

С.І. Герасименко
Л.М. Панченко
В.В. Тимочук

Інститут травматології та
 ортопедії АМН України, Київ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, стовбурові стромальні клітини кісткового мозку, остеогенна активність, колонієутворюючі одиниці фібробластів, глюкокортикостероїди, базисна терапія.

ОСТЕОГЕННА АКТИВНІСТЬ СТРОМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН КІСТКОВОГО МОЗКУ КІСТОК, ЩО УТВОРЮЮТЬ КУЛЬШОВИЙ СУГЛОБ, У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Резюме. У статті наведені дані, отримані під час вивчення остеогенної активності стовбурових стромальних клітин кісткового мозку з різних ділянок кульшового суглоба під час ендопротезування у хворих на ревматоїдний артрит, та її залежність від консервативної терапії, проведеної на попередніх етапах лікування. Виявлено суттєве зниження показників остеогенної активності у хворих на ревматоїдний артрит, більш виражене на фоні консервативного лікування базисними препаратами в поєднанні з глюкокортикостероїдами.

ВСТУП

За сучасними уявленнями ревматоїдний артрит (РА) — це хронічне системне імунізопальне ураження сполучної тканини, перебіг якого визначається зміною різних за ступенем тяжкості загострень та більш або менш тривалих періодів ремісії (Дормидонтов Е.Н. і соавт., 1985). При цьому патологічний процес, що продовжується і під час поліпшення клінічної картини, поступово формує основу для наступного (чергового) переходу фази відносної компенсації в декомпенсований стан, що розвивається при несвоєчасному або недостатньо ефективному лікуванні (Коваленко В.Н., Борткевич О.П., 2001). Поширеність цієї патології серед дорослого населення Європи становить приблизно 0,2–2% (Яременко О.Б., 2006а–в). Персистуючий аутоімунний системний запальний процес при РА неухильно і незворотно руйнує кісткову систему, порушуючи функцію суглобів, вражаючи внутрішні органи, що призводить до 100% інвалідизації, зниження якості життя і передчасної смерті хворих (Лысенко Г.И. і соавт., 2007). За даними Н.М. Шуби (2003) через 5 років від початку захворювання, незважаючи на лікування «базисними» препаратами, 16% пацієнтів втрачають працездатність, а через 20 років — 90%, третина з яких стають повними інвалідами. Завдяки використанню високочутливих сучасних методів обстеження кісткової системи (МРТ, ультразвукове сканування кистей) встановлено, що незворотні ерозивні зміни у кістково-суглобовій системі виникають уже на самих ранніх стадіях розвитку РА, а у 30% пацієнтів виявляють такі зміни вже на момент встановлення діагнозу згідно з критеріями ACR (1987). Для досягнення максимальної ефективності терапії при РА, зупинення прогресування/репарації кісткових уражень необхідно якомога раніше починати лікування на ранній стадії РА, в «сприятливий період» або «вікно можливостей» (window of op-

portunity) перебігу раннього артриту (Kim J.M., Weisman M.N., 2000; O' Dell J.R., 2002).

Нормальна не уражена патологічним процесом кісткова тканина характеризується високими темпами перебудови. Встановлено, що скелет дорослої людини за рік оновлюється на 8%. При цьому перебудова кортикальної кістки іде повільніше — 4%, а спонгіозної швидше — 20% на рік (Bleicher M., 1988). Результатом цього є факт повної перебудови скелета людини за 10 років (Фриденштейн О.Я., Лалыкина К.С., 1973). Джерелом поповнення остеобластів — клітин, які будують кісткову тканину, є остеогенні клітини — попередники кісткового мозку, або стовбурові стромальні клітини (ССК), іноді їх ще називають мезенхімальними стовбуровими клітинами (МСК), за походженням. Їх властивості вивчають методом клонування *in vitro*. У культурах остеогенні клітини-попередники утворюють колонії — клони, від чого і походить їх назва — колонієутворюючі одиниці фібробластів (КУОФ).

КУОФ кісткового мозку різних ділянок скелета людини при несистемній патології (остеомієліт, несправжній суглоб, деформівний артроз, вроджений вивих стегна тощо) вивчені досить детально (Панченко Л.М., 1997; Астахова В.С., 1988; 2001; Астахова В.С. і соавт., 2000). Встановлено також, що показниками регенераторного потенціалу кісткової тканини є загальний вміст клітин у 1 см³ спонгіозної кістки, ефективність клонування КУОФ серед 10⁵ клітин та вміст КУОФ у 1 см³ спонгіози. Щодо системної патології (РА, анкілозивний спондиліт, системний червоний вовчак), то дослідження показників регенераторного потенціалу кісткової тканини у цієї категорії хворих у різних аспектах та можливості практичного застосування отриманих результатів із діагностичною та прогностичною ціллю залишаються і на сьогодні актуальними. Тяжкі деформації кульшових суглобів у хворих на РА, втра-

та опороспроможності кінцівок є показанням до ендопротезування кульшових суглобів. Однак на сьогодні питання способу фіксації компонентів ендопротеза з позиції стану регенераторних можливостей ССК проксимального відділу стегнової кістки та вертлюгової западини тазової кістки є недостатньо висвітленим.

Мета дослідження — вивчення показників остеогенної активності ССК кісткового мозку з різних ділянок кульшового суглоба під час його ендопротезування у хворих на РА.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клонування ССК кісткового мозку проводили за методикою О.Я. Фріденштейна (1973) в модифікації В.С. Астахової (1988).

Матеріалом для дослідження була спонгіозна кістка, забір якої проводили під час оперативного втручання з трьох ділянок: дах вертлюгової западини, голівка стегнової кістки та проксимальний метафіз стегнової кістки (міжвертлюгова ділянка). Дані ділянки тазової та стегнової кісток є місцем імплантації компонентів тотального ендопротеза кульшового суглоба. Відповідно, вивчаючи регенераторний потенціал зазначених ділянок скелета, можна отримати відповідь про можливість достатньої вторинної фіксації компонентів ендопротеза.

Досліджено 67 зразків спонгіози, з них 22 взято з голівки стегнової кістки, 25 — з міжвертлюгової ділянки стегна та 20 — з вертлюгової западини, від 26 хворих на РА віком від 18 до 77 років, яким виконане тотальне ендопротезування кульшового суглоба.

Вирощено 90 культур стромальних фібробластів кісткового мозку, значущі результати отримані в 64 (71,1%) випадках; у 28,9% (26 чашок Петрі) отримали проріст культур грибами роду *Aspergillus fumigatus* і *Aspergillus niger* та іншою флорою.

Всього вирощено 15 культур із спонгіози голівки стегнової кістки, 29 — з міжвертлюгової ділянки та 20 — з вертлюгової западини.

Клонування проводили за стандартних умов протягом 14 діб без зміни культурального середовища у чашках Петрі при температурі 37 °С у газовій суміші з 5% вмістом CO₂ в атмосферному повітрі з використанням летально опромінених клітин кісткового мозку кроля як фідера.

Остеогенну активність ССК кісткового мозку оцінювали за такими показниками: загальною кількістю ядровмісних клітин та кількістю ССК — КУОф у 1 см³ та ефективністю їх клонування серед 10⁵ ядровмісних клітин.

Ефективність клонування КУОф кісткового мозку визначали за формулою:

$$EKUOф = \frac{K}{N} \cdot 105,$$

де K — кількість колоній, що виростили у чашці Петрі · 10⁵;

N — кількість клітин, посаджених у чашку Петрі.

Кількість КУОф у 1 см³ визначали за формулою:

$$Кількість\ КУОф\ у\ 1\ см^3 = \frac{K \cdot n}{N \cdot V},$$

де K — кількість колоній, що виростили у чашці;
n — кількість клітин, вимитих зі зразка спонгіозної кістки;

N — кількість посаджених клітин;

V — об'єм зразка спонгіозної кістки.

Розрахунки проводили по кожному досліді і в середньому в групі.

Статистичну обробку отриманого матеріалу виконували за допомогою пакета програм Statistica. Середні величини представлені як M±m, де M — середнє значення показника, m — стандартна похибка середнього.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку вертлюгової западини хворих на РА наведені в табл. 1.

Таблиця 1

Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку вертлюгової западини хворих на РА

| № за/п | Вік | Загальна кількість ядровмісних клітин у 1 см ³ · 10 ⁷ | Кількість КУОф у 1 см ³ · 10 ⁴ | Ефективність клонування КУОф кісткового мозку серед 10 ⁵ ядровмісних клітин |
|----------------------------|-----|---|--|--|
| 1 | 70 | 10,3 | Проріст | — |
| | | | 0,40479 | 3,93 |
| | | | 0,95996 | 9,32 |
| 2 | 59 | 2,09 | 0,00314 | 0,15 |
| | | | 0,00627 | 0,3 |
| 3 | 40 | 2,48 | 0,02058 | 0,83 |
| | | | 0,18823 | 7,59 |
| 4 | 50 | 7 | Проріст | — |
| | | | 0,6685 | 9,55 |
| 5 | 53 | 5,07 | 0,00507 | 0,1 |
| | | | 0,020787 | 0,41 |
| 6 | 23 | 1,76 | 0,01461 | 0,83 |
| | | | 0,08501 | 4,83 |
| 7 | 34 | 0,19 | 0,00367 | 1,93 |
| 8 | 58 | 0,816 | 0,00669 | 0,2 |
| 9 | 22 | 0,0088 | 0 | 0 |
| 10 | 46 | 0,15 | 0 | 0 |
| 11 | 21 | 0,24 | Проріст | — |
| 12 | 32 | 0,24 | Проріст | — |
| 13 | 52 | 0,467 | Проріст | — |
| 14 | 18 | 0,6 | Проріст | — |
| 15 | 21 | 0,08 | 0 | 0 |
| 16 | 54 | 2,05 | 0 | 0 |
| | | | Проріст | — |
| 17 | 67 | 0,07 | Проріст | — |
| 18 | 37 | 1,92 | 0,0119 | 0,62 |
| | | | 0,019008 | 0,99 |
| 19 | 72 | 0,55 | 0 | 0 |
| | | | Проріст | — |
| 20 | 77 | 0,63 | | — |
| Середнє значення показника | | 1,84±0,6 | 0,1209±0,0581 | 2,11±0,71 |

Результати проведених досліджень свідчать, що в 1 см³ спонгіози вертлюгової западини міститься в середньому 1,84±0,6 · 10⁷ ядерних клітин кісткового мозку, а коливання відбуваються в межах 0,0088–10,3 · 10⁷.

У 9 (31%) чашках Петрі зафіксовано проріст культур КУОф.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У 5 (25%) випадках ріст колоній стромальних фіброblastів був відсутнім.

Кількість остеогенних клітин-попередників кісткового мозку в 1 см^3 спонгіози вертлюгової западини коливалася від 0 до $0,95996$ і в середньому становила $0,1209 \pm 0,0581 \cdot 10^4$.

Ефективність клонування КУОф кісткового мозку з вертлюгової западини становила в середньому $2,11 \pm 0,71$ серед 10^5 ядромісних клітин, знаходячись у межах $0-9,32 \cdot 10^5$.

Показники остеогенної активності спонгіози голівки стегнової кістки хворих на РА наведені в табл. 2.

Таблиця 2

Показники остеогенної активності спонгіози голівки стегнової кістки хворих на РА

| № за/п | Вік | Загальна кількість ядромісних клітин у $1 \text{ см}^3 \cdot 10^7$ | Кількість КУОф у $1 \text{ см}^3 \cdot 10^4$ | Ефективність клонування КУОф кісткового мозку серед 10^5 ядромісних клітин |
|----------------------------|-----|--|--|--|
| 1 | 70 | 0,36 | 0,00068 | 0,19 |
| | | | 0,00202 | 0,56 |
| | | | 0,00335 | 0,93 |
| 2 | 59 | 0,029 | Проріст | — |
| 3 | 23 | 0,48 | 0,00192 | 0,4 |
| | | | 0,00048 | 0,1 |
| 4 | 48 | 1,9 | 0,0114 | 0,6 |
| | | | 0,0114 | 0,6 |
| 5 | 53 | 0,044 | 0 | 0 |
| 6 | 23 | 0,02 | 0 | 0 |
| 7 | 34 | 0,15 | 0,00101 | 0,67 |
| 8 | 58 | 0,21 | 0 | 0 |
| 9 | 22 | 0,21 | 0 | 0 |
| 10 | 46 | 0,05 | Проріст | — |
| 11 | 21 | 0,15 | Проріст | — |
| 12 | 32 | 0,67 | Проріст | — |
| 13 | 52 | 0,067 | Проріст | — |
| 14 | 18 | 0,14 | Проріст | — |
| 15 | 21 | 0,2 | 0 | 0 |
| 16 | 54 | 0,15 | 0,001995 | 1,33 |
| 17 | 67 | 0,225 | Проріст | — |
| 18 | 37 | 0,08 | Проріст | — |
| 19 | 72 | 0,125 | Проріст | — |
| 20 | 23 | 0,0095 | 0 | 0 |
| 21 | 77 | 0,08 | Без посадки | — |
| 22 | 31 | 0,16 | Проріст | — |
| Середнє значення показника | | $0,2504 \pm 0,085$ | $0,00228 \pm 0,00099$ | $0,359 \pm 0,107$ |

Як свідчать дані проведених досліджень, загальна кількість ядромісних клітин у 1 см^3 спонгіози голівки коливається в межах від 0 до $1,9 \cdot 10^7$ і в середньому становить $0,25 \pm 0,09 \cdot 10^7$. Необхідно зазначити, що при клонуванні КУОф кісткового мозку з голівки стегна за стандартних умов у 10 (40%) чашках Петрі з 25 зареєстровано проріст культур. Із 15 культур, зафіксованих у стандартні терміни клонування, у 6 (40%) випадках ріст колоній стромальних фіброblastів був відсутнім.

Кількість КУОф кісткового мозку в 1 см^3 знаходилася у межах від 0 до $0,0114 \cdot 10^4$ і в середньому становила $0,00228 \pm 0,00099 \cdot 10^4$.

Щодо ефективності клонування остеогенних клітин-попередників кісткового мозку голівки стегнової кістки у хворих на РА, то вона коливається від 0 до 1,33 і в середньому становила $0,359 \pm 0,107$ серед 10^5 ядромісних клітин кісткового мозку.

Показники активності ССК кісткового мозку спонгіози міжвертлюгової ділянки стегнової кістки хворих на РА наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Показники активності ССК кісткового мозку спонгіози міжвертлюгової ділянки стегнової кістки хворих на РА

| № за/п | Вік | Загальна кількість ядромісних клітин у $1 \text{ см}^3 \cdot 10^7$ | Кількість КУОф у $1 \text{ см}^3 \cdot 10^4$ | Ефективність клонування КУОф кісткового мозку серед 10^5 ядромісних клітин |
|----------------------------|-----|--|--|--|
| 1 | 70 | 1,14 | 0 | 0 |
| | | | 0 | 0 |
| | | | 0,01824 | 1,6 |
| 2 | 59 | 0,46 | 0 | 0 |
| | | | 0,00069 | 0,15 |
| 3 | 40 | 0,14 | 0,000602 | 0,43 |
| | | | 0,002198 | 1,57 |
| 4 | 23 | 6,34 | 0,2536 | 4 |
| | | | 0,04945 | 0,78 |
| 5 | 23 | 0,06 | 0,0003 | 0,5 |
| | | | 0,003 | 5 |
| | | | 0,0015 | 2,5 |
| 6 | 36 | 1,97 | 0 | 0 |
| | | | 0 | 0 |
| 7 | 48 | 3,7 | 0,11396 | 3,08 |
| | | | 0,07585 | 2,05 |
| 8 | 53 | 0,12 | 0 | 0 |
| 9 | 23 | 2,05 | 0,10783 | 5,26 |
| 10 | 34 | 1,925 | 0,04254 | 2,21 |
| 11 | 58 | 4,2 | 0,09492 | 2,26 |
| 12 | 22 | 22,05 | 0 | 0 |
| | | | 0 | 0 |
| 13 | 46 | 0,67 | 0 | 0 |
| 14 | 21 | 0,35 | Проріст | - |
| 15 | 32 | 2,28 | Проріст | - |
| 16 | 52 | 0,675 | Проріст | - |
| 17 | 18 | 2,73 | 0 | 0 |
| | | | 0 | 0 |
| 18 | 21 | 0,26 | Проріст | - |
| 19 | 54 | 0,495 | 0,029997 | 6,06 |
| | | | 0,05762 | 11,64 |
| 20 | 67 | 0,08 | Проріст | - |
| 21 | 34 | 5,05 | Проріст | - |
| 22 | 72 | 16,03 | 0,80952 | 5,05 |
| | | | Проріст | - |
| 23 | 23 | 6,05 | 0 | 0 |
| 24 | 77 | 0,47 | Без посадки | - |
| 25 | 31 | 0,26 | 0,01082 | 4,16 |
| Середнє значення показника | | $3,18 \pm 1,04$ | $0,05575 \pm 0,02785$ | $1,94 \pm 0,49$ |

Як свідчать дані таблиці, середня кількість ядромісних клітин у 1 см^3 спонгіози міжвертлюгової ділянки стегнової кістки становить $3,18 \pm 1,04 \cdot 10^7$ і коливається в межах від $0,06$ до $22,05 \cdot 10^7$.

У 7 випадках (19%) з 36 зафіксовано проріст культур стромальних фіброblastів. У 12 (41%) чашках Петрі ріст колоній КУОф кісткового мозку був відсутнім.

У 1 см^3 спонгіози міжвертлюгової ділянки міститься в середньому $0,05575 \pm 0,02785 \cdot 10^4$, цей показник коливається від 0 до $0,8095 \cdot 10^4$.

Щодо ефективності клонування КУОф кісткового мозку з міжвертлюгової ділянки стегнової кістки, то вона в середньому становить $1,94 \pm 0,49$ серед 10^5 ядромісних клітин і коливається в межах від 0 до 11,64.

Після детальної характеристики показників у кожній дослідній групі наводимо дані порівняльного аналізу величин остеогенної активності

ССК кісткового мозку з вертлюгової западини, голівки та міжвертлюгової ділянки стегнової кістки (табл. 4).

Таблиця 4
Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку кісток, що утворюють кульшовий суглоб, хворих на РА

| № за/п | Місце взяття матеріалу | Загальна кількість ядровмісних клітин у 1 см ³ · 10 ⁷ | Кількість КУОФ у 1 см ³ спонгіози · 10 ⁴ | Ефективність клонування КУОФ серед 10 ⁵ ядровмісних клітин кісткового мозку |
|--------|--|---|--|--|
| 1 | Вертлюгова западина | 1,84±0,60 (n=20) | 0,1209±0,0581 (n=20) | 2,11±0,71 (n=20) |
| 2 | Голівка стегнової кістки | 0,25±0,09 (n=22) | 0,0023±0,0010 (n=15) | 0,36±0,11 (n=15) |
| 3 | Міжвертлюгова ділянка стегнової кістки | 3,18±1,04 (n=25) | 0,0558±0,0279 (n=30) | 1,94±0,49 (n=30) |

Як свідчать результати проведених досліджень, у 1 см³ спонгіози вертлюгової западини міститься приблизно у 7 разів більше ядровмісних клітин, ніж у голівці стегнової кістки, але в 1,7 раза менше, ніж у міжвертлюговій ділянці, причому остання різниця статистично недостовірна. Вміст КУОФ в одиниці об'єму найбільший у вертлюговій западині і становить 0,1209±0,0581, що у 52,5 раза вище, ніж у голівці стегнової кістки і лише у 2,16 раза (або на 46%) вище, ніж у міжвертлюговій ділянці (різниця статистично недостовірна). Така ж тенденція простежується і при порівнянні величин ефективності клонування КУОФ кісткового мозку. Найвищий показник серед досліджуваних зон у вертлюговій западині, він становить 2,11±0,71 серед 10⁵ ядровмісних клітин, приблизно у 5,8 раза нижча ефективність клонування в голівці стегнової кістки і лише на 8% — у міжвертлюговій ділянці стегна відповідно, але різниця їх величин статистично недостовірна.

Отже, проведені дослідження доводять, що показники остеогенної активності ССК кісткового мозку кісток, що утворюють кульшовий суглоб у хворих на РА, найнижчі в голівці стегнової кістки.

Вертлюгова западина характеризується порівняно високим вмістом КУОФ в одиниці об'єму кісткової тканини та показниками ефективності їх клонування.

Міжвертлюгова ділянка відрізняється найвищою загальною кількістю ядровмісних клітин у 1 см³ спонгіози і високою ефективністю клонування КУОФ кісткового мозку.

Ортопедичне лікування РА показано на більш пізніх стадіях розвитку хвороби, коли персистуючим системним запальним процесом неухильно і незворотно зруйнована кісткова система, порушені функції суглобів (Лысенко Г.И. и соавт., 2007). Зазвичай на ранніх етапах РА застосовують консервативне лікування, яке включає нестероїдні протизапальні препарати (інгібітори ЦОГ-2), глюкокортикостероїди (ГКС) та «базисну» терапію (метотрексат, сульфасалазин тощо). Передумови порушення репаративного остеогенезу при застосуванні зазначеної терапії закладаються ще на стадії альтерації (операційної травми) і подальших про-

ліферації та диференціювання клітин (Дедух Н.В. и соавт., 2007).

Проте у частини пацієнтів лікування лише «базисними» препаратами не дозволяє адекватно контролювати запалення при РА. І лише застосування ГКС у поєднанні з базисними препаратами сприяє зменшенню вираженості клінічних проявів, поліпшенню функціональної активності хворого та зниженню обсягів і швидкості рентгенологічного прогресування ураження опорно-рухового апарата (Шуба Н.М., 2003).

Нами проведено аналіз показників остеогенної активності ССК кісткового мозку хворих на РА залежно від застосування у схемі консервативного лікування ГКС та базисних препаратів. Із 26 обстежених, тривалість патологічного процесу у яких коливалася в межах від 2 до 36 років, ГКС як монотерапію застосовували у 9 пацієнтів (перша група), а ГКС у поєднанні з базисними препаратами — у 7 (друга група).

Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку вертлюгової западини хворих на РА із застосуванням ГКС та базисних препаратів у доопераційний період наведені в табл. 5.

Таблиця 5
Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку вертлюгової западини хворих на РА із застосуванням ГКС та базисних препаратів у доопераційний період

| Місце взяття матеріалу | Група спостережень | Загальна кількість ядровмісних клітин у 1 см ³ · 10 ⁷ | Кількість КУОФ у 1 см ³ спонгіози · 10 ⁴ | Ефективність клонування КУОФ серед 10 ⁵ ядровмісних клітин кісткового мозку |
|------------------------|--|---|--|--|
| Вертлюгова западина | Загальна (середнє значення показника) | 1,84±0,60 (n=20) | 0,1209±0,0581 (n=20) | 2,11±0,71 (n=20) |
| | Із застосуванням ГКС | 2,82±1,11 (n=6) | 0,1168±0,0818 (n=8) | 2,51±1,34 (n=8) |
| | Із застосуванням ГКС + базисний препарат | 0,85±0,34 (n=6) | 0,0258±0,0199 (n=4) | 1,90±1,05 (n=4) |

Результати досліджень свідчать про наявність статистично достовірних відмінностей величин регенераторного потенціалу ССК кісткового мозку хворих на РА. У вертлюговій западині пацієнтів, які застосовували лише ГКС у доопераційний період, у 3,3 раза більша загальна кількість ядровмісних клітин в одиниці об'єму, ніж у хворих із застосуванням комплексу ГКС + базисний препарат. Показник вмісту КУОФ у 1 см³ спонгіози у пацієнтів групи ГКС у 4 рази перевищував такий у групі ГКС + базисний препарат. Ефективність клонування КУОФ серед 10⁵ ядровмісних клітин кісткового мозку на 30% вища у групі ГКС, але ця відмінність статистично недостовірна, як і різниця показників у загальній групі та групі із застосуванням монотерапії ГКС у доопераційний період.

Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку голівки стегнової кістки хворих на РА із застосуванням ГКС та базисних препаратів у доопераційний період наведені в табл. 6.

Таблиця 6

Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку голівки стегнової кістки хворих на РА із застосуванням ГКС та базисних препаратів у доопераційний період

| Місце взяття матеріалу | Група спостережень | Загальна кількість ядровмісних клітин у 1 см ³ · 10 ⁷ | Кількість КУОф у 1 см ³ спонгіози · 10 ⁴ | Ефективність клонування КУОф серед 10 ⁵ ядровмісних клітин кісткового мозку |
|--------------------------|--|---|--|--|
| Голівка стегнової кістки | Загальна (середнє значення показника) | 0,25±0,09 (n=22) | 0,0023±0,0010 (n=15) | 0,36±0,11 (n=15) |
| | Із застосуванням ГКС | 0,35±0,26 (n=6) | 0,0046±0,0028 (n=5) | 0,24±0,15 (n=5) |
| | Із застосуванням ГКС + базисний препарат | 0,25±0,09 (n=7) | 0,0011±0,0004 (n=5) | 0,50±0,23 (n=5) |

Виявлені також відмінності досліджуваних показників у голівці стегнової кістки хворих на РА у групах спостережень. При включенні до схеми консервативного лікування у доопераційний період комплексу ГКС + базисний препарат кількість КУОф кісткового мозку в одиниці об'єму зменшилась у 2 рази порівняно із загальною групою та у 4 рази порівняно з групою, де застосовували монотерапію ГКС. Відмінності величин інших показників у голівці стегнової кістки не мають статистичної достовірності.

Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку міжвертлюгової ділянки стегнової кістки хворих на РА із застосуванням ГКС та базисних препаратів у доопераційний період наведені в табл. 7.

Таблиця 7

Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку міжвертлюгової ділянки стегнової кістки хворих на РА із застосуванням ГКС та базисних препаратів у доопераційний період

| Місце взяття матеріалу | Група спостережень | Загальна кількість ядровмісних клітин у 1 см ³ · 10 ⁷ | Кількість КУОф у 1 см ³ спонгіози · 10 ⁴ | Ефективність клонування КУОф серед 10 ⁵ ядровмісних клітин кісткового мозку |
|--|--|---|--|--|
| Міжвертлюгова ділянка стегнової кістки | Загальна (середнє значення показника) | 3,18±1,04 (n=25) | 0,0558±0,0279 (n=30) | 1,94±0,49 (n=30) |
| | Із застосуванням ГКС | 4,76±2,61 (n=8) | 0,0226±0,0141 (n=9) | 1,25±0,52 (n=9) |
| | Із застосуванням ГКС + базисний препарат | 2,03±0,71 (n=8) | 0,0496±0,0228 (n=11) | 3,45±1,05 (n=11) |

Як видно з таблиці, загальна кількість ядровмісних клітин у 1 см³ у групі хворих, які застосовували лише ГКС у 2,3 рази більша, ніж у групі з використанням у доопераційний період комплексу ГКС + базисний препарат. Цей же показник у 1,6 рази менший у групі ГКС + базисний препарат порівняно із загальною. Але ця різниця, як і інші відмінності досліджуваних показників у міжвертлюговій ділянці стегнової кістки, статистичної достовірності не має.

ВИСНОВКИ

Аналіз показників активності ССК кісткового мозку хворих на РА залежно від застосування у доопераційний період у схемі консервативного лікування тільки ГКС та комплексу ГКС + базисний препарат свідчить про суттєве зниження загальної кількості ядровмісних клітин та вмісту КУОф кісткового мозку в одиниці об'єму спонгіози вертлюгової западини.

Таку ж, але менш виражену тенденцію, і то лише за величиною кількості КУОф у 1 см³ спонгіози, виявлено у голівці стегнової кістки, хоча цей факт не має принципового значення, оскільки при тотальному ендпротезуванні кульшового суглоба виконують її резекцію.

Отримані нами результати відповідають із застереженням виробників зазначених лікарських засобів та ревматологів, які їх широко застосовують, про вірогідність розвитку побічних ефектів, що виникають на фоні лікування цими препаратами.

Застосування ГКС здатне викликати розвиток вторинного глюкокортикоїдіндукованого остеопорозу за рахунок сповільнення регенераторних процесів, що зумовлено зниженням кількості клітин фібробластичного та остеобластичного диферонів.

До недоліків тандему ГКС та базисних препаратів слід віднести міелосупресію та глюкокортикоїдіндукований остеопороз. Саме ця сукупність негативних впливів на кісткову систему комплексу ГКС + базисний препарат виявлена нами при аналізі показників активності ССК кісткового мозку хворих на РА.

Отримані дані є важливим доповненням до характеристики функціонального стану ССК кісткового мозку, які є відповідальними за процеси ремоделювання кістки за умов норми та патології.

ЛІТЕРАТУРА

Астахова В.С. (1988) Свойства стромальных клеток-предшественников костного мозга при ортопедо-травматологической патологии и перспективы их клинического использования. Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.22, 14.01.29. УкрНИИ травматологии и ортопедии, Киев, 32 с.

Астахова В.С. (2000) Остеогенные клетки-предшественники костного мозга человека. Феникс, Киев, 176 с.

Астахова В.С., Рыбачук О.И., Панченко Л.М., Торчинский В.П. (2000). Микроокружение клеток-предшественников костного мозга больных с поражением суставов. Иммунология та алергологія, 1: 4–7.

Дедух Н.В., Никольченко О.А., Батура И.А. (2007) Регенерация кости при остеоартрозе. Матер. II Всеукр. школи «Фізіологія та морфологія тканин опорно-рухової системи в нормі і при ішемічних ушкодженнях» (14–15 червня 2007 р., Київ – Черкаси), Київ – Черкаси, 92 с.

Дормидонтов Е.Н., Фризер Б.Н., Семин В.А. и др. (1985) Оценка состояния микроциркуляции, реологических свойств крови больных ревматоидным артритом с системными проявлениями. Ревматология, 4: 10–13.

Коваленко В.Н., Борткевич О.П. (2003) Остеоартроз. МОРИОН, Киев, 320 с.

Лысенко Г.И., Химион Л.В., Крикливый И.В. (2007) Современные возможности диагностики и выбора эффективного лечения ревматоидного артрита. Укр. ревматол. журн., 1 (27): 37–40.

Панченко Л.М. (1997) Показатели остеогенной активности костного мозга человека и их практическое использование. Дис. ... канд. мед. наук. Киев, 115 с.

Фриденштейн А.Я., Лалыкина К.С. (1973) Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники. Медицина, Москва, 223 с.

Шуба Н.М. (2003) Обґрунтування сучасних підходів до лікування ревматоїдного артриту (Метод. рекомендації). Київ, 32 с.

Яременко О.Б. (2006) Этиология и иммунопатогенез ревматоидного артрита. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія, 1.

Яременко О.Б. (2006) Современный алгоритм диагностики ревматоидного артрита. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія, 2: 54–59.

Яременко О.Б. (2006) Лечение ревматоидного артрита Periculum in mora (Опасность в промедлении). Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія, 3.

Bleicher M. (1988) New frontiers in bone research: Editorial triangle sandoz. J. Med. Sci., 27 (1, 2): 1–3.

Kim J.M., Weisman M.N. (2000) When does rheumatoid arthritis start and why do we need to know? Art.Rheum., 43: 473–484.

O'Dell J.R. (2002) Treating of rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? Art. Rheum., 46: 283–285.

ОСТЕОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ СТРОМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА КОСТЕЙ, ОБРАЗУЮЩИХ ТАЗОБЕДРЕННЫЙ СУСТАВ, У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**С.И. Герасименко, Л.М. Панченко,
В.В. Тимочук**

Резюме. В статье приведены данные, полученные при изучении остеогенной активности стволовых стромальных клеток костного мозга из разных участков тазобедренного сустава во время эндопротезирования у больных ревматоидным артритом, и ее зависимость от консервативной терапии, проведенной на предыдущих этапах лечения. Выявлено существенное снижение показателей остеогенной активности у больных ревматоидным артритом,

более выраженное на фоне лечения базисными препаратами в сочетании с глюкокортикостероидами.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, стволовые стромальные клетки костного мозга, остеогенная активность, колониеобразующие единицы фибробластов, глюкокортикостероиды, базисная терапия.

OSTEOGENIC ACTIVITY OF MARROW STEM STROMAL CELLS OF BONE WHICH FORMS HIP IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**S.I. Gerasimenko, L.M. Panchenko,
V.V. Timochuk**

Summary. The paper deals with findings obtained while studying of osteogenic activity of marrow stem stromal cells from various parts of hip joint during endoprosthesis in patients with rheumatoid arthritis and its dependence on the conservative therapy that was performed at the previous stages of treatment. It was revealed the significant decrease of osteogenic activity indices in patient with rheumatoid arthritis while more pronounced against a background of basic preparations in complex with glucocorticoid therapy.

Key words: rheumatoid arthritis, stem stromal marrow cells, osteogenic activity, colonyforming fibroblast units, glucocorticosteroids, basic therapy.

Адреса для листування:

Герасименко Сергій Іванович
01054, Київ, вул. Воровського, 27
Інститут травматології та ортопедії
АМН України

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Противовоспалительное лечение бисфосфонатами при анкилозирующем спондилоартрите

Tiussiro E., Wendling D. (2007)
Antiinflammatory treatment with bisphosphonates in ankylosing spondylitis.

Curr. Opin. Rheumatol., 19(4): 340–345.

Бисфосфонаты являются антиостеокластическими агентами, широко применяющимися в терапии заболеваний костной системы. Они имеют противовоспалительные свойства, доказав клиническое улучшение артрита на животных моделях. Бисфосфонаты действуют на клетки моноцитно/макрофагального звена и способны модулировать образование провоспалительных цитокинов. Анкилозирующий спондилоартрит характеризуется субхондральным костномозговым воспалением с присутствием Т-клеток и макрофагов, а остеопороз — осложнением данного заболевания. Таким образом, бисфосфонаты могут быть использованы в качестве терапевтических агентов при анкилозирующем спондилоартрите. Различные открытые клинические исследования показали, что аминокис-

лоридат паминдронат улучшает клинические симптомы при анкилозирующем спондилите, главным образом при центральной форме заболевания, а также в одном исследовании при периферическом артрите. Лабораторные показатели воспаления в общем не менялись, тогда как биохимические маркеры состояния костной ткани достоверно улучшались под влиянием паминдроната. Рентгенологические изменения в виде воспалительных поражений при проведении МРТ улучшались под влиянием паминдроната. Дозоконтролируемое исследование продемонстрировало высокую эффективность дозы 60 мг в сравнении с 10 мг паминдроната.

Аминокислороидат паминдронат показал высокую эффективность и рентгенологическое улучшение у пациентов с анкилозирующим спондилитом, однако данный положительный эффект оценивается как умеренный и кратковременный. Необходимы дополнительные исследования для определения дополнительной роли паминдроната при анкилозирующем спондилите и его места среди различных способов лечения данного заболевания.

КЕТОНАЛ®

(кетопрофен)

Сила, побеждающая боль

**Мощное
анальгезирующее
действие**

**Выраженный
противо-
воспалительный
эффект**

**Высокая
степень
безопасности**

**Разнообразие
лекарственных
форм**

 **SANDOZ**

Представительство в Украине:
03056, Киев, ул. Борщаговская, 145
Тел.: (044) 495 28 66

