

Статья поступила в редакцию 20.10.2016 г.

Слизовский Г.В., Кужеливский И.И., Ситко Л.А., Бочмага Я.Я.

Сибирский государственный медицинский университет,

г. Томск

Омский государственный медицинский университет,

г. Омск

СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Остеохондропатия головки бедренной кости является важной медицинской и социальной проблемой вследствие высокой стоимости лечения и риска инвалидизации. Для исследования данной патологии и апробации новых методов лечения необходимо создание простой и надежной биологической модели. Существующие методики моделирования трудоемки, сопряжены с высоким риском осложнений и причиняют страдания лабораторным животным. Также недостатком существующих моделей является неполное воспроизведение патогенеза остеохондропатии головки бедренной кости.

Цель исследования – разработка технически простого, надежного, минимально инвазивного способа получения асептического некроза головки бедренной кости на лабораторных животных.

Материал и методы. С целью симуляции двух ключевых звеньев патогенеза (сосудистого и нагрузочного) проводится введение в ткани тазобедренного сустава 0,5 % раствора адреналина в сочетании с физическими нагрузками.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *остеохондропатия; болезнь Легг-Кальве-Пертеса; биологическая модель; некроз головки бедренной кости.*

Slizovskiy G.V., Kuzhelivskiy I.I., Sitko L.A., Bochmaga Ya.Ya.

Siberian State Medical University, Tomsk

Omsk State Medical University, Omsk

A METHOD OF MODELING ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD

Osteochondropathy of the femoral head is an important medical and social problem in consequence of the high cost of treatment and the risk of disability. To study this pathology and approbation of new methods of treatment it is necessary to create a simple and reliable biological model. Existing methods of modeling are time-consuming, caused with high risk of complications and caused suffering to lab animals. The drawback of existing models is a partial reproduction of the pathogenesis of osteochondropathy of the femoral head.

The purpose of the study – the development of technically simple, reliable, minimally invasive way of getting aseptic necrosis of the femoral head in laboratory animals.

Material and methods. To simulate two key components of pathogenesis – vascular and load, is the introduction into the tissues of the hip joint of a 0,5 % solution of epinephrine in combination with physical load.

KEY WORDS: *osteochondropathy; the disease Legge-Calve-Perthes; the biological model; femoral head osteonecrosis.*

Одно из лидирующих мест среди заболеваний опорно-двигательной системы у детей, ведущих к инвалидизации и социальной дезадаптации, занимает остеохондропатия головки бедренной кости. Данное заболевание имеет высокую медицинскую и социальную значимость, так как широко распространено, требует длительного и дорогостоящего лечения, часто приводит к наступлению инвалидности в работоспособном возрасте [1]. Для изучения данной патологии и апробации новых методик лечения необходима биологическая модель. Наиболее актуально создание модели асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК), так как именно подобный характер поражения наиболее влияет на качество жизни больных.

В ходе изучения литературы были выявлены различные способы моделирования АНГБК. Найденные способы можно разделить на два типа – это инвазивные способы (оперативные вмешательства) и неинвазивные (манипуляции).

Оперативные способы:

В 2002 году группа исследователей под руководством М. Conzemius предложила сочетать перевязку питающих сосудов и воздействие жидким азотом. Новизна предложения заключается в использовании страусов эму в качестве подопытных, так как они соизмеримы с человеком по массе, передвигаются на двух ногах и строение бедренной кости схоже с таковым у человека. Данная методика требует огромных материальных затрат и имеет все те же минусы, что и последующие две [1].

В том же 2002 году Kim и Su индуцировали остеолиз головки бедренной кости у поросят, нарушая кровоснабжение, накладывая нерассасывающуюся лигатуру на шейку бедренной кости [2]. Минусами являются инвазивность и недостаточное воспроизведение модели патогенеза.

Коллектив авторов под руководством проф. И.В. Киргизова в 2004 году предложил создать мо-

дель остеохондропатии головки бедренной кости путем повышения внутрикостного давления посредством стерильного хомута из нержавеющей стали, наложенного вокруг бедренной кости. Главный недостаток метода – техническая сложность и высокая инвазивность [3, 4].

Татьянченко В.К. и соавт. предложили для моделирования асептического некроза головки бедренной кости вдуть тальк в полость сустава и поднадкостнично вводить препарат каменноугольной смолы. Главная ценность метода – возможность создания определенной стадии АНГБК в эксперименте. Риск развития воспалительных осложнений при данной методике остается высоким [5].

Коллектив авторов под руководством Расулова Р.М. в 2009 году опубликовали способ, включающий травмирующее воздействие путем поэтапного вскрытия тазобедренного сустава, кругового пересечения капсулы и круглой связки тазобедренного сустава, циркулярное пересечение шейки с удалением надкостницы по всему периметру шейки. Данный метод имеет высокую надежность, равно как и высокую хирургическую сложность, и ёмкость [6].

Консервативные способы:

Ряд авторов предлагает способы ишемизации путем создания условий нарушения кровоснабжения питающих головку сосудов.

Пожарский В.П. и соавт. в 2007 году вводили в исследуемый эпифиз бедренной кости 1 мл смеси, состоящей из равных частей 10 %-ного хлористого кальция и 96 % этилового спирта, что со слов авторов обеспечило воспроизведение адекватной модели асептического некроза костной ткани эпифиза [7].

В 2006 году Бойко А.С. описал патогенетически обоснованный способ формирования модели АНГБК, заключающийся во введении в субэпифизарную зону бедренной кости экспериментального животного тромбовара, обеспечивающего развитие локальной гиперкоагуляции с нарушением венозного оттока из проксимального эпиметафиза бедра [8].

Отдельно стоит рассмотреть предложения авторов по введению раствора адреналина в параартикулярные ткани исследуемого сустава экспериментального животного. В 2006 году группа авторов под руководством доктора медицинских наук Нетель-

Корреспонденцию адресовать:

КУЖЕЛИВСКИЙ Иван Иванович,
636027, г. Томск, ул. Ленская, д. 14, кв. 130.
Тел.: +7-962-778-87-02.
E-mail: kuzhel@rambler.ru

ко Г.И. опубликовала способ воспроизведения модели сегментарного остеонекроза мышечков коленного сустава у крыс. Способ включает ежедневное параартикулярное введение адреналина животному с возрастным остеопорозом и ренальной остеодистрофией. При этом вводят 0,2 мл 0,1 % раствора адреналина в течение 6 недель, два раза в неделю внутрисуставно под надколенник — 0,12 мг метилпреднизолона. Модель позволяет создать полиэтиологичный экспериментальный процесс, основанный на нарушении микроциркуляции и венозном оттоке проксимального отдела бедренной кости [9]. Данная модель сложна в воспроизведении, так как в эксперименте необходимо участие возрастных животных и существуют хирургические требования относительно ренальной дистрофии.

В литературе широко представлен способ моделирования асептического некроза проксимального эпифиза бедренной кости, предложенный С.С. Беренштейном. Для создания зоны хронической ишемии с последующим развитием остеонекроза головки бедренной кости у кроликов ежедневно, каждые 6 часов в течение 20-30 дней в параартикулярные ткани вводится 0,1-0,3 мл 0,1 % адреналина [10]. Явными недостатками метода являются: сложность технического исполнения ввиду частого введения, и монопатогенетическое воздействие — только на сосудистое звено гомеостаза.

Данные анализа теоретических и экспериментальных работ по созданию подобной модели позволили сформировать требования к разрабатываемой методике моделирования, которая должна быть минимально инвазивна, легко исполнима, надежна, и не наносить страдания животному.

Цель исследования — разработка способа получения асептического некроза головки бедренной кости на лабораторных животных (кроликах) в эксперименте. Данная методика должна воспроизводить основные звенья патогенеза АНГБК и соответствовать поставленным требованиям.

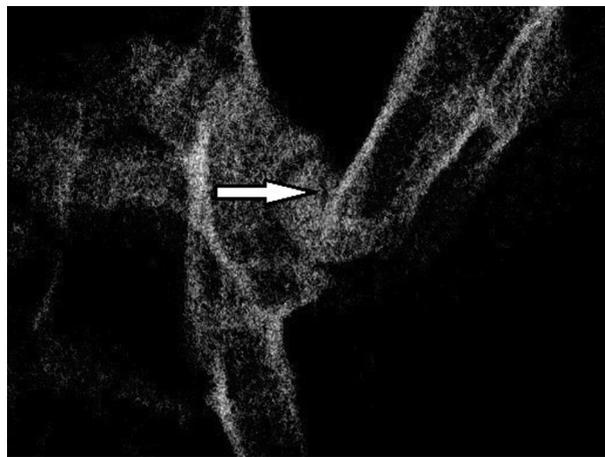
МЕТОДЫ

В предложенном способе для моделирования выбраны два ключевых звена патогенеза — сосудистое

и нагрузочное. Общеизвестно, что остеохондропатия головки бедренной кости у детей развивается вследствие хронической ишемизации (сосудистое звено) и избыточной физической нагрузки при росте и созревании ребенка (нагрузочное звено).

Воздействие на сосудистое звено патогенеза обеспечивается посредством введения в ткани тазобедренного сустава 0,1 % Адреналина (Эпинефрин) в дозировке 0,5 мл ежедневно в течение 1 месяца. С 15-х суток после введения, при появлении косвенных признаков ишемизации в проекции тазобедренного сустава (выпадение шерсти, шелушение шкуры в области введения препарата) начинается ежедневное воздействие на нагрузочное звено патогенеза. Воздействие заключается в полном сгибании с последующим разгибанием исследуемой конечности, что создает давление на головку тазобедренного сустава и прогрессирование процессов АНГБК в условиях создавшейся регионарной ишемизации тазобедренного сустава. Нагрузки проводятся ежедневно, 10 раз по 3 повторения в течение 15 суток. На рентгенограмме тазобедренных суставов лабораторного животного через 30 суток выявлено гомогенизированное затемнение правой головки бедра в виде очагов остеонек-

Рисунок
Обзорная рентгенография тазобедренных суставов на 30-е сутки введения препарата. Исследуемый сустав. Стрелкой показана линия импрессионного перелома



Сведения об авторах:

СЛИЗОВСКИЙ Григорий Владимирович, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой детских хирургических болезней, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия.

КУЖЕЛИВСКИЙ Иван Иванович, канд. мед. наук, доцент, кафедра детских хирургических болезней, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: kuzhel@rambler.ru

СИТКО Леонид Александрович, доктор мед. наук, профессор, кафедра детской хирургии, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия.

БОЧМАГА Ян Янович, ординатор, кафедра детских хирургических болезней, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия.

Information about authors:

SLIZOVSKIY Grigoriy Vladimirovich, candidate of medical sciences, head of the chair of paediatric surgical diseases, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

KUZHELIVSKIY Ivan Ivanovich, candidate of medical sciences, docent, chair of paediatric surgical diseases, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: kuzhel@rambler.ru

SITKO Leonid Aleksandrovich, doctor of medical sciences, professor, the chair of children surgery, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

BOCHMAGA Yan Yanovich, intern, department of children's surgical diseases, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

роза и остеопороза губчатого вещества, характерных для начальной стадии рентгенологических проявлений асептического некроза головки бедренной кости (рис.). Отмечается нарушение целостности костной ткани по типу импрессионного перелома, что характерно для 2 стадии болезни. Контралатеральная головка обычной формы и структуры: прослеживаются трабекулярный рисунок, суставная щель без патологических изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате экспериментального исследования получена модель АНГБК. Предложенный способ легко исполним, минимально инвазивен, высоко надежен, и позволяет воздействовать на два главных звена патогенеза АНГБК, что обеспечивает надёжное формирование модели остеонекроза у экспериментального животного.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Conzemius MG, Brown TD, Zhang Y, Robinson RA. A new animal model of femoral head osteonecrosis: one that progresses to human-like mechanical failure. *Journal of Orthopaedic Research*. 2002; (20): 303-309.
2. Kim HK, Su PH. Development of flattening and apparent fragmentation following ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis in a piglet model. *J. Bone Joint Surg Am*. 2002; 84 (8): 1329-1334.
3. Kirgizov IV, Gorbunov NP, Kirpichev SV et al. Method of creating a model osteochondropathy of the femoral head. RU Patent No. 2229167 from 18.10.2004. Russian (Киргизов И.В., Горбунов Н.С., Кирпичев С.В. и соавт. Способ создания модели остеохондропатии головки бедренной кости. Патент РФ № 2229167 от 18.10.2004.)
4. Kirpichev SV. Influence of the value of intraosseous pressure in the femoral head on the formation and choice of surgical treatment of Perthes disease: abstract dis. cand. of medical sciences. Krasnoyarsk, 2008. 26 p. Russian (Кирпичев С.В. Влияние величины внутрикостного давления в головке бедренной кости на формирование и выбор хирургического лечения болезни Пертеса: автореф. дис. ... канд. мед. наук, Красноярск, 2008. 26 с.)
5. Tatianchenko VK, Ovsyannikov AV, Sikilinda VD et al. Method of modeling aseptic femoral head osteonecrosis. RU Patent No. 2069015 from 10.11.1996. Russian (Татьянченко В.К., Овсянников А.В., Сикилинда В.Д. и соавт. «Способ моделирования асептического некроза головки бедренной кости». Патент РФ № 2069015 от 10.11.1996.)
6. Rasulov RM, Kornilov NV, Bolshakov OP. A method of modeling aseptic femoral head necrosis in laboratory animals. RU Patent No. 2354313 from 10.05.09. Russian (Расулов Р.М., Корнилов Н.В., Большаков О.П. Способ моделирования асептического некроза головки бедренной кости на лабораторных животных. Патент РФ № 2354313 от 10.05.09.)
7. Pozharsky VP, Egorova SA, Egorov NA et al. Method of modeling the epiphyseal avascular necrosis in the experiment. RU Patent No. 2300812 from 10.06.07. Russian (Пожарский В.П., Егорова С.А., Егоров Н.А. и соавт. Способ моделирования эпифизарного асептического некроза в эксперименте. Патент РФ № 2300812 от 10.06.07.)
8. Boyko AS. Comprehensive treatment of the disease Legg-calve-Perthes in children: abstract dis. cand. of medical sciences. Rostov-na-donu, 2006. 24 p. Russian (Бойко А.С. Комплексное лечение болезни Легг-Кальве-Пертеса у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2006. 24 с.)
9. Netyl'ko GI, Bozhko AM, Zaitsev MYu et al. Method of creating a model of osteoporosis in the rabbit in the experiment. RU Patent No. 2480843 from 27.04.2013. Russian (Нетелько Г.И., Божко А.М., Зайцева М.Ю. и соавт. Способ создания модели остеопороза у кролика в эксперименте. Патент РФ № 2480843 от 27.04.2013.)
10. Berenstein SS. Method of modeling aseptic femoral head osteonecrosis. RF Patent No. 2009547 from 15.03.1994. Russian (Беренштейн С.С. Способ моделирования асептического некроза головки бедренной кости. Патент РФ № 2009547 от 15.03.1994.)

