

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**ВАСИЛЬЕВ Владимир Николаевич**

**ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОСИНОВИТОВ КОЛЕННОГО СУСТАВА ПОСЛЕ  
АРТРОСКОПИЧЕСКОЙ РЕЗЕКЦИИ МЕНИСКОВ  
(экспериментально-клиническое исследование)**

14.01.15 – травматология и ортопедия

**Диссертация**

**на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель: д.м.н. Новиков А.В.

Нижний Новгород – 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПОСЛЕ ТРАВМ, ИХ ПОСЛЕДСТВИЙ И АРТРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА КОЛЕННОМ СУСТАВЕ (обзор литературы).....	9
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	23
2.1. Определение химической совместимости компонентов смеси растворов для инъекций <i>in vitro</i> .....	24
2.2. Изучение <i>in vivo</i> действия смеси растворов для инъекций и её компонентов на ткани коленного сустава крыс.....	25
2.2.1. Изучение влияния изотонического раствора гидрокарбоната натрия, компонентов и смеси лекарственных препаратов на синовиальную оболочку здорового сустава животного.....	26
2.2.2. Изучение влияния изотонического раствора гидрокарбоната натрия, компонентов и смеси лекарственных препаратов на синовиальную оболочку коленного сустава в условиях острого воспаления.....	26
2.3. Общая характеристика клинического материала.....	28
2.4. Лабораторные исследования гемосиновиальной жидкости.....	31
2.5. Методы статистической обработки.....	31
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	32
3.1. Определение состава и химической совместимости компонентов смеси лекарственных препаратов <i>in vitro</i> .....	32
3.2. Влияние компонентов и смеси лекарственных препаратов на синовиальную оболочку коленного сустава крыс <i>in vivo</i> .....	39
3.2.1. Влияние изотонического раствора гидрокарбоната натрия, растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола, 0,5% новокаина и смеси растворов для инъекций на синовиальную оболочку здорового сустава животного.....	39

3.2.2. Влияние изотонического раствора гидрокарбоната натрия, растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола, 0,5% новокаина и смеси растворов для инъекций на синовиальную оболочку коленного сустава в условиях острого воспаления.....	42
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	47
4.1. Результаты применения лечения гемосиновитов коленного сустава после артроскопической резекции менисков в клинике.....	47
4.1.1. Результаты МРТ коленного сустава в раннем послеоперационном периоде.....	56
4.1.2. Результаты анкетирования.....	57
4.2. Результаты лабораторных исследований гемосиновиальной жидкости в процессе различного лечения.....	58
4.2.1. Изменения водородного показателя.....	58
4.2.2. Изменения относительной плотности.....	59
4.2.3. Изменения содержания гидроперекисей липидов.....	60
4.2.4. Изменения содержания общих SH-групп.....	61
4.2.5. Изменения клеточного состава гемосиновиальной жидкости.....	62
4.3. Клинические примеры.....	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	86
ВЫВОДЫ.....	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы.**

В течение последних лет уровень травматизма и заболеваемости болезнями костно-мышечной системы в России имеет тенденцию к росту. Количество травм в 2012 году по сравнению с 2008 годом увеличилось на 1,3%, а показатель травматизма – на 0,5%. Рост заболеваемости болезнями костно-мышечной системы сохраняется во всех возрастных группах [2]. Анатомо-биомеханические особенности коленного сустава обуславливают высокую частоту его повреждений [95, 96], которая составляет до 60% повреждений всех суставов и до 40% от травм нижней конечности [5, 44, 92, 160, 191, 227].

Полиморфизм повреждений коленного сустава нередко приводит к ошибкам в их диагностике [20], и, как следствие, длительной или стойкой потере трудоспособности больных, неудовлетворительные результаты лечения превышают 25% [19, 105, 124, 198]. Распространённость этой патологии, длительные сроки временной нетрудоспособности, высокий уровень инвалидизации приводят к огромным экономическим потерям, которые несёт общество. Поэтому поиск новых методов лечения пациентов с патологией коленного сустава является серьёзной медико-социальной проблемой, от успешного решения которой зависят столь важные экономические показатели, как сохранение трудового потенциала страны, сокращение затрат на пенсионное обеспечение по инвалидности и т.д.

В настоящее время наиболее часто артроскопические вмешательства на коленном суставе применяются при повреждениях менисков [46, 57, 169, 170]. Несмотря на малоинвазивность такого вмешательства, наличие стойкого выпота/гемартроза после артроскопии, требующего выполнения пункции, составляет 0,16 - 5,9% [115, 121], 13% [34], 15,7% [165].

Известно, что при повреждении суставов или после выполненных оперативных вмешательств в суставе развивается острый реактивный воспалительный процесс [18, 26, 168, 196, 213, 226]. В возникновении

воспаления существенную роль играет усиление процессов перекисного окисления липидов, снижение активности антиоксидантных ферментов и концентрации биоантиоксидантов [37, 108, 155, 219]. Клинически это проявляется в виде болевого синдрома, отёка сустава, скопления выпота и нарушения его функции.

Для купирования воспаления в раннем послеоперационном периоде, как правило, применяют внутрисуставное введение суспензий глюкокортикоидов [69, 171, 175]. Несмотря на то, что эти препараты оказывают противовоспалительное действие, они обладают иммунодепрессивной активностью, усиливают катаболизм в месте введения, замедляют процессы регенерации, вызывают местные дистрофические процессы в тканях и эрозирование хряща [1, 146, 215]. Кроме того, рН большинства суспензий находится в кислом диапазоне значений, что намного ниже нормального показателя сустава.

Отмечено положительное влияние внутрисуставного введения перфторана при гемартрозе коленного сустава [31], однако широкого применения в практической медицине этот метод не нашёл.

Поэтому проблему лечения пациентов с наличием выпота после артроскопических операций на коленном суставе нельзя считать окончательно решённой. В этой связи нами предпринята попытка улучшить результаты терапии таких пациентов путем разработки нового способа лечения.

**Цель исследования:** оптимизация лечения пациентов с гемосиновитом коленного сустава после артроскопической резекции менисков в раннем послеоперационном периоде.

Для достижения поставленной цели было необходимо решить **задачи:**

1. Определить частоту развития гемосиновитов коленного сустава после артроскопической резекции мениска, требующих выполнения пункций.

2. Теоретически обосновать состав смеси лекарственных препаратов для внутрисуставного введения и доказать *in vitro* химическую совместимость её компонентов.

3. Изучить в эксперименте *in vivo* влияние изотонического раствора гидрокарбоната натрия, растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола, 0,5% новокаина и смеси этих лекарственных препаратов на ткани коленного сустава крыс в норме и в условиях модельного артрита.

4. Определить эффективность предлагаемого метода лечения гемосиновитов коленного сустава на основе анализа клинических, инструментальных и лабораторных показателей у пациентов после артроскопической резекции мениска.

#### **Научная новизна исследования:**

1. Впервые теоретически обосновано и доказано экспериментальными данными влияние изотонического раствора гидрокарбоната натрия и предлагаемой смеси на ткани интактного и в условиях модельного артрита коленного сустава крыс.

2. Впервые изучена динамика изменений ряда физико-химических, биохимических, цитологических показателей гемосиновиальной жидкости в раннем послеоперационном периоде под влиянием различного лечения.

3. Разработан метод лечения гемосиновитов коленного сустава после артроскопической резекции менисков, позволяющий быстро купировать болевой синдром и воспаление в суставе.

#### **Практическая значимость работы**

Предложены смесь растворов лекарственных препаратов для внутрисуставного введения; способ лечения послеоперационных гемосиновитов коленного сустава, позволяющий улучшить клинико-функциональные результаты и сократить сроки лечения.

#### **Внедрение результатов исследования в практику**

Способ внедрен в практику работы травматологического отделения БУ «Республиканская клиническая больница» МЗ ЧР, травматологического

отделения №3 БУ «Городская клиническая больница №1» МЗ ЧР, хирургического отделения БУ «Чебоксарская центральная районная больница».

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. После артроскопической резекции мениска в коленном суставе развивается реактивное воспаление, клинически проявляющееся в виде гемосиновита и требующего своевременного лечения.

2. Изотонический раствор гидрокарбоната натрия, компоненты и смесь (растворы для инъекций 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола и 0,5% новокаина) при внутрисуставном введении в эксперименте на животных не вызывают патологических изменений в синовиальной оболочке интактных коленных суставов и уменьшают выраженность воспалительных изменений в синовиальной оболочке в условиях модельного артрита.

3. Лечение гемосиновита коленного сустава путём промывания полости оперированного сустава охлаждённым до температуры +5°C изотоническим раствором гидрокарбоната натрия с последующим внутрисуставным введением смеси растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола и 0,5% новокаина по 1,0 мл приводит к более быстрому уменьшению выраженности болевого синдрома и воспалительной реакции.

### **Апробация работы**

Основные положения, изложенные в диссертации, были доложены и обсуждены на III научно-практической конференции «Реабилитация при патологии опорно-двигательного аппарата» в рамках III Всероссийского конгресса с международным участием «Медицина для спорта – 2013» (Москва, 2013); на I Всероссийской конференции «Актуальные вопросы реабилитации больных с последствиями травм, заболеваниями опорно-двигательного аппарата и головного мозга» (Нижний Новгород, 2013); на научно-практической конференции «Модернизация помощи больным с тяжёлой сочетанной травмой», посвящённой 80-летию кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 10-летию

кафедры травматологии, ортопедии ИПК ФМБА России (Москва, 2013); на IV Международной научно-практической конференции «Современные концепции научных исследований» (Москва, 2014); на III Международной научно-практической конференции «Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия» (Новосибирск, 2014); на Всероссийской научно-практической конференции «Классика и инновации в травматологии и ортопедии», посвящённой 75-летию профессора А.П. Барабаша (Саратов, 2016); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Технологические инновации в травматологии, ортопедии и нейрохирургии: интеграция науки и практики» (Саратов, 2017).

#### **Личный вклад соискателя**

Материалы диссертации получены, обработаны и проанализированы лично автором.

#### **Публикация результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 6 в журналах, рекомендованных ВАК. Получены 3 патента на изобретения РФ, 1 патент на полезную модель РФ.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Задачи и положения диссертации, выносимые на защиту, соответствуют формуле специальности 14.01.15 – «Травматология и ортопедия». Результаты проведённого исследования соответствуют области исследования, согласно пунктам 1, 3, 4 паспорта научной специальности «Травматология и ортопедия».

#### **Объём и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации изложен на 122 страницах компьютерного текста, иллюстрирован 35 рисунками и 39 таблицами. Список литературы содержит 108 работ отечественных и 139 зарубежных авторов.



## **ГЛАВА I. СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПОСЛЕ ТРАВМ, ИХ ПОСЛЕДСТВИЙ И АРТРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА КОЛЕННОМ СУСТАВЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Травмы коленного сустава у лиц зрелого возраста составляют 4,9% от общего числа повреждений опорно-двигательной системы, до 50-60% повреждений всех суставов и до 24-40% от травм нижней конечности [14, 44, 52, 92, 227]. В России частота таких травм доходит до 2 млн. случаев ежегодно [40]. Это обусловлено сложностью анатомического строения коленного сустава и его биомеханики, плохой защищённостью мягкими тканями, большими нагрузками в статике и динамике [5, 59, 95, 96, 140, 159, 185]. Чаще повреждения коленного сустава возникают у лиц молодого и трудоспособного возраста, ведущих активный образ жизни, подверженных значительным физическим нагрузкам, занимающихся спортом [87, 139, 194]. Так, в общей структуре травматизма 16-46% травм коленного сустава приходится на долю профессиональных футболистов [176].

В результате травм коленного сустава в 93-94% возникают нарушения внутренних структур сустава – менисков, связочного аппарата и суставного гиалинового хряща [65, 116, 136, 236].

В дальнейшем это ведет к развитию посттравматического гонартроза, который существенно снижает «качество жизни» человека, а в 5-11% случаев является причиной стойкой утраты трудоспособности [12, 204].

Артроскопия коленного сустава, особенно при повреждениях менисков, является одной из самых распространённых ортопедических операций [41, 57, 152, 154, 180, 216].

Частота осложнений после артроскопии коленного сустава доходит до 3,8% [217]. Такие осложнения, как инфицирование сустава, образование инородного тела при поломке артроскопического инструментария (кончик мандрена), повреждение суставного хряща, встречаются крайне редко [119,

151, 172, 188]. Поэтому наличие гемартроза или выпота в полости коленного сустава в раннем послеоперационном периоде в сравнении с другими осложнениями выходит на первый план.

Частота наличия стойкого выпота или гемартроза, требующего выполнения артроцентеза, по данным разных авторов, различна (таблица 1).

Таблица 1 – Частота наличия выпота или гемартроза и выполнения пункций после артроскопии по данным литературы

Авторы (Страна)	Год публикации	Частота (%)
Bohensky M.A. et al. (Австралия) [121]	2013	0,16
Martin C.T. et al. (США) [187]	2013	0,86
Salzler M.J. et al. (США) [211]	2014	3,68
Ashraf A. et al. (США) [115]	2014	5,9
Захватов А.Н. и соавт. (Россия) [34]	2010	13,0
Jawish R. et al. (США) [165]	2015	15,7

Известно, что при травматическом повреждении в суставе развивается острый реактивный воспалительный процесс [19, 26, 222, 226]. Замечено, что появление крови в суставе инициирует воспалительный процесс у больных с гемофилией [27, 173, 190]. Также установлено, что после оперативных вмешательств в суставах возникает острое реактивное воспаление [18, 168, 196, 213].

Воспаление, как филогенетически старейшая универсальная защитно-приспособительная компенсаторная реакция организма, развивается в ответ на повреждение и осуществляется сосудами русла микроциркуляции, клетками крови и соединительной ткани [81, 203].

Комплексная воспалительная реакция сустава сразу после травмы, заключается в изменении структуры и функций синовиальной оболочки, свойств и состава синовиальной жидкости [142, 206]. В суставе наиболее богато кровоснабжается, именно, синовиальная оболочка [13, 85, 195, 213]. Уменьшение скорости движения лимфы в течение двух недель после травмы, также способствует нарастанию отёка мягких тканей [80, 207].

Наличие пространственного фактора, образующего определённую отграниченную зону коленного сустава, предрасполагает к переходу воспалительного процесса в хроническую форму [129, 159].

При воспалительных реакциях имеет место усиленная генерация активных форм кислорода фагоцитирующими клетками крови и тканей [82, 97, 163, 178]. Воспалительный процесс сопровождается тканевой гипоксией, активацией перекисного окисления липидов и истощением антиоксидантной системы организма [37, 108, 155, 209].

Ключевым первичным продуктом перекисного окисления являются гидроперекиси липидов [61], поскольку при их непосредственном участии происходит разветвление цепи, в результате которого количество свободных радикалов может нарастать лавинообразно [28, 100, 164, 241].

Активация свободно-радикального окисления и накопление гидроперекисей влияют на проницаемость мембран [33, 58, 83, 202]. Гидроперекисные группировки полярны и гидрофильны, при их образовании нарушается гидрофобность билипидного слоя и в нём формируются гидрофильные поры, изменяется молекулярная топография плазматической мембраны, и нарушаются её барьерные свойства [192, 243]. Она становится проницаемой для гидролитических ферментов или для ионов кальция, что вначале активирует метаболизм клетки, а при длительной активации приводит к разрушению мембран и дезорганизации метаболизма [100, 114, 223]. При воспалении активация свободнорадикальных процессов вызывает окислительную деструкцию клеток и внеклеточного матрикса суставного хряща, деполимеризацию синовиальной жидкости, распад гиалуроновой кислоты, протеогликанов и коллагена. Также наблюдается нарушение белоксинтезирующей функции хондроцитов, в результате чего ими образуется короткоцепочечный нефибриллярный коллаген [7, 98, 158].

Одним из основных неферментативных антиоксидантов является аскорбиновая кислота [16, 199, 218, 246]. Она ингибирует перекисное

окисление липидов в водной фазе, обезвреживает свободные радикалы, восстанавливает  $\alpha$ -токоферольный радикал [17, 109, 111, 125].

Большую роль в антиоксидантной защите организма играют легко окисляющиеся тиоловые соединения [45, 231], к которым относятся цистеин, цистин, метионин и трипептид – глутатион [138, 235, 240]. Основной эффект глутатиона реализуется за счёт его участия в работе ферментативных антиоксидантов, поэтому он является ингибитором активных форм кислорода и стабилизатором мембран [101, 174, 189]. SH-содержащим соединениям принадлежит ведущая роль в защите клеток от гидроксильного радикала [112]. Соотношение между восстановленными и окисленными формами биоантиоксидантов определяет общую буферную ёмкость антиоксидантной системы, которая тем выше, чем больше смещение в сторону восстановленных SH-групп. Нарушение тиолдисульфидного равновесия, характеризующего баланс в окислительно-восстановительном метаболизме белков, сопровождается окислительным стрессом и играет патогенетическую роль в общей дезадаптации организма и в развитии патологических процессов [186, 205].

Послеоперационный болевой синдром является мощным триггером хирургического стресс-ответа [47, 86]. Известно, что хирургическое вмешательство сопровождается двухфазной болевой стимуляцией. Травма тканей во время операции генерирует массивный поток ноцицептивных импульсов [118, 130]. В послеоперационном периоде продукты клеточной деструкции и сопровождающей её воспалительной реакции также способны вызывать ноцицептивную импульсацию. Возникающая при этом первичная и вторичная сенситизация нейронов ведёт к увеличению чувствительности тканей вокруг раны и клинически проявляется болевым синдромом [113, 156]. На тканевое повреждение организм отвечает повышением интенсивности процессов окисления в клетках и развитием оксидативного стресса [157]. Адекватная антиноцицептивная защита у больных после хирургического вмешательства улучшает течение послеоперационных

процессов в организме [208], а определение показателей оксидативного стресса может быть использовано для мониторинга болевого синдрома [104].

Одной из причин повышения локальной температуры является воспаление любого генеза, при котором происходит местное расширение сосудов микроциркуляторного русла и усиление обменных процессов [73, 133]. У человека обнаружены специфические рецепторы, которые отвечают за чувствительность тканей к низкой температуре. С этим ряд авторов связывает обезболивающий эффект низких температур [23, 181].

Старейшим способом облегчения боли, торможения развития воспаления, отёка и кровоизлияний при травме является местное применение холода. В основе терапевтических эффектов локальной гипотермии лежат процессы, обусловленные угнетением метаболизма, нарастающим по мере понижения температуры тканей [8, 102, 110, 220].

В современной литературе встречаются данные по влиянию препаратов при внутрисуставном введении на течение воспалительного процесса в суставе *in vivo*. Так, М.И. Шутова и соавт. (2012) [106] указывают на то, что внутрисуставное введение мексидола (антиоксиданта) на фоне перорального приёма нимулида при посттравматическом артрите в эксперименте на крысах стимулирует антиоксидантную защиту в тканях сустава, снижает содержание продуктов липопероксидации, способствует уменьшению выраженности воспалительных изменений в синовиальной оболочке, оказывает положительное влияние на обмен коллагена, препятствуя развитию деструктивно-дистрофических процессов. Причём хрящ вне зоны поражения и синовиальная оболочка существенно не отличались от интактных.

В 2010 году В.А. Митрофановым и соавт. [64] в ходе экспериментального исследования на крысах было установлено, что использование для лечения адьювантного артрита внутрисуставного введения «Оксибутирата натрия» в сочетании с пероральным приёмом «Вобэнзима» и «Дона» является оптимальной профилактикой деструкции суставных тканей.

C. Lindegaard et al. (2010) [179]; J.P. van Loon et al. (2013) [183] отмечали противовоспалительный эффект от внутрисуставного введения морфина в сустав лошадям с экспериментальным синовитом.

В.В. Блинниковой (2016) [9] была установлена эффективность внутрисуставного введения ферментного антиоксиданта – препарата «церулоплазмин» у кроликов с экспериментальным артритом. Отмечалось выраженное уменьшение отёка, снижение местной температуры, уменьшение общей активности воспалительного процесса по данным гематологического, цитологического исследований. Имелось положительное изменение показателей процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, а также показателей метаболизма протеогликанов в сыворотке крови и суставном содержимом.

С.В. Беловой (2016) [6] изучалась эффективность локального внутрисуставного применения препарата «миакальцик» в условиях экспериментального артрита у кроликов. Было установлено улучшение клинической картины заболевания, лабораторных показателей и уменьшение выраженности всех признаков поражения суставных тканей по данным гистоморфометрического исследования.

В настоящее время при наличии выпота в коленном суставе выполняется пункция с эвакуацией содержимого [150, 233, 237, 247].

В России ещё в 1896 году Н.М. Волкович, в 1929 году Р.Р. Вреден и в 1933 году А. Озеров больным с травматическими гемартрозами коленного сустава делали пункцию широкой иглой и для более тщательного удаления крови и сгустков промывали сустав тёплым физиологическим раствором поваренной соли до полного обесцвечивания промывной жидкости. Тем не менее, активное и массовое применение пункций при травмах коленного сустава стало применяться в СССР только со времён Великой Отечественной Войны [54].

В нашей стране пионером местного применения гидрокортизона при лечении травм опорно-двигательного аппарата у спортсменов была З.С.

Миронова (1962). И в настоящее время глюкокортикоиды не теряют своей актуальности [69, 171, 175, 215]. Внутрисуставное введение глюкокортикоидов применяют для анальгезии после артроскопии коленного сустава [184, 193, 214]. Имеются единичные работы по внутрисуставному введению озона в сочетании с дипроспаном в коленный сустав у больных с остеоартрозом [25]. Несмотря на то, что глюкокортикоиды оказывают выраженное противовоспалительное действие, они обладают иммунодепрессивной активностью, усиливают катаболизм в месте введения, замедляют процессы регенерации, вызывают местные дистрофические процессы в тканях и эрозирование хряща [1, 146, 215]. Кроме того, рН большинства суспензий глюкокортикоидов находится в кислом диапазоне значений, что намного ниже нормального внутрисуставного показателя. В ряде случаев, при несоблюдении правил асептики могут возникнуть тяжёлые гнойные осложнения [161, 177].

В литературе описано внутрисуставное введение кислорода [66] и ингибиторов протеолитических ферментов [77] как средств для нормализации реактивного воспаления в коленном суставе.

В 1985 году Е.Ю. Масленниковым и соавт. [62] описано экспериментальное исследование на кроликах и успешное внутрисуставное применение в клинике у больных с закрытыми повреждениями коленного сустава с последующим развитием реактивного травматического артрита смеси, состоящей из 2 мл 5% водного раствора унитиола на 10 мл 0,5% раствора новокаина. Хорошие результаты были получены у 77,4% больных. Однако, рН растворов для инъекций 5% унитиола (3,1-4,5) и 0,5% новокаина (3,8-4,5) находится в кислом диапазоне значений.

А.С. Фёдоровым в 1994 году [91] было установлено, что интраартикулярное использование закиси азота у больных с повреждением мягкотканых компонентов коленного сустава позволяет стойко нормализовать реактивное асептическое воспаление в суставе, провести раннее функциональное лечение и сократить сроки реабилитации.

В 1997 году Л.И. Ивановым [38] было отмечено, что в лечении острых реактивных послеоперационных артритов коленного сустава эффективно внутримышечное введение антиоксидантов-30% раствора витамина Е по 3 мл (900 мг) и 5% раствора аскорбиновой кислоты по 5 мл (250 мг) ежедневно, один раз в день, в течение 21–25 дней в сочетании с локальной умеренной непрерывной гипотермией оперированного сустава и магнитотерапией (первые 3 дня – постоянное магнитное поле индукцией 20 мТл, а затем переменное магнитное поле индукцией 25 мТл). Однако, внутримышечные инъекции масляного раствора витамина Е нередко приводят к возникновению болезненных нерассасывающихся олеом в месте введения.

Л.В. Лучихина (2001) [60] указывает на то, что у больных с ревматологическими заболеваниями ирригация коленного сустава 3-4 л физиологического раствора в процессе артроскопии дала хороший эффект, позволила добиться регресса, как местных, так и общих патологических признаков, способствовала уменьшению воспалительных процессов в суставе, а также замедляла процессы деградации матрикса хряща. Длительный положительный эффект автор связывала с вымыванием продуктов деградации протеогликанов, коллагеновых волокон и других хрящевых частиц, а также цитокинов. Сходные данные получены Л.Н. Долговой (2000) [30], которая проводила длительную перфузию суставов в лечении хронических синовитов при ревматоидном артрите; А.С. Носковой (2004) [68] и J. Avouac et al. (2010) [117] при остеоартрозе и ревматоидном артрите. Ещё в 1941 году в Японии М. Miki, проведя экспериментальное изучение кровообращения в синовиальной оболочке, установил, что лучшей средой для заполнения сустава является физиологический раствор с температурой 36-37°C, нагнетаемый под давлением 50-70 мм рт. ст. [60].

Т.П. Федина и соавт. (2002) [90], а также В.В. Цурко и соавт. (2006) [94] сообщали, что при отсутствии показаний для проведения стероидной терапии внутрисуставное введение ксефокама 1 раз в неделю в течение 3 недель



можно применять для подавления умеренно выраженных воспалительных изменений коленных суставов у больных с ревматоидным артритом.

Е.Е. Ещиным (2005) [31] было доказано положительное влияние внутрисуставного введения перфторана при гемартрозе коленного сустава, однако широкого применения в практической медицине этот метод не нашёл. Интраартикулярное применение перфторана увеличивает стоимость лечения.

А.Н. Захватовым с соавт. (2011, 2015) [36, 37] в конце артроскопии применялся лаваж полости сустава озонированным раствором с последующим внутрисуставным введением озонно-кислородной смеси через день в объёме 20 мл. Отмечалось большее корригирующее влияние на ингибирование процессов перекисного окисления липидов и стимуляцию ферментов антиоксидантной защиты. Сходные данные в отношении внутрисуставной озонотерапии получены А.Н. Беляевым и соавт. (2011) [7] при лечении острого посттравматического артрита, З.А. Богоутдиновым (2011) [11] при лечении больных с гонартрозом. Под влиянием терапии происходило снижение уровня болевого синдрома, уменьшение признаков реактивного синовита, воспалительного отёка и тугоподвижности в суставе. Данная методика требует наличия квалифицированного специалиста, недешёвого аппарата - озонатора и строго соблюдения осторожности при работе со взрыво- и пожароопасными кислородными баллонами.

И.Г. Клименко (2011) [43] отмечает, что после артроскопической парциальной резекции мениска наиболее оптимально использование препаратов Цель Т и Траумель С. Они позволяют улучшить трофику в месте повреждения, восстановить нормальное функционирование хряща. А после артроскопического шва мениска более целесообразно применение органопрепаратов Найартроз (№43) и Ревиторган-75, обладающих более мощным реконструктивным, регенеративным действием, что позволяет ускорить период послеоперационной реабилитации и значительно улучшить результаты оперативного лечения.

Имеются сообщения об успешном внутрисуставном введении гиалуроновой кислоты у больных после артроскопической парциальной менискэктомии [230], у пациентов с травмами и заболеваниями опорно-двигательного аппарата [42, 84, 167], у больных с гемофилической артропатией коленного сустава [126]. Наличие синовита (гемосиновита) оперированного коленного сустава является противопоказанием для внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты (ферматрон, гиалуром, интраджект и т.п.). Являясь высокомолекулярным соединением, гиалуроновая кислота повышает онкотическое давление и способствует накоплению выпота в оперированном суставе. Кроме того, цена препарата резко повышает стоимость лечения.

Е.Ю. Ударцев (2011) [89] отмечает, что использование радонотерапии в качестве метода иммуннокоррекции у пациентов с посттравматическим синовитом ведёт к снижению активности клеточного и гуморального иммунитета, синовиального воспаления, процессов хрящевой деструкции, что является профилактикой развития посттравматического остеоартроза.

При применении специфического пролонгированного физиотерапевтического лечения с нестероидными противовоспалительными препаратами у детей с травмой коленного сустава и с развившимся в последующем посттравматическим артритом Е.С. Прохоровой и соавт. (2011) [74] были отмечены сокращение послеоперационного койко-дня, более быстрый регресс посттравматического и послеоперационного отёка, болевого синдрома, снижение количества пункций сустава в послеоперационном периоде и рецидивов данной патологии.

У пациентов ортопедического профиля эффективным методом послеоперационного обезболивания является непосредственное введение анестетика в полость поражённого сустава [88, 137]. Использование кеторолака (30 мг) в качестве адъюванта при интраартикулярном введении приводит к сокращению общей потребности в анальгетиках [221]. R. Panigrahi et al. (2015) [197] получены аналогичные результаты после

внутрисуставного введения дексмететомидина и ропивакаина. Q.B. Sun et al. (2015) [224] указывают на то, что интраартикулярное введение 0,5% раствора бупивакаина с эпинефрином эффективно устраняет болевой синдром после перенесённого артроскопического вмешательства на коленном суставе. Однако данный способ лечения не лишён недостатков. Так, J.Z. Buchko et al. (2015) [123] отмечают, что после внутрисуставного введения бупивакаина с эпинефрином после артроскопической реконструкции передней крестообразной связки развивается хондролитизис, выраженный болевой синдром и ограничение движений. Причём, развитие данного осложнения зависело от дозы: после введения 0,25% раствора бупивакаина с эпинефрином хондролитизис развился у 7,1% пациентов, а после 0,5% раствора – у 37,5%.

У.А. Radwan et al., (2013) [201] после артроскопической менискэктомии использовали внутрисуставное введение 4% изотонического раствора магния сульфата. Было отмечено, что средняя продолжительность послеоперационной аналгезии была выше, а потребность в дополнительных анальгетиках ниже, в сравнении с внутрисуставным введением бупивакаина.

Л.Ю. Широкова и соавт. (2012) [103], Y. Taniguchi et al. (2018) [228] проводили локальную терапию гонартроза аутологичной, обогащённой тромбоцитами плазмой. J.W. Griffin et al. (2015) [147] аналогичное лечение применяли для репарации мениска. С. Duif et. al. (2015) [134] во время артроскопии коленного сустава по поводу дегенеративных изменений мениска вводили внутрисуставно обеднённую лейкоцитами и обогащённую тромбоцитами плазму и получили более выраженное уменьшение послеоперационного болевого синдрома и улучшение функции в сравнении с традиционной артроскопией.

Ю.М. Чернякова (2013) [99] у больных с остеоартритами с целью хондропротекции применила интраартикулярное введение лекарственных средств на основе сыворотки крови с учётом групповой принадлежности. Аналогичное лечение использовали N. Darabos et al. (2011) [132], А.В. Рыбин

и соавт. (2015) [78] после пластики передней крестообразной связки. При использовании данной методики лечения, нельзя полностью исключить появление иммунологической несовместимости (наличие эритроцитарных, лейкоцитарных, тромбоцитарных и плазменных антигенов), риск передачи инфекционных заболеваний (ВИЧ-инфекция, гепатит В и С, сифилис, цитомегаловирусная инфекция и др.). В настоящее время в лечении остеоартроза коленного сустава эффективно внутрисуставное введение обогащённой тромбоцитами аутоплазмы [55]. Наиболее оптимальным является применение ACP System (двойного шприца, обеспечивающего получение собственной обогащённой плазмы в закрытой системе) или заблаговременная заготовка плазмы из крови пациента перед плановой артроскопической операцией на коленном суставе, однако, индивидуальное изготовление препарата повышает стоимость лечения.

После артроскопической операции хороший анальгетический эффект был получен после внутрисуставного введения в оперированный коленный сустав морфина [135, 149, 242], морфина и фентанила [143], морфина и трамадола [166], петидина [153], мидазолама [210], клонидина [225].

D.P. Bhattacharjee et al. (2014) [120] обращает внимание на то, что дексаметазон (8 мг – 2 мл) совместно с 0,25% раствором левобупивакаина 18 мл у пациентов, перенёсших артроскопическое вмешательство на коленном суставе, увеличивает продолжительность послеоперационной аналгезии в сравнении с левобупивакаином. С. Isik et al. (2015) [162] указывает на то, что комбинация кетамина (0,5 мг/кг) и 0,25% раствора левобупивакаина (50,0 мг) – 20 мл после артроскопической менискэктомии при введении в сустав эффективнее купирует послеоперационный болевой синдром в сравнении с введением кетамина (1 мг/кг) 20 мл.

