

БИОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДИСПЛАСТИЧЕСКОГО КОКСАРТРОЗА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

И.А. Норкин, А.Б. Петров, И.И. Жадёнов, И.Д. Ковалёва, В.И. Рузанов,
В.В. Блинникова, Н.М. Овчинникова

ФГУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии Росздрава»,
директор – д.м.н. профессор И.А. Норкин
г. Саратов

Введение. Диспластический коксартроз является тяжёлым, трудно поддающимся консервативному и оперативному лечению заболеванием и составляет, по данным литературы, 77% от общей патологии тазобедренного сустава [12]. До настоящего времени число инвалидов вследствие данного заболевания в значительной степени пополняют подростки и лица в наиболее трудоспособном возрасте (30 – 45 лет) [9]. Диспластический коксартроз возникает вследствие недоразвития компонентов тазобедренного сустава, протекает хронически, стадийно, по типу прогрессирующего дегенеративно-дистрофического процесса. Изучение этиопатогенеза этого заболевания позволило выделить основные факторы, способствующие его развитию: врождённый прогрессирующий биомеханический дисбаланс и локальные перегрузки хондральных и субхондральных структур сустава. Чем выше степень механических перегрузок, связанных с недоразвитием взаимно опорных зон головки бедренной кости и крыши вертлужной впадины, тем быстрее наступает «срыв» резистентных возможностей сустава.

Из данных литературы известно, что наиболее частым и значимым дефектом при дисплазии тазобедренного сустава является недоразвитие крыши вертлужной впадины [13], в частности её верхнепереднего края, которое в 40 – 60% случаев требует хирургической коррекции [11]. Однако в клинической практике, даже в условиях явного дефицита крыши вертлужной впадины, операции проводят преимущественно на бедренном компоненте сустава, особенно у подростков и взрослых. Такой подход к хирургическому лечению больных с дисплазией тазобедренного сустава определяется рядом причин, главными из которых следует считать отсутствие до настоящего времени чётких показаний для коррекции данного дефекта и недооценку биомеханической значимости недоразвития вертлужной впадины для прогноза прогрессирования и исхода заболевания. Для восполнения дефицита знаний в этом вопросе особое значение приобретают экспериментальные исследования, направленные на изучение как общей биологичес-

кой реакции организма, так и локальных изменений костно-хрящевой ткани сустава в ответ на дефицит контакта суставных поверхностей, обусловленный в частности недоразвитием вертлужной впадины.

Для оценки значения недоразвития вертлужной впадины в генезе коксартроза представляется перспективным создание экспериментальной модели данной патологии с возможным последующим её использованием при разработке и апробации способов оперативного достижения биомеханической адекватности в тазобедренном суставе.

Имеющиеся способы моделирования дегенеративно-дистрофических процессов в суставах можно разделить на две группы. Модели первой группы выполняются с внутрисуставным вмешательством: введение в полость сустава инородных тел [5], артротомия в сочетании с криовоздействием [3], создание местной ишемии [1]. Вторую группу представляют модели без внутрисуставных вмешательств, для выполнения которых производят либо внешнюю компрессию сустава [4], либо воздействуют различными веществами, например, подсаживают животным подкожно артрозогенную смесь [2]. Все эти модели не соответствуют патологическому процессу при диспластическом коксартрозе, так как основными моментами патогенеза при этом заболевании являются нарушения кровообращения, сочетающиеся с нарушением биомеханики сустава в результате повышения внутрисуставных напряжений при дефиците площади взаимного контакта суставных поверхностей и их incongruэнтности. Действие этих факторов приводит к различным метаболическим нарушениям (в том числе синтеза протеогликанов) и как следствие – к первичной дегенерации суставного хряща и капсулы.

Целью данной работы является разработка экспериментальной модели диспластического коксартроза с преимущественным поражением вертлужного компонента и изучение дегенеративно-дистрофических изменений, развивающихся в тканях тазобедренного сустава в условиях хронических механических перегрузок.

Материал и методы

Изменения, возникающие в тазобедренном суставе при дефиците контакта суставных поверхностей, обусловленном симитированным недоразвитием крыши вертлужной впадины, были изучены на 20 беспородных собаках в возрасте от 10 месяцев до 2 лет. Животные были разделены на 4 группы по 5 особей. Операции выполняли под общим наркозом путём внутримышечного введения Sol. Ketamini 5% в дозировке 4 – 8 мг/кг живого веса. Эвтаназию осуществляли путём внутримышечного введения Sol. Ketamini 5% в дозировке, превышающей дозировку для наркоза в 3 – 4 раза [10]. Срок наблюдения составил от 1 до 12 месяцев (1, 3, 6, 12 месяцев).

