

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК КЛОНОГЕННОЇ АКТИВНОСТІ СТОВБУРОВИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН КІСТКОВОГО МОЗКУ І ПЕРЕБІГУ ІДІОПАТИЧНОГО КОКСАРТРОЗУ

Г. В. Гайко, Л. М. Панченко, Ол. В. Калашиніков
ДУ "Інститут травматології та ортопедії НАМН України", м. Київ

RELATIONSHIP OF CLONOGENIC ACTIVITY OF BONE MARROW STEM STROMAL CELLS AND THE COURSE OF IDIOPATHIC COXARTHROSIS

G. V. Gaiko, L. M. Panchenko, Ol. V. Kalashnikov

With development of cloning technique of stem stromal cells of bone marrow 32 patients have been examined with the IV-th stage of idiopathic coxarthrosis according to classification of J.N. Kellgren and J.S. Lawrence. Inverse correlation of clonogenic activity of stromal stem cells of bone marrow has been determined, bone marrow making up hip joint and progressive course (accordingly the form of idiopathic coxarthrosis course). Decrease of osteogenic potentiality of stem stromal cells of bone marrow in patients with rapid form of idiopathic coxarthrosis has been proved. Taking into consideration above features it is one still one more step in understanding of complex pathogenic mechanisms of idiopathic coxarthrosis development demonstrating the role of nondifferentiated dysplasia of connective tissue and later on will allow to determine differentiated approach regarding the technique of surgical treatment of patients with such complex orthopedic pathology.

Key words: coxarthrosis, course, stem cells, clonogenic activity.

ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛОНОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ СТВОЛОВЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА И ТЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО КОКСАРТРОЗА

Г. В. Гайко, Л. М. Панченко, Ал. В. Калашиников

С помощью методики клонирования стволовых стромальных клеток костного мозга обследовано 32 пациента с идиопатическим коксартрозом IV стадии по классификации J. N. Kellgren и J. S. Lawrence. Определена обратная взаимосвязь клоногенной активности стволовых стромальных клеток костного мозга костей, образующих тазобедренный сустав, и скоростью течения (а соответственно и формой течения) идиопатического коксартроза. Доказано уменьшение остеогенной потенции стволовых стромальных клеток костного мозга у больных с быстрой формой течения идиопатического коксартроза. Учет вышеуказанных особенностей является еще одним шагом в понимании сложных патогенетических механизмов развития идиопатического коксартроза, доказывает роль в нем недифференцированной дисплазии соединительной ткани и позволит в дальнейшем определить дифференцированный подход в отношении методик оперативного лечения больных на эту сложную ортопедическую патологию.

Ключевые слова: коксартроз, течение, стволовые клетки, клоногенная активность.

Вступ

Деформівний артроз кульшового суглоба — коксартроз (КА) є найпоширенішим дегенеративно-дистрофічним захворюванням опорно-рухової системи.

Поширеність КА в різних регіонах світу коливається від 7 до 25% дорослого населення. У 60% випадків він призводить до зниження працездатності, а в 11,5% — до інвалідності [2, 8, 11]. Частота захворювання суттєво збільшується після 45–50 років [4]. Вищезазначене свідчить про високу медичну та соціальну значимість КА, який не тільки значно погіршує якість життя хворого, а й призводить до великих соціально-економічних витрат суспільства [6].

За етіологічними чинниками виділяють *первинний* (ідіопатичний) та *вторинний* КА. *Вторинний* КА обумовлений наслідками внутрішньосуглобових пошко-

джень кульшового суглоба, а також різними спадковими, запальними, метаболічними та неврологічними захворюваннями, при яких запускається механізм дегенерації суглобового хряща [10].

Вважається, що КА характеризується тривалим хронічним перебігом захворювання, з поступовим незворотнім прогресуванням відповідної симптоматики. За рахунок повільної динаміки довго зберігається працездатність [14]. Проте в зарубіжній літературі з'явилися дані щодо швидкої форми його перебігу з кістково-суглобовою деструкцією головки стегнової кістки [9]. Зважаючи на це, нами була розроблена класифікація перебігу КА, де виділяється *швидка, помірна та повільна форма* прогресування КА. Фактори які впливають на цей процес, на сьогодні не з'ясовані.

