

УДК 616.728.2/3-018.3-002:616.71-007.21

## Особенности клинического и патоморфологического проявления остеоартроза суставов нижних конечностей у больных со спондилоэпифизарной дисплазией

И.В. Гужевский<sup>1</sup>, С.И. Герасименко<sup>1</sup>, Н.В. Дедух<sup>2</sup>, Л.М. Панченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Институт травматологии и ортопедии АМН Украины», Киев

<sup>2</sup> ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины», Харьков

*The study involved 133 patients with stages II–IV of osteoarthritis of knee and hip joints, which developed against a background of spondyloepiphyseal dysplasia. It was revealed that changes in the locomotor system and veins of the lower extremities were the basic clinical manifestations of the syndrome of connective tissue dysplasia. Forty-five patients, who underwent total arthroplasty of their hip and knee joints, had densitometry, thermography and an immunological blood examination before the operation; after the surgical intervention, the regenerative potential of marrow stromal stem cells in the epiphyses of the femoral and tibial bones was studied by cloning the above cells in vitro and the articular cartilage was histologically examined. The revealed changes, including a threat of a decreased potential of the osseous tissue remodelling, give grounds to extend indications for arthroplasty in the above category of patients.*

*Обстежено 133 хворих на остеоартроз колінних і кульшових суглобів II–IV стадій, який розвинувся на ґрунті спондилоепіфізарної дисплазії. Встановлено, що основними клінічними проявами синдрому дисплазії сполучної тканини були зміни з боку опорно-рухової системи та вен нижніх кінцівок. 45 хворим, яким було виконано тотальне ендопротезування кульшових і колінних суглобів, до операції проведено денситометрію, термографію, імунологічне дослідження крові, а після втручання досліджено регенераторний потенціал стовбурових стромальних клітин кісткового мозку в епіфізах стегнової та великогомілкової кісток шляхом їх клонування in vitro, і виконано гістологічне дослідження суглобового хряща. Знайдені порушення, у тому числі ризик зниження потенціалу ремоделювання кісткової тканини, дають підстави для розширення показань до ендопротезування у хворих цієї категорії.*

**Ключевые слова:** остеоартроз, спондилоэпифизарная дисплазия, глюкозаминогликаны, коллаген

### Введение

Интенсивные исследования, посвященные поиску эффективных методов лечения остеоартроза (ОА), обусловлены его распространенностью и тенденцией к увеличению частоты заболевания [2, 6, 10, 13]. Однако вследствие недостаточной изученности патогенеза ОА различной этиологии консервативное лечение данного заболевания в большинстве случаев остается симптоматическим и часто малоэффективным [3, 5, 6, 10, 12–14, 16]. Поэтому в современной системе лечения развернутых стадий ОА суставов нижних конечностей основным методом является эндопротезирование [1, 6, 7, 10, 13], в связи с чем является актуальным вопрос снижения риска неудовлетворительных результатов подобных операций [1, 9, 15]. Реальными возможностями решения

данной задачи являются тщательное предоперационное планирование и подготовка больного с учетом общего состояния организма [7, 9, 15]. В частности, ОА суставов нижних конечностей, возникающий у больных со спондилоэпифизарной дисплазией (СЭД) на фоне генетически запрограммированного нарушения метаболизма соединительной ткани (СТ), сопровождается нарушениями общего и локального адаптационных потенциалов организма, что следует учитывать при консервативном и хирургическом лечении пациентов данной группы [8, 11, 13].

### Материал и методы

Проведено клинико-рентгенологическое обследование 133 больных ОА коленных и тазобедрен-

**Таблица 1.** Распределение больных по полу и локализации ОА

Пол	Локализация процесса	
	Тазобедренный сустав	Коленный сустав
Мужчины	39	18
Женщины	40	36
Всего	79	54

ных суставов II–IV ст. (согласно классификации J.N. Kellgren, J.S. Lawtence, 1958), который возник вследствие стертых форм спондилоэпифизарной дисплазии (табл. 1). Возраст больных составлял от 18 до 62 лет.

Диагноз СЭД устанавливался на основе известных клинических и рентгенологических критериев. Больных также направляли на консультацию к соответствующим специалистам для выявления основных соматических «стигм» дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [8]: наличия вентральных грыж живота, диастаза прямых мышц живота и расширения пупочного кольца как предиктора грыж, спланхоптоза, аномалий клапанного аппарата сердца, варикозного расширения вен конечностей, нарушения остроты зрения.

Из 133 больных 45 пациентам (11 мужчин и 34 женщины) выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренных и коленных суставов. До операции больным из данной подгруппы выполнены денситометрия, термография, иммунологическое исследование крови и исследован регенераторный потенциал стволовых стромальных клеток костного мозга в резецированных во время эндопротезирования участков эпифизов бедренной и большеберцовой костей путем их клонирования *in vitro* по методике О.Я. Фриденштейна в модификации В.С. Астаховой [4].

Также у этих 45 больных проведены гистологические и гистохимические исследования фрагментов суставного хряща (СХ), сохранившегося в наименее нагружаемых отделах суставов (перифе-

рическая зона нижнего сегмента головки бедренной кости и задние отделы мышечков бедренной кости). Для выполнения световой микроскопии материал фиксировали в 10% формалине, декальцинировали в 5% растворе азотной кислоты, промывали, проводили по спиртам возрастающей крепости, заключали в целлоидин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по ван Гизон. Исследования срезов проводили под световым микроскопом «Аxiostar Plus», фотографировали с помощью цифровой камеры «Canon». Для изучения типов коллагена в поляризованном свете поставлена реакция с пикросирусом красным [11], при этом зрелые формы коллагена I типа окрашиваются преимущественно в красный цвет, коллагена II типа — в желтый цвет, III типа — в зеленый цвет. Для поляризационно-оптического исследования сульфатированных гликозаминогликанов (хондроитин-4-сульфата и хондроитин-6-сульфата) срезы суставного хряща окрашивали толудиновым синим при pH 2,5. Исследование препаратов и фотографирование проводили под поляризационным микроскопом «Polmy-A».

## Результаты и их обсуждение

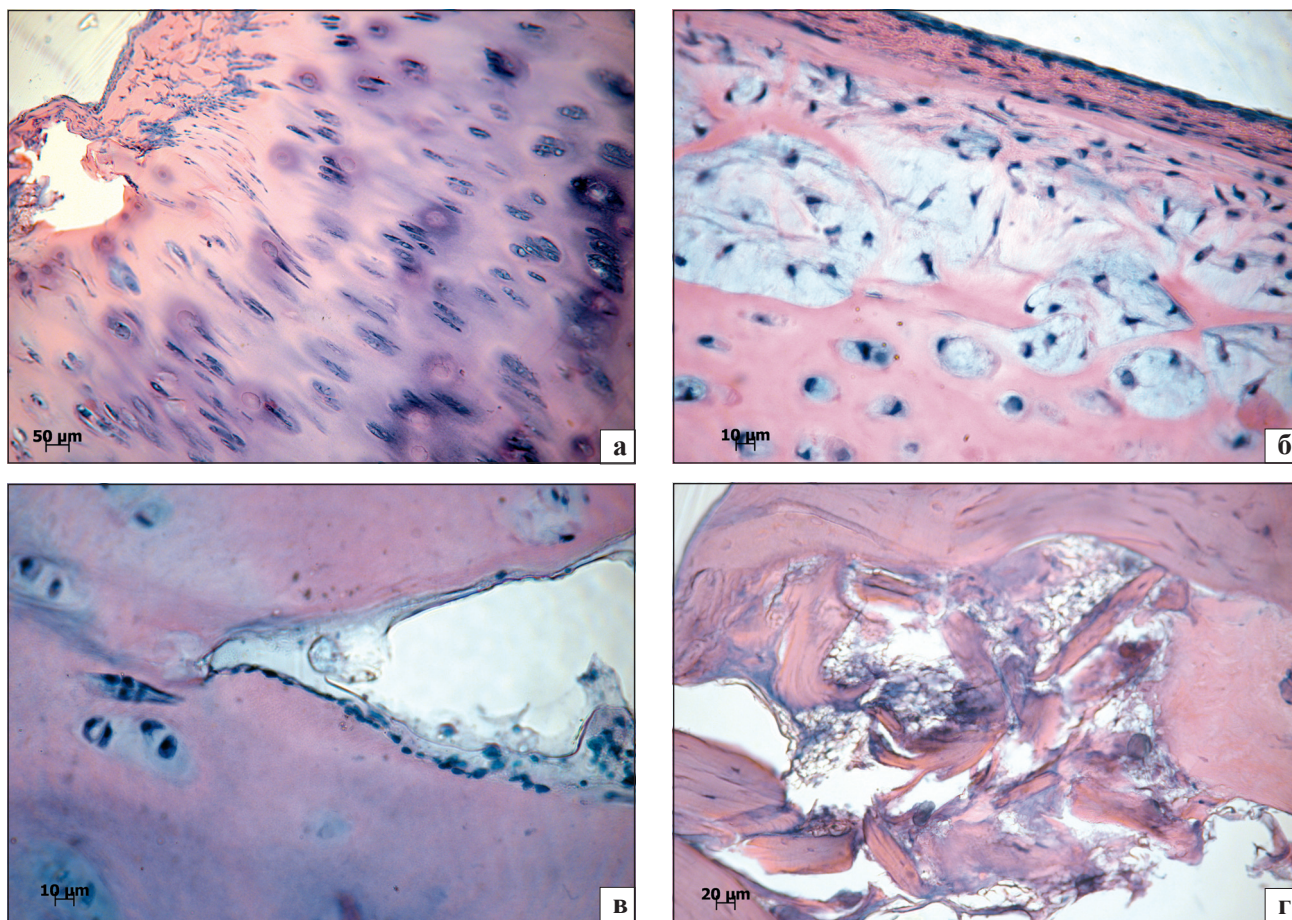
У обследованных больных выявлены клинические признаки ДСТ представленные в табл. 2.

Таким образом, в клинической картине ДСТ при СЭД доминируют скелетные проявления (59,6–100%), которые в большинстве случаев сопровождаются недостаточностью клапанного аппарата вен нижних конечностей (87,7–97,3%) и часто сопутствующей слабостью фиброзных образований брюшной стенки (49,1–43,4%).

Среди оперированных пациентов у большинства (84%) выявлена остеопения, а в остальных случаях — остеопороз; в 86,4% случаев найдено нарушение термографических показателей в зоне конечностей и позвоночника (симптомы «термо-

**Таблица 2.** Клинические проявления ДСТ у больных ОА коленных и тазобедренных суставов, возникшем вследствие СЭД

Симптомы ДСТ	Частота выявления	
	мужчины	женщины
Уменьшение трохантерного индекса	55 (96,5%)	74 (97,3%)
Отклонение осей конечностей от нормы	57 (100%)	76 (100%)
Уменьшение подвижности в локтевых суставах	57 (100%)	76 (100%)
Деформации позвоночника	34 (59,6 %)	69 (90,8 %)
Плоскостопие	54 (94,7%)	76 (100%)
Варикозное расширением вен нижних конечностей	50 (87,7 %)	74 (97,3 %)
Грыжи и предикторы грыж живота	28(49,1 %)	33(43,4%)
Анатомические изменения клапанов сердца	9(15,8 %)	11(14,5 %)
Миопия	6(10,5 %)	14(18,4 %)
Нефроптоз	2(3,5%)	5(6,6%)
Косоглазие	1	2
Врожденное снижение слуха	1	1

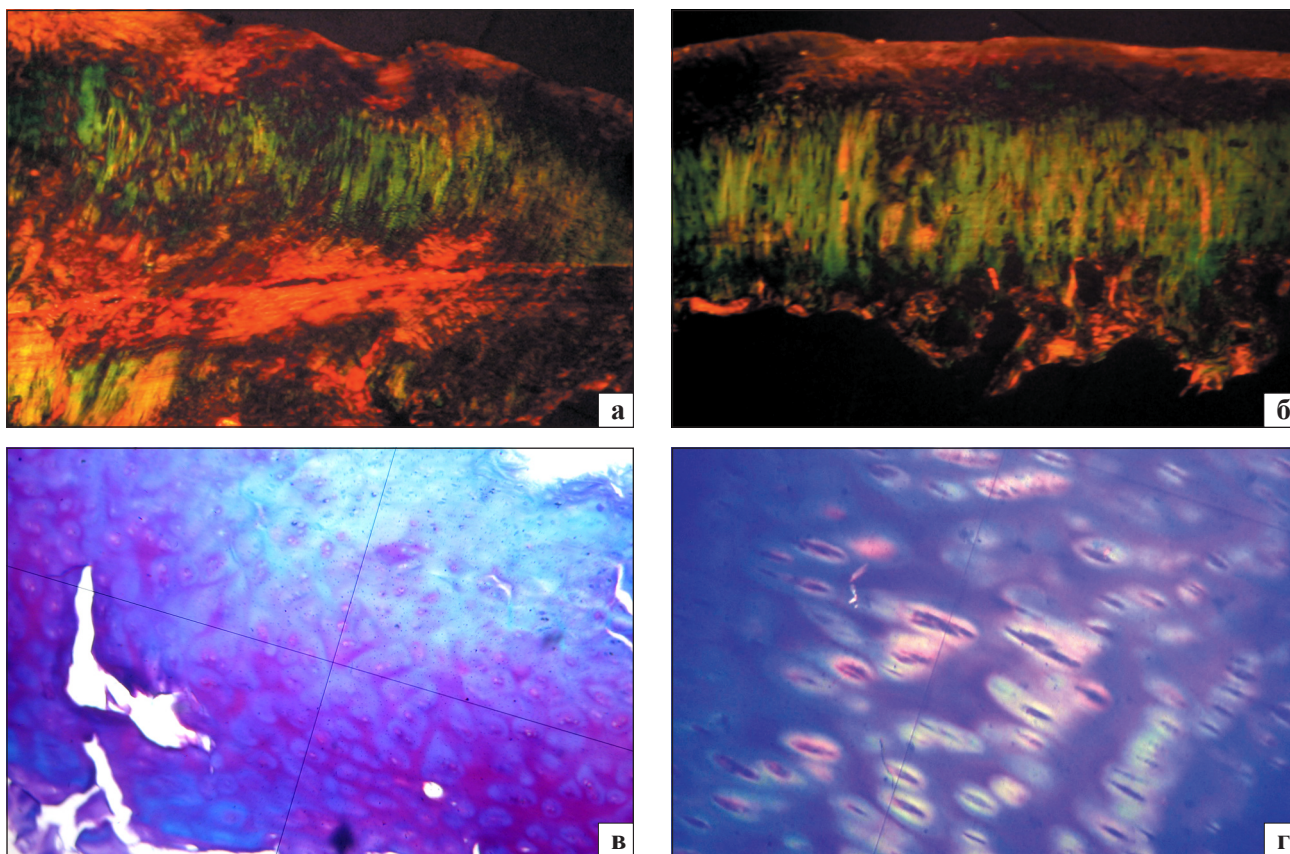


**Рис. 1.** Микрофото суставного хряща: а) вертикально расположенные клетки с узкой вытянутой цитоплазмой. Капсулы без хондроцитов. Выраженная базофилия капсул в глубокой зоне СХ; б) участок некальцифицированного СХ. Паннус на поверхности. Обширные участки с расширенными капсулами. Гетерогенность формы ядер хондроцитов. Гематоксилин и эозин. Ув. 400; в) деструктивная полость в суставном хряще. Пикноз хондроцитов; г) субхондральная костная ткань. Деструкция костных трабекул. Гематоксилин и эозин. Ув. 200

ампутации» ступней, гипертермия вдоль позвоночника). У больных этой же подгруппы наблюдались достоверные нарушения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета: увеличение абсолютного количества Т-хелперов ( $0,68 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$  при норме  $0,4 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$ ), уменьшение относительного количества Т- супрессоров (до  $6,27 \pm 1,46\%$  при норме  $14,7 \pm 1,5\%$ ), уменьшение абсолютного количества Т-супрессоров ( $0,19 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$  при норме  $0,2 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$ ), повышение содержания уровня циркулирующих иммунных комплексов ( $142,05 \pm 12,39$  при норме 90 единиц). Эффективность клонирования остеогенных клеток-предшественников была в 3 раза выше, чем в норме, и в 3,36 раз выше, чем при остеоартрозе, вследствие локальной дисплазии суставов, несмотря на существенное уменьшение количества самих клеток в образцах костной ткани. Следует учесть, что такая высокая клоногенная активность клеток костного мозга не может сохраняться бесконечно долго и неизбежно наступит истощение их пролиферативного потенциала с после-

дующим нарушением процессов ремоделирования костной ткани.

При исследовании СХ под световым микроскопом в некальцифицированном хряще вплоть до области кальцифицирующегося хряща имелись вертикально расположенные клетки с вытянутыми нитевидными ядрами и такой же формы цитоплазмой, по фенотипу соответствующие фибробластическому дифферону; вокруг большинства клеток не формировались капсулы (рис. 1 а). В некальцифицированном хряще присутствовали обширные участки с расширенными капсулами, по всей вероятности, образовавшиеся в результате слияния одиночных капсул хондроцитов, включающие до 15 клеток, различающихся по фенотипу. Структурная организация матрикса в капсулах сетчатой структуры, эозинофилия отсутствовала. По поверхности располагался широкий паннус, что свидетельствует о длительно текущем воспалительном процессе в суставе (рис. 1 б). Во всех зонах СХ окраска матрикса была неравномерной, местами имела место выра-



**Рис. 2.** Микрофото участков СХ больного коксартрозом при СЭД в поляризованном свете. Яркое-красное свечение соответствует расположению коллагена I типа, зеленое свечение — коллагена III типа, желтый — коллагена II типа (а, б). Микроскоп «Polmu A». Ув. 650; в) сульфатированные гликозаминогликаны СХ больного с СЭД в световом микроскопе; г) неравномерная рефракция гликозаминогликанов СХ больного с СЭД вокруг хондроцитов в поляризованном свете. Микроскоп «Polmu A». Ув. 650

женная базофилия матрикса и стенок капсул вокруг хондроцитов, что свидетельствует о кальцификации. В толще СХ формировались деструктивные щели и полости, вокруг которых располагались хондроциты с признаками пикноза (рис. 1 в). В субхондральной костной ткани трабекулярная сеть нарушена, видны очаги деструкции костных трабекул (рис. 1 г).

При постановке реакции с пикросириусом красным в поляризованном свете в СХ выявлены неравномерная рефракция и окраска коллагеновых волокон (рис. 2). При изучении сульфатированных гликозаминогликанов в световом микроскопе выявлено их неравномерное распределение в матриксе (рис. 2 в). В поляризованном свете ориентационно упорядоченные формы гликозаминогликанов выявлены лишь в капсулах вокруг хондроцитов, а в матриксе, даже на участках метахромазии, поляризация отсутствовала (рис. 2 г).

### Выводы

Основными клиническими проявлениями синдрома ДСТ у больных с ОА суставов нижних конечностей на фоне СЭД являются изменения со сто-

роны опорно-двигательной системы и клапанного аппарата вен нижних конечностей. Наблюдающиеся у больных с СЭД нарушения структурной организации СХ отрицательно влияют на его устойчивость к механическим нагрузкам, что предрасполагает к быстрому прогрессированию ОА.

Учитывая генетически обусловленную прогредиентность течения остеоартроза, развитие нарушений общих иммунных и регионарных трофических процессов на фоне угрозы снижения потенциала ремоделирования кости, больным с СЭД эндопротезирование может быть предложено на любой стадии ОА при отсутствии положительного эффекта от комплексного консервативного лечения.

### Литература

1. Альхайдар Х.М. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава при коксартрозе III–IV стадии эндопротезом с металло-металлической парой трения у лиц молодого возраста: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.22 / Альхайдар Хассан Мухаммад. — М., 2008. — 103 с.
2. Арабидзе Г.Г. Остеоартрозы / Г.Г. Арабидзе, С.В. Желваков // Терапевт. — 2010. — № 6. — С. 60–65.
3. Артеменко Н.А. Особенности прогрессирования и лечения остеоартроза / Н.А. Артеменко, М.А. Чвамания // Русский мед. журнал. — 2005. — Т. 13, № 7. — С. 403–406.

4. Астахова В.С. Остеогенные клетки-предшественники костного мозга человека / В.С. Астахова. — К.: «Феникс», 2000. — 176 с.
5. Бадокин В.В. Пути оптимизации терапии остеоартроза / В.В. Бадокин // РМЖ. — 2006. — Т. 14, № 5. — С. 1824–1828.
6. Гайко Г.В. Сучасні підходи до профілактики та лікування остеоартрозу / Г.В. Гайко, А.Т. Бруско // Літопис травматології та ортопедії. — 2008. — № 1–2. — С. 157–160.
7. Ерохин П.А. Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава при постостеотомических деформациях проксимального отдела бедренной кости: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.15 / П.А. Ерохин. — М., 2010. — 26 с.
8. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. — СПб.: ЭЛБИ, 2009. — 714 с.
9. Профілактика ускладнень і помилок при ендопротезуванні кульшового суглоба / М.О. Корж, В.А. Філіпенко, В.О. Танькут, О.В. Танькут // Травма. — 2006. — № 3. — С. 390–393.
10. Корж Н.А. Остеоартроз: консервативная терапия / Н.А. Корж, Н.В. Дедух, И.А. Зупанец и др. — Харьков: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
11. Constantine V.S. Selective staining of human dermal collagen II. The use of picrosirius red F3BA with polarization microscopy / V.S. Constantine, R.W. Mowry // J. Invest. Dermatol. — 1968. — Vol. 968, № 50. — P. 419–423.
12. Martel-Pelletier J. Effects of chondroitin sulfate in the pathophysiology of the osteoarthritic joint: a narrative review / J. Martel-Pelletier, T.S. Kwan, J.P. Pelletier // Osteoarthritis Cartilage. — 2010. — № 18, Suppl. 1. — P. 7–11.
13. Moskowitz R.W. Osteoarthritis: diagnosis and medical; surgical management / R.W. Moskowitz, R.D. Altman, M.C. Hochberg. — Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2006. — 470 p.
14. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip / S. Reichenbach, R. Sterchi, M. Scherer et al. // Ann. Intern. Med. — 2007. — Vol. 146, № 8. — P. 580–590.
15. Patient characteristics affecting the prognosis of total hip and knee joint arthroplasty: a systematic review / P.L. Santaguida, G.A. Hawker, P.L. Hudak et al. // J. Can. Chir. — 2008. — Vol. 51, № 6. — P. 428–436.
16. Wilson J.F. To stop osteoarthritis, fixing cartilage may not be enough / J.F. Wilson // Ann. Intern. Med. — 2007. — Vol. 147, № 6. — P. 437–439.

Статья поступила в редакцию 01.06.2011