R. Jawish et al., (2015) [165] сообщает, что внутрисуставное введение теноксикама непосредственно в конце артроскопии профилактирует скопление выпота в коленном суставе в послеоперационном периоде. Однако не у всех пациентов в раннем послеоперационном периоде развивается

гемосиновит или синовит. При введении теноксикама, возникает излишнее воздействие на ткани оперированного сустава, увеличиваются расходы по лечению, что не рентабельно.

S. Sanel et al. (2016) [212], было установлено, что интраартикулярное введение 0,5% раствора бупивакаина (100 мг) и теноксикама 20 мг (22 мл) уменьшает выраженность болевого синдрома, даёт меньше побочных эффектов и снижает потребность в анальгетиках в течение 12 часов после артроскопической менискэктомии в сравнении с введением 0,5% раствора бупивакаина (100 мг) и морфина 2 мг (22 мл).

S. Garcia-Padilla et al. (2015) [145] применяли внутрисуставное введение натрия бикарбоната и кальция глюконата для лечения остеоартрита коленного сустава. Но не исключается взаимодействие между вводимыми препаратами с образованием нерастворимого карбоната кальция.

Кошелев П.И. и соавт. (2015) [48] предложили способ лечения посттравматического синовита, используя водные растворы анолита и католита.

Из всех применяющихся в настоящее время для внутрисуставного введения различных лекарственных препаратов или их комбинаций после артроскопической парциальной менискэктомии только для суспензий глюкокортикоидов имеется указание на возможность внутрисуставного способа введения. Большинство из вышеуказанных лекарственных препаратов в России находятся на жёстком предметно-количественном учёте, поскольку относятся к списку наркотических средств и психотропных веществ. При их введении требуется дополнительное наблюдение за пациентом, в виду возможности системного действия со всем спектром своих эффектов после всасывания, имеют высокую стоимость, что ограничивает возможность их применения. Кроме того, рН большинства из указанных лекарственных препаратов находится в кислом диапазоне, что ниже нормальных значений сустава и нежелательно: кеналог – 6,15; метилпреднизолон – 3,5-7,0; бупивакаин – 4,0-6,5; ропивакаин – 4,0-6,0;

морфин – 3,0-4,0; клонидин – 4,0-5,5; эпинефрин (адреналин) – 2,5-4,0. Ряд препаратов может вызвать электролитный дисбаланс (растворы магния сульфата, глюконата кальция).

Таким образом, в настоящее время проблему лечения пациентов с наличием выпота после артроскопических операций на коленном суставе нельзя считать окончательно решённой. Предлагаемые технологии не нашли широкого применения в практической медицине. Большинство препаратов, предлагаемых для внутрисуставного введения, имеют нежелательные побочные эффекты, высокую стоимость, что делает послеоперационную терапию экономически менее выгодной.

В этой связи нами предпринята попытка улучшить результаты терапии таких пациентов путём разработки нового способа лечения.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общий дизайн исследования предусматривал выполнение трёх основных этапов работы: экспериментальные исследования *in vitro* & *in vivo*, исследования в клинике (рис. 1).

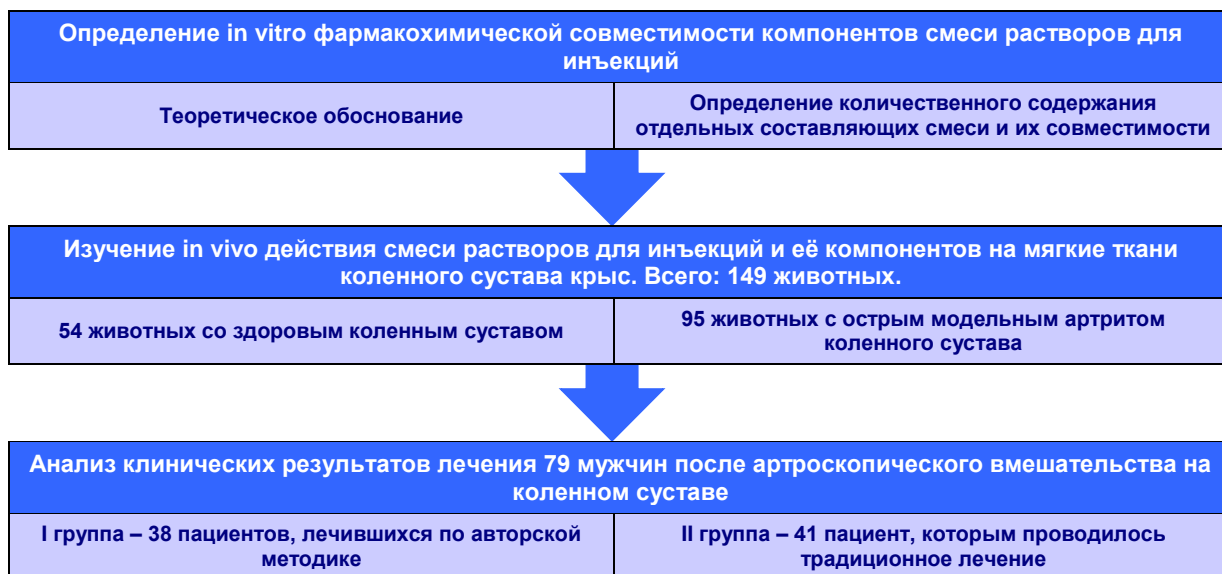


Рисунок 1 – Схема общего дизайна исследования

Критериями включения пациентов на заключительном этапе исследования были:

1. Мужчины в возрасте от 18 лет и старше.
2. Выполненная артроскопическая резекция мениска на одном коленном суставе.
3. Наличие в раннем послеоперационном периоде клинических и УЗ-, МР-признаков выпота в коленном суставе.
4. Наличие письменного информированного согласия на терапию с промыванием полости оперированного сустава охлаждённым до температуры +5°C изотоническим раствором гидрокарбоната натрия с последующим внутрисуставным введением смеси растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты – 1,0 мл, 5% унитиола – 1,0 мл и 0,5% новокаина – 1,0 мл.
5. Отсутствие аллергической реакции на аскорбиновую кислоту, унитиол или новокаин.

Критерии исключения субъектов:

1. Несоответствие ранее перечисленным критериям.
2. Отклонение от нормальной оси нижней конечности и массы тела.
3. Наличие ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов.
4. Наличие тяжелой сопутствующей патологии со стороны внутренних органов.
5. Наличие злокачественных образований и метастазов.

## **2.1. Определение химической совместимости компонентов смеси растворов для инъекций *in vitro***

В первой части экспериментальных исследований с целью изучения фармакохимической совместимости компонентов смеси растворов для инъекций *in vitro* определяли количественное содержание в ней отдельных составляющих: аскорбиновой кислоты, унитиола и новокаина.

Исследования проводились совместно с кафедрой фармацевтической химии факультета заочного обучения Пермской государственной фармацевтической академии Росздрава.

Объекты исследований:

- 1) Раствор Аскорбиновой кислоты 5% для инъекций
- 2) Раствор Унитиола 5% для инъекций
- 3) Раствор Новокаина 0,5% для инъекций
- 4) Смесь растворов для инъекций состава:

Раствор Аскорбиновой кислоты 5% для инъекций - 1 мл

Раствор Унитиола 5% для инъекций - 1 мл

Раствор Новокаина 0,5% для инъекций - 1 мл.

Определение количественного содержания аскорбиновой кислоты в смеси фармакопейным методом невозможно из-за участия других компонентов смеси в химических процессах. Поэтому мы использовали поляриметрический метод для определения аскорбиновой кислоты как соединения с двумя асимметрическими атомами углерода в растворе для инъекций и смеси растворов для инъекций [4].



Поскольку для количественного анализа содержания новокаина в смеси фармакопейные методы применить не возможно из-за участия аскорбиновой кислоты и унитиола в химических процессах, проходящих при определении новокаина, нами был использован метод лаурилсульфатометрии [15].

Количественный анализ унитиола в смеси фармакопейным методом выполнить невозможно из-за участия других компонентов смеси в химических процессах. Поэтому содержание аскорбиновой кислоты и унитиола проводили фармакопейным йодометрическим методом, позволяющим совместно определять эти вещества на основе их восстановительных свойств.

Данные йодометрического и поляриметрического определения мы применили к установлению количественного содержания унитиола в 1 мл смеси по разности.

Учитывая литературные данные по физиологическим значениям pH синовиальной жидкости коленного сустава и его изменениям после травмы и после операции, нами был определён водородный показатель смеси растворов для инъекций и её компонентов. Кроме того, нами был определён pH растворов гидрокарбоната натрия различных (гипо-, изо- и гипертонических) концентраций на ионометре универсальном ЭВ-74.

## **2.2. Изучение *in vivo* действия смеси растворов для инъекций и её компонентов на ткани коленного сустава крыс**

Во второй части экспериментальных исследований *in vivo* изучалась местная реакция мягких тканей коленного сустава на внутрисуставное введение отдельных компонентов и смеси растворов для инъекций. Эксперименты проводились на 149 белых крысах линии Wistar весом  $150,0 \pm 3,8$  г, возраст которых составлял два месяца. Животные были выращены в стандартных условиях вивария медицинского факультета Чувашского госуниверситета с температурой окружающего воздуха  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ , с синхронизированной сменой светового периода. Комбинированный корм и воду животные получали *ad libitum*.

Все эксперименты выполнены в соответствии с правилами бережного обращения с лабораторными животными (Приказ № 755 Министерства здравоохранения СССР от 12.08.77г. № 755; ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики»).

Эксперименты проводились с целью изучения местной реакции тканей на внутрисуставное введение препаратов (первая группа, включающая 54 крысы) и с целью оценки эффективности предлагаемой методики лечения (вторая группа, включающая 95 крыс).

### **2.2.1. Изучение влияния изотонического раствора гидрокарбоната натрия, компонентов и смеси лекарственных препаратов на синовиальную оболочку здорового сустава животного**

В эксперименте 54 крысам первой группы, которые были разделены в случайном порядке на шесть подгрупп по девять животных в каждой, под эфирным наркозом с соблюдением правил асептики инсулиновым шприцем в коленный сустав вводили по 0,3 мл изотонического (1,4%) раствора гидрокарбоната натрия, растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола, 0,5% новокаина и смеси растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты – 0,1 мл, 5% унитиола – 0,1 мл и 0,5% новокаина – 0,1 мл. Контролем служили крысы с интактными коленными суставами без интраартикулярного введения медикаментов.

У животных определяли окружность коленного сустава до введения препарата и далее на 1-е, 3-и и 5-е сутки после инъекции. В эти же сроки животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом декапитацией.

### **2.2.2. Изучение влияния изотонического раствора гидрокарбоната натрия, компонентов и смеси лекарственных препаратов на синовиальную оболочку коленного сустава в условиях острого воспаления**

У 95 крыс второй группы вызывали острый артрит коленного сустава, вводя субплантарно в подошву задней правой лапки 0,1 мл 3% водного раствора формалина по методике Н.А. Юсиповой и соавт., 1980 [107] (рис. 2).

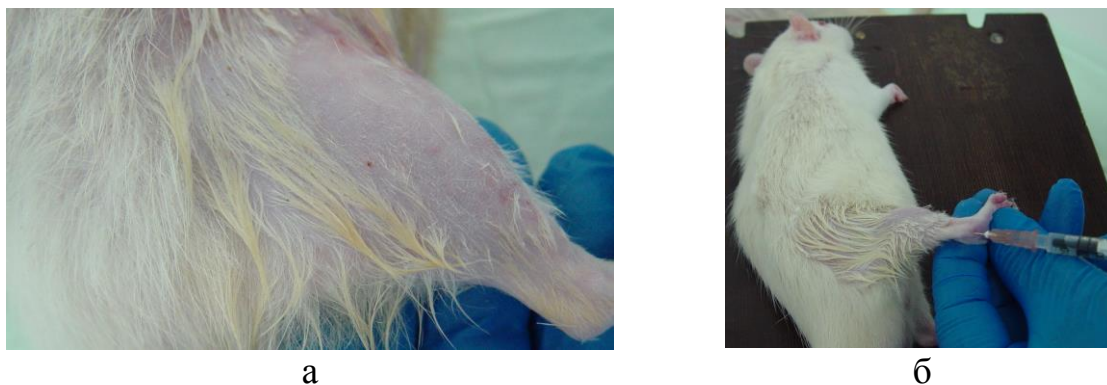


Рисунок 2 – Интактный коленный сустав (а), субплантарное введение 3% раствора формалина (б)

Через день после субплантарного введения формалина клинически оценивали выраженность острого модельного воспаления. Для гистологической верификации были изучены микропрепараты пяти животных, выведенных в эти сроки из эксперимента. Оставшиеся 90 крыс были разбиты на три подгруппы.

В первую подгруппу вошли 30 животных с достоверно возникшим острым модельным артритом, которым под эфирным наркозом инсулиновым шприцем с соблюдением правил асептики в полость правого коленного сустава вводили 0,1мл изотонического раствора гидрокарбоната натрия и 0,2 мл смеси растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола и 0,5% новокаина, взятых в соотношении 1:1:1.

Во второй подгруппе при аналогичных условиях, как и в первой, 30 животным с модельным артритом внутрисуставно вводили 0,3 мл 0,5% раствора новокаина.

Третью подгруппу составили 30 крыс с модельным артритом, которым терапия развившегося воспаления не проводилась.

У 90 крыс определяли окружность коленного сустава, как показателя местного воспалительного процесса, через 6 часов, на 1-е, 2-е, 3-и, 4-е и 6-е сутки после инъекции в коленный сустав лекарственного препарата. В эти же сроки выводили животных из эксперимента под эфирным наркозом декапитацией.

Из макропрепаратов коленного сустава готовили гистологические препараты, которые окрашивали гематоксилином-эозином. Для микроскопии использовали бинокулярный микроскоп ЛОМО МИКМЕД-2 с увеличением  $\times 100$  и  $\times 400$ , проводили оценку состояния синовиальной оболочки сустава и рассчитывали клеточный индекс по отношению количества клеток-резидентов (синовиоцитов, макрофагов, гистиоцитов) к клеткам-нерезидентам (лейкоциты). О преобладании воспалительных изменений судили по значениям клеточного индекса менее 1 [39].

### **2.3. Общая характеристика клинического материала**

Первоначально был проведен ретроспективный анализ лечения 533 больных, перенесших артроскопическое вмешательство на коленном суставе за 7 лет в двух травматологических отделениях.

Нами были проанализированы результаты лечения после артроскопии коленного сустава у 79 мужчин в возрасте от 18 до 60 лет.

Все пациенты поступили в клинику для оперативного лечения по поводу застарелого повреждения мениска коленного сустава (М 23.2).

Диагноз повреждения мениска устанавливали на основании клинических и инструментальных данных. Клинически проводилась комплексная оценка симптомов повреждения менисков: Байкова (симптом «разгибания»), «блокады» сустава, Ланда (симптом «ладони»), Перельмана (симптом «лестницы») и других. При повреждении наружного мениска учитывали наличие genu valgum, чтобы после операции исключить дополнительную травматизацию, связанную с особенностями биомеханики, и развитием избыточной воспалительной реакции.

У всех больных выполнялось рентгенологическое исследование коленного сустава в прямой и боковой проекциях на рентгенографическом аппарате СД-РА «ТМО» (ТМО НИИЭМ). Повреждения менисков выявлялись при ультразвуковом исследовании (УЗИ) на аппарате Aloka SSD – 3500 у 62 больных (78,5%) и с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) на аппарате Siemens Magnetom Essenza 1,5 Тл у 55 больных (69,6%).

Оперативная резекция поврежденного мениска проводилась с использованием артроскопической техники по общепринятой методике.

Наличие выпота в полости коленного сустава после операции выявляли клинически и инструментально. Клинически определяли сглаженность контуров за счёт увеличения сустава в объёме, подковообразное увеличение верхнего заворота, положительный симптом зыбления («флюктуации») и/или положительный симптом «баллотирования надколенника».

Наличие свободной жидкости в избыточном количестве в оперированном коленном суставе подтверждалось с помощью инструментальных исследований. МРТ коленного сустава выполнялось у 24 больных (по 12 в каждой группе) на аппарате Siemens Magnetom Essenza 1,5 Тл на 3-и и 7-е сутки после оперативного вмешательства.

Показаниями для выполнения пункций оперированного коленного сустава были: наличие положительных симптомов флюктуации и/или «баллотирования надколенника»; увеличение отёка мягких тканей сустава более чем на  $2,0 \cdot 10^{-2}$  м; наличие избыточного количества свободной жидкости в полости и заворотах оперированного сустава, подтверждённого инструментальными исследованиями.

При наличии показаний пункции выполнялись на следующий день после операции, затем через день по общепринятой методике. При отсутствии показаний пункции суставов у больных нами не выполнялись по этическим соображениям.

Методом случайной выборки все пациенты были распределены на две группы. В основную группу вошли 38 пациентов, которым была выполнена артроскопическая резекция мениска коленного сустава. Для лечения послеоперационного гемосиновиита больным этой группы применялась терапия по авторской методике (патенты РФ №2457833 и №2460545). Методика предусматривала эвакуацию выпота, промывание до чистых вод полости оперированного сустава охлаждённым до температуры  $+5^{\circ}\text{C}$  изотоническим (1,4%) раствором гидрокарбоната натрия с последующим

внутрисуставным введением смеси растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты—1,0 мл, 5% унитиола—1,0 мл и 0,5% новокаина—1,0 мл.

У 41 больного контрольной группы после артроскопической резекции мениска коленного сустава проводилось лечение, которое заключалось в пункции сустава, полном удалении гемосиновиальной жидкости из его полости и внутрисуставное введение 3,0 мл 0,5% раствора новокаина.

Эффективность проводимого лечения оценивали по выраженности отёка сустава и болевого синдрома накануне операции, на 1-й, 3-й, 5-й, 7-й, 9-й и 11-й день после вмешательства. В эти же сроки осуществлялся и мониторинг нежелательных явлений. Учитывали количество пункций, объём пункциата и сроки пребывания в стационаре.

Выраженность болевого синдрома оценивалась самим пациентом по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли (в баллах). Шкала (рис. 3) представляет собой отрезок прямой длиной 10 см, начало которого соответствует наименьшему значению, а конец – наибольшей выраженности болевого синдрома. Пациент самостоятельно отмечал на шкале точку, которая по его представлениям, соответствовала интенсивности болевого синдрома на данный момент.

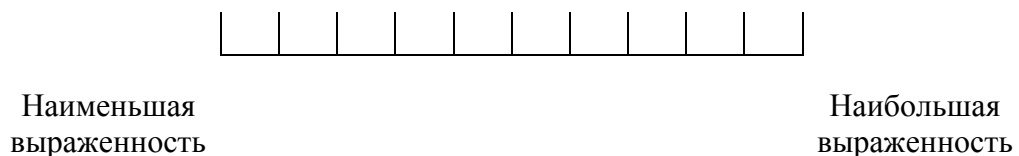


Рисунок 3 – Визуально-аналоговая шкала боли

Сопоставление расстояний от начала прямой до соответствующих отметок позволяла оценить динамику восприятия пациентом своих болевых ощущений.

О степени выраженности отёка судили по разнице окружностей (в  $\cdot 10^{-2}$  м) на уровне основания надколенника оперированного и здорового сустава.

По окончании стационарного лечения проводилось анкетирование пациентов, которым предлагалось оценить результат проведенной терапии (хороший, удовлетворительный, неудовлетворительный).

#### **2.4. Лабораторные исследования гемосиновиальной жидкости**

В послеоперационном периоде у всех пациентов проводилось исследование гемосиновиальной жидкости. Определяли рН на ионметре универсальном ЭВ-74; относительную плотность при помощи пикнометра на 5 мл и лабораторных весов ВЛ-120 (г/см<sup>3</sup>). На спектрофотометре СФ-56 определяли уровень гидроперекисей липидов по методу Л.А. Романовой с соавт. (1977) [76] при 480 нм (у.е.), а концентрацию общих SH-групп определяли по методу В.Ф. Фоломеева (1981) [93] при 500 нм (мкмоль/л).

Цитологические исследования пунктата коленного сустава выполнены у всех пациентов. Подсчёт количества клеточных элементов гемосиновиальной жидкости, полученной во время пункции, проводили в камере Горяева [29, 35]. Цитоз выражали в кл/мкл. Из гемосиновиальной жидкости готовили мазки, которые окрашивали по Романовскому–Гимзе. Подсчёт синовиоцитов производили с использованием бинокулярного микроскопа ЛОМО МИКМЕД-2 с увеличением x1000 (масляная иммерсия). Определяли парциальный состав в 100-200 клетках [29, 35, 70, 131].

#### **2.5. Методы статистической обработки**

Статистическая обработка результатов клинических и лабораторных исследований проводилась с применением стандартного пакета статистических программ Statistica 6.0 и MS Excel 2007 в среде Windows XP. Количественные данные представляли в виде средней арифметической величины (M) ± стандартное отклонение (SD). Для суждения о значимости различий между показателями в пределах одной группы использовали критерий Вилкоксона, а между значениями показателей основной и контрольной групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Изменения считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Определение состава и химической совместимости компонентов смеси лекарственных препаратов *in vitro*

Выполненное оперативное вмешательство на коленном суставе вызывает в организме формирование защитно-приспособительной компенсаторной реакции, которая проявляется развитием целой цепи взаимосвязанных биохимических, иммунных и гуморальных реакций в виде реактивного воспаления.

Основную роль в разворачивающейся картине воспаления на себя берут липидные медиаторы, образующиеся в месте повреждения из фосфолипидов повреждённых клеточных мембран: простагландины, простациклины, тромбоксаны, лейкотриены, перекиси жирных кислот, фактор активации тромбоцитов, резольвины, протектины и марезины [49, 53, 127]. Они повышают сосудистую проницаемость, вызывают боль в очаге воспаления, изменяют агрегацию тромбоцитов. Особое значение в развитии полноценной и адекватной воспалительной реакции принадлежит цитокинам, которые являются регуляторами воспаления, факторами смены фаз воспалительного процесса [81].

При воспалительных реакциях имеет место усиленная генерация активных форм кислорода фагоцитирующими клетками крови и тканей [50, 51, 148, 178]. Активация свободно-радикального окисления и накопление гидроперекисей влияют на проницаемость мембран [3, 83, 192, 243]. Повышение синовиогематической проницаемости приводит к нарушению обменных процессов в тканях, скоплению выпота в полости оперированного сустава, увеличению внутрисуставного давления, усилению боли [18, 128, 168, 213].

На тканевое повреждение организм отвечает повышением интенсивности процессов окисления в клетках и развитием оксидативного стресса на фоне усиления перекисного окисления липидов, продукты



которого участвуют в формировании деструктивных изменений всех компонентов сустава.

Эти изменения связаны с тем, что внеклеточный матрикс суставного хряща обеднён ферментами антиоксидантной защиты; этих ферментов в соединительной ткани в несколько раз меньше, чем в других клетках организма. Поэтому при прочих равных условиях клетки соединительной ткани менее устойчивы к кислородной нагрузке, чем другие клетки организма. Если такой активности ферментов антиокислительной защиты вполне достаточно для нормального транспорта кислорода и кровообращения, то при морфофункциональных перестройках ткани слабая защищённость клеток от кислородной нагрузки может стать одной из причин развития неконтролируемого свободно-радикального окисления. При травме сустава, в первую очередь, происходят нарушения микроциркуляции, гипоксические расстройства, создающие предпосылки для активации свободно-радикальных процессов, вызывающих окислительную деструкцию компонентов внеклеточного матрикса и повреждение соединительной ткани.

Таким образом, после оперативных вмешательств на коленном суставе формируется целый комплекс патологических нарушений, требующий своей коррекции.

В упрощённом варианте процесс развития патологических нарушений в оперированном суставе можно представить в виде схемы (рис. 4).

Несмотря на упрощённый вид данной схемы, она позволила нам определить патологические процессы – «мишени» для последующего целенаправленного воздействия: расстройства микроциркуляции, активация перекисного окисления липидов, истощение антиоксидантной системы, наличие болевого синдрома.

Выбор отдельных компонентов лекарственной смеси осуществлялся нами с учётом возможности их мультифокального воздействия на определенные нами «процессы-мишени».



Рисунок 4 – Схема патологических изменений в оперированном суставе

Одним из составляющих компонентов смеси стал 5% раствор аскорбиновой кислоты, основного неферментативного водорастворимого антиоксиданта [22, 218, 232]. Аскорбиновая кислота содержит в своем строении ендиольную группу, которая придает ей кислотные и восстановительные свойства. Аскорбиновая кислота выступает в качестве донора и акцептора протона водорода, регулирует его транспорт во многих биохимических реакциях, обладает выраженными антиоксидантными свойствами, ингибирует перекисное окисление липидов, обрывает стадию иницирования путём обезвреживания супероксиданионрадикала, гидроксильного радикала [16, 79, 109, 246]. Она участвует в регулировании окислительно-восстановительных процессов; поддерживает коллоидное состояние межклеточного вещества и нормальную проницаемость

капилляров, угнетая гиалуронидазу; способствует фагоцитозу; тормозит высвобождение и ускоряет деградацию гистамина; угнетает образование простагландинов и других медиаторов воспаления. Кроме того, рН 5% раствора аскорбиновой кислоты для инъекций позволяет проводить коррекцию кислотно-основного состояния синовиальной среды.

Ещё более сильным восстановителем, чем аскорбиновая кислота является унитиол, содержащий две сульфгидрильные группы, которые придают ему восстановительные и хелатообразующие свойства [67, 122, 144, 245]. Препарат имеет высокую реакционную способность, ингибирует неферментативное и ферментативное перекисное окисление липидов, обладает антиоксидантными свойствами, что позволяет его рассматривать как универсальный препарат для коррекции избытка свободнорадикальных реакций [32, 56, 234, 239]. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что раньше унитиол применялся в качестве стабилизатора инъекционных растворов аскорбиновой кислоты [21]. Об успешном внутрисуставном применении в клинике у больных с закрытыми повреждениями коленного сустава смеси унитиола с новокаином сообщали ещё в 1985 году Е.Ю. Масленников и соавт. [62]. По мнению авторов, унитиол нормализует проницаемость капилляров, ингибирует активацию компонентов калликреин-кининовой системы, которым отводится важная роль в индуцировании таких признаков воспаления, как боль и отёк.

В качестве анестетика был выбран новокаин, который обладает умеренной местно-анестезирующей и сосудорасширяющей активностью, подавляя проведение болевых импульсов по нервным волокнам и устраняя спазм гладкой мускулатуры [24, 141, 229, 238].

Отобранные нами препараты оказывают выраженное терапевтическое действие, имеют большой стаж применения в клинике, минимальные побочные эффекты и относительно низкую стоимость.

Мы предполагали, что при внутрисуставном введении смеси этих препаратов будет достигаться высокая биодоступность к очагу воспаления.

Однако отсутствие данных о возможных реакциях при смешивании растворов 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола и 0,5% новокаина обусловило необходимость изучения их химической совместимости.

Значения водородного показателя смеси растворов для инъекций (соотношение 1:1:1) и её компонентов представлены в таблице 2.

Таблица 2 – рН лекарственных препаратов (М)

Исследуемые препараты	Значения рН	рН <sub>min</sub> – рН <sub>max</sub>
5% раствор аскорбиновой кислоты	6,8	5,7 – 7,0 <sup>1</sup>
5% раствор унитиола	4,2	3,1 – 4,5 <sup>2</sup>
0,5% раствор новокаина	4,1	3,8 – 4,5 <sup>3</sup>
5% раствор аскорбиновой кислоты 5% раствор унитиола 0,5% раствор новокаина	6,3	5,3 – 6,6

Примечание. Даны средние значения пяти определений. <sup>1</sup> – ФС 42-3516-98 Раствор кислоты аскорбиновой 5% или 10% для инъекций; <sup>2</sup> – ФС 42-3124-95 Раствор унитиола 0,5% для инъекций; <sup>3</sup> – ФС 42-3124-95 Раствор новокаина 0,25%, 0,5%, 1% или 2% для инъекций.

Установлено, что значения водородного показателя унитиола и новокаина находились в диапазоне кислых значений (таблица 2).

Наиболее близкий к нейтральному рН имеет раствор для инъекций 5% аскорбиновой кислоты и смеси растворов для инъекций, что подтверждает целесообразность её использования для коррекции кислотно-основного состояния синовиальной среды оперированного сустава.

Используя йодометрию (аскорбиновая кислота+унитиол), поляриметрию (аскорбиновая кислота), лаурилсульфатометрию (новокаин) определяли содержание лекарственных веществ в каждом из отдельных растворов и в смеси растворов для инъекций (таблица 3).

Количественное содержание унитиола рассчитывали по разности. При этом предполагали, что в смеси растворов содержание отдельных компонентов не должно меняться, а их соотношение должно соответствовать – 1:1:1, чтобы объём вводимой смеси в полость сустава был минимальным.

Таблица 3 – Результаты количественного определения аскорбиновой кислоты, унитиола и новокаина (г) в растворах для инъекций и в смеси растворов (М)

Компоненты		5% р-р аскорбиновой кислоты 1 мл	5% р-р унитиола 1 мл	0,5% р-р новокаина 1 мл	Смесь р-ров для инъекций 3 мл
Аскорбиновая кислота	определено, г	0,0513	–	–	0,0513
	Г <sub>min</sub> *- Г <sub>max</sub> **	0,0475- 0,0525	–	–	0,0475- 0,0525
Унитиол	определено, г	–	0,049	–	0,049
	Г <sub>min</sub> - Г <sub>max</sub>	–	0,045- 0,055	–	0,045- 0,055
Аскорбиновая кислота +Унитиол	определено, г	–	–	–	0,1001
Новокаин	определено, г	–	–	0,00507	0,00507
	Г <sub>min</sub> - Г <sub>max</sub>	–	–	0,00485- 0,00515	0,00485- 0,00515

Примечание. Даны средние значения пяти определений. Г<sub>min</sub>\* – минимальное количественное содержание вещества (г) в 1мл; Г<sub>max</sub>\*\* – максимальное количественное содержание вещества (г) в 1мл.

Было установлено, что качество изучаемых объектов соответствует требованиям фармакопейных статей на данные лекарственные препараты. Испытуемые образцы содержали 0,0515 г аскорбиновой кислоты, 0,049 г унитиола и 0,00507 г новокаина. Количественное содержание этих компонентов в смеси растворов не менялось и соответствовало выбранному соотношению 1:1:1 (таблица 3).

Раствор при смешивании компонентов оставался прозрачным, осадка, как и признаков газообразования, не было, что также подтверждало отсутствие химического взаимодействия между аскорбиновой кислотой, унитиолом и новокаином и свидетельствовало об их совместимости.

Предлагаемый способ лечения после операции на коленном суставе предусматривает перед введением смеси растворов для инъекций промывание полости оперированного сустава раствором гидрокарбоната натрия. Теоретическим обоснованием необходимости такой процедуры

послужили данные об изменении кислотно-щелочного состояния синовиальной жидкости оперированного сустава в кислую сторону [38].

Известно, что гидрокарбонат натрия является основным компонентом бикарбонатного буфера, а соотношение угольной кислоты к её кислой соли является одной из физиологических констант организма. Это соединение входит в состав препаратов, применяемых для коррекции кислотно-щелочного и ионного равновесия в организме, консервирующих растворов для трансплантатов (органов и тканей), крови и её компонентов [71, 72, 145, 182, 200, 244].

Мы предположили, что для коррекции кислотно-основного состояния внутрисуставной среды оперированного сустава целесообразно использовать раствор гидрокарбоната натрия. При этом принимали во внимание тот факт, что введение гипотонических растворов вызывает цитолиз, а введение гипертонических растворов – плазмолиз [75], поэтому необходимый нам раствор должен отвечать требованиям изотоничности, чтобы не вызывать дополнительной ятрогенной альтерации тканей сустава. Изготавливаемые в России растворы гидрокарбоната натрия 3%, 4%, 5% и 7% для инфузий являются гипертоническими. Для приготовления изотонического раствора гидрокарбоната натрия (1,4%) необходимо 7,0 мл 4% раствора гидрокарбоната натрия для инфузий разбавить 13,0 мл воды для инъекций.