Морфологические изменения в опытных суставах изучали путём окраски препаратов гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Количественную и качественную характеристики клеточных элементов опытных и контрольных суставов осуществляли с помощью окулярной измерительной сетки Г.Г. Автандилова [1984]. Исследования проводились на световом микроскопе «Amplival» (Германия).

Изучение биохимических сдвигов включало определение общего содержания и качественного состава гликозаминогликанов (ГАГ) крови по входящим в их состав уроновым кислотам по методу Е.В. Карякиной и Д.В. Косягина [6] с целью оценки общей интенсивности процессов метаболизма соединительно-тканых образований. Определение ГАГ в синовиальном содержимом с выделением сульфатированных фракций проводили по оригинальному методу Е.В. Карякиной [7]. Определение фосфора сыворотки крови осуществляли УФ-методом с образованием фосфатмолибдатного комплекса, уровень ионизированного кальция – при помощи ион-селективных электродов, активность щелочной фосфатазы – кинетическим УФ-методом с использованием П-нитрофенола и фосфата.

Методика операции. В разработанном нами способе моделирования диспластического коксартроза в эксперименте [8] операцию выполняют под общим наркозом в положении животного на боку. После обработки кожи в области большого вертела раствором антисептика рассекают линейным разрезом кожу, подкожную клетчатку и фасцию. Тупо расслаивают волокна ягодичных мышц и выделяют подвздошную кость в пределах вертлужной впадины, не вскрывая полость сустава. Выполняют остеотомию наружной кортикальной пластинки между местом прикрепления суставной капсулы и крылом подвздошной кости, отступая от края вертлужной впадины на 3 – 5 мм, и продолжают остеотомию вдоль заднего края

впадины до уровня большой седалищной вырезки, а вдоль переднего края – до основания подвздошно-гребешкового возвышения. Далее долотом, изогнутым по радиусу вертлужной впадины, продолжают остеотомию адекватно кривизне суставной поверхности вертлужной впадины до уровня центра последней, до появления подвижности костно-хрящевого отдела, не проникая в полость сустава (рис. 1).

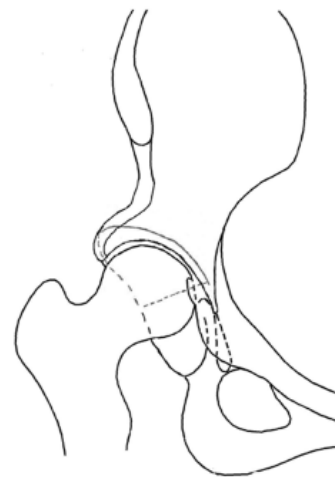


Рис. 1. Выполнение надвертлужной остеотомии.

Затем, отступив 4 – 6 мм от образовавшегося края выполненной шарнирной остеотомии в сторону крыла подвздошной кости, выполняют вторую остеотомию с тем же радиусом, но со смещённым центром кривизны, соединяя плоскости первой и второй остеотомий спереди на уровне подвздошно-гребешкового возвышения, сзади – на уровне большой седалищной вырезки и медиально – на уровне центра вертлужной впадины. В результате формируется свободный продольно и поперечно изогнутый клиновидный костный фрагмент, обращённый вершиной к центру вертлужной впадины (рис. 2).

Образовавшийся фрагмент удаляют (рис. 3), а полученный дефект надacetabулярной области устраняют путём перемещения мобилизованного костно-хрящевого отдела крыши вертлужной впадины на место удаленного фрагмента (рис. 4) и закрепляют путём наложения трёх радиарно расположенных чрескостных швов. При этом сферическая вертлужная впадина меняет форму на эллипсовидную без нарушения целостности хрящевой поверхности, имитируя недоразвитие передневерхнего края, характерное для дисплазии. В результате формируется дефицит покрытия головки бедренной кости. Тем самым достигается возможность функционирования тазобедренного сустава в условиях дефицита контакта суставных поверхностей, соответствующего функционированию при дисплазии тазобедренного сустава.

