

УДК 616.727.3-002.77:611.018.46.018.1"712.4"(045)

Клоногенна активність стовбурових стромальних клітин кісткового мозку кісток ліктьового суглоба у хворих на ревматоїдний артрит

С. І. Герасименко, Л. М. Панченко, А. М. Бабко

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ

Rheumatoid arthritis (RA) affects about 1 % of the world population. In the debut of the disease of the joints lesions of the upper extremity they observe in 70 % of cases, and the elbow joint — in 5–20 %. Objective: To study the regenerative potential of bone tissue in RA patients with lesions of the upper extremities and on the basis of study of activity of bone marrow stromal stem cells (BMSSC) to justify tactics of surgical treatment. Methods: cultural, statistical. Results: The growth of colonies of BMSSC in RA patients with lesions of the elbow joint registered only in 5.9 % of cases. The cloning efficiency of fibroblast colony-forming units of bone marrow of the humerus in RA was only 0.33 which is 20 times lower than in analogous one for the fracture of the humerus — $(32,7 \pm 2,5)$. Besides this 1 sm³ of spongiosa of the humerus contains nucleated cells 2.9 times greater ($p < 0,05$) than in the ulna ($0,315 \pm 0,111$ vs. $0,110 \pm 0,021$, respectively). When cloning BMSSC bacterial pro-growth recorded an average in 47 % (8 of 17) cultures of spongiosa of the humerus and ulna. Satisfactory outcomes of surgery (biological arthroplasty and corrective osteotomy) for restoration function of the upper extremity in RA can not be provided by BMSSC spongiosa of the humerus and ulna with low clonogenic activity. Conclusion: In patients with RA clonogenic activity of BMSSC of the humerus and ulna is sharply reduced. Contamination by microorganisms of periarticular tissues and spongiosa of the bones of the elbow joint significantly hinders the process of bone remodeling in patients with RA. Results of this study allow us to make a tentative conclusion that the arthroplasty is the most promising method of orthopedic treatment of RA patients with lesions of the elbow joint which will allow to restore function of the upper limb in better way and to improve quality of life in these patients. Key words: rheumatoid arthritis, upper extremity, clonogenic bone marrow activity.

Ревматоидным артритом (РА) страдает около 1 % населения планеты. В дебюте болезни поражение суставов верхней конечности наблюдается в 70 % случаев, а локтевого сустава — в 15–20 %. Цель: изучить регенераторный потенциал костной ткани у больных РА с поражением верхних конечностей и на основе исследования клоногенной активности стволовых стромальных клеток костного мозга (ССККМ) обосновать тактику хирургического лечения. Методы: культуральный, статистический. Результаты: рост колоний стволовых ССККМ больных РА с поражением локтевого сустава зарегистрирован лишь в 5,9 % случаев. Эффективность клонирования колониеобразующих единиц фибробластов костного мозга плечевой кости при РА составляет всего 0,33, что на два порядка ниже показателя при переломе плечевой кости — $(32,7 \pm 2,5)$. Кроме того, в 1 см³ спонгиозы плечевой кости содержится в 2,9 раза больше ($p < 0,05$) ядродержащих клеток, чем в локтевой ($0,315 \pm 0,111$ против $0,110 \pm 0,021$ соответственно). При клонировании ССККМ бактериальный пророст зафиксирован в среднем в 47 % (8 из 17) культур из спонгиозы плечевой и локтевой костей. Удовлетворительные результаты хирургических вмешательств (биологическая артропластика и корригирующие остеотомии) по восстановлению функции верхней конечности при РА не могут быть обеспечены ССККМ спонгиозы плечевой и локтевой костей с низкой клоногенной активностью. Выводы: у больных РА резко снижена клоногенная активность ССККМ плечевой и локтевой костей. Контаминация микроорганизмами периартикулярных тканей и спонгиозы костей локтевого сустава значительно тормозит процессы ремоделирования кости у больных РА. Результаты исследования дают возможность сделать ориентировочный вывод, что эндопротезирование является самым перспективным методом ортопедического лечения больных РА с поражением локтевого сустава, который позволит полнее восстановить функцию верхней конечности и повысить качество жизни таких пациентов. Ключевые слова: ревматоидный артрит, верхняя конечность, клоногенная активность костного мозга.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, верхня кінцівка, клоногенна активність, кістковий мозок