Результаты определения pH растворов гидрокарбоната натрия различных концентраций представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Значения pH растворов гидрокарбоната натрия различных концентраций

Исследуемые растворы	Значения pH*
1% раствор гидрокарбоната натрия (гипотонический)	8,03±0,03
1,4% раствор гидрокарбоната натрия (изотонический)	8,04±0,03
3% раствор гидрокарбоната натрия (гипертонический)	8,07±0,04
4% раствор гидрокарбоната натрия (гипертонический)	8,09±0,04
5% раствор гидрокарбоната натрия (гипертонический)	8,10±0,04

Примечание. \*даны средние значения пяти определений (M±SD).

Установлено, что изменение концентрации раствора гидрокарбоната натрия существенно не изменяет рН этих растворов, поэтому наиболее физиологично использовать для промывания полости оперированного сустава изотонический раствор гидрокарбоната натрия.

### **3.2. Влияние компонентов и смеси лекарственных препаратов на синовиальную оболочку коленного сустава крыс *in vivo***

В эксперименте на 149 белых крысах линии Wistar было изучено действие изотонического раствора гидрокарбоната натрия, растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола и 0,5% новокаина на синовиальную оболочку интактного коленного сустава животного и в условиях модельного воспаления.

#### **3.2.1. Влияние изотонического раствора гидрокарбоната натрия, растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола, 0,5% новокаина и смеси растворов для инъекций на синовиальную оболочку здорового сустава животного**

В ходе эксперимента на 54 крысах установлено, что после внутрисуставного введения компонентов и смеси в интактный сустав клинических признаков артрита коленного сустава не возникало.

Средние значения окружностей коленных суставов, куда вводились лекарственные препараты, были сопоставимы со значениями интактных суставов, где средние значения составили  $46 \cdot 10^{-3}$  м, на всём протяжении наблюдения.

Микроскопическая картина синовиальной оболочки в подгруппах с интраартикулярным введением растворов 1,4% гидрокарбоната натрия, 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола, 0,5% новокаина и смеси была сходной и практически ничем не отличалась от гистологической картины нормального коленного сустава (рис. 5-10).

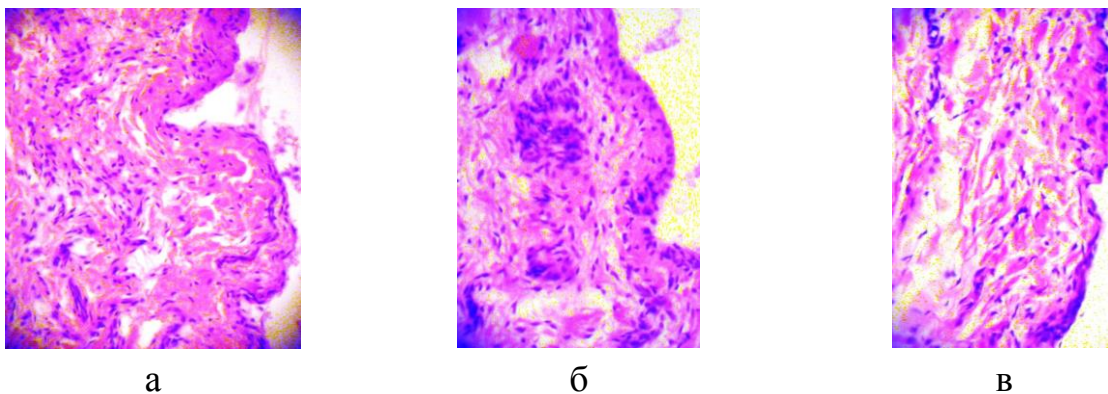


Рисунок 5 – Гистологическая картина синовиальной оболочки интактного коленного сустава на 1-е (а), 3-и (б) и 5-е (в) сутки. Окраска гематоксилин-эозином, ув. x100

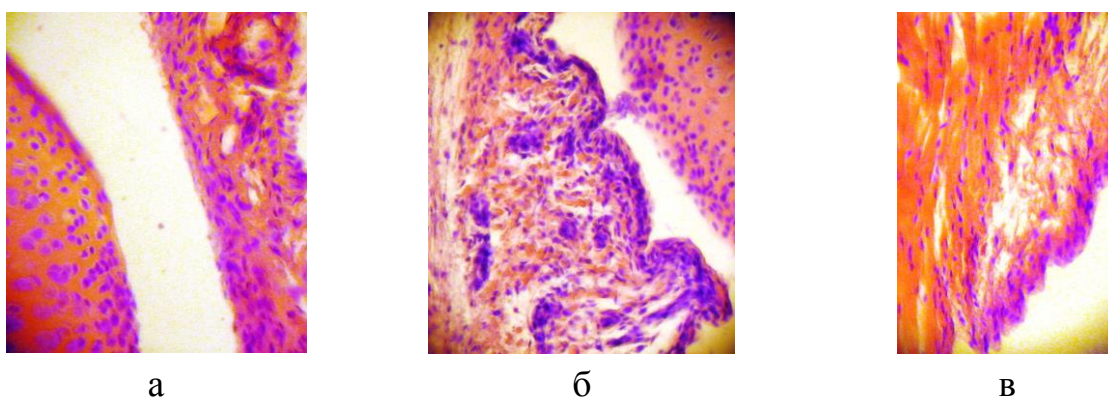


Рисунок 6 – Гистологическая картина синовиальной оболочки после внутрисуставного введения изотонического (1,4%) раствора гидрокарбоната натрия в 1-е (а), 3-и (б) и 5-е (в) сутки. Окраска гематоксилин-эозином, ув. x100

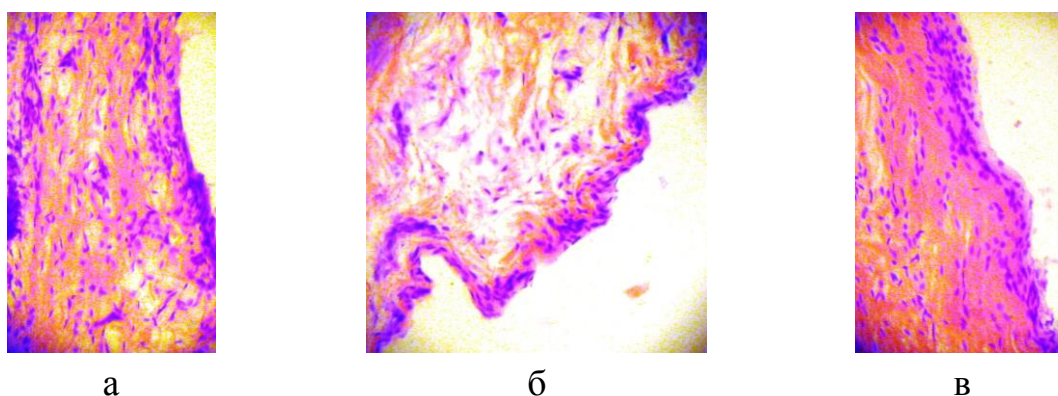
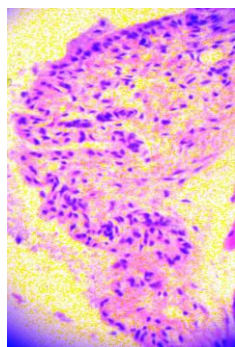
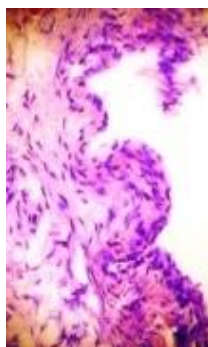


Рисунок 7 – Гистологическая картина синовиальной оболочки после внутрисуставного введения 5% раствора аскорбиновой кислоты для инъекций на 1-е (а), 3-и (б) и 5-е (в) сутки. Окраска гематоксилин-эозином, ув. x100

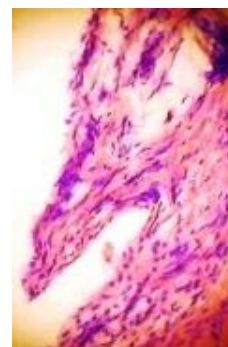




а

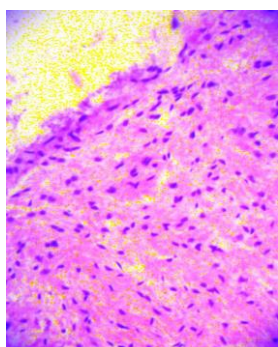


б

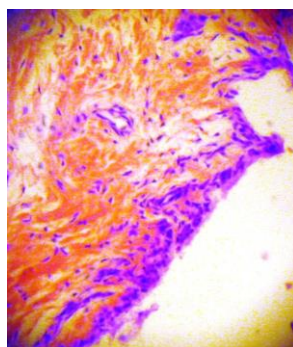


в

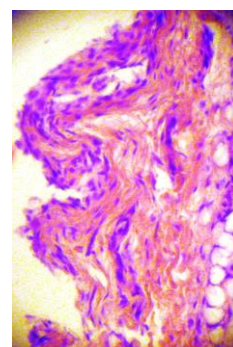
Рисунок 8 – Гистологическая картина синовиальной оболочки после внутрисуставного введения 5% раствора унитиола для инъекций на 1-е (а), 3-и (б) и 5-е (в) сутки. Окраска гематоксилин-эозином, ув. x100



а

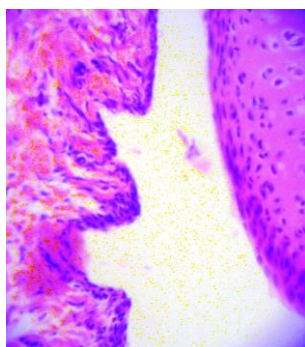


б

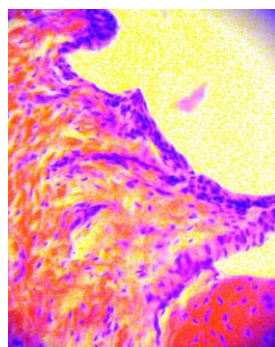


в

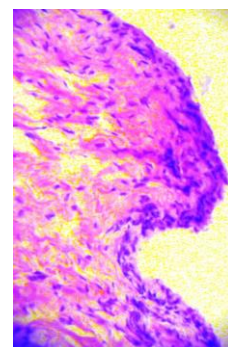
Рисунок 9 – Гистологическая картина синовиальной оболочки после внутрисуставного введения 0,5% раствора новокаина для инъекций на 1-е (а), 3-и (б) и 5-е (в) сутки. Окраска гематоксилин-эозином, ув. x100



а



б



в

Рисунок 10 – Гистологическая картина синовиальной оболочки после внутрисуставного введения растворов для инъекции 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола и 0,5% новокаина, взятых в соотношении 1:1:1, на 1-е (а), 3-и (б) и 5-е (в) сутки. Окраска гематоксилин-эозином, ув. x100

### 3.2.2. Влияние изотонического раствора гидрокарбоната натрия, растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола, 0,5% новокаина и смеси растворов для инъекций на синовиальную оболочку коленного сустава в условиях острого воспаления

Предварительные замеры окружностей правого и левого коленного сустава у 95 крыс не выявили достоверных отличий -  $46 \pm 1 \cdot 10^{-3}$  м ( $p > 0,05$ ), что послужило основанием рассматривать левый сустав в качестве интактного. После выхода из наркоза у всех крыс с развившимся в течение суток острым модельным артритом суставы были опухшими, пассивные движения были ограничены и болезненны (рис. 11).

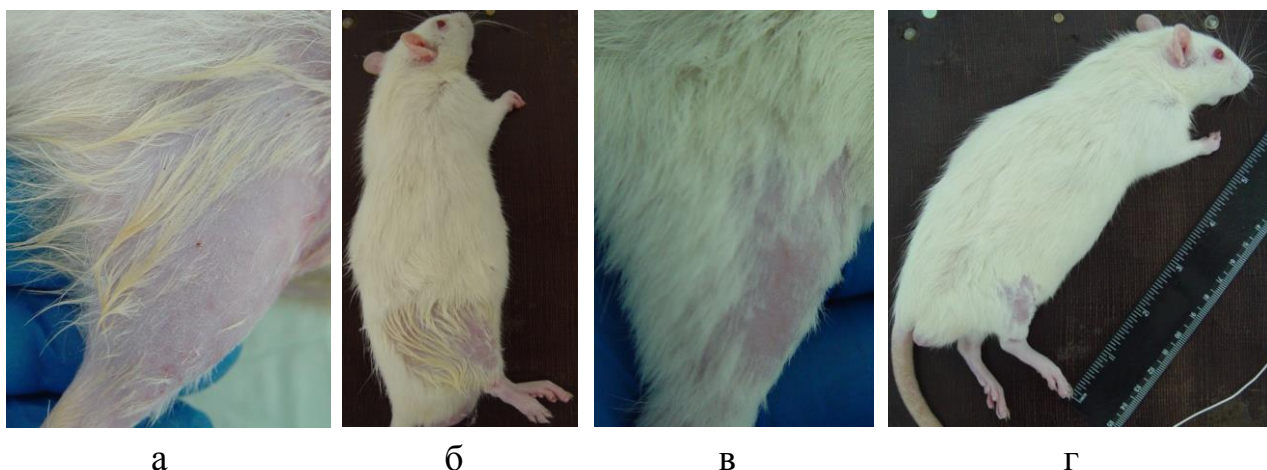


Рисунок 11 – Коленные суставы крысы до введения формалина (а, б) и через сутки после введения (в, г)

Через 24 часа (0 сутки) после субплантарного введения 3% раствора формалина наблюдалось достоверное нарастание отёка мягких тканей коленного сустава до  $57 \pm 2 \cdot 10^{-3}$  м ( $n=95$ ) по сравнению с симметричным суставом –  $46 \pm 1 \cdot 10^{-3}$  м ( $p_{M-U} < 0,001$ ), а клеточный индекс составил  $0,35 \pm 0,04 < 1$  ( $n=5$ ), что указывает на преобладание воспалительных изменений. При гистологическом исследовании выявлялась выраженная диффузная полиморфноклеточная инфильтрация синовиальной оболочки с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов.

К шестому дню у всех животных отмечалась общая тенденция к регрессу местного воспалительного процесса в коленном суставе, что подтверждалось

положительной динамикой изменения отёка и клеточного индекса поражённого сустава (таблица 5).

Таблица 5 – Изменения отёка мягких тканей ( $\cdot 10^{-3}$  м) и клеточного индекса поражённого сустава животных

Сроки наблюдения	Подгруппы животных		
	I	II	III
6 часов	$\frac{54 \pm 2}{0,39 \pm 0,03}$ (n=30) (n=5)	$\frac{55 \pm 2}{0,37 \pm 0,02}$ (n=30) (n=5)	$\frac{56 \pm 2}{0,36 \pm 0,03}$ (n=30) (n=5)
	$\underline{P_{M-U1-2}=0,047; P_{M-U1-3}=0,005; P_{M-U2-3}>0,05}$ $P_{M-U1-2}>0,05; P_{M-U1-3}>0,05; P_{M-U2-3}>0,05$		
1 сутки	$\frac{48 \pm 1}{0,53 \pm 0,05}$ (n=25) (n=5)	$\frac{52 \pm 1}{0,47 \pm 0,05}$ (n=25) (n=5)	$\frac{54 \pm 1}{0,40 \pm 0,04}$ (n=25) (n=5)
	$\underline{P_{M-U1-2}<0,001; P_{M-U1-3}<0,001; P_{M-U2-3}=0,008}$ $P_{M-U1-2}=0,043; P_{M-U1-3}=0,011; P_{M-U2-3}=0,041$		
2 сутки	$\frac{47 \pm 2}{0,65 \pm 0,04}$ (n=20) (n=5)	$\frac{51 \pm 2}{0,54 \pm 0,05}$ (n=20) (n=5)	$\frac{52 \pm 2}{0,45 \pm 0,05}$ (n=20) (n=5)
	$\underline{P_{M-U1-2}<0,001; P_{M-U1-3}<0,001; P_{M-U2-3}=0,037}$ $P_{M-U1-2}=0,029; P_{M-U1-3}<0,001; P_{M-U2-3}=0,035$		
3 сутки	$\frac{47 \pm 1}{0,74 \pm 0,05}$ (n=15) (n=5)	$\frac{50 \pm 1}{0,62 \pm 0,06}$ (n=15) (n=5)	$\frac{50 \pm 1}{0,54 \pm 0,07}$ (n=15) (n=5)
	$\underline{P_{M-U1-2}<0,001; P_{M-U1-3}<0,001; P_{M-U2-3}>0,05}$ $P_{M-U1-2}=0,023; P_{M-U1-3}<0,001; P_{M-U2-3}=0,038$		
4 сутки	$\frac{47 \pm 1}{0,81 \pm 0,06}$ (n=10) (n=5)	$\frac{49 \pm 1}{0,71 \pm 0,06}$ (n=10) (n=5)	$\frac{50 \pm 1}{0,63 \pm 0,07}$ (n=10) (n=5)
	$\underline{P_{M-U1-2}=0,007; P_{M-U1-3}<0,001; P_{M-U2-3}=0,041}$ $P_{M-U1-2}=0,032; P_{M-U1-3}=0,003; P_{M-U2-3}=0,038$		
6 сутки	$\frac{47 \pm 1}{0,88 \pm 0,04}$ (n=5) (n=5)	$\frac{47 \pm 1}{0,85 \pm 0,05}$ (n=5) (n=5)	$\frac{48 \pm 1}{0,82 \pm 0,05}$ (n=5) (n=5)
	$\underline{P_{M-U1-2}>0,05; P_{M-U1-3}>0,05; P_{M-U2-3}>0,05}$ $P_{M-U1-2}>0,05; P_{M-U1-3}=0,043; P_{M-U2-3}>0,05$		

Примечание. В числителе указаны значения отёка мягких тканей, а в знаменателе – значения клеточного индекса; n – число животных.

Однако значения отёка мягких тканей превышали величины окружности контрлатерального сустава и этого же сустава до введения формалина во всех подгруппах. Достоверных различий в степени выраженности отёка суставов



крыс I и II подгрупп к моменту окончания эксперимента не наблюдалось, а в сравнении с III подгруппой были меньше ( $p_{M-U} > 0,05$ ). Значения клеточного индекса достоверно нарастали во всех подгруппах ( $p_W < 0,001$ ), что указывало на уменьшение выраженности воспаления, но, тем не менее, даже на шестой день были меньше 1, что свидетельствовало о наличии воспалительных изменений.

В III подгруппе микроскопически картина синовиальной оболочки коленного сустава характеризовалась отёком и инфильтрацией нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками, а также полнокровием сосудов (рис. 12), что можно расценивать как воспалительные изменения. В целом в течение шести дней гистологическая картина менялась незначительно, отмечалось некоторое уменьшение отёка и клеточной инфильтрации синови.

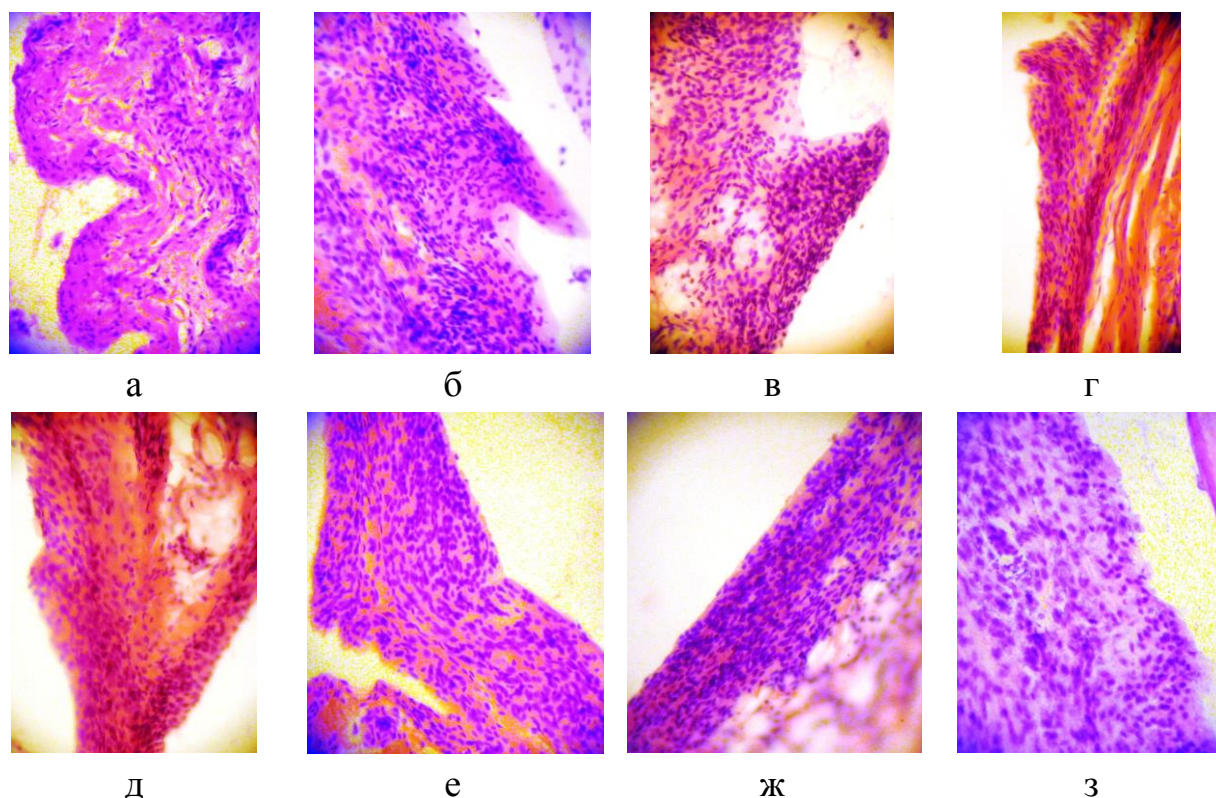


Рисунок 12 – Гистологическая картина синовиальной оболочки коленного сустава крысы до (а), через сутки после субплантарной инъекции формалина (б) и на сроке 6 часов (в), 1-е (г), 2-е (д), 3-и (е), 4-е (ж) и 6-е (з) сутки. Окраска гематоксилин-эозином, ув. x100

У животных II подгруппы после внутрисуставного введения 0,5% раствора новокаина в сравнении с III подгруппой отмечено достоверное снижение отёка с 1 по 3 день, а достоверное нарастание клеточного индекса наблюдалось с 1 по 4 день.

Во II подгруппе выявлялось уменьшение отёка и клеточной инфильтрации синовиальной оболочки коленного сустава в течение 6 дней наблюдения в сравнении с III подгруппой (рис. 13).

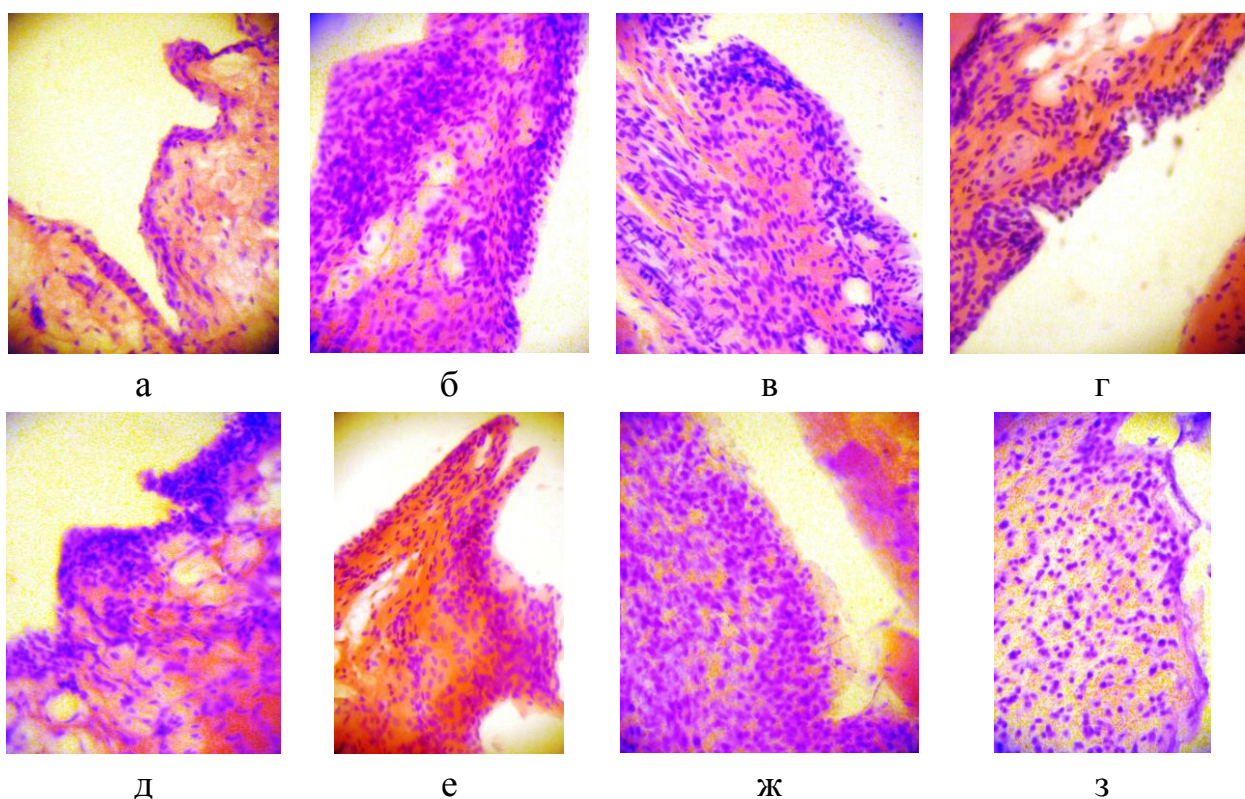


Рисунок 13 – Гистологическая картина синовиальной оболочки коленного сустава крысы до (а), через сутки после субплантарной инъекции формалина (б) и на сроке 6 часов (в), 1-е (г), 2-е (д), 3-и (е), 4-е (ж) и 6-е (з) сутки после внутрисуставного введения 0,3 мл 0,5% раствора новокаина для инъекций.

Окраска гематоксилин-эозином, ув. x100

В I подгруппе животных при сравнении со значениями II и III подгрупп достоверно более выраженное снижение отёка мягких тканей имело место с 6 часов по 4 день. В I подгруппе в сравнении с III подгруппой достоверный рост клеточного индекса отмечался с 1 по 6 день, а при сравнении со II подгруппой достоверное увеличение этого показателя выявлялось с 1 по 4 день. В I подгруппе совместное введение в полость коленного сустава изотонического раствора гидрокарбоната натрия и растворов для инъекций



5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола и 0,5% новокаина сопровождалось более существенным регрессом воспалительных изменений в сравнении как со II, так и с III подгруппой. Гистологически это проявлялось более выраженным уменьшением отёка и клеточной инфильтрацией синовиальной оболочки. Причём явная положительная динамика этих изменений прослеживалась на протяжении всех шести дней (рис. 14).

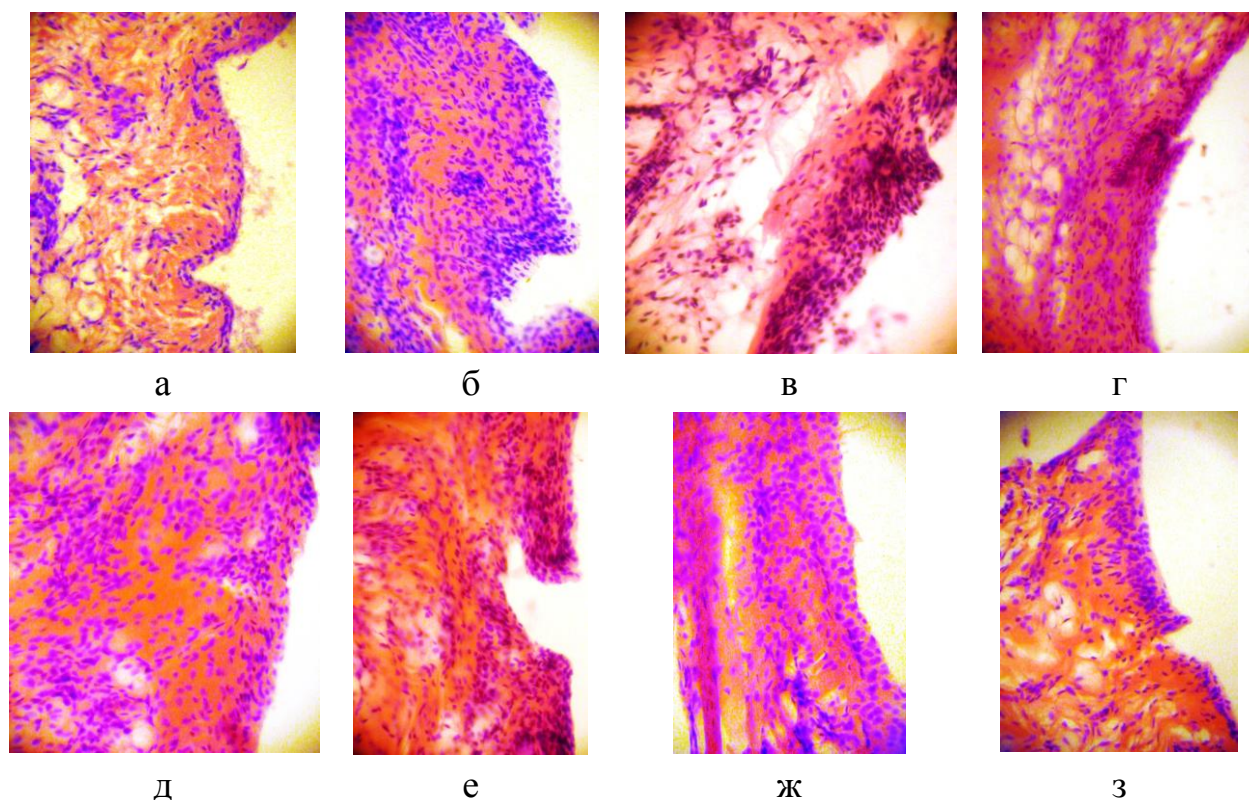


Рисунок 14 – Гистологическая картина синовиальной оболочки коленного сустава крысы до (а), через сутки после субплантарной инъекции формалина (б) и на сроке 6 часов (в), 1-е (г), 2-е (д), 3-и (е), 4-е (ж) и 6-е (з) сутки после совместного внутрисуставного введения 0,1 мл изотонического раствора гидрокарбоната натрия, 0,2 мл смеси растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола и 0,5% новокаина в соотношении 1:1:1. Окраска гематоксилин-эозином, ув. x100

Дистрофических и некротических изменений со стороны суставных хрящей и менисков во всех трёх подгруппах нами отмечено не было. В гистологических препаратах во всех трёх подгруппах животных даже на 6-й день воспалительные изменения в синовиальной оболочке сохранялись, однако, степень выраженности этих изменений была различной: наименьшая - в I подгруппе, наибольшая - в III и промежуточная во II подгруппе.

## ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 4.1. Результаты применения лечения гемосиновитов коленного сустава после артроскопической резекции менисков в клинике

Ретроспективный анализ лечения 533 больных, перенёсших артроскопическое вмешательство на коленном суставе, за 7 лет в двух травматологических отделениях показал, что частота пункций после операции составила 16% (рис. 15).