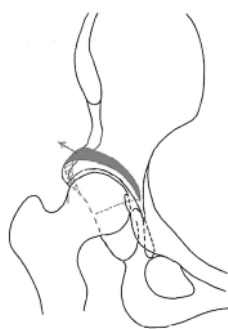


Рис. 2. Формирование свободного трансплантата.

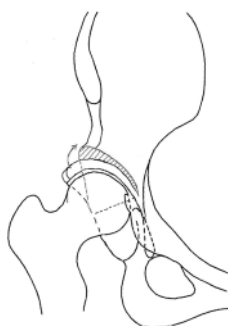


Рис. 3. Формирование дефекта надацетабулярной области.

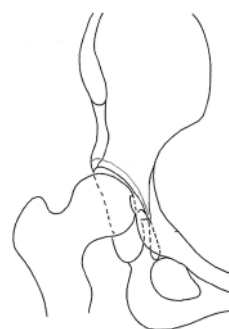


Рис. 4. Имитация недоразвития крыши вертлужной впадины путём отгибания последней на место сформированного дефекта.

Результаты и обсуждение

В раннем послеоперационном периоде у всех животных клинически отмечалась хромота на оперированную конечность, что связано с операционной травмой. Хромота исчезала через 5 – 7 дней, затем к четырех – пятимесячному сроку появлялась вновь и сохранялась на протяжении всего наблюдения. К этому же времени развивалась атрофия мышц бёдер оперированных конечностей (окружность в средней трети была уменьшена на 0,5 – 1,5 см), ограничение движений. У 2 животных из четвертой группы к девятимесячному сроку пальпаторно определялась нестабильность в оперированных суставах – «люфт» головки бедренной кости в пределах 1 – 1,5 см.

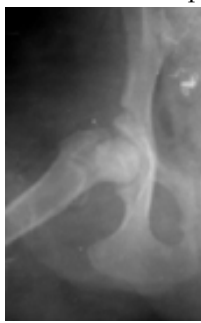
После операции имелись рентгенологические признаки уплощения вертлужной впадины с де-

фицитом покрытия головки бедренной кости на 1/3 (рис. 5 а, б), линия выполненной остеотомии прослеживалась до 3 – 4 недель. По прошествии этого срока определялось сращение перемещённого костно-хрящевого лоскута с телом подвздошной кости (рис. 5 в). К трехмесячному сроку отмечено появление артрозных изменений: сужение суставной щели (рис. 5 г), небольшие оссификаты у верхнего края вертлужной впадины. К 6 месяцам рентгенологические признаки коксартроза становились очевидны, определялись выраженные оссификаты по краю вертлужной впадины, умеренные – на головке бедренной кости, суставная щель была резко сужена (рис. 5 д). В дальнейшем рентгенологические признаки коксартроза неуклонно прогрессировали (рис. 5 е).

При макроскопическом исследовании опери-



а



б



в



г



д



е

Рис. 5. Рентгенограммы правого тазобедренного сустава собаки № 18: а – до операции; б – сразу после операции; в – через 1 месяц после операции; г – через 3 месяца; д – через 6 месяцев; е – через 12 месяцев после операции.

рованных суставов через 1 и 3 месяца установлено, что суставной хрящ сохранял блеск, однако был темнее, чем в норме. Вертлужная впадина во всех случаях сохраняла приданную ей эллипсоидную форму, была вытянута в продольном направлении. Капсула сустава была незначительно утолщена. Микроскопически через 3 месяца в костной ткани головки бедра и крыше вертлужной впадины определялось поражение микроциркуляторного русла: микротромбы и микроагрегаты форменных элементов крови в просвете капилляров, набухание эндотелиальных клеток капилляров центральных каналов остеонов, дистрофические изменения и гибель остецитов. В суставном хряще в это время выявлялись дистрофические и некробиотические изменения хондроцитов.

К шестимесячному сроку у животных формировались дегенеративные изменения тазобедренного сустава, характерные для артроза II–III стадий. При внешнем осмотре отмечено утолщение, а местами – рубцовое изменение параартикулярных тканей. После вскрытия капсулы установлено, что последняя в большинстве случаев также была утолщена, синовиальная оболочка гипертрофирована, имела неровную, как бы изрытую поверхность, местами с видимым сосудистым рисунком. Головка бедренной кости резко деформирована (форма её напоминала невысокий конус с закруглённой верхушкой). Суставной хрящ отсутствовал на значительном протяжении, особенно у верхнего полюса. Поверхность головки представлена тканью костной плотности, шероховатой и однородной. Вертлужная впадина также была деформирована: уплощена и расширена, эллипсоидной формы. Суставной хрящ вертлужной впадины был резко изменён, преимущественно в верхних отделах. Поверхность его тусклая, неровная, имела выступы и углубления.

