

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Новосибирск – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор  
доктор медицинских наук, профессор

**Зайдман Алла Михайловна**  
**Прохоренко Валерий Михайлович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук

**Слободской Александр Борисович**

(Филиал частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» в городе Саратов, факультет дополнительного профессионального образования, профессор кафедры хирургии, г. Саратов)

доктор биологических наук, профессор

**Бгатова Наталия Петровна**

(Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», заведующий лабораторией ультраструктурных исследований, г. Новосибирск)

доктор медицинских наук

**Потапова Оксана Валентиновна**

(Общество с ограниченной ответственностью «Медицинская лаборатория «Оптиум», заведующий отделом патоморфологии, Краснодарский край, г. Сочи)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.046.05, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; (630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 4; тел. 8 (383) 222-68-35; <http://www.ngmu.ru/dissertation/513>)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Учёный секретарь  
диссертационного совета

С. В. Залавина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Цементное эндопротезирование остается основным методом лечения пациентов с травмами и заболеваниями крупных суставов (Загородний Н. В., 2012; Тихилов Р. М., 2014; Sebestyén A., Mester S., Vokó Z. et al., 2015), что позволяет устранить болевой синдром, исправить ось и длину конечности, вернуть опороспособность конечности, вернуть больного к активности (Минасов Б. Ш., Якупов Р. Р., Минасов Т. Б., 2018; Воробьев А. С., Богданов А. Н., Овденко А. Г., 2019; Lim B. H., Lim S. J., Moon Y. W., 2012). Это очень сложный метод лечения, требующий тщательной подготовки и довольно длительного послеоперационного восстановления (Беялов Ф. И., 2009; Вёрткин А. Л., 2011; Волокитина Е. А., 2018; Cavanaugh P. K., Chen A. F., 2016). Костный цемент, предложенный для этих целей в 1961 году, к настоящему времени не претерпел существенных изменений своей основы (Дигтяр А. В., Карпинский М. Ю., Карпинская Е. Д., 2019; Lefering R., 2009) – ею остается метилметакрилат, мономер которого токсичен для живых клеток организма, а экзотермические реакции могут привести к некрозу кости. Известно токсическое влияние продуктов цемента на жизненно важные внутренние органы такие, как легкие, сердце, печень, мочевыделительная система (Дулаев А. К., Цед А. Н., Фильченко И. А., Муштин Н. Е., 2018; Abbott K. C., Agodoa L. Y., 2003; O'Riordan A., Brummell Z., 2011). Нарушение функции указанных органов приводит к тяжелому течению послеоперационного периода вплоть до катастрофического исхода в периоперационном периоде (Петрова Е. Н., Полушин Ю. С., 2019; Miguel A., Bonjer H., 2014). Установлено, что мономер метилметакрилата может вызывать изменения метаболического статуса пациента (Войновский Е. А., 2008; Минасов Б. Ш., 2018; Punke M. A., Goepfert M. S., 2014).

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. И в настоящее время отмечаются критические

интраоперационные состояния после введения этого материала, а также большое количество осложнений, проявляющихся как в ранний, так и более поздний послеоперационный период (Габа Д., Фиш К., Хауард С., 2000; Antognini F., Carstens E., 2003; Cavanaugh P. K., Chen A. F., 2016). Описание локальных осложнений встречается в публикациях значительно чаще, чем систематизация и анализ соматических осложнений, практически не изучен комплексный подход к патогенезу и профилактике соматических осложнений.

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

**Степень разработанности темы диссертации.** Эндопротезирование является основным методом реабилитации пациентов с заболеваниями и травмами суставов (Загородний Н. В., 2012; Зоря В. И., 2017; Antkowiak V., 2002). Григорьев А. М. (1997) предлагал принципы отбора больных с заболеваниями крупных суставов для эндопротезирования, а также представил клинико-статистическое обоснование потребности в эндопротезировании. Проблема отбора пациентов неразрывно связана с прогнозированием возможных осложнений во время хирургического лечения и в раннем послеоперационном периоде (Зайцева О. П., 2009; Храмова А. Э., Макарова М. А., 2018; Miguel A., Bonjer H., 2014). Возникновение общих осложнений обусловлено нарушением антиоксидантной системы и активизацией приспособительных процессов организма при хирургическом вмешательстве (Меерсон Ф. З., 1981; Медведева Ю. В., 2000; Просенко А. Е., 2004; Panda S., Dash M. K., Thatoi P. K., Dandapat J., Rath B., 2021). Большое количество исследований посвящено осложнениям со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем (Габа Д., Фиш К., Хауард С., 2000; Mortazavi J. S. M., Kakli H., Bican O., 2010). В то же время редко встречаются публикации о нарушении других органов при использовании костного цемента

(Заболотских И. Б., 2013; Шишкин А. Н., Мануленко В. В., Дулаев А. К., 2014, 2018; Wlodzimirow K. A., Eslami S., Chamuleau R., 2012).

Для более детального исследования репаративной регенерации кости и реакции организма на цементное эндопротезирование суставов необходимо исследование морфологических изменений органов и тканей (Шувалов С. А., 2009). Это позволит изучить комплексный ответ организма на цементное эндопротезирование суставов и разработать патогенетически обоснованный метод профилактики возникновения осложнений.

**Цель исследования.** Исследовать структурно-функциональные изменения костной ткани и внутренних органов при коррекции антиоксидантами имплантационного синдрома после применения 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 T-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 (Тиофан-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 (в 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, корректным 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, 7-й научно-образовательной конференции травматологов и ортопедов ФМБА России, посвященной 95-летию Западно-Сибирского медицинского центра ФМБА России, и 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 лекционный курс 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 журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные 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.

## 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 им. Я. Л. Цивьяна и Государственной Новосибирской областной клинической больницы. Критерием включения в группу исследования служило первичное цементное эндопротезирование тазобедренного или коленного суставов. 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: группа № 1 – идиопатический остеоартроз 3 ст. (805 человек); группа № 2 – идиопатический артроз суставов 3 ст. на фоне остеопороза ( $Z$ -критерий  $\geq 2,0$  и  $T$ -критерий  $\leq -2,5$  без переломов (817 человек); группа № 3 – вторичный остеоартроз суставов 3 ст. на фоне ревматоидного артрита поздней стадии, с активностью болезни от 0 – ремиссии ( $DAS\ 28 < 2,6$ ) до 2 – средней ( $DAS\ 28 = 3,2-5,1$ ), с базисной терапией Метипредом 5–10 мг (803 человека); группа № 4 – посттравматический остеоартроз (723 человека); группа № 5 – дипластический 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, 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 (44,83 %) мужчин. 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. Пациентов с осложнениями со стороны печени (17 человек). Средний возраст пациентов этой группы составил  $(66,4 \pm 23,7)$  года, 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)» (утв. Главным государственным санитарным врачом СССР 06.04.1973 № 1045–73) (вместе с «Правилами гуманного обращения с лабораторными животными»). Животных разделили на 2 серии эксперимента.

В первой серии эксперимента (60 животных) изучали реакцию органов и систем на внутрикостное введение метилметакрилата. Сформировано три группы животных: группа № 1 (4 животных) – интактная, животных не оперировали; 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.

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 первой серии. Выполняли последующее периоперационное ведение с пероральным применением препаратов антиоксидантов. Животных разделили на три группы: группа № 4 (28 особей) – перорально применялся препарат из группы производных 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; группа № 5 (28 животных) – перорально применялся масляный раствор препарата синтетического полифункционального антиоксиданта из группы серосодержащих фенольных соединений (Тиофан-М), препарат в дозировке 0,6 мг/100 г вводился ежедневно, начиная с первых суток после операции, в течение 1 недели и затем через день; группа № 6 (28 животных) – 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.

Животные всех групп выводили из эксперимента днем, в одно время через 1-е, 3-и, 7-е и 30-е сутки.