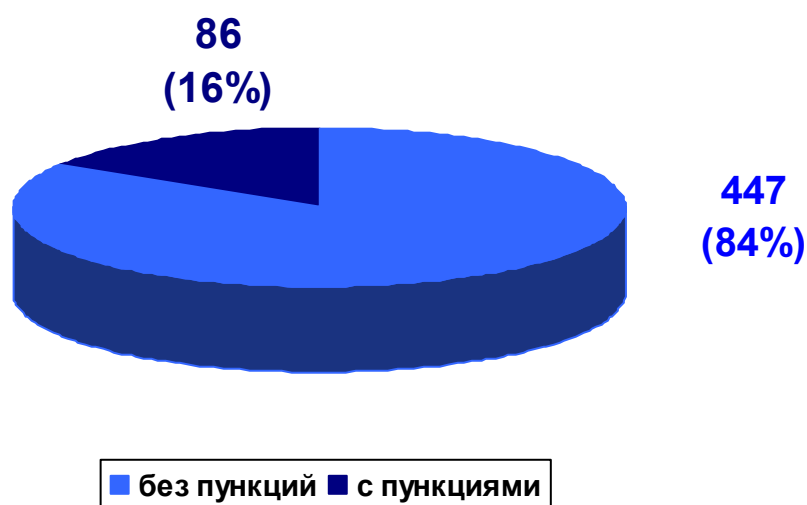


Рисунок 15 – Частота пункций коленного сустава среди мужчин, перенёсших артроскопическую резекцию мениска

Нами были проанализированы результаты лечения 79 мужчин в возрасте от 18 до 60 лет ( $M=35,1 \pm 10,4$  года) с гемосиновитом коленного сустава, развившимся после артроскопической резекции менисков.

Таблица 6 – Распределение больных по возрасту

Возраст (лет)	Число больных	
	абс.	отн.
18 - 20	5	6,3%
21 - 30	25	31,6%
31 - 40	26	32,9%
41 - 50	15	19,0%
51 - 60	8	10,2%
Всего	79	100,0%

Все пациенты относились к наиболее трудоспособной группе населения (таблица 6), что лишь подчеркивает социальную значимость поиска рациональных методов лечения этой категории больных.

При клиническом осмотре положительный симптом «разгибания» выявлялся у 72 больных (91,1%), положительный симптом «лестницы» – у 61 пациента (77,2%), положительный симптом «ладони» – у 29 (36,7%), положительный симптом «блокады» сустава – у 14 (17,7%).

При рентгенологических исследованиях коленных суставов у всех больных костно-суставной патологии не отмечалось (рис. 16).

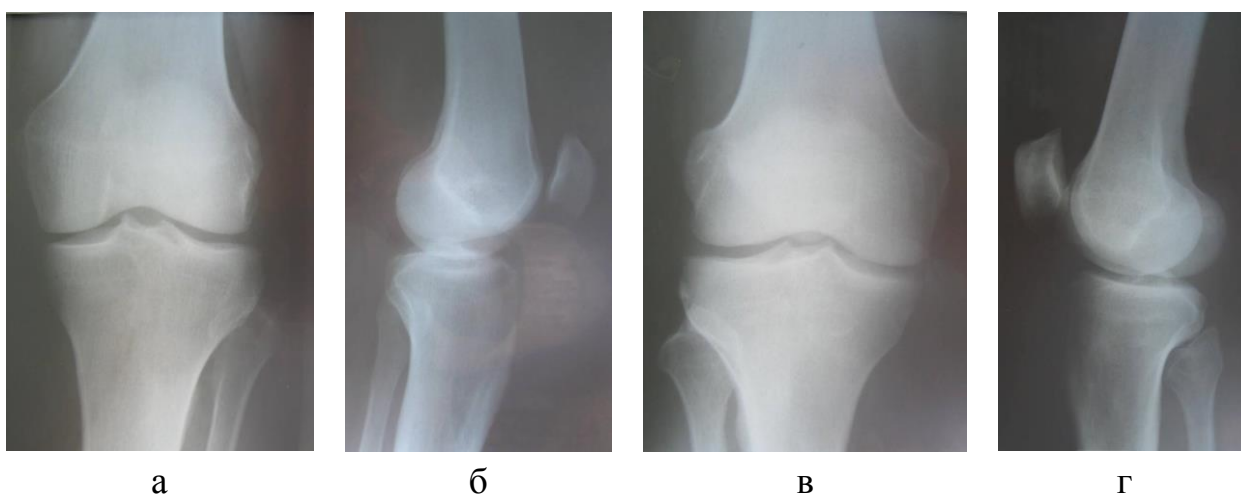


Рисунок 16 – Примеры рентгенограмм коленных суставов в прямой и боковой проекции у больных основной (а, б) и контрольной (в, г) группы до операции

Повреждения менисков подтверждались с помощью УЗИ (рис. 17) у 62 больных и МРТ (рис. 18) у 55 больных.

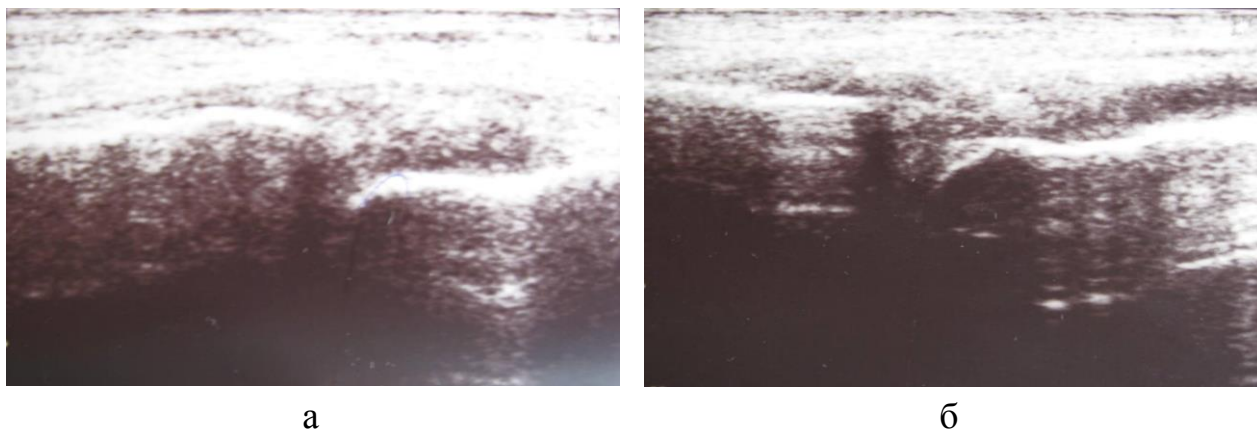


Рисунок 17 – Примеры УЗ-картины повреждения внутреннего (а) и наружного менисков (б)



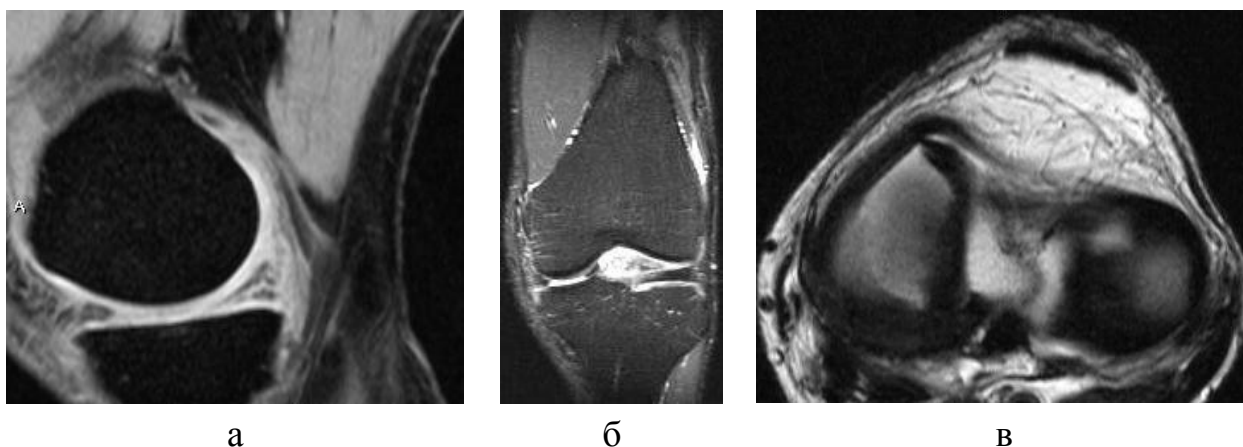


Рисунок 18 – Примеры МР-картины комплексного повреждения заднего рога внутреннего мениска (а), повреждения внутреннего мениска по типу «ручки лейки» (б, в)

В ходе артроскопии *ad oculus* выявлялись повреждения менисков (таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика внутрисуставных повреждений мягкотканых структур коленного сустава

Причины оперативного вмешательства	Количество больных	
	абс.	отн.
Изолированные повреждения менисков	54	68,4%
Сочетанные повреждения менисков	25	31,6%
Всего	79	100,0%

При этом в 31,6% случаев имело место сочетание нескольких видов повреждений мягкотканых структур коленного сустава (таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика сочетаний различных повреждений внутрисуставных структур коленного сустава

Повреждения	Количество больных	
	абс.	отн.
Внутренний и наружный мениски	1	4,0%
Внутренний мениск и частично передняя крестообразная связка	13	52,0%
Внутренний мениск, частично передняя крестообразная связка и гипертрофия медиопателлярной складки	1	4,0%
Внутренний мениск и гипертрофия медиопателлярной складки	2	8,0%
Наружный мениск и частично передняя крестообразная связка	8	32,0%
Всего	25	100,0%

Сочетание повреждения менисков с частичным повреждением передней крестообразной связки превалировало над другими и составило 22 случая (88,0%). Повреждение внутреннего мениска (68 случаев – 85,0%) встречалось чаще, чем повреждение наружного мениска (12 случаев – 15,0%).

Характеристика повреждений менисков представлена на таблице 9.

Таблица 9 – Характеристика повреждений менисков коленного сустава

Повреждения мениска					
по локализации	абс.	отн.	по характеру повреждения	абс.	отн.
тело	37	46,2%	лоскутное	41	51,2%
			по типу «ручки лейки»	20	25,0%
передний рог	25	31,3%	паракапсулярное	13	16,3%
			продольное	5	6,2%
задний рог	18	22,5%	поперечное	1	1,3%
Всего	80*	100,0%	Всего	80*	100,0%

Примечание. \* – у 1 больного имелось повреждение обоих менисков.

Ущемление повреждённых менисков в межмышечковом пространстве сустава являлись основной причиной неустраняемой консервативными способами его блокады, которая была выявлена у 14 (17,7%) пациентов при поступлении в стационар (таблица 10).

Таблица 10 – Основные причины блокады коленного сустава

Причина блокады сустава, выявленная в ходе операции	Количество больных	
	абс.	отн.
Ущемление повреждённого внутреннего мениска	11	78,6%
Ущемление повреждённого наружного мениска	3	21,4%
Всего	14	100,0%

При блокаде коленного сустава активное разгибание было ограничено и составляло  $155 \pm 12^\circ$ .

Артроскопическое вмешательство выполнялось под спинно-мозговой анестезией по обычной методике. Среднее время операции составило  $47,5 \pm 15,8$  минут.

У всех больных на следующий день после операции и в течение всего срока раннего послеоперационного периода (7-12 дней) до снятия швов с послеоперационных ран наблюдались признаки наличия выпота в коленном суставе. Пациенты предъявляли жалобы на боли в оперированном суставе распирающего характера; ограничение движений в нём. Клинически отмечалось увеличение верхнего заворота в виде «подковы». Контуры сустава, как правило, были сглажены, а окружность его увеличена при сравнении с контрлатеральным (рис. 19).



а

б

в

Рисунок 19 – Левый коленный сустав на третий день после артроскопии

Выявлялись положительные симптомы флюктуации и/или «баллотирования надколенника». При пальпации определялась гипертермия кожи, болезненность в области сустава при движениях.

Наличие клинико-инструментальных признаков являлось показанием для пункции оперированного сустава, которая выполнялась по общепринятой методике.

Макроскопически эвакуируемое содержимое представляло собой густую красного цвета гемосиновиальную или реже золотистого цвета синовиальную жидкость (рис. 20).

Присутствие в синовиальной жидкости в разных пропорциях крови послужило основанием для обозначения реакции сустава на оперативное

вмешательство термином «**послеоперационный гемосиновит**». Под этим термином мы понимали воспаление синовиальной оболочки, которое возникает в ответ на оперативное вмешательство и характеризуется скоплением в разных пропорциях крови и выпота в полости сустава.

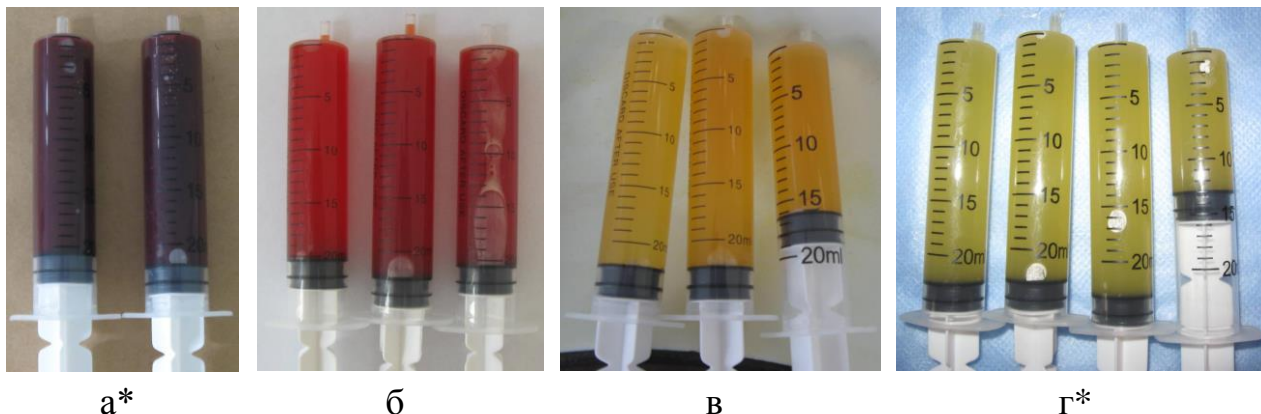


Рисунок 20 – Макроскопическая картина пунктатов коленного сустава. Гемосиновидальная жидкость: а\* – после ушиба, гемартроза; б, в – после артроскопической резекции мениска. Синовиальная жидкость: г\* – после вторичного синовита при гонартрозе, 2 ст.

Примечание. \* - не вошли в исследуемые группы по нозологическому критерию.

Промывание полости оперированного сустава охлаждённым до температуры  $+5^{\circ}\text{C}$  изотоническим раствором гидрокарбоната натрия у больных основной группы не вызывало появления боли, наоборот, пациенты отмечали анальгетический эффект от этой процедуры. При опросе все больные не могли указать температуру раствора («холодный» или «тёплый?»), но отмечали повышение давления в коленном суставе при введении раствора и уменьшение давления при удалении раствора.

В обеих группах пациентов накануне операции степень выраженности болевого синдрома, который оценивали с помощью ВАШ в баллах, практически была одинакова. После выполненного вмешательства болевой синдром усиливался более чем в два раза (таблица 11).

Достоверное уменьшение интенсивности боли в оперированном коленном суставе у пациентов обеих групп отмечалось с третьего дня после операции. Следует, однако, отметить, что более выраженное снижение

болевого синдрома отмечалось у пациентов, получавших лечение по авторской методике.

Таблица 11 – Динамика изменения болевого синдрома (баллы) в исследуемых группах больных

Группы больных	Сроки наблюдения						
	До операции	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	9 сутки	11 сутки
Основная	2,4±1,2 (n=38)	5,4±1,9 (n=38)	3,6±2,0 (n=38)	1,5±1,0 (n=34)	1,1±0,8 (n=8)	-	-
Контрольная	2,4±1,0 (n=41)	5,5±1,7 (n=41)	4,6±1,9 (n=41)	3,3±1,8 (n=41)	2,5±1,7 (n=40)	1,7±1,4 (n=21)	1,6±1,3 (n=7)
Достоверность различий, р <sub>M-U</sub>	0,725 (NS)	0,676 (NS)	0,008	<0,001	0,128 (NS)	-	-

Примечание: NS – различие не достоверно (p>0,05).

О степени выраженности отёка судили по разнице окружностей (в ·10<sup>-2</sup> м) оперированного и здорового сустава (таблица 12).

Таблица 12 – Динамика изменения отёка (·10<sup>-2</sup> м) в исследуемых группах больных

Группы больных	Сроки наблюдения						
	До операции	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	9 сутки	11 сутки
Основная	1,3±0,8 (n=38)	3,1±0,8 (n=38)	2,1±0,9 (n=38)	1,4±0,8 (n=34)	1,0±0,6 (n=8)	-	-
Контрольная	1,3±0,6 (n=41)	3,0±0,8 (n=41)	2,4±0,9 (n=41)	1,9±0,8 (n=41)	1,5±0,7 (n=40)	1,2±0,7 (n=21)	1,1±0,6 (n=7)
Достоверность различий, р <sub>M-U</sub>	0,271 (NS)	0,857 (NS)	0,036	<0,001	0,292 (NS)	-	-

Примечание: NS – различие не достоверно (p>0,05).

У всех пациентов в первый день после операции отмечалось достоверное нарастание отёка коленного сустава в 2,3-2,4 раза по сравнению с интактным, что служило одним из признаков развившегося воспаления (таблица 12). С третьего дня у пациентов обеих групп отёк коленного сустава достоверно уменьшался. После артроскопии в контрольной группе окружность сустава достигала дооперационных значений на 9-й день, а у пациентов основной

группы, лечившихся по авторской методике, исчезновение отёка происходило в более короткие сроки – уже на 5-й день.

Клинически у больных основной группы уже спустя три дня после вмешательства выпота в полости сустава не было, и максимальное количество пункций составило только две, в отличие от пяти – в контрольной группе (таблица 13). При этом в контрольной группе пункции выполнялись чаще (таблица 14).

Таблица 13 – Количество пункций оперированного коленного сустава

Группы больных	Количество пункций					
	1	2	3	4	5	Всего:
Основная	21	17	0	0	0	38
Контрольная	12	14	8	5	2	41

Таблица 14 – Динамика изменений количества пункций оперированного коленного сустава

Группы больных	Сроки наблюдения				
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	9 сутки
Основная	38 (100,0%)	17 (44,7%)	0	0	0
Контрольная	41 (100,0%)	29 (70,7%)	15 (36,6%)	7 (17,1%)	2 (4,9%)

Данные об объёме эвакуированной из оперированного сустава жидкости представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Объём (см<sup>3</sup>) жидкости, эвакуированной из оперированного коленного сустава

Сроки наблюдения	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий, P <sub>M-U</sub>
1 сутки	53,9±23,1 (n=38)	56,7±22,8 (n=41)	0,384 (NS)
3 сутки	34,1±21,3 (n=17)	47,4±20,3 (n=29)	0,044
5 сутки	0	42,7±12,8 (n=15)	-
7 сутки	0	37,3±17,2 (n=7)	-
9 сутки	0	35,0±7,1 (n=2)	-

Примечание: NS – различие не достоверно (p>0,05).

Если объём пунктата у больных в обеих группах в первые сутки не отличался, то число пациентов, нуждавшихся в повторной пункции сустава в основной группе после выполнения предлагаемого лечения, было достоверно меньше, чем в контрольной.

После артроскопии в основной группе и объём эвакуированной жидкости, и число пациентов, которым требовалась повторная манипуляция, были меньше, чем в контрольной (таблицы 14, 15).

В целом, у пациентов основной группы наблюдалось достоверное уменьшение объёма пунктата уже к третьему дню после операции. При этом число больных, нуждающихся в повторной пункции, к третьему дню уменьшилось в 2,2 раза и составило 44,7%.

В контрольной группе число больных, которым выполнялись повторные пункции, было значительно выше – к третьему дню – 70,7%. После артроскопии в течение всего срока наблюдения снижение объёма эвакуированной жидкости было не достоверным ( $p_w > 0,05$ ).

Сроки пребывания в стационаре у пациентов основной группы были достоверно меньше на 3,3 дня, чем у больных контрольной группы (таблица 16).

Таблица 16 – Средние сроки стационарного лечения

Средний койко-день		Достоверность различий, $P_{M-U}$
Основная группа	Контрольная группа	
7,7±1,2 (n=38)	11,0±1,9 (n=41)	<0,001

Каких-либо побочных явлений, как общего, так и местного характера, после внутрисуставного использования охлаждённого изотонического раствора гидрокарбоната натрия и совместного внутрисуставного введения растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола и 0,5% новокаина в период пребывания больного в стационаре мы не наблюдали.

#### 4.1.1. Результаты МРТ коленного сустава в раннем послеоперационном периоде

Наличие свободной жидкости в избыточном количестве в оперированном коленном суставе на 3-й и 7-й день после артроскопии подтверждалось с помощью МРТ-исследования (рис. 21 - 23).

У больных в обеих группах на 3-й день после артроскопии МР-картина оперированного коленного сустава была идентичной: в полости сустава выявлялось умеренное количество свободной жидкости (рис. 21).

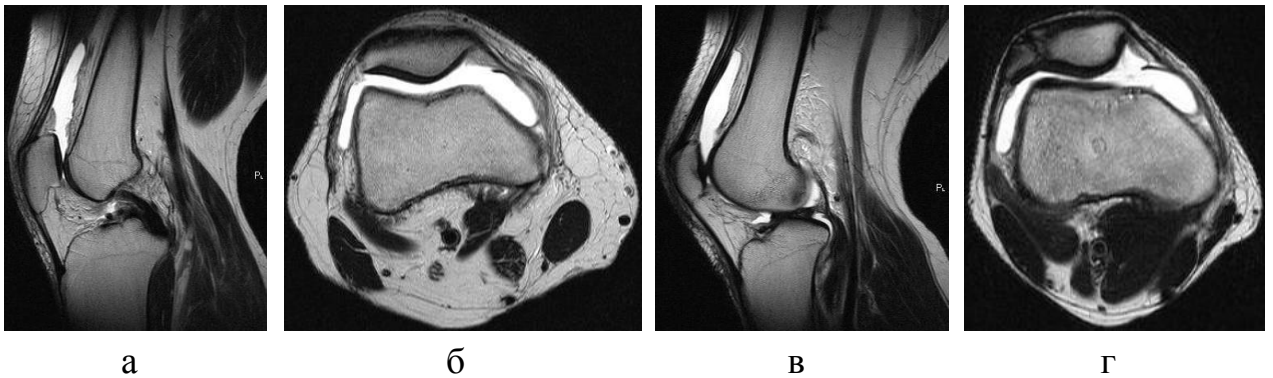


Рисунок 21 – МР-картина наличия выпота в коленных суставах у больных основной (а, б) и контрольной (в, г) группы на 3-й день после операции

Через неделю после операции у больных основной группы по данным МРТ свободной жидкости в полости коленного сустава не определялось у 3 мужчин (25%) (рис. 22а, б) или визуализировалось небольшое количество жидкости у 9 мужчин (75%) (рис. 22в, г).

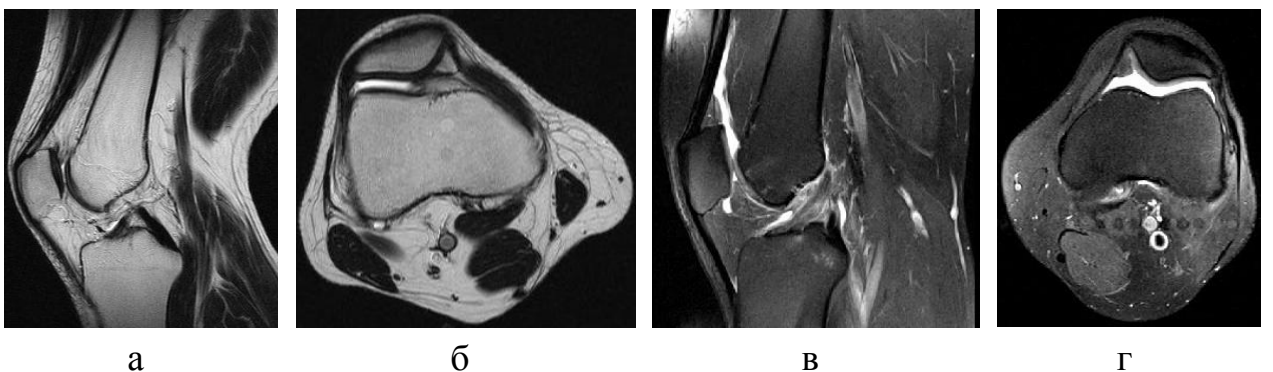


Рисунок 22 – МР-картина наличия выпота в коленных суставах у больных основной группы на 7-й день после операции



На этом же сроке у всех больных контрольной группы (12 мужчин – 100%) умеренное количество свободной жидкости в полости оперированного сустава сохранялось (рис. 23).

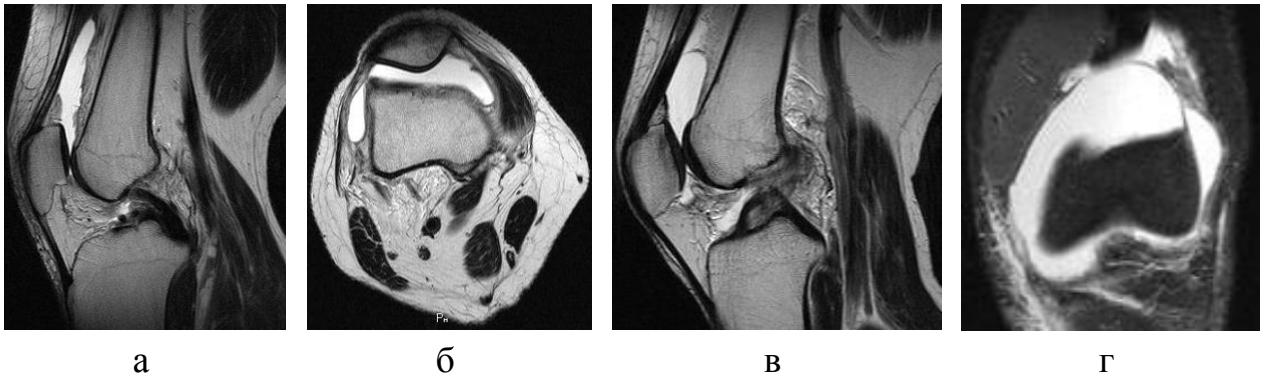


Рисунок 23 – Примеры МР-картины наличия выпота в коленных суставах у больных контрольной группы на 7-й день после операции

#### 4.1.2. Результаты анкетирования

По окончании стационарного лечения был проведен анализ данных анкетирования 45 пациентов, которым предлагалось оценить результат проведенной терапии (рис. 24).

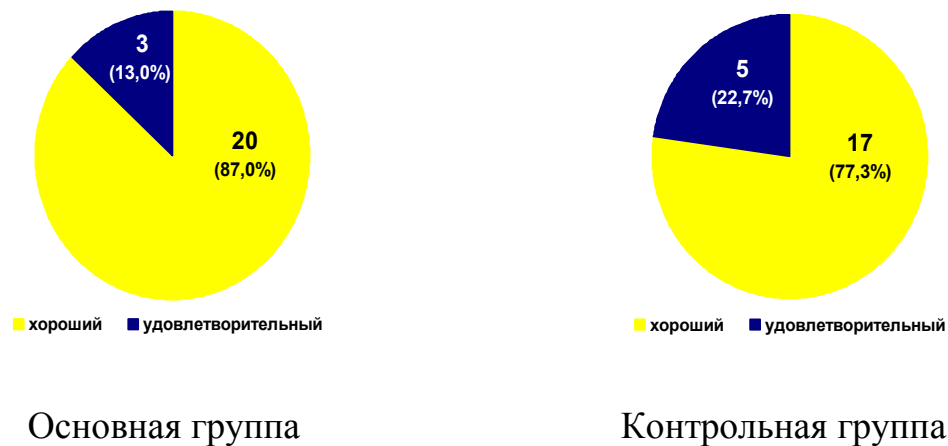


Рисунок 24 – Субъективная оценка пациентами результатов терапии гемосиновита

Из 23 больных основной группы результат лечения как «хороший» был признан в 20 случаях (87,0%), «удовлетворительный» – в 3 (13,0%). «Неудовлетворительных» оценок не было (рис. 24).

В контрольной группе (22 анкеты) «хорошую» оценку дали 17 человек (77,3%), «удовлетворительную» – 5 (22,7%). «Неудовлетворительных»

оценок также не было (рис. 24). Причинами «удовлетворительных» оценок в обеих группах были сохраняющийся болевой синдром (оценка боли по ВАШ – 4-5 баллов), отёк сустава ( $2,0 - 2,5 \cdot 10^{-2}$  м) и нарушение его функции (ограничение активного сгибания до  $110^\circ$ ).

Таким образом, более высокие результаты были признаны при проведении лечения по предлагаемой методике ( $p_{M-U}=0,018$ ).

## 4.2. Результаты лабораторных исследований гемосиновиальной жидкости в процессе различного лечения

В послеоперационном периоде у всех пациентов проводилось изучение физико-химических свойств и клеточного состава гемосиновиальной жидкости.

### 4.2.1. Изменения водородного показателя

Показателем, характеризующим кислотно-основное состояние, является водородный показатель. По данным различных авторов рН синовиальной жидкости в норме составляет 7,768 по В.Н. Павловой (1980) [70], 7,80 по В.А. Бобкову и соавт. (1999) [10], 7,31–7,64 по В.В. Долгову и соавт. (2006) [29], 7,29–7,45 по Е.Л. Матвеевой (2007) [63].

Установлено, что в обеих группах больных на следующий день после артроскопической резекции мениска отмечались самые низкие значения рН (таблица 17).

Таблица 17 – Динамика изменения рН гемосиновиальной жидкости в процессе лечения

Сроки	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий ( $p_{M-U}$ )
1-е сутки	7,33±0,31 (n=38)	7,37±0,31 (n=41)	0,837 (NS)
3-и сутки	7,76±0,26 (n=17)	7,53±0,16 (n=29)	<0,001
5-е сутки	–	7,60±0,18 (n=15)	–
7-е сутки	–	7,70±0,11 (n=7)	–

Примечание: NS – различие не достоверно ( $p>0,05$ ).

В группе больных, которым после промывания полости сустава до чистых вод охлаждённым до температуры  $+5^{\circ}\text{C}$  изотоническим раствором гидрокарбоната натрия, имеющим рН 8,04, выполняли введение смеси растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола и 0,5% новокаина, имеющей рН в диапазоне значений 5,30–6,60, отмечалось достоверное повышение среднего значения водородного показателя до 7,76 уже на третий день после операции ( $p_w < 0,001$ ).

При этом значения водородного показателя были достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p_{M-U} < 0,001$ ), где также отмечалось достоверное нарастание средних значений рН в течение всего срока наблюдения ( $p_w < 0,001$ ).

Сравнивать полученные значения водородного показателя гемосиновиальной жидкости с физиологическими значениями несколько проблематично, поскольку по данным различных авторов рН синовии в норме имеет разные значения. Довольно большой разброс в физиологических значениях рН синовиальной жидкости, по-видимому, связан с трудностями получения биосубстрата в достаточном количестве у живого человека. В связи с этим нужно подчеркнуть, что по целому ряду лабораторных показателей синовиальной жидкости имеются данные при различных патологических состояниях и отсутствуют значения этих же показателей в норме, что связано с количеством получаемого биосубстрата.

#### **4.2.2. Изменения относительной плотности**

Определение относительной плотности гемосиновиальной жидкости позволяет выявить характер и степень выраженности воспалительной реакции. Плотность транссудата сустава равна  $1,0150 \text{ г/см}^3$  [29], а плотность геморрагического экссудата, который наблюдается при травме или после операции, практически всегда выше  $1,0150 \text{ г/см}^3$ .

Наши исследования показали, что в обеих группах пациентов в 1-й день после операции наблюдались максимальные, но сопоставимые между собой, значения относительной плотности пунктатов (таблица 18).

Таблица 18 – Динамика изменения относительной плотности (г/см<sup>3</sup>) гемосиновиальной жидкости в процессе лечения

Сроки	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий (p <sub>M-U</sub> )
1-е сутки	1,0216±0,0026 (n=38)	1,0210±0,0024 (n=41)	0,480 (NS)
3-и сутки	1,0164±0,0021 (n=17)	1,0201±0,0025 (n=29)	<0,001
5-е сутки	–	1,0197±0,0024 (n=15)	–
7-е сутки	–	1,0187±0,0023 (n=7)	–

Примечание: NS – различие не достоверно (p>0,05).

Снижение значений относительной плотности гемосиновиальной жидкости в процессе лечения наблюдалось в обеих группах больных (p<sub>w</sub>=0,001). Положительная динамика изменения этого параметра (p<sub>w</sub><0,001) была более отчётливой в основной группе, где на фоне лечения, уже на третий день после операции значения относительной плотности были существенно ниже, чем у пациентов контрольной группы (p<sub>M-U</sub><0,001). Тем не менее, следует отметить, что все значения относительной плотности гемосиновиальной жидкости в обеих группах не достигали показателей трансудата (1,0150 г/см<sup>3</sup>). Они находились в диапазоне значений относительной плотности экссудата, что свидетельствовало о наличии воспаления в оперированном суставе.

В доступной нам литературе данных об относительной плотности гемосиновиальной жидкости, полученной после перенесённой операции на суставе, обнаружено не было.

#### 4.2.3. Изменения содержания гидроперекисей липидов

Гидроперекиси липидов являются ключевым первичным молекулярным продуктом их перекисного окисления [61]. Под их влиянием изменяется молекулярная топография плазматической мембраны и нарушаются её

барьерные свойства, что может приводить к разрушению оболочки и дезорганизации метаболизма [100, 192, 243].

Проведенный анализ показал, что в обеих группах пациентов в первый день после операции значения уровня гидроперекисей липидов были сопоставимы между собой (таблица 19).

Таблица 19 – Динамика содержания гидроперекисей липидов (у.е.) в гемосиновиальной жидкости в процессе лечения

Сроки	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий (p <sub>M-U</sub> )
1-е сутки	0,546±0,055 (n=38)	0,541±0,072 (n=41)	0,314 (NS)
3-и сутки	0,233±0,060 (n=17)	0,407±0,045 (n=29)	<0,001
5-е сутки	–	0,328±0,048 (n=15)	–
7-е сутки	–	0,254±0,047 (n=7)	–

Примечание: NS – различие не достоверно (p>0,05).

Более стремительное снижение этого показателя наблюдалось в основной группе, где на третий день он был в 1,7 раза ниже, чем в контрольной группе, что свидетельствовало об уменьшении выраженности перекисного окисления липидов. Явная тенденция к снижению уровня гидроперекисей липидов отмечена и в контрольной группе (p<sub>w</sub><0,001), но даже к седьмому дню этот показатель здесь был выше, чем у больных основной группы на третьи сутки после операции.

#### 4.2.4. Изменения содержания общих SH-групп

Большую роль в антиоксидантной защите организма играют легко окисляющиеся тиоловые (SH-содержащие) соединения, которым принадлежит ведущая роль в механизме антиоксидантной защиты клеток от гидроксильного радикала [45, 112, 231].

Установлено, что концентрация тиоловых соединений после операции была минимальной в обеих группах (таблица 20).

Таблица 20 – Динамика содержания общих SH-групп (мкмоль/л) в гемосиновиальной жидкости в процессе лечения

Сроки	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий (p <sub>M-U</sub> )
1-е сутки	23,19±3,10 (n=38)	23,07±2,98 (n=41)	0,830 (NS)
3-и сутки	50,09±4,18 (n=17)	27,95±2,89 (n=29)	<0,001
5-е сутки	–	31,93±3,85 (n=15)	–
7-е сутки	–	38,74±3,57 (n=7)	–

Примечание: NS – различие не достоверно (p>0,05).

У больных основной группы на фоне внутрисуставного введения смеси растворов, содержащей донатор SH-групп – унитиол, концентрация общих SH-групп достоверно возрастала в 2,2 раза уже на третий день после вмешательства (p<sub>w</sub><0,001).

Следует отметить, что значения концентрации общих SH-групп у этих пациентов были в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе (p<sub>M-U</sub><0,001), что доказывает в большей степени восстановление антиоксидантной защиты. В контрольной группе концентрация тиоловых соединений также имела тенденцию к росту, но даже на седьмой день этот показатель был в 1,3 раза ниже, чем в основной группе на третий день после операции.

В доступной нам литературе данных о физиологических значениях содержания гидроперекисей липидов и общих SH-групп в синовиальной жидкости, а также в гемосиновиальной жидкости, полученной после перенесённой артроскопической операции на суставе, обнаружено не было.

#### 4.2.5. Изменения клеточного состава гемосиновиальной жидкости

В нормальной синовиальной жидкости цитоз составляет от 20 до 300 клеток в 1 мкл [29]. Изменение количества клеток в синовиальной жидкости дает возможность судить о динамике воспалительного процесса в суставе и может служить достоверным показателем его экссудативной фазы.

Подсчёт количества клеточных элементов показал их высокое содержание в гемосиновиальной жидкости, полученной во время пункции на следующие сутки после оперативного вмешательства (таблица 21).

Таблица 21 – Динамика изменения цитоза (кл/мкл) гемосиновиальной жидкости в процессе лечения

Сроки	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий (p <sub>M-U</sub> )
1-е сутки	2638±283 (n=38)	2605±276 (n=41)	0,454 (NS)
3-и сутки	623±196 (n=17)	1972±204 (n=29)	<0,001
5-е сутки	–	1192±184 (n=15)	–
7-е сутки	–	604±135 (n=7)	–

Примечание: NS – различие не достоверно (p>0,05).

Первое промывание полости сустава изотоническим раствором гидрокарбоната натрия и интраартикулярное введение смеси растворов для инъекций приводило к снижению значений цитоза в 4,2 раза по сравнению с исходными данными (p<sub>w</sub><0,001). Несмотря на то, что эти значения вдвое превышали физиологические параметры, они были в 3,2 раза ниже, чем в контрольной группе (p<sub>M-U</sub><0,001), что указывало на более низкую выраженность воспалительной реакции в суставе.

В контрольной группе к седьмому дню после операции также отмечалось достоверное снижение значений цитоза, которые, тем не менее, вдвое превышали норму, что подтверждало факт наличия воспалительной реакции со стороны оперированного сустава.

Для анализа качественного клеточного состояния синовиальной среды оперированного коленного сустава были изучены мазки, приготовленные из гемосиновиальной жидкости. В качестве нормы были взяты данные В.Н. Павловой (1980) [70]. Полученные результаты представлены в таблицах 22 и 23.

Таблица 22 – Клеточный состав суставного содержимого у больных основной группы

Клетки	синовиоциты, %	гистиоциты, %	лимфоциты, %	моноциты, %	нейтрофилы, %	эозинофилы, %	неклассифицированные, %
1 день	10,3±2,4	13,4±2,1	6,7±1,9	1,5±0,8	64,5±4,3	2,5±1,6	1,1±0,8
3 день	38,2±3,1	8,2±1,8	40,9±2,3	1,1±0,4	5,5±2,2	0,0±0,0	6,1±1,4
Норма [68]	36,0±1,8	10,7±1,8	40,1±2,5	2,5±0,7	1,6±0,4	–	9,2±0,9

Таблица 23 – Клеточный состав суставного содержимого у больных контрольной группы

Клетки	синовиоциты, %	гистиоциты, %	лимфоциты, %	моноциты, %	нейтрофилы, %	эозинофилы, %	неклассифицированные, %
1 день	9,2±1,6	13,7±2,2	6,2±1,8	1,8±0,9	64,9±4,1	2,8±1,7	1,4±1,1
3 день	15,7±2,1	14,0±1,9	30,2±2,7	1,5±0,7	35,9±4,0	1,6±1,0	1,1±0,8
5 день	16,3±2,1	4,2±1,6	65,4±2,8	0,7±0,5	11,7±0,8	0,9±0,8	0,8±0,6
7 день	30,7±2,6	12,3±1,4	45,0±1,5	2,1±0,9	3,9±1,5	0,0±0,0	6,0±1,0
Норма [68]	36,0±1,8	10,7±1,8	40,1±2,5	2,5±0,7	1,6±0,4	–	9,2±0,9

Содержание синовиоцитов (рис. 25а, з, к; 26д, з-к) на следующий день после операции в обеих группах не отличалось, и было сниженным в 3,5 - 3,9 раза по сравнению с нормой. Рост числа этих клеток наблюдался с третьего дня после вмешательства, причем у больных основной группы уже к третьим суткам количество синовиоцитов значительно возрастало ( $p_w < 0,001$ ) и было близко к норме, превышая её на 2,2%.

В контрольной группе динамика нарастания синовиоцитов была менее стремительной: к седьмому дню их количество возрастало в 3,3 раза и было ниже нормы на 5,3% ( $p_w = 0,001$ ).

Содержание гистиоцитов (рис. 25в; 26е), выполняющих защитную функцию, в обеих группах после операции было сопоставимым ( $p_{M-U} = 0,700$ ), и превышало норму всего в 1,3 раза. В целом, количество гистиоцитов на всем протяжении наблюдения мало отличалось от нормальных значений.

В контрольной группе до третьего дня наблюдалось увеличение количества этих клеточных элементов ( $p_w < 0,001$ ), что обусловлено



активизацией защитных сил организма, максимумом роста гистиоцитов на 2-3 сутки. На пятый день отмечалось достоверное их снижение в 2,5 раза, а к седьмому дню содержание гистиоцитов у больных этой группы соответствовало физиологическим значениям ( $p_w=0,241$ ).

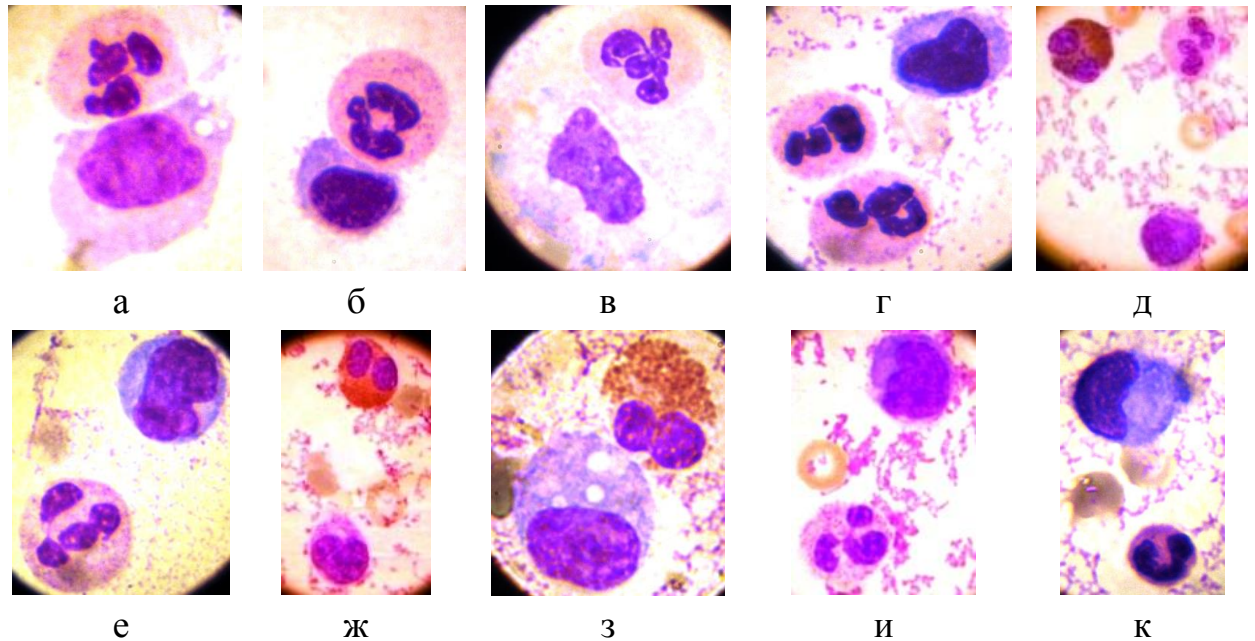


Рисунок 25 – Пунктаты 1-го (а-в), 3-го (г, д), 5-го (е-з) и 7-го (и, к) дня после операции у больных контрольной группы. Плотные контакты между нейтрофилами и синовиоцитом (а), лимфоцитом (б), макрофагом (в), между 2-мя нейтрофилами (г), синовиоцитом и эозинофилом (з), лимфоцитом и эритроцитом (г), эозинофилом и эритроцитом (д, ж), синовиоцитом и эритроцитом (з, к). Единичные вакуоли в цитоплазме синовиоцитов (а, з, к), множество вакуолей в цитоплазме макрофага (в). Базофильная зернистость межклеточного вещества мелкоточечная (а-в), точечная (е) и образует скопления (г, д, ж-к). X1000

В первый день после операции количество лимфоцитов (рис. 25б, г-ж, и, к; 26б, г, е-и), обеспечивающих гуморальный и клеточный иммунитет, регулирующих деятельность клеток других типов, было в шесть раз ниже по сравнению с нормой в основной группе и в 6,5 раз – в контрольной.

В основной группе содержание лимфоцитов достоверно возросло к третьему дню после операции ( $p_w<0,001$ ), достигая нормальных значений. В эти сроки содержание лимфоцитов у пациентов в контрольной группе было достоверно ниже, чем в основной группе ( $p_{M-U}<0,001$ ).

У больных контрольной группы на пятый день отмечалось максимальное повышение уровня лимфоцитов до 65,4%, что в 1,6 раза превышало физиологические значения.

Это коррелировало с ростом количества гистиоцитов в эти сроки, что, по нашему мнению, связано с максимальным ответом организма на воспалительную реакцию. На седьмой день отмечалось достоверное снижение содержания лимфоцитов ( $p_w=0,001$ ), однако эти значения превышали норму на 4,9%.

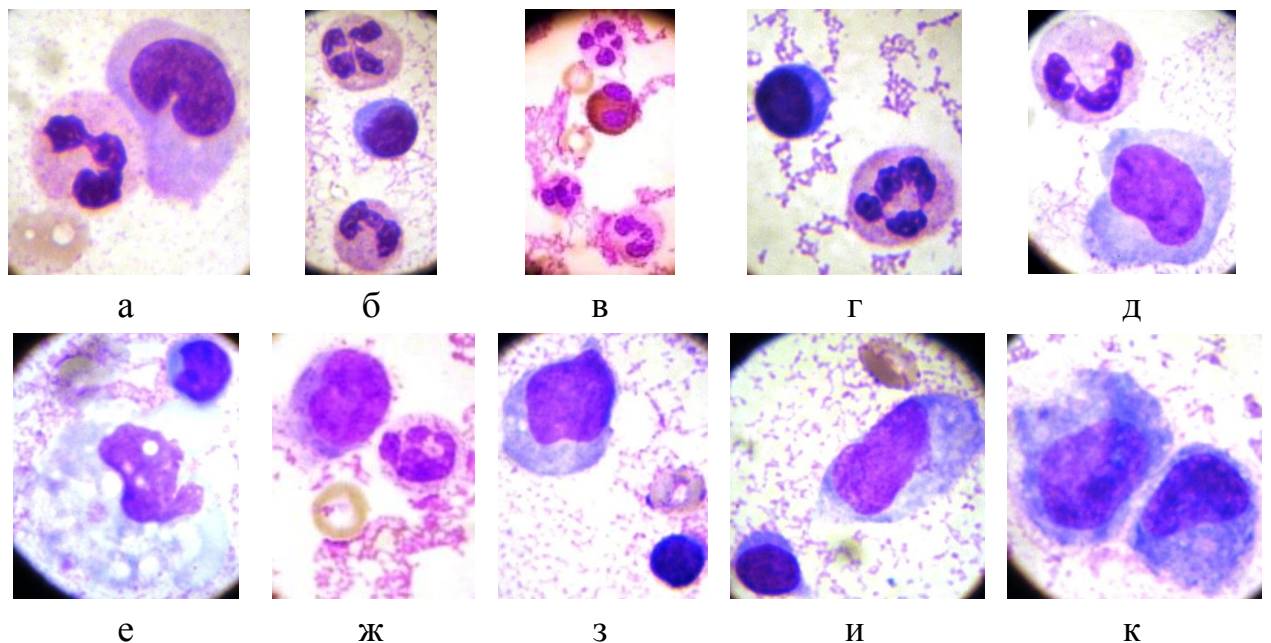


Рисунок 26 – Пунктаты 1-го (а-д) и 3-го дня (е-к) после операции у больных основной группы. Плотные контакты между нейтрофилами и моноцитом с эритроцитом (а), лимфоцитом (ж), эритроцитом с эозинофилом (в), между макрофагом и лимфоцитом (е) и синовиоцитами (к). Единичные вакуоли в цитоплазме нейтрофила (д), синовиоцита (з-к), множество вакуолей в цитоплазме макрофага (е). Базофильная зернистость межклеточного вещества точечная (а, д) и образует скопления (б-г, е-к). X1000

Количество моноцитов (рис. 26а) в первый день после операции в обеих группах не различилось ( $p_{M-U}=0,109$ ) и было ниже нормы в 1,4 - 1,7 раза. Снижение количества моноцитов в 1,4 раза в основной группе больных наблюдалось к третьему дню после вмешательства ( $p_w=0,002$ ). По сравнению с нормальными значениями этот показатель был ниже в 2,3 раза. Аналогичная тенденция имела место и в контрольной группе, где пик снижения моноцитов в 3,6 раза отмечен на пятый день после операции

( $p_w < 0,001$ ). К седьмому дню количество этих клеток возрастало, и было близко к норме ( $p_w = 0,001$ ).

Сегментоядерные нейтрофилы (рис. 25а-е, и; 26а-д, ж) в первый день после операции составляли  $\frac{2}{3}$  от всех остальных клеток, превышая среднее нормальное значение соответственно в 40,3 (основная группа) и в 40,6 раза (контрольная группа). Это лишний раз доказало, что нейтрофильный ответ при острых воспалениях всегда предшествует более специфическому лимфоцитарному.

На фоне лечения в основной группе уже на третий день уровень нейтрофилов снижался в 11,7 раза ( $p_w < 0,001$ ). Несмотря на то, что этот показатель был в 6,5 раза меньше, чем в контрольной группе ( $p_{M-U} < 0,001$ ), он, тем не менее, в 3,4 раза превышал среднее физиологическое значение.

В контрольной группе снижение количества нейтрофилов также отмечено с третьего дня после операции ( $p_w < 0,001$ ). На седьмой день количество нейтрофилов было в 2,4 раза выше нормы ( $p_w = 0,001$ ).

В литературе при описании клеток синовиальной жидкости в норме нет указаний на наличие в синовиоцитогамме эозинофилов. Однако нами при микроскопическом исследовании пунктатов эозинофилы в мазках были обнаружены в обеих группах больных (рис. 25д, ж, з; 26в).

На фоне лечения в основной группе уже на третий день эозинофилы в пунктате не наблюдались ( $p_w < 0,001$ ). В контрольной группе больных в течение всего срока наблюдения отмечалось достоверное снижение количества эозинофилов: на 3-й день  $p_w = 0,044$ , на 5-й день  $p_w = 0,017$ , а исчезновение этих клеток отмечено лишь на 7 день после вмешательства ( $p_w = 0,002$ ).

Уровень неклассифицированных клеток в обеих группах больных был ниже нормы, хотя тенденция к росту их количества имела место на протяжении всего срока наблюдения.

В обеих группах больных при просматривании мазков пунктатов в течение всего срока исследования отмечалось уменьшение количества

эритроцитов в поле зрения, однако, в основной группе эти изменения были более выраженными в отличие от контрольной группы, что можно связать с промыванием полости оперированного сустава. По-видимому, наряду с механическим раздражением тканей сустава артроскопическим инструментарием, вводимой жидкостью в ходе операции, наличие эритроцитов является ключевым фактором, запускающим и поддерживающим воспалительную реакцию в оперированном суставе. В норме в полости сустава отсутствуют эритроциты. Поскольку появление эритроцитов в большом количестве стимулирует макрофаги к фагоцитозу, санации синовиальной среды от «чужеродных» клеток, к выделению ими провоспалительных цитокинов, тем самым, запуская механизм хематтракции нейтрофилов (рис. 27). Данный процесс поддерживается на высоком уровне до тех пор, пока не исчезнут все эритроциты.

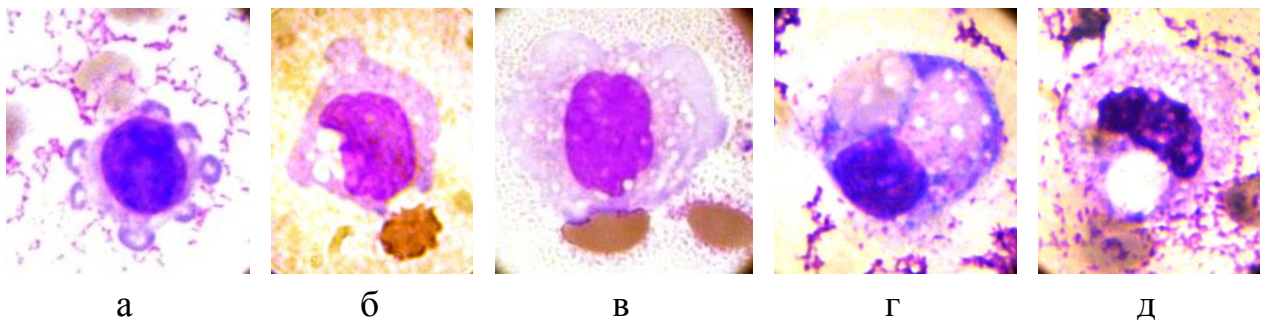


Рисунок 27 – Контакт макрофага с эритроцитом (а-в), макрофаги с фагоцитированными клетками и множеством вакуолей в цитоплазме (г, д)

При микроскопии мазков гемосиновиальной жидкости в межклеточном веществе определялась базофильная зернистость (рис. 25 - 27) в виде полной или реже неполной «короны» вокруг клеток, что указывало на наличие протеогликана – гиалуроновой кислоты. В первые дни после операции эта зернистость, как правило, мелкоточечная, а в последующие образует скопления и цепочки, что указывает на наличие более сложной структурной организации специфического для сустава полимера.

Проведенный анализ клеточного состава гемосиновиальной жидкости показал, что на следующий день после операции в суставе развиваются выраженные изменения воспалительного характера. Это проявляется

максимальными значениями цитоза и клеточным дисбалансом со значительным (около 80%) преобладанием микро- и макрофагов, которым отводится главная роль в генерировании активных форм кислорода и усилении перекисного окисления липидов. В пунктатах отмечалось наличие эозинофилов, которые в синовии в норме не описаны. В течение всего срока наблюдения выраженность воспалительных изменений в гемосиновиальной жидкости быстрее уменьшалась в основной группе.

Сравнение изучаемых показателей в обеих группах пациентов на третий день после артроскопии представлено в таблице 24.

Таблица 24 – Сравнение клинико-лабораторных показателей в обеих группах пациентов на третий день после артроскопической резекции мениска

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий, р-У
Интенсивность боли, баллы	3,6±2,0	4,6±1,9	0,008
Отёк сустава, ·10 <sup>-2</sup> м	2,1±0,9	2,4±0,9	0,036
Симптомы флюктуации и/или «баллотирования надколенника»	44,7%	70,7%	<0,001
Объём пунктата, см <sup>3</sup>	34,1±21,3	47,4±20,3	0,044
Водородный показатель	7,76±0,26	7,53±0,16	<0,001
Относительная плотность, г/см <sup>3</sup>	1,0164±0,0021	1,0201±0,0025	<0,001
Гидроперекиси липидов, у.е.	0,233±0,060	0,407±0,045	<0,001
Общие SH-группы, мкмоль/л	50,09±4,18	27,95±2,89	<0,001
Цитоз, кл/мкл	623±196	1972±204	<0,001
Синовиоциты, %	38,2±3,1	15,7±2,1	<0,001
Гистиоциты, %	8,2±1,8	14,0±1,9	<0,001
Лимфоциты, %	40,9±2,3	30,2±2,7	<0,001
Моноциты, %	1,1±0,4	1,5±0,7	<0,001
Нейтрофилы, %	5,5±2,2	35,9±4,0	<0,001
Эозинофилы, %	0,0±0,0	1,6±1,0	-
Неклассифицированные клетки, %	6,1±1,4	1,1±0,8	<0,001

В целом анализ клинических, инструментальных и лабораторных данных у больных двух групп пациентов, перенёвших артроскопическую резекцию мениска и с развившимся гемосиновитом, показал, что лечение по авторской методике, заключающееся в промывании полости коленного сустава охлаждённым до температуры  $+5^{\circ}\text{C}$  изотоническим раствором гидрокарбоната натрия с последующим внутрисуставным введением смеси растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола и 0,5% новокаина по 1,0 мл, оказалось более эффективным, поскольку оно быстрее уменьшает выраженность воспаления, ингибирует процессы перекисного окисления липидов и улучшает тиоловую антиоксидантную защиту.

### **4.3. Клинические примеры.**

*Больной Г.*, 41 год (и.б. №13641/1164) получил травму коленного сустава за 3 недели до поступления в клинику, когда при разгрузке машины оступился и подвернул левую голень кнаружи. Лечился амбулаторно в Ибресинской ЦРБ ЧР (задняя гипсовая лонгета, ФТЛ, ЛФК), откуда был направлен на оперативное лечение.

При осмотре: ходит с опорой на трость, хромая на левую ногу. Выпота в левом коленном суставе нет. Клинических признаков повреждения капсульно-связочного аппарата коленного сустава нет. При пальпации определяется болезненность в проекции наружного мениска, положительный симптом «разгибания». Движения в суставе болезненны. Ограничения движений в коленном суставе нет. Неврологических и сосудистых нарушений нет. На рентгенограмме левого коленного сустава в 2-х проекциях – без костно-травматической патологии. По данным УЗИ имеются признаки повреждения внутреннего и наружного мениска и частичное повреждение передней крестообразной связки левого коленного сустава.

Клинический диагноз: Застарелое повреждение наружного мениска, частичное повреждение передней крестообразной связки левого коленного сустава (М 23.2). Произведена артроскопия левого коленного сустава,





Таблица 26 – Лабораторные показатели гемосиновиальной жидкости

Показатели	Пункция №1	Пункция №2
Объём, см <sup>3</sup>	40,0	30,0
pH	7,20	7,63
Относительная плотность, г/см <sup>3</sup>	1,0240	1,0168
Гидроперекиси липидов, у.е.	0,574	0,195
Общие SH-группы, мкмоль/л	20,55	48,33
Цитоз, кл/мкл	2900	625

В послеоперационном периоде к 3-му дню наблюдалось уменьшение выраженности воспаления (снижение относительной плотности, цитоза, но значений нормы эти показатели не достигали), уменьшение выраженности перекисного окисления липидов (снижение уровня гидроперекисей липидов), повышение тиоловой антиоксидантной защиты (увеличение концентрации общих SH-групп) и повышение водородного показателя.

Изменения синовиоцитограмм представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Синовиоцитограммы

Клетки	синовио- циты, %	гистио- циты, %	лимфо- циты, %	моно- циты, %	нейтро- филы, %	эозино- филы, %	неклассифици- рованные, %
Пункция №1	10	14	6	0	68	1	1
Пункция №2	41	7	38	1	6	0	7
Норма [68]	36,0±1,8	10,7±1,8	40,1±2,5	2,5±0,7	1,6±0,4	–	9,2±0,9

В ходе предлагаемого лечения по данным синовиоцитограмм к 3-му дню также отмечалось уменьшение выраженности воспалительных изменений, которое характеризовалось нормализацией количества лимфоцитов, синовиоцитов и гистиоцитов, исчезновением эозинофилов, выраженным снижением количества нейтрофилов (хотя нормы не достигали).

Общий срок стационарного лечения составил 8 дней. Результат лечения пациент оценил как «хороший», что совпало с оценкой врача.



**Больной А.**, 38 лет (и.б. №5119/412) после резкого приседания стал предъявлять жалобы на боли в правом коленном суставе, отёк его. Обратился в травматологический пункт, где была выполнена пункция сустава с эвакуацией 80 мл крови, наложена задняя гипсовая лонгета. Далее лечился в Городском клиническом центре, откуда был направлен на оперативное лечение.

При осмотре: ходит, прихрамывая на правую ногу. Выпота в суставе нет, отмечается умеренный отёк мягких тканей сустава. Капсульно-связочный аппарат сустава состоятелен. При пальпации определяется болезненность в проекции внутреннего мениска, положительные симптомы «разгибания» и «лестницы». Движения в суставе без ограничений, умеренно болезненные. Неврологических и сосудистых нарушений нет. На рентгенограмме правого коленного сустава костно-травматической патологии не выявлено. По данным МРТ – признаки разрыва внутреннего мениска.

Клинический диагноз: Застарелое повреждение внутреннего мениска правого коленного сустава (М 23.2). Выполнена артроскопия правого коленного сустава, обнаружен продольный разрыв тела внутреннего мениска, произведена его резекция.

В послеоперационном периоде отмечалось развитие острого гемосиновиата в правом коленном суставе: увеличение его окружности (рис. 29), положительные симптомы флюктуации, «баллотирования надколенника», ограничение и болезненность движений в суставе.



а

б

Рисунок 29 – Правый коленный сустав в 1-й (а) и 3-й (б) дни после артроскопической резекции мениска

Скопление выпота в полости оперированного правого коленного сустава отмечалось при МРТ-исследовании (рис. 30).

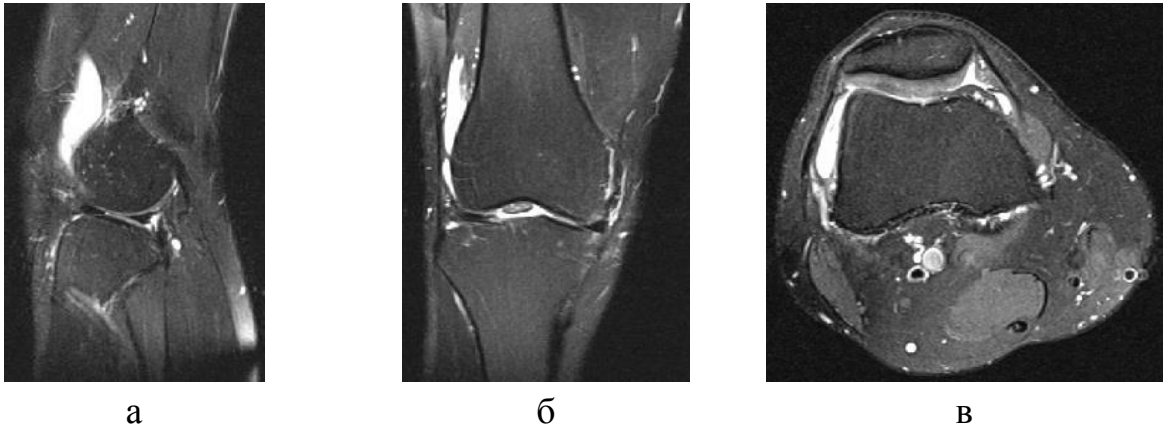


Рисунок 30 – МР-картина правого коленного сустава у больного А, 38 лет основной группы на 3-й день после артроскопической резекции мениска: видно скопление выпота и интактный наружный мениск (а-в)

Применялось лечение гемосиновита по авторской методике, что потребовало выполнения только двух пункций оперированного сустава.

Динамика изменения болевого синдрома и отёка коленного сустава представлены в таблице 28. После операции отмечалось уменьшение отёка мягких тканей и болевого синдрома. Отёк достигал дооперационных значений на 9-й день, а интенсивность боли была меньше дооперационных значений на 5-й день.

Таблица 28 – Динамика изменения болевого синдрома и отёка коленного сустава

Показатели	До операции	1-е сут.	3-и сут.	5-е сут.	7-е сут.	9-е сут.
Отёк мягких тканей, $\cdot 10^{-2}$ м	1,0	4,8	4,5	2,5	2,0	1,0
Выраженность боли, баллы	5	7	6	3	2	1

Изменения лабораторных показателей гемосиновиальной жидкости представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Лабораторные показатели гемосиновиальной жидкости

Показатели	Пункция №1	Пункция №2
Объём, см <sup>3</sup>	40	25
pH	7,21	7,59
Относительная плотность, г/см <sup>3</sup>	1,0244	1,0169
Гидроперекиси липидов, у.е.	0,621	0,274
Общие SH-группы, мкмоль/л	19,52	48,30
Цитоз, кл/мкл	2810	954

В послеоперационном периоде к 3-му дню наблюдалось уменьшение выраженности воспаления (снижение относительной плотности, цитоза, но значений нормы не достигали), уменьшение выраженности перекисного окисления липидов (снижение уровня гидроперекисей липидов), повышение тиоловой антиоксидантной защиты (увеличение концентрации общих SH-групп) и повышение водородного показателя.

Изменения клеточного состава суставного содержимого представлены в таблице 30. В ходе предлагаемого лечения по данным синовиоцитограмм к 3-му дню также отмечалось уменьшение выраженности воспалительных изменений, которое характеризовалось нормализацией содержания лимфоцитов и синовиоцитов, исчезновением эозинофилов, выраженным снижением количества нейтрофилов (показатель нормы не достигал).

Таблица 30 – Синовиоцитограммы

Клетки	синовио- циты, %	гистио- циты, %	лимфо- циты, %	моно- циты, %	нейтро- филы, %	эозино- филы, %	неклассифици- рованные, %
Пункция №1	8	11	9	1	69	1	1
Пункция №2	38	6	44	1	6	0	5
Норма [68]	36,0±1,8	10,7±1,8	40,1±2,5	2,5±0,7	1,6±0,4	–	9,2±0,9

В стационаре проведено 10 дней. Результат терапии пациент оценил как «хороший», что совпало с оценкой врача.

**Больной Л.**, 39 лет (и.б. № 16253/1557) предъявляет жалобы на боли в левом коленном суставе, которые беспокоят в течение последних 2 месяцев, когда во время игры в волейбол подвернул левую голень. Неделю назад после неловкого спуска по лестнице стал отмечать стойкое ограничение разгибания и усиление болей. Обратился в травматологический пункт ГKB №1, откуда направлен на стационарное лечение. Поступил на плановое оперативное лечение.

При осмотре: ходит, хромя на левую ногу. Клинически значимого выпота в суставе нет, определяется выраженный отёк мягких тканей сустава. Капсульно-связочный аппарат сустава состоятелен. Симптомы разгибания, «лестницы», «ладони» положительные. Движения в суставе болезненны и ограничены: разгибание до 160°, сгибание до 90°. Неврологических и сосудистых нарушений нет. По данным МРТ левого коленного сустава – МР-картина повреждения внутреннего мениска IIIа степени по Stoller (в заднем роге внутреннего мениска определяется патологический МР-сигнал от его повреждения), частичного повреждения передней крестообразной связки, синовита (в полости сустава умеренное количество выпота).

Клинический диагноз: Застарелый разрыв заднего рога внутреннего мениска, частичное повреждение передней крестообразной связки левого коленного сустава с блокадой (M 23.2). Выполнена артроскопия левого коленного сустава, обнаружен лоскутный разрыв заднего рога внутреннего мениска с ущемлением его в межмышцелковом пространстве, частичный разрыв передней крестообразной связки, произведена резекция внутреннего мениска и устранение блокады сустава.

В послеоперационном периоде отмечалось развитие острого гемосиновита в левом коленном суставе: увеличение его окружности, положительные симптомы флюктуации и «баллотирования надколенника», ограничение и болезненность движений в суставе. Применялось лечение гемосиновита по авторской методике, что потребовало выполнения только двух пункций оперированного сустава. Наличие выпота в полости

оперированного сустава у больного Л., 39 лет основной группы выявлялось с помощью МРТ-исследования (рис. 31).

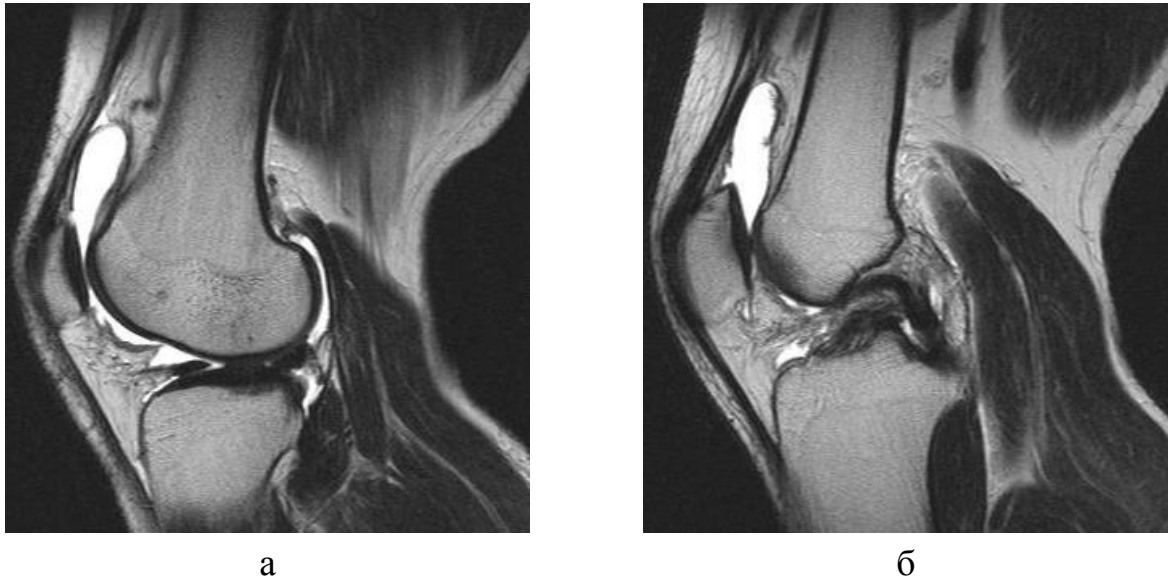


Рисунок 31 – МР-картина левого коленного сустава у больного Л., 39 лет основной группы на 3-й день после артроскопической резекции мениска: видно скопление выпота (а, б)

Динамика изменения болевого синдрома и отёка коленного сустава представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Динамика изменения болевого синдрома и отёка коленного сустава

Показатели	До операции	1-е сут.	3-и сут.	5-е сут.	7-е сут.
Отёк мягких тканей, $\cdot 10^{-2}$ м	2,8	4,0	3,0	2,2	1,5
Выраженность боли, баллы	5	7	6	3	2

После операции отмечалось уменьшение отёка мягких тканей и болевого синдрома. Отёк достигал дооперационных значений на 3-й день, а интенсивность боли была меньше дооперационных значений на 5-й день.

Изменения лабораторных показателей гемосиновиальной жидкости представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Лабораторные показатели гемосиновиальной жидкости

Показатели	Пункция №1	Пункция №2
Объём, см <sup>3</sup>	80,0	30,0
pH	6,67	8,00
Относительная плотность, г/см <sup>3</sup>	1,0233	1,0147
Гидроперекиси липидов, у.е.	0,631	0,331
Общие SH-группы, мкмоль/л	21,73	53,40
Цитоз, кл/мкл	2450	369

В послеоперационном периоде к 3-му дню наблюдалось уменьшение выраженности воспаления (снижение относительной плотности, цитоза, но значения нормы не достигали), уменьшение выраженности перекисного окисления липидов (снижение уровня гидроперекисей липидов), повышение тиоловой антиоксидантной защиты (увеличение концентрации общих SH-групп) и повышение водородного показателя.

Изменения клеточного состава суставного содержимого представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Синовиоцитогаммы

Клетки	синовио-циты, %	гистио-циты, %	лимфо-циты, %	моно-циты, %	нейтро-филы, %	эозино-филы, %	неклассифици-рованные, %
Пункция №1	11	9	3	1	67	7	2
Пункция №2	37	8	43	1	4	0	7
Норма [68]	36,0±1,8	10,7±1,8	40,1±2,5	2,5±0,7	1,6±0,4	–	9,2±0,9

В ходе предлагаемого лечения по данным синовиоцитогамм к 3-му дню также отмечалось уменьшение выраженности воспалительных изменений, которое характеризовалось нормализацией содержания лимфоцитов, синовиоцитов и гистиоцитов, исчезновением эозинофилов, выраженным снижением количества нейтрофилов (показатель нормы не достигал).

В стационаре провёл 9 дней. Результат лечения пациент оценил как «удовлетворительный», что не совпало с оценкой врача – «хороший».

**Больной К.**, 37 лет (и.б. № 1175) на улице подвернул левую голень. Отмечает 2 случая блокады сустава, которые разрешались самостоятельно. Лечился амбулаторно в поликлинике МУЗ «ГБ №5», откуда направлен на стационарное лечение.

При осмотре: ходит, хромя на левую ногу. Умеренный отёк левого коленного сустава. Капсульно-связочный аппарат сустава состоятелен. Симптом «переднего выдвигающего ящика» отрицательный, люфтации голени кнаружи и кнутри нет. При пальпации болезненность в проекции внутреннего мениска, симптомы «разгибания», «лестницы» положительные. Движения в суставе без ограничений. По данным МРТ выявлялось повреждение внутреннего мениска по типу «ручки лейки».

Клинический диагноз: Застарелое повреждение внутреннего мениска левого коленного сустава (М 23.2). Выполнена артроскопия левого коленного сустава, обнаружен разрыв внутреннего мениска по типу «ручки лейки». Произведена резекция внутреннего мениска левого коленного сустава.

В послеоперационном периоде отмечалось развитие острого гемосиновиита в левом коленном суставе: увеличение его окружности (рис. 32), положительные симптомы флюктуации, «баллотирования надколенника», ограничение и болезненность движений в суставе.

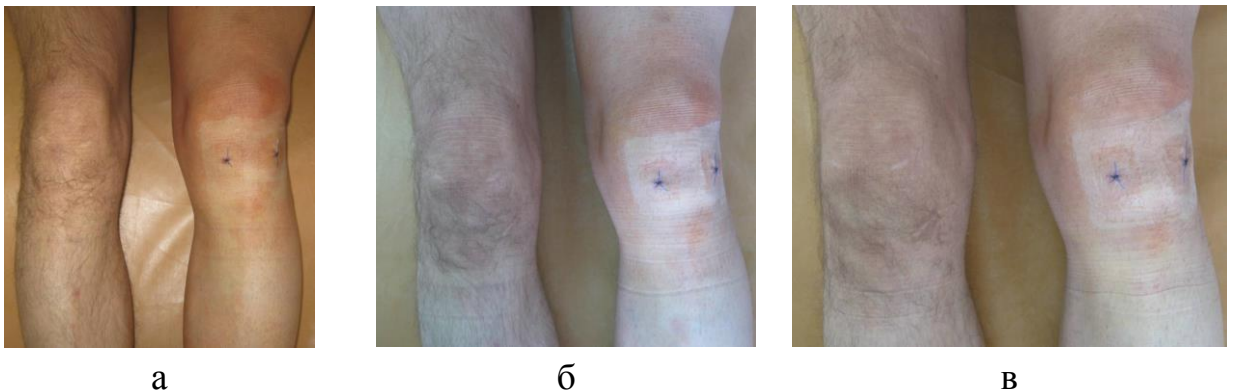


Рисунок 32 – Левый коленный сустав в 1-й (а), 3-й (б) и 5-й день (в) после артроскопической резекции мениска

Наличие выпота в полости оперированного сустава подтвердилось при МРТ- и УЗ-исследовании (рис. 33).

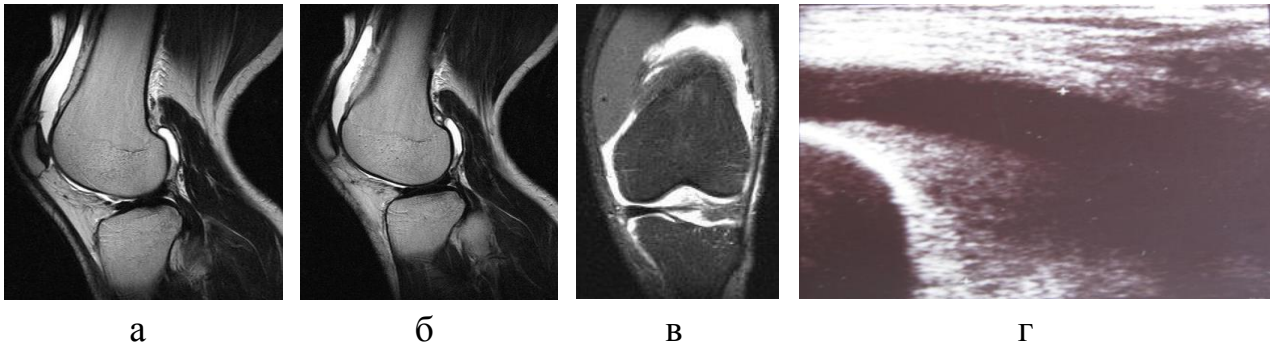


Рисунок 33 – МР- (а-в) и УЗ-картина (г) левого коленного сустава у больного К, 37 лет контрольной группы на 3-й день после артроскопической резекции мениска: видно скопление выпота в заворотах (а-в), скопление выпота визуализируется в виде анэхогенной зоны (г)

Применялось лечение гемосиновиита с внутрисуставным введением 3,0 мл 0,5% раствора новокаина, что потребовало выполнения трёх пункций оперированного сустава.

Динамика изменения болевого синдрома и отёка коленного сустава представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Динамика изменения болевого синдрома и отёка коленного сустава

Показатели	До операции	1-е сут.	3-и сут.	5-е сут.	7-е сут.	9-е сут.
Отёк мягких тканей, $\cdot 10^{-2}$ м	1,5	3,5	3,2	3,0	2,0	1,3
Выраженность боли, баллы	3	6	5	4	3	1

После операции отмечалось уменьшение отёка мягких тканей и болевого синдрома. Значения обоих параметров были меньше дооперационных значений на 9-й день.

Изменения лабораторных показателей гемосиновиальной жидкости представлены в таблице 35.



Таблица 35 – Лабораторные показатели гемосиновиальной жидкости

Показатели	Пункция №1	Пункция №2	Пункция №3
Объём, см <sup>3</sup>	80,0	60,0	40,0
pH	7,19	7,40	7,57
Относительная плотность, г/см <sup>3</sup>	1,0233	1,0218	1,0193
Гидроперекиси липидов, у.е.	0,576	0,424	0,292
Общие SH-группы, мкмоль/л	28,19	32,55	37,04
Цитоз, кл/мкл	2774	2003	1083

В послеоперационном периоде к 5-му дню наблюдалось уменьшение выраженности воспаления (снижение относительной плотности, цитоза, но значения нормы не достигали), уменьшение выраженности перекисного окисления липидов (снижение уровня гидроперекисей липидов), повышение тиоловой антиоксидантной защиты (увеличение концентрации общих SH-групп) и повышение водородного показателя.

Изменения клеточного состава суставного содержимого представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Синовиоцитогаммы

Клетки	синовиоциты, %	гистиоциты, %	лимфоциты, %	моноциты, %	нейтрофилы, %	эозинофилы, %	неклассифицированные, %
Пункция №1	10	10	4	3	70	3	0
Пункция №2	13	12	33	2	38	1	1
Пункция №3	16	3	68	0	12	0	1
Норма [68]	36,0±1,8	10,7±1,8	40,1±2,5	2,5±0,7	1,6±0,4	–	9,2±0,9

В ходе предлагаемого лечения по данным синовиоцитогамм к 5-му дню также отмечалось уменьшение выраженности воспалительных изменений, которое характеризовалось снижением количества эозинофилов и нейтрофилов (показатель нормы не достигал).

В ортопедическом отделении находился 11 дней. Результат лечения пациент оценил как «хороший», что не совпало с оценкой врача – «удовлетворительный».

**Больной Ю.**, 34 года (и.б. № 3263) травму получил 10 лет назад: на соревнованиях по волейболу подвернул правую голень. Лечился консервативно. За два месяца до поступления в клинику после физической нагрузки появились боли в правом коленном суставе.

При осмотре: ходит, хромя на правую ногу. Умеренный отёк правого коленного сустава. Капсульно-связочный аппарат сустава состоятелен. Симптом «переднего выдвижного ящика» отрицательный, отмечается слабость внутренней коллатеральной связки. При пальпации болезненность в проекции внутреннего мениска, симптомы «разгибания», «лестницы», «ладони» положительные. Движения в суставе без ограничений, но болезненны. На рентгенограмме правого коленного сустава костно-травматической патологии не выявлено. По данным УЗИ имеются признаки повреждения внутреннего мениска.

Клинический диагноз: Застарелое повреждение внутреннего мениска правого коленного сустава (М 23.2). Выполнена артроскопия правого коленного сустава. Обнаружен разрыв внутреннего мениска по типу «ручки лейки», произведена его резекция.

В послеоперационном периоде развился острый гемосиновит правого коленного сустава (рис. 34). Отмечалось нарастание отёка оперированного сустава, положительные симптомы флюктуации, «баллотирования надколенника», ограничение и болезненность движений в суставе. Применялось лечение гемосиновиита с внутрисуставным введением 3,0 мл 0,5% раствора новокаина, что потребовало выполнения пяти пункций оперированного сустава.

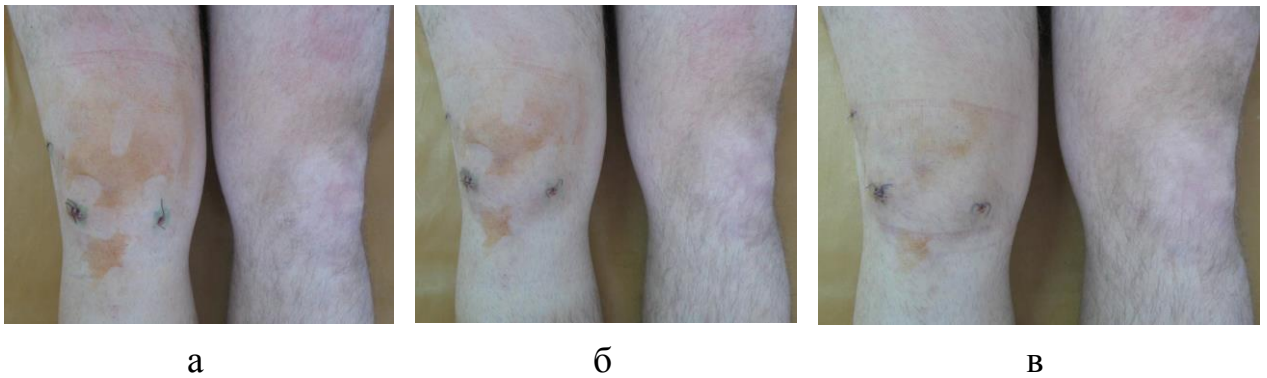


Рисунок 34 – Правый коленный сустав в 1-й (а), 5-й (б) и 9-й день (в) после артроскопической резекции мениска

Наличие выпота в полости коленного сустава выявлялось с помощью МРТ исследования ещё и на 7-й день после артроскопии (рис. 35).

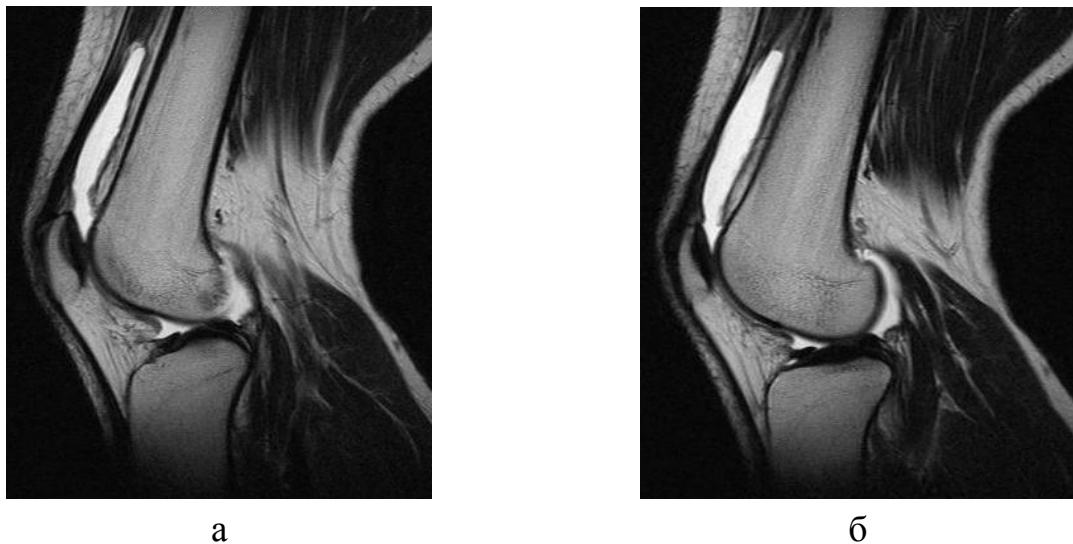


Рисунок 35 – МР-картина правого коленного сустава у больного Ю., 34 года контрольной группы на 7-й день после артроскопической резекции мениска: видно скопление выпота (а, б)

Динамика изменения болевого синдрома и отёка коленного сустава представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Динамика изменения болевого синдрома и отёка коленного сустава

Показатели	До операции	1-е сут.	3-и сут.	5-е сут.	7-е сут.	9-е сут.	11-е сут.
Отёк мягких тканей, $\cdot 10^{-2}$ м	2,4	4,5	4,0	3,6	3,0	2,7	2,2
Выраженность боли, баллы	4	7	7	6	5	5	2

После операции отмечалось уменьшение отёка мягких тканей и болевого синдрома. Значения обоих параметров становились меньше дооперационных значений только на 11-й день.

Изменения лабораторных показателей гемосиновиальной жидкости представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Лабораторные показатели гемосиновиальной жидкости

Показатели	Пункция №1	Пункция №2	Пункция №3	Пункция №4	Пункция №5
Объём, см <sup>3</sup>	110	80	40	55	30
pH	6,85	7,34	7,54	7,73	7,85
Относительная плотность, г/см <sup>3</sup>	1,0253	1,0240	1,0227	1,0209	1,0161
Гидроперекиси липидов, у.е.	0,725	0,557	0,420	0,317	0,252
Общие SH-группы, мкмоль/л	16,68	23,18	26,25	36,22	49,15
Цитоз, кл/мкл	2418	2154	1578	816	393

В послеоперационном периоде к 9-му дню наблюдалось уменьшение выраженности воспаления (снижение относительной плотности, цитоза, но значения показателей нормы не достигали), уменьшение выраженности перекисного окисления липидов (снижение уровня гидроперекисей липидов), повышение тиоловой антиоксидантной защиты (увеличение концентрации общих SH-групп) и повышение водородного показателя.

Изменения синовиоцитограмм представлены в таблице 39.

В ходе предлагаемого лечения по данным синовиоцитограмм к 9-му дню также отмечалось уменьшение выраженности воспалительных изменений, которое характеризовалось нормализацией содержания лимфоцитов, моноцитов, синовиоцитов и гистиоцитов, снижением количества эозинофилов, выраженным снижением количества нейтрофилов (показатель нормы не достигал).

Таблица 39 – Синовиоцитогаммы

Клетки	синовио- циты, %	гистио- циты, %	лимфо- циты, %	моно- циты, %	нейтро- филы, %	эозино- филы, %	неклассифици- рованные, %
Норма [68]	36,0±1,8	10,7±1,8	40,1±2,5	2,5±0,7	1,6±0,4	–	9,2±0,9
Пункция №1	10	10	4	1	73	1	1
Пункция №2	16	15	25	1	42	0	1
Пункция №3	17	3	67	1	11	0	1
Пункция №4	33	11	46	1	4	0	5
Пункция №5	35	11	43	3	3	0	5

Проведено 14 койко-дней. Результат лечения пациент оценил как «удовлетворительный», что совпало с оценкой врача.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе количественного анализа *in vitro* смеси растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола и 0,5% новокаина, взятых в одинаковых объёмных соотношениях, установлено отсутствие химического взаимодействия между аскорбиновой кислотой, унитиолом и новокаином, что свидетельствует об их совместимости. В доступной литературе данных о взаимодействии компонентов предлагаемой смеси нами обнаружено не было.

В сравнении со значениями водородного показателя 0,5% раствора новокаина (3,8–4,5) значения рН изотонического раствора гидрокарбоната натрия (8,01–8,07) и смеси лекарственных препаратов (5,30–6,60) были ближе к физиологическим значениям рН синовиальной жидкости (7,29–7,80 по данным различных авторов).

В ходе первой серии эксперимента *in vivo* установлено, что после отдельного внутрисуставного введения по 0,3 мл в интактный сустав изотонического раствора гидрокарбоната натрия, растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола, 0,5% новокаина и смеси лекарственных препаратов в равных объёмных соотношениях клинических признаков воспалительных изменений коленного сустава не возникало. На протяжении 5 дней достоверных различий между средними значениями окружностей коленных суставов, куда вводились лекарственные препараты и смесь, и значениями окружностей интактных суставов выявлено не было. В исследуемых 6 подгруппах лабораторных животных при микроскопии в синовиальной оболочке патологические изменения (воспаление, некроз) не наблюдались. Гистологическая картина практически ничем не отличалась от картины интактного коленного сустава.

Во второй серии эксперимента *in vivo* на фоне модельного артрита в I подгруппе животных при сравнении со значениями II и III подгрупп имело место достоверно более раннее уменьшение отёка мягких тканей. Достоверных различий в степени выраженности отёка суставов I и II

подгрупп к моменту окончания эксперимента не наблюдалось, но в сравнении с III подгруппой показатели были ниже ( $p_{M-U} > 0,05$ ).

В течение всего срока эксперимента во всех подгруппах значения клеточного индекса достоверно увеличивались ( $p_w < 0,001$ ), что свидетельствовало об уменьшении выраженности воспаления. В I подгруппе отмечался достоверно более существенный рост клеточного индекса и, соответственно, регресс воспалительных изменений в сравнении как со II, так и с III подгруппой. Тем не менее, в гистологических препаратах во всех трёх подгруппах животных даже на 6-й день воспалительные изменения в синовиальной оболочке сохранялись, однако, наименьшая степень выраженности этих изменений была в I подгруппе.

Дистрофических и некротических изменений со стороны мягких тканей сустава (синовиальная оболочка, мениски, связки и суставные хрящи) в I и II подгруппе под влиянием действия различных лекарственных препаратов на фоне воспалительных изменений не наблюдалось.

Таким образом, в ходе исследований *in vivo* оказалось, что в условиях модельного артрита совместное введение в полость коленного сустава крысы 0,1 мл изотонического раствора гидрокарбоната натрия и 0,2 мл смеси растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола и 0,5% новокаина, взятых в равных объёмных соотношениях, вызывает более раннее и выраженное уменьшение отёка мягких тканей, достоверное снижение клеточной инфильтрации синовиальной оболочки в сравнении с изолированным внутрисуставным введением 0,3 мл 0,5% раствора новокаина.

По данным ретроспективного анализа лечения 533 мужчин, перенёвших артроскопическую резекцию мениска, установлено, что каждый шестой из них после операции нуждался в выполнении пункции коленного сустава.

Анализ клинических, инструментальных и лабораторных показателей в первый день после артроскопической резекции мениска показал, что в ответ на оперативное вмешательство в суставе развиваются воспалительные

изменения, характеризующиеся усилением болевого синдрома, увеличением отёка коленного сустава, положительными симптомами флюктуации или «баллотирования надколенника», наличием свободной жидкости в полости оперированного сустава по данным МРТ, повышением относительной плотности до значений экссудата, увеличением цитоза, количества нейтрофилов и макрофагов, появлением эозинофилов.

Под влиянием внутрисуставного введения 0,5% раствора новокаина после артроскопической резекции мениска выраженность воспалительной реакции снижалась. За семь дней интенсивность болевого синдрома становилась меньше на 54,5% и достигала дооперационных значений. Отёк оперированного сустава уменьшался в 2 раза, но достигал дооперационных значений только на девятый день. Симптомы флюктуации и/или «баллотирования надколенника» были положительными на 3-й день у 70,7% больных, на 5-й день – у 36,6%, на 7-й день – у 17,1% и даже на 9-й день после операции – у 4,9%. К концу недели в полости оперированного сустава у всех 12 пациентов II группы сохранялось умеренное количество свободной жидкости по данным МРТ. Максимальное количество необходимых пункций составило 5. За семь дней исследования пунктатов значения относительной плотности снижались на 0,0020 г/см<sup>3</sup>, значения цитоза уменьшались в 4,3 раза, количество нейтрофилов становилось меньше в 16,6 раза, эозинофилов – в 3,1 раза на 5-й день, а исчезали на 7-й день, количество лимфоцитов повышалось в 7,3 раза и синовиоцитов – в 3,3 раза. Кроме того, отмечалось уменьшение выраженности перекисного окисления липидов и повышение тиоловой антиоксидантной защиты, о чём свидетельствовало снижение уровня гидроперекисей липидов в 2,1 раза и нарастание концентрации общих SH-групп в 1,7 раза от первоначальных значений. За семь дней в пунктатах контрольной группы наблюдалось увеличение pH на 0,33, несмотря на то, что 0,5% раствор новокаина для инъекций имеет pH в диапазоне 3,8–4,5.

В основной группе больных степень выраженности воспалительной реакции уменьшалась быстрее в сравнении с данными контрольной группы.



Так, интенсивность болевого синдрома на 7-й день становилась меньше на 79,6% и была ниже дооперационных значений уже на 5-й день. Отёк оперированного сустава уменьшался в 3,1 раза и достигал дооперационных значений уже на 5-й день. Симптомы флюктуации и/или «баллотирования надколенника» были положительными на 3-й день только у 44,7% больных и в последующие дни не выявлялись. Через неделю в полости оперированного сустава свободной жидкости не определялось у 25% больных, а у 75% выявлялось небольшое количество жидкости по данным МРТ коленных суставов. Максимальное количество необходимых пункций составило только 2. За три дня исследования пунктатов отмечалось более выраженное снижение значений относительной плотности на  $0,0050 \text{ г/см}^3$ , уменьшение цитоза в 4,2 раза, количества нейтрофилов в 11,7 раза, исчезновение эозинофилов, повышение количества лимфоцитов в 6,1 раза до нормы, увеличение количества синовиоцитов в 3,7 раза до нормы. Уменьшение выраженности перекисного окисления липидов и повышение тиоловой антиоксидантной защиты в этой группе было также более существенным, чем в контрольной группе, что доказывало снижение уровня гидроперекисей липидов в 2,3 раза и нарастание концентрации общих SH-групп в 2,2 раза от первоначальных значений. Кроме того, после промывания полости оперированного сустава охлаждённым до  $+5^\circ\text{C}$  изотоническим раствором гидрокарбоната натрия (pH 8,01–8,07) и последующим внутрисуставным введением 3 мл смеси растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты, 5% унитиола и 0,5% новокаина (pH 5,3–6,6) наблюдалось увеличение pH на 0,43, что указывает на то, что предлагаемое лечение улучшает кислотно-основное состояние оперированного сустава.

Средние сроки пребывания в стационаре у пациентов основной группы были достоверно меньше на 3,3 дня, чем у больных контрольной группы.

Среди анкетированных пациентов более высокие результаты были признаны в основной группе (в 87,0% результат лечения был оценён как «хороший» против 77,3% в контрольной группе).

При промывании полости оперированного сустава охлаждённым до температуры  $+5^{\circ}\text{C}$  изотоническим раствором гидрокарбоната натрия создавалась интраартикулярная гипотермия, и больные основной группы отмечали анальгетический эффект от этой процедуры. Все пациенты при опросе не могли указать холодным или тёплым раствором натрия гидрокарбоната производится промывание полости оперированного сустава, но, в то же время, отмечали повышение интраартикулярного давления при введении определённого объема раствора. Это лишний раз подтверждает то, что в суставе отсутствуют температурные экстерорецепторы, но имеются проприорецепторы и, соответственно, чувство давления (батиэстезия). Такие важные показатели, как внутрисуставное давление и температура раствора для ирригации имеют большое практическое значение при выполнении манипуляций и оперативных вмешательств на коленном суставе, поскольку целесообразно поддерживать внутрисуставное давление на определенном уровне, например, при заполнении полости сустава физиологическим раствором во время артроскопии. Учитывая водородный показатель, изменяя температуру раствора и объём вводимой жидкости (давление) можно достичь того или иного эффекта (от анальгезии до выраженного болевого синдрома).

Использование нами охлаждённого ( $+5^{\circ}\text{C}$ ) изотонического раствора гидрокарбоната натрия (рН 8,04) для промывания полости оперированного сустава позволяло создать интраартикулярную гипотермию, что усиливало анальгетический и гемостатический эффект, уменьшало отёк мягких тканей сустава, экссудацию и скопление выпота. Кроме того, данный препарат позволял корректировать кислотно-основное состояние сустава. Внутрисуставное введение смеси, содержащей два антиоксиданта – аскорбиновую кислоту и унитиол, позволяло уменьшить выраженность перекисного окисления липидов и увеличить содержание тиоловых антиоксидантов, что улучшает метаболизм в тканях оперированного сустава и уменьшает выраженность воспалительной реакции.

## ВЫВОДЫ

1. Частота развития гемосиновита после артроскопической резекции мениска, требующего выполнения пункции коленного сустава, составила 16%.

2. Между компонентами предлагаемой смеси лекарственных препаратов, включающей 5% раствор аскорбиновой кислоты, 5% раствор унитиола и 0,5% раствор новокаина, отсутствует химическое взаимодействие, что свидетельствует об их совместимости.

3. Изотонический раствор гидрокарбоната натрия и смесь при введении в интактный сустав животного не вызывают патологических изменений в тканях в течение 5 дней наблюдения, а в условиях модельного артрита уменьшают отёк на 21%, клеточную инфильтрацию на 60% к шестому дню после однократного внутрисуставного введения, что указывает на уменьшение выраженности воспаления.

4. При наличии гемосиновита после артроскопической резекции мениска промывание полости оперированного сустава охлаждённым до температуры  $+5^{\circ}\text{C}$  изотоническим раствором натрия гидрокарбоната с последующим интраартикулярным введением предлагаемой смеси в сравнении с данными контрольной группы способствует уменьшению болевого синдрома на 32%, отёка сустава на 18% к пятому дню после операции; снижению количества свободной жидкости в полости оперированного сустава по данным МРТ к седьмому дню; снижению значений относительной плотности в гемосиновиальной жидкости на 20%, гидроперекисей липидов на 33%, цитоза на 52%, нейтрофилов на 47%, исчезновению эозинофилов, увеличению значений рН на 26%, общих SH-групп на 36%, синовиоцитов на 32% (до нормы), лимфоцитов на 4% (до нормы) к третьему дню после операции, что свидетельствует об эффективности предлагаемого метода лечения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. После артроскопического вмешательства на коленном суставе при наличии показаний (увеличение объёма сустава более чем на 2,0 м<sup>2</sup>, положительные симптомы флюктуации и/или «баллотирования надколенника», наличие свободной жидкости по данным МРТ и/или УЗИ) целесообразно выполнять пункцию оперированного сустава.

2. После эвакуации патологического содержимого полость сустава необходимо тщательно промыть охлаждённым до температуры +5°C изотоническим (1,4%) раствором натрия гидрокарбоната, который готовится *ex tempore* путём разбавления 7 мл фабричного стерильного раствора натрия гидрокарбоната 4% для инфузий 13 мл воды для инъекций для разового введения. Флаконы хранятся в холодильнике при температуре +5°C.

3. После промывания полости оперированного сустава внутрисуставно вводится предлагаемая смесь, которая готовится *ex tempore* и состоит из растворов для инъекций 5% аскорбиновой кислоты (50 мг), 5% унитиола (50 мг) и 0,5% новокаина (5 мг) по 1 мл.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ажикулов, Р.Н. Отдалённые результаты применения глюкокортикостероидов для лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов / Р.Н. Ажикулов, Н.Д. Батленов // Наука, новые технологии и инновации. – 2015. – № 2. – С. 88 – 90.
2. Андреева, Т.М. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, состояние травматолого-ортопедической помощи населению России в 2014 году / Т.М. Андреева, Е.В. Огрызко, М.М. Попова – М., 2015. – 131с.
3. Аносов, А.К. Стимуляция опосредуемого циклооксигеназой окисления ненасыщенных жирных кислот в лейкоцитах кролика ультрафиолетовым излучением / А.К. Аносов, Н.С. Белакина // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2015. – № 3. – С. 48 – 52.
4. Арефина, Н.Ф. Методы поляриметрии и рефрактометрии в фармацевтическом анализе: учеб. пособие / Н.Ф. Арефина, Ю.А. Хомов, Е.С. Березина. – Изд. 3-е, перераб. и доп.: Пермь, 2006. – 60 с.
5. Баринов, А.С. Диспластические изменения анатомического строения коленного сустава при варусном отклонении оси большеберцовой кости / А.С. Баринов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – № S2. – С. 39 - 40.
6. Белова, С.В. Локальная терапия экспериментального артрита / С.В. Белова // Классика и инновации в травматологии и ортопедии: сб. матер. Всеросс. науч.-практич. конф., посвящённой 75-летию проф. А.П. Барабаша / под ред. д.м.н., проф. И.А. Норкина. – Саратов: ФГБУ «СарНИИТО», Амирит, 2016. – С. 48– 50.
7. Беляев, А.Н. Внутрисуставная озонотерапия в коррекции нарушений обмена коллагена при травматических повреждениях коленного сустава / А.Н. Беляев [и др.] // Фундаментальные исследования.-2011.-№ 9.-С. 209-211.
8. Беседин, И.М. Сравнение влияния кратковременного системного и локального воздействия гипотермии на показатели качества жизни

лабораторных животных / И.М. Беседин, М.А. Новикова, В.Г. Бычков, Л.Ф. Калёнова // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – Т. 16, № 3 (83). – С. 54 – 58.

9. Блинникова, В.В. Антиоксидант в лечении экспериментального артрита / В.В. Блинникова // Классика и инновации в травматологии и ортопедии: сб. матер. Всеросс. науч.-практич. конф., посвящённой 75-летию проф. А.П. Барабаша / под ред. д.м.н., проф. И.А. Норкина. – Саратов: ФГБУ «СарНИИТО», Амирит, 2016. – С. 58– 59.

10. Бобков, В.А. Изменение кислотно-основного состояния синовиальной жидкости у больных ревматоидным артритом / В.А. Бобков [и др.] // Терапевтический архив. – 1999. – Т. 71, № 5. – С. 20 – 22.

11. Богоутдинов, З.А. Клиническая эффективность комбинированной озонотерапии в комплексном лечении остеоартроза коленных суставов / З.А. Богоутдинов, Е.В. Намоконов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4 (80). – С. 28 – 29.

12. Болтенко, Ж.В. Анализ показателей первичной инвалидности вследствие болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани в Российской Федерации, Сибирском федеральном округе и его субъектах в 2011 – 2013 гг / Ж.В. Болтенко // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т. 31, № 4. – С. 87 – 94.

13. Борзилова, О.Х. Особенности микроциркуляторного русла переходной зоны синовиальной мембраны коленного сустава человека зрелого возраста / О.Х. Борзилова, Д.Ю. Рыбалко, Э.Х. Ахметдинова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 68 – 71.

14. Брюханов, А.В. Комплексное применение лучевых методов диагностики при обследовании больных с травматическими повреждениями коленных суставов / А.В. Брюханов, М.А. Клыжин // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2008. – Т. 23, № 2. – С. 20 – 24.

15.Ванькова, Н.А. Экстракционно-титриметрическое определение папаверина гидрохлорида в лекарственных формах / Н.А. Ванькова, Л.А. Чекрышкина // Фармацевтический журнал. – 1988. – №6. – С. 44 – 47.

16.Варданян, Р.Л. Антиоксидантное и прооксидантное действие аскорбиновой кислоты / Р.Л. Варданян [и др.] // Химия растительного сырья. – 2015. – № 1. – С. 113 – 119.

17.Васильева, И.Н. Радиопротективные и апоптотические свойства комбинации альфа-токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты / И.Н. Васильева, В.Г. Беспалов, Д.А. Бараненко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161, № 2. – С. 208 – 212.

18.Волошин, В.П. Место цитологического исследования в диагностике и мониторинге периимплантного воспаления крупных суставов / В.П. Волошин [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2013. - № 1. - С. 58 - 62.

19.Выборнов, Д.Ю. Артроскопия при травме и заболеваниях коленного сустава у детей / Д.Ю. Выборнов, М.А. Петров, И.Н. Исаев // Детская хирургия. – 2012. – № 5. – С. 29 – 34.

20.Гиршин, С.Г. Коленный сустав (повреждения и болевые синдромы): руководство по диагностике и лечению повреждений и некоторых заболеваний коленного сустава / С.Г. Гиршин, Г.Д. Лазишвили. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. – 352 с.

21.Гладких, С.П. Унитиол как стабилизатор инъекционных растворов аскорбиновой кислоты / С.П. Гладких, О.П. Белозерова, Г.С. Михайлова, В.А. Карманова // Фармация. – 1974. – Т.23, №5. – С. 65 – 67.

22.Головина, Н.В. Защита действия ОН\*-радикалов / Н.В. Головина, С.В. Кондрашев, А.А. Филиппова, Н.Ю. Гарнова // Естественные и технические науки. – 2015. – № 6 (84). – С. 194 – 196.

23.Голохваст, К.С. Некоторые аспекты механизма влияния низких температур на человека и животных (литературный обзор) / К.С. Голохваст,

В.В. Чайка // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 486 – 489.

24.Гофман, В.В. Патогенетическое обоснование применения пероксида водорода, мексидола, лазолвана и новокаина при местной терапии больных хроническим компенсированным тонзилитом / В.В. Гофман // Врач-аспирант. – 2014. – Т. 63, № 2.2. – С. 295 – 302.

25.Гречко, В.Н. Применение озона в комплексном лечении больных с деформирующим артрозом коленных суставов / В.Н. Гречко, К.И. Анисеев // Озон в биологии и медицине. - Н.Новгород. - 2007. – С. 231 - 232.

26.Гумеров, Р.А. Диагностика синовита коленного сустава у детей / Р.А. Гумеров, И.А. Мамлеев, Т.С. Псянчин // Новые технологии в детской хирургии: сб. науч. тр., посвящённый 100-летию медицинского образования в Пермском крае, 95-летию со дня рождения профессора А.А. Лишке / Пермь. ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России. – Пермь, 2014. – С. 58 – 65.

27.Давыдкин, И.Л. Оценка воспалительных изменений в суставах у больных гемофилией с рецидивирующими гемартрозами / И.Л. Давыдкин, Ю.А. Косякова, Ю.В. Ларцев, А.В. Капишников // Травматология и ортопедия России. – 2012. – № 2 (64). – С. 29 – 33.

28.Дзугкоева, Ф.С. Окислительный стресс и биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции и повреждения внутренних органов в условиях интоксикации тяжелым цветным металлом в эксперименте / Ф.С. Дзугкоева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, № 8. – С. 161 – 165.

29.Долгов, В.В. Выпотные жидкости. Лабораторное исследование / В.В. Долгов [и др.]. – М. - Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2006. – 174 с.

30.Долгова Л.Н. Длительная перфузия суставов в лечении хронических синовитов при ревматоидном артрите. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 2000. – С. 19.



31.Ещин, Е.Е. Применение перфторана для лечения гемартроза коленного сустава: автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.00.22 / Е.Е. Ещин. – Кемерово-2, 2005. – 23 с.

32.Забродский, П.Ф. Коррекция токоферола ацетатом и унитиолом нарушений иммунного гомеостаза крыс при острой интоксикации тетрахлорметаном / П.Ф. Забродский, М.С. Громов, В.В. Масляков // Экспериментальная и клиническая фармакология.–2015.-Т. 78, № 1.-С. 30-33.

33.Заварухина, С.А. Влияние аэробных нагрузок на процессы перекисного окисления липидов / С.А. Заварухина // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: образование, здравоохранение, физическая культура. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 18 – 23.

34.Захватов, А.Н. Озонотерапия в коррекции процессов перекисного окисления липидов при внутрисуставных повреждениях коленного сустава / А.Н. Захватов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 5 (75). – С. 55 – 57.

35.Захватов, А.Н. Оценка цитологического состава синовии при внутрисуставной озонотерапии посттравматического артрита / А.Н. Захватов, В.Ю. Сафонов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.–2011.–№ 4 (80). Ч. 1.-С. 49-50.

36.Захватов, А.Н. Эффективность внутрисуставной озонотерапии при травматических повреждениях коленного сустава / А.Н. Захватов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 4. – С. 24 – 27.

37.Захватов, А.Н. Обоснование внутрисуставного применения озона в коррекции свободнорадикальных процессов при травматическом повреждении коленного сустава (экспериментальное исследование) / А.Н. Захватов, С.И. Кузнецов, С.А. Козлов // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – Т. 22, № 1. – С. 19 – 22.

38.Иванов, Л.И. Острые реактивные послеоперационные артриты коленного сустава (патогенез, клиника, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.И. Иванов. – Нижний Новгород, 1997. – 41 с.

39.Иванов, С.В. Морфологические особенности парапротезной капсулы при имплантации полипропиленового и композиционного эндопротезов на фоне применения оротовой кислоты в эксперименте / С.В. Иванов [и др.] // Новости хирургии. – 2016. – Т. 24, № 5. – С. 436 – 443.

40.Игнатъев, Ю.Т. Ультразвуковая и МРТ диагностика причин блокады коленного сустава / Ю.Т. Игнатъев, Л.Л. Тарасенко, Т.С. Тарасенко, В.В. Аксёнов // Успехи современного естествознания. – 2008.–№ 5. – С. 87 – 88.

41.Каденов, И.В. Артроскопия коленного сустава в условиях стационарзамещающих комплексов (на базе центра амбулаторной хирургии городской поликлиники №2) / И.В. Каденов, М.И. Бальхаев, П.В. Бабаев // Материалы IV научно-практической конференции молодых ученых Сибирского и Дальневосточного федеральных округов: сб. статей. – Иркутск, 2014. – С. 88 – 93.

42.Капустина, Н.В. Результаты применения хондропротекторов в количественном восстановительном лечении спортсменов с посттравматической хондропатией коленных суставов / Н.В. Капустина // Вестник восстановительной медицины. – 2015. – № 1. – С. 38 – 41.

43.Клименко, И.Г. Различные варианты применения биомолекулярных и антигомотоксических препаратов в послеоперационном лечении дегенеративно-дистрофического поражения коленного сустава / И.Г. Клименко // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4 (80)–1. – С. 80 – 82.

44.Клименко, И.Г. Ближайшие и отдалённые результаты оперативного лечения свежих сочетанных повреждений большеберцовой связки и медиального мениска коленного сустава у профессиональных спортсменов / И.Г. Клименко // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011.–№ 4 (80)–1.–С. 83-85.

45.Колесников, С.И. Сероводород как третья эссенциальная газовая молекула живых тканей / С.И. Колесников, Б.Я. Власов, Л.И. Колесникова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 2. – С. 237 – 241.

46.Королёв, А.В. Отдалённые результаты сшивания менисков при артроскопической пластике передней крестообразной связки / А.В. Королёв [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2016. – Т. 22, № 3. – С. 44 - 53.

47.Котельников, Г.П. Современные методы обезболивания во время оперативных вмешательств при полисегментарных переломах конечностей / Г.П. Котельников, И.Г. Труханова, В.И. Дразнин, А.Ю. Артемьева // Российский журнал боли. – 2011. – № 2. – С. 109 – 110.

48.Кошелев, П.И. Способ лечения посттравматического синовита с применением водных растворов анолита и католита / П.И. Кошелев, А.А. Глухов, Д.А. Расчепеев, А.П. Остроушко // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 364 – 368.

49.Кузнецов, В.И. Липиды в структуре и функционировании биологических мембран / В.И. Кузнецов [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 262 – 266.

50.Кузнецова, Е.И. Функционально-метаболический статус нейтрофильных фагоцитов у пациентов с заболеваниями суставов перед первичным и ревизионным эндопротезированием / Е.И. Кузнецова [и др.] // Гений ортопедии. – 2012. – № 4. – С. 79 – 82.

51.Кузнецова, Е.И. Функционально-метаболический статус нейтрофильных фагоцитов у пациентов с остеомиелитом длинных трубчатых костей / Е.И. Кузнецова, М.В. Чепелева, Н.М. Ключин, С.И. Бурнашов // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 65 – 70.

52.Кузнецова, Н.Л. Восстановительное лечение пациентов с посттравматическим остеоартрозом коленных суставов / Н.Л. Кузнецова, Т.Э. Гершкович // Вестник травматологии и ортопедии Урала. – 2010. - Т. 3, № 3. - С. 30 - 33.

53.Куликов, В.А. Резольвины, протектины и марезины – новые медиаторы воспаления / В.А. Куликов, И.Н. Гребенников // Вестник ВГМУ. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 25 – 30.

54.Кухарчик, В.В. Клиника и терапия травматических гемартрозов коленного сустава / В.В. Кухарчик.–Л.: Медгиз-Ленингр. отд., 1944. - 16 с.

55.Лазишвили, Г.Д. Клиническая эффективность применения обогащённой тромбоцитами плазмы в лечении остеоартроза коленного сустава / Г.Д. Лазишвили [и др.] // Клиническая практика. – 2016. – № 3 (27). – С. 54 – 60.

56.Лапина, Г.П. Изменение каталитических характеристик алкогольдегидрогеназы при введении в ферментативную систему препаратов пирасетам, зорекс и унитиол / Г.П. Лапина, Н.В. Парфентьева // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. – 2014. – № 1. – С. 75 – 79.

57.Лисицын, М.П. Артроскопическая парциальная менискэктомия / М.П. Лисицын, Г.О. Вачейшвили // Актуальные проблемы спортивной медицины: материалы XXIV Всесоюз. конф. по спорт. медицине. - М., 1990. - С. 205-208.

58.Листов, М.В. Концентрация свободных радикалов в организме млекопитающих в условиях изменения активности супероксид-генерирующей и антиоксидантной систем / М.В. Листов, А.И. Мамыкин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – № 1 (45). – С. 121 – 126.

59.Логинов, С.И. Влияние гонартроза на кинематику коленного сустава / С.И. Логинов, Р.О. Солодилов // Бюллетень Сибирской медицины. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 70 – 78.

60.Лучихина, Л.В. Артроз, ранняя диагностика и патогенетическая терапия / Л.В. Лучихина. – М.: НПО «Медицинская энциклопедия» РАМН, ЗАО «ШИКО», 2001. – 168 с.

61.Мартусевич, А.А. Молекулярные и клеточные механизмы действия синглетного кислорода на биосистемы / А.А. Мартусевич, С.П. Перетягин, А.К. Мартусевич // Современные технологии в медицине. – 2012. – № 2. – С. 128 – 134.

62. Масленников, Е.Ю. Экспериментально-клиническое обоснование внутрисуставного введения унитиола при реактивных травматических артритах / Е.Ю. Масленников, Л.Д. Перепечай, Г.А. Вилков // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1985. – № 9. – С. 54 – 55.

63. Матвеева, Е.Л. Биохимические изменения в синовиальной жидкости при развитии дегенеративно-дистрофических процессов в коленном суставе: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Е.Л. Матвеева. – Тюмень, 2007. – С. 44.

64. Митрофанов, В.А. Влияние препаратов полиферментного, хондропротективного и антигипоксического действия на морфологические изменения в суставах крыс с экспериментальным аутоиммунным артритом / В.А. Митрофанов, Д.М. Пучиньян, М.В. Федотова // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т.17. – № 1. – С. 151 – 152.

65. Намоконов, Е.В. Анализ результатов артроскопического лечения пациентов с повреждениями менисков и связок коленного сустава / Е.В. Намоконов, С.К. Ложкин // Экология. Здоровье. Спорт: сб. трудов IV Международной научно-практической конференции / Чита. Забайкальский государственный университет, Научно-образовательный центр «Экология и здоровье человека». – Чита, 2015. – С. 249 – 250.

66. Нейман, И.З. Внутрисуставное введение кислорода для профилактики постиммобилизационных контрактур / И.З. Нейман, Ю.Г. Сумин // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1987. – Т. 139, № 11. – С. 87 - 88.

67. Нечаева, Е.А. Использование антиоксидантов токоферола и унитиола при исследовании резистентности тканей при перегревании / Е.А. Нечаева // В мире научных открытий: сб. материалов XI Международной научно-практической конференции. Центр научной мысли / М. Изд-во «Перо». – М., 2014. – С. 9 – 13.

68. Носкова, А.С. Длительная перфузия коленных суставов при остеоартрозе и ревматоидном артрите: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Носкова. – Ярославль, 2004. – 30 с.

69.Олюнин, Ю.А. Внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов в комплексном лечении ревматических заболеваний / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2015. – № 1. – С. 78 – 83.

70.Павлова, В.Н. Синовиальная среда суставов / В.Н. Павлова. – М.: Медицина, 1980. – 296 с.

71.Пат. № 2261595 Российская Федерация, МПК А01N1/02. Протекторный раствор для консервирования лейкоцитов при температуре - 10°С / Е.П. Сведенцов, Т.В. Туманова, Е.С. Камышева и др.; опубл. 10.10.2005, БИ № 02.

72.Подобед, О.В. Бикарбонат натрия как нефропротективная терапия при хронической болезни почек / О.В. Подобед // Военная медицина. – 2015. – № 1 (34). – С. 122 – 127.

73.Потехина, Ю.П. Причины изменения локальной температуры тела / Ю.П. Потехина, М.В. Голованова // Медицинский альманах. – 2010. – № 2. – С. 297 – 298.

74.Прохорова, Е.С. Посттравматические артриты коленных суставов у детей. Основы комплексного патогенетического лечения / Е.С. Прохорова, Д.Ю. Выборнов // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – № 2. – С. 108 – 111.

75.Пулина, Н.А. Курс лекций по фармацевтической технологии / Н.А. Пулина [и др.]. – Пермь, 2012. – 252 с.

76.Романова Л.А., Стальная И.Д. Метод определения гидроперекисей липидов с помощью тиоцианата аммония//Современные методы в биохимии/Под ред. В.Н. Ореховича. – М., 1977. – С. 64 – 66.

77.Руденко, В.Г. Протеолитические ферменты и их ингибиторы при артритах: (обзор) / В.Г. Руденко, Ю.В. Руденко // Ревматология. – 1990. - № 4. – С. 42 – 50.

78.Рыбин, А.В. Применение обогащённой тромбоцитами плазмы для стимуляции биопластических процессов после артроскопической реконструкции передней крестообразной связки коленного сустава (обзор

литературы) / А.В. Рыбин [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2015. – № 2. – С. 106 – 116.

79.Свергун, В.Т. Динамика изменения содержания аскорбиновой кислоты у крыс при внешнем облучении / В.Т. Свергун, А.Н. Коваль // Радиация, экология и техносфера: сб. материалов Международной научной конференции / Минск. Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси. – Минск, 2013. – С. 143 – 144.

80.Свешников, К.А. Скорость движения лимфы в здоровой и травмированной конечностях / К.А. Свешников, Н.С. Руссейкин // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 2. – С. 4 – 10.

81.Серебренникова, С.Н. Механизмы регуляции клеточных реакций в очаге асептического воспаления / С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский, И.В. Клименков, Н.В. Семёнов // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2012. – Т. 108, № 1. – С. 71 – 73.

82.Солодовникова, О.Н. «Кислородный взрыв» нейтрофильных лейкоцитов в патогенезе воспалительной реакции при гнойных инфекциях у детей / О.Н. Солодовникова, В.П. Молочный // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 118 – 122.

83.Спиркина, Е.С. Биохимические исследования показателей пероксидации в сыворотке крови собак с моделью дегенеративно-дистрофических изменений в суставах / Е.С. Спиркина, Е.Л. Матвеева, М.А. Степанов // Гений ортопедии. – 2013. – № 2. – С. 106 – 108.

84. Страхов, М.А. Современные тенденции использования средств, замещающих синовиальную жидкость, на основе связанной гиалуроновой кислоты в лечении пациентов с травмами и заболеваниями опорно-двигательного аппарата / М.А. Страхов, А.В. Скороглядов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2013. – № 4. – С. 85 – 91.

85. Ступина, Т.А. Гистоморфометрический анализ суставного хряща и синовиальной оболочки коленного сустава при метадиафизарном удлинении голени (экспериментально-морфологическое исследование) / Т.А. Ступина,

Н.А. Щудло, Н.В. Петровская, М.А. Степанов // Травматология и ортопедия России. – 2013. – № 1 (67). – С. 80 – 86.

86. Сытова, Е.А. Анестезия. Всё о наркозе / Е.А. Сытова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 5. – С. 901.

87. Тицкая, Е.В. Клинико-функциональная и психологическая характеристика спортсменов высокой квалификации после артроскопической менискэктомии / Е.В. Тицкая [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 3. – С. 48.

88. Тютюнник, А.Г. Комбинированная внутрисуставная и порталная инфильтрация 0,25% бупивакаином при артроскопической парциальной резекции медиального мениска коленного сустава / А.Г. Тютюнник // Медицина неотложных состояний. – 2015. – № 2 (65). – С. 144 – 146.

89. Ударцев, Е.Ю. Иммуноцитологические механизмы посттравматического синовиального воспаления и обоснование возможности использования радонотерапии для профилактики остеоартроза / Е.Ю. Ударцев // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 7. – С. 147 – 151.

90. Федина, Т.П. Динамика активности синовита после внутрисуставного введения ксефокама у больных ревматоидным артритом / Т.П. Федина [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии. – 2002. – № 2. – С. 78 – 80.

91. Фёдоров, А.С. Применение закиси азота в комплексном лечении повреждений и заболеваний коленного сустава: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.С. Фёдоров. – Акмола, 1994. – 14 с.

92. Фёдорова, Н.С. Варианты повреждений внутрисуставных мягкотканых структур при импрессионно-раскалывающих переломах мышечков большеберцовой кости / Н.С. Фёдорова, Г.Е. Труфанов, В.А. Фокин, И.Г. Пчелин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – № 4 (32). – С. 36 – 40.



93. Фоломеев В.Ф. Фотоколориметрический ультрамикрометод количественного определения сульфгидрильных групп белка и небелковых соединений крови // Лабораторное дело. – 1981. – № 1. – С. 33 – 35.

94. Цурко, В.В. Внутрисуставное введение лорноксикама: клинико-экспериментальное обоснование и оценка эффективности / В.В. Цурко [и др.] // Consilium medicum. – 2006. – Т.8, № 7. – С. 74 – 78.

95. Цыкунов, М.Б. Программа реабилитации при повреждениях хрящевых и капсульно-связочных структур коленного сустава. Методические рекомендации / М.Б. Цыкунов // Вестник восстановительной медицины. – 2014. - №3 (61). - С. 110 - 114.

96. Цыкунов, М.Б. Реабилитация при повреждении капсульно-связочного аппарата коленного сустава (оперативное лечение) / М.Б. Цыкунов, Т.В. Буйлова, С.П. Миронов // Вестник восстановительной медицины. – 2016. - №3 (73). – С. 78 – 85.

97. Чаусова, С.В. Кислородозависимый метаболизм полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови пациентов с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов / С.В. Чаусова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015.– № 4 (153). – С. 136 - 140.

98. Чепелева, М.В. Концентрации иммуноглобулинов и цитокинов в синовиальной жидкости пациентов с остеоартрозом при наличии и отсутствии клинических признаков синовита / М.В. Чепелева, Н.В. Сазонова, Е.И. Кузнецова // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 69 – 73.

99. Чернякова, Ю.М. Трансфузионная интраартикулярная хондропротекция при остеоартритах: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю.М. Чернякова. – Минск, 2013. – 44 с.

100. Чеснокова, Н.П. Активация липопероксидации – типовой процесс дестабилизации клеток в условиях патологии различного генеза / Н.П. Чеснокова [и др.] // Успехи современного естествознания. -2012.-№ 7.-С. 134.

101. Шахристова, Е.В. Участие глутатиона и окислительной модификации белков в реализации апоптоза клеток эпителия молочной железы при индуцированном окислительном стрессе / Е.В. Шахристова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 19 – 23.

102. Шевелёв, О.А. Глубокая локальная гипотермия в терапии болевых синдромов при поражениях крупных суставов / О.А. Шевелёв, В.П. Терешенков, Н.А. Ходорович // Российский журнал боли. – 2012.–№ 1.–С. 68.

103. Широкова, Л.Ю. Локальная терапия гонартроза аутологичной, обогащённой тромбоцитами плазмой / Л.Ю. Широкова [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2012. – № 1. – С. 97 – 100.

104. Шуматов, В.Б. Использование биохимических и иммунологических маркеров при мониторинге послеоперационной боли / В.Б. Шуматов, С.П. Крыжановский, Н.А. Андреева // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 27 – 29.

105. Шумков, П.С. Видеоартроскопия коленного сустава в амбулаторных условиях как способ органосохраняющей операции при гонартрозе / П.С. Шумков, В.М. Ладейщиков // Здоровье семьи – 21 век.-2013.-№ 2.-С. 211-220.

106. Шутова, М.И. Коррекция нарушений процессов липопероксидации и метаболизма коллагена при посттравматическом артрите в эксперименте / М.И. Шутова, С.А. Козлов, А.Н. Захватов, С.И. Кузнецов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – С. 1 – 9.

107. Юсипова, Н.А. Активность кислых гидролаз в тканях крыс при экспериментальном артрите / Н.А. Юсипова, В.Г. Безкровная, Т.А. Чернова // Украинский биохимический журнал. – 1980. – Т. 52, № 4. – С. 411 – 417.

108. Янькова, В.И. Ответная реакция системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» на комплексное воздействие природно-экологических факторов при заболеваниях органов дыхания / В.И. Янькова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2016. – № 3. –С. 94-102.

109. Смирнова, О.В. Особенности радикально-цепного окисления аскорбиновой кислоты в апротонной среде / О.В. Смирнова, И.В. Ефимова,

И.А. Опейда // Наукові праці Донецького національного технічного університету. Серія: «Хімія і хімічна технологія».-2014.-№ 2 (23).-С. 142-148.

110. Pagowska-Klimek, I. Использование гипотермии в интенсивной терапии / I. Pagowska-Klimek, W. Krajewski // Медицинский алфавит. – 2012. – Т. 1, № 4. – С. 68 – 69.

111. Adjepong, M. The role of antioxidant micronutrients in the rate of recovery of burn patients: a systematic review / M. Adjepong, P. Agbenorku, P. Brown, I. Oduro // Burns & Trauma. – 2016. – Vol. 4. – P. 18.

112. Altay, M.A. Evaluation of prolidase activity and oxidative status in patients with knee osteoarthritis: relationships with radiographic severity and clinical parameters / M.A. Altay [et al.] // Rheumatology International. – 2015. – Vol. 35, № 10. – P. 1725 – 1731.

113. Anguita-Palacios, M.C. Fear and preoperative anxiety behaviour and pain intensity perceived after knee arthroscopy / M.C. Anguita-Palacios [et al.] // Enfermeria Clinica. – 2016. – Vol. 26, № 4. – P. 227 – 233.

114. Arai, H. Oxidative modification of lipoproteins / H. Arai // Subcellular Biochemistry. – 2014. – Vol. 77. – P. 103 – 114.

115. Ashraf, A. Acute and subacute complications of pediatric and adolescent knee arthroscopy / A. Ashraf [et al.] // Arthroscopy. – 2014. – Vol. 30, № 5. – P. 710 – 714.

116. Askenberger, M. Occult intra-articular knee injuries in children with hemarthrosis / M. Askenberger, W. Ekström, T. Finnbogason, P.M. Janarv // The American Journal of Sports Medicine. – 2014. – Vol. 42, № 7. – P. 1600 – 1606.

117. Avouac, J. Efficacy of joint lavage in knee osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled studies / J. Avouac, E. Vicaut, T. Bardin, P. Richette // Rheumatology. – 2010. – Vol. 49. – P. 334 – 340.

118. Barroso Rosa, S. Is knee arthroscopy under local anaesthetic a patient-friendly technique? A prospective controlled trial / S. Barroso Rosa, D. James, B.D. Matthews // European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology. – 2016. – Vol. 26, № 6. – P. 633 – 638.

119. Bauer, T. Post-arthroscopy septic arthritis: current data and practical recommendations / T. Bauer, P. Boisrenoult, J.Y. Jenny // *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research.* – 2015. – Vol. 101, №8. – P. 347 - 350.

120. Bhattacharjee, D.P. Efficacy of intra-articular dexamethasone for post-operative analgesia after arthroscopic knee surgery / D.P. Bhattacharjee [et al.] // *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology.* – 2014. – Vol. 30, № 3. – P. 387 - 390.

121. Bohensky, M.A. Adverse outcomes associated with elective knee arthroscopy: a population-based cohort study / M.A. Bohensky [et al.] // *Arthroscopy.* – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 716 – 725.

122. Breuer, C. Successful detoxification and liver transplantation in a severe poisoning with a chemical wood preservative containing chromium, copper and arsenic / C. Breuer [et al.] // *Transplantation.* – 2015. – Vol. 99, № 4. – P. 29 – 30.

123. Buchko, J.Z. Knee chondrolysis by infusion of bupivacaine with epinephrine through an intra-articular pain pump catheter after arthroscopic ACL reconstruction / J.Z. Buchko, T. Gurney-Dunlop, J.J. Shin // *The American Journal of Sports Medicine.* – 2015. – Vol. 43, № 2. – P. 337 - 344.

124. Campbell, J. The location of knee pain and pathology in patients with a presumed meniscus tear: preoperative symptoms compared to arthroscopic findings / J. Campbell, A. Harte, D.P. Kerr, P. Murray // *Irish Journal of Medical Science.* – 2014. – Vol. 183, № 1. – P. 23 – 31.

125. Canadananović, V. Age-related changes of vitamin C levels in aqueous humour / V. Canadananović [et al.] // *Vojnosanitetski Pregled.* – 2015. – Vol. 72, № 9. – P. 823 – 826.

126. Carulli, C. Intra-articular injections of hyaluronic acid induce positive clinical effects in knees of patients affected by haemophilic arthropathy / C. Carulli [et al.] // *Knee.* – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 36 – 39.

127. Cherhan, C.N. Novel lipid mediators and resolution mechanism in acute inflammation / C.N. Cherhan // *The American Journal of Pathology.* – 2010. – Vol. 177. – P. 1576 - 1591.

128. Chung, J.-I. Anti-inflammatory effect of low intensity ultrasound (LIUS) on complete Freund's adjuvant-induced arthritis synovium / J.-I. Chung [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2012. – Vol. 20. – P. 314 – 322.

129. Chung, J.I. Effect of continuous-wave low-intensity ultrasound in inflammatory resolution of arthritis-associated synovitis / J.I. Chung, B.H. Min, E.J. Baik // *Physical Therapy*. – 2016. – Vol. 96, № 6. – P. 808 – 817.

130. Chung, K.S. Does release of the superficial medial collateral ligament result in clinically harmful effects after the fixation of medial meniscus posterior root tears? / K.S. Chung, J.K. Ha, H.J. Ra, J.G. Kim // *Arthroscopy*. – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 199 – 208.

131. Courtney, P. Joint aspiration and injection and synovial fluid analysis / P. Courtney, M. Doherty // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2013. – Vol. 27, № 2. – P. 137 – 169.

132. Darabos, N. Intraarticular application of autologous conditioned serum (ACS) reduces bone tunnel widening after ACL reconstructive surgery in a randomized controlled trial / N. Darabos [et al.] // *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. – 2011. – Vol. 19, № 1. – P. 36 – 46.

133. Diaz, F.E. Fever-range hyperthermia improves the anti-apoptotic effect induced by low pH on human neutrophils promoting a proangiogenic profile / F.E. Diaz [et al.] // *Cell Death & Disease*. – 2016. – Vol. 7, № 10. – P. 2437.

134. Duif, C. Does intraoperative application of leukocyte-poor platelet-rich plasma during arthroscopy for knee degeneration affect postoperative pain, function and quality of life? A 12-month randomized controlled double-blind / C. Duif [et al.] // *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. – 2015. – Vol. 135, № 7. – P. 971 - 977.

135. Elkousy, H. Intra-articular morphine versus bupivacaine for postoperative pain management / H. Elkousy [et al.] // *Orthopedics*. – 2013. – Vol. 36, № 9. – P. 1121 - 1127.

136. Elmali, N. Cartilage repair strategies in the knee: a survey of turkish surgeons / N. Elmali [et al.] // *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*. – 2016. – Vol. 50, № 5. - P. 533 – 538.

137. Erkocak, O.F. Intra-articular local anesthetics: primum non nocere / O.F. Erkocak, B.K. Aydin, J.B. Celik // *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. – 2012. – Vol. 20, № 10. – P. 2125.

138. Filipovich, M.R. Persulfidation (S-sulphydration) and H<sub>2</sub>S / M.R. Filipovich // *Handbook of Experimental Pharmacology*.-2015.-Vol. 230.-P. 29-59.

139. Fillingham, Y.A. Inside-out versus all-inside repair of isolated meniscal tears / Y.A. Fillingham [et al.] // *The American Journal of Sports Medicine*. – 2017. – Vol. 45, №1. – P. 234 - 242.

140. Flandry F. Normal anatomy and biomechanics of the knee / F. Flandry, G. Hommel // *Sports Medicine and Arthroscopy Review*. – 2011. – Vol. 19, № 2. – P. 82 – 92.

141. Fukushima, A. Oseltamivir produces hypothermic and neuromuscular effects by inhibition of nicotinic acetylcholine receptor functions: comparison to procaine and bupropion / A. Fukushima [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2015. – Vol. 762. – P. 275 – 282.

142. Furman, B.D. Articular ankle fracture results in increased synovitis, synovial macrophage infiltration, and synovial fluid concentrations of inflammatory cytokines and chemokines / B.D. Furman [et al.] // *Arthritis & Rheumatology*. – 2015. – Vol. 67, № 5. – P. 1234 - 1239.

143. Gądek, A. Evaluation of analgesic efficacy of intra-articular opioids (morphine, fentanyl) after arthroscopic knee surgery / A. Gądek, J. Wordliczek, R. Zajaczkowska // *Arthroscopy*. – 2012. – Vol. 28, № 7. – P. 897 - 898.

144. Gao, Z. Acute mercury vapor poisoning in a 3-month-old infant: a case report / Z. Gao [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2017. – Vol. 465. – P. 119 - 122.

145. Garcia-Padilla, S. Erratum to: effectiveness of intra-articular injections of sodium bicarbonate and calcium gluconate in the treatment of osteoarthritis of the

knee: a randomized double-blind clinical trial / S. Garcia-Padilla [et al.] // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2015. – Vol. 16. – P. 256.

146. Geraets, S.E. The intra-articular glucocorticoid injection; short-term success with potential side effects / S.E. Geraets, T. Gosens // Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde. – 2016. – Vol. 160. – P. 814.

147. Griffin, J.W. Platelet-rich plasma in meniscal repair: does augmentation improve surgical outcomes? / J.W. Griffin [et al.] // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2015. – Vol. 473, № 5. – P. 1665 – 1672.

148. Grigorieva, D.V. Myeloperoxidase stimulates neutrophil degranulation / D.V. Grigorieva [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2016. – Vol. 161, № 4. – P. 495 - 500.

149. Gupta, B. Analgesic efficacy of three different dosages of intra-articular morphine in arthroscopic knee surgeries: randomized double-blind trial / B. Gupta [et al.] // Indian Journal of Anaesthesia. – 2015. – Vol. 59, № 10. – P. 642 – 647.

150. Guyver, P.M. The acutely swollen knee. Part two – management of traumatic pathology / P.M. Guyver, C.H. Arthur, C.J. Hand // Journal of the Royal Naval Medical Service. – 2014. – Vol. 100, № 2. – P. 186 - 192.

151. Hagino, T. Complications after arthroscopic knee surgery / T. Hagino [et al.] // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. – 2014. – Vol. 134, № 11. – P. 1561 – 1564.

152. Hagino, T. Arthroscopic treatment of symptomatic discoid meniscus in children / T. Hagino [et al.] // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. – 2017. – Vol. 137, № 1. – P. 89 – 94.

153. Hashemi, S.J. Preemptive analgesia with intra-articular pethidine reduces pain after arthroscopic knee surgery / S.J. Hashemi, H. Soltani, S.M. Heidari, M. Rezakohanfekr // Advanced Biomedical Research. – 2013. – Vol. 2. – P. 9.

154. Haviv, B. Arthroscopic meniscectomy of traumatic versus atraumatic tears in middle aged patients: is there a difference? / B. Haviv, S. Bronak, Y. Kosashvili, R. Thein // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. – 2016. – Vol. 136, № 9. – P. 1297 – 1301.

155. Hemshekhar, M. Attenuation of adjuvant-induced arthritis by dietary sesamol via modulation of inflammatory mediators, extracellular matrix degrading enzymes and antioxidant status / M. Hemshekhar [et al.] // *European Journal of Nutrition*. – 2013. – Vol. 52, № 7. – P. 1787 – 1799.

156. Hoofwijk, D.M. Prevalence and predictive factors of chronic postsurgical pain and global surgical recovery 1 year after outpatient knee arthroscopy: a prospective cohort study / D.M. Hoofwijk [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, № 45. – P. 2017.

157. Horhat, F.G. The use of lipid peroxidation expression as a biomarker for the molecular damage in the critically ill polytrauma patient / F.G. Horhat [et al.] // *Clinical Laboratory*. – 2016. – Vol. 62, № 9. – P. 1601 – 1607.

158. Hu, Z. Inhibition of CDK9 prevents mechanical injury-induced inflammation, apoptosis and matrix degradation in cartilage explants / Z. Hu [et al.] // *European Cells & Materials*. – 2016. – Vol. 30. – P. 200 – 209.

159. Hui, A.Y. A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease / A.Y. Hui [et al.] // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 15 – 37.

160. Hulet, C. Clinical and radiographic results of arthroscopic partial lateral meniscectomies in stable knees with a minimum follow up of 20 years / C. Hulet [et al.] // *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. – 2015. – Vol. 23, № 1. – P. 225 - 231.

161. Hunt, T.J. Editorial commentary: intra-articular corticosteroid injection at the time of knee arthroscopy is not recommended / T.J. Hunt // *Arthroscopy*. – 2016. – Vol. 32, № 1. – P. 96.

162. Isik, C. Efficacy of intra-articular application of ketamine or ketamine-levobupivacaine combination on post-operative pain after arthroscopic meniscectomy / C. Isik [et al.] // *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. – 2015. – Vol. 23, № 9. – P. 2721 - 2726.



163. Islam, M.T. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders / M.T. Islam // *Neurological Research*. – 2017. – Vol. 39, № 1. – P. 73 – 82.

164. Jacob, K.D. Markers of oxidant stress that are clinically relevant in aging and age-related disease / K.D. Jacob, N. Noren Hooten, A.R. Trzeciak, M.K. Evans // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2013. – Vol. 134, № 3-4. – P. 139 - 157.

165. Jawish, R. The effect of intra-articular Tenoxicam on knee effusion after arthroscopy / R. Jawish, H. Najdi, C. Abi Safi, A. Chameseddine // *International Orthopaedics*. – 2015. – Vol. 39, №7. – P. 1423 - 1426.

166. Jazayeri, S.M. Comparing the efficacy of intra-articular application of morphine and tramadol on postoperative pain after arthroscopic knee surgery / S.M. Jazayeri, F. Mosaffa, M. Abbasian, H.R. Hosseinzadeh // *Anesthesiology and Pain Medicine*. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 28 - 31.

167. Jazrawi, L.M. Intra-articular hyaluronic acid: potential treatment of younger patients with knee injury and / or post-traumatic arthritis / L.M. Jazrawi, J. Rosen // *The Physician and Sports Medicine*. – 2011. – Vol. 39, № 2. – P. 107 - 113.

168. Karaaslan, F. Reducing intra-articular hemarthrosis after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction by the administration of intravenous Tranexamic acid: a prospective, randomized controlled trial / F. Karaaslan, S. Karaoğlu, E. Yurdakul // *The American Journal of Sports Medicine*. – 2015. – Vol. 43, № 11. – P. 2720 - 2726.

169. Keller, K. Historical changes in meniscus surgery – the changing appreciation of disease, surgical techniques and complications / K. Keller, M. Engelhardt // *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*. – 2015. – Vol. 153, №3. – P. 259 – 266.

170. Kham, M. Arthroscopic surgery for degenerative tears of the meniscus: a systematic review and meta-analysis / M. Khan [et al.] // *Canadian Medical Association Journal*. – 2014. – Vol. 186, № 14. – P. 1057 – 1064.

171. Khanuja, H.S. Do prior intra-articular corticosteroid injections or time of administration increase the risks of subsequent periprosthetic joint infection after

total knee arthroplasty? / H.S. Khanuja, S. Banerjee, G.S. Sodhi, M.A. Mont // Journal of Long-Term Effects of Medical Implants. – 2016. – Vol. 26, № 3. – P. 191 - 197.

172. Kinsella, S.D. Complications in Brief: Arthroscopic partial meniscectomy / S.D. Kinsella, J.L. Carey // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2013. – Vol. 471, № 5. – P. 1427 – 1432.

173. Kosyakova, Y.A. The role of the combination of inflammatory processes in the joints and altered regional microcirculation in the development of Hemophilic arthropathy / Y.A. Kosyakova, V.A. Kondurtsev, I.L. Davydkin, V.Y. Zorenko // Klinicheskaja Meditsina (Mosk). – 2015. – Vol. 93, № 4. – P. 52 – 56.

174. Kwiecien, S. Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress-induced gastric injury / S. Kwiecien [et al.] // Journal of Physiology and Pharmacology. – 2014. – Vol. 65, № 5. – P. 613 – 622.

175. Lattermann, C. A multicenter study of early anti-inflammatory treatment in patients with acute anterior cruciate ligament tear / C. Lattermann [et al.] // The American Journal of Sports Medicine. – 2017. – Vol. 45, № 2. – P. 325 - 333.

176. Lee, H.H. Clinical and basic science of cartilage injury and arthritis in the football (soccer) athlete / H.H. Lee, C.R. Chu // Cartilage. – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 63 - 68.

177. Lee, H. Clinical features and treatment outcomes of septic arthritis due to Mycobacterium massiliense associated with intra-articular injection: a case report / H. Lee [et al.] // BMC Research Notes. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 443.

178. Li, Y. Mitochondrial electron transport chain-derived superoxide exits macrophages: implication for mononuclear cell-mediated pathophysiological processes / Y. Li [et al.] // Reactive Oxygen Species (Apex). – 2016. – Vol. 1, № 1. – P. 81 – 98.

179. Lindegaard, C. Anti-inflammatory effects of intra-articular administration of morphine in horses with experimentally induced synovitis / C. Lindegaard [et al.] // American Journal of Veterinary Research. – 2010. – Vol. 71. – № 1. – P. 69–75.

180. Liu, J.S. Arthroscopic partial meniscectomy for medial meniscal tear in late middle-aged adults / J.S. Liu, Z.Y. Li // *Zhongguo Gu Shang.* – 2014. – Vol. 27, № 8. – P. 631 – 634.

181. Liu, Y. Positive selection acted on the extracellular transmembrane linkers of heart receptors during evolution / Y. Liu, F. Lu, H. Jiang, Y. Tang // *Journal of Thermal Biology.* – 2017. – Vol. 64. – P. 86 - 91.

182. Locatelli, F. Optimizing haemodialysate composition / F. Locatelli, V. La Milia, L. Del Vecchio, S. Di Filippo // *Clinical Kidney Journal.* – 2015. – Vol. 8, № 5. – P. 580 – 589.

183. van Loon, J.P. Upregulation of articular synovial membrane  $\mu$ -opioid-like receptors in an acute equine synovitis model / J.P. van Loon [et al.] // *The Veterinary Journal.* – 2013. – Vol. 196. – № 1. – P. 40 – 46.

184. Lunn, T.H. Perioperative glucocorticoids in hip and knee surgery – benefit vs. harm? A review of randomized clinical trials / T.H. Lunn, H. Kehlet // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* – 2013. – Vol. 57, № 7. – P. 823 - 834.

185. Manning, B.T. Surgical anatomy of the knee a review of common open approaches / B.T. Manning [et al.] // *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases.* – 2013. – Vol. 74, № 3. – P. 219 – 228.

186. Margaritelis, N.V. Blood reflects tissue oxidative stress: a systematic review / N.V. Margaritelis [et al.] // *Biomarkers.* – 2015. – Vol. 20, № 2. – P. 97 - 108.

187. Martin, C.T. Risk factors for thirty-day morbidity and mortality following knee arthroscopy: a review of 12,271 patients from the national surgical quality improvement program database / C.T. Martin, A.J. Pygely, Y. Gao, B.R. Wolf // *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume.* – 2013. – Vol. 95, № 14. – P. 1 – 10.

188. Mayr, H.O. Complications of knee arthroscopy / H.O. Mayr, A. Stoehr // *Der Orthopäde.* – 2016. – Vol. 45, №1. – P. 4 - 12.

189. McCarty, M.F. An increased need for dietary cysteine in support of glutathione synthesis may underlie the increased risk for mortality associated with

low protein intake in the elderly / M.F. McCarty, J.J. DiNicolantonio // *Age* (Dordrecht, Netherlands). – 2015. – Vol. 37, № 5. – P. 96.

190. van Meegeren, M.E. Blood-induced joint damage: the devastating effects of acute joint bleeds versus micro-bleeds / M.E. van Meegeren [et al.] // *Cartilage*. – 2013. – Vol. 4, № 4. – P. 313 – 320.

191. Miller, M.D. Review of orthopaedics. Sixth Edition / M.D. Miller, S.R. Thompson, J.A. Hart. – Elsevier Saunders, 2012. – 856 p.

192. Miyamoto, S. Lipid hydroperoxides as a source of singlet molecular oxygen / S. Miyamoto, P. Di Mascio // *Subcellular Biochemistry*. – 2014. – Vol. 77. – P. 3 – 20.

193. Monseau, A.J. Common injections in musculoskeletal medicine / A.J. Monseau, P.S. Nizran // *Primary Care: Clinics in Office Practice*. – 2013. – Vol. 40, № 4. – P. 987 - 1000.

194. Nawabi, D.H. Return to play after lateral meniscectomy compared with medial meniscectomy in elite professional soccer players / D.H. Nawabi, S. Cro, I.P. Hamid, A. Williams // *The American Journal of Sports Medicine*. – 2014. – Vol. 42, № 9. – P. 2193 - 2198.

195. Nozawa-Inoue, K. Contribution of synovial lining cells to synovial vascularization of the rat temporomandibular joint / K. Nozawa-Inoue [et al.] // *Journal of Anatomy*. – 2016. – Vol. 228, № 3. – P. 520 - 529.

196. Ogura, T. Differences in levels of inflammatory mediators in meniscal and synovial tissue of patients with meniscal lesions / T. Ogura [et al.] // *Journal of Experimental Orthopaedics*. – 2016. – Vol. 3, № 1. – P. 7.

197. Panigrahi, R. Intra-articular adjuvant analgesics following knee arthroscopy: comparison between single and double dose Dexmedetomidine and Ropivacaine a multicenter prospective double-blind trial / R. Panigrahi [et al.] // *Orthopaedic Surgery*. – 2015. – Vol. 7, № 3. – P. 250 – 255.

198. Parkkinen, M. The usefulness of MRI and arthroscopy in the diagnosis and treatment of soft-tissue injuries associated with split-depression fractures of

the lateral tibial condyle / M. Parkkinen [et al.] // *The Bone & Joint Journal*. – 2014. – Vol. 96-B, № 12. – P. 1631 – 1636.

199. Pirutin, S.K. Effect of the incubation medium pH on damage to macrophages plasma membranes / S.K. Pirutin, V.B. Turovetskiĭ, A.B. Druzhko, Iu. B. Kudriashov // *Radiatsionnaia Biologiia, Radioecologiia*. – 2013. – Vol. 53, № 6. – P. 562 – 566.

200. Puertos, E. Use of 8,4% sodium bicarbonate in buffering commonly administered Vancomycin hydrochloride solutions for use with Midline or peripheral line catheters / E. Puertos, M. Spencer // *International Journal Pharmaceutical Compounding*. – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 334 – 336.

201. Radwan, Y.A. Analgesic effect of intra-articular magnesium sulphate compared with bupivacaine after knee arthroscopic meniscectomy / Y.A. Radwan, A.A. Alfeky, M.F. Faramawi // *Journal of Advanced Research*. - 2013. - Vol. 4, № 4. - P. 355 - 360.

202. Rajendran, P. Antioxidants and human diseases / P. Rajendran [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2014. – Vol. 436. – P. 332 – 347.

203. Riis, R.G. Synovitis assessed on static and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and its association with pain in knee osteoarthritis: a cross-sectional study / R.G. Riis [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2016. – Vol. 85, № 6. – P. 1099 - 1108.

204. Risberg, M.A. We need to implement current evidence in early rehabilitation programs to improve long-term outcome after anterior cruciate ligament injury / M.A. Risberg, H. Grindem, B.E. Qiestad // *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. – 2016. – Vol. 46, №9. – P. 710 - 713.

205. Rodriguez-Rodriguez, A. Oxidative stress in traumatic brain injury / A. Rodriguez-Rodriguez, J.J. Egea-Guerrero, F. Murillo-Cabezas, A. Carrillo-Vico // *Current Medicinal Chemistry*. – 2014. – Vol. 21, № 10. – P. 1201 – 1211.

206. Röhner, E. Inflammatory synovial fluid microenvironment drives primary human chondrocytes to actively take part in inflammatory joint diseases / E. Röhner [et al.] // *Immunologic Research*. – 2012. – Vol. 52, № 3. – P. 169 - 175.

207. Rovenská, E. Structure and function of lymphatic capillaries in synovial joint / E. Rovenská, J. Rovenský // *Casopis Lékáru Ceských.* – 2012. – Vol. 151, № 11. – P. 520 – 522.

208. Royse, C.F. Knee surgery recovery: post-operative quality of recovery scale comparison of age and complexity of surgery / C.F. Royse [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* – 2014. – Vol. 58, № 6. – P. 660 – 667.

209. Sagar, S. Increasing NO level regulates apoptosis and inflammation in macrophages after 2-chloroethyl ethyl sulphide challenge / S. Sagar [et al.] // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* – 2017.– Vol. 83.– P. 1 - 14.

210. Sajedi, P. A randomized controlled trial for the effectiveness of intra-articular versus intravenous midazolam on pain after knee arthroscopy / P. Sajedi [et al.] // *Journal of Research in Medical Sciences.* – 2014. – Vol. 19, № 5. – P. 439 – 444.

211. Salzler, M.J. Complications after arthroscopic knee surgery / M.J. Salzler [et al.] // *The American Journal of Sports Medicine.* – 2014. – Vol. 42, № 2. – P. 292 – 296.

212. Sanel, S. Comparison of intra-articular bupivacaine – morphine with bupivacaine – tenoxicam combinations on post-operative analgesia in patients with arthroscopic meniscectomy: a prospective, randomized study / S. Sanel [et al.] // *International Orthopaedics.* – 2016. – Vol. 40, № 3. – P. 601 - 605.

213. Scanzello, C.R. The influence of synovial inflammation and hyperplasia on symptomatic outcomes up to 2 years post-operatively in patients undergoing partial meniscectomy / C.R. Scanzello [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.*– 2013. – Vol. 21, № 9. – P. 1392 – 1399.

214. Segelman, J. Analgesic effect of a single dose of betamethasone after ambulatory knee arthroscopy: a randomized controlled trial / J. Segelman [et al.] // *Journal of Anesthesia.* – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 803 - 810.

215. Sibbitt, W.L. Does ultrasound guidance improve the outcomes of arthrocentesis and corticosteroid injection of the knee? / W.L. Sibbitt [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology.* – 2012. – Vol. 41, № 1. – P. 66 – 72.

216. Sihvonen, R. Arthroscopic partial meniscectomy versus sham surgery for a degenerative meniscal tear / R. Sihvonen [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 369, №26. – P. 2515 - 2524.

217. Silva, J.M.Jr. Risk factors for perioperative complications in endoscopic surgery with irrigation / J.M.Jr. Silva [et al.] // *Brazilian Journal of Anesthesiology*. – 2013. – Vol. 63, № 4. – P. 327 – 333.

218. Singh, G. Structure, spectra and antioxidant action of ascorbic acid studied by density functional theory, raman spectroscopic and nuclear magnetic resonance techniques / G. Singh, B.P. Mohanty, G.S. Saini // *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2016.– Vol. 155. – P. 61 - 74.

219. Singh, R. Circadian time structure of circulating plasma lipid peroxides, antioxidant enzymes and other small molecules in peptic ulcers / R. Singh [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2015. – Vol. 451. – P. 222 – 226.

220. Song, M. Compressive cryotherapy versus cryotherapy along in patients undergoing knee surgery: a meta-analysis / M. Song [et al.] // *SpringerPlus*. – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 1074.

221. Spreng, U.J. High-volum local infiltration analgesia combined with intravenous or local ketorolac+morphine compared with epidural analgesia after total knee arthroplasty / U.J. Spreng [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 2010. – Vol. 105, № 5. – P. 675 – 682.

222. Struglics, A. The complement system is activated in synovial fluid from subjects with knee injury and from patients with osteoarthritis / A. Struglics [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*. – 2016. – Vol. 18, №1. – P. 223.

223. Sugiyama, A. Immunochemical detection of lipid hydroperoxide- and aldehyde-modified proteins in diseases / A. Sugiyama, J. Sun // *Subcellular Biochemistry*. – 2014. – Vol. 77. – P. 115 – 125.

224. Sun, Q.B. Single administration of intra-articular bupivacaine in arthroscopic knee surgery: a systematic review and meta-analysis / Q.B. Sun [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2015. – Vol. 16. – P. 21.

225. Sun, R. Intra-articular clonidine for post-operative analgesia following arthroscopic knee surgery: a systematic review and meta-analysis / R. Sun [et al.] // *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. – 2014. – Vol. 22, № 9. – P. 2076 - 2084.

226. Swärd, P. Soft tissue knee injury with concomitant osteochondral fracture is associated with higher degree of acute joint inflammation / P. Swärd [et al.] // *The American Journal of Sports Medicine*. – 2014. – Vol. 42, № 5. – P. 1096 - 1102.

227. Tamburrino, P. Intra-articular injections of HYADD4-G in male professional soccer players with traumatic or degenerative knee chondropathy. A pilot, prospective study / P. Tamburrino, E. Castellacci // *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. – 2016. – Vol. 56, № 12. – P. 1534 – 1539.

228. Taniguchi, Y. Intra-articular platelet-rich plasma (PRP) injections for treating knee pain associated with osteoarthritis of the knee in the Japanese population: a phase I and IIa clinical trial / Y. Taniguchi [et al.] // *Nagoya Journal of Medical Science*. – 2018. – Vol. 80, № 1. – P. 39 – 51.

229. Tarasko, A.D. Effect of lumbar (perirenal) procaine blockade on microcirculation and exchange proteoglycans with experimental gonarthrosis / A.D. Tarasko, I.A. Ibatullin, A.K. Aref'eva // *Patologicheskaja Fiziologija I Eksperimental'naja Terapija*. – 2015. – Vol. 59, № 1. – P. 80 – 84.

230. Thein, R. Intra-articular injection of hyaluronic acid following arthroscopic partial meniscectomy of the knee / R. Thein, B. Haviv, A. Kidron, S. Bronak // *Orthopedics*. – 2010. – Vol. 33, № 10. – P. 724.

231. Valko, M. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease / M. Valko [et al.] // *Archives of Toxicology*. – 2016. – Vol. 90, № 1. – P. 1 - 37.

232. Vasilyeva, I. Radioprotective combination of  $\alpha$ -tocopherol and ascorbic acid promotes apoptosis that is evident by release of low-molecular weight DNA fragments into circulation / I. Vasilyeva, V. Bespalov, A. Baranova // *International Journal of Radiation Biology*. – 2015. – Vol. 91, № 11. – P. 872 – 877.



233. Voll, S.K. Arthrocentesis: the latest on joint pain relief / S.K. Voll, J. Walsh // Nurse Practitioners. – 2013. – Vol. 38, № 9. – P. 34 - 39.

234. Wang, S. Inhibitory mechanism of dimercaptopropanesulfonic acid (DMPS) in the cellular biomethylation of arsenic / S. Wang [et al.] // Biochimie. – 2014. – Vol. 106. – P. 167 – 174.

235. Wedmann, R. Improved tag-switch method reveals that thioredoxin acts as depersulfidase and controls the intracellular levels of protein persulfidation / R. Wedmann [et al.] // Chemical Science. – 2016. – Vol. 7, № 5. – P. 3414 – 3426.

236. Westermann, R.W. Causes and predictors of 30-day readmission after shoulder and knee arthroscopy: an analysis of 15,167 cases / R.W. Westermann [et al.] // Arthroscopy. – 2015. – Vol. 31, №6. – P. 1035 – 1040.

237. Wu, T. Ultrasound-guided versus landmark in knee arthrocentesis: a systematic review / T. Wu [et al.] // Seminars in Arthritis & Rheumatism. – 2016. – Vol. 45, № 5. – P. 627 - 632.

238. Xiong, J. Autophagy activated by tuberlin/mTOR/p70S6K suppression is a protective mechanism against local anaesthetics neurotoxicity / J. Xiong [et al.] // Journal of Cellular and Molecular Medicine. – 2017.– Vol. 21, № 3.– P. 579 - 587.

239. Xu, S.Q. Clinical efficacy and safety of chelation treatment with typical penicillamine in cross combination with DMPS repeatedly for Wilson's disease / S.Q. Xu [et al.] // Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medical Sciences). – 2013. – Vol. 33, № 5. – P. 743 – 747.

240. Yadav, P.K. Biosynthesis and reactivity of cysteine persulfides in signaling / P.K. Yadav [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2016. – Vol. 138, № 1. – P. 289 – 299.

241. Yang, W.S. Ferroptosis: death by lipid peroxidation / W.S. Yang, B.R. Stockwell // Trends in Cell Biology. – 2016. – Vol. 26, № 3. – P. 165 – 176.

242. Yari, M. Analgesic efficacy of intra-articular morphine after arthroscopic knee surgery in sport injury patients / M. Yari, M. Saeb, P. Golfam, Z. Makhloogh // The Journal of Injury & Violence Research. – 2013. – Vol. 5, № 2. – P. 84 – 88.

243. Yusupov, M. Synergistic effect of electric field and lipid oxidation on the permeability of cell membranes / M. Yusupov, J. Van der Paal, E.C. Neyts, A. Bogaerts // *Biochimica et Biophysica Acta*. –2017.–Vol. 1861, № 4.– P. 839 - 847.

244. Zapata-Chica, C.A. Sodium bicarbonate versus isotonic saline solution to prevent contrast-induced nephropathy: a systematic review and metaanalysis / C.A. Zapata-Chica [et al.] // *Colombia Medica*. – 2015. – Vol. 46, № 3. – P. 90 – 103.

245. Zeini Jahromi, E. Structural characterization of  $Cd^{2+}$  complexes in solution with DMSA and DMPS / E. Zeini Jahromi, J. Gailer, I.J. Pickering, G.N. George // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 2014. – Vol. 136. – P. 99 – 106.

246. Zhang, M. Anchoring transitions of liquid crystals for optical amplification of phospholipid oxidation inhibition by ascorbic acid / M. Zhang, C.H. Jang // *Analytical Sciences*. – 2015. – Vol. 31, № 12. – P. 1329 – 1333.

247. Zhang, Q. Comparison of two positions of knee arthrocentesis: how to obtain complete drainage / Q. Zhang [et al.] // *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. – 2012. – Vol. 91, № 7. – P. 611 – 615.