В останні роки широко поширена методика визначення клоногенної активності стовбурових стромальних клітин (ССК) кісткового мозку кісток при різних ортопедичних захворюваннях (ревматоїдний артрит, анкілозивний спондиліт, псевдосуглоби довгих кісток тощо). Використання результатів цього дослідження дозволяє визначити ще одну патогенетичну ланку розвитку цих захворювань та сприятиме розробці диференційованого підходу щодо методик хірургічного лікування хворих.

Мета роботи — визначити взаємозв'язок клоногенної активності ССК кісткового мозку кісток, що утворюють кульшовий суглоб, і формою перебігу ідіопатичного коксартрозу, що є цікавим як у науковому, так і практичному плані.

Матеріали і методи

Проведено клонування ССК, або колонієутворюючих одиниць фібробластів (КУОФ) кісткового мозку у 32 хворих на ідіопатичний КА IV стадії за класифікацією J.H. Kellgren та J.S. Lawrence [12]. Досліджено 90 зразків кісткового мозку від хворих на КА, вирощено 109 культур ССК кісткового мозку.

Серед 32 пацієнтів було обстежено 24 (75%) жінки та 8 (25%) чоловіків віком від 40 до 77 років. Середній вік становив 64,5 роки.

Перебіг КА визначали згідно з розробленою робочою класифікацією цього патологічного процесу, яка представлена в табл. 1.

Клонування ССК кісткового мозку виконували за методикою О.Я. Фріденштейна (1973) у модифікації В.С. Астахової [1].

Таблиця 1

Робоча класифікація перебігу ідіопатичного коксартрозу кульшового суглоба

| Форма перебігу КА | Критерії прогресування |
|-------------------|--|
| Швидка | Менше 5 років від початку захворювання до IV стадії КА |
| Помірна | Від 5 до 10 років |
| Повільна | Понад 10 років |

Матеріалом для дослідження була спонгіозна кістка, забір якої проводили під час хірургічного втручання з трьох ділянок: дах кульшової западини, головка та міжвертлюгова ділянка стегнової кістки.

Клонували за стандартних умов протягом 14 діб без зміни культурального середовища у чашках Петрі при 37°C 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 в 1 см³ та ефективністю їх клонування серед 10⁵ ядровмісних клітин.

Ефективність клонування КУОФ кісткового мозку визначали за формулою:

$$\frac{K \times 10^5}{N}$$

де K — кількість колоній, що виростили у чашці Петрі $\times 10^5$; N — кількість клітин, що посаджено в чашку Петрі.

Кількість КУОФ в 1 см³ визначали за формулою:

$$\frac{K \times n}{N \times V}$$

де K — кількість колоній, що виростили у чашці; n — кількість клітин, що вимито із зразка спонгіозної кістки; N — кількість клітин, що посаджено в чашку Петрі; V — об'єм зразка спонгіозної кістки.

Отриманий матеріал статистично опрацьований.

Результати та їх обговорення

Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку спонгіози з різних ділянок кульшового суглоба хворих на ідіопатичний КА, залежно від форм його перебігу, представлено в табл. 2.

Як видно з табл. 2, є статистично достовірні різниці ($p < 0,05$) параметрів окремих показників клоногенної активності ССК кісткового мозку в спонгіозі кульшової западини хворих на ідіопатичний КА при швидкій та повільній формі перебігу патологічного процесу. При повільній формі перебігу на 27% вищий вміст КУОФ в одиниці об'єму і у 3,3 рази вірогідно вища ефективність клонування, ніж при швидкій формі. У культуральних чашках пацієнтів зі швидкою формою прогресування КА виростили

Таблиця 2

Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку кісток, що утворюють кульшовий суглоб, хворих на ідіопатичний КА залежно від форм його перебігу

| Місце взяття матеріалу | Форма перебігу ідіопатичного КА | Загальна кількість ядровмісних клітин в 1 см ³ $\times 10^7$ | | Кількість КУОФ в 1 см ³ спонгіози $\times 10^4$ | | Ефективність клонування КУОФ серед 10 ⁵ ядровмісних клітин кісткового мозку | |
|--|---------------------------------|---|-------|--|-------|--|-------|
| | | Між | Внутр | Між | Внутр | Між | Внутр |
| Кульшова западина | Швидка | 0,67±0,24 | n=18 | 0,01055±0,00570 | n=18 | 2,69±1,61 | n=18 |
| | Повільна | 0,19±0,04 | n=10 | 0,01338±0,00599 | n=6 | 8,91±2,89 | n=6 |
| Головка стегнової кістки | Швидка | 1,11±0,46 | n=15 | 0,02386±0,02353 | n=11 | 1,39±1,30 | n=11 |
| | Помірна | 1,33±1,07 | n=9 | 0,02583±0,01373 | n=9 | 5,62±4,54 | n=9 |
| Міжвертлюгова ділянка стегнової кістки | Швидка | 2,19±0,89 | n=17 | 0,28756±0,14486 | n=15 | 9,70±4,77 | n=15 |
| | Помірна | 1,06±0,37 | n=12 | 0,03250±0,01988 | n=12 | 4,28±2,95 | n=12 |
| | Повільна | 0,99±0,13 | n=9 | 0,02296±0,01535 | n=9 | 3,24±2,17 | n=9 |

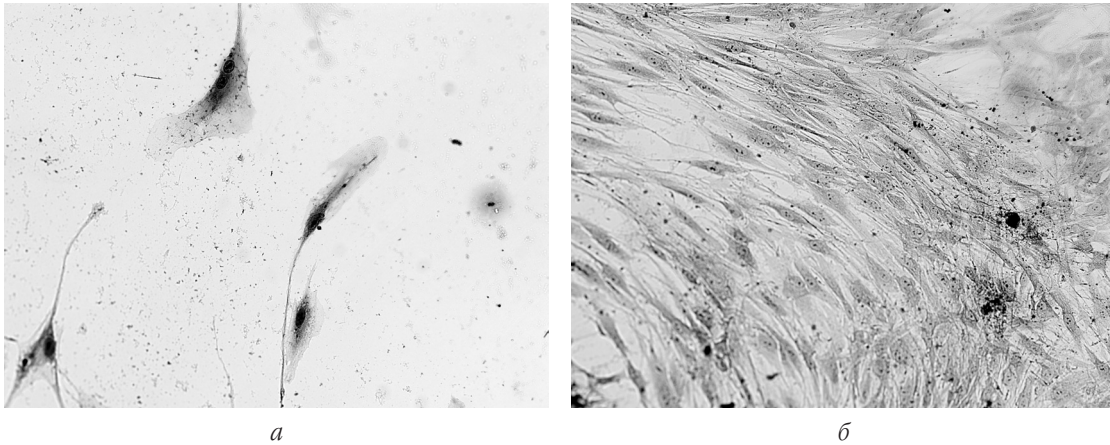


Рис. 1. Мікрофотографії культур ССК кісткового мозку при швидкій (а) та повільній (б) формі прогресування ідіопатичного коксартрозу:

а — поодинокі стромальні фібробласти, що не утворюють колоній; б — ріст ССК кісткового мозку з утворенням колоній

поодинокі стромальні фібробласти, що не утворювали колоній, або поодинокі одношарові колонії (рис. 1а), тоді як у чашках від хворих з повільною формою прогресування зареєстровано ріст ССК кісткового мозку (від 83 до 140 колоній на чашку) з ефективністю клонування від 11,53 до 16,47 серед 10^5 ядромісних клітин (рис. 1б). Ріст колоній переважно одношаровий, але зустрічаються поодинокі багатшарові колонії. Аналогічна тенденція виявлена і в головці стегнової кістки при швидкій і помірній формах перебігу ідіопатичного КА, хоч різниця статистично недостовірна.

Отже, проведені культурально-імунологічні дослідження дозволили виявити певні відмінності показників остеогенної активності (ефективності клонування) у групах спостережень. Для *повільної форми* перебігу ідіопатичного КА характерні більш високі статистично достовірні ($p < 0,05$) величини ефективності клонування ССК кісткового мозку порівняно із *швидкою формою* перебігу. Пояснення визначеним закономірностям лежать у площині проведених нами раніше клінічних та інструментальних досліджень хворих із різною формою прогресування ідіопатичного коксартрозу. Було доведено [3, 5] наявність недиференційованої форми дисплазії сполучної тканини саме у хворих із *швидкою формою* перебігу патологічного процесу. Стан сполучної тканини, з її різноманітними та складними функціями, безпосередньо впливає на розвиток порушень трофічних процесів у кістковій тканині хворих із *швидкою формою* перебігу ідіопатичного коксартрозу [7, 13].

Висновки

1. Визначений зворотній взаємозв'язок між клоногенною активністю ССК кісткового мозку кісток, що утворюють кульшовий суглоб, і швидкістю перебігу (а відповідно і формою перебігу) ідіопатичного коксартрозу. Доведено статистично достовірне ($p < 0,05$) зменшення остеогенної потенції ССК кісткового мозку у хворих із швидкою формою перебігу ідіопатичного коксартрозу.

2. Урахування зазначених особливостей є ще одним кроком у розумінні складних патогенетичних механізмів розвитку ідіопатичного коксартрозу, доводить важливу роль у ньому недиференційованої дисплазії сполучної тканини та в подальшому дозволить визначити диференційований підхід щодо методик хірургічного лікування хворих на цю складну ортопедичну патологію (використання додатково матеріалів із високими остеокондуктивними властивостями, кісткової аутопластики тощо).

Література

1. Астахова В. С. Остеогенные клетки-предшественники костного мозга человека / В. С. Астахова. — К. : Феникс, 2000. — 176 с.
2. Гайко Г. В. Остеоартроз — новый подход до його профілактики / Гайко Г. В., Бруско А. Т., Лимар Є. В. // Вісн. ортопед, травматол. та протезув. — 2005. — № 2. — С. 5–11.
3. Іридобіомікроскопія в комплексному обстеженні хворих на коксартроз / Гайко Г. В., Рой І. В., Калашиніков О. В. [та ін.] // Вісн. морської медицини — 2011. — № 3. — С. 21–28.
4. Казимирко В. К. Первичный (возрастзависимый, инволюционный) остеоартроз / Казимирко В. К., Коваленко В. Н., Мальцев В. И. — К. : Морион, 2006. — 176 с.
5. Калашиніков О. В. Клініко-анамнестичні ознаки дисплазії сполучної тканини у хворих на коксартроз / О. В. Калашиніков, В. М. Майко // Вісн. морфології. — 2011. — Т. 17, № 2. — С. 344–348.
6. Остеоартроз : Современное состояние проблемы (аналитический обзор) / Миронов С. П., Омеляненко Н. П., Орлецкий А. К. [и др.] // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н. Н. Приорова. — 2001. — № 2. — С. 96–99.
7. Сіменач Б. І. Синдром артрозуючої деформації, зумовлений спадковою схильністю. Клінічні особливості / Сіменач Б. І., Снісаренко П. І., Бабуркіна О. П. // Ортопед, травматол. и протезир. — 2004. — № 3. — С. 95–100.
8. Тихилов Р. М. Деформирующий артроз тазобедренного сустава (клиника, диагностика, хирургическое лечение) / Р. М. Тихилов, В. М. Шаповалов. — СПб. : Правда, 1999. — 112 с.
9. Bock G. W. Rapidly destructive hip disease : clinical and imaging abnormalities / Bock G. W., Garcia A., Weisman M. H. // Radiology. — 1993. — № 186. — P. 461–466.

10. Buckwalter J.A. The disproportionate impact of chronic arthralgia and arthritis among women / J.A. Buckwalter, D.R. Lippin // Clin. Orthop. — 2000. — № 372. — P. 159–168.
11. Elders M.J. Age is the most powerful risk factor for osteoarthritis (OA) in the United States. The increasing impact of arthritis on public health Text / M.J. Elders // J. Rheumatol. — 2000. — Vol. 60. — P. 6–8.
12. Kellgren J. Radiological assessment of osteoarthritis / J. Kellgren, J. Lawrence // Ann. Rheum. Dis. — 1957. — Vol. 16. — P. 494–501.
13. Schilt M. Optimal age for hip sonography screening / M. Schilt // Ultrashall med. — 2001. — Bd. 22, № 1. — S. 39–47.
14. Spector T.D. How serious is knee osteoarthritis? / T.D. Spector, D.J. Hart // Ann. Rheum. Dis. — 1992. — Vol. 51. — P. 1105–1106.

УДК 616.711-007.17-073.7:616.72-007.233

КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СТЕРТЫХ ФОРМ СПОНДИЛОЭПИФИЗАРНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С ОСТЕОАРТРОЗОМ ТАЗОБЕДРЕННЫХ И КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

И. В. Гужевский, Ю. Д. Шараевская
ГУ “Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины”, г. Киев

CLINICAL AND ROENTGENOLOGIC DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH KNEE AND HIP JOINTS OSTEOARTHRITIS IN CONSEQUENCE OF SPONDYLOEPIPHYSEAL DYSPLASIA

I. V. Guzhevskiy, Yu. D. Sharayevskaya

The analysis of the features of roentgenologic manifestations of effaced forms of spodyloepiphyseal dysplasia in 151 adult patients with arthrosis of hip and knee joints has been presented. Taking into account variability of disorder manifestations of skeletal development in patients with obliterated forms of spodyloepiphyseal dysplasia during estimate of roentgenograms a special consideration should be given to the nature of changes and features of clinical syndrome. Careful roentgenologic examination of adult patients with osteoarthritis allows to reveal presence of spodyloepiphyseal dysplasia in proper time that has a decisive importance in planning of medical-social measures for rehabilitation of this group of patients.

Key words: spodyloepiphyseal dysplasia, radiodiagnosis, osteoarthritis.

КЛІНІКО-РЕНТГЕНОЛОГІЧНА ДІАГНОСТИКА СТЕРТИХ ФОРМ СПОНДИЛОЕПІФІЗАРНОЇ ДИСПЛАЗІЇ У ДОРΟΣЛИХ, ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ КУЛЬШОВИХ ТА КОЛІННИХ СУГЛОБІВ

І. В. Гужевський, Ю. Д. Шараєвська

Представлено аналіз та особливості рентгенологічних проявів стертих форм спондилоепіфізарної дисплазії у 151 дорослого хворого з остеоартрозом кульшових та колінних суглобів. Ураховуючи варіабельність проявів порушення розвитку скелета у хворих зі стертими формами спондилоепіфізарної дисплазії, під час оцінки рентгенограм слід орієнтуватись на характер змін та особливості клінічного синдрому. Уважне рентгенологічне обстеження у дорослих, хворих на остеоартроз, дозволяє своєчасно встановити наявність спондилоепіфізарної дисплазії, що має значення для планування заходів медико-соціальної реабілітації пацієнтів цієї групи.

Ключові слова: спондилоепіфізарна дисплазія, рентгенодіагностика, остеоартроз.

Введение

Хотя еще в 20-х годах XX в. А. А. Богомолец отметил, что состояние здоровья или болезни определяется состоянием соединительной ткани (СТ), до сих пор многие стороны этой проблемы остаются малоизученными [1–3, 6, 8, 11, 12]. В частности, отсутствуют общепринятые

рентгенологические критерии диагностики стертых форм одного из клинических проявлений дисплазии СТ, возникающего вследствие генетически детерминированного нарушения синтеза коллагена II типа — спондилоэпифизарной дисплазии (СЭД), широкий спектр клинических симптомов которой определяют полиморфные мутации в гене коллагена COL2A1 [2, 3, 5, 8, 11–13].