

УДК 616.728.2-002.77-008.8

ЛУКАШЕНКО Л.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

СУРФАКТАНТНОЕ СОСТОЯНИЕ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ

Резюме. У пациентов, страдающих остеоартрозом с вторичным воспалением коленных суставов, интегральное сурфактантное состояние синовиальной жидкости зависит от пола больных, распространенности артикулярного синдрома и наличия узелков Гебердена и Бушара. При этом на содержание общего белка в суставном ликворе влияет рентгенологическая стадия болезни, на уровень С-реактивного белка — параметры индекса Лансбурри, глюкозы — кисты Бейкера, нитритов — тендовагиниты, мочевой кислоты — интраартикулярные хондромные тела. Причем существуют связи показателей поверхностно-активных веществ с физико-химическими адсорбционно-реологическими поверхностными значениями вязкости, упругости, вязкоэластичности, натяжения и релаксации, а прогностическое значение в течении гонартроза может иметь суммарная концентрация протеинов.

Ключевые слова: гонартроз, воспаление, синовиальная, сурфактанты.

Введение

Изучение синовиальной жидкости (СЖ) относится к наиболее информативным методам диагностики заболеваний суставов, в частности остеоартроза (ОА) [3, 6, 8]. При ОА дегенеративно-воспалительные процессы в хряще и суставной мембране характеризуются последующими изменениями в синовиальной жидкости (в алфавитном порядке) агрегана, альбумина, аполипопротеидов, бигликана, виментина, гаптоглобина, коллагена II типа, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, олигомерного матриксного протеина хряща, тенасцина-С, тубулина, фибриногена, фибронектина, хондроитинсульфатов [4, 15, 19], остеогенного протеина-1 и остеокальцина [18], а также глюкозамина (2-амино-2-деокси-Д-глюкозы) [20], обладающих большими или меньшими сурфактантными (поверхностно-активными) свойствами.

Сурфактантные характеристики биологических жидкостей обеспечиваются мембранными межмолекулярными взаимосвязями, обусловленными гидрофобными силами [7, 17]. При наличии двух фаз («воздух/СЖ») у больных синовиальной жидкостью силы полярного взаимодействия молекул выталкивают гидрофобную часть из жидкой фазы и занимают энергетически наиболее выгодное положение на границе раздела [4]. У больных ОА в результате выталкивания гидрофобной и притягивания гидрофильной частей молекул сурфактанта в суставном ликворе образуются поверхностные адсорбционные слои [9, 12, 16], вследствие чего нарушаются физико-химические смазочные свойства СЖ.

Целью и задачами данной работы стали изучение биохимического сурфактантного состава суставной жидкости при гонартрозе (ГА), выяснение факторов, определяющих

эти показатели, исследование влияния поверхностно-активных веществ на физико-химические адсорбционно-реологические свойства СЖ, оценка патогенетической значимости.

Материалы и методы

Обследовано 27 больных ГА с синовитом в возрасте от 40 до 63 лет (в среднем $50,50 \pm 5,40 \pm 1,04$ года). Среди этих пациентов было 22 % мужчин и 78 % женщин. Узелковая форма ОА установлена в каждом пятом наблюдении, причем только у женщин, а полиартроз — в 89 % (суставной счет составил $11,60 \pm 6,80 \pm 1,31$). I рентгенологическая стадия болезни констатирована у 7 % от числа обследованных больных, II — у 30 % и III — у 63 %, индекс Лансбурри был равен $88,40 \pm 29,21 \pm 5,62$ балла, индекс тяжести ОА (ИТОА) — $123,00 \pm 101,63 \pm 19,56$ отн.ед., индекс прогрессирования ОА (ИПОА) — $1,80 \pm 0,97 \pm 0,19$ отн.ед. Тендовагиниты диагностированы в 48 % наблюдений, энтезопатии и кисты Бейкера — в 15 %, остеокистоз и изменения рогов менисков — в 59 %, субхондральный склероз — в 93 %, эпифизарный остеопороз — в 74 %, остеоузы и лигаментоз — соответственно в 41 %, интраартикулярные кальцинаты — в 25 %, хондромные тела — в 56 %.

Пациентам выполняли рентгенологическое (аппарат Multix Compact, Siemens, Германия), ультразвуковое (аппарат Envisor, Philips, Нидерланды) и магнитно-резонансное (томограф Signa Excite HD, Германия) исследование коленных суставов. Подсчитывали ИТОА по формуле:

© Лукашенко Л.В., 2013

© «Травма», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

ИТОА = (А + В) · С, где А — суставной счет, В — индекс Ричи, С — стадия заболевания. Кроме того, определяли ИПОА по формуле: ИПОА = (С₂ + Е) : D, где С — стадия заболевания, Е — сумма рентгеносонографических признаков болезни, D — длительность клинической манифестации суставного процесса. Используя биохимические анализаторы BS-200 (Китай) и Olympus-AU-640 (Япония), в надосадочном слое СЖ после ее центрифугирования изучали показатели общего белка, С-реактивного белка (СРБ), β2-микроглобулина (β2МГ), глюкозы, мочевой и молочной кислот, а концентрацию нитритов (конечных стойких продуктов метаболизма оксида азота) исследовали спектрофотометрически («СФ-46», Россия) с помощью реактива Грейса при длине волны 540 нм. Межфазную тензиореометрию суставного ликвора проводили с применением компьютерных аппаратов MPT2-Lauda (Германия), ADSA-Toronto (Германия-Канада) и PAT2-Sinterface (Германия). Изучали поверхностные вязкость (μ) и упругость (ρ), модуль вязкоэластичности (ε), время релаксации (τ), поверхностное (межфазное) натяжение (σ) при времени существования поверхности, равном 0,01 (σ₁), 1 (σ₂) и 100 с (σ₃), оценивали равновесное (статическое) σ при t→∞ (σ₄), подсчитывали угол наклона (λ) и фазовый угол тензиореограмм (φ), а также интегральный адсорбционный коэффициент (ω) [4, 17]. С помощью ротационного вискозиметра Low Shear-30 (Швейцария) исследовали объемную вязкость (η) СЖ.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica, StatSoft, США). Оценивали средние значения (М), стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюдента, Уилкоксона — Рао и достоверность статистических показателей (p).

Результаты и их обсуждение

При ГА параметры общего белка в суставном ликворе составляют $54,90 \pm 5,56 \pm 1,07$ г/л, СРБ — $3,20 \pm 0,61 \pm 0,12$ мг/л, β2МГ — $3,80 \pm 0,71 \pm 0,15$ мг/л, глюкозы — $2,30 \pm 0,90 \pm 0,17$ ммоль/л, нитритов — $6,50 \pm 0,86 \pm 0,17$ мкмоль/л, мочевой кислоты — $35,80 \pm 5,99 \pm 1,15$ мкмоль/л, молочной кислоты — $4,60 \pm 0,74 \pm 0,14$ ммоль/л. Необходимо отметить, что по результатам ANOVA/MANOVA на интегральное сурфактантное состояние синовию оказывают влияние пол пациентов, узловая форма заболевания и число болезненных суставов.

Корреляционные связи отдельных адсорбционно-реологических показателей с параметрами в СЖ СРБ, β2МГ и молочной кислот отсутствуют (табл. 1). С содержанием общего белка в синовии коррелируют ε, σ₄ и φ, с концентрацией глюкозы — σ₂, σ₃ и τ, с уровнем нитритов — μ и τ, мочевой кислоты — ρ. Повышение уровней нитритов и мочевой кислоты в СЖ больных ГА может быть обусловлено высокой активностью индуцированной оксидантной синтетазы [14]. Нужно отметить, что содержание этих азотистых продуктов коррелирует с концентрациями в суставном ликворе провоспалительных цитокинов и с активностью матриксных металлопротеиназ [11, 13], а также прямо соотносится с параметрами кристаллов моновалентного урата и пирофосфата кальция в синовии больных ОА [20].

Поверхностно-активные белки и небелковые азотистые продукты в суставном ликворе способны уменьшать σ данной биологической жидкости, а адсорбируясь на границах раздела фаз — изменять межфазную активность, ускорять или замедлять процессы переноса вещества и энергии через биологические мембраны. Низкомолекулярные сурфактанты характеризуются диффузией и адсорбирующим барьером, тогда как высокомолекулярным присуща еще стадия перестройки соединений в поверхностном слое, замедляющая адсорбцию. Особенно

Таблица 1. Достоверность влияния (р D) отдельных сурфактантов в СЖ на адсорбционно-реологические свойства синовии у больных ГА

Адсорбционно-реологические показатели СЖ	Сурфактанты в СЖ						
	Общий белок	СРБ	β2МГ	Глюкоза	Нитриты	Мочевая кислота	Молочная кислота
η	0,825	0,642	0,791	0,840	0,886	0,340	0,500
μ	0,914	0,912	0,757	0,315	0,310	0,783	0,773
ρ	0,989	0,512	0,322	0,474	0,448	0,753	0,355
ε	0,427	0,638	0,215	0,845	0,573	0,724	0,048
σ ₁	0,757	0,547	0,102	0,264	0,630	0,582	0,617
σ ₂	0,808	0,972	0,536	0,179	0,578	0,240	0,337
σ ₃	0,573	0,997	0,407	0,430	0,985	0,932	0,114
σ ₄	0,340	0,699	0,151	0,413	0,041	0,317	0,321
λ	0,435	0,004	0,837	0,138	0,812	0,556	0,116
φ	0,968	0,722	0,585	0,789	0,567	0,465	0,869
ω	0,630	0,082	0,609	0,793	0,136	0,018	0,879
τ	0,380	0,264	0,154	0,811	0,424	0,755	0,360

Таблица 2. Достоверность корреляционных связей (p r) показателей сурфактантов в СЖ с параметрами адсорбционно-реологических свойств синовиальной жидкости у больных ГА

Адсорбционно-реологические показатели СЖ	Сурфактанты в СЖ						
	Общий белок	СРБ	β2МГ	Глюкоза	Нитриты	Мочевая кислота	Молочная кислота
η	0,295	0,295	0,345	0,630	0,373	0,877	0,473
μ	0,963	0,510	0,866	0,359	↓0,026	0,208	0,851
ρ	0,990	0,329	0,106	0,396	0,082	↑0,019	0,233
ε	↑0,044	0,616	0,958	0,392	0,530	0,507	0,882
σ1	0,843	0,950	0,548	0,086	0,834	0,486	0,501
σ2	0,597	0,744	0,386	↑0,017	0,847	0,530	0,263
σ3	0,659	0,591	0,488	↑0,011	0,562	0,251	0,856
σ4	↓0,002	0,747	0,563	0,290	0,944	0,246	0,379
λ	0,447	0,384	0,641	0,140	0,293	0,080	0,363
φ	↑0,032	0,951	0,477	0,429	0,295	0,696	0,498
ω	0,498	0,626	0,667	0,579	0,057	0,158	0,179
τ	0,721	0,402	0,254	↑0,032	↑0,002	0,131	0,375

Примечания: ↑ — достоверная прямая корреляционная связь; ↓ — достоверная обратная корреляционная связь.

сложные процессы имеют место в смесях поверхностно-активных веществ СЖ [4, 17]. Как демонстрирует регрессионный анализ, показатели равновесной межфазной активности СЖ четко зависят от степени активности синовиальной жидкости, обратно связаны с концентрациями в суставном ликворе высокомолекулярных β2МГ и иммуноглобулина-G и прямо соотносятся с уровнем фибронектина [3].

По данным многофакторного дисперсионного анализа [4, 5], реологические свойства СЖ определяет ее липидный состав, а вязкоупругие и релаксационные — белки и небелковые азотистые продукты. Для оценки тяжести костно-деструктивных изменений суставов при ОА изучаются концентрации агреканана, бигликанана, виментина, гиалуроновой кислоты, гликопротеинов, декорина, дерматансульфата, кальгранулинов, коллагена II типа, общих протеогликанов, хондроитинсульфата и других веществ в синовиальной жидкости. У больных ОА параметры общего белка, гликопротеинов и хондроитинсульфатов в СЖ увеличиваются согласно повышению стадии заболевания [1].

Уровни в СЖ таких аминокислот, как оксипролин (компонент коллагена) и тирозин (показатель общего содержания неколлагенных белков), предлагается использовать в качестве биологических маркеров интенсивности катаболических процессов в суставах [2]. Аргинин у больных ОА через цитрулиновые пептиды определяет интегральное содержание белка в суставном ликворе [10], а также концентрации таких протеинов, как виментин, коллаген-II, фибриноген и фибронектин [21, 22].

Выводы

1. У пациентов, страдающих ГА, интегральное сурфактантное состояние синовиальной жидкости зависит от пола больных, клинически манифестной распространенности артралгического синдрома, наличия узелков Гебердена и Бушара.

2. На содержание общего белка в суставном ликворе влияет рентгенологическая стадия болезни, на уровень СРБ — параметры индекса Лансбурга, глюкозы — кисты Бейкера, нитритов — тендовагиниты, мочевой кислоты — интраартикулярные хондромные тела.

3. Существуют связи показателей сурфактантных веществ с физико-химическими адсорбционно-реологическими значениями поверхностных вязкости и упругости, модуля вязкоэластичности, поверхностного (межфазного) натяжения и релаксации, а прогностическое значение в течении ГА может иметь суммарная концентрация протеинов в СЖ.

4. Исследование параметров сурфактантного состояния СЖ должно найти широкое применение для оценки степени активности синовиальной жидкости при ГА и прогнозирования темпов прогрессирования патологического процесса, а также для контроля за эффективностью проводимых лечебных мероприятий.

Список литературы

1. Корж М.О. Порівняльний аналіз крові та синовіальної рідини при різних стадіях остеоартрозу / М.О. Корж, Ф.С. Леонтьєва, О.П. Вікторов, І.В. Лисенко // Укр. ревматол. журн. — 2005. — Т. 21, № 3. — С. 45-47.
2. Лисенко І.В. Діагностична цінність оксипроліну й арахідонової кислоти як біологічних маркерів деградації хрящової тканини // Укр. ревматол. журн. — 2006. — Т. 24, № 2. — С. 40-44.
3. Синяченко О.В. Современные аспекты анализа синовиальной жидкости // Укр. ревматол. журн. — 2008. — Т. 32, № 2. — С. 30-39.
4. Синяченко О.В. (ред.) Адсорбционно-реологические свойства биологических жидкостей в ревматологии / О.В. Синяченко. — Донецк: Донеччина, 2011. — 286 с.

5. Синяченко О.В. Диагностика и лечение болезней суставов / О.В. Синяченко. — Донецк: Издатель Заславский А.Ю.; СПб.: ЭЛБИ, 2012. — 560 с.
6. Чернякова Ю.М. Синовиальная жидкость: состав, свойства, лабораторные методы исследования / Ю.М. Чернякова, Е.А. Сементовская // Мед. новости. — 2008. — № 2. — С. 9-14.
7. Benjamins J. Surface dilatational rheology of proteins adsorbed at air/water and oil/water interfaces / J. Benjamins, E.H. Lucassen-Reynders // *Proteins Liq. Interf.* — 2008. — Vol. 7. — P. 241-284.
8. Brannan S.R. Synovial fluid analysis / S.R. Brannan, D.A. Jerrard // *J. Emerg. Med.* — 2008. — Vol. 30, № 3. — P. 331-339.
9. Brzozowska A.M. On the stability of the polymer brushes formed by adsorption of ionomer complexes on hydrophilic and hydrophobic surfaces / A.M. Brzozowska, E. Spruijt, A. de Keizer, M.A. Cohen Stuart // *J. Colloid Interface Sci.* — 2011. — Vol. 353, № 2. — P. 380-391.
10. Chang X. Screening citrullinated proteins in synovial tissues of rheumatoid arthritis using 2-dimensional western blotting / X. Chang, Y. Zhao, Y. Wang [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 15, № 12. — P. 167-169.
11. Chen da P. Activation of human fibroblast-like synoviocytes by uric acid crystals in rheumatoid arthritis / P. Chen da, C.K. Wong, L.S. Tamm [et al.] // *Cell. Mol. Immunol.* — 2011. — Vol. 8, № 6. — P. 469-478.
12. Chenevier-Gobeaux C. Hypoxia induces nitric oxide synthase in rheumatoid synoviocytes: consequences on NADPH oxidase regulation / C. Chenevier-Gobeaux, C. Simonneau, H. Lemarechal [et al.] // *Free Radic. Res.* — 2012. — Vol. 46, № 5. — P. 628-636.
13. Dash U. Evidence in favor of formation of hydrophobic complexes in aqueous solution / U. Dash, P.K. Misra // *J. Colloid Interface Sci.* — 2011. — Vol. 357, № 2. — P. 407-418.
14. Denoble A.E. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation / A.E. Denoble, K.M. Huffman, T.V. Stabler [et al.] // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* — 2011. — Vol. 108, № 5. — P. 2088-2093.
15. Giovanni T.P. Correlation of intra-articular ankle pathology with cytokine biomarkers and matrix degradation products / T.P. Giovanni, S.R. Golish, A. Palanca [et al.] // *Foot Ankle Int.* — 2012. — Vol. 33, № 8. — P. 627-631.
16. Kao P. Volumetric interpretation of protein adsorption: Interfacial packing of protein adsorbed to hydrophobic surfaces from surface-saturating solution concentrations / P. Kao, P. Parhi, A. Krishnan, H. Noh // *Biomaterials.* — 2011. — Vol. 32, № 4. — P. 969-978.
17. Kazakov V.N. Dilational rheology of serum albumin and blood serum solutions as studied by oscillating drop tensiometry / V.N. Kazakov, V.B. Fainerman, P.G. Kondratenko, O.V. Syniachenko // *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* — 2008. — Vol. 62, № 1. — P. 77-82.
18. Kokebie R. The role of synovial fluid markers of catabolism and anabolism in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and asymptomatic organ donors / R. Kokebie, R. Aggarwal, S. Lidder [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2011. — Vol. 13, № 2. — R. 50.
19. Kong M.K. Evaluation of a pretreatment method for two-dimensional gel electrophoresis of synovial fluid using cartilage oligomeric matrix protein as a marker / M.K. Kong, B.H. Min, P.C. Lee // *J. Microbiol. Biotechnol.* — 2012. — Vol. 22, № 5. — P. 654-658.
20. Pastorini E. Development and validation of a HPLC-ES-MS/MS method for the determination of glucosamine in human synovial fluid / E. Pastorini, R. Rotini, M. Guardigli [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 2009. — Vol. 50, № 5. — P. 1009-1014.
21. Rajmakers R. Elevated levels of fibrinogen-derived endogenous citrullinated peptides in synovial fluid of rheumatoid arthritis patients / R. Rajmakers, J.J. Van Beers, M. El-Azzouny [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2012. — Vol. 14, № 3. — R. 114.
22. Shelef M. A. Citrullination of fibronectin modulates synovial fibroblast behavior / M.A. Shelef, D.A. Bennin, D.F. Mosher, A. Huttenlocher // *Arthritis Res. Ther.* — 2012. — Vol. 14, № 6. — R. 240.

Получено □

Лукашенко Л.В.
Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького

СУРФАКТАНТНИЙ СТАН СИНОВІАЛЬНОЇ РІДИНИ У ХВОРИХ НА ГОНАРТРОЗ

Резюме. У пацієнтів, які страждають від остеоартрозу із вторинним запаленням колінних суглобів, інтегральний сурфактантний стан синовії залежить від статі хворих, поширеності артикулярного синдрому та наявності вузликів Гебердена й Бушара. При цьому на вміст загального білка в суглобовому лікворі впливає рентгенологічна стадія хвороби, на рівень С-реактивного білка — параметри індексу Лансбурі, глюкози — кісти Бейкера, нітритів — тендовагініти, сечової кислоти — інтраартикулярні хондромні тіла. Причому існують зв'язки показників поверхнево-активних речовин із фізико-хімічними поверхневими адсорбційно-реологічними значеннями в'язкості, пружності, в'язкоеластичності, натягу й релаксації, а прогностичне значення в перебігу гонартрозу може мати сумарна концентрація протеїнів.

Ключові слова: гонартроз, запалення, синовія, сурфактанти.

Lukashenko L. V.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

SURFACTANT CONDITION OF SYNOVIAL FLUID IN PATIENTS WITH GONARTHROSIS

Summary. In patients with osteoarthritis and second synovitis of knee joints the integral surfactant condition of the synovial fluid depends on patients' sex, prevalence of articular syndrome and presence of Heberden's and Bouchard's nodes. At that, the content of whole protein in intraarticular liquor is influenced by roentgenologic stage of the disease, the level of C-reactive protein — by Lansbury index, glucose — by Baker's cysts, nitrites — by tendovaginitis, uric acids — by intraarticular cartilage flaps. Moreover, there are relation between indices of surface-active substances and physicochemical adsorption-rheological surface indices of viscosity, elasticity, viscoelasticity, tension and relaxation, and total concentration of proteins may have prognostic value in the clinical course of gonarthrosis.

Key words: gonarthrosis, inflammation, synovial fluid, surfactants.