 %; лимфоциты – 33,5 %; моноциты – 3,0 %; эозинофилы – 2 %; лимфоциты – 2,5 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 37 мм/ч.

Четырнадцатые сутки. Состояние пациента удовлетворительное. Температура тела 36,6. Пациент выписывается под наблюдение терапевта, пульмонолога с выполнением контрольной рентгенографии легких через 1 месяц.

Динамика изменения лабораторных показателей крови.





У данного пациента наблюдалось нарушение функции со стороны дыхательной системы в виде пневмонии, что потребовало дополнительного времени пребывания в стационаре.

Клинический случай № 3

Пациент Р. (58 лет) поступил в клинику по поводу: двустороннего идиопатического коксартроза 3 ст. Синдром двусторонней коксалгии.

Сопутствующие: МКБ. Хронический пиелонефрит в стадии ремиссии. ХПН 0. ГБ 2 ст., степень 2, риск 4. НК 1.



На момент поступления:

Лабораторные показатели: АЛТ – 20 Ед/л; АСТ – 21 Ед/л; альбумин – 42 г/л; Билирубин общий – 12,8 ммоль/л; глюкоза – 5,7 ммоль/л; мочевая кислота – 355 ммоль/л; креатинин – 96 мкмоль/л; мочевины – 8,0 ммоль/л; общий белок – 67 г/л; СРБ – 12 мг/л;

ОАК: гематокрит – 38 %; гемоглобин – 12,3 г/дл; эритроциты – 4,56 млн/мкл; тромбоциты – 366 тыс/мкл; лейкоциты – 6,8 тыс/мкл; нейтрофилы – 44,3 %; лимфоциты – 36,5 %; моноциты 9,5 %; эозинофилы – 3 %; лимфоциты – 2,3 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 7 мм/ч.

После стандартной предоперационной подготовки пациенту выполнено тотальное цементное эндопротезирование левого тазобедренного сустава.



Первые сутки после операции. Пациент находится в палате реанимации и интенсивной терапии. Температура 37,1.

Лабораторные показатели: АЛТ – 18,8 Ед/л; АСТ – 22 Ед/л; альбумин – 37 г/л; билирубин общий – 13,4 ммоль/л; глюкоза – 5,6 ммоль/л; мочевая кислота – 398 ммоль/л; креатинин – 142 мкмоль/л; мочевины – 16,0 ммоль/л; общий белок – 61 г/л; СРБ – 240 мг/л;

ОАК: гематокрит – 36 %; гемоглобин – 11,1 г/дл; эритроциты 2,86 млн/мкл; тромбоциты – 392 тыс/мкл; лейкоциты – 12,3 тыс/мкл; нейтрофилы – 47,7 %;

лимфоциты – 31,2 %; моноциты – 8,0 %; эозинофилы – 1 %; лимфоциты – 2,0 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 21 мм/ч.

В раннем послеоперационном периоде проводился контроль АД – отмечается незначительная гипотония – 100/70 мм рт. ст. Отмечается снижение диуреза до 0,5 мл/кг/ч, назначена медикаментозная поддерживающая терапия. Олигурия сохранялась в течение 36 часов. Учитывая уровень креатинина и показатели диуреза по шкалам RIFLE и AKIN, выставлена острая почечная недостаточность 2-й стадии. Состояние пациента стабилизировано на 3-и сутки после операции.

Третьи сутки. Пациент находится под наблюдением в палате интенсивной терапии. Температура тела 36,7.

Лабораторные показатели: АЛТ – 19,4 Ед/л; АСТ – 19,0 Ед/л; альбумин – 37,7 г/л; билирубин общий – 11,5 ммоль/л; глюкоза – 5,9 ммоль/л; мочева кислота – 427 ммоль/л; креатинин – 140 мкмоль/л; мочевины – 29 ммоль/л; общий белок – 62,4 г/л; СРБ – 332 мг/л.

ОАК: гематокрит – 35 %; гемоглобин – 12,9 г/дл; эритроциты – 4,06 млн/мкл; тромбоциты – 387 тыс/мкл; лейкоциты – 13,4 тыс/мкл; нейтрофилы – 48,5 %; лимфоциты – 29,8 %; моноциты – 7,6 %; эозинофилы – 3 %; лимфоциты – 1,2 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 47 мм/ч.

АД – 130 / 80 мм рт. ст. Продолжается медикаментозная поддерживающая терапия. Состояние пациента удовлетворительное.

Семь дней. Пациент находится под наблюдением в палате интенсивной терапии. Температура тела 37,3.

Лабораторные показатели: АЛТ – 18,3 Ед/л; АСТ – 20,2 Ед/л; альбумин – 39 г/л; билирубин общий – 11,6 ммоль/л; глюкоза – 5,3 ммоль/л; мочева кислота – 405 ммоль/л; креатинин – 128 мкмоль/л; мочевины – 26 ммоль/л; общий белок – 63 г/л; СРБ – 320 мг/л.

ОАК: гематокрит – 34 %; гемоглобин – 12,8 г/дл; эритроциты – 4,54 млн/мкл; тромбоциты – 390 тыс/мкл; лейкоциты – 11,2 тыс/мкл; нейтрофилы – 46,2 %;

лимфоциты – 32,5 %; моноциты – 9,2 %; эозинофилы – 2 %; лимфоциты – 1,16 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 58 мм/ч.

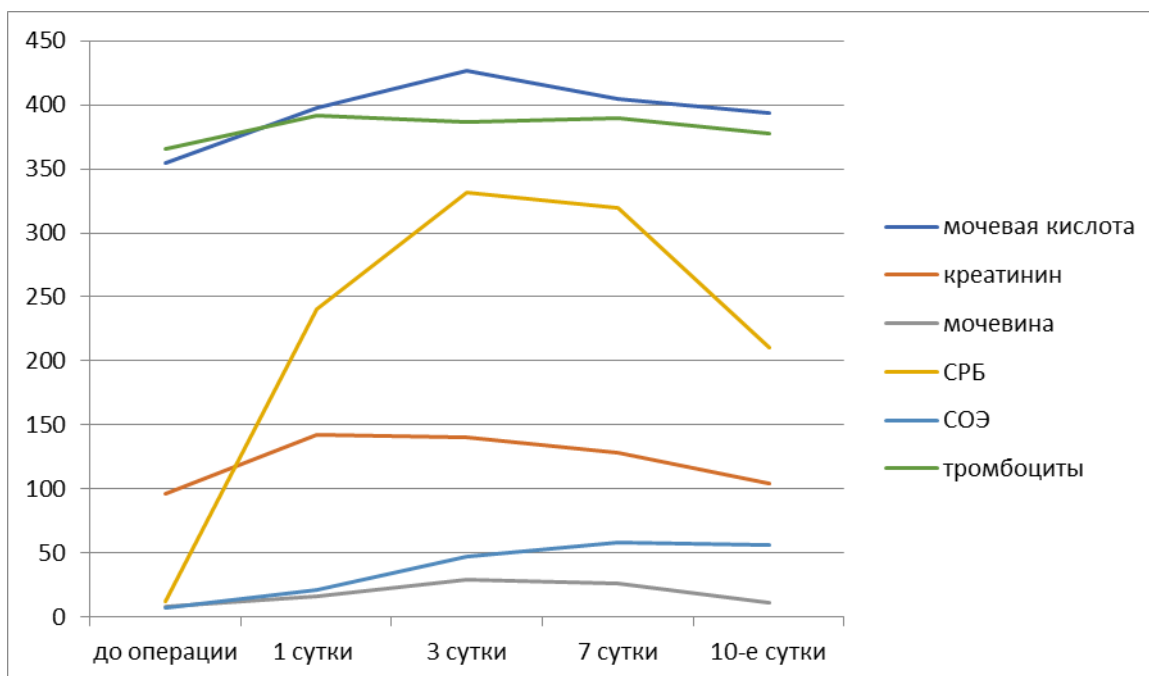
Десятые сутки. Пациент переведен в общую палату. Состояние удовлетворительное температура 36,4.

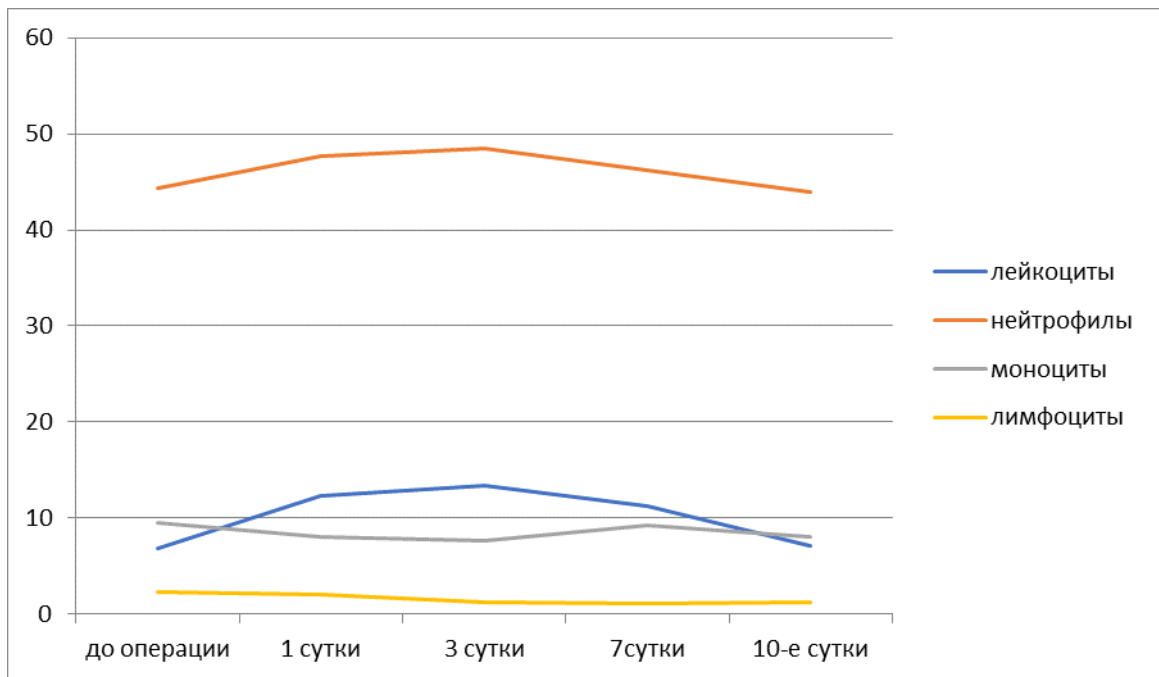
Лабораторные показатели: АЛТ – 17,4 Ед/л; АСТ – 20,8 Ед/л; альбумин – 38 г/л; билирубин общий – 12,3 ммоль/л; глюкоза – 5,5 ммоль/л; мочевиная кислота – 394 ммоль/л; креатинин – 104 мкмоль/л; мочевиная – 11 ммоль/л; общий белок – 63 г/л; СРБ – 210 мг/л.

ОАК: гематокрит – 34 %; гемоглобин – 12,3 г/дл; эритроциты – 4,38 млн/мкл; тромбоциты – 378 тыс/мкл; лейкоциты – 7,1 тыс/мкл; нейтрофилы – 43,9 %; лимфоциты – 32,7 %; моноциты – 8,1 %; эозинофилы – 2 %; лимфоциты – 1,3 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 56 мм/ч.

Тринадцатые сутки. Состояние пациента удовлетворительное. Температура тела 36,6. Пациент выписывается под наблюдение терапевта, нефролога.

Динамика лабораторных показателей крови.





У данного пациента наблюдалось нарушение функции почек в виде острой почечной недостаточности, что потребовало дополнительного времени пребывания в стационаре.

Клинический случай № 4

Пациент Т. (49 лет) поступил в клинику по поводу: двустороннего идиопатического коксартроза 3 ст. Синдром двусторонней коксалгии.

Сопутствующие: Хронический гепатит В, С в стадии ремиссии.



На момент поступления:

Лабораторные показатели: АЛТ – 18,8 Ед/л; АСТ – 22 Ед/л; альбумин – 37 г/л; билирубин общий – 12,8 ммоль/л; глюкоза – 5,2 ммоль/л; мочевая кислота – 372 ммоль/л; креатинин – 80 мкмоль/л; мочевины – 6,0 ммоль/л; общий белок – 68 г/л; СРБ – 7 мг/л.

ОАК: гематокрит – 34 %; гемоглобин – 14,4 г/дл; эритроциты – 5,6 млн/мкл; тромбоциты – 390 тыс/мкл; лейкоциты – 7,6 тыс/мкл; нейтрофилы – 47,7 %; лимфоциты – 31,6 %; моноциты – 3,0 %; эозинофилы – 9 %; лимфоциты – 2,6 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 9 мм/ч.

После стандартной предоперационной подготовки пациенту выполнено тотальное цементное эндопротезирование левого тазобедренного сустава.



Первые сутки после операции. Пациент находится в палате реанимации и интенсивной терапии. Температура 36,6.