Микроскопически поверхность головки бедренной кости к шестимесячному сроку наблюдения во всех случаях была представлена склерозированной утолщённой субхондральной костной пластинкой, имеющей компактное строение и содержащей небольшие островки хрящевой и фиброзной тканей. Гаверсовы каналы заполнены грубоволокнистой соединительной тканью. Трабекулы подлежащей губчатой кости также склерозированы, значительно утолщены, межбалочные пространства содержат фиброретикулярную ткань. Островки костного мозга сохранялись лишь в глубоких зонах головки. Во всех изучаемых зонах были видны небольшие очаги некроза костной ткани, представленные бесструктурными эозинофильными массами. Имелись также участки кистовидной перестройки костной ткани и зоны её жировой дегенерации. Су-

ставной хрящ вертлужной впадины был значительно изменён. Участки гиалинового хряща с выраженными признаками дегенерации (клоны хондроцитов на фоне бесклеточного матрикса, дистрофия значительной части хондроцитов, потеря поверхностной зоны, трещины и узур) чередовались с разрастаниями клеточноволоконистой соединительной ткани, местами переходящей в волокнистый хрящ. Целостность субхондральной костной пластинки на значительном протяжении была нарушена прорастанием фиброзной ткани, которая заполняла межбалочные пространства подлежащей губчатой кости. Трабекулы последней местами были утолщены вследствие реактивного склероза, содержали кисты и очаги некроза. Синовиальная оболочка гипертрофирована за счёт разрастания клеточноволоконистой соединительной ткани в её субинтимальном слое. Там же имелись участки зрелой грануляционной ткани с новообразованными сосудами, частично заполненными кровью, и диффузная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками с примесью макрофагов.

Результаты проведённых макро- и микроскопических исследований тканей (хряща, кости и синовиальной оболочки) оперированного сустава свидетельствовали о наличии в них резко выраженных дегенеративных изменений, сопровождающихся хроническим продуктивным воспалительным процессом синовиальной оболочки – реактивным синовитом.

Данные морфогистохимического обследования подтверждались изменениями ряда биохимических показателей. Особенности метаболизма протеогликанов соединительной ткани изучали по содержанию ГАГ в сыворотке крови и суставном содержимом. Через 3 месяца после операции отмечалось достоверное ($p < 0,05$) повышение содержания ГАГ крови до $6,12 \pm 0,25 \cdot 10^{-2}$ г у. к./л (грамм уроновых кислот/литр) по сравнению с $4,34 \pm 0,18 \cdot 10^{-2}$ г у. к./л у здоровых животных. Через 6 месяцев содержание ГАГ крови достигало $6,19 \pm 0,02 \cdot 10^{-2}$ г у. к./л ($p < 0,05$). В синовиальной жидкости через 3 месяца общее содержание ГАГ достоверно ($p < 0,05$) повышалось на $36 \pm 0,27\%$ от нормы с одновременным повышением сульфатированных фракций на $43,7 \pm 1,02\%$ по отношению к норме, через 6 месяцев общее содержание ГАГ было достоверно ($p < 0,05$) повышено на $21,4 \pm 0,3\%$, при этом повышение сульфатированных фракций доходило до $263,9\% \pm 1,98\%$ от нормы. Это свидетельствовало о нарастании деструктивных процессов в соединительной ткани оперированных суставов.

При изучении минерального обмена костной ткани оказалось, что через 6 месяцев после операции уровень ионизированного кальция в сыво-

ротке крови существенно не менялся: $0,94 \pm 0,0009$ ммоль/л по сравнению с $0,95 \pm 0,0029$ ммоль/л в норме ($p > 0,05$). Содержание неорганического фосфора существенно увеличивалось: $8,3 \pm 0,34$ ммоль/л через 6 месяцев по сравнению с $7,18 \pm 0,18$ ммоль/л в норме ($p < 0,05$). Содержание щелочной фосфатазы в сыворотке крови достоверно ($p < 0,001$) повышалось к 3 месяцам до $97,26 \pm 0,73$ Ед/л (по сравнению с $73,73 \pm 1,33$ Ед/л в норме), а через 6 месяцев её содержание достигало $111,3 \pm 3,0$ Ед/л ($p < 0,001$). Это позволяет думать о нарушении минерального обмена у экспериментальных животных. К девяти- и двенадцатимесячному срокам наблюдения описанная тенденция изменения биохимических показателей в целом сохранялась.

Выводы

На основании полученных данных можно сделать вывод, что имитация характерного для дисплазии тазобедренного сустава недоразвития передневерхнего края крыши вертлужной впадины уже через 6 месяцев приводит к развитию дегенеративно-дистрофического процесса, по основным своим проявлениям сходного с диспластическим коксартрозом II–III стадий.

Разработка экспериментальной модели диспластического коксартроза позволяет:

- исследовать развитие и течение дегенеративно-дистрофических изменений в диспластическом тазобедренном суставе;
- оценивать роль и значение недоразвития крыши вертлужной впадины в развитии артроза тазобедренного сустава;
- разрабатывать и апробировать новые лечебные технологии данной патологии: хирургические, медикаментозные и т.д.

Литература

1. А.с. 1285518 СССР, МКИ G 09 В 23/28. Способ моделирования асептического некроза головки и шейки бедренной кости / Л.В. Прокопова, Б.И. Перевозниченко (СССР). — № 3829499/28-14; Заявл. 25.12.84; Оpubл. 23.01.87. Бюл. № 3.
2. А.с. 1411805 СССР, МКИ G 09 В 23/28. Способ моделирования артроза / И.О. Сукманский, Н.С. Радышич, О.И. Сукманский (СССР). — № 4094512/28-14; Заявл. 16.07.86; Оpubл. 23.07.88. Бюл. № 27.
3. А.с. 1425765 СССР, МКИ G 09 В 23/28. Способ моделирования кистовидной перестройки кости / А.А. Корж, А.В. Ролик, З.М. Мителёва, Н.В. Дедух, Е.Я. Панков, С.В. Малышкина (СССР). — № 4211567/28-14; Заявл. 02.02.87; Оpubл. 23.09.88. Бюл. № 35.
4. А.с. 1587568 РФ, МКИ G 09 В 23/28. Способ моделирования деформирующего артроза / А.Т. Бруско, Ю.И. Браду, Х. Ганнам (РФ). — № 4465010/28-14; Заявл. 22.07.88; Оpubл. 23.08.90. Бюл. № 31.
5. А.с. 1622899 РФ, МКИ G 09 В 23/28. Способ моделирования дегенеративно-дистрофического процесса в суставе / В.И. Грунтовский (РФ). — № 4434695/30-14; Заявл. 11.04.88; Оpubл. 23.01.91. Бюл. № 3.
6. Карякина Е.В. Определение гликозаминогликанов сыворотки крови / Е.В. Карякина, Д.В. Косягин // Лабораторное дело. — 1982. — № 10. — С. 591–593.
7. Карякина Е.В. Определение гликозаминогликанов синовиальной жидкости / Е.В. Карякина // Лабораторное дело. — 1987. — № 1. — С. 51–53.
8. Пат. 2258960 РФ, МКИ G 09 В 23/28. Способ моделирования диспластического коксартроза / И.И. Жадёнов, А.Б. Петров, И.Д. Ковалёва, В.И. Рузанов. — № 2003126992/14; Заявл. 04. 09. 03; Оpubл. 20.08.05. Бюл. № 23.
9. Сергеев С.В. Эволюция коксартроза в свете экспертизы трудоспособности / С.В. Сергеев, Е.А. Жмотова, И.М. Кимельфельд и др. // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 1996. — № 2. — С. 3–10.
10. Субботин В.М. Современные лекарственные средства в ветеринарии / В.М. Субботин, С.Г. Субботина, И.Д. Александров. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. — 590 с.
11. Тихоненков Е.С. Оперативное лечение дисплазии тазобедренного сустава с помощью неполной углообразной остеотомии таза / Е.С. Тихоненков, Ю.С. Мальгинов // Ортопедия, травматология. — 1984. — № 7. — С. 51–53.
12. Угнивенко В.И. Диагностика и лечение диспластического коксартроза в амбулаторных условиях / В.И. Угнивенко // Русский медицинский сервер. — Ортопедия. — 2001. — С. 1–5.
13. Postel M. Formes anatomiques des malformations de la hanche / M. Postel // Rev. Chir. Orthop. — 1976. — Т. 62, N 5. — Р. 515–518.