*Лабораторный метод.* Биохимическое исследование крови проводили с помощью автоматического биохимического анализатора Cobas Integra 400 plus фирмы Roche Diagnostics (Швейцария). Проводилось изучение динамики изменений С-реактивного белка, АЛТ, АСТ, билирубина, мочевой кислоты, креатинина, мочевины, СОЭ, изменения лейкоцитарной формулы. Выполнено 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, затем через 1-е, 3-и, 7-е и 30-е сутки. У пациентов фиксировали значения показателей до операции, затем через 1-е, 3-и, 7-е, 30-е и 60-е сутки.

*Морфологический метод.* Образцы тканей для гистологического исследования проводились по стандартной методике. Препараты бедренной кости, сердца, легких, печени, почек фиксировались в 10 % растворе нейтрального формалина в течение 2 суток. Затем препараты кости декальцинировались в охлажденном 1 % 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  $4,9 \times 10^4 \text{ мкм}^2$ ) и при увеличении микроскопа «AxiostarZeiss» (Карл Цейсс, Германия)  $\times 100$ ,  $\times 200$  подсчитывали объемную плотность ( $V_v$ ) деструктивных изменений (дистрофия, некроз), объемную плотность воспаления ( $V_v$ ) в костной ткани, объемную плотность ( $V_v$ ) некроза эндотелия сосудов кости. В препаратах кости подсчитывали объемную плотность ( $V_v$ ) костных клеток, численную плотность ( $N_{ai}$ ) сосудов на  $1 \text{ мм}^2$  и площадь трабекул. В сердце подсчитывали объемную плотность ( $V_v$ ) деструктивных изменений (дистрофию и некроз) кардиомиоцитов, объемную плотность ( $V_v$ ) воспалительных инфильтратов, объемную плотность ( $V_v$ ) некроза эндотелия сосудов сердца. В легких определяли объемную плотность ( $V_v$ ) деструктивных изменений (дистрофию и некроз) эндотелия сосудов, объемную плотность ( $V_v$ ) воспалительной инфильтрации, подсчитывали численную плотность ( $N_{ai}$ ) 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 (Петров С. В., 2012; Buchwalow I., 2010), 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 °C в течение 60 мин. Затем блокировали эндогенную пероксидазу 3 %-м раствором перекиси водорода, проводили протеиновый блок сывороткой. Далее инкубировали полученные срезы тканей исследуемых органов с антителами фирм (Dako, Дания). Для определения регенерационной активности поврежденной кости и изучаемых внутренних органов (в нормальных тканях человеческого организма существует определенный баланс между клеточной пролиферацией и апоптозом) – Ki-67, (клон SP6) rabbit monoclonal, «SpringBioscience», USA; антитела к bcl-2 (клон SP66) rabbit monoclonal, «SpringBioscience», USA; p53 (клон SP5), rabbit monoclonal, «SpringBioscience», USA. 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. Определяли численную плотность (Nai) клеток с экспрессией маркеров апоптоза (p53), противоапоптоза (bcl-2) и клеточной пролиферации (Ki67) 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 (Ki67) 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  $\text{г/см}^2$  исследуемого участка скелета, а также определялся T-критерий. 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 человек (52 %). Средний возраст пациентов составил  $(58,4 \pm 2,9)$  года. Рентгеновская денситометрия проведена до и после операции, а также через 3 и 6 месяцев.

*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  $p < 0,001$ . Критический уровень значимости принимали равным 0,05 как при исследовании клинических, так и экспериментальных данных. Ввиду малых размеров сравниваемых групп проверка нормальности с помощью статистических критериев не проводилась ввиду заведомо большой ошибки второго рода. 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.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

**Исследование соматических осложнений, возникающих после цементного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов.** Из 3 914 оперативных вмешательств в послеоперационном периоде выявлен 71 случай различных соматических осложнений (1,81 %). Наиболее часто встречались осложнения со стороны почек – 29 случаев (0,74 % от числа оперированных пациентов и 40,85 % от общего числа соматических осложнений). Второе место занимают осложнения со стороны органов сердечно-сосудистой системы – 21 случай (0,54 % от числа оперированных пациентов и 29,56 % от общего числа соматических осложнений).

Доля соматических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава составляет 70 % (51 человек), а при эндопротезировании коленного сустава – 30 % (20 человек).

Распределение количества осложнений в зависимости от этиологической формы остеоартроза показало, что наибольшее число случаев проявляется в группе пациентов с деформирующим остеоартрозом на фоне системных заболеваний – 34 случая (0,87 % от всего числа оперированных и 47,88 % от числа соматических осложнений). На втором месте по количеству осложнений находится группа с идиопатическим остеоартрозом – 14 человек (0,36 % от числа оперированных и 19,72 % от числа соматических осложнений).

Через сутки после операции наибольшее количество осложнений наблюдалось со стороны сердечно-сосудистой системы (19 человек (26,76 %)). На 3-и сутки на передний план выходят острая почечная недостаточность (10 случаев (14 %)) и по одному случаю осложнений сердечно-сосудистой и дыхательной систем. На 4-е сутки зафиксирована только острая почечная недостаточность (ОПН) (9 случаев (12,68)). На 5-е сутки отмечается тенденция к снижению проявлений ОПН (6 случаев (8,45 %)) и происходит манифестация острой печеночной недостаточности (ОПечН) (5 случаев (7,04 %)). На 7-е сутки максимум

проявлений приходится на острую печеночную недостаточность (9 человек (12,68 %) и на острую почечную недостаточность (4 человека (5,63 %)).

**Динамика минерализации костной ткани пациента при цементном эндопротезировании тазобедренного сустава.** По данным рентгеновской денситометрии при первичном обследовании в 100 % случаев было обнаружено снижение минеральной плотности костной ткани разной степени выраженности. Во всех случаях полученные показатели минеральной плотности костной ткани не являлись противопоказанием для выполнения тотального цементного эндопротезирования. Денситометрический анализ данных до и после операции показал, что после операции в исследуемой группе (пациенты старше 50 лет) Т-критерий уменьшился в среднем на 20 % как на оперированной конечности, так и на контралатеральной конечности в среднем на 15–17 %. К 3-му месяцу показатели плотности костной ткани оставались без изменения. Результаты исследования через полгода показали, что полученные значения Т-критерия у пациентов исследуемой группы (старше 50 лет) мало отличаются от показателей 3 месяцев.

**Особенности динамики лабораторных показателей крови пациентов при цементном эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов в условиях применения препаратов антиоксидантов.** До оперативного вмешательства уровень СРБ (мг/л) не превышает нормальных показателей (пациенты подготовлены к оперативному лечению). В 1-е сутки после операции: у пациентов в группе со стандартным послеоперационным ведением уровень СРБ возрастает в 35,0–40,0 раза; при применении витамина Е и у пациентов с использованием Мексидола этот показатель возрастает в 30,0 и 22,4 раза соответственно. Наименьшие изменения значения СРБ после операции зафиксированы у пациентов с применением синтетического антиоксиданта Тиофан-М (в 20,0 раза). Значения исследуемого показателя на 3-и сутки у пациентов группы № 1 (послеоперационное ведение по стандартной методике) снижаются на 10 процентов. У пациентов группы № 2 (с применением витамина Е) графическое изображение динамики уровня СРБ

повторяет кривую первой группы. Значения уровня СРБ у пациентов группы № 3 (с применением препарата янтарной кислоты) с 1-го по 3-й день после операции остаются практически на одном уровне. В группе № 4 (с применением Тиофана-М) уровень СРБ снижается на 10 %. С 3-х по 7-е сутки исследуемый показатель у пациентов во всех группах наблюдения остается без изменений. Через неделю после цементного эндопротезирования у пациентов всех групп отмечается снижение уровня СРБ. К 30-м суткам определяется превышение значений СРБ у всех пациентов с применением антиоксидантов в 8,0–10,0 раза в сравнении с предоперационными показателями, а в группе № 1 (стандартное послеоперационное ведение) показатели остаются высокими и превышают предоперационные в 35,0 раза. На 60-е сутки уровень С-реактивного белка остается повышенным у всех пациентов. С минимальными значениями у пациентов с применением антиоксидантов в 4,0–7,0 раза по сравнению с предоперационным уровнем. У пациентов группы № 1 (стандартное послеоперационное ведение) показатели остаются высокими и превышают предоперационные в 32,0 раза. Уровень СРБ отражает реакцию на стрессорное воздействие, а также быстро изменяется при положительном воздействии (медикаментозной поддержке) и восстановлении организма.