Лабораторные показатели: АЛТ – 44,0 Ед/л; АСТ – 51 Ед/л; альбумин – 35 г/л; билирубин общий – 27,0 ммоль/л; глюкоза – 4,8 ммоль/л; мочевая кислота – 407 ммоль/л; креатинин – 100 мкмоль/л; мочевины – 12,0 ммоль/л; общий белок – 60 г/л; СРБ – 230 мг/л.

ОАК: гематокрит – 36 %; гемоглобин – 11,6 г/дл; эритроциты – 2,51 млн/мкл; тромбоциты – 325 тыс/мкл; лейкоциты – 19,2 тыс/мкл; нейтрофилы – 48,9 %; лимфоциты – 25,2 %; моноциты – 3,0 %; эозинофилы – 1 %; лимфоциты – 1,12 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 38 мм/ч.

В раннем послеоперационном периоде проводился контроль АД: отмечается незначительная гипотония – 100 / 70 мм рт. ст.

Третьи сутки. Пациент находится под наблюдением в палате интенсивной терапии. Температура тела 36,7. Пациент заторможен, сонлив, дезориентирован во времени, при выполнении тестов отмечается тремор рук, почерк – размашистый. По шкале RASS – выставлен (–1) балл. Помимо анестезиологической оценки психического состояния, пациент осмотрен психиатром. Седацию проводили в палате интенсивной терапии препаратом Дексдор, под контролем врача.

Лабораторные показатели: АЛТ – 69 Ед/л; АСТ – 57 Ед/л; альбумин – 31 г/л; билирубин общий – 49 ммоль/л; глюкоза – 4,6 ммоль/л; мочевая кислота – 408 ммоль/л; креатинин – 97 мкмоль/л; мочевины – 14,0 ммоль/л; общий белок – 56 г/л; СРБ – 382 мг/л.

ОАК: гематокрит – 34 %; гемоглобин – 10,5 г/дл; эритроциты – 2,03 млн/мкл; тромбоциты – 283 тыс/мкл; лейкоциты – 24,2 тыс/мкл; нейтрофилы – 45,1 %; лимфоциты – 30,5 %; моноциты – 1,0 %; эозинофилы – 1 %; лимфоциты – 1,0 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 44 мм/ч.

АД – 130 / 90 мм рт. ст. Продолжается выбранная седативная медикаментозная поддерживающая терапия. Состояние пациента удовлетворительное.

Семь дней. Пациент находится под наблюдением в палате интенсивной терапии. Температура тела 36,7. Учитывая значительное увеличение лабораторных показателей крови, отражающих нарушение функции печени, симптомы энцефалопатии, выставлено осложнение – острая печеночная недостаточность.

Лабораторные показатели: АЛТ – 82 Ед/л; АСТ – 73 Ед/л; альбумин – 31 г/л; билирубин общий – 128 ммоль/л; глюкоза – 4,6 ммоль/л; мочевая кислота – 496 ммоль/л; креатинин – 110 мкмоль/л; мочевины – 29,0 ммоль/л; общий белок – 56 г/л; СРБ – 370 мг/л.

ОАК: гематокрит – 34 %; гемоглобин – 11,7 г/дл; эритроциты – 2,12 млн/мкл; тромбоциты – 217 тыс/мкл; лейкоциты – 21,7 тыс/мкл; нейтрофилы – 43,6 %; лимфоциты – 30,9 %; моноциты – 1,0 %; эозинофилы – 1 %; лимфоциты – 1,0 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 89 мм/ч.

Десятые сутки. Пациент переведен в общую палату. Состояние удовлетворительное температура 36,4.

Лабораторные показатели: АЛТ – 64 Ед/л; АСТ – 48 Ед/л; альбумин – 37 г/л; билирубин общий – 112 ммоль/л; глюкоза – 3,3 ммоль/л; мочева кислота – 482 ммоль/л; креатинин – 99 мкмоль/л; мочеина – 16,0 ммоль/л; общий белок – 58 г/л; СРБ – 290 мг/л.

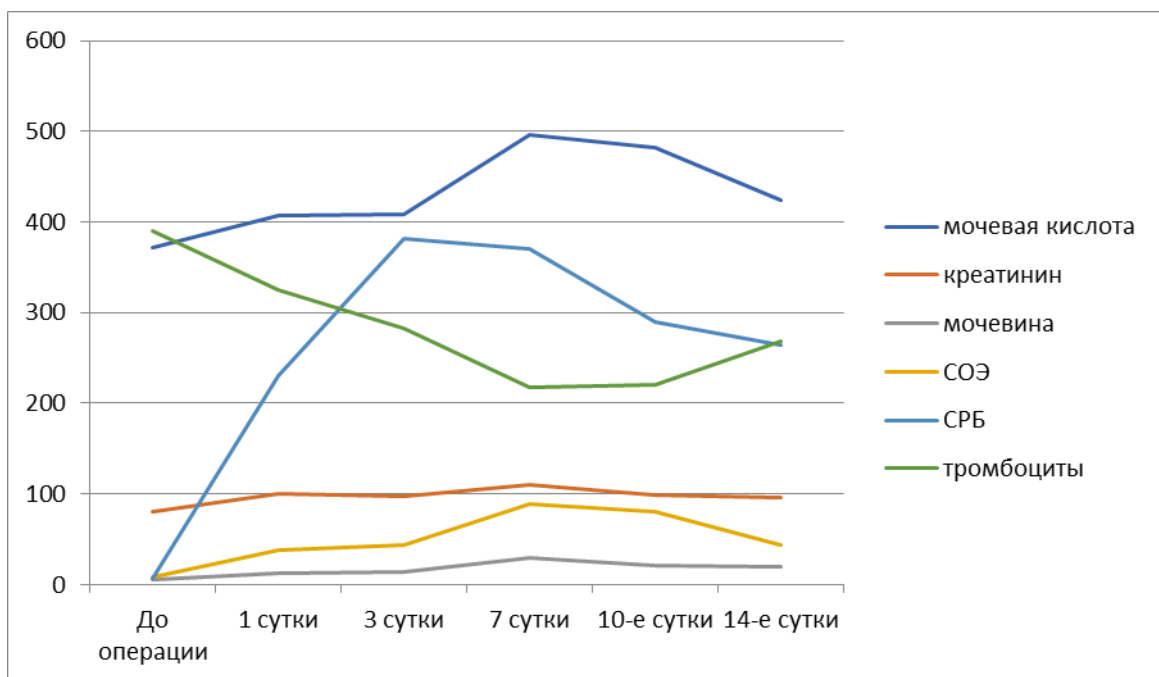
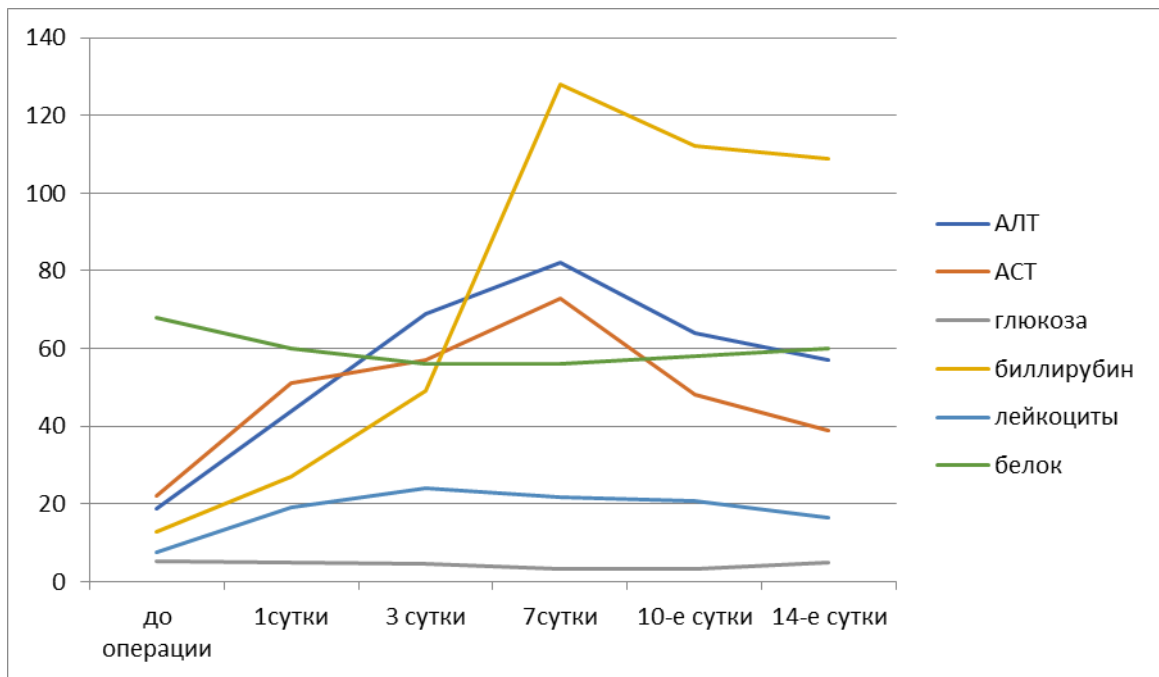
ОАК: гематокрит – 35 %; гемоглобин – 11,7 г/дл; эритроциты – 2,06 млн/мкл; тромбоциты – 220 тыс/мкл; лейкоциты – 20,7 тыс/мкл; нейтрофилы – 42,1 %; лимфоциты – 31,5 %; моноциты – 1,0 %; эозинофилы – 0 %; лимфоциты – 0 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 80 мм/ч.

Четырнадцатые сутки. Состояние пациента удовлетворительное. Температура тела 36,6. Пациент выписывается под наблюдение терапевта, пульмонолога с выполнением контрольной рентгенографии легких через 1 месяц.

Лабораторные показатели: АЛТ – 57 Ед/л; АСТ – 39 Ед/л; альбумин – 36 г/л; билирубин общий – 109 ммоль/л; глюкоза – 4,9 ммоль/л; мочева кислота – 424 ммоль/л; креатинин – 96 мкмоль/л; мочеина – 20,0 ммоль/л; общий белок – 60 г/л; СРБ – 265 мг/л.

ОАК: гематокрит – 36 %; гемоглобин – 11,8 г/дл; эритроциты – 2,26 млн/мкл; тромбоциты – 268 тыс/мкл; лейкоциты – 16,3 тыс/мкл; нейтрофилы – 46,7 %; лимфоциты – 34,2 %; моноциты – 1,0 %; эозинофилы – 0 %; лимфоциты – 1,0 тыс/мкл; СОЭ (по Вестергрену) – 43 мм/ч.

Динамика лабораторных показателей крови.



У данного пациента наблюдалось нарушение функции печени в виде острой печеночной недостаточности, что потребовало дополнительного времени пребывания в стационаре.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(обязательное)

Таблицы данных

Таблица 1 – Результаты денситометрии у мужчин до ТЭП тазобедренного сустава (n = 24)

Значение исследуемого показателя	Т-критерий, SD	Абсолютное количество пациентов (среднее значение Т-критерия на оперированной/контралатеральной конечности)	Процентный состав внутри половой группы
Норма	$> -1,0$	0	0
Остеопения	От $-1,0$ до $-2,5$	3 ($-2,3 \pm 0,1$) SD/($-2,2 \pm 0,12$) SD	12,5
Остеопороз	$\leq -2,5$	21 ($-3,1 \pm 0,4$) SD/($-3,1 \pm 0,37$) SD	87,5
Всего	—	24 ($-3,1 \pm 0,4$) SD/($-3,1 \pm 0,37$) SD	100

Таблица 2 – Результаты денситометрии у женщин до ТЭП тазобедренного сустава (n = 26)

Значение исследуемого показателя	Т-критерий, SD	Абсолютное количество пациентов (среднее значение Т-критерия на оперированной/контралатеральной конечности)	Процентный состав внутри половой группы
Норма	$> -1,0$	0	0
Остеопения	От $-1,0$ до $-2,5$	2 ($-0,2 \pm 0,1$) SD/($-0,2 \pm 0,1$) SD	7,69
Остеопороз	$\leq -2,5$	24 ($-3,3 \pm 0,4$) SD/($-3,4 \pm 0,43$) SD	92,31
Всего	—	26 ($-3,3 \pm 0,2$) SD/($-3,33 \pm 0,21$) SD	100

Таблица 3 – Результаты денситометрии у мужчин в раннем послеоперационном периоде (n = 24)

Значения исследуемого показателя	Т-критерий, SD	Абсолютное количество пациентов (среднее значение Т-критерия на оперированной/контралатеральной конечности)	Процентный состав внутри половой группы
Норма	$> -1,0$	0	0
Остеопения	$(-1,0)-(-2,5)$	2 ($-2,4 \pm 0,31$) SD/($-2,2 \pm 0,27$) SD	8,3
Остеопороз	$\leq -2,5$	22 ($-3,5 \pm 0,3$) SD/($-3,2 \pm 0,24$) SD	91,7
Всего	—	24 ($-3,7 \pm 0,4$) SD/($-3,4 \pm 0,2$) SD	100

Таблица 4 – Результат денситометрии у женщин в раннем послеоперационном периоде (n = 26)

Значение исследуемого показателя	Т-критерий, SD	Абсолютное количество пациентов (среднее значение Т-критерия на оперированной/контралатеральной конечности)	Процентный состав внутри половой группы
Норма	$> -1,0$	0	0
Остеопения	$(-1,0) - (-2,5)$	0	0
Остеопороз	$\leq -2,5$	26 $(-3,7 \pm 0,26) \text{ SD}/(-3,3 \pm 0,18) \text{ SD}$	100

Таблица 5 – Результаты денситометрии у мужчин 3 месяца после цементного эндопротезирования тазобедренного сустава (n = 24)

Значение исследуемого показателя	Т-критерий, SD	Абсолютное количество пациентов (среднее значение Т-критерия на оперированной/контралатеральной конечности)	Процентный состав внутри половой группы
Норма	$> -1,0$	0	0
Остеопения	$(-1,0) - (-2,5)$	2 $(-2,5 \pm 0,27) \text{ SD}/(-2,4 \pm 0,12) \text{ SD}$	8,3
Остеопороз	$\leq -2,5$	22 $(-3,6 \pm 0,3) \text{ SD}/(-3,4 \pm 0,17) \text{ SD}$	88,8
Всего	—	24 $(-3,7 \pm 0,48) \text{ SD}/(-3,4 \pm 0,32) \text{ SD}$	100

Таблица 6 – Результаты денситометрии у женщин 3 месяца после цементного эндопротезирования тазобедренного сустава (n = 26)

Значения исследуемого показателя	Т-критерий, SD	Абсолютное количество пациентов (среднее значение Т-критерия на оперированной/контралатеральной конечности)	Процентный состав внутри половой группы
Норма	$> -1,0$	0	0
Остеопения	$(-1,0) - (-2,5)$	0	0
Остеопороз	$\leq -2,5$	26 $(-3,7 \pm 0,39) \text{ SD} / (-3,3 \pm 0,33) \text{ SD}$	100

Таблица 7 – Результаты денситометрии у мужчин через 6 месяцев после цементного эндопротезирования тазобедренного сустава (n = 24)

Значения исследуемого показателя	Т-критерий, SD	Абсолютное количество пациентов (среднее значение Т-критерия на оперированной/контралатеральной конечности)	Процентный состав внутри половой группы
Норма	$> -1,0$	0	0
Остеопения	$(-1,0) - (-2,5)$	4 $(-2,4 \pm 0,11) \text{ SD} / (-2,2 \pm 0,1) \text{ SD}$	16,6
Остеопороз	$\leq -2,5$	20 $(-3,4 \pm 0,23) \text{ SD} / (-3,3 \pm 0,3) \text{ SD}$	83,4
Всего	—	24 $(-3,5 \pm 0,17) \text{ SD} / (-3,1 \pm 0,11) \text{ SD}$	100

Таблица 8 – Результаты денситометрии у женщин через 6 месяцев после цементного эндопротезирования тазобедренного сустава (n = 26)

Значение исследуемого показателя	Т-критерий, SD	Абсолютное количество пациентов (среднее значение)	Процентный состав внутри половой группы
Норма	$> -1,0$	0	0
Остеопения	$(-1,0) - (-2,5)$	5 $(-2,4 \pm 0,12) \text{ SD} / (-2,3 \pm 0,2) \text{ SD}$	20,2
Остеопороз	$\leq -2,5$	21 $(-3,6 \pm 0,34) \text{ SD} / (-3,4 \pm 0,27) \text{ SD}$	79,8
Всего	—	26 $(-3,5 \pm 0,28) \text{ SD} / (-3,2 \pm 0,11) \text{ SD}$	100

Таблица 9 – Результаты морфометрического ($M \pm m$) исследования костной ткани в группе 2 (без имплантации костного цемента)

Исследуемые параметры	Контроль группа № 1 (без перфорации кости) n = 4	Время исследования (группа №2)			
		1-е сутки n = 7	3-и сутки n = 7	7-е сутки n = 7	30-е сутки n = 7
Дистрофия остеоцитов (Vv)	$4,75 \pm 0,82$	$15,24 \pm 1,16^!$	$14,94 \pm 2,69^{!*}$	$8,23 \pm 1,15^!$	$6,62 \pm 2,3$
Некроз костной ткани (Vv)	$1,26 \pm 0,77$	$17,22 \pm 3,19^{!*}$	$14,38 \pm 1,27^{!*}$	$6,82 \pm 1,12^!$	$4,36 \pm 0,53^!$
Сумма деструктивных изменений (Vv)	$6,01 \pm 1,59$	$32,46 \pm 4,35^!$	$29,32 \pm 3,06^{!*}$	$14,05 \pm 2,27^!$	$10,98 \pm 2,84$
Некроз эндотелия (Vv)	$0,75 \pm 0,11$	$5,47 \pm 1,18^!$	$4,16 \pm 1,79$	$2,65 \pm 0,66^!$	$1,41 \pm 0,18^!$
Воспалительная инфильтрация (Vv)	0	$4,61 \pm 0,42^{!*}$	$24,94 \pm 3,27^{!*}$	$18,94 \pm 3,12^{!*}$	$2,02 \pm 0,31^!$
Примечания: * – достоверное отличие между показателями исследований в группе II при $p < 0,05$; ! – достоверное отличие по сравнению с показателями группы I.					

Таблица 10 – Результаты морфометрического ($M \pm m$) исследования костной ткани экспериментальных животных группы № 3 (при имплантации костного цемента)

Исследуемые параметры	Контроль группа № 1 (без перфорации кости) n = 4	Период эксперимента			
		1-е сутки n = 7	3-и сутки n = 7	7-е сутки n = 7	30-е сутки n = 7
Дистрофия остеоцитов (Vv)	$4,75 \pm 0,82$	$18,94 \pm 1,37^!$	$19,76 \pm 1,92^!$	$23,27 \pm 2,33^!$	$15,89 \pm 2,6^{*!}$
Некроз костной ткани (Vv)	$1,26 \pm 0,77$	$34,78 \pm 4,23^!$	$49,16 \pm 4,22^{*!}$	$38,87 \pm 2,22^{*!}$	$17,32 \pm 2,28^{*!}$
Сумма деструктивных изменений (Vv)	$6,01 \pm 1,59$	$53,72 \pm 5,60^!$	$58,92 \pm 6,14^!$	$72,14 \pm 4,55^{*!}$	$33,21 \pm 5,44^{*!}$
Некроз эндотелия (Vv)	$0,75 \pm 0,11$	$24,36 \pm 3,47^!$	$32,28 \pm 4,58^!$	$30,92 \pm 6,12^{*!}$	$4,14 \pm 1,09^{*!}$
Воспалительная инфильтрация (Vv)	0	$7,64 \pm 1,21^{*!}$	$28,36 \pm 2,48^{*!}$	$33,94 \pm 1,62^{*!}$	$16,81 \pm 3,94^{*!}$
Примечание: * – достоверное отличие между показателями группы 3 при $p \leq 0,05$. ! – достоверное отличие по сравнению с группой контроля;					

Таблица 11 – Численная плотность (N_{ai}) клеток с экспрессией маркеров апоптоза, противоапоптоза и клеточной пролиферации в костной ткани в группе экспериментальных животных № 2 ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Контрольная группа № 1 (n = 4)	Сроки наблюдения (группа 2)			
		1-е сутки (n = 7)	3-и сутки (n = 7)	7-е сутки (n = 7)	30-е сутки (n = 7)
Экспрессия маркера клеточной пролиферации остеоцитов, остеобластов Ki 67	$1,32 \pm 0,23$	$5,48 \pm 1,43^{!*}$	$6,16 \pm 1,71^{*!}$	$14,52 \pm 1,96^!$	$18,16 \pm 2,22^!$
Экспрессия маркера апоптоза p53 в костной ткани	$1,28 \pm 0,25$	$8,14 \pm 1,18^{*!}$	$4,38 \pm 0,96^{*!}$	$7,40 \pm 2,13$	$5,45 \pm 1,27^!$
Экспрессия маркера клеточной пролиферации в эндотелиоцитах Ki 67	$1,44 \pm 0,14$	$3,12 \pm 0,67^{*!}$	$6,64 \pm 1,19^!$	$10,15 \pm 0,98^!$	$7,48 \pm 1,31^!$
Экспрессия маркера апоптоза в эндотелиоцитах p53	$1,18 \pm 0,15$	$2,36 \pm 0,16^{*!}$	$6,27 \pm 0,77^!$	$5,46 \pm 1,12^{*!}$	$2,12 \pm 0,36^!$
Примечание: * – достоверное отличие показателей группы II при $p < 0,05$; ! – достоверное отличие показателей по сравнению с группой I.					

Таблица 12 – Численная плотность (N_{ai}) клеток с экспрессией маркеров апоптоза, противоапоптоза и клеточной пролиферации в костной ткани при имплантации костного цемента в бедренную кость ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Группа № 1 (контрольная) n = 4	Период эксперимента			
		1 сутки n = 7	3 суток n = 7	7 суток n = 7	30 суток n = 7
Численная плотность клеточной пролиферации остеоцитов, остеобластов Ki 67	$1,32 \pm 0,23$	$1,34 \pm 0,39^*$	$5,46 \pm 0,88^{!*}$	$9,76 \pm 2,12^!$	$7,17 \pm 1,16^!$
Численная плотность апоптоза p53 в костной ткани	$1,28 \pm 0,25$	$11,16 \pm 2,17^!$	$15,61 \pm 2,08^{!*}$	$35,82 \pm 3,48^{!*}$	$21,2 \pm 4,36^{!*}$
Численная плотность пролиферации эндотелия Ki 67	$1,44 \pm 0,14$	$1,96 \pm 0,18^!$	$2,44 \pm 0,74^!$	$2,31 \pm 0,45^!$	$5,29 \pm 1,52^!$
Численная плотность апоптоза в эндотелии p53	$1,18 \pm 0,15$	$12,21 \pm 1,33^!$	$17,66 \pm 2,41^!$	$18,38 \pm 2,73^!$	$16,62 \pm 2,88^!$
Примечание: * – достоверное отличие показателей группы № 3 при $p < 0,05$; ! – достоверное отличие по сравнению с группой контроля при $p < 0,05$.					

Таблица 13 – Результаты морфометрического ($M \pm m$) исследования структурных изменений в сердце экспериментального животного группы № 2 (без имплантации костного цемента)

Исследуемые параметры	Группа № 1 n = 4	Время исследований (группа № 2)			
		1 сутки n = 7	3 суток n = 7	7 суток n = 7	30 суток n = 7
Дистрофия кардиомиоцитов (Vv)	$3,25 \pm 1,08$	$6,21 \pm 1,12^{*!}$	$6,21 \pm 2,11^!$	$5,41 \pm 1,12^!$	$3,64 \pm 1,16^{*!}$
Некроз кардиомиоцитов (Vv)	$0,45 \pm 0,13$	$1,38 \pm 0,24^{*!}$	$2,23 \pm 0,75^!$	$1,52 \pm 0,97^{*!}$	$0,52 \pm 0,02^*$
Сумма деструк. изменений (Vv)	$3,70 \pm 1,21$	$7,59 \pm 2,36^{*!}$	$8,44 \pm 1,86^!$	$6,93 \pm 2,29^{*!}$	$4,16 \pm 1,18^*$
Некроз эндотелия	$0,47 \pm 0,18$	$2,85 \pm 0,38^{*!}$	$2,96 \pm 0,21^!$	$1,55 \pm 0,17^{*!}$	$1,12 \pm 0,19^!$
Воспалительная (Vv)	0	0	$0,62 \pm 0,12^!$	$1,07 \pm 0,11^{*!}$	$0,77 \pm 0,09^{*!}$
Примечание: достоверные отличия при $p < 0,05$; * – достоверное отличие между показателями группы № 2; ! – достоверное отличие по сравнению с контролем.					

Таблица 14 – Результаты морфометрического ($M \pm m$) исследования структурных изменений в сердце экспериментального животного группы № 3 (при имплантации костного цемента в бедренную кость)

Исследуемые параметры	Группа № 1 n = 4	Сутки эксперимента (группа № 3)			
		1 сутки n = 7	3 суток n = 7	7 суток n = 7	30 суток n = 7
Дистрофия кардиомиоцитов (Vv)	$3,25 \pm 1,08$	$18,52 \pm 2,12^*!$	$28,35 \pm 2,11^*!$	$21,17 \pm 3,12^*!$	$12,14 \pm 3,11^*!$
Некроз кардиомиоцитов (Vv)	$0,45 \pm 0,13$	$4,38 \pm 0,24^*!$	$4,28 \pm 0,75^*!$	$4,62 \pm 1,17^*!$	$1,82 \pm 0,24^*!$
Сумма деструктивных изменений (Vv)	$3,70 \pm 1,21$	$22,91 \pm 3,63^*!$	$32,63 \pm 2,86^*!$	$25,79 \pm 4,29^*!$	$13,96 \pm 4,23^*!$
Некроз эндотелия (Vv)	$0,47 \pm 0,18$	$7,22 \pm 1,04^*!$	$7,76 \pm 1,21^*$	$4,55 \pm 1,17^*!$	$2,12 \pm 0,26^*!$
Воспалительная инфильтрация (Vv)	0	$0,47 \pm 0,06^*$	$2,28 \pm 1,12^*!$	$4,26 \pm 1,09^*!$	$5,28 \pm 1,49^*!$
Примечание: достоверные отличия при $p < 0,05$; * – достоверное отличие показателей группы № 3; ! – достоверное отличие по сравнению с контролем.					

Таблица 15 – Результаты морфометрического исследования легких экспериментального животного группы № 2 (без имплантации костного цемента) ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Группа №1 контрольная n = 4	Время исследований (группа № 2)			
		1 сутки n = 7	3 суток n = 7	7 суток n = 7	30 суток n = 7
Некроз эндотелия сосудов (Vv)	$0,80 \pm 0,05$	$2,27 \pm 0,25!*$	$2,15 \pm 0,21!*$	$1,88 \pm 0,17!*$	$1,11 \pm 1,04*$
Дистрофия эндотелия(Vv)	$2,22 \pm 0,35$	$3,30 \pm 0,48!*$	$4,29 \pm 0,31!*$	$3,15 \pm 0,58!*$	$2,52 \pm 0,42*$
Сумма деструктивных изменений(Vv)	$3,02 \pm 0,40$	$5,57 \pm 0,73!*$	$6,44 \pm 0,52!*$	$5,03 \pm 0,75!*$	$3,63 \pm 1,46*$
Тромбоз сосудов (в баллах)	$0,21 \pm 0,05$	$0,56 \pm 0,46! *$	$1,11 \pm 0,51! *$	$2,42 \pm 0,37! *$	$0,41 \pm 0,08*$
Воспалит. инфильтрация в легком (Vv)	0	0	$1,12 \pm 0,28!*$	$3,15 \pm 0,44!*$	$0,86 \pm 0,19!*$
Примечание: * – достоверное отличие между показателями группы № 2 при $p < 0,05$; ! – достоверное отличие по сравнению с контролем.					

Таблица 16 – Результаты морфометрического исследования легких экспериментального животного группы № 3 (при имплантации костного цемента) ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Группа № 1 контрольная n = 4	Время исследований (группа № 3)			
		1 сутки n = 7	3 суток n = 7	7 суток n = 7	30 суток n = 7
Некроз эндотелия сосудов (Vv)	$0,80 \pm 0,05$	$24,38 \pm 2,61!*$	$15,49 \pm 2,71!*$	$18,81 \pm 4,22!*$	$3,15 \pm 1,04!*$
Дистрофия эндотелия (Vv)	$2,22 \pm 0,35$	$3,30 \pm 0,48!*$	$4,29 \pm 1,12!$	$4,33 \pm 0,98!$	$5,45 \pm 1,24!$
Сумма деструктивных изменений (Vv)	$3,02 \pm 0,40$	$27,68 \pm 3,09!*$	$19,78 \pm 3,83!*$	$23,14 \pm 5,20!*$	$8,61 \pm 2,28!*$
Тромбоз сосудов (в баллах)	$0,21 \pm 0,05$	$3,36 \pm 0,46!*$	$3,11 \pm 0,51!$	$2,42 \pm 0,44!*$	$0,46 \pm 0,008!*$
Воспалит. инфильтрация в легком (Vv)	0	$3,11 \pm 0,68!*$	$10,25 \pm 1,78!*$	$25,44 \pm 3,15!*$	$25,56 \pm 3,29!$
Примечание: * – достоверное отличие между показателями группы № 3 при $p < 0,05$; ! – достоверное отличие по сравнению с контролем.					

Таблица 17 – Результаты морфологического исследования печени крыс в группах № 1 и № 2 ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Группа № 1 n = 4	Сроки эксперимента (группа № 2)			
		1 сутки n = 7	3 сутки n = 7	7 сутки n = 7	30 сутки n = 7
Двухядерные гепатоциты (Vv)	$1,11 \pm 0,78$	$2,91 \pm 0,53!*$	$3,37 \pm 0,49!*$	$2,11 \pm 0,72!*$	$2,68 \pm 0,29!$
Дистрофические изменения и гепатоцитов (Vv)	$3,86 \pm 0,97$	$2,99 \pm 0,38!*$	$5,41 \pm 0,58!*$	$5,16 \pm 0,44!$	$6,22 \pm 0,32!*$
Некрозы в паренхиме печени (Vv)	$1,66 \pm 0,48$	$2,42 \pm 0,17!*$	$3,41 \pm 0,78!*$	$2,99 \pm 0,28!*$	$1,88 \pm 0,61*$
Сумма деструктивных изменений (Vv)	$5,52 \pm 1,45$	$5,41 \pm 0,55$	$8,82 \pm 1,36!*$	$8,15 \pm 0,72!*$	$8,10 \pm 0,93!$
Очаги воспалительной инфильтрации (Vv)	0	0	0	$1,75 \pm 0,13!*$	$0,45 \pm 0,07!*$
Примечание:					
* – достоверные отличия показателей группы № 2;					
! – достоверные отличия с контрольной группой эксперимента при $p < 0,05$					

Таблица 18– Результаты морфологического исследования структурных изменений в печени крыс группы № 3 ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Группа №1 n=4	Срок эксперимента (группа № 3)			
		1 сутки n=7	3 суток n=7	7 суток n=7	30 суток n=7
Двухядерные гепатоциты (Vv)	$1,11 \pm 0,78$	$2,56 \pm 1,36^{*!}$	$8,16 \pm 1,75^{*!}$	$6,91 \pm 1,1^{*!}$	$2,72 \pm 0,88^{*!}$
Дистрофические изменения гепатоцитов (Vv)	$3,86 \pm 0,97$	$21,41 \pm 4,13^{*!}$	$35,13 \pm 3,25^{*!}$	$40,61 \pm 2,84^{*!}$	$13,56 \pm 3,38^{*!}$
Некрозы в паренхиме печени (Vv)	$1,66 \pm 0,48$	$9,23 \pm 2,11^{*!}$	$12,41 \pm 1,17^{*!}$	$6,92 \pm 1,66^{*!}$	$4,34 \pm 1,53^{*!}$
Сумма деструктивных изменений (Vv)	$5,52 \pm 1,45$	$30,64 \pm 6,23^{*!}$	$47,54 \pm 7,42^{*!}$	$51,53 \pm 7,50^{*!}$	$17,90 \pm 4,91^{*!}$
Очаги воспалительной инфильтрации (Vv)	0	0	$0,37 \pm 0,02^{*!}$	$1,48 \pm 0,42^{*!}$	$0,012 \pm 0,001^{*!}$
Примечание:					
* – достоверные отличия показателей группы № 3;					
! – достоверные отличия с контрольной группой эксперимента при $p < 0,05$					

Таблица 19 – Результаты морфометрического исследования структурных изменений в почке экспериментального животного группы № 2 (без имплантации костного цемента) ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Группа № 1 контрольная n=4	Сроки наблюдения (группа № 2)			
		1 сутки n=7	3 суток n=7	7 суток n=7	30 суток n=7
Дистрофия эндотелия Vv	0,5 ± 0,01	1,21 ± 0,19!* n=7	0,71 ± 0,15* n=7	0,45 ± 0,015! n=7	0,53 ± 0,09
Некроз эндотелия Vv	0,2 ± 0,19	1,08 ± 0,17!* n=7	0,25 ± 0,19 * n=7	0,22 ± 0,12	0,24 ± 0,12
Сумма деструктивных изменений в эндотелии клубочков Vv	0,7 ± 0,20	2,29 ± 0,36!* n=7	1,06 ± 0,34! n=7	0,67 ± 0,27* n=7	0,77 ± 0,21
Дистрофия эпителия проксимальных канальцев Vv	1,51 ± 0,23	3,41 ± 0,39!* n=7	2,28 ± 0,19!* n=7	1,67 ± 0,14* n=7	1,71 ± 0,19
Некроз эпителия Vv	1,26 ± 0,26	2,72 ± 0,16!* n=7	1,71 ± 0,38* n=7	1,23 ± 0,18	1,27 ± 0,26
Сумма деструктивных изменений проксимальных канальцев Vv	2,77 ± 0,43	6,18 ± 0,55!* n=7	3,99 ± 0,57* n=7	2,90 ± 0,32	3,18 ± 0,40
Многоядерные нефроциты Nai	0,10 ± 0,01	0,11 ± 0,08	0,21 ± 0,01!* n=7	0,1 ± 0,11	0,11 ± 0,01
Воспалительная инфильтрация Vv	0	0	0,89 ± 0,17	3,25 ± 0,74*! n=7	0,45 ± 0,35*! n=7
Примечание: * – достоверные отличия показателей группы № 2; ! – достоверные отличия с контрольной группой эксперимента при $p < 0,05$					

Таблица 20 – Результаты морфометрического исследования структурных изменений в почке экспериментального животного группы № 3 (при имплантации костного цемента) ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Группа №1 контрольная n=4	Сроки наблюдения (группа №3)			
		1 сутки n=7	3 суток n=7	7 суток n=7	30 суток n=7
Дистрофия эндотелия Vv	$0,5 \pm 0,01$	$2,45 \pm 0,22!$	$2,55 \pm 0,27!$	$1,82 \pm 0,27!*$	$1,68 \pm 0,11!$
Некроз эндотелия Vv	$0,2 \pm 0,19$	$3,18 \pm 0,66!*$	$4,42 \pm 0,48!*$	$2,92 \pm 0,36!*$	$0,91 \pm 0,18!*$
Сумма деструктивных изменений в клубочке Vv	$0,7 \pm 0,20$	$5,63 \pm 0,88!*$	$6,97 \pm 0,75!*$	$4,74 \pm 0,63!*$	$2,79 \pm 0,29!*$
Дистрофия эпителия проксимальных канальцев Vv	$1,51 \pm 0,23$	$4,11 \pm 0,91!*$	$7,85 \pm 1,12!*$	$10,63 \pm 1,26!*$	$9,61 \pm 1,11!*$
Некроз эпителия Vv	$1,26 \pm 0,26$	$3,41 \pm 0,81!*$	$8,81 \pm 1,49!*$	$9,11 \pm 1,15!*$	$5,12 \pm 0,98!*$
Сумма деструктивных изменений проксимальных канальцев Vv	$2,77 \pm 0,43$	$7,52 \pm 1,72!*$	$16,66 \pm 2,61!*$	$19,74 \pm 2,41!*$	$14,73 \pm 2,09!*$
Многоядерные нефроциты Nai	$0,10 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,07!$	$0,31 \pm 0,03!$	$2,45 \pm 0,02!*$	$1,17 \pm 0,18!*$
Воспалительная инфильтрация Vv	0	$1,07 \pm 0,18!*$	$4,11 \pm 0,28!*$	$14,25 \pm 1,16!*$	$18,34 \pm 3,12!*$
Примечание: * – достоверные отличия показателей группы № 3; ! – достоверные отличия с контрольной группой эксперимента при $p < 0,05$					

Таблица 21 – Численная плотность (Nai) клеток с экспрессией маркеров апоптоза и клеточной пролиферации в эндотелии клубочков и эпителии канальцев в группах экспериментальных животных № 1 и № 2 ($M \pm m$)

Параметры исследования	Группа № 1 n=4	Сроки наблюдения (группа № 2)			
		1 сутки n=7	3 суток n=7	7 суток n=7	30 суток n=7
Численная плотность клеточной пролиферации эндотелия клубочков Ki-67	$2,64 \pm 0,28$	$1,94 \pm 0,18!$	$2,11 \pm 0,22$	$2,42 \pm 0,18$	$2,54 \pm 0,29$
Численная плотность апоптоза p53	$1,89 \pm 0,41$	$3,11 \pm 0,35!*$	$1,56 \pm 0,16*$	$1,94 \pm 0,27$	$1,72 \pm 0,33$
Численная плотность пролиферации эпителия канальцев Ki-67	$3,11 \pm 0,25$	$3,54 \pm 0,24$	$3,38 \pm 0,13$	$3,16 \pm 0,22$	$3,28 \pm 0,36$
Численная плотность апоптоза в эпителии канальцев p53	$2,84 \pm 0,31$	$3,91 \pm 0,91!$	$3,77 \pm 0,25!$	$3,22 \pm 0,18!$	$3,12 \pm 0,18$
Примечание: * – достоверное отличие показателей периодов исследований группы № 2; ! – достоверное отличие показателей с контрольной группой при $p \leq 0,05$.					

Таблица 22 – Численная плотность (N_{ai}) клеток с экспрессией маркеров апоптоза и клеточной пролиферации в эндотелии клубочков и эпителии канальцев в группе № 3 (при имплантации костного цемента) $M \pm m$

Параметры исследования	Группа № 1 контрольная n=4	Сроки наблюдения (группа №3)			
		1 сутки n=7	3 суток n=7	7 суток n=7	30 суток n=7
Численная плотность клеточной пролиферации эндотелия клубочков Ki-67	$2,64 \pm 0,28$	$3,17 \pm 0,35^*$	$3,77 \pm 0,66$	$4,29 \pm 0,54!$	$3,54 \pm 0,32^*$
Численная плотность апоптоза p53	$1,89 \pm 0,41$	$5,7 \pm 0,83!$	$8,42 \pm 0,47!^*$	$6,85 \pm 0,92!$	$2,89 \pm 0,15^*$
Численная плотность пролиферации эпителия канальцев Ki-67	$3,11 \pm 0,25$	$3,67 \pm 0,91$	$3,92 \pm 0,77$	$9,21 \pm 1,23!^*$	$4,88 \pm 0,98^*$
Численная плотность апоптоза в эпителии канальцев p53	$3,91 \pm 0,91$	$5,89 \pm 0,54!^*$	$7,12 \pm 1,09!$	$6,66 \pm 1,28!$	$5,22 \pm 1,11!$
Примечание: * – достоверное отличие показателей периодов исследований группы № 3; ! – достоверное отличие показателей с контрольной группой при $p \leq 0,05$.					

Таблица 23 – Результаты морфологического исследования регенерации кости экспериментальных животных в группе № 3 ($M \pm m$)

Параметры исследования	1 сутки n=7	3 суток n=7	7 суток n=7	30 суток n=7
Остеобласты на 1 мм ² среза кости	167 ± 3,8	168 ± 5,6	328 ± 6,6*	264 ± 7,71**
%	59,56 ± 1,35	59,64 ± 1,98	49,82 ± 1	38,06 ± 1,12
Остеоциты (на 1 мм ²)	112 ± 4,2	112 ± 8,7	328 ± 37,3*	428 ± 8,3*
%	39,94 ± 1,5	39,76 ± 3,09	49,82 ± 5,66	61,71 ± 1,2
Остеокласты (на 1 мм ²)	1,4 ± 0,09	1,7 ± 0,2	2,4 ± 0,2**	1,49 ± 0,2**
%	0,5 ± 0,03	0,6 ± 0,07	0,36 ± 0,03	0,21 ± 0,03
Общее количество костных клеток	280,4 ± 2,7	281,7 ± 4,83	658,4 ± 14,7	693,49 ± 5,4
Количество сосудов (на 1 мм ²)	8,7 ± 0,02	18,9 ± 2,2*	43 ± 1,2*	21,12 ± 2,56*
Площадь трабекул (на 1 мм ²)	24,5 ± 0,67	28,9 ± 2,4	22,8 ± 1,2	16,09 ± 2,11
Примечание: различия с показателями предыдущего срока наблюдения достоверны (** – при $p < 0,001$ и * – при $p < 0,05$).				

Таблица 24 – Результаты морфологических исследований регенерации кости у экспериментальных животных группы № 4 (при введении антигипоксанта, производного янтарной кислоты) $M \pm m$

Исследуемые параметры	1 сутки n=7	3 суток n=7	7 суток n=7	30 суток n=7
Остеобласты на 1 мм ² среза кости	187 ± 10,8	190 ± 11,2	368 ± 10,2*	138 ± 8,2*
%	52,5 ± 3,03	53,16 ± 3,13	36,84 ± 1,57	24,07 ± 1,43
Остеоциты (на 1 мм ²)	166 ± 11,6	164 ± 10,3	624 ± 12,3*	424 ± 11,4*
%	46,6 ± 3,25	45,89 ± 2,88	62,47 ± 1,23	73,97 ± 1,98
Остеокласты (на 1 мм ²)	3,2 ± 1,09	3,4 ± 1,1	6,9 ± 0,17*	11,2 ± 1,1*
%	0,89 ± 0,31	0,95 ± 0,3	0,69 ± 0,01	1,95 ± 0,19
Общее количество костных клеток	356,2 ± 7,83	357,4 ± 7,53	998,9 ± 7,56	573,2 ± 6,9
Количество сосудов (на 1 мм ²)	13,8 ± 4,7	15,8 ± 2,1	36,4 ± 6,68*	36,4 ± 3,4*
Площадь трабекул (на 1 мм ²)	23,5 ± 0,8	24,8 ± 0,3	10,5 ± 0,22	9,8 ± 0,34
Примечание: Различия с показателями предыдущего срока наблюдения достоверны (** – при $p < 0,001$ и * – при $p < 0,05$).				

Таблица 25 – Результаты морфологических исследований регенерации кости экспериментальных животных группы № 5 (при введении синтетического антиоксиданта группы фенольных серосодержащих соединений) $M \pm m$

Исследуемые параметры	1 сутки n=7	3 суток n=7	7 суток n=7	30 суток n=7
Остеобласты на 1 мм ² среза кости	137 ± 9,8	142 ± 4,2 **	439 ± 4,4*	215 ± 1,8*
%	57,03 ± 4,08	55,27 ± 1,63	55,24 ± 0,55	45,18 ± 0,37
Остеоциты (на 1 мм ²)	101 ± 3,6	112 ± 4,3	348 ± 2,7*	248 ± 2,9*
%	42,04 ± 1,51	43,6 ± 1,76	43,79 ± 0,34	52,11 ± 0,61
Остеокласты (на 1 мм ²)	2,2 ± 0,19	2,9 ± 0,14	7,7 ± 1,05*	12,9 ± 0,82*
%	0,92 ± 0,07	1,12 ± 0,06	0,97 ± 0,13	2,71 ± 0,17
Общее количество костных клеток	240,2 ± 4,53	256,9 ± 2,88	794,7 ± 2,72	475,9 ± 1,84
Количество сосудов (на 1 мм ²)	12,8 ± 4,1	16,3 ± 3,14**	48,3 ± 5,76*	40,3 ± 3,2**
Площадь трабекул (на 1 мм ²)	28,5 ± 0,88	30,5 ± 2,2	21,1 ± 2,4	8,5 ± 1,4
Примечание: различия с показателями предыдущего срока наблюдения достоверны (** – при $p < 0,001$ и * – при $p < 0,05$).				

Таблица 26 – Результаты морфологических исследований регенерации кости экспериментальных животных группы № 6 (при введении естественного антиоксиданта из группы витамина Е) $M \pm m$

Исследуемые параметры	1 сутки n=7	3 суток n=7	7 суток n=7	30 суток n=7
Остеобласты на 1 мм ² среза кости	103 ± 1,8	114 ± 2,12**	376 ± 2,6*	272 ± 3,6*
%	50,81 ± 3,09	52,32 ± 3,72	51,3 ± 1,92	36,79 ± 0,79
Остеоциты (на 1 мм ²)	98 ± 1,4	102 ± 1,3	353 ± 3,6	465 ± 4,7
%	48,34 ± 1,07	46,81 ± 1,28	48,16 ± 2,71	62,9 ± 1,04
Остеокласты (на 1 мм ²)	1,7 ± 0,19	1,9 ± 0,04	4 ± 0,2*	2,4 ± 0,4*
%	0,8 ± 0,33	0,9 ± 0,07	0,54 ± 0,15	0,32 ± 0,09
Общее количество костных клеток	202,7 ± 1,13	217,9 ± 1,15	733 ± 2,13	739,4 ± 2,9
Количество сосудов (на 1 мм ²)	14,7 ± 0,12	15,1 ± 0,2	42,9 ± 2,1*	28,9 ± 4,2*
Площадь трабекул (на 1 мм ²)	23,5 ± 0,8	24,5 ± 0,3	24,5 ± 3,6	23,8 ± 2,9
Примечание: различия с показателями предыдущего срока наблюдения достоверны (** – при $p < 0,001$ и * – при $p < 0,05$).				

Таблица 27 – Численная плотность (Nai) остеогенных клеток с экспрессией маркеров апоптоза и клеточной пролиферации у экспериментальных животных с применением костного цемента в условиях использования антиоксидантов и антигипоксантов.

Исследуемый показатель	Группа	Сроки наблюдения			
		1 сутки	3 сутки	7 сутки	30 сутки
Численная плотность остеогенных клеток с экспрессией маркеров клеточной пролиферации Ki 67	3 группа (с применением цемента)	$1,34 \pm 0,39$	$5,46 \pm 0,88^*$	$9,76 \pm 2,12$	$7,17 \pm 1,16$
	4 группа (с использованием препарата янтарной кислоты)	$19,9 \pm 2,1$	$22,4 \pm 1,7^*$	$13,4 \pm 1,4^*$	$7,5 \pm 1,06^*$
	5 группа (с применением синтетического антиоксиданта)	$11,5 \pm 1,1$	$13,4 \pm 1,3^*$	$37,2 \pm 3,4^*$	$7,3 \pm 2,1^*$
	6 группа (с применением препарата витамина Е)	$5,1 \pm 0,8$	$7,5 \pm 0,7$	$26,2 \pm 1,9^*$	$26,4 \pm 2,1$
Численная плотность остеогенных клеток с экспрессией маркеров апоптоза p53	3 группа (с применением цемента)	$11,16 \pm 2,17$	$15,61 \pm 2,08^*$	$35,82 \pm 3,4^*$	$21,2 \pm 4,36^*$
	4 группа (с использованием препарата янтарной кислоты)	$10,1 \pm 1,1$	$11,5 \pm 1,8$	$16,7 \pm 2,3^*$	$16,1 \pm 2,1$
	5 группа (с применением синтетического антиоксиданта)	$18,5 \pm 1,4$	$8,8 \pm 1,3^*$	$25,1 \pm 3,6^*$	$20 \pm 2,7^*$
	6 группа (с применением препарата витамина Е)	$4,2 \pm 0,3$	$5,1 \pm 0,8$	$25,1 \pm 2,8^*$	$18,3 \pm 2,5^*$
Примечание: * – достоверные различия с показателями предыдущего срока наблюдения при $p < 0,05$.					

Таблица 28 – Результаты морфометрического ($M \pm m$) исследования структурных изменений в сердце экспериментальных животных в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов.

Исследуемые параметры	Сутки эксперимента				
	Группы наблюдения	1 сутки	3 суток	7 суток	30 суток
Дистрофия кардиомиоцитов (Vv)	Группа № 3	$18,52 \pm 2,12^*$	$28,35 \pm 2,11^*$	$21,17 \pm 3,12^*$	$12,14 \pm 3,11^*$
	Группа № 4	$16,58 \pm 1,03^!$	$26,47 \pm 2,7^!$	$18,03 \pm 0,46$	$8,12 \pm 1,87^!$
	Группа № 5	$17,03 \pm 1,07^!$	$27,12 \pm 1,06^!$	$20,03 \pm 1,02^!$	$11,45 \pm 2,06^!$
	Группа № 6	$19,02 \pm 1,32^!$	$27,65 \pm 2,34^!$	$20,89 \pm 1,1^!$	$12,69 \pm 2,17^!$
Некроз кардиомиоцитов (Vv)	Группа № 3	$4,38 \pm 0,24^*$	$4,28 \pm 0,75^*$	$4,62 \pm 1,17^*$	$1,82 \pm 0,24^*$
	Группа № 4	$4,21 \pm 0,1^!$	$4,12 \pm 0,01$	$2,11 \pm 1,07^!$	0
	Группа № 5	$4,26 \pm 0,22^!$	$4,22 \pm 0,11^!$	$3,27 \pm 0,84^!$	$0,5 \pm 0,02$
	Группа № 6	$4,34 \pm 0,17^!$	$4,28 \pm 0,44^!$	$4,12 \pm 0,02$	$1,16 \pm 0,32^* !$
Сумма деструк. изменений (Vv)	Группа № 3	$22,91 \pm 3,63^*$	$32,63 \pm 2,86^*$	$25,79 \pm 4,29^*$	$13,96 \pm 4,23^*$
	Группа № 4	$20,79 \pm 1,14^!$	$30,59 \pm 2,71^!$	$20,14 \pm 1,53^!$	$8,24 \pm 1,57^!$
	Группа № 5	$21,29 \pm 1,29^!$	$31,34 \pm 1,17^!$	$23,30 \pm 1,56^!$	$11,47 \pm 2,05^!$
	Группа № 6	$23,36 \pm 1,49^!$	$31,93 \pm 2,78^!$	$25,01 \pm 1,12 !$	$13,75 \pm 2,49^!$
Некроз эндотелия (Vv)	Группа № 3	$7,22 \pm 1,04^*$	$7,76 \pm 1,21^*$	$4,55 \pm 1,17^*$	$2,12 \pm 0,26^*$
	Группа № 4	$7,22 \pm 1,04^*$	$7,23 \pm 1,04$	$3,12 \pm 1,09^!$	0
	Группа № 5	$7,22 \pm 1,04^*$	$7,47 \pm 1,22^*$	$3,33 \pm 1,05^!$	0
	Группа № 6	$7,22 \pm 1,04^*$	$7,63 \pm 1,41^*$	$4,28 \pm 1,18^!$	$2,08 \pm 0,21^!$
Воспалительная инфильтрация (Vv)	Группа № 3	$0,47 \pm 0,06^*$	$2,28 \pm 1,12^*$	$4,26 \pm 1,09^*$	$5,28 \pm 1,49$
	Группа № 4	$0,41 \pm 0,02^*$	$0,97 \pm 0,08^!$	$2,36 \pm 1,24^!$	0
	Группа № 5	$0,43 \pm 0,04^*$	$0,77 \pm 0,01^!$	$2,03 \pm 0,48^!$	0
	Группа № 6	$0,46 \pm 0,07^*$	$2,69 \pm 0,72^!$	$5,18 \pm 0,93^!$	$3,28 \pm 1,27^!$
Примечание: достоверные отличия при $p < 0,05$; * – достоверное отличие между группами эксперимента; ! – достоверное отличие по сравнению с группой № 3.					

Таблица 29 – Результаты морфометрического ($M \pm m$) исследования структурных изменений в легких экспериментальных животных групп с имплантацией костного цемента и в условиях применения антиоксидантов и антигипоксантов.

Исследуемые параметры	Сутки эксперимента				
	Группы наблюдения	1 сутки	3 суток	7 суток	30 суток
Некроз эндотелия сосудов (Vv)	Группа № 3	$24,38 \pm 0,06^*$	$15,49 \pm 1,07^*$	$18,81 \pm 1,27^*$	$4,5 \pm 0,34^*$
	Группа № 4	$23,7 \pm 0,04^*$	$11,1 \pm 1,34^*!$	$12,5 \pm 1,71!$	$1,32 \pm 0,17^*!$
	Группа № 5	$23,88 \pm 0,07^*$	$12,8 \pm 1,06^*!$	$14,62 \pm 1,73^{*!}$	$2,22 \pm 0,27^*!$
	Группа № 6	$24,21 \pm 0,08^*$	$14,34 \pm 1,22^*$	$16,9 \pm 1,44^{*!}$	$3,9 \pm 0,42^*$
Дистрофия эндотелия (Vv)	Группа № 3	$3,30 \pm 0,48^*$	$4,29 \pm 1,12$	$4,33 \pm 0,98^*$	$5,45 \pm 1,24^*$
	Группа № 4	$3,15 \pm 0,27$	$3,87 \pm 0,23!$	$3,91 \pm 0,64^*!$	$4,01 \pm 0,15!$
	Группа № 5	$3,25 \pm 0,43$	$3,93 \pm 0,46!$	$3,41 \pm 0,33!$	$2,74 \pm 0,36^*!$
	Группа № 6	$3,36 \pm 0,49$	$4,11 \pm 0,52^*$	$4,27 \pm 0,41$	$5,78 \pm 0,28^*$
Сумма деструктивных изменений (Vv)	Группа № 3	$27,68 \pm 3,09^*$	$19,78 \pm 3,83^*$	$23,14 \pm 5,20^*$	$8,61 \pm 2,28^*$
	Группа № 4	$26,22 \pm 0,31^*$	$14,98 \pm 1,57^*!$	$16,41 \pm 2,35^*!$	$5,33 \pm 0,86^*!$
	Группа № 5	$27,13 \pm 0,5^*$	$16,73 \pm 1,52^*!$	$18,03 \pm 2,06^*!$	$4,96 \pm 0,63^*!$
	Группа № 6	$27,57 \pm 0,57^*$	$18,45 \pm 1,74^*$	$21,17 \pm 1,85^*$	$9,68 \pm 0,7^*$
Тромбоз сосудов	Группа № 3	$3,36 \pm 0,46$	$3,11 \pm 0,51$	$2,42 \pm 0,44^*$	$0,46 \pm 0,008^*$
	Группа № 4	$0,57 \pm 0,33^*!$	$2,09 \pm 0,16^*!$	$1,84 \pm 0,3^*!$	$0,14 \pm 0,07^*!$
	Группа № 5	$0,58 \pm 0,49^*!$	$2,14 \pm 0,47^*!$	$2,38 \pm 0,62!$	$0,22 \pm 0,12^*!$
	Группа № 6	$3,64 \pm 0,26$	$3,09 \pm 0,08$	$2,58 \pm 0,38^*$	$0,62 \pm ,09^*$
Воспалительная инфильтрация (Vv)	Группа № 3	$3,11 \pm 0,68^*$	$10,25 \pm 1,78^*$	$25,44 \pm 1,98^*$	$25,56 \pm 3,29$
	Группа № 4	$3,21 \pm 0,73^*$	$9,25 \pm 1,36^*!$	$18,8 \pm 1,48^*!$	$18,29 \pm 2,26!$
	Группа № 5	$2,1 \pm 0,62^*!$	$10,09 \pm 1,22^*$	$17,5 \pm 1,33^*!$	$15,43 \pm 2,12^*!$
	Группа № 6	$3,5 \pm 0,51^*$	$10,23 \pm 1,25^*$	$23,1 \pm 2,16^*$	$22,4 \pm 3,15^*!$
Примечание: достоверные отличия при $p < 0,05$; * – достоверное отличие между группами эксперимента; ! – достоверное отличие по сравнению с группой № 3.					

Таблица 30 – Результаты морфометрического исследования структурных изменений в печени крыс в ходе эксперимента в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Группы наблюдения	Сроки эксперимента			
		1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	30-е сутки
Двухядерные гепатоциты (Vv)	Группа № 3	$2,56 \pm 1,36^*$	$8,16 \pm 1,75^*$	$6,91 \pm 1,1^*$	$2,72 \pm 0,88^*$
	Группа № 4	$2,42 \pm 0,87^*$	$6,38 \pm 1,24^*!$	$5,37 \pm 1,07^*$	$1,1 \pm 0,06^*$
	Группа № 5	$2,41 \pm 0,35^*$	$6,36 \pm 1,46^*!$	$4,68 \pm 1,09^*!$	$1,03 \pm 0,02^*!$
	Группа № 6	$2,54 \pm 1,12^*$	$7,89 \pm 1,72^*$	$6,21 \pm 1,03^*$	$2,33 \pm 0,05^*$
Дистрофические изменения гепатоцитов (Vv)	Группа № 3	$21,41 \pm 4,13^*$	$35,13 \pm 3,25^*$	$40,61 \pm 2,84^*$	$13,56 \pm 3,38^*$
	Группа № 4	$18,37 \pm 2,36^*!$	$27,48 \pm 2,37^*!$	$35,26 \pm 3,54^*!$	$10,36 \pm 2,18^*!$
	Группа № 5	$18,46 \pm 2,52^*!$	$25,12 \pm 3,08^*!$	$33,48 \pm 3,29^*!$	$10,55 \pm 2,11^*!$
	Группа № 6	$20,48 \pm 3,78^*$	$32,14 \pm 3,27^*!$	$39,42 \pm 3,67^*$	$11,48 \pm 2,61^*!$
Некрозы в паренхиме печени (Vv)	Группа № 3	$9,23 \pm 2,11^*$	$12,41 \pm 1,17^*$	$6,92 \pm 1,66^*$	$4,34 \pm 1,53^*$
	Группа № 4	$7,54 \pm 2,06^*!$	$10,81 \pm 1,86^*!$	$4,34 \pm 0,96^*!$	$1,23 \pm 0,08^*!$
	Группа № 5	$6,31 \pm 2,04^*!$	$8,36 \pm 1,31^*!$	$3,27 \pm 0,6^*!$	0
	Группа № 6	$8,13 \pm 2,1^*$	$12,68 \pm 1,34^*$	$6,42 \pm 0,88^*$	$2,46 \pm 0,03^*!$
Сумма деструктивных изменений (Vv)	Группа № 3	$30,64 \pm 6,23^*$	$47,54 \pm 7,42^*$	$51,53 \pm 7,50^*$	$17,90 \pm 4,91^*$
	Группа № 4	$25,91 \pm 4,42^*!$	$38,29 \pm 4,23^*!$	$39,6 \pm 4,5^!$	$11,59 \pm 2,26^*!$
	Группа № 5	$24,77 \pm 4,56^*!$	$33,48 \pm 4,39^*!$	$36,75 \pm 3,89^!$	$10,6 \pm 2,11^*!$
	Группа № 6	$28,61 \pm 5,88^*!$	$44,82 \pm 4,61^*$	$45,84 \pm 4,55^!$	$13,94 \pm 2,64^*!$
Примечание: достоверные отличия при $p < 0,05$; * – достоверное отличие между группами эксперимента; ! – достоверное отличие по сравнению с группой № 3.					

Таблица 31 – Численная плотность NaI гепатоцитов с экспрессией маркеров апоптоза (p53), противоапоптоза (bcl-2) и клеточной пролиферации (Ki-67) у экспериментальных животных в условиях введения костного цемента и при использовании препаратов антиоксидантов и антигипоксантов ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Группы наблюдения	Срок эксперимента			
		1 сутки	3 суток	7 суток	30 суток
Гепатоциты с экспрессией (Ki-67)	Группа № 3	$4,38 \pm 0,53^*$	$5,22 \pm 0,22^*$	$2,15 \pm 0,35^*$	$2,36 \pm 0,19$
	Группа № 4	$4,58 \pm 0,22$	$4,12 \pm 0,24!$	$4,26 \pm 0,37!$	$5,48 \pm 0,26^*!$
	Группа № 5	$4,26 \pm 0,58^*$	$6,31 \pm 0,26^*!$	$7,88 \pm 0,42^*!$	$8,97 \pm 0,86^*!$
	Группа № 6	$4,37 \pm 0,44^*$	$3,22 \pm 0,7^*!$	$2,89 \pm 0,34^*$	$3,27 \pm 0,32^*!$
Численная плотность апоптоза (p53)	Группа № 3	$3,15 \pm 0,72^*$	$8,42 \pm 0,42^*$	$5,11 \pm 0,82^*$	$2,11 \pm 0,25^*$
	Группа № 4	$2,13 \pm 0,58^*!$	$6,76 \pm 0,37^*!$	$3,59 \pm 1,06^*!$	$1,03 \pm 0,02^*!$
	Группа № 5	$2,38 \pm 0,47^*!$	$4,13 \pm 0,12^*!$	$1,24 \pm 0,08^*!$	$0,05 \pm 0,002^*!$
	Группа № 6	$3,07 \pm 0,42^*$	$7,78 \pm 0,61^*$	$4,46 \pm 1,21^*$	$1,36 \pm 0,08^*!$
bcl-2 (маркер противоапоптоза)	Группа № 3	$4,56 \pm 0,31^*$	$5,14 \pm 0,38^*$	$1,18 \pm 0,16^*$	$1,48 \pm 0,09$
	Группа № 4	$4,22 \pm 0,45^*$	$6,32 \pm 0,62^*$	$4,21 \pm 0,32^*!$	$3,27 \pm 0,1^*!$
	Группа № 5	$4,38 \pm 0,6^*$	$7,33 \pm 0,48^*!$	$7,42 \pm 0,82!$	$5,27 \pm 0,1^*!$
	Группа № 6	$4,37 \pm 0,42$	$4,99 \pm 0,51!$	$4,22 \pm 0,38$	$3,26 \pm 0,11^*!$
Примечание: достоверные отличия при $p < 0,05$; * – достоверное отличие между группами эксперимента; ! – достоверное отличие по сравнению с группой № 3.					

Таблица 32 – Результаты морфометрического исследования структурных изменений в почке экспериментальных животных в группах при имплантации костного цемента и в условиях применения препаратов антигипоксантов и антиоксидантов ($M \pm m$)

Исследуемые параметры	Группы наблюдения	Сроки наблюдения			
		1 сутки	3 суток	7 суток	30 суток
Дистрофия эндотелия в клубочке Vv	Группа № 3	$2,45 \pm 0,22$	$2,55 \pm 0,27^*$	$1,82 \pm 0,27^*$	$1,68 \pm 0,11$
	Группа № 4	$2,41 \pm 0,18$	$2,48 \pm 0,21$	$1,76 \pm 0,12^*$	$1,45 \pm 0,14$
	Группа № 5	$2,32 \pm 0,16$	$2,31 \pm 0,23$	$1,1 \pm 0,18^*$	$1,09 \pm 0,12$
	Группа № 6	$2,47 \pm 0,21$	$2,46 \pm 0,22$	$1,87 \pm 0,13^*$	$1,56 \pm 0,1$
Некроз эндотелия в клубочке Vv	Группа № 3	$3,18 \pm 0,66^*$	$4,42 \pm 0,48^*$	$2,92 \pm 0,36^*$	$0,91 \pm 0,18^*$
	Группа № 4	$2,87 \pm 0,25^*!$	$3,45 \pm 0,34^*!$	$2,56 \pm 0,37^*$	$0,67 \pm 0,1^*$
	Группа № 5	$2,62 \pm 0,37^*!$	$3,29 \pm 0,46^*!$	$2,14 \pm 0,42^*$	$3,01 \pm 0,12^*!$
	Группа № 6	$2,98 \pm 0,51^*$	$4,11 \pm 0,31^*$	$3,01 \pm 0,55^*$	$1,11 \pm 0,21^*$
Сумма деструктивных изменений в клубочке Vv	Группа № 3	$5,63 \pm 0,88^*$	$6,97 \pm 0,75^*$	$4,74 \pm 0,63^*$	$2,79 \pm 0,29^*$
	Группа № 4	$5,28 \pm 0,43$	$5,93 \pm 0,55!$	$4,32 \pm 0,49^*$	$2,12 \pm 0,24^*$
	Группа № 5	$4,94 \pm 0,43^*!$	$5,6 \pm 0,69^*!$	$3,24 \pm 0,6^*!$	$4,1 \pm 0,24^*!$
	Группа № 6	$5,45 \pm 0,72^*$	$6,57 \pm 0,53^*$	$4,88 \pm 0,68^*$	$2,67 \pm 0,31^*$
Дистрофия эпителия проксимальных канальцев Vv	Группа № 3	$4,11 \pm 0,91^*$	$7,85 \pm 1,12^*$	$10,63 \pm 1,26^*$	$9,61 \pm 1,11^*$
	Группа № 4	$3,88 \pm 0,67^*!$	$6,37 \pm 1,83^*!$	$9,93 \pm 0,91^*!$	$7,25 \pm 1,32^*!$
	Группа № 5	$2,78 \pm 0,36^*!$	$4,56 \pm 1,17^*!$	$8,28 \pm 1,35^*!$	$6,28 \pm 1,52^*!$
	Группа № 6	$4,08 \pm 0,61^*$	$6,14 \pm 2,07^*$	$9,12 \pm 2,07^*$	$8,27 \pm 2,03^*!$
Некроз эпителия проксимальных канальцев Vv	Группа № 3	$3,41 \pm 0,81^*$	$8,81 \pm 1,49^*$	$9,11 \pm 1,15^*$	$5,12 \pm 0,98^*$
	Группа № 4	$2,89 \pm 0,86^*!$	$6,38 \pm 1,32^*!$	$7,87 \pm 1,53^*!$	$3,12 \pm 1,6^*!$
	Группа № 5	$3,11 \pm 0,64^*$	$6,21 \pm 1,54^*!$	$6,75 \pm 1,38^*!$	$1,28 \pm 0,41^*!$
	Группа № 6	$2,94 \pm 0,68^*$	$6,99 \pm 1,36^*!$	$9,45 \pm 1,31^*$	$4,39 \pm 1,37^*!$
Примечание: * – достоверное отличие показателей между группами эксперимента; ! – достоверное отличие показателей в сравнении с группой №3 при $p < 0,05$.					

Продолжение таблицы № 32

Исследуемые параметры	Группы наблюдения	Сроки наблюдения			
		1 сутки	3 суток	7 суток	30 суток
Сумма деструктивных изменений проксимальных канальцев Vv	Группа № 3	7,52 ± 1,72*	16,66 ± 2,61*	19,74 ± 2,41*	14,73 ± 2,09*
	Группа № 4	6,77 ± 1,53*!	12,75 ± 3,15*!	17,8 ± 2,44*!	10,37 ± 0,92*!
	Группа № 5	5,89 ± 1,03*!	10,7 ± 2,71*!	15,03 ± 2,73*!	7,56 ± 1,93*!
	Группа № 6	7,02 ± 1,29*	13,13 ± 3,43*!	18,67 ± 3,38*!	12,66 ± 3,43*!
Воспалительная инфильтрация Vv	Группа № 3	1,07 ± 0,18*	4,11 ± 0,28*	14,25 ± 1,16*	18,34 ± 3,12*
	Группа № 4	0,95 ± 0,11*	2,16 ± 0,73*!	11,24 ± 1,27*!	3,18 ± 1,03*!
	Группа № 5	0,97 ± 0,11	0,46 ± 0,08!	6,59 ± 1,88*!	2,13 ± 1,12*!
	Группа № 6	1,01 ± 0,12*	3,17 ± 0,84*	16,29 ± 1,38*!	21,36 ± 3,44*!
Примечание: * – достоверное отличие показателей между группами эксперимента; ! – достоверное отличие показателей в сравнении с группой № 3 при $p < 0,05$.					

Таблица 33 – Численная плотность (Nai) клеток с экспрессией маркеров апоптоза и клеточной пролиферации в эндотелии клубочков и эпителии канальцев в группах экспериментальных животных при имплантации костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов и антигипоксантов $M \pm m$

Параметры исследования	Группы наблюдения	Сроки наблюдения			
		1 сутки	3 суток	7 суток	30 суток
Численная плотность клеточной пролиферации эндотелия клубочков Ki-67	Группа № 3	$3,17 \pm 0,35$	$3,77 \pm 0,66$	$4,29 \pm 0,54^*$	$2,54 \pm 0,32^*$
	Группа № 4	$2,87 \pm 0,46^{*!}$	$4,24 \pm 0,97^{*!}$	$6,38 \pm 0,68^{*!}$	$10,37 \pm 1,25^{*!}$
	Группа № 5	$2,94 \pm 0,28^*$	$7,46 \pm 0,96^{*!}$	$10,18 \pm 2,21^{*!}$	$14,64 \pm 2,57^{*!}$
	Группа № 6	$3,02 \pm 0,26^*$	$4,04 \pm 0,76^*$	$5,13 \pm 1,06^*$	$8,49 \pm 1,68^{*!}$
Численная плотность апоптоза эндотелия клубочков p53	Группа № 3	$5,7 \pm 0,83^*$	$8,42 \pm 0,47^*$	$6,85 \pm 0,92^*$	$2,89 \pm 0,15^*$
	Группа № 4	$4,87 \pm 1,09^{*!}$	$7,06 \pm 1,11^{*!}$	$5,31 \pm 0,94^{*!}$	$1,23 \pm 0,11^{*!}$
	Группа № 5	$4,25 \pm 1,53^{*!}$	$6,32 \pm 0,87^{*!}$	$4,17 \pm 0,38^{*!}$	$0,42 \pm 0,06^{*!}$
	Группа № 6	$5,21 \pm 0,61^*$	$8,31 \pm 1,24^*$	$6,22 \pm 1,07^*$	$2,75 \pm 0,13^*$
Численная плотность пролиферации эпителия канальцев Ki-67	Группа № 3	$3,67 \pm 0,91$	$3,92 \pm 0,77$	$9,21 \pm 1,23^{*!}$	$4,88 \pm 0,98^*$
	Группа № 4	$3,32 \pm 0,08^*$	$5,27 \pm 0,89^{*!}$	$11,88 \pm 1,84^{*!}$	$7,37 \pm 1,34^{*!}$
	Группа № 5	$2,85 \pm 0,27^{*!}$	$8,98 \pm 1,27^{*!}$	$12,26 \pm 1,33^{*!}$	$16,47 \pm 2,13^{*!}$
	Группа № 6	$3,49 \pm 0,82^*$	$4,38 \pm 0,26^*$	$10,26 \pm 1,64^*$	$6,05 \pm 1,15^*$
Численная плотность апоптоза в эпителии канальцев p53	Группа № 3	$5,89 \pm 0,54^*$	$7,12 \pm 1,09^*$	$6,66 \pm 1,28^*$	$5,22 \pm 1,11^*$
	Группа № 4	$4,42 \pm 0,38^{*!}$	$6,48 \pm 1,32^{*!}$	$5,49 \pm 1,17^{*!}$	$3,28 \pm 0,14^{*!}$
	Группа № 5	$2,13 \pm 0,16^{*!}$	$5,24 \pm 1,29^{*!}$	$4,21 \pm 0,92^{*!}$	$1,68 \pm 0,06^{*!}$
	Группа № 6	$5,13 \pm 0,58^*$	$6,98 \pm 1,37^*$	$5,48 \pm 1,18^*$	$4,79 \pm 0,79^*$
Примечание: * – достоверные отличия показателей между периодами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверные отличия с показателями группы № 3.					

Таблица 34 – Динамика изменений СРБ у экспериментальных животных в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов.

Группы исследования	Сроки наблюдения			
	1 сутки	3-и сутки	7-е сутки	30-е сутки
1 группа (интактная)	496,26 ± 0,2	496,26 ± 0,4	496,26 ± 0,4	496,26 ± 0,3
2 группа (оперирована без введения костного цемента)	724,16 ± 23,2*	921,12 ± 24,7*	921 ± 22,1*	623,9 ± 25,8*
3 группа (с применением костного цемента)	1 005,04 ± 38,5	1 022,42 ± 38,7	1 029,92 ± 42,1*	988,68 ± 36,2*
4 группа (с использованием препарата янтарной кислоты)	866,82 ± 34,7*!	1 000,5 ± 32,9*	1 011,16 ± 43,1*	615,6 ± 33,3*!
5 группа (с применением синтетического антиоксиданта)	866,4 ± 32,7	996,95 ± 43,8*!	1 000,93 ± 53,5*	601,78 ± 32,7*!
6 группа (с применением витамина Е)	982,38 ± 36,2*!	1 004,54 ± 48,7	1 014,19 ± 50,5*	699,82 ± 25,1*!
Примечание : * – достоверные отличия показателей между периодами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверные отличия с показателями группы № 3.				

Таблица 35 – Динамика изменений мочевой кислоты у экспериментальных животных в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов.

Группы исследования	Сроки наблюдения			
	1 сутки	3-и сутки	7-е сутки	30-е сутки
1 группа (интактная)	$6,23 \pm 0,2$	$6,44 \pm 0,4$	$6,83 \pm 0,4$	$6,78 \pm 0,3$
2 группа (оперирована без введения костного цемента)	$7,96 \pm 2,2^*$	$347,55 \pm 4,9^*!$	$347,9 \pm 4,1^*!$	$259,5 \pm 4,8^*!$
3 группа (с применением костного цемента)	$11,36 \pm 1,5^*$	$248,83 \pm 8,3^*$	$272,46 \pm 4,1^*$	$513,88 \pm 6,5^*$
4 группа (с использованием препарата янтарной кислоты)	$10,6 \pm 1,7^*!$	$341,73 \pm 12,9^*!$	$354,98 \pm 13,1^*!$	$301,8 \pm 12,3^*!$
5 группа (с применением синтетического антиоксиданта)	$9,46 \pm 0,7^*!$	$322,24 \pm 13,8^*!$	$352,36 \pm 13,5^*!$	$279,12 \pm 12,1^*!$
6 группа (с применением витамина Е)	$10,9 \pm 0,2^*!$	$344,34 \pm 18,4^*!$	$384,98 \pm 16,5^*!$	$699,82 \pm 15,1^*!$
Примечание: * – достоверные отличия показателей между периодами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверные отличия с показателями группы № 3.				

Таблица 36 – Динамика изменений мочевины у экспериментальных животных в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов.

Группы исследования	Сроки наблюдения			
	1 сутки	3-и сутки	7-е сутки	30-е сутки
1 группа (интактная)	$6,22 \pm 0,2$	$6,13 \pm 0,4$	$6,14 \pm 0,4$	$6,13 \pm 0,3$
2 группа (оперирована без введения костного цемента)	$7,96 \pm 2,2^{*!}$	$4,9 \pm 0,3^{*!}$	$5,26 \pm 1,1^{*!}$	$5,72 \pm 1,8^{!}$
3 группа (с применением костного цемента)	$11,36 \pm 1,5^{*}$	$10,12 \pm 2,3^{*}$	$12,18 \pm 2,1^{*}$	$10,9 \pm 1,5^{*}$
4 группа (с использованием препарата янтарной кислоты)	$10,6 \pm 1,7^{*!}$	$11,56 \pm 1,9^{*!}$	$11,14 \pm 3,1^{*!}$	$6,2 \pm 1,2^{*!}$
5 группа (с применением синтетического антиоксиданта)	$9,46 \pm 0,7^{*!}$	$10,36 \pm 1,2^{*!}$	$9,79 \pm 1,3^{!}$	$6,3 \pm 1,1^{*!}$
6 группа (с применением витамина Е)	$10,89 \pm 0,7^{*}$	$10,94 \pm 0,4^{*}$	$10,96 \pm 1,05^{*!}$	$6,56 \pm 1,3^{*!}$
Примечание: * – достоверные отличия показателей между периодами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверные отличия с показателями группы № 3.				

Таблица 37 – Динамика изменений креатинина у экспериментальных животных в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов.

Группы исследования	Сроки наблюдения			
	1 сутки	3-и сутки	7-е сутки	30-е сутки
1 группа (интактная)	$8,3 \pm 0,2$	$8,08 \pm 0,1$	$8,4 \pm 0,4$	$8,23 \pm 0,4$
2 группа (оперирована без введения костного цемента)	$6,92 \pm 0,6$	$6,01 \pm 0,3!$	$6,06 \pm 0,8!$	$7,6 \pm 0,8^*$
3 группа (с применением костного цемента)	$7,41 \pm 1,5^*$	$8,48 \pm 1,3^*$	$9,09 \pm 2,2^*$	$8,08 \pm 1,2^*$
4 группа (с использованием препарата янтарной кислоты)	$6,93 \pm 0,7^*$	$8,08 \pm 0,7^*$	$8,99 \pm 0,1^*$	$7,33 \pm 0,2^*$
5 группа (с применением синтетического антиоксиданта)	$6,98 \pm 0,2^*$	$8,03 \pm 0,2^*$	$8,54 \pm 0,3$	$7,43 \pm 0,2^*$
6 группа (с применением витамина Е)	$7,14 \pm 0,7^*$	$8,24 \pm 0,2^*$	$9,16 \pm 0,5^*$	$7,11 \pm 0,3^*!$
Примечание: * – достоверные отличия показателей между периодами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверные отличия с показателями группы № 3.				

Таблица 38 – Динамика изменений лейкоцитов у экспериментальных животных в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов.

Группы исследования	Сроки наблюдения			
	1 сутки	3-и сутки	7-е сутки	30-е сутки
1 группа (интактная)	$5,73 \pm 0,2$	$5,74 \pm 0,1$	$5,77 \pm 0,3$	$5,77 \pm 0,4$
2 группа (оперирована без введения костного цемента)	$7,28 \pm 0,3^*!$	$4,23 \pm 0,3^*!$	$4,13 \pm 0,3^*$	$5,1 \pm 0,4^*$
3 группа (с применением костного цемента)	$6,19 \pm 0,4^*$	$5,3 \pm 0,3^*$	$4,64 \pm 0,2^*$	$5,82 \pm 0,2^*$
4 группа (с использованием препарата янтарной кислоты)	$6,55 \pm 0,5^*$	$6,72 \pm 0,4^*!$	$6,12 \pm 0,4^*!$	$6,15 \pm 0,2^*!$
5 группа (с применением синтетического антиоксиданта)	$7,3 \pm 0,2^*!$	$8,22 \pm 0,2^*!$	$6,28 \pm 0,3^*!$	$6,1 \pm 0,2$
6 группа (с применением витамина Е)	$7,32 \pm 0,3^*!$	$7,83 \pm 0,2^*!$	$7,42 \pm 0,3^*!$	$6,4 \pm 0,3^*!$
Примечание: * – достоверные отличия показателей между периодами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверные отличия с показателями группы №3.				

Таблица 39 – Динамика изменений лимфоцитов у экспериментальных животных в условиях применения препаратов антиоксидантов.

Группы исследования	Сроки наблюдения			
	1 сутки	3-и сутки	7-е сутки	30-е сутки
1 группа (интактная)	54,56 ± 3,44	54,4 ± 4,1	54,03 ± 6,3	54,18 ± 5,4
2 группа (оперирована без введения костного цемента)	52,69 ± 4,3*!	48,33 ± 6,3*!	76,02 ± 6,2*	48,39 ± 6,4*
3 группа (с применением костного цемента)	31,22 ± 4,4*	26,86 ± 2,3*	46,64 ± 5,2*	41,36 ± 4,7*
4 группа (с использованием препарата янтарной кислоты)	30,22 ± 3,8*	29,24 ± 3,1*!	53,91 ± 7,4*!	47,31 ± 5,1*!
5 группа (с применением синтетического антиоксиданта)	31,43 ± 2,2*!	27,36 ± 3,5*!	56,08 ± 6,6*!	47,28 ± 3,2
6 группа (с применением витамина Е)	38,81 ± 3,4!	27,36 ± 2,7!	47,8 ± 4,8*!	40,46 ± 4,1*!
Примечание: * – достоверные отличия показателей между периодами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверные отличия с показателями группы № 3.				

Таблица 40 – Динамика изменений СРБ у пациентов до и после эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов.

Время исследования	1 группа (стандартное ведение пациента) n = 50	2 группа (применение витамина Е) n = 64	3 группа (применением препарата янтарной кислоты) n = 43	4 группа (применение синтетического антиоксиданта) n = 35
До операции	5,9 ± 2,34	5,4 ± 2,08	5,8 ± 2,13	5,6 ± 2,13
1 сутки	224,9 ± 31,7*	156, 03 ± 52,3*!	134,02 ± 40,13*!	124,02 ± 18,13*!
2-3 сутки	212,8 ± 22,3*	145,78 ± 42,2*!	134,01 ± 21,1!	116,03 ± 18,1*!
5-7 сутки	210,35 ± 17,43	143,64 ± 38,14!	126,12 ± 19,3*!	116,2 ± 13,3!
30 сутки	188,8 ± 17,6*	65,3 ± 21,7*!	56,76 ± 22,6*!	36,76 ± 9,3*!
2 месяца	121,1 ± 10,3*	36,89 ± 5,44*!	24,48 ± 0,73*!	20,48 ± 0,03*!
Примечание: * – достоверные отличия показателей между периодами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверные отличия с показателями группы № 1.				

Таблица 41 – Динамика мочевой кислоты у пациентов до и после эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов.

Время исследования	1 группа (стандартное ведение пациента) n = 50	2 группа (применение витамина Е) n = 64	3 группа (применением препарата янтарной кислоты) n = 43	4 группа (применение синтетического антиоксиданта) n = 35
До операции	409,2 ± 11,2*	395,4 ± 2,3*!	399,1 ± 2,13!	394,2 ± 1,13*!
1 сутки	412,1 ± 7,4*	406,3 ± 12,3*!	394,12 ± 11,1*!	406,6 ± 10,1*!
2-3 сутки	468,1 ± 3,5*	445,45 ± 12,2*!	434,31 ± 8,1*!	454,31 ± 5,1*!
5-7 сутки	513,1 ± 2,75*	485,5 ± 18,14*!	436,17 ± 9,3*!	463,17 ± 6,3*!
30 сутки	527,1 ± 3,45*	485,3 ± 15,7!	426,7 ± 12,6*!	437,7 ± 9,3*!
2 месяца	525,7 ± 2,05	466,8 ± 15,44*!	424,4 ± 6,7!	431,4 ± 3,7*!
Примечание: * – достоверные отличия показателей между периодами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверные отличия с показателями группы № 1.				

Таблица 42 – Динамика фибриногена у пациентов до и после эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов.

Время исследования	1 группа (стандартное ведение пациента) n = 50	2 группа (применение витамина Е) n = 64	3 группа (применением препарата янтарной кислоты) n = 43	4 группа (применение синтетического антиоксиданта) n = 35
До операции	$3,6 \pm 0,12$	$2,4 \pm 0,13^{*!}$	$2,5 \pm 0,13^{*!}$	$2,3 \pm 0,1^{*!}$
1 сутки	$3,8 \pm 0,07^{*}$	$3,6 \pm 0,12^{*}$	$3,45 \pm 0,1^{*!}$	$3,4 \pm 0,1^{*!}$
2-3 сутки	$2,8 \pm 0,18^{*}$	$2,4 \pm 0,2^{*!}$	$2,4 \pm 0,17^{*!}$	$2,4 \pm 0,1^{*!}$
5-7 сутки	$2,9 \pm 0,1$	$2,5 \pm 0,14^{!}$	$2,4 \pm 0,3^{!}$	$2,3 \pm 0,2^{!}$
30 сутки	$3,0 \pm 0,02^{*}$	$2,8 \pm 0,7^{*}$	$2,7 \pm 0,6^{*!}$	$2,7 \pm 0,3^{*!}$
2 месяца	$2,66 \pm 0,56^{*}$	$2,5 \pm 15,44^{*}$	$2,4 \pm 0,7^{*}$	$2,4 \pm 0,6^{*}$
Примечание: * – достоверные отличия показателей между периодами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверные отличия с показателями группы № 1.				

Таблица 43 – Динамика мочевины у пациентов до и после эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов.

Время исследования	1 группа (стандартное ведение пациента) n = 50	2 группа (применение витамина Е) n = 64	3 группа (применением препарата янтарной кислоты) n = 43	4 группа (применение синтетического антиоксиданта) n = 35
До операции	$4,8 \pm 1,3^*$	$4,4 \pm 0,11^*$	$4,5 \pm 0,12^*$	$4,4 \pm 0,2^*$
1 сутки	$8,3 \pm 1,7^*$	$7,6 \pm 0,2^*!$	$6,45 \pm 0,17^*!$	$7,45 \pm 0,1^*!$
2-3 сутки	$10,1 \pm 0,73^*$	$9,4 \pm 0,12^*!$	$7,4 \pm 0,11^*!$	$8,2 \pm 0,12^*!$
5-7 сутки	$9,3 \pm 0,46^*$	$8,5 \pm 0,14^*!$	$7,4 \pm 0,13^*!$	$8,0 \pm 0,3^*!$
30 сутки	$8,2 \pm 1,14^*$	$6,8 \pm 0,27^*!$	$5,7 \pm 0,16^*!$	$5,9 \pm 0,1^*!$
2 месяца	$7,2 \pm 1,1^*$	$6,5 \pm 1,44^*!$	$5,4 \pm 0,4^*!$	$5,2 \pm 0,2^*!$
Примечание: * – достоверные отличия показателей между периодами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверные отличия с показателями группы № 1.				

Таблица 44 – Динамика креатинина у пациентов до и после эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов.

Время исследования	1 группа (стандартное ведение пациента) n = 50	2 группа (применение витамина Е) n = 64	3 группа (применением препарата янтарной кислоты) n = 43	4 группа (применение синтетического антиоксиданта) n = 35
До операции	57,8 ± 12,3*	54,4 ± 10,11*!	56,5 ± 11,12*	56,5 ± 9,2*
1 сутки	74,3 ± 5,7*	73,6 ± 6,2*	71,45 ± 5,17*!	72,5 ± 2,7*!
2-3 сутки	73,1 ± 0,73	73,4 ± 1,12	71,4 ± 0,11!	71,9 ± 1,11!
5-7 сутки	71,3 ± 0,46*	68,5 ± 0,14*!	67,4 ± 0,13*!	70,4 ± 0,1*
30 сутки	67,2 ± 1,4*	64,8 ± 0,27*!	62,7 ± 0,16*!	63,2 ± 0,6*!
2 месяца	67,2 ± 1,1	61,5 ± 1,44*!	60,4 ± 0,4*!	57,6 ± 0,3*!
Примечание: * – достоверные отличия показателей между периодами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверные отличия с показателями группы № 1.				

Таблица 45 – Динамика показателей СОЭ у пациентов до и после эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов.

Время исследования	1 группа (стандартное ведение пациента) n = 50	2 группа (применение витамина Е) n = 64	3 группа (применением препарата янтарной кислоты) n = 43	4 группа (применение синтетического антиоксиданта) n = 35
До операции	4,2 ± 2*	4,4 ± 1*	5,6 ± 1*!	4,9 ± 1*
1 сутки	35,4 ± 1,2*	33,6 ± 1,2*!	31,5 ± 2,17*!	31,8 ± 1,7*!
2-3 сутки	31,3 ± 2*	32,4 ± 1,12	31,4 ± 1,1	30,5 ± 0,81
5-7 сутки	21,2 ± 12*	23,5 ± 1,4*!	22,4 ± 1,3*!	23,2 ± 1,13*!
30 сутки	17,4 ± 1*	18,8 ± 1,1*!	16,7 ± 1,16*	16,9 ± 1,2*
2 месяца	15,7 ± 2*	15,5 ± 1,44*	13,4 ± 0,4*!	14,4 ± 0,1*!
Примечание: * – достоверные отличия показателей между периодами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверные отличия с показателями группы № 1.				

Таблица 46 – Динамика лейкоцитов у пациентов до и после эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов.

Время исследования	1 группа (стандартное ведение пациента) n = 50	2 группа (применение витамина Е) n = 64	3 группа (применением препарата янтарной кислоты) n = 43	4 группа (применение синтетического антиоксиданта) n = 35
До операции	$7,3 \pm 3,13^*$	$7,4 \pm 3,2^*$	$7,6 \pm 2,61^*$	$7,4 \pm 1,09^*$
1 сутки	$13,2 \pm 3,4^*$	$13,6 \pm 1,2^*$	$15,5 \pm 2,7^*!$	$14,87 \pm 1,7^*!$
2-3 сутки	$11,6 \pm 3,67^*$	$12,4 \pm 2,12^*!$	$13,2 \pm 2,1^*!$	$12,2 \pm 1,1^*!$
5-7 сутки	$10,5 \pm 1,36$	$12,5 \pm 1,4!$	$12,4 \pm 1,3!$	$12,1 \pm 0,3!$
30 сутки	$10,1 \pm 0,41$	$11,8 \pm 1,31^*!$	$11,7 \pm 1,1^*!$	$7,2 \pm 1,61^*!$
2 месяца	$6,8 \pm 2,04^*$	$8,5 \pm 1,4^*!$	$8,4 \pm 1,4^*!$	$6,4 \pm 1,4^*$
Примечание: * – достоверные отличия показателей между периодами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверные отличия с показателями группы № 1.				

Таблица 47 – Динамика лимфоцитов у пациентов до и после эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава в условиях применения препаратов антиоксидантов и антигипоксантов.

Время исследования	1 группа (стандартное ведение пациента) n = 50	2 группа (применение витамина Е) n = 64	3 группа (применением препарата янтарной кислоты) n = 43	4 группа (применение синтетического антиоксиданта) n = 35
До операции	24,7 ± 3,1*	24,4 ± 1,1*	25,6 ± 2,1*!	24,8 ± 1,1*
1 сутки	8,4 ± 2,2*	6,6 ± 3,2*!	7,5 ± 2,17*!	6,5 ± 2,17*!
2-3 сутки	5,1 ± 2,4*	6,4 ± 1,12!	7,4 ± 1,1!	7,7 ± 1,6!
5-7 сутки	6,3 ± 1,04*	13,5 ± 1,4*!	15,4 ± 1,3*!	17,7 ± 1,5*!
30 сутки	12,7 ± 3,8*	18,8 ± 1,1*!	19,7 ± 1,16*!	22,3 ± 1,1*!
2 месяца	24,6 ± 2,8*	25,5 ± 1,44*!	27,4 ± 2,4*!	23,9 ± 2,7
Примечание: * – достоверные отличия показателей между периодами эксперимента при $p < 0,05$; ! – достоверные отличия с показателями группы № 1.				