Вступ

Ревматоїдний артрит (РА) сьогодні розглядають як системне аутоімунне захворювання сполучної тканини з переважним ураженням суглобів за типом ерозивно-деструктивного панартрити, що характеризується порушенням самообслуговування пацієнта з подальшою його інвалідацією [6].

У більшості пацієнтів РА має різну швидкість прогресування, з періодами неповної ремісії та частими загостреннями, які вже протягом перших 6 років захворювання призводять до втрати працездатності та інвалідності. Саме внаслідок значного поширення, тенденції до неухильного прогресування, розвитку непрацездатності в осіб середнього віку РА має високу соціальну значимість [3–5, 6–9, 13–15].

За різними свідченнями, на РА страждає близько 1 % населення планети. З них у 70 % захворювання починається саме з суглобів верхньої кінцівки [11].

На початку хвороби ураження ліктьового суглоба виявлено лише у 15–20 % хворих і частіше визначають вже після патологічних змін у дрібних суглобах кисті та колінних суглобах.

Вже на ранніх стадіях за умов ураження верхніх кінцівок відмічають труднощі в самообслуговуванні і повсякденній праці. З прогресуванням захворювання вказані навички дуже обмежуються, або навіть втрачаються і хворі стають глибокими інвалідами [19, 20].

Оскільки кінцевою метою патогенетичного і симптоматичного лікування РА є збереження задовільного функціонального стану хворих, то всебічне дослідження різних ланок патогенезу хвороби необхідне для розроблення і обґрунтування тактики ортопедичного лікування таких пацієнтів.

Ефективність хірургічного втручання залежить не тільки від техніки операції та застосовуваних конструкцій, а й від стану кісткової тканини. Відомо, що функціональне навантаження на верхні та нижні кінцівки відрізняється, обумовлюючи відмінності в архітектоніці кісток, їх регенераторному потенціалі.

До впровадження методів ендопротезування суглобів у разі їх деформацій і анкілозів перевагу надавали біологічній артропластиці, коригувальним остеотоміям. Такі втручання давали лише тимчасовий нетривалий ефект і не могли повністю задовольнити ані хірургів, ані пацієнтів. Часто зберігався біль, неможливо було досягти повного обсягу рухів. Застосування ендопротезів плечового, ліктьового та суглобів кисті дало змогу нівелювати ці проблеми.

Персистуючий аутоімунний системний запальний процес за РА неухильно руйнує кісткову систему, порушуючи функцію суглобів, вражаючи внутрішні

органи, що призводить до 100 % інвалідазації, зниженню якості життя і передчасної смерті хворих [9, 16].

Розглядаючи РА як аутоімунне захворювання, необхідно відмітити, що воно виникає внаслідок специфічної імунної відповіді на аутоантигени [4]. За умов нормальної імунної відповіді організм, зазвичай, у змозі звільнитись від чужорідних антигенів. Адаптивні реакції проти аутоантигена не можуть повністю виключити антиген, тому відбувається стійка тривала відповідь, що може призвести до хронічного запалення і ушкодження тканин. Аутоімунні реакції ініціюються так само, як звичайна адаптивна імунна відповідь — активацією антиген-специфічних Т-клітин. Однак аутоімунні захворювання Т-клітинну відповідь спрямовують проти аутоантигена. ТН1-клітини (Т-хелпери 1 типу) можуть привести до ушкодження тканин цитотоксичними Т-клітинами відповіді або активації макрофагів, ТН2-клітини можуть активувати самореактивні клітини для виробництва антитіл відповіді [3, 19]. Розвиток хронічного запалення, у свою чергу, призводить до порушення темпів перебудови кісткової тканини [4, 5].

Відомо, що скелет дорослої людини за рік оновлюється на 8 % [10, 18]. Джерелом поповнення остеобластів, клітин, які будують кісткову тканину, є остеогенні клітини-попередники кісткового мозку. У культурах останні утворюють колонії-клони, від чого і походить їх назва «колонієутворювальні одиниці фібробластів» (КУОф) [1, 2, 12]. Крім цього терміну, використовують й інші: мезенхімальні стромальні клітини (МСК) кісткового мозку, стовбурові стромальні клітини (ССК) кісткового мозку, клітини-попередники і стромальні фібробласти кісткового мозку (СФКМ). Слід зазначити, що стовбурові клітини мають дві ключові характеристики: здатність до мультилінійної диференціації і до самовідновлення [18, 20]. Встановлено також, що показниками регенераторного потенціалу кісткової тканини є загальна кількість ядровмісних клітин в 1 см³ спонгіозної кістки, ефективність клонування КУОф серед 10⁵ клітин та вміст КУОф в 1 см³ спонгіози [1, 2, 10].

Мета роботи: вивчити регенераторний потенціал кісткової тканини у хворих на РА з ураженням верхніх кінцівок і на підставі дослідження клоногенної активності ССК обґрунтувати тактику хірургічного лікування.

Матеріал та методи

Дослідження виконані в лабораторії імунології (свідоцтво про атестацію № ПТ-374/11 від 10.10.2011, видане ДП «Укрметртест-стандарт»).

Клонування ССК кісткового мозку проводили за методикою О. Я. Фріденштейна [12] в модифікації В. С. Астахової [2].

Матеріалом для дослідження була спонгіозна кістка, яку отримували під час хірургічного втручання (ендопротезування) ліктьового суглоба з двох ділянок (дистального відділу плечової та проксимального відділу ліктьової кісток).

За допомогою методики клонування КУОф кісткового мозку обстежено 9 хворих на РА з ураженням верхньої кінцівки (основна група). З них у 6 пацієнтів визначено II стадію III фази захворювання, у 3 — III стадію РА (за класифікацією Є. Т. Склярєнка). Досліджено 14 зразків кісткового мозку (з них 9 із спонгіози плечової та 5 — із спонгіози ліктьової кісток), вирощено 17 культур ССК кісткового мозку. Групу порівняння склали 15 хворих з переважним ураженням верхньої кінцівки за різної ортопедо-травматологічної патології (перелом, перелом після пластики аневризмальної кістки, несправжній суглоб, несправжній суглоб після остеомієлітичного процесу). Від пацієнтів групи порівняння вирощено 31 культуру ССК кісткового мозку (18 культур СФКМ із спонгіози плечової кістки та 13 культур із спонгіози ліктьової кістки). Середній вік пацієнтів, залучених у дослідження, становив в основній групі ($36,44 \pm 5,85$), а групі порівняння ($38,63 \pm 4,19$) років.

Клонування проводили за стандартних умов протягом 14 діб без зміни культурального середовища у чашках Петрі при 37°C у газовій суміші з 5 % вмістом CO_2 в атмосферному повітрі з використанням детально 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 см^3 та ефективністю їх клонування серед 10^5 ядровмісних клітин.

Ефективність клонування КУОф кісткового мозку визначали за формулою:

$$EKUO\phi = \frac{K}{N} \times 10^5 \quad (1)$$

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

Кількість КУОф в 1 см^3 визначали за формулою:

$$\text{Кількість КУОф в } 1\text{ см}^3 = \frac{K \cdot n}{N \cdot V} \quad (2)$$

де K — кількість колоній, які виростили в чашці; n — кількість клітин, вимитих зі зразка спонгіозної кістки; N — кількість посаджених клітин; V — об'єм зразка спонгіозної кістки.

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

Результати та їх обговорення

Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку кісток, які утворюють ліктьовий суглоб, хворих на РА наведені в табл. 1.

Слід зауважити, що загальна кількість ядровмісних клітин в 1 см^3 — це показник, який розраховують у вихідній суспензії кісткомозкових клітин, отриманій з операційного матеріалу на початку виконання досліджень. Два інших показники (кількість КУОф в 1 см^3 спонгіози та ефективність їх клонування) є функціональними, їх обчислюють за результатами клонування. Якщо в культурі зареєстрований бактеріальний або бактеріально-грибковий проріст, то результати таких дослідів для подальшого аналізу і статистичної обробки не враховують.

Як показали результати проведених культуральних досліджень, у 7 випадках з 12, що складає майже 58 %, зафіксований бактеріальний проріст культур СФКМ спонгіози дистального відділу плечової кістки. У решті 33 % отримані нульові показники клонування. Ріст колоній ССК кісткового мозку зареєстрований лише в 1 випадку з 12, що складає 8,3 %.

Проріст зареєстрований тільки в п'ятій частині культур із спонгіози проксимального відділу ліктьової кістки, у 80 % — ріст ССК у чашках Петрі відсутній. Крім того, як бачимо з табл. 1, в 1 см^3 спонгіози плечової кістки містилося достовірно більше у 2,9 раза ядровмісних клітин, ніж у спонгіозі ліктьової кістки.

Для найоб'єктивнішого оцінювання репаративних реакцій кісткової тканини за РА ми вважали за доцільне порівняти їх з іншою ортопедо-травматологічною патологією, а саме: переломом, переломом після пластики аневризмальної кістки, несправжнім суглобом, несправжнім суглобом після остеомієлітичного процесу плечової і ліктьової кісток. Хоча група порівняння досить неоднорідна, але відмінність за окремими показниками складає два порядки, наприклад: за РА ефективність клонування КУОф кісткового мозку плечової кістки в 100 разів нижча за такий самий показник у разі перелому. Порівняльна характеристика показників регенераторного потенціалу ССК кісткового мозку плечової кістки наведена в табл. 2.

Як бачимо з табл. 2, жодна з наведених патологій не характеризується такою низькою остеогенною

Таблиця 1

Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку кісток, які утворюють ліктьовий суглоб, хворих на РА

Місце взяття матеріалу	Загальна кількість ядромісних клітин в $1\text{ см}^3 \times 10^7$	Кількість КУОф в 1 см^3 спонгіози $\times 10^4$	Ефективність клонування КУОф серед 10^5 ядромісних клітин кісткового мозку
Дистальний відділ плечової кістки	$0,315 \pm 0,111^*$ n = 12 (7)	від 0 до 0,00132 n = 5	від 0 до 0,33 n = 5
Проксимальний відділ ліктьової кістки	$0,110 \pm 0,021^*$ n = 5 (1)	0 n = 4	0 n = 4

Примітки: * — вірогідна різниця між біотопами з $p < 0,05$; в дужках наведена кількість проростів із загального числа культур ССК кісткового мозку.

Таблиця 2

Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку плечової кістки хворих на РА та іншу ортопедо-травматологічну патологію

Діагноз	Загальна кількість ядромісних клітин в $1\text{ см}^3 \times 10^7$	Кількість КУОф в 1 см^3 спонгіози $\times 10^4$	Ефективність клонування КУОф серед 10^5 ядромісних клітин кісткового мозку
Ревматоїдний артрит	$0,315 \pm 0,110$ n = 12 (7)	від 0 до 0,00132 n = 5	від 0 до 0,33 n = 5
Перелом	$2,95^*$ n = 4	$0,965 \pm 0,074^*$ n = 4	$32,7 \pm 2,5^*$ n = 4
Перелом після пластики аневризмальної кістки	$0,375$ n = 3	$0,053 \pm 0,013^*$ n = 3	$14,1 \pm 3,5^*$ n = 3
Несправжній суглоб	$0,572 \pm 0,198$ n = 8	$0,080 \pm 0,040^*$ n = 8	$9,8 \pm 5,2^*$ n = 8
Несправжній суглоб після остеомієлітичного процесу	$0,38$ n = 3	$0,003 \pm 0,0006^*$ n = 3	$0,87 \pm 0,17^*$ n = 3

Примітка. * — вірогідна різниця відносно ревматоїдного артриту з $p < 0,05$.

Таблиця 3

Показники остеогенної активності ССК кісткового мозку ліктьової кістки хворих на РА та іншу ортопедо-травматологічну патологію

Діагноз	Загальна кількість ядромісних клітин в $1\text{ см}^3 \times 10^7$	Кількість КУОф в 1 см^3 спонгіози $\times 10^4$	Ефективність клонування КУОф серед 10^5 ядромісних клітин кісткового мозку
Ревматоїдний артрит	$0,110 \pm 0,021$ n = 5 (1)	0 n = 4	0 n = 4
Перелом	$7,03 \pm 1,41^*$ n = 6	$0,900 \pm 0,304^*$ n = 6	$12,6 \pm 2,8^*$ n = 6
Несправжній суглоб	$0,195 \pm 0,104$ n = 3	0 n = 3	0 n = 3
Несправжній суглоб після остеомієлітичного процесу	$0,903 \pm 0,523^*$ n = 4	$0,267 \pm 0,264^*$ n = 4	$11,4 \pm 10,5^*$ n = 4

Примітка. * — вірогідна різниця відносно ревматоїдного артриту з $p < 0,05$.

активністю кісткового мозку плечової кістки, як РА. Навіть несправжній суглоб після ураження плечової кістки остеомієлітичним процесом, за якого досліджували показники в групі порівняння найнижчі.

Щодо процесів репаративної регенерації в ліктьовій кістці (табл. 3), то ситуація майже аналогічна вказаній, за винятком нульових показників остеогенної активності за несправжнього суглоба. Але слід зауважити, що несправжній суглоб ліктьової кістки в пацієнтів групи порівняння сформувався на тлі травматичного ушкодження ліктьового нерва.

Достовірну відмінність показників регенераторного потенціалу кісткового мозку ліктьової кістки виявлено в процесі порівняння РА, перелому і несправжнього суглоба після остеомієлітичного процесу.

Результати проведених досліджень показали, що у хворих на РА різко знижена клоногенна активність ССК кісткового мозку порівняно з хворими на іншу ортопедо-травматологічну патологію з ураженням верхньої кінцівки. Слід зауважити, що 100 % пацієнтів з РА (основна група) були інвалідами, причому дві третини — інвалідами I групи.

Ретроспективний аналіз історій хвороб пацієнтів групи порівняння виявив, що після проведення хірургічного лікування (металоостеосинтез пластинами, остеосинтез за допомогою апаратів зовнішньої фіксації, іноді в поєднанні з кістковою аутопластикою) у 12 хворих (80 %) досягнуто відновлення анатомічної цілісності кісток та функції ліктьового суглоба. Лише у 3 хворих (20 %) з поєднаною травмою нервів шляхом повторних хірургічних втручань з використанням мікрохірургічної техніки вдалося досягти зрощення кісток, але функцію суглоба відновлено не в повному обсязі, а лише частково, що недостатньо для самообслуговування. Пацієнти пройшли опосвідчення МСЕК і двоє з них отримали І групу інвалідності, один — ІІ.

Але якщо ми розглядаємо РА як персистуючий аутоімунний системний запальний процес, який неухильно і незворотно руйнує кісткову систему, необхідно пам'ятати про високий ступінь контамінації спонгіози кісток та периартикулярних тканин мікроорганізмами. Ми не вважаємо, що бактеріальна контамінація є одним з провідних етіологічних факторів розвитку патологічного процесу, але достеменно знаємо, що вона суттєво перешкоджає та ускладнює реноваційні процеси у хворих на РА. Наші попередні дослідження з кореляційним аналізом свідчать про наявність сильної (майже функціональної) лінійної зворотної кореляції з коефіцієнтом $r = -0,98$ між остеогенною активністю ССК кісткового мозку кісток, які утворюють колінний суглоб, і даними паралельних мікробіологічних досліджень операційного матеріалу хворих на РА. Наявність контамінації мікроорганізмами спонгіози кісток, які утворюють кульшовий суглоб, хворих на РА вірогідно знижує показники активності КУОф кісткового мозку в середньому на 81 % у западині, на 53 % у головці стегнової кістки та на 64,8 % у міжвертлюговій ділянці.

Під час клонування ССК кісткового мозку хворих на РА з ураженням верхньої кінцівки виявлено, що в середньому у 47 % (загалом 8 з 17 чашок Петрі) зафіксований бактеріальний проріст культур із спонгіози дистального відділу плечової і ліктьової кісток.

Невелика кількість спостережень не дає можливості зробити остаточні висновки, але дає підстави звернути увагу клініцистів ортопедів-травматологів на необхідність серйозного комплексного клінічно-параклінічного передопераційного обстеження пацієнтів. Його результати, на нашу думку, дадуть змогу вирішити питання необхідності та доцільності призначення цим хворим антибактеріальної терапії в перед- та післяопераційному періодах, що

покращить результати ендопротезування ліктьового суглоба.

Саме такий формат досліджень для з'ясування можливості вибору методу хірургічного лікування хворих на РА з ураженням верхньої кінцівки на підставі вивчення параметрів показників остеогенного потенціалу кісткової тканини ми обрали не випадково. Оскільки ССК кісткового мозку відповідають за ремоделювання кістки, така низька їх клоногенна активність за РА, на наш погляд, не забезпечить задовільні результати хірургічних втручань, таких як біологічна артропластика та коригувальні остеотомії, по відновленню функції верхньої кінцівки.

Невелика кількість спостережень з вивчення регенераторного потенціалу спонгіози плечової та ліктьової кісток дає підстави зробити орієнтовні висновки про те, що ендопротезування є найперспективнішим методом ортопедичного лікування хворих на РА з ураженням ліктьового суглоба, який дає змогу краще відновити функцію верхньої кінцівки і підвищити якість життя.

Висновки

Встановлено, що РА характеризується низькими параметрами регенераторного потенціалу кісткового мозку плечової та ліктьової кісток порівняно з іншою ортопедо-травматологічною патологією (переломом, несправжнім суглобом та несправжнім суглобом після остеомієлітичного процесу).

Низька клоногенна активність ССК кісткового мозку, які відповідають за ремоделювання кісткової тканини за фізіологічних та патологічних станів, не дасть змоги забезпечити задовільні результати хірургічних втручань, таких як біологічна артропластика чи коригувальна остеотомія, у хворих на РА з ураженням верхніх кінцівок.

Проведені дослідження з вивчення регенераторного потенціалу спонгіози плечової та ліктьової кісток, дають підстави зробити орієнтовні висновки про те, що ендопротезування є найперспективнішим методом ортопедичного лікування хворих на РА з ураженням ліктьового суглоба, який дасть змогу найбільш повно відновити функцію верхньої кінцівки і покращити якість життя шляхом збереження задовільного функціонального стану таких пацієнтів.

Список літератури

1. Астахова В. С. Остеогенные клетки-предшественники костного мозга человека / В. С. Астахова. — К.: Феникс, 2000. — 176 с.
2. Астахова В. С. Свойства стромальных клеток-предшественников костного мозга при ортопедо-травматологической патологии и перспективы их клинического

- использования: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.22, 14.01.29 / В. С. Астахова. — 1988. — 32 с.
3. Борткевич О. П. Прогнозування прогресування системних змін в кістковій тканині і функціональної недостатності опорно-рухового апарату у хворих на ревматоїдний артрит на основі клініко-експериментального дослідження / О. П. Борткевич // Український медичний часопис. — 2003. — № 6 (38). — С. 100–105.
 4. Борткевич О. П. Сучасні аспекти імунологічної діагностики раннього ревматоїдного артрити / О. П. Борткевич, Т. І. Гавриленко // Український медичний часопис. — 2009. — № 1 (69). — С. 77–83.
 5. Герасименко С. І. Комплексне ортопедичне лікування хворих на ревматоїдний артрит з ураженням нижніх кінцівок: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.22 / С. І. Герасименко. — 1997. — 36 с.
 6. Коваленко В. М. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький // Аналітично-статистичний посібник. — Київ: ЛІНО, 2008. — С. 66–79.
 7. Коваленко В. Н. Остеоартроз // В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. — Київ: МОРИОН, 2003. — 320 с.
 8. Лысенко Г. И. Современные возможности диагностики и выбора эффективного лечения ревматоидного артрита / Л. В. Химион, И. В. Крикливый // Український ревматологічний журнал. — 2007. — № 1 (27). — С. 37–40.
 9. Панченко Л. М. Показатели остеогенной активности костного мозга человека и их практическое использование: дис. ... канд. мед. наук / Л. М. Панченко. — Київ, 1997. — 115 с.
 10. Ревматоидный артрит. Диагностика и лечение / Под. ред. В. Н. Коваленко. — К.: МОРИОН, 2001. — 272 с.
 11. Фриденштейн А. Я. Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники / А. Я. Фриденштейн, К. С. Лалыкина. — М.: Медицина, 1973. — 223 с.
 12. Шуба Н. М. Обґрунтування сучасних підходів до лікування ревматоїдного артрити. Методичні рекомендації // Н. М. Шуба. — Київ, 2003. — 32 с.
 13. Яременко О. Б. Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности / О. Б. Яременко // Dostog. — 2002. — № 2. — С. 66–72.
 14. Яременко О. Б. Лечение ревматоидного артрита Periculum in mora (Опасность в промедлении) / О. Б. Яременко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2006. — № 2. — С. 36–41.
 15. Яременко О. Б. Современный алгоритм диагностики ревматоидного артрита / О. Б. Яременко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2006. — № 1 (2). — С. 54–59.
 16. Яременко О. Б. Этиология и иммунопатогенез ревматоидного артрита / О. Б. Яременко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2005. — № 1. — С. 48–51.
 17. Bleicher M. New frontiers in bone research: Editorial triangle sandoz / M. Bleicher // J. Med. Sci. — 1988. — Vol. 27 (1/2). — P. 1–3.
 18. Construct validity and reliability of the disability of arm, shoulder and hand questionnaire for upper extremity complaints in rheumatoid arthritis / E. E. Raven, D. Haverkamp, I. N. Sier-evelt [et al.] // J. Rheumatol. — 2008. — Vol. 35 (12). — P. 2334–2338. doi: 10.3899/jrheum.080067.
 19. Matteson E. L. Current treatment strategies for rheumatoid arthritis / E. L. Matteson // Mayo Clin. Proc. — 2000. — Vol. 75. — P. 69–74.
 20. Seyfer A. E. Indications for upper extremity surgery in rheumatoid arthritis patients / A. E. Seyfer // Semin Arthritis Rheum. — 1993. — Vol. 23 (2). — P. 125–134.
 21. The patient-based outcome of upper-extremity surgeries using the DASH questionnaire and the effect of disease activity of the patients with rheumatoid arthritis / H. Ishikawa, A. Murasawa, K. Nakazono [et al.] // Clin. Rheumatol. — 2008. — Vol. 27 (8). — P. 967–973. doi: 10.1007/s10067-007-0830-8.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872014441-46>

Стаття надійшла до редакції 06.05.2014

CLONOGENIC ACTIVITY OF BONE MARROW STROMAL STEM CELLS IN BONES OF THE ELBOW JOINT IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

S. I. Gerasimenko, L. M. Panchenko, A. M. Babko

SI «Institute of Traumatology and Orthopedics, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv