

УДК 616.379-008.64:616.72-018.3-007.17/18-007-248



ГОЛОВКИНА Е.С., ЛУКАШЕНКО Л.В., СИНЯЧЕНКО О.В.
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Резюме. Интегральные реологические свойства сыворотки крови больных остеоартрозом зависят от наличия всех составляющих метаболического синдрома (в первую очередь от параметров инсулинемии, тяжести инсулинорезистентности, индекса массы тела, урикемии, липидемии, типа гиперлипидемии, характера артериальной гипертензии и периферического сосудистого сопротивления), а в патогенезе таких признаков, как остеофитоз, остеокистоз, остеоузурация, остеопороз, субхондральный склероз, поражение менисков, развитие кист Бейкера и энтезопатий, участвуют показатели адсорбционно-гликемического интегрального коэффициента, гликемического коэффициента межфазной активности, модуля вязкоэластичности, статического поверхностного натяжения и фазового угла тензиограмм.

Ключевые слова: остеоартроз, метаболический синдром, кровь, реология.

Введение

Остеоартроз (ОА) считается одной из главных медико-социальных проблем наступившего столетия [6, 7, 14] и является самым частым воспалительно-дегенеративным заболеванием суставов [10, 11, 13]. Актуальность проблем ОА обусловлена не только его широкой распространенностью, но и высоким риском развития ограничений функции опорно-двигательного аппарата, которые приводят к нарушению трудоспособности и снижению качества жизни пациентов.

ОА часто патогенетически связан с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, ожирением, гиперлипидемией, артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), т.е. составляющими метаболического синдрома (МС). ОА с МС наносит огромный медико-социальный ущерб даже экономически развитым странам [5, 15], причем наличие МС ускоряет темпы прогрессирования суставной патологии [2]. Изучение клинко-патогенетических взаимоотношений ОА и МС стало очень актуальной медицинской проблемой [4, 12, 16].

Разработка методов анализа формы осесимметричных и осциллирующих капель позволила впервые оценить вязкоэластичные и релаксационные характеристики сыворотки крови у пациентов, страдающих различными

воспалительными болезнями опорно-двигательного аппарата (ревматоидный, реактивный хламидийный, ювенильный идиопатический, псориатический, подагрический артриты и пр.), отдельно определить вискозные и упругие поверхностные параметры крови, что коррелирует с релаксационными свойствами синовиальной жидкости [1, 3]. Вместе с тем клиническая и прогностическая значимость межфазной тензиореометрии сыворотки при ОА с МС остается неизученной, что и стало целью данного исследования.

Материал и методы

Под наблюдением находились 113 больных ОА в возрасте от 43 до 72 лет (в среднем $56,30 \pm 0,60$ года). Среди этих пациентов было 28,3 % мужчин и 71,7 % женщин. Длительность клинической манифестации ОА составила $7,10 \pm 0,26$ года. Полиартроз обнаружен в 84,1 % случаев. Индекс тяжести ОА (ИТОА) составил $104,40 \pm 9,59$ о.е., индекс прогрессирования ОА (ИПОА) — $2,10 \pm 0,16$ о.е. Клинико-сонографически синовит констатирован в

© Головкина Е.С., Лукашенко Л.В., Синяченко О.В., 2013

© «Боль. Суставы. Позвоночник», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

46,0 % наблюдений, I стадия патологического процесса отмечена в 24,8 %, II — в 31,9 %, III — в 43,4 %. Необходимо подчеркнуть, что узелковая форма болезни констатирована у 56,8 % женщин, тогда как в группе мужчин она отсутствовала. МС установлен у 60,2 % больных ОА (среди мужчин МС диагностирован в 84,4 % случаев, среди женщин — в 65,4 %). В 66,4 % наблюдений выявлена диастолическая АГ, в 64,6 % — СД, в 59,3 % — систолическая АГ, в 31,5 % — ИБС.

Проводили рентгенологическое (Multix Compact, Siemens, Германия) и ультразвуковое (Envisor, Philips, Нидерланды) исследование периферических суставов и позвоночника, а также двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию проксимального отдела бедренной кости (QDR-4500 Delphi, Hologic, США). ИПОА подсчитывали по формуле: $ИПОА = (S^2 + \Sigma) : t$, где S — стадия заболевания, Σ — сумма рентгеносонографических признаков, t — длительность манифестации болезни. ИТОА определяли по формуле: $ИТОА = (a + b) + 2 \times (c + d + e + f + g + h + i + j) + 3 \times (k + l + m + n) : N$, где a — остеофитоз, b — остеохондроз позвоночника, c — субхондральный склероз, d — остеокистоз, e — лигаментоз, f — эпифизарный остеопороз, g — суставные кальциаты, h — изменения рогов менисков, i — тела Пеллагри — Штайди, j — тела Гоффа, k — остеоузуры, l — кисты Бейкера, m — хондромные тела, n — спондилоартроз, N — число признаков. Кроме того, выполняли электрокардиографию (аппараты «МИДАК-ЕК1Т», Украина, и Fukuda Denshi Cardimax-FX326, Япония) и эхокардиографию (Acuson Aspen, Siemens, Германия).

Используя биохимические анализаторы BS-200 (Китай) и Olympus-AU-640 (Япония), в сыворотке крови изучали показатели глюкозы, мочевой кислоты, холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности. Определение концентрации инсулина в крови проводили иммуноферментным методом (ридер PR2100 Sanofi diagnostic Pasteur, Франция, наборы ProCon, Россия), показатель гликозилированного гемоглобина (HbA1c) исследовали методом высокой жидкостной хроматографии на анализаторе BIO-RAD-D10 (США). Параметр инсулинорезистентности НОМА (Homeostatic Model Assessment) высчитывали по формуле: $НОМА = (Ins \times Gluc) : 22,5$, где Ins — концентрация инсулина в крови, $Gluc$ — содержание в крови глюкозы. Атерогенный коэффициент (АК) определяли по формуле: $АК = (H - Hh) : Hh$, где H — общий холестерин, Hh — холестерин липопротеидов высокой плотности. Индекс массы тела (ИМТ) Кетле подсчитывали по формуле: $ИМТ = W : G^2$, где W — масса тела, G — рост.

Межфазную тензиореометрию для изучения реологических свойств сыворотки крови (РСК) проводили с использованием компьютерных аппаратов ADSA-Toronto (Германия — Канада) и PAT2-Sinterface (Германия). Изучали статическое (равновесное) поверхностное натяжение (σ) при времени существования поверхности, стремящемся к бесконечности ($t \rightarrow \infty$), межфазную активность при $t = 0,01$ с ($\sigma_{0,01}$), $t = 1$ с (σ_1) и $t = 100$ с (σ_{100}), соотношение σ к $\sigma_{0,01}$ (ψ), отражающее низкомолекулярный состав в крови сурфактантов, разницу между σ_{100} и $\sigma(\delta)$, показывающую уровень высокомолекулярных по-

верхностно-активных веществ, модуль вязкоэластичности (ϵ), время релаксации (τ), угол наклона (λ) и фазовый угол тензиореограмм (ϕ). Подсчитывали также адсорбционно-гликемический интегральный коэффициент (ν) и гликемический коэффициент межфазной активности (ω) по формулам: $\nu = (\sigma : \epsilon) : (\phi : \lambda) \times Gluc$ и $\omega = (\sigma + \sigma_{0,01} + \sigma_1 + \sigma_{100}) \times Ins : (Gluc + HbA1c)$.

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

Результаты

По данным многофакторного дисперсионного анализа, на интегральное состояние РСК при ОА оказывают влияние пол больных, распространенность суставного синдрома, синовит, стадия патологического процесса, ИТОА, ИПОА, наличие остеохондроза позвоночника и спондилоартроза. На интегральные РСК у таких больных оказывают достоверное воздействие тяжесть поражения пястно-фаланговых, лучезапястных, плечевых, плюснефаланговых, голеностопных, коленных и тазобедренных суставов, проксимальных межфаланговых сочленений стоп, шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника.

У больных ОА показатели ν составляют $5,40 \pm 1,10$ о.е., ω — $451,40 \pm 22,06$ о.е., σ — $45,70 \pm 0,46$ мН/м, ψ — $63,90 \pm 0,57$ %, δ — $11,20 \pm 0,46$ мН/м, ϵ — $21,90 \pm 0,69$ мН/м, τ — $96,90 \pm 3,26$ с, λ — $19,90 \pm 0,66$ мН/м⁻¹с^{1/2}, ϕ — $130,0 \pm 6,91$ мН/м⁻¹с^{1/2}. По данным ANOVA, имеет место влияние пола больных на параметры λ , ϕ и τ . Гендерные особенности РСК при ОА характерны для показателей λ , которые у мужчин на 23 % больше. Как свидетельствует однофакторный дисперсионный анализ, возраст больных влияет на параметры ϕ , ϵ и τ . С возрастом пациентов обратно коррелируют значения ω . Кроме того, согласно удлинению сроков существования болезни возрастают показатели ψ , а с увеличением распространенности суставного синдрома — значения δ . Необходимо подчеркнуть, что с распространенностью суставного синдрома тесно связаны уровни δ , ϵ , τ , λ и ϕ . Параметры ω прямо коррелируют с показателями ИТОА и ИПОА, а с ИТОА и ИПОА значения ϕ имеют обратные корреляционные связи. Кроме того, ИТОА характеризуется позитивными соотношениями с релаксационными свойствами сыворотки крови, а ИПОА — негативными связями с вязкоэластичными. С учетом проведенной статистической обработки данных исследования установлено, что прогноз негативными критериями при ОА являются показатели $\omega > 690$ о.е. ($> M + SD$ больных) и $\phi < 56$ мН/м⁻¹с^{1/2} ($< M - SD$ больных).

По данным анализа Уилкоксона — Рао, наличие и тяжесть МС влияют на интегральные РСК у больных ОА. Все изученные составляющие МС достоверно воздействуют на состояние РСК. Так, сказанное относится к гиперинсу-

линемии, гипергликемии, гиперлипидемии, гиперурикемии, СД, ожирению, АГ, миокардиосклерозу, аортосклерозу, вальвулосклерозу. Подчеркнем, что интегральные показатели РСК зависят от нарушений возбудимости миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка, а не от изменений электрической проводимости сердца. На изученное физико-химическое состояние сыворотки крови у больных ОА достоверно влияют показатели инсулина и мочевой кислоты в крови, параметры среднего артериального давления и типа нарушений липидного обмена.

Наличие МС при ОА достоверно определяет уровни ν , ω , σ , δ , ϵ , τ , λ и ϕ , что демонстрирует ANOVA. Необходимо отметить, что число составляющих МС прямо коррелирует с показателями ω и обратно соотносится с ϵ и ϕ . Мы установили, что значения $\epsilon < 15$ мН/м ($< M - SD$ больных) отражают при ОА тяжесть МС.

Все компоненты МС при ОА оказывают достоверное влияние на отдельные параметры РСК. По данным однофакторного дисперсионного анализа, от наличия гиперинсулинемии зависят показатели τ , λ и ϕ , гипергликемии — σ и δ , гиперлипидемии — δ , τ , λ и ϕ , гиперурикемии — σ , от наличия ожирения — σ , δ , λ и ϕ , СД — ψ , λ и ϕ , АГ — ψ , δ , τ и ϕ .

Обсуждение результатов

Ранее установлено [9], что если низкомолекулярные сурфактанты характеризуются диффузией и адсорбирующим барьером, то высокомолекулярным присуща и стадия перестройки соединений в поверхностном слое, замедляющая адсорбцию. Мