

УДК 616.728.3–002.5–091.8–092.9

Г.Г. Голка, А.Г. Істомін, А.О. Олійник, Т.Г. Голка, В.В. Веснін*

Харківський національний медичний університет

**ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені проф. М.І. Ситенка*

НАМН України», м. Харків

СУЧАСНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СПЕЦИФІЧНОГО (ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО) ТА НЕСПЕЦИФІЧНОГО ГОНІТУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

В результаті проведеного патоморфологічного дослідження встановлено, що при зараженні морських свинок *S. aureus* і *M. tuberculosis* розвивається запально-деструктивний процес в субхондральній кістці і колінному суглобі тварини, проте патоморфологічні особливості прояву різні. Створена нами модель артриту колінного суглоба на основі введення культури мікобактерії туберкульозу або *S. aureus* (1 млрд мікробних клітин в 1 мл) у проксимальний метаепіфіз великогомілкової кістки дозволила простежити всі стадії туберкульозного й неспецифічного артриту колінного суглоба, що створює умови для експериментального обґрунтування оперативних методик та дослідити сучасні особливості патоморфологічного й клініко-рентгенологічного перебігу захворювання.

Ключові слова: експериментальний гоніт, кістково-суглобовий туберкульоз, перебіг захворювання.

В Україні кістково-суглобовий туберкульоз займає друге місце (2,6 %) серед усіх клінічних форм цієї хвороби і перше місце (40,5 %) серед туберкульозу позалегенових локалізацій. Подібна тенденція спостерігається і в інших країнах [1–3].

Неспецифічні запальні ураження крупних суглобів також є актуальною проблемою ортопедії: інвалідність при цих захворюваннях становить > 80 % [1].

Метою дослідження було вивчення особливостей клініко-патоморфологічного перебігу інфекційного запалення колінних суглобів – гоніту.

Матеріал і методи. Експерименти були проведені на 50 статевозрілих (більше 6 міс) морських свинках масою 350–500 г відповідно з вимогами «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних і інших наукових цілях» (Страсбург, 1986) на базі Інституту експериментальної та клінічної ветеринарної медицини УААН, м. Харків. Протокол експериментів на тваринах було затверджено Комісією з біоетики Харківської медичної академії післядипломної освіти (протокол № 4 від 14.04.11 р.).

Моделювання артриту колінного суглоба проводилось на основі розробленого нами способу [4].

Перед початком експерименту всі тварини були обстежені на наявність паразитарних і інфекційних хвороб. Потім у них була взята проба Манту з 25 туберкуліновими одиницями *m. bovis* та *m. avium*. Результати туберкулізації свідчили про відсутність імунітету до туберкульозу, тобто про те, що тварини туберкульозом не хворіють і не хворіли.

Вибір місця зараження був обумовлений високою частотою (70 %) локалізації інфекційних уражень в ділянці метафізів великогомілкової і стегнової кістки при туберкульозному і неспецифічному артриті колінного суглоба.

Всіх експериментальних тварин було поділено на три групи, які для уникнення можливої контамінації між собою були розміщені в різні клітки, які, у свою чергу, були розміщені в різних кімнатах.

У 1-шу (основну) групу увійшло 30 тварин, яким проводили моделювання кістково-суглобового туберкульозу шляхом введення зависі *m. bovis* штам *valle* (0,1 мг сухої маси в 1 мл). У 2-гу (контрольну № 1) групу увійшло

© Г.Г. Голка, А.Г. Істомін, А.О. Олійник та ін., 2015

10 тварин, яким було введено 0,5 мл стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньокістково (за методикою, аналогічною для основної групи). У 3-тю (контрольну № 2) групу також увійшло 10 тварин, для моделювання неспецифічного запального процесу яких використовували *S. aureus* (1 млрд мікробних клітин в 1 мл).

Тварин виводили з експерименту шляхом передозування ефіру через 1 та 2,5 місяці. На 1-му етапі (через 1 місяць) з експерименту після виявлення ознак преартритичної стадії туберкульозного артрити було виведено 10 тварин з 1-ї групи, 4 – з 2-ї та 4 – з 3-ї групи. На 2-му етапі (через 2,5 місяці) після виявлення клініко-рентгенологічно артритичної стадії також було виведено 10 тварин з 1-ї групи та по 4 з 2-ї та 3-ї груп.

На 3-му етапі очікували постартритичної стадії туберкульозного артрити або ремісії захворювання, але тварини загинули. Дві тварини з 3-ї групи загинули через 2,5 місяці після початку експерименту. Десять тварин з основної групи загинули в терміни від 3,5 до 4 місяців. Причиною загибелі цих тварин, за результатами макроскопічного обстеження при аутопсії, стала генералізація септичного процесу та інфекційне ураження життєво важливих органів і систем. Двох тварин, що залишилися з контрольної групи № 1, вивели з експерименту після загибелі останньої тварини з основної групи.

Знерухомлення тварин забезпечували внутрішньом'язовим введенням розчину ксилазину (5 мг на 1 кг маси). Морську свинку фіксували на верстаті на спині при максимально витягнутих лапах.

Шкіру в ділянці правого колінного суглоба звільняли від шерсті й обробляли розчином йоду. Операційне поле відокремлювали стерильними серветками. Розтин шкіри довжиною близько 2,0 см проводили по передньовнутрішній поверхні колінного суглоба на рівні проксимального метаепіфізу великогомілкової кістки. Після розтину шкіри оголювався кортикальний шар великогомілкової кістки. За допомогою порожнистої мікрофрези формувався канал в губчастій речовині проксимального метаепіфізу великогомілкової кістки орієнтовно на 0,5 см нижче суглобової щілини діаметром 2 мм в напрямку спереду назад, зсередини назовні, знизу догори. Таким чином формувався канал діаметром 2,0–2,5 мм і глибиною близько 5 мм позасуглобово.

Після зупинки кровотечі зі спонгіозної тканини за допомогою турунди, змоченої в 3%-вому розчині перекису водню, в канал вносили культуру мікобактерії туберкульозу 0,5 мл зависі *m. bovis* штаму *valle* (0,1 мг сухої маси в 1 мл) або *S. aureus* (1 млрд мікробних клітин в 1 мл). Канал пломбували медичним воском з використанням кортикальної пластинки, отриманої під час трепанації, м'які тканини ушивали.

За всіма тваринами проводили динамічне спостереження з детальним клінічним оглядом, зважуванням, дослідженням функції суглоба, термометрією. При клінічному обстеженні тварини враховували його поведінку, позу і характер пересування, оперований суглоб порівнювали з контрлатеральним. Визначали амплітуду рухів в ураженому суглобі.

Рентгенологічне дослідження проводили за показаннями від 3 до 5 разів у період спостережень за твариною. Рентгенографію оперованого (зараженого) і здорового суглоба проводили одночасно в одній проекції при фіксації морської свинки на спеціальному верстаті і знерухомленні ксилазином (5 мг на 1 кг маси тварини). Вивчали структуру кісток, їх взаємовідношення в суглобі, стан суглобової щілини, розміри дефектів.

Перед евтаназією тварин ретельно оглядали, а після неї проводили рентгенографічне і патоморфологічне дослідження отриманих мікропрепаратів. Анатомічне препарування і макроскопічне вивчення препаратів колінного суглоба проводили безпосередньо після виведення тварин з експерименту. Колінні суглоби розкривалися передньозовнішнім доступом, таким чином, уся суглобова поверхня була легко доступна огляду. Макроскопічно вивчали стан покривного хряща, синовіальної оболонки, м'язово-зв'язувального апарата, виготовляли макропрепарати кісток.

Патоморфологічні дослідження проводили за методикою, прийнятою в експериментальній і патоморфологічній лабораторіях Інституту патології хребта та суглобів. Макропрепарати включали в себе обидва епіфізи колінного суглоба з капсулою і оточуючими м'якими тканинами. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином, по ван Гізону та толудіновим синім. Вивчали мікроскопічну будову перихондрію, кісткової тканини, хряща і синовіальної оболонки, їх зміни при запальному процесі.

Результати. При дослідженні колінного суглоба морських свинок основної групи

через 1 місяць на гістологічному препараті, що представляє собою сагітальний зріз колінного суглоба, в метафізі великогомілкової кістки визначалися грануляційно-некротичні вогнища. На периферії кісткові балки піддавалися резорбції остеокластами, з боку лужа відзначалося утворення нових шарів кістки. Покривний шар синовіальної оболонки був проліферований з переважанням лімфоцитів. В окремих клітинах середнього і глибокого шарів суглобового хряща відзначався пікноз ядер і їх лізис.

Через 2,5 місяці відмічалось подальше поширення туберкульозних казеозно-некротичних вогнищ з руйнуванням кістки та хряща. Вогнища були оточені гранулематозною тканиною, що складається з лімфоцитів і гістіоцитів, здебільшого в стані некробіозу, з наявністю епітеліоїдних, гігантських клітин. З боку вогнища йшла резорбція прилеглих кісткових балок, вони були потовщені, зберігалася проліферація покривного шару синовіальної оболонки і осередкова інфільтрація лімфоїдними елементами. У субсиновіальному шарі пухка сполучна тканина замінювалася фіброзною. Дистрофічні зміни в покривному хрящі призводили до загибелі поверхневих шарів, на місці яких утворювалася сполучна тканина. В глибоких шарах хряща утворювалися кісткові балки. В результаті цих процесів покривний хрящ починав руйнуватися.

Остання морська свинка з основної групи загинула на 117-й день після зараження. При гістологічному дослідженні в епіметафізі великогомілкової кістки визначалося гранулематозно-некротичне вогнище. Кісткові секвстри були оточені гранулематозною тканиною, в частині епіфіза, що збереглася, – велика кількість некротизованих балок. Остеогенез не виражений. Синовіальна оболонка потовщена, у ділянці її прикріплення до плато великогомілкової кістки покривний хрящ був резорбований, визначалося розростання специфічних грануляцій. Суглобовий хрящ практично повністю зруйнований.

Для характеристики патологічних змін в уражених суглобах морських свинок в преартритичній стадії, на нашу думку, достатньо привести один протокол патогістологічного дослідження.

При вивченні зрізу на рівні залягання менисків визначається інфільтрат, розташований під артикулюючою поверхнею на місці початкового руйнування субхондральної кістки

безпосередньо під суглобовим хрящем. Серед інфільтратів визначається невелике некротичне вогнище з наявністю в ньому елементів розпаду. Суглобовий хрящ над цим вогнищем витончений, має нерівну поверхню.

Запальний інфільтрат визначається і в основі мениска. Він пронизує суглобову сумку і частину перехідної складки, розм'якшуючи її. Серед цього інфільтрату зустрічаються некротичні ділянки з зернистим розпадом клітинних елементів грануляційної тканини. Поряд з інфільтратом спостерігається запальний набряк пухкої сполучної тканини. У субхондральній кістці на межі з описаним вище субхондральним туберкульозним вогнищем в кісткових балочках спостерігаються некротичні зміни.

Інфільтрат складається в основному з макрофагів, лімфоцитів і гістіоцитів, місцями зустрічається невелика кількість лейкоцитів. Вказані елементи свідчать про наявність явищ некробіозу. Звертає на себе увагу невелика кількість кровоносних судин в інфільтраті, а місцями і повна відсутність таких. Патогістологічний діагноз – туберкульозний остит.

Результат патоморфологічного дослідження при змодельованому неспецифічному артриті. *S. aureus* викликає запальний процес у кістковому мозку міжтрабекулярних просторів субхондральної зони дистального відділу стегнової кістки і в колінному суглобі, який має інфільтративний характер і супроводжується формуванням вогнищ лізису в суглобовому хрящі, деструкцією кісткових трабекул губчастої кістки і присутністю реактивного запального процесу в періартікулярних тканинах.

Слід зазначити, що у тварин із змодельованим туберкульозним артритом на початковій стадії розвитку захворювання зміни, характерні для запального процесу, були значно більш вираженими, ніж у тварин з кістково-суглобовим туберкульозом.

При даному методі зараження 30 морських свинок основної групи був отриманий туберкульозний остеоартрит, підтверджений клінічно, патогістологічно, причому туберкульозне запалення суглоба (туберкульозний артрит) при внутрішньокістковому позасуглобовому зараженні розвивається, як правило, раніше, ніж настає ураження легенів, отже, та кількість туберкульозних паличок, що необхідна для виникнення вогнища в легенях, не відразу попадає в кров із кісткового вогнища, а поступово.

Таким чином, при зараженні морських свинок *S. aureus* і *M. tuberculosis* розвивається запально-деструктивний процес в субхондральній кістці і колінному суглобі тварини, проте патоморфологічні особливості прояву різні. В умовах *S. aureus* має місце дифузна інфільтрація кісткового мозку лімфоцитами, макрофагами і нейтрофілами. Виявляється деструкція кісткових трабекул субхондральної кістки, реактивний синовіт, що супроводжується порушенням суглобового хряща. При зараженні тварин *M. tuberculosis* у термін дослідження 1 місяць зафіксовано розвиток продуктивного запального процесу в субхондральній кістці, у формі туберкульозних горбиків у червоному кістковому мозку, що розрізняються особливостями організації – наявністю або відсутністю вогнищ некрозу. Туберкульозний горбик має характерні ознаки: присутність епітеліоїдних і плазматичних клітин. Кожен горбик оточений валом лімфоїдно-макрофагальних клітин. Формування туберкульозних гранулом супроводжується розвитком деструктивних порушень в субхондральній кістці – втратою остеоцитів на поверхні кісткових трабекул, стоншенням і лізисом трабекул, їх фрагментації. У рідкому випадку спостерігається формування кісткової тканини на кордоні туберкульозного горбика. В цілому, губчаста кістка стає розрідженою, трабекулярна мережа практично

зникає. Приєднання синовіту, формування туберкульозних гранулом у синовіальній мембрані і капсулі супроводжуються деструктивними змінами у суглобовому хрящі, тобто туберкульозне запалення переходить на суглобові кінці кісток, викликаючи їх руйнування.

Було простежено стадійність розвитку гоніту у морської свинки і співвіднесено фази його еволюції зі стадіями розвитку туберкульозного артрити, викладеними в загальноприйнятій класифікації Е. Беллендира [5]. Виявлено ідентичність моделі туберкульозу колінного суглоба у морської свинки при метафізарному способі зараження основним клінічним формам туберкульозного гоніту у людини.

Висновки

Створена нами модель артрити колінного суглоба на основі введення культури мікобактерії туберкульозу або *S. aureus* (1 млрд мікробних клітин в 1 мл) в проксимальній метаепіфіз великогомілкової кістки дозволяє простежити всі стадії туберкульозного та неспецифічного артрити колінного суглоба, що створює умови для експериментального обґрунтування оперативних методик і дослідити сучасні особливості патоморфологічного та клініко-рентгенологічного перебігу захворювання.

Література

1. Диагностика и лечение внелегочного туберкулеза : Практич. руководство / под ред. М.И. Перельмана, Ю.Н. Левашева. – М.: Медицина и жизнь, 2002. – 360 с.
2. Порівняльні дані про розповсюдженість туберкульозу та ефективність діяльності проти-туберкульозних закладів України за 2001–2011 рр. / АМН України. – К., 2012. – 82 с.
3. Sharma S.K. Extrapulmonary tuberculosis / S.K. Sharma, A. Mohan // Indian J. Med. Res. – 2004. Vol. 120. – P. 316–353.
4. Патент 70401 (UA) Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання кістково-суглобового туберкульозу у тварин // Корж М.О., Дедух Н.В., Голка Т.Г.; заявник і патентовласник ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка АМНУ». – № u20111317: заявл. 21.11.2011; опубл. 11.06.2012, Бюл. № 11.
5. Беллендир Э.Н. Современное представление о патогенезе внелегочного туберкулеза / Э.Н. Беллендир // Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза : Научн. тр. Всерос. научн.-практ. конф. (СПб., 20–21 апреля 2006 г.). – СПб., 2006. – С. 225–226.

Г.Г. Голка, А.Г. Истомин, А.А. Олейник, Т.Г. Голка, В.В. Веснин СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ХОДА СПЕЦИФИЧЕСКОГО (ТУБЕРКУЛЕЗНОГО) И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ГОНИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В результате проведенного патоморфологического исследования установлено, что при заражении морских свинок *S. aureus* и *M. tuberculosis* развивается воспалительно-деструктивный процесс в субхондральной кости и коленном суставе животного, однако патоморфологические особенности проявления разные. Созданная нами модель артрити коленного сустава на основе введения культуры микобактерии туберкулеза или *S. aureus* (1 млрд микробных клеток в 1 мл) в проксимальный метаэпифиз большеберцовой кости позволила проследить все стадии туберкульозного и неспе-

цифического артрита коленного сустава, что создает условия для экспериментального обоснования оперативных методик и исследования современных особенностей патоморфологического и клинорентгенологического хода заболевания.

Ключевые слова: *экспериментальный гонит, костно-суставный туберкулез, течение заболевания.*

G.G. Golka, A.G. Istomin, A.O. Oliinyk, T.G. Golka, V.V. Vesnin

CURRENT PECULIARITIES OF PATHOMORPHOLOGICAL PROGRESS OF SPECIFIC (TUBERCULOUS) AND NON-SPECIFIC GONITIS IN EXPERIMENT

During the pathomorphological research it was discovered that when being infected by *S. aureus* and *M. tuberculosis*, the Guinea pigs develop inflammatory destructive pathology of subchondral bone and knee joint, though pathomorphological peculiarities of the disease progress being different. The model of knee joint arthritis following the infiltration of tuberculosis mycobacteria culture or *S. aureus* (1 billion of microbial cells per 1 milliliter) into proximal femur metaepiphysis was made by us, and thus, enabled us to trace all the stages of tuberculous and non-specific knee joint arthritis. This provided the background for experimental justification of the operational methods and for the study of current peculiarities of pathomorphological and clinical-radiological progress of the disease.

Key words: *experimental gonitis, osteoarticular tuberculosis, progress of disease.*

Поступила 11.05.15