Повышение уровня мочевого кислоты (мкмоль/л) в первые сутки после операции в крови пациентов во всех группах наблюдения незначительное, показатели остаются в пределах нормы. К третьим суткам у всех наблюдаемых пациентов определяется рост показателей в 1,2–1,3 раза. С 3-х по 7-е сутки у пациентов всех групп исследования наблюдается рост значений уровня мочевого кислоты на 20–25 процентов. У пациентов группы № 4 (с применением синтетического антиоксиданта Тиофан-М) значения исследуемого показателя увеличиваются незначительно на 9 % и у пациентов группы № 3 (применение препарата янтарной кислоты Мексидол) значения остаются на уровне 3-х суток. На 30-е сутки наблюдения показатели уровня мочевого кислоты у пациентов группы № 1 (стандартное ведение) и в группе № 2 (с применением витамина Е)

остаются на максимальных значениях и превышают предоперационные показатели в 1,5–1,7 раза. В группе № 3 (с применением Мекидола) и в группе № 4 (с применением Тиофана-М) уровень мочевой кислоты снижается в 2,5–3,0 раза и становится ниже своих значений в группах, зафиксированных на 3-и сутки. На 60-е сутки уровень мочевой кислоты соответствует значениям 1 месяца. Уровень мочевой кислоты повышается при нарушении процесса выведения или синтеза вещества печенью. Спровоцировать увеличение показателей могут массивная кровопотеря, токсическое воздействие и ожог. Динамика исследуемого показателя показывает длительность и выраженность деструктивных процессов в организме пациента.

**Морфологические изменения костной ткани у крыс после введения костного цемента и при применении антиоксидантов.** На 1-е сутки у животных группы № 3 (с применением костного цемента) часть кости, соприкасающаяся с костным цементом, представлена в виде неровной изъеденной поверхности с мелкими фрагментами костной ткани и некротизированным костным мозгом. На 3-и сутки наблюдения у животных группы № 3 выражена сосудистая реакция, наблюдается фрагментация костной ткани по типу микропереломов. На 7-е сутки после введения костного цемента имеется выраженная воспалительная инфильтрация. На 30-е сутки происходит четкое отграничение поврежденной и сохранившейся ткани, костные балки нерегулярного строения. Процесс регенерации кости не завершен.

У животных группы № 4 (с применением препарата янтарной кислоты) с 1-х по 3-и сутки в краях дефекта кортикального слоя наблюдается остеолиз. Со стороны эндоста выявлена остеогенная ткань с небольшим количеством нейтрофилов. На 7-е сутки костный дефект заполнен фиброзной, хрящевой тканью и новообразованными костными балками. На 30-е сутки у животных с применением Мексидола в зоне дефекта отмечена выраженная васкуляризация хрящевой ткани, отчетливый энхондральный остеогенез. В регенерате структуры стали более зрелыми и построены по типу пластинчатой костной ткани.

У животных группы № 5 (при применении синтетического антиоксиданта

Тиофан-М) изменения с 1-х по 3-и сутки оставались одинаковыми. 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. По краю костного дефекта наблюдается остеокластическая активность – резорбция поврежденных костных структур. На 7-е сутки у животных группы № 5 в области бывшего костного дефекта располагается остеогенная ткань со слабой лейкоцитарной реакцией и большим количеством сосудов капиллярного типа и синусоидов. Формируются костные балочки, местами минерализованные и окруженные активными остеобластами. Через 30 суток процессы репаративной регенерации костной ткани у животных группы № 5 продолжаются. Костные структуры сформированы в виде первичных остеонов.

Морфологическая картина у животных группы № 6 на 1-е и 3-и сутки однотипна с животными группы № 3 (с применением костного цемента): наблюдается остеолит, кровоизлияния по краям раневого дефекта, в центре исследуемой зоны имеется раневой детрит, разрушенные эритроциты. Остеогенная ткань отсутствует. Через 7 суток у животных группы № 6 по краям раны наблюдается резорбционная активность. В эндосте начинает проявляться остеобластическая активность. Идет формирование примитивных костных балок, располагающихся ближе к центру дефекта. К 30-м суткам в группе животных № 6 (с применением витамина Е) процесс образования остеоида не завершен, и в отличие от других групп животных № 4 и № 5 (с применением антиоксидантов) и группы № 3 (с применением костного цемента) костные балочки располагаются не хаотично, а в строгом порядке от центра к периферии.

При исследовании объемной плотности ( $V_v$ ) суммы деструктивных изменений в костной ткани выявлено, что у животных в группе № 3 (с применением костного цемента) исследуемый показатель в 2,3–2,5 раза превышает значения, определяемые у животных в группе № 2 (без применения

костного цемента) и в группах № 4, № 5, № 6 (с использованием антиоксидантов), во все сроки эксперимента.

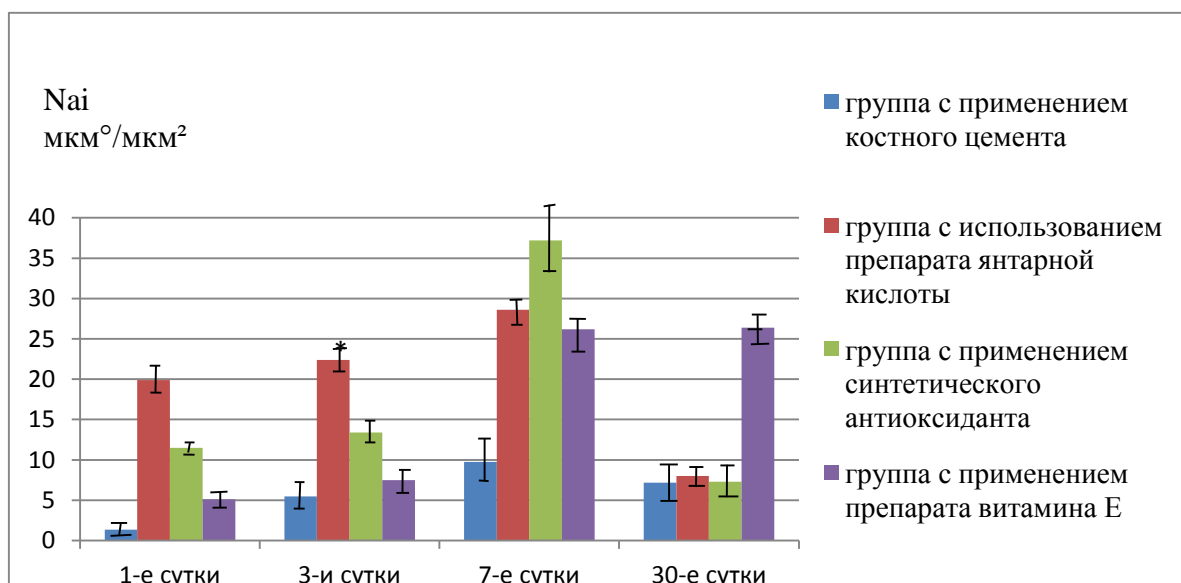
При исследовании объемной плотности ( $V_v$ ) некроза эндотелия сосудов кости у животных в группе № 3 (с применением костного цемента) выявлено превышение показателя в 4,5–5,0 раза в сравнении с группой животных № 2 (без применения костного цемента) и группами № 4, № 5, № 6 (при использовании антиоксидантов) во все сроки эксперимента.

На 7-е сутки эксперимента у животных группы № 3 после введения костного цемента объемная плотность ( $V_v$ ) воспалительной инфильтрации в костной ткани превышает аналогичный показатель в 2 раза у животных группы № 2 (без применения костного цемента). В этот же период наблюдения у животных группы № 5 (с применением синтетического фенольного серосодержащего антиоксиданта Тиофан-М) отмечается меньший показатель объемной плотности ( $V_v$ ) воспалительной реакции по сравнению с группой животных № 3 в 3,5–4,0 раза.

При исследовании численной плотности ( $N_{ai}$ ) клеток бедренной кости с экспрессией маркера апоптоза p53 выявлено, что в 1-е сутки значения у животных в группе № 5 (с применением Тиофана-М), превышают аналогичные показатели, определяемые у животных в группе № 3 (с применением костного цемента) и в группе № 4 (использование Мексидола) в 1,5 раза, а в группе № 6 – в 4,0 раза. На 3-и сутки численная плотность ( $N_{ai}$ ) клеток бедренной кости с экспрессией маркера апоптоза p53 у животных группы № 3 выше аналогичных показателей у животных в группе № 4 (с использованием препарата янтарной кислоты Мексидол) в 1,5 раза, у животных в группе № 5 (с применением синтетического антиоксиданта Тиофан-М) в 2,0 раза и в группе № 6 (использование витамина Е) в 3,0 раза. К 7-м суткам отмечается рост численной плотности ( $N_{ai}$ ) клеток бедренной кости с экспрессией маркера апоптоза p53 у животных всех групп наблюдения. На 30-е сутки у животных в группе № 3 численная плотность ( $N_{ai}$ ) клеток бедренной кости с экспрессией маркера апоптоза p53 совпадает с аналогичными значениями, определяемыми у

животных в группах № 5, № 6, и превышает показатели у животных из группы № 4 (с применением Мексидола) в 1,3 раза.

Показатели численной плотности (Nai) клеток кости с экспрессией маркера пролиферативной активности (Ki-67) остеобластов в 1-е сутки у животных группы № 4 (с применением Мексидола) в 100 раз превышают аналогичный показатель у животных группы № 3, в 4,0 раза – группы № 6 и в 2,0 раза – группы № 5 (Рисунок 1).



Примечания:

1. Достоверные отличия при  $p < 0,05$ .
2. \* Достоверное отличие между группами эксперимента.

Рисунок 1 – Динамика показателя численной плотности клеток с маркером пролиферативной активности Ki-67 у животных с применением костного цемента и в условиях использования препаратов антиоксидантов

На 3-и сутки соотношение показателей в группах животных остается таким же, как в 1-е сутки. На 7-е сутки максимальные значения исследуемого показателя определяются у животных в группе № 5 (с применением Тиофана-М), они в 3,5 раза превышают значения, определяемые у животных в группе № 3, и на 15 % и 17 % выше, чем у животных в группах № 4 и № 6

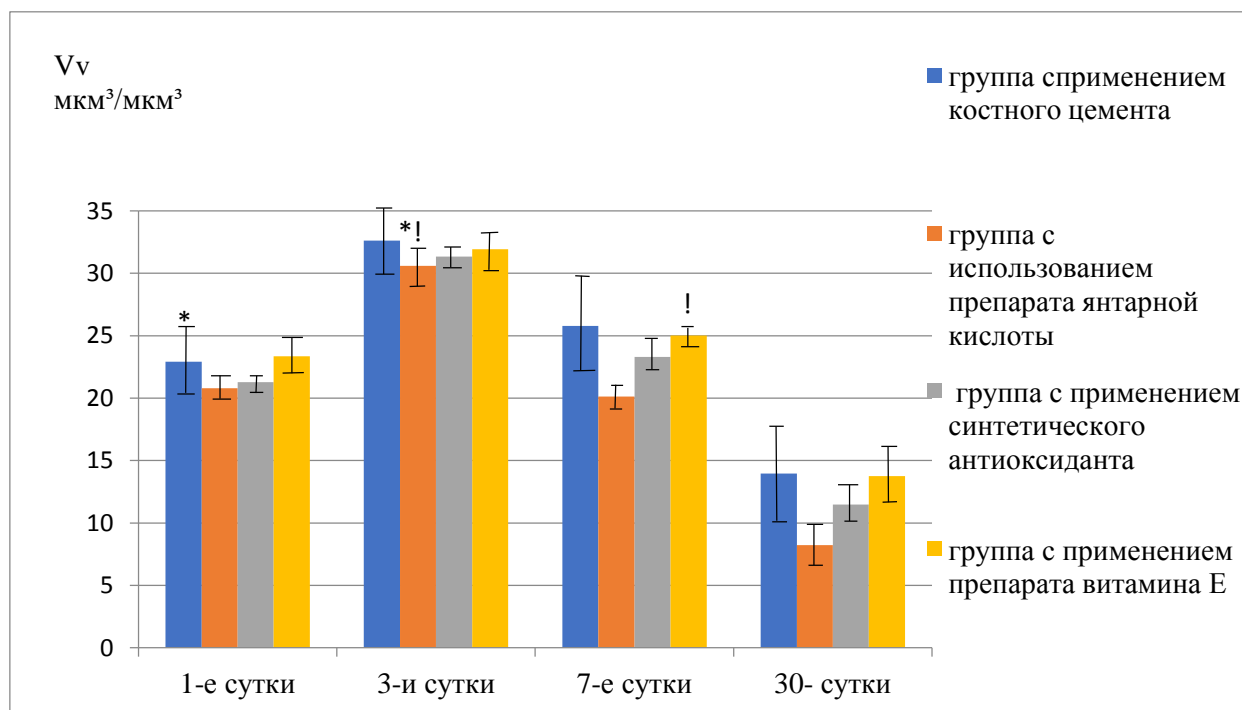
соответственно. На 30-е сутки показатель численной плотности ( $N_{ai}$ ) клеток кости с экспрессией маркера пролиферативной активности (Ki-67) остеобластов остается без изменения в группе № 6 и превышает показатели у животных из группы № 3 и № 5 в 3,2 раза, группы № 4 – в 2,7 раза.

**Морфологические изменения в сердце экспериментальных животных после применения костного цемента и в условиях использования антиоксидантов.** В 1-е сутки наблюдения значения объемной плотности ( $V_v$ ) суммы деструктивных изменений кардиомиоцитов у животных с применением костного цемента (группа № 3) и с применением витамина Е (группа № 6) одинаковы и превышают аналогичные показатели у животных в группах с применением антиоксидантов (группы № 4 и 5) на 10 % (Рисунок 2).

На 3-и сутки значения объемной плотности ( $V_v$ ) суммы деструктивных изменений кардиомиоцитов у животных с применением костного цемента (группа № 3) превышают аналогичные показатели у животных в группах с применением антиоксидантов (группы № 4, № 5, № 6) на 10–12 %. К 30-м суткам определяется снижение исследуемого показателя во всех группах наблюдения: у животных группы № 3 и № 6 выявлены одинаковые значения объемной плотности ( $V_v$ ) суммы деструктивных изменений кардиомиоцитов, которые превышают значения у животных группы № 4 в 2,0 раза и у животных группы № 5 – на 20 %.

Значения показателя объемной плотности ( $V_v$ ) воспалительной инфильтрации в сердце у животных группы № 3 (с применением костного цемента) превышают значения у животных группы № 2 (без использования костного цемента) в 5,0 раза и на 5–7 % выше, чем у животных группы № 6 (с использованием витамина Е). Значения исследуемого показателя на 3-и и 7-е сутки у крыс в группе № 5 (с применением Тиофана-М) и в группе № 4 (с применением Мексидола) ниже показателей объемной плотности ( $V_v$ ) воспалительной инфильтрации животных группы № 3 в 4,7 и 3,8 раза соответственно.





Примечания:

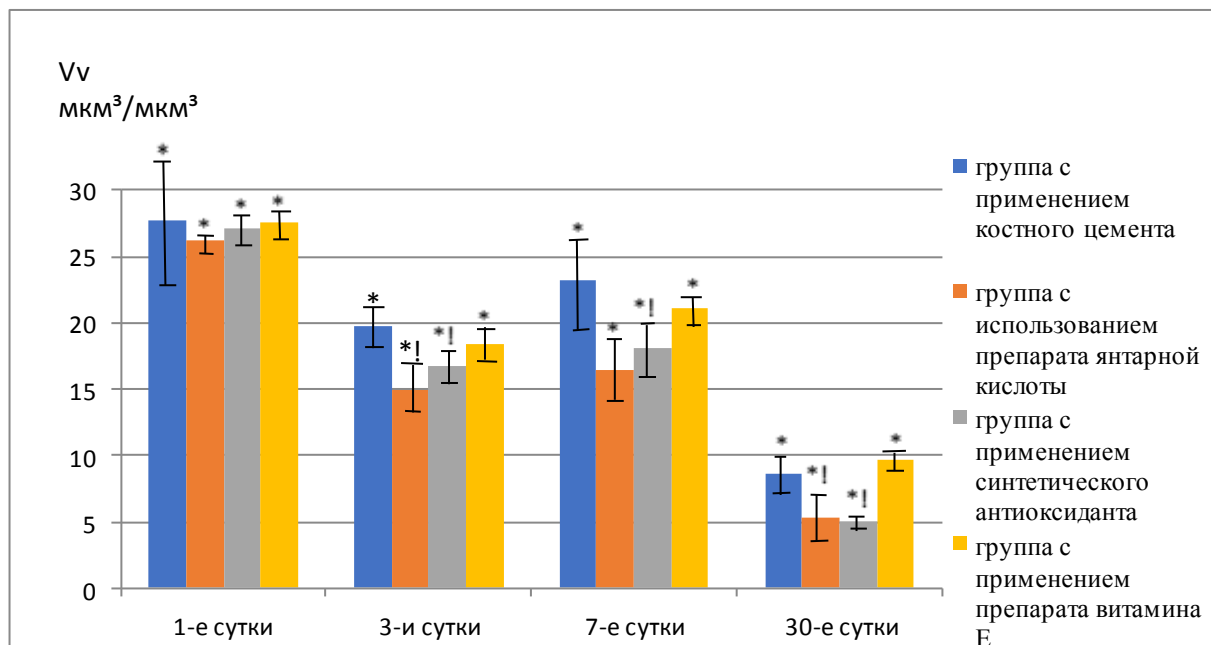
1. Достоверные отличия при  $p < 0,05$ .
2. \* Достоверное отличие между группами эксперимента.
3. ! Достоверное отличие по сравнению с группой № 3.

Рисунок 2 – Динамика показателя объемной плотности ( $V_v$ ) суммы деструктивных изменений в сердце животных с применением костного цемента и в условиях использования антиоксидантов

К 30-м суткам в группе № 3 (с применением костного цемента) и в группе № 6 (с применением витамина Е) остаются мелкие очаги слабо выраженного продуктивного воспаления с формированием очагов кардиосклероза. При применении препарата, производного янтарной кислоты, явлений субэндокардиального кардиосклероза не выявлено, напротив, имеются отчетливые явления пролиферативной активности клеток миокарда.

**Морфологические изменения в легких крыс после применения костного цемента и в условиях использования антиоксидантов.** В 1-е сутки эксперимента у животных группы № 3 (с применением костного цемента) значения показателя объемной плотности ( $V_v$ ) суммы деструктивных

изменений эндотелиоцитов сосудов легких превышают аналогичные показатели у животных из групп № 4, № 5, № 6 (с применением антиоксидантов) на 3–8 % (Рисунок 3).



Примечания:

1. Достоверные отличия при  $p < 0,05$ .
2. \* Достоверное отличие между группами эксперимента.
3. ! Достоверное отличие по сравнению с группой № 3.

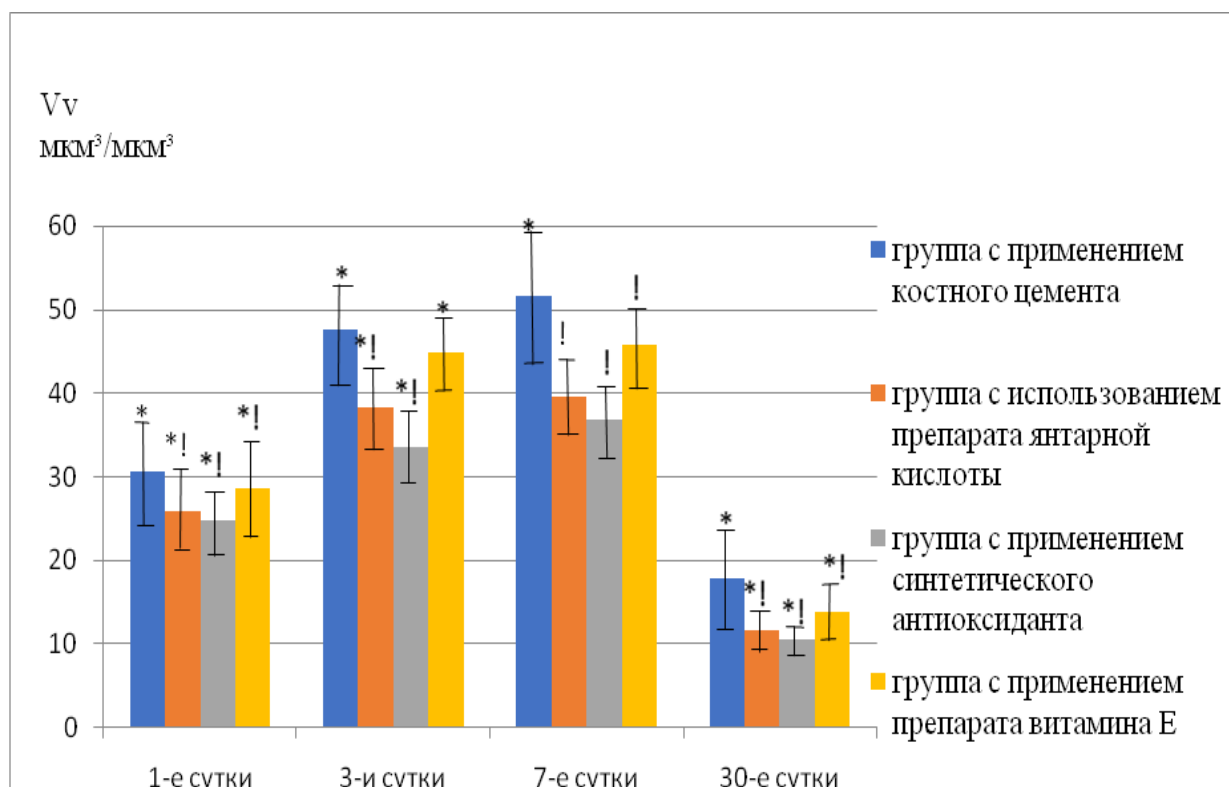
Рисунок 3 – Динамика показателя объемной плотности ( $V_v$ ) суммы деструктивных изменений в эндотелии легких животных с применением костного цемента и в условиях использования антиоксидантов

В этот период наиболее близкие значения с показателями группы № 3 зафиксированы у животных группы № 6 (с использованием витамина Е). На 3-и сутки показатель объемной плотности ( $V_v$ ) суммы деструктивных изменений эндотелиоцитов сосудов легких у животных во всех группах наблюдения снижается, но в группе № 3 значения превышают показатели у животных из группы № 4 на 30 %, значения величины объемной плотности ( $V_v$ ) суммы деструктивных изменений эндотелиоцитов сосудов легких у животных группы

№ 5 (с применением Тиофана-М) ниже показателей группы № 3 на 20 % и в группе № 6 они ниже по сравнению с группой № 3 на 10 %. На 7-е сутки отмечается рост исследуемого показателя у животных всех групп наблюдения. На 30-е сутки показатель объемной плотности ( $V_v$ ) суммы деструктивных изменений в эндотелии сосудов легких в группе № 6 (с применением витамина Е) превышает на 3 % аналогичные значения в группе № 3 и в 2,0 раза превышает значения в группах № 4 и № 5.

В 1-е сутки показатель объемной плотности ( $V_v$ ) воспалительной инфильтрации легких в группе № 5 (с использованием Тиофана-М) меньше аналогичных показателей у животных в группе № 3, № 4, № 6 в 1,2–1,3 раза. К 3-м суткам отмечен рост показателя объемной плотности ( $V_v$ ) воспалительной инфильтрации легких у животных всех групп наблюдения в 4,0 раза. К концу 7-х суток показатель объемной плотности воспалительной инфильтрации в группе № 3 (с применением костного цемента) превышает показатель в группе № 4 в 1,2 раза, у животных группа № 5 (с применением Тиофана-М) – в 1,3 раза и в группе № 6 – на 20 %. На 30-е сутки значения исследуемого показателя у животных всех групп наблюдения соответствует значениям 7-х суток.

**Морфологические изменения в печени крыс после введения костного цемента и в условиях применения антиоксидантов.** Объемная плотность ( $V_v$ ) суммы деструктивных изменений гепатоцитов, определяемая в 1-е сутки у животных группы № 3 (с применением костного цемента), превышает аналогичный показатель у животных из группы № 5 (с применением Тиофана-М) на 30 %, у животных группы № 4 (с применением Мексидола) – на 25 % и у животных группы № 6 (с использованием витамина Е) – на 15 %. На 3-и и 7-е сутки отмечается рост исследуемого показателя объемной плотности ( $V_v$ ) суммы деструктивных изменений гепатоцитов у животных во всех группах наблюдения. К 30-м суткам показатель объемной плотности ( $V_v$ ) суммы деструктивных изменений гепатоцитов у животных всех групп наблюдения снижается в 2,5–3,0 раза по сравнению со значениями, определяемыми на 7-е сутки (Рисунок 4).



Примечания:

1. Достоверные отличия при  $p < 0,05$ .
2. \* Достоверное отличие между группами эксперимента.
3. ! Достоверное отличие по сравнению с группой № 3.

Рисунок 4 – Динамика значений объемной плотности ( $V_v$ ) суммы деструктивных изменений гепатоцитов в печени животных с применением костного цемента и использованием антиоксидантов

При иммуногистохимическом исследовании к 3-м суткам возрастает численная плотность ( $N_{ai}$ ) гепатоцитов с экспрессией маркера апоптоза (p53) у крыс группы № 3 (с применением костного цемента) и превышает аналогичный показатель у животных из группы № 4 (с применением Мексидола) на 25 %, у животных группы № 6 (с использованием витамина E) – на 10 % и у животных из группы № 5 (с применением Тиофана-М) – в 2,2 раза.

До конца эксперимента наблюдается снижение показателя численной плотности ( $N_{ai}$ ) гепатоцитов с экспрессией маркера апоптоза (p53) и к 30-м

суткам у животных в группе № 5 этот показатель не определяется, а у животных группы № 3 превышает значения животных группы № 4 в 2,5 раза и животных группы № 6 – в 1,7 раза.

Численная плотность (Nai) клеток с экспрессией маркера пролиферативной активности (Ki-67) гепатоцитов на 3-и сутки у животных в группе № 5 превышает аналогичный показатель у животных из группы № 3 на 23 %, на 35 % по сравнению с показателями, определяемыми у животных в группе № 4, и в 2 раза превышает исследуемый показатель в группе № 6. К 30-м суткам значения численной плотности (Nai) гепатоцитов с экспрессией маркера пролиферативной активности (Ki-67) у животных группы № 5 превышают аналогичные показатели группы № 3 – в 3,2 раза, группы № 4 – в 1,8 раза и у животных группы № 6 – в 3 раза.

**Морфологические изменения в почке крыс после применения костного цемента и в условиях использования антиоксидантов.** Показатель объемной плотности (Vv) суммы деструктивных изменений в эндотелии клубочков почек, определяемый у животных в группе № 3 (с применением костного цемента), на 3-и сутки превышает значения этого показателя у животных в группе № 4 (с применением Мексидола) на 12 %, в группе № 5 – на 15 % и в группе № 6 – на 3 %. На 7-е сутки значения исследуемого показателя у животных всех групп наблюдения снижаются и максимальные значения определяются у животных в группе № 6 (с применением витамина Е), которые превышают аналогичный показатель у животных в группе № 4 на 13 %, у животных в группе № 5 – на 24 % и являются одинаковыми с показателями у животных из группы № 3.

Показатель объемной плотности (Vv) суммы деструктивных изменений в эпителии проксимальных канальцев почек, определяемый на 3-и сутки у животных в группе № 3 (с применением костного цемента), превышает значения у животных в группе № 4 и группе № 6 на 25 %, в группе № 5 – на 45 %. К 7-м суткам отмечается рост исследуемого показателя во всех группах наблюдения. На 30-е сутки показатель объемной плотности (Vv) суммы

деструктивных изменений в эпителии проксимальных канальцев почек животных в группе № 3 превышает аналогичный показатель у животных в группе № 5 в 2 раза, у животных в группе № 4 – в 1,5 раза и превышает исследуемый показатель у животных в группе № 6 – на 15 %.

В 1-е сутки численная плотность (Nai) клеток эпителия проксимальных канальцев почек с экспрессией маркера апоптоза (p53) у животных в группе № 3 (с применением костного цемента) превышает аналогичный показатель у животных в группе № 5 – в 2,5 раза, у животных в группе № 4 – в 1,5 раза и у животных из группы № 6 – на 15 %. На 3-и сутки определяется рост значений во всех группах наблюдения. В этот период исследуемый показатель в группе № 3 превышает аналогичный показатель у животных в группе № 5 в 1,5 раза, у животных в группе № 4 – на 10 % и у животных из группы № 6 – на 2 %. На 30-е сутки показатели численной плотности (Nai) клеток эпителия проксимальных канальцев почек с экспрессией маркера апоптоза (p53) у животных во всех группах наблюдения соответствуют аналогичным значениям в 1-е сутки.

На 1-е сутки показатель численной плотности (Nai) клеток эндотелия клубочков почек с экспрессией маркера апоптоза (p53) у животных группы № 3 (с применением костного цемента) превышает аналогичный показатель у животных в группе № 4 на 20 %, у животных в группе № 5 – на 25 % и у животных в группе № 6 – на 15 %. До 3-х суток отмечается рост исследуемого показателя во всех группах наблюдения. Начиная с 7-х суток, у животных во всех группах наблюдения определяется снижение уровня показателя численной плотности (Nai) клеток эндотелия клубочков почек с экспрессией маркера апоптоза (p53). На 30-е сутки исследуемый показатель у животных в группе № 3 имеет одинаковые значения с показателем у животных из группы № 6 и превышает значения у животных в группе № 4 в 2,5 раза, в группе № 5 – в 8,0 раза.

Показатель численной плотности (Nai) клеток эпителия проксимальных канальцев почек с маркером пролиферации Ki-67 у животных в группе № 5 на

3-и сутки превышает аналогичные показатели у животных группы № 3 – в 2,5 раза, у животных группы № 4 – в 1,7 раза и у животных из группы № 6 – в 2,0 раза. К 7-м суткам определяется рост исследуемого показателя во всех группах животных. На 30-е сутки показатель численной плотности (Nai) клеток эпителия проксимальных канальцев почек с маркером пролиферации Ki-67 у животных в группе № 5 (с применением Тиофана-М) превышает аналогичные показатели у животных группы № 3 (с применением костного цемента) в 4,0 раза, у животных группы № 4 (с применением Мексидола) – в 2,7 раза и у животных из группы № 6 (применение витамина Е) – в 3,0 раза.

На 3-и сутки показатель численной плотности (Nai) клеток эндотелия клубочков почек с маркером пролиферации (Ki67) у животных в группе № 5 превышает показатели у животных в группе № 3 в 2,5 раза, у животных в группе № 4 и группе № 6 – в 2,0 раза. Далее наблюдается рост исследуемого показателя во всех группах наблюдения и к 30-м суткам показатель численной плотности (Nai) клеток эндотелия клубочков почек с маркером пролиферации (Ki 67) у животных в группе № 5 превышает показатели у животных в группе № 3 (с применением костного цемента) в 6,0 раза, у животных в группе № 4 (с применением Мексидола) – в 1,5 раза и в группе № 6 (применение витамина Е) – в 1,7 раза.

**Динамика изменений лабораторных показателей крови экспериментальных животных при имплантации костного цемента и в условиях применения антиоксидантов.** В 1-е сутки у животных в группе № 3 (с применением костного цемента) показатели С-реактивного белка превышают собственные дооперационные показатели в 200 раз (1005,4 мг/л) и аналогичный показатель у животных групп № 4, № 5, № 6 (с использованием антиоксидантов) в 1,5–2,0 раза. С первых по третьи сутки уровень С-реактивного белка остается без изменения у животных всех групп наблюдения. Через 7 суток отмечается тенденция к снижению значений исследуемого показателя в 2,7–3,0 раза во всех группах № 4, № 5, № 6 (с применением антиоксидантов), а в группе № 3 (с применением костного

цемента) продолжается рост до 210 раз по сравнению с дооперационными показателями. Через 30 суток показатели во всех группах превышают дооперационные значения: в группах № 4, № 5, № 6 (с применением антиоксидантов) – в 20–25 раз, в группе № 3 – в 75–80 раз. Динамика уровня СРБ отражает выраженность реакции организма на стрессовое воздействие и особенности течения послеоперационного периода в группах животных при использовании различных препаратов.

Уровень мочевой кислоты (мкмоль/л) в крови животных в 1-е сутки наблюдения в группе № 3 (с применением костного цемента) повышается в 350 раз по сравнению с дооперационными показателями собственной группы. В группах исследования № 4, № 5, № 6 (с применением антиоксидантов) подъем показателей уровня мочевой кислоты по сравнению с группой № 3 менее выражен (в 200–250 раз). На 7-е сутки уровень мочевой кислоты повышается по сравнению с показателями 3-х суток во всех группах наблюдения. На 30-е сутки показатель мочевой кислоты остается повышенным во всех группах исследования. В группах с применением антиоксидантов (группа № 4, № 5, № 6) значения соответствуют показателям 3-х суток. Динамика показателей мочевой кислоты в группах экспериментальных животных отражает пролонгированную реакцию организма на стрессовое воздействие.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Цементное эндопротезирование крупных суставов остается основным способом реабилитации пациентов. На благоприятный исход лечения влияют множество факторов, которые определяют необходимость предоперационной подготовки и интраоперационной поддержки. В ранний послеоперационный период могут проявиться общие осложнения. По результатам исследования они составили 1,81 % (71 человек). Из них доля соматических осложнений при эндопротезировании тазобедренного сустава составляет 70 % (51 человек), а при эндопротезировании коленного сустава – 30 % (20 человек). 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 коморбидной патологии, снижается резистентность к стрессу. Наибольшее количество осложнений принадлежит группе с сопутствующими системными заболеваниями. Определены очередность манифестации и продолжительность осложнений: 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.

В работе проведено исследование реакции костной ткани, внутренних органов при использовании костного цемента в эксперименте. Показано, что при цементном эндопротезировании значительно нарушаются процессы репаративной регенерации костной ткани. Изменения костной ткани наблюдаются непосредственно как в очаге операционного воздействия, так и за его пределами. В экспериментальных группах даже к 30-м суткам нет законченного процесса регенерации кости. Этот период требует медикаментозного и других методов оптимизации репаративного остеогенеза. Положительный эффект отмечается в группах с применением производного янтарной кислоты и синтетического антиоксиданта.

После введения костного цемента в эксперименте во внутренних органах возникают дистрофические и некротические изменения, они взаимосвязаны между собой и проявляются в определенной последовательности: наиболее выраженные изменения на 1-е, 3-и сутки определяются в легких и сердце, к концу третьих суток – в почках, на 7-е сутки – в печени. Структурные изменения, возникающие во внутренних органах и костной ткани – это адаптационная реакция организма на применение костного цемента. При этом, если защитная функция антиоксидантной системы достаточна или имеется своевременная и адекватная медикаментозная поддержка, то организм пациента 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 адаптационного процесса. Соответственно, понятие синдрома имплантации костного цемента необходимо трактовать более широко, включая осложнения со стороны других органов.

Таким образом, данные эксперимента позволяют более точно понять реакцию органов и систем на использование костного цемента, а также патогенез соматических осложнений. Выявлены периоды максимальных деструктивных проявлений в органах и тканях и их длительность, что определяет наиболее критические сроки, требующие медикаментозной поддержки пациентов. Это необходимо учитывать при планировании эндопротезирования и ведении больных в послеоперационном периоде.

### **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 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 (Мексидол и Тиофан-М) свидетельствуют об улучшении структурно-функционального состояния внутренних органов.

6. Антиоксидант – производное янтарной кислоты (Мексидол) – при введении 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 (Тиофан-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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Русова, Т. В. Гликозаминогликаны тканей межпозвоночных дисков у больных идиопатическим сколиозом / Т. В. Русова, О. Н. Кулешова, **Д. В. Жуков** // **Хирургия позвоночника**. – 2006. – № 3. – С. 84–87.

2. Изменения структуры костной ткани и печени при введении костного цемента в тело позвонка крыс в эксперименте / **Д. В. Жуков**, В. М. Прохоренко, А. М. Зайдман [и др.] // **Хирургия позвоночника**. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 97–103.

3. Исследование костной ткани позвонка, лимфатических узлов при введении костного цемента / **Д. В. Жуков**, А. М. Зайдман, В. М. Прохоренко [и др.] // **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал)**. – 2015. – № 3. – С. 84–92.

4. Реакция костной ткани, легких, лимфатических узлов при имплантации костного цемента в бедренную кость крыс в эксперименте / А. М. Зайдман, **Д. В. Жуков**, В. М. Прохоренко [и др.] // **Современные проблемы науки и образования**. – 2015. – № 6. – 7 с. Режим доступа: [www.science-education.ru](http://www.science-education.ru).

5. Особенности реактивных изменений сердца и костной ткани при имплантационном процессе в эксперименте / **Д. В. Жуков**, А. М. Зайдман, А. П. Надеев [и др.] // **Вестник судебной медицины**. – 2016. – Т. 5, № 4. – С. 41–46.

6. Патоморфологические изменения костной ткани и легких при имплантации костного цемента / **Д. В. Жуков**, А. М. Зайдман, А. П. Надеев

[и др.] // **Клиническая и экспериментальная морфология.** – 2017. – № 1. – С. 35–40.

7. Патоморфологические изменения костной ткани и почек при имплантации костного цемента / **Д. В. Жуков**, А. М. Зайдман, А. П. Надеев [и др.]. // **Уральский медицинский журнал.** – 2017. – № 4. – С. 97–104.

8. Динамика лабораторных показателей и структурных изменений в печени и почках при внутрикостном введении метилметакрилата в эксперименте / В. М. Прохоренко, А. М. Зайдман, **Д. В. Жуков** [и др.] // **Сибирский научный медицинский журнал.** – 2017. – № 4. – С. 11–18.

9. Клинические фотоэнтерографические особенности проявления дисфункции желудочно-кишечного тракта у пациентов старческого возраста с гонартрозами на фоне сахарного диабета 2 типа и длительного приема нестероидных препаратов / Г. Г. Сирота, С. И. Кирилина, В. С. Сирота [и др., в том числе **Д. В. Жуков**] // **Сибирский научный медицинский журнал.** – 2017. – Т. 37, № 5. – С. 55–61.

10. Факторы риска возникновения острого послеоперационного делирия при эндопротезировании крупных суставов / С. В. Стегалов, А. М. Агеенко, М. Н. Лебедева [и др., в том числе **Д. В. Жуков**] // **Современные проблемы науки и образования.** – 2019. – № 3. – С. 132–142.

11. **Жуков, Д. В.** Морфологическое обоснование соматических осложнений при цементном эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов / **Д. В. Жуков**, И. В. Рыбалко // **Сибирский научный медицинский журнал.** – 2020. – Т. 40, № 1. – С. 14–19.

12. Пат. **2700416** С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/4412 (2006.01) А61К 31/05 (2006.01) А61К 9/08 (2006.01) А61К 9/20 (2006.01) А61К 9/48 (2006.01) А61Р 19/02 (2006.01) А61В 17/00 (2006.01). Способ профилактики соматических осложнений в интра- и послеоперационном периоде у пациентов с эндопротезированием тазобедренного и коленного суставов: 2018144391; заявл. 14.12.2018; опубл. 17.09.2019 / **Жуков Д. В.**; заявитель и патентообладатель **Жуков Дмитрий Викторович.** – 18 с.

13. Пат. **2700586** С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/49. Способ прогнозирования возникновения соматических осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с эндопротезированием тазобедренного и коленного суставов: 2018144389; заявл. 14.12.2018; опубл. 18.09.2019 / **Жуков Д. В.**; заявитель и патентообладатель **Жуков Дмитрий Викторович**. – 15 с.

14. Репаративная регенерация костной ткани при пластическом замещении дефекта трехмерным хондротрансплантатом в эксперименте / А. М. Зайдман, Ш. Н. Рахматиллаев, Е. Л. Строкова [и др., в том числе **Д. В. Жуков**] // Регенеративная биология и медицина : материалы Всерос. науч. конф., 14 окт. 2011 г. – Москва, 2011. – С. 69–70.

15. Морфология печени и почек при внутрикостном введении метилметакрилата в эксперименте / В. М. Прохоренко, А. М. Зайдман, **Д. В. Жуков** [и др.] // Актуальные проблемы патологической анатомии : материалы научно-практической конференции патологоанатомов Южного Урала, других регионов России и СНГ. – Челябинск, 2013. – С. 70–72.

16. Повреждение легких, печени, реакция органов иммунной системы при применении костного цемента / В. М. Прохоренко, А. М. Зайдман, **Д. В. Жуков** [и др.] // Актуальные проблемы патологической анатомии : материалы научно-практической конференции патологоанатомов Южного Урала, других регионов России и СНГ. – Челябинск, 2013. – С. 72–74.

17. Патология легких и печени, реакция лимфатических узлов при введении метилметакрилата в кость / **Д. В. Жуков**, А. М. Зайдман, В. М. Прохоренко [и др.] // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов : материалы 6-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Новосибирск, 2013. – С. 52–53.

18. Морфология синдрома имплантации при введении метилметакрилата в бедренную кость и тело позвонка / **Д. В. Жуков**, А. М. Зайдман, В. М. Прохоренко [и др.] // Материалы 4-го Всероссийского съезда

патологоанатомов с международным участием, 4–7 июня 2013 г. – Белгород, 2013. – С. 302–303.

19. Результаты изучения изменений структуры костной ткани, печени и регионарных лимфатических узлов при введении костного цемента в тело позвонка крыс в эксперименте / В. М. Прохоренко, А. М. Зайдман, **Д. В. Жуков** [и др.] // Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии : материалы 6-й конференции с международным участием, 2–3 февраля 2015 г. – Москва, 2015. – С. 88–93.

20. Морфология внутренних органов при имплантации костного цемента / **Д. В. Жуков**, А. М. Зайдман, В. М. Прохоренко [и др.] // Актуальные вопросы патологической анатомии : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Новосибирск, 2015. – С. 64–68.

21. Токсическое повреждение костной ткани, легких, реакция лимфатических узлов при имплантации костного цемента / **Д. В. Жуков**, В. М. Прохоренко, А. М. Зайдман [и др.] // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов : материалы 7-й Всероссийской научно-практической конференции в рамках молодежного симпозиума «Молекулярно-клеточные и медико-экологические проблемы компенсации и приспособления», 21–22 апреля 2015. – Новосибирск, 2015. – С. 79–80.

22. Динамика изменений морфологии регионарных лимфатических узлов и лабораторных показателей при использовании костного цемента в эндопротезировании крупных суставов / И. А. Калмыков, **Д. В. Жуков**, А. Ф. Борик [и др.] // Цивьяновские чтения : материалы 9-й Всерос. научно-практич. конф. молодых ученых с междунар. учас., 25–26 ноября 2016 г. – Новосибирск, 2016. – С. 803–809.

23. Морфологическое исследование регионарных лимфатических узлов и внутренних органов при повреждении их мономером метилметакрилата / **Д. В. Жуков**, А. М. Зайдман, В. А. Жукова [и др.] // Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям : материалы 12-й междунар. конф., посвященной 25-летию Научно-исследовательского

института клинической и экспериментальной лимфологии, 22–23 марта 2016 г. – Новосибирск, 2016. – С. 88–91.

24. Реакция костной ткани, печени, почек и изменения лабораторных показателей крови при цементном протезировании крупных суставов / **Д. В. Жуков**, В. М. Прохоренко, А. М. Зайдман [и др.] // Научные достижения и современные технологии в Российской травматологии и ортопедии : материалы объединенной Всероссийской научно-образовательной конференции, посвященной памяти профессора А. Н. Горячева, 7-й научно-образовательной конференции травматологов и ортопедов ФМБА России, посвященной 95-летию Западно-сибирского медицинского центра ФМБА России, и 4-го съезда травматологов-ортопедов Сибирского федерального округа, 31 марта–1 апреля 2017 г. – Омск, 2017. – С. 63.

25. Исследование соматических осложнений при эндопротезировании крупных суставов / **Д. В. Жуков**, А. М. Зайдман, В. М. Прохоренко [и др.] // Цивьяновские чтения : материалы 10-й Всерос. научно-практич. конф. молодых ученых с междунар. учас., 24–25 ноября 2017 г. – Новосибирск, 2017. – С. 139–144.

26. The structural changes in the bone tissue and regional lymph nodes when using bone cement / **D. V. Zhukov**, V. M. Prohorenko, A. M. Zajdman, N. V. Ustikova // Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications : Proceedings of the International Conference on (PC IPCA'17). – Editors: Elazar Y. Gutmanas, Oleg B. Naimark and Yurii P. Sharkeev, 2017. – Tomsk, Russia, 2017. –С. 020085. doi: 10. 1063/1. 5001664.



## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

СИКЦ	синдром имплантации костного цемента
СРБ	С- реактивный белок
ТБС	тазобедренный сустав
КС	коленный сустав
ОПН	острая почечная недостаточность
ОПечН	острая печеночная недостаточность

