

© Коллектив авторов, 2009

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЛЕННОГО СУСТАВА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА ЖИВОТНЫХ

С.П. Миронов, Н.П. Омеляненко, В.В. Троценко, И.Н. Карпов, А.П. Курпьяков

ФГУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. И.И. Приорова
Росмедтехнологий», Москва

Целью исследования было создание модели посттравматических изменений в коленном суставе, максимально приближенной к человеку, для изучения изменений, происходящих в травмированном суставе, и отработки оперативных и консервативных методов воздействия на них. Эксперименты проведены на 12 овцах. На нагружаемой поверхности медиального мыщелка бедра создавали круглые дефекты диаметром 5 мм, различные по глубине. Животных выводили из эксперимента в сроки 1, 3 и 6 мес с момента операции передозировкой наркоза. Полученные данные анализировали с помощью анатомо-морфологического и гистологического методов. Показано, что сформировавшиеся посттравматические структуры в суставном хряще и субхондральной кости являются постоянными и могут рассматриваться как признаки деформирующего остеоартроза. По глубине поражения и морфологическим изменениям вовлеченных в процесс хрящевой и костной тканей сустава выделены три степени остеоартроза, при каждой из которых пораженный сустав может быть использован в качестве модели при подборе адекватной терапии.

Ключевые слова: повреждение хряща, модель, посттравматический остеоартроз, овца.

Modeling of Posttraumatic Changes in Knee Joint in Animal Experiments

S.P. Mironov, N.P. Omel'yanenko, V.V. Trotsenko, I.N. Karpov, A.P. Kurpyakov

The purpose of the work was to create the model of posttraumatic changes in the knee joint for the study of changes in the injured joint and elaboration of surgical and conservative methods acting on such changes. Experiments were conducted in three equal groups of animals (4 sheep in each group). Round injuries with 5 mm diameter and various depths were inflicted to the bearing surface of the medial femoral condyle. The animals were sacrificed in 1, 3 and 6 months after operation using narcosis overdosage. The obtained data were analyzed by anatomic-morphologic and histochemical methods. Formed posttraumatic structures in the articular cartilage and subchondral bone are constant and may be considered as signs of deforming arthrosis. According to the depth of injury and morphologic changes in the involved cartilaginous and bone articular tissues three degrees of osteoarthritis are marked out. In every degree the injured joint may be used as a model for the choice of adequate therapy.

Key words: cartilage injury, model, posttraumatic osteoarthritis, sheep.

При травме крупных суставов в большинстве случаев происходит повреждение суставного хряща мыщелков костей. Данный вид повреждений в последние годы стал чаще диагностироваться на дооперационном этапе, и связано это в основном с развитием технологий магнитно-резонансной и ультразвуковой визуализации. Последствием травматического повреждения суставного хряща и субхондральной кости является деформирующий остеоартроз (ОА), который протекает с быстрой сменой фаз вплоть до IV стадии [3]. В настоящее время в клинике используются различные методы консервативного и оперативного лечения ОА, однако значимых результатов в плане восстановления суставного хряща пока

достичь не удастся [3, 8]. Не до конца раскрыт патогенез посттравматического ОА, не выяснена степень влияния различных факторов на проявление данной патологии [1, 2, 4, 6, 8, 20].

С целью выявления закономерностей течения рассматриваемого процесса и поиска возможностей влияния на него проводятся исследования на различных экспериментальных моделях ОА у разных видов животных [5, 7, 10, 11, 21–23, 25, 27]. Моделирование ОА у животных удобно для исследования его патогенеза и оценки эффективности применяемых терапевтических мер и оперативных методик [12, 13, 24]. Модели ОА позволяют изучать изменения тканевых компонентов сустава с помощью не только неинвазивных кли-

нических методов (рентгенография, КТ, МРТ и т.д.), но и гистологически, гистохимически и электронно-микроскопически.

К сожалению, малый размер суставов у наиболее часто используемых экспериментальных животных (крысы, цыплята, кролики) делает невозможной отработку и модификацию многих оперативных методик лечения, применяемых на сегодняшний день в клинической практике. Моделирование на крупных животных (лошади, коровы) также затруднено в связи с большими различиями в строении их суставного хряща и хряща человека.

Целью нашего исследования являлось создание адекватной модели деструктивно-дегенеративных изменений в коленном суставе, максимально приближенной к реально существующим у человека, для изучения закономерностей репаративной регенерации тканевых компонентов крупных суставов и разработки патогенетически обоснованных методов коррекции репаративного процесса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Моделирование травматического ОА проведено на 12 овцах (курдючной и романовской породы) в возрасте от 6 мес до 2 лет с массой тела от 20 до 35 кг. Выбор овец в качестве экспериментальных животных для создания модели посттравматического ОА был обусловлен следующим: 1) условия эксперимента и условия возможного возникновения ОА у человека имеют определенное сходство, а именно отсутствует адекватная амортизация ударных нагрузок суставно-связочным аппаратом конечностей; 2) анатомическое соотношение (масса — объем суставов) у данного вида животных приближается к таковому у человека, что подтверждается рядом авторов [9, 16–19, 26]; 3) размер сустава позволяет проводить отработку и исследование результатов применения различных оперативных методик; 4) овцы хорошо переносят анестезиологическое пособие, хорошо адаптированы к климату средней полосы России.

Для анестезии использовали 0,5 мл 2% раствора рометара, перидуральное введение 4 мл 1% раствора лидокаина и интраартикулярное введение 0,5% раствора лидокаина. Учитывая, что места наиболее частого (61%) и раннего появления дефектов хряща при артрозе соответствуют зонам наибольшей нагрузки в суставе человека, в большинстве экспериментальных моделей дефекты создавали в хряще медиального мыщелка бедра и пателлофemorальном суставе (trochlea groove) и реже — на обоих мыщелках бедра [14, 15, 28]. Выполняли мини-артротомию медиальнее собственной связки надколенника. Специальной поллой фрезой диаметром 5 мм производили отграничение зоны дефекта и извлечение хряща кюреткой до заданной глубины на внутреннем мыщелке бедра: в группе № 1 — на 0,5 толщины хряща, в группе № 2 — до минерализованной зоны хряща, в группе № 3 — с разрушением субхондраль-

ной костной пластинки сверлом диаметром 5 мм на глубину 5–6 мм. В каждой группе было по 4 животных. Сустав промывали 0,9% раствором натрия хлорида и послойно ушивали с восстановлением поврежденных анатомических образований.

Овец выводили из опыта в сроки 1, 3 и 6 мес с момента операции передозировкой наркотических препаратов. Изучение полученного материала проводили с помощью морфологического метода и клинического обследования экспериментальных животных. Экспериментальный материал (части мыщелка бедра) фиксировали в формалине, деминерализовали в 5% растворе азотной кислоты, проводили через спирты возрастающей концентрации и заключали в целлоидин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и изучали на световом микроскопе NICON ECLIPSE Ti с цифровой фотокамерой (матрица 2/3 дюйма с разрешением 5 Мп).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Неполнослойный дефект неминерализованной части гиалинового суставного хряща диаметром 5 мм на нагружаемой части внутреннего мыщелка бедра (группа № 1)

Животные опирались на оперированную конечность сразу после операции, через 4–5 дней отмечалось восстановление полного объема движений. Отека параартикулярных тканей не наблюдалось. Дефект по глубине был неравномерным. Центральная, наиболее глубокая его часть доходила до нижней трети неминерализованного суставного хряща, дно всего дефекта было неровным (рис. 1).

Через 6 мес на месте повреждения оставалась неглубокая впадина, значительно меньшая по глубине (на 2/3), чем углубление, возникшее сразу после создания дефекта (рис. 2, а). На гистологических срезах видно, что на месте повреждения суставного гиалинового хряща образовался неоднородный слой гиалиноподобного хряща, равный по толщине примерно половине или 1/3 лежащего рядом интактного хряща. В отдельных местах его поверхностный слой является гиалиново-волокнистым. Заметна граница между новообразованным и интактным хрящом, т.е. полной интеграции не наблюдается. Субхондральная костная пластинка и субхондральная кость уплотнены и утолщены и выступают в сторону поверхности, выходя за свои анатомические границы (рис. 2, б–д).

Полнослойный дефект неминерализованного суставного хряща диаметром 5 мм с частичным повреждением его минерализованного слоя, но без повреждения субхондральной костной пластинки на нагружаемой части внутреннего мыщелка бедра (группа № 2)

После операции животные частично опирались на оперированную конечность и прихрамывали в течение 5–10 дней. Отмечались синовит и параартикулярный отек в течение 7–10 дней после опе-

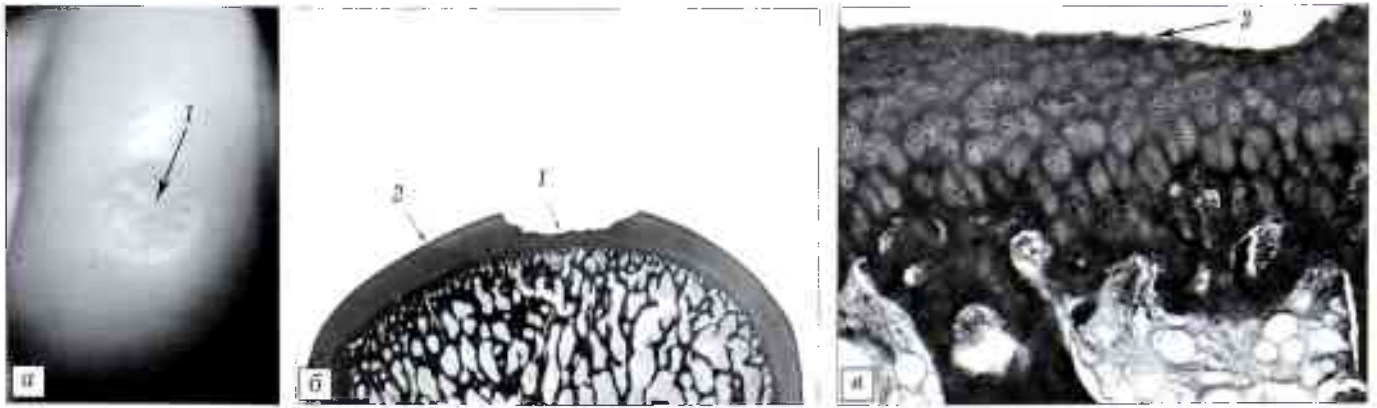


Рис.1. Медиальный мыщелок бедренной кости овцы. Непосредственно после операции. Неполнослойный дефект суставного хряща диаметром 5 мм на нагружаемой поверхности (1), неповрежденный суставной хрящ (2), суставной хрящ в области повреждения (3), субхондральная кость (4).

а — макропрепарат; б — гистотопограмма (окраска гематоксилином и эозином, СМ-микрофото, ув. 5); в — гистологический срез (окраска гематоксилином и эозином, СМ-микрофото, об. 40).

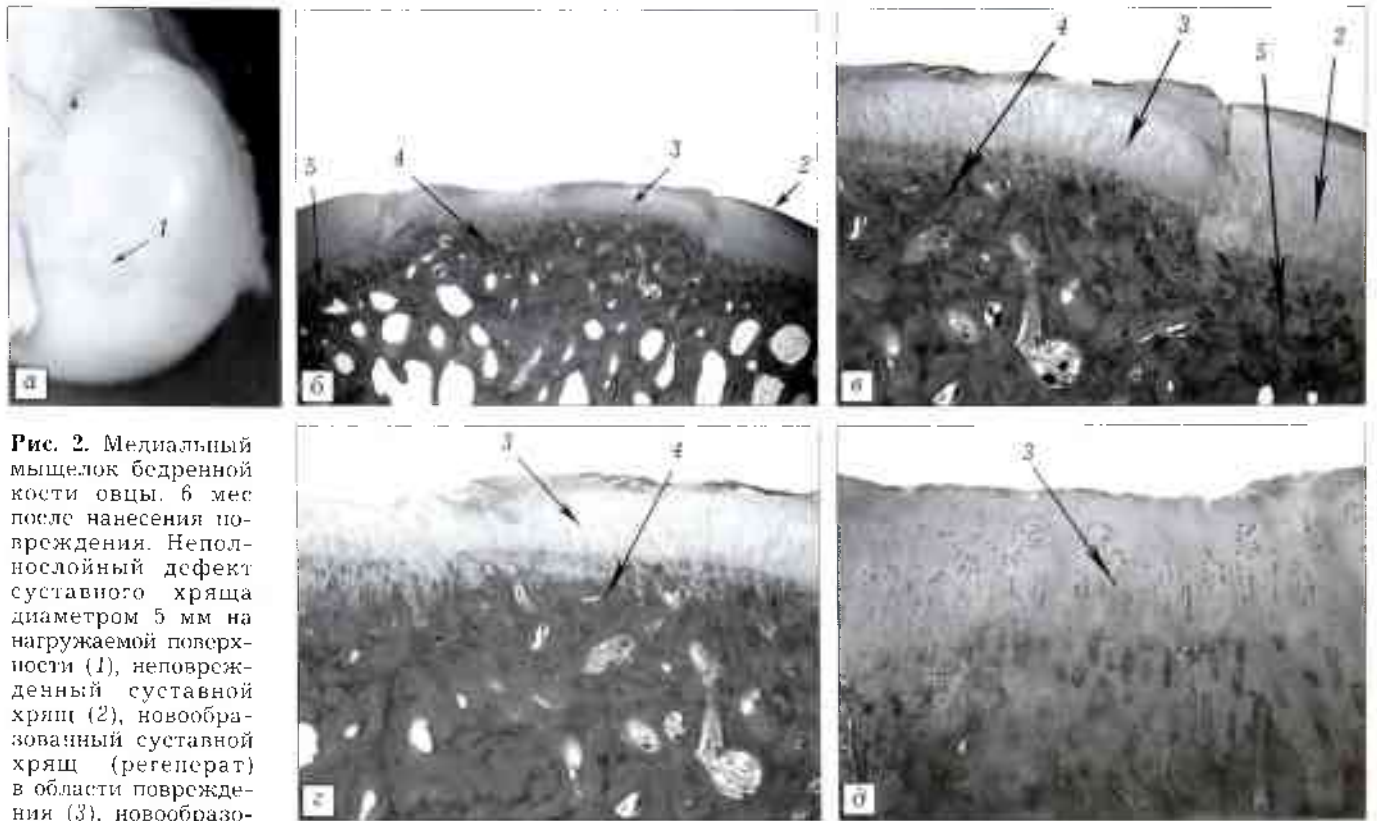


Рис. 2. Медиальный мыщелок бедренной кости овцы. 6 мес после нанесения повреждения. Неполнослойный дефект суставного хряща диаметром 5 мм на нагружаемой поверхности (1), неповрежденный суставной хрящ (2), новообразованный суставной хрящ (регенерат) в области повреждения (3), новообразованная субхондральная кость (4), интактная субхондральная кость (5).

а — макропрепарат; б — гистотопограмма (окраска гематоксилином и эозином, СМ-микрофото, об. 2); в, д — гистологические срезы (окраска гематоксилином и эозином, СМ-микрофото: в, д — об. 20, г — об. 40).

рации. Макроскопически сразу после операции края дефекта ровные. Дно образовавшейся впадины белесого цвета, без выраженного рельефа. Поверхность неповрежденного суставного хряща выглядит относительно гладкой при используемом увеличении (рис. 3, а).

На гистологических срезах видно, что границы дефекта суставного хряща, обращенные в полость сустава, достаточно ровные (рис. 3, б, в). Нижняя граница дефекта (впадины), т.е. его дно, проходит

по минерализованному хрящу. Последний частично удален. При этом открываются микроканалы, соединяющие межбалочные пространства субхондральной кости с поверхностью дна дефекта. Само дно образовано частично поврежденным минерализованным суставным хрящом: минерализованным межклеточным матриксом, поврежденными клеточными лакунами, остатками хрящевых клеток. Субхондральная костная пластинка, как правило, не повреждалась (специально), однако ло-

кальные микроповреждения были возможны. Межбалочные пространства, граничащие с субхондральной костной пластинкой, заполнялись рыхлой волокнистой соединительной тканью. Глубже от субхондральной костной пластинки межбалочные пространства были заполнены в основном жировыми клетками. Боковые стенки впадины состояли из гиалинового хряща — гомогенного межклеточного матрикса и клеточных лакун: без клеток, с частично разрушенными клетками или с сохранными хондроцитами.

Через 1 мес после создания дефекта суставного хряща дно впадины белесоватое, с участками красноватого цвета. Поверхность дна имеет мелкобугристый рельеф. Края хряща, образующие стенки дефекта (впадины), сглажены, что, естественно, увеличивает размер самой впадины. Поверхность расположенного рядом хряща более рельефна, чем интактного хряща, т.е. стала неровной и, следовательно, менее конгруэнтной (рис. 4, а).

При гистологическом исследовании обнаружено, что на дне дефекта суставного хряща отсутствует слой минерализованного хряща, который был сохранен при удалении неминерализованного слоя (рис. 4, б, в). Сохраняются лишь небольшие участки его по периферии дефекта. Субхондральная костная пластинка и частично костные балки, прилежащие к ней, также разрушены, т.е. нарушена целостность всей субхондральной костной пластинки. На месте разрушенной в результате асептического воспаления и резорбции субхондральной костной пластинки находится волокнистая соединительная ткань с большим количеством соединительно-тканых клеток. В этой ткани имеются сосуды. На поверхности сохранившихся костных балок, окруженных новообразованной соединительной тканью, и в межбалочных пространствах видны отложения остеоида — новообразованной, но еще неминерализованной костной ткани. Нижерасположенные межбалочные пространства, сообщаящиеся с зоной дефекта, также заполнены волокнистой соединительной тканью. В этих местах на поверхности костных балок видны многочисленные остеобласты. Это — признаки репаративной костной регенерации. В целом дефект хряща, т.е. «минус ткань», сохраняется. Края хряща, ограничивающие зону дефекта, сглажены за счет постепенного уменьшения толщины хряща по краям исходного дефекта, что, очевидно, происходит под действием нагрузки. В связи с этим диаметр впадины увеличивается примерно на 1/3 от исходного. По краям сохранившегося, но сглаженного хряща имеются бесклеточные участки, состоящие только из межклеточного матрикса. Область сглаженного хряща может быть условно разделена на три части: 1) периферическая бесклеточная, т.е. состоящая из межклеточного матрикса; 2) крупные лакуны с большим количеством хондроцитов; 3) деформированный хрящ. Каждая из этих зон может быть разной протяженности.

Через 3 мес субхондральная костная пластинка в области нанесенного повреждения восстановлена, утолщена и имеет извилистую форму (рис. 5). На протяжении восстановленной субхондральной костной пластинки отмечаются искривления в сторону субхондральной кости. Однако в целом усредненная линия ее ориентации соответствует анатомическим границам субхондральной костной пластинки, находившейся в этом месте до создания хрящевого дефекта. Новообразованную субхондральную костную пластинку покрывает волокнистый хрящ, сформированный из коллагеновых волокон с пестрой ориентацией, преимущественно перпендикулярно суставной поверхности, и расположенными между ними удлинёнными овальными и округлыми клеточными элементами без лакун. Эти клетки относятся к хондроцитам волокнистого хряща. Хорошо различимы неминерализованный и минерализованный слои хряща, отделенные друг от друга базофильной линией или извилистыми линиями, контур которых повторяет структуру разделяемых ими слоев хряща. Новообразованный хрящ по толщине составляет примерно 1/3 нормального хряща в данной области, в связи с чем на этом месте остается впадина («минус ткань») с довольно неровным дном. Четко прослеживается граница между сохранившимся и новообразованным хрящом. С учетом сохранившейся с более ранних сроков «сглаженности» впадина в диаметре на 1/4 больше исходного дефекта. Поверхность суставного хряща прилежащих к дефекту участков имеет выраженный рельеф.

Через 6 мес после нанесения повреждения восстановленные к 3-му месяцу субхондральная костная пластинка и суставной хрящ сохраняются (рис. 6). Более четко выделяются минерализованный слой хряща и базофильная линия (или линии). Часть новообразованного хряща можно определить как гиалиноподобный — имеются изогенные группы хондроцитов, гомогенный межклеточный матрикс. Следовательно, весь новообразованный хрящ носит смешанный характер — волокнисто-гиалиновый. В связи с этим заметной остается граница между сохранившимся и новообразованным хрящом. Толщина последнего остается равной примерно 1/3 толщины интактного суставного хряща данной локализации. Поэтому сохраняется и впадина на месте повреждения, а также выраженный рельеф ее дна и прилежащего хряща.

Остеохондральный дефект диаметром 5 мм и глубиной 5 мм на нагружаемой части внутреннего мыщелка бедра (группа № 3)

После операции животные частично опирались на оперированную конечность и прихрамывали в течение 10–14 дней. Отмечались синовит и параартикулярный отек на протяжении 2 нед после операции. При таком дефекте стенками образовавшегося углубления были суставной хрящ (немине-

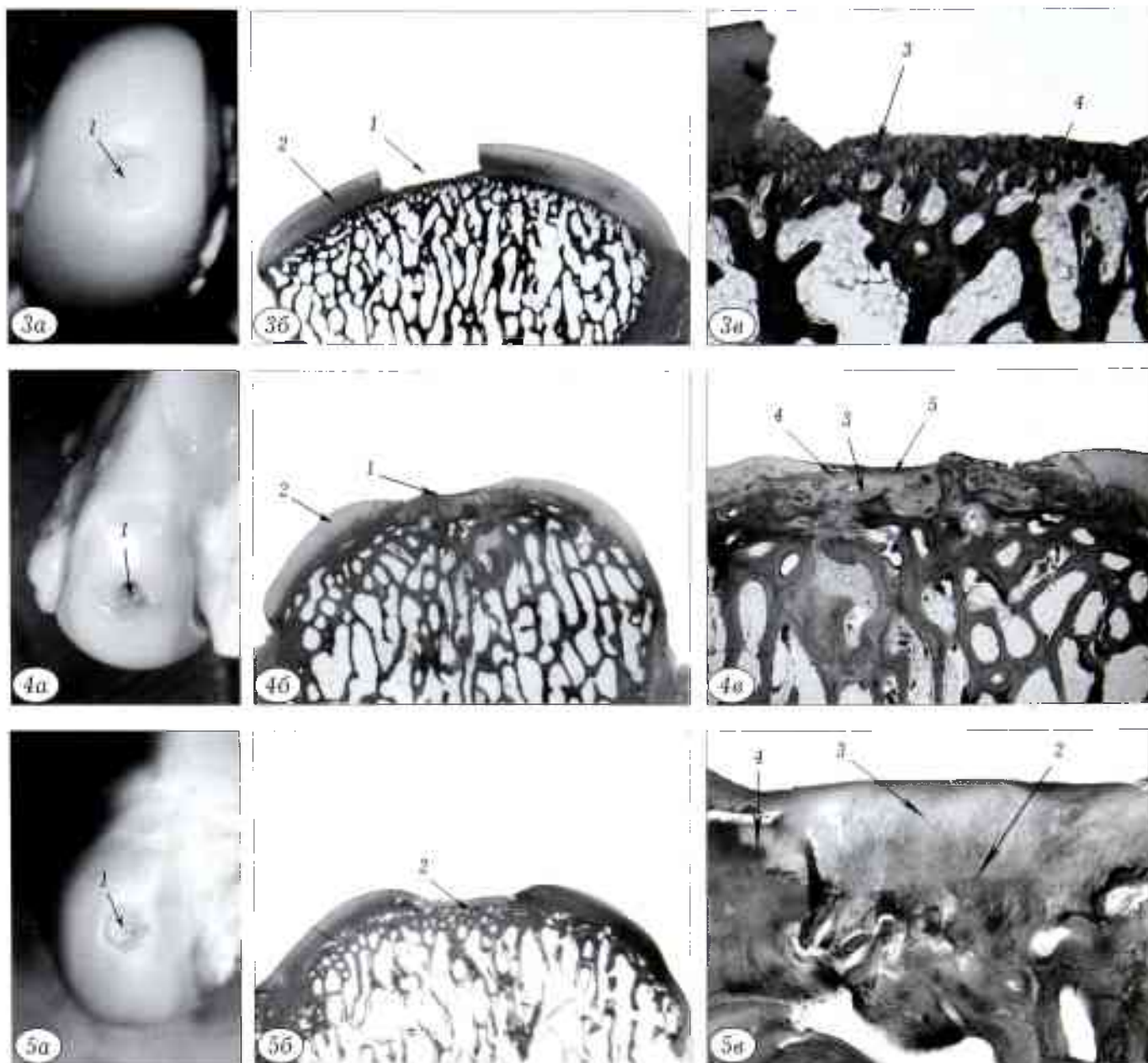


Рис. 3. Медиальный мыщелок бедренной кости овцы. Непосредственно после операции. Полнослойный дефект неминерализованного суставного хряща диаметром 5 мм с частичным повреждением минерализованного слоя, но без повреждения субхондральной костной пластинки (1), неповрежденный суставной хрящ (2), минерализованный суставной хрящ в области повреждения (3), субхондральная кость (4).

а — макропрепарат; б — гистотопограмма (окраска гематоксилином и эозином, СМ-микрофото, ув. 2); в — гистологический срез (окраска гематоксилином и эозином, СМ-микрофото, об. 20).

Рис. 4. Медиальный мыщелок бедренной кости овцы. 1 мес после нанесения повреждения. Полнослойный дефект неминерализованного суставного хряща диаметром 5 мм с частичным повреждением минерализованного слоя, но без повреждения субхондральной костной пластинки (1), неповрежденный неровный суставной хрящ (2), поврежденная, частично резорбированная субхондральная костная пластинка на дне дефекта (3), остеоид в межбалочных пространствах (4), волокнистая соединительная ткань (5).

а — макропрепарат; б — гистотопограмма (окраска гематоксилином и эозином, СМ-микрофото, ув. 2); в — гистологический срез (окраска гематоксилином и эозином, СМ-микрофото, об. 10).

Рис. 5. Медиальный мыщелок бедренной кости овцы. 3 мес после нанесения повреждения. Полнослойный дефект неминерализованного суставного хряща диаметром 5 мм с частичным повреждением минерализованного слоя, но без повреждения субхондральной костной пластинки (1), восстановленная субхондральная костная пластинка, вогнутая в сторону губчатой кости (2), новообразованный суставной хрящ (волокнистый) в области повреждения (3), граница между неповрежденным и новообразованным суставным хрящом (4).

а — макропрепарат; б — гистотопограмма (окраска гематоксилином и эозином, СМ-микрофото, ув. 2); в — гистологический срез (окраска гематоксилином и эозином, СМ-микрофото, об. 20).

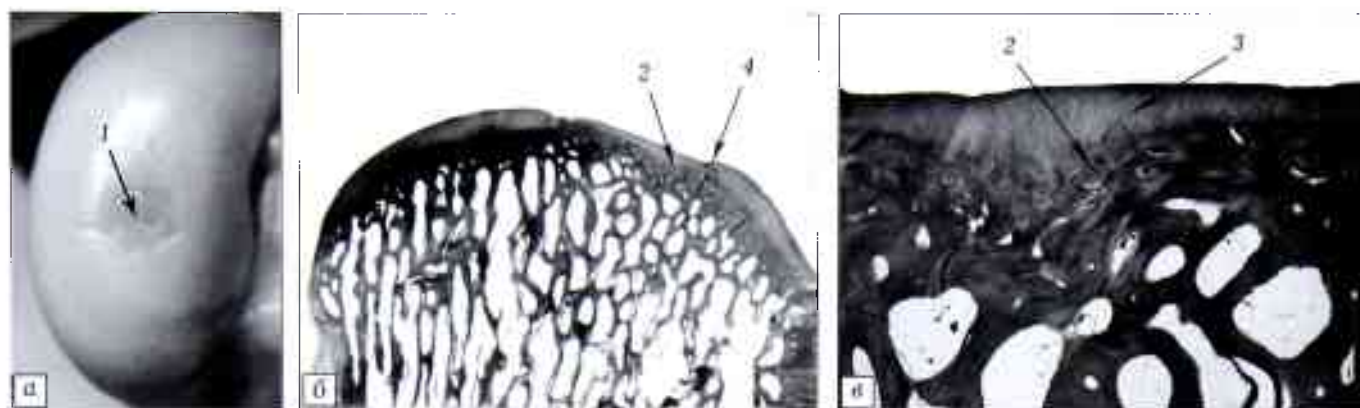


Рис. 6. Медиальный мыщелок бедренной кости овцы. 6 мес после нанесения повреждения. Полнослойный дефект неминерализованного суставного хряща диаметром 5 мм с частичным повреждением минерализованного слоя, но без повреждения субхондральной костной пластинки (1), восстановленная субхондральная костная пластинка, вогнутая в сторону губчатой кости (2), новообразованный суставной хрящ (волокнистый) в области повреждения (3), граница между неповрежденным и новообразованным суставным хрящом (4).

а — макропрепарат; б — гистопограмма (окраска гематоксилином и эозном, СМ-микрофото, ув. 2); в — гистологический срез (окраска гематоксилином и эозином, СМ-микрофото, об. 20).

рализованный и минерализованный) и субхондральная кость (костные балки и межбалочные пространства, заполненные жировым костным мозгом и соединительно-тканной стромой) (рис. 7).

Через 3 мес дефект, оцениваемый по границам измененной костной ткани, оказывался несколько шире и глубже начального дефекта. Очевидно, это являлось результатом краевой резорбции костной и хрящевой тканей, поврежденных в результате создания дефекта, и сглаживания краев хрящевого дефекта из-за снижения внутритканевого давления (рис. 8). Большая часть дефекта мозаично заполнена несколькими разновидностями соединительной ткани. Волокнистая соединительная ткань состоит из плотно соединенных коллагеновых волокон, расположенных параллельно суставной поверхности в поверхностном слое и перпендикулярно субхондральной костной пластинке в глубоком. Ткань насыщена большим количеством сосудов. Клетки в основном имеют веретенообразную форму. Отмечается также умеренная лимфоидно-макрофагальная воспалительная инфильтрация тканей. В волокнистой соединительной ткани форми-

руется остеοидная ткань в виде новых тонких костных балок, являющихся продолжением уже существующих старых костных балок. Между остеοидными и зрелыми костными балками имеются скопления жировых клеток. Встречаются фрагменты волокнистого хряща. Часть дефекта ближе к поверхности остается не заполненной тканями. Края углубления сглажены.

Через 6 мес остеохондральный дефект значительно меньше, чем через 3 мес, и немного меньше исходного дефекта, считая по границам последнего. Это связано с частичным восстановлением (репаративной регенерацией) губчатой субхондральной кости после удаления части ее при создании дефекта и последующей краевой резорбции поврежденной кости (рис. 9). Субхондральная костная пластинка вогнута в губчатую кость и значительно выходит за анатомические границы субхондральной костной пластинки до повреждения. Часть дефекта остается, т.е. сохраняется неконгруэнтность суставных поверхностей. На поверхности новообразованной, с измененной формой субхондральной костной пластинки имеется волокнистый хрящ. Данное состояние можно квалифи-

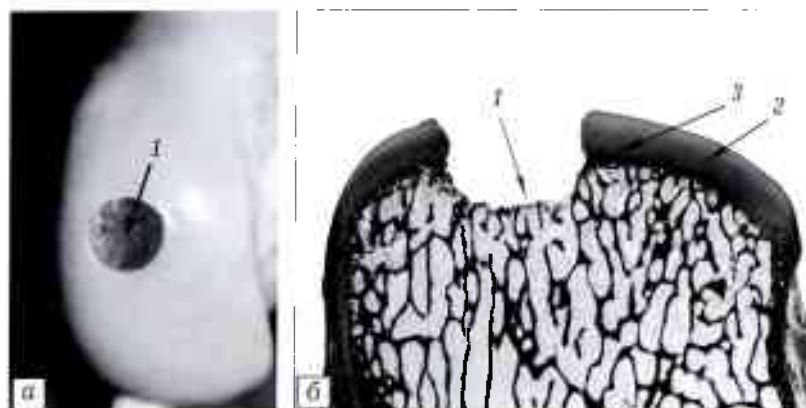


Рис. 7. Медиальный мыщелок бедренной кости овцы. Непосредственно после операции. Остеοхондральный дефект диаметром 5 мм, глубиной 5 мм (1), неповрежденный суставной хрящ (2), субхондральная кость (3).

а — макропрепарат; б — гистопограмма (окраска гематоксилином и эозном, СМ-микрофото, ув. 2).

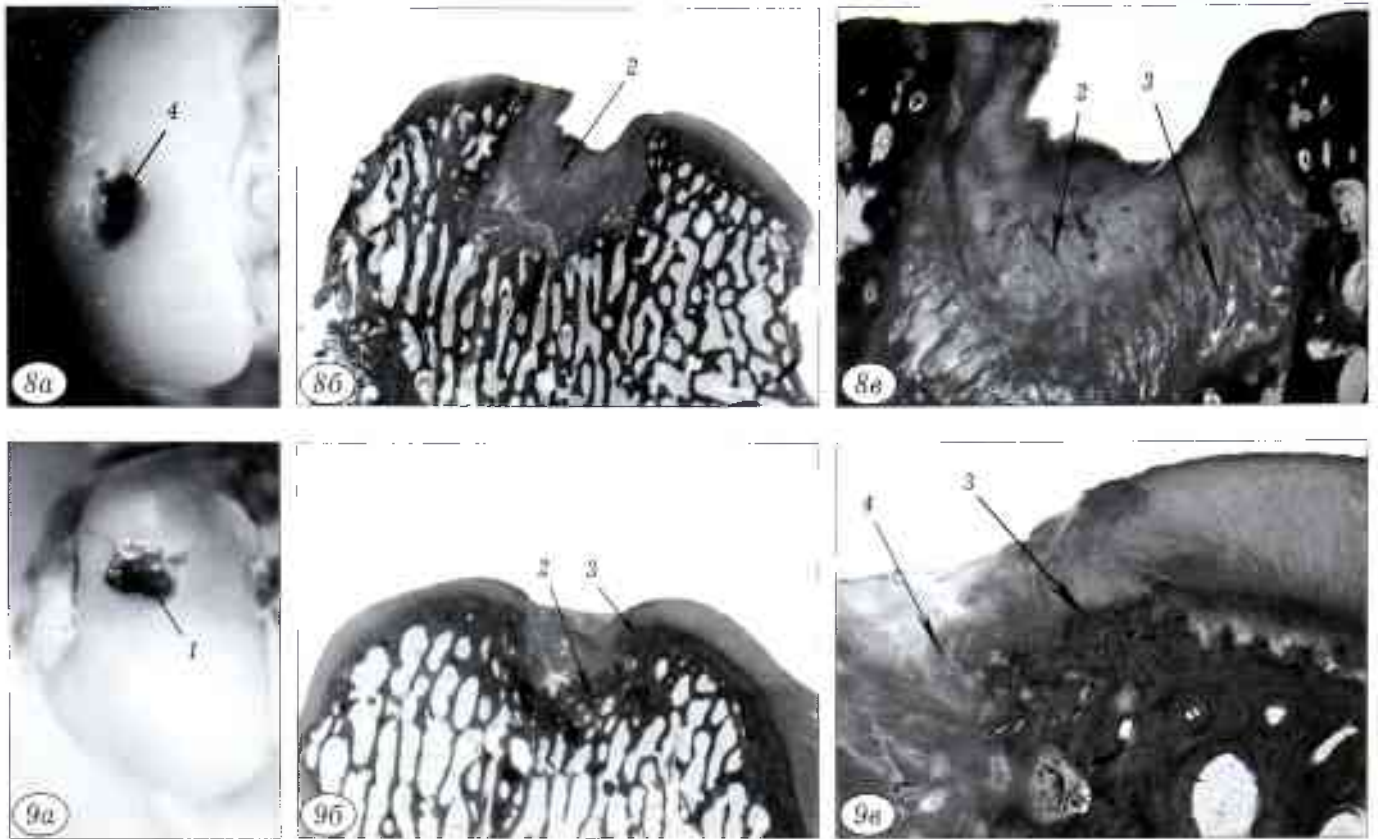


Рис. 8. Медиальный мыщелок бедренной кости овцы. 3 мес после нанесения повреждения. Остеохондральный дефект диаметром 5 мм, глубиной 5 мм (1), соединительная ткань на дне дефекта (2), остеοидная ткань с новыми тонкими костными балками (3).

а — макропрепарат; б — гистотопограмма (окраска гематоксилином и эозином, СМ-микрофото, ув. 2); в — гистологический срез (окраска гематоксилином и эозином, СМ-микрофото, об. 4).

Рис. 9. Медиальный мыщелок бедренной кости овцы. 6 мес после нанесения повреждения. Остеохондральный дефект диаметром 5 мм, глубиной 5 мм (1), восстановленная губчатая кость (2), субхондральная костная пластинка, вогнутая в губчатую кость (3), новообразованный волокнистый суставной хрящ (4).

а — макропрепарат; б — гистотопограмма (окраска гематоксилином и эозином, СМ-микрофото, ув. 2); в — гистологический срез (окраска гематоксилином и эозином, СМ-микрофото, об. 20).

цировать как посттравматический деформирующий артроз.

ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка моделей травматических повреждений компонентов суставов предусматривает прежде всего возможность определения роли этих компонентов в биомеханике суставов и значения последствий их повреждения или утраты.

Поскольку основной функцией суставного хряща является биомеханическая — амортизация и распределение нагрузки равномерно по площади контакта, перемещение (скольжение) смежных мыщелков относительно друг друга за счет перераспределения воды между фибриллами хрящевой ткани, то разная степень нарушения структуры последней приводит к различным исходам в плане заживления и состояния функции сустава.

Так, при частичном (неполнослойном) повреждении суставного хряща на нагружаемой части мыщелка (группа № 1), при котором субхондральная кость не повреждается, происходит ее гипер-

трофия, т.е. утолщение субхондральной костной пластинки. Можно предположить, что значимая утрата амортизационной функции частично поврежденного хряща приводит к увеличению нагрузки на субхондральную кость и вызывает ее микрповреждения, которые, в свою очередь, являются стимулом к последующей гипертрофии и увеличению ее толщины. Однако при этом суставной хрящ восстанавливается только частично (примерно до половины толщины исходного). Поэтому, несмотря на гипертрофию субхондральной кости в области поврежденного хряща, его анатомические границы не восстанавливаются, т.е. сохраняется углубление и, следовательно, не достигается конгруэнтность суставных поверхностей мыщелков. Морфология хондроцитов во вновь образованном хряще указывает на их происхождение из сохраненного минерализованного слоя хряща. При такой степени повреждения суставного хряща можно предположить, что для его полноценного восстановления целесообразно снизить нагрузку на травмированный сустав. Кроме того, имеет смысл

закрывать зону поврежденного хряща каким-либо биосовместимым резорбируемым материалом для временной компенсации утраченной амортизационной функции. Последующая резорбция поверхностной защитной матрицы могла бы служить дополнительной стимуляцией процессов репарации.

Более выраженные тканевые изменения происходят при полнослойном повреждении (дефекте) суставного хряща на нагружаемой части внутреннего мыщелка бедренной кости (группа № 2). При этом удаляется весь неминерализованный и частично — минерализованный хрящ, граничащий с субхондральной костной пластинкой (граница между ними, обозначенная базофильной линией при окрашивании гистологических срезов гематоксилином и эозином, неровная и имеет волнистый характер), что приводит к открытию каналов, соединяющих межбалочные пространства субхондральной кости с суставной полостью в области дефекта. Очевидно, это может вызвать асептическое воспаление в подлежащей субхондральной кости и ее дальнейшую резорбцию.

В данном случае оставшийся минерализованный хрящ и подлежащая под ним субхондральная костная пластинка остаются без амортизирующей защиты, осуществляемой в норме суставным хрящом. Повышенной нагрузке подвергается также и сохранившийся суставной хрящ, особенно по краям дефекта. В связи с этим уже через месяц (возможно даже раньше) края суставного хряща в зоне дефекта становятся сглаженными, вследствие чего впадина, образовавшаяся в результате повреждения, расширяется. На поверхности суставного хряща вблизи дефекта появляется четко выраженный рельеф, не характерный для суставной поверхности этих участков. Дно дефекта покрыто волокнистой соединительной тканью, через которую просвечивают сосуды. Это связано с резорбцией слоя минерализованного хряща и субхондральной костной пластинки как результатом асептического воспаления и повышенной (относительно) нагрузки. В созданный дефект открывается доступ для соединительно-тканых клеток костного мозга. Среди этих клеток есть и стволовые соединительно-тканые клетки, которые при завершении воспаления в пролиферативную фазу заполняют часть дефекта волокнистой соединительной тканью, изолируя с ее помощью остальные подлежащие ткани от возможного негативного действия синовиальной жидкости. В этой соединительной ткани имеется большое количество сосудов. Она служит микросредой, где начинается и протекает репаративная костная регенерация, проявлением которой служит образование остеоида — костной ткани на стадии формирования, предшествующей минерализации. Остеоид образуется также вокруг старых костных балок, окруженных соединительной тканью и находящихся в зоне дефекта. Костная ткань образуется и в соединительной ткани, заполняющей межбалочные простран-

ства. В результате формируется новая субхондральная костная пластинка, соединенная с костными балками старой субхондральной кости. Происходит восстановление целостности всей субхондральной костной пластинки мыщелка. Однако она искривлена. Волокнистая соединительная ткань может служить также средой для образования суставного хряща. Вначале формируется волокнистый хрящ, который значительно тоньше интактного гиалинового хряща и, естественно, имеет отличную от него структурную организацию, не в полной мере приспособленную к выполнению амортизационной (демпфирующей) функции. Очевидно, именно поэтому со временем происходит постепенное remodelирование структуры новообразованного суставного хряща и к 6 мес после нанесения повреждения часть его структуры становится гиалиноподобной. В связи с этим в целом новообразованный хрящ приобретает мозаичный, волокнисто-гиалиновый вид. Возможно, дальнейшее remodelирование под воздействием биомеханических факторов и синовиальной среды сустава сделает структуру этого хряща полностью гиалиноподобной. Однако толщина новообразованного хряща за 3 последних месяца наблюдения не меняется. Образование слоя минерализованного хряща, вероятно, ограничивает доступ питательных веществ и соединительно-тканых клеток-предшественников к неминерализованной части новообразованного хряща, что затрудняет его рост. Эти факты следует учитывать при разработке патогенетической терапии посттравматических ОА.

При травматических дефектах суставного хряща, достигающих минерализованного слоя хряща и субхондральной костной пластинки, поврежденные ткани восстанавливаются не более чем на 1/3 от исходной толщины хряща и только за счет клеточных элементов, идущих от дна дефекта. При этом краевая регенерация (прилежащего к зоне дефекта суставного хряща) не выражена. Следует также обратить внимание на то, что избыточное — до субхондральной кости шейвирование в клинике неизбежно приведет к усугублению деформирующего артроза. В связи с этим при использовании шейвирования имеет смысл удалять только отслоившиеся нежизнеспособные хрящевые фрагменты.

В случае свежих глубоких дефектов суставного хряща (вплоть до субхондральной костной пластинки) при наличии хотя бы небольшого количества минерализованного хряща на дне дефекта, возможно, не следует уничтожать его, производя перфорацию субхондральной кости, которая к тому же приводит впоследствии к выраженному остеогенезу и, соответственно, к утолщению субхондральной костной пластинки. Если же повреждение хряща не острое и изменения субхондральной кости, а именно ее склерозирование с утолщением, уже произошли, возможно, стоит не перфорируют субхондральную кость, вызывая дальнейшее

склерозирование, а уменьшить ее толщину путем послойного истончения. Это позволит не только открыть множество микроканалов, соединяющих губчатое вещество мыщелка с полостью сустава, через которые клетки стромы костного мозга попадают в зону дефекта, но и — при адекватном послеоперационном ведении не допустить ее быстрого дальнейшего утолщения, поскольку со временем, как показано в эксперименте, субхондральная костная пластинка сама разрушается и заново формируется на месте дефекта обычной толщины. В момент восстановления кости доступ клеток стромы костного мозга также сильно не ограничен.

При полном разрушении субхондральной костной пластинки и субхондральной кости на глубину, соответствующую диаметру дефекта (группа № 3), имеются условия для более массивного выхода клеток стромы костного мозга в зону дефекта, но полноценного восстановления поврежденной субхондральной кости и субхондральной костной пластинки не происходит. Это можно связать с отсутствием необходимого количества резорбируемого материала (частиц разрушенной кости), соответствующего массе губчатой костной ткани субхондральной кости, иссеченной при создании дефекта. При такой резорбции выделяются факторы, индуцирующие и в дальнейшем стимулирующие процесс остеогенеза.

Очевидно, что в основе методов лечения таких повреждений должна лежать стимуляция остеогенеза компонентами костной ткани или факторами, выделенными из нее. Однако собрать и сбалансировать эти отдельные факторы в оптимальном для стимуляции остеогенеза в очаге регенерации количестве достаточно сложно. В связи с этим целесообразно использовать костную ткань, предварительно обработанную для улучшения ее резорбции. Таким материалом может быть, например, частично деминерализованный костный матрикс.

Сформировавшиеся посттравматические структуры в суставном хряще и субхондральной кости являются постоянными и могут рассматриваться как признаки деформирующегося ОА. По глубине вовлечения в процесс хрящевой и костной тканей можно выделить три степени ОА, при каждой из которых пораженный сустав может быть использован в качестве модели для подбора адекватной терапии. Первая степень — хондральный (поверхностный) ОА: имеется утонченный гиалиноподобный суставной хрящ и утолщенная гипертрофированная субхондральная костная пластинка. Вторая степень — хондрооссальный ОА: имеется гиалиново-волокнистый суставной хрящ и репаративно ремоделированная субхондральная костная пластинка. Третья степень — остеохондральный ОА: имеется волокнистый хрящ и дефект субхондральной кости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Купчинов Б.И., Ермаков С.Ф., Белоенко Е.Д. Биотрибология синовиальных суставов. — Минск, 1997.
2. Лаврищева Г.И., Оноприенко Г.А. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. — М., 1996.
3. Миронов С.П., Омельяненко Н.П., Орлецкий А.К. и др. Остеоартроз: современное состояние проблемы // Вестн. травматол. ортопед. — 2001. — № 2. — С. 96–99.
4. Павлова М.В. Синовиальная среда сустава. — М., 1980.
5. Панков Е.Я., Фелдман И., Дедух Н.В. и др. Сравнительное морфологическое изучение различных моделей деформирующего артроза // Ортопед. травматол. — 1988. — № 6. — С. 61–70.
6. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. — Л., 1969.
7. Adams M.E., Brandt K.D. Hypertrophic repair of canine articular cartilage in osteoarthritis after anterior cruciate ligament transection // J. Rheumatol. — 1991. — Vol. 18, N 3. — P. 428–435.
8. Altman R.D. Design and conduct of clinical trials in osteoarthritis // Scand. J. Rheumatol. — 1990. — Suppl. 81. — P. 24–27.
9. Armstrong S.J., Read R.A., Price R. Topographical variation within the articular cartilage and subchondral bone of the normal ovine knee joint: a histological approach // Osteoarthritis Cartilage. — 1995. — N 3. — P. 25–33.
10. Boni M., Lenzi L., Berlanda P. et al. Experimental arthrosis from intraarticular vitamin A injection in the rabbit. Morphological study; considerations on the pathogenesis of human arthrosis in relation to the experimental model // Ital. Orthop. Traumatol. — 1977. — Vol. 111, N 1. — P. 5–26.
11. Brandt K.D. Animal models of osteoarthritis // Biorheology. — 2002. — Vol. 39, N 1–2. — P. 221–235.
12. Brandt K.D., Braunstein E.M., Visco D.M. et al. Anterior (cranial) cruciate ligament transection in the dog: a bona fide model of osteoarthritis, not merely of cartilage injury and repair // J. Rheumatol. — 1991. — Vol. 18, N 3. — P. 436–446.
13. Brandt K.D., Smith G.N., Myers S.L. Hyaluronan injection affects neither osteoarthritis progression nor loading of the OA knee in dogs // Biorheology. — 2004. — Vol. 41, N 3–4. — P. 493–502.
14. Brittberg M., Sjögren-Jansson E., Lindahl A., Peterson L. Influence of fibrin sealant (Tisseel) on osteochondral defect repair in the rabbit knee // Biomaterials. — 1997. — Vol. 18, N 3. — P. 235–242.
15. Chu C.R., Douchis J.S., Yoshioka M. et al. Osteochondral repair using perichondrial cells. A 1-year study in rabbits // Clin. Orthop. — 1997. — N 340. — P. 220–229.
16. Ghosh P., Holbert C., Read R., Armstrong S. Hyaluronic acid (hyaluronan) in experimental osteoarthritis // J. Rheumatol. — 1995. — Vol. 43, N 2. — P. 155–157.
17. Hurtig M.B., Novak K., McPherson R. et al. Osteochondral dowel transplantation for repair of focal defects in the knee: an outcome study using an ovine model // Veterinary Surg. — 1998. — Vol. 27. — P. 5–16.
18. Little C.B., Ghosh P., Bellenger C.R. Topographic variation in biglycan and decorin synthesis by articular cartilage in the early stages of osteoarthritis: an experimental study in sheep // J. Orthop. Res. — 1996. — Vol. 14, N 3. — P. 433–444.
19. Lozada C.J., Altman R.D. Animals models of cartilage breakdown // Bone and Cartilage Metabolism / Eds. M.J. Seibel, S.P. Robins, J.P. Bilezikian. — San Diego, 1999. — P. 339–352.
20. McDevitt C.A. Biochemistry of articular cartilage. Nature of proteoglycans and collagen of articular cartilage and their role in ageing and in osteoarthritis // Ann. Rheum. Dis. — 1973. — Vol. 32, N 4. — P. 364–378.

21. Moskowitz P.W., Davis I.V., Sammarco J. et al. Experimentally-induced degenerative joint lesions following partial meniscectomy in the rabbit // *Arthritis Rheum.* — 1973. — 16. — P. 397-405.
22. Pomonis J.D., Boulet J.M., Gottshall S.L. et al. Development and pharmacological characterization of a rat model of osteoarthritis pain // *Pain.* — 2005. — Vol. 114, N 3. — P. 339-346.
23. Pond M.J., Nuki G. Experimentally-induced osteoarthritis in the dog // *Ann. Rheum. Dis.* — 1973. — Vol. 32. — P. 387-388.
24. Salter R.B., Gross A., Hall J.H. Hydrocortisone arthropathy — an experimental investigation // *Canad. Med. Assoc. J.* — 1967. — Vol. 97, N 8. — P. 374-377.
25. Schwarz R. Animal models: a means to study the pathogenesis of osteoarthritis // *J. Rheum.* — 1987. — Vol. 14. — P. 101-103.
26. Smith M.M., Cake M.A., Ghosh P. et al. Significant synovial pathology in a meniscectomy model of osteoarthritis: modification by intra-articular hyaluronan therapy // *Rheumatology (Oxford).* — 2008. — Vol. 47, N 8. — P. 1172-1178.
27. Vignon E., Arlot M., Hartmann D. et al. Hypertrophic repair of articular cartilage in experimental osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 1983. — Vol. 42, N 1. — P. 82-88.
28. Wakitani S., Imoto K., Kimura T. et al. Hepatocyte growth factor facilitates cartilage repair. Full thickness articular cartilage defect studied in rabbit knees // *Acta Orthop. Scand.* — 1997. — Vol. 68, N 5. — P. 474-480.

Сведения об авторах: Миронов С.П. — академик РАН и РАМН, профессор, доктор мед. наук, директор ЦИТО; Омельяненко Н.П. — профессор, доктор мед. наук, руководитель лаборатории соединительной ткани с группой клинической генетики ЦИТО; Троценко В.В. — профессор, доктор мед. наук, советник директора ЦИТО по науке; Карпов И.Н. — канд. мед. наук, старший науч. сотр. отделения лучевой диагностики ЦИТО; Курпьяков А.П. — врач травматолог-ортопед лаборатории соединительной ткани с группой клинической генетики ЦИТО.

Для контактов: Курпьяков Антон Павлович. 127299, Москва, ул. Приорова, дом 10, ЦИТО. Тел.: 8 (926) 521-05-91. E-mail: kurpyakov@mail.ru

ПАМЯТИ АНДРЕЯ ВЯЧЕСЛАВОВИЧА ВОРОБЬЕВА

25 ноября 2009 г. безвременно, на 48-м году ушел из жизни Андрей Вячеславович Воробьев — директор Нижегородского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии, доктор медицинских наук, профессор, врач травматолог-ортопед высшей категории, действительный член Международной академии авторов научных открытий и изобретений и Европейской академии естественных наук.

Андрей Вячеславович окончил в 1985 г. военно-медицинский факультет Горьковского медицинского института. В 1985–1995 гг. служил в Вооруженных Силах СССР и РФ на должностях командного, лечебного, преподавательского и научного состава. В 1995–2002 гг. был начальником кафедры Военно-медицинского института ФСБ РФ. Ушел в запас в звании полковника медицинской службы.

В 2002–2005 гг. А.В. Воробьев работал старшим и ведущим научным сотрудником Российского ожогового центра Нижегородского НИИТО, в 2005 г. возглавил НИИТО. Им опубликованы 3 монографии, более 100 научных статей, 11 учебно-методических пособий. Он автор открытия в области медицины («Закономерность формирования кристаллографической картины при взаимодействии биологической жидкости человека и гомеопатического препарата с кристаллообразующим раствором», 2003 г.), 13 патентов и авторских свидетельств на изобретения, 40 рационализаторских предложений. Под его руководством в НИИТО выполнены две докторские диссертации. Андрей Вячеславович был членом специализированного ученого совета по хирургии Нижегородской государственной медицинской академии, председателем ученого и медицинского советов НИИТО, председателем Нижегородского общества травматологов и ортопедов, членом редакционной коллегии журнала «Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» и редакционного совета журнала «Травматология и ортопедия России». Заведовал кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и экстремальной медицины НГМА. А.В. Воробьев лауреат премии Нижнего Новгорода в области медицины за 1993 и 2007 гг., «Лучший рационализатор и изобретатель области» за 1994 г. В 1992, 1993, 1994 и 1995 гг. награждался дипломами Нижнего Новгорода за лучшие научные работы в области медицины.

Весь смысл жизни Андрея Вячеславовича заключался в активном поиске нового, в стремлении сделать как можно больше для здоровья и счастья людей.

Его труд отмечен правительственными и общественными наградами: медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, медалями «За отличие в воинской службе» I, II и III степени, «200 лет МВД», «Ветеран особых отделов ВЧК—КГБ», «За верность Отчизне», медалью отличника всероссийского проекта «Эффективное управление кадрами», нагрудным знаком «Отличнику здравоохранения», благодарностью Правительства Нижегородской области, всероссийской премией «Руководитель года 2009».

Андрей Вячеславович Воробьев прожил короткую, но яркую жизнь. Жизнь ушедших в вечность продолжается в памяти живых. Коллектив Нижегородского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии сохранит память об этом талантливом, светлом, интеллигентном, обаятельном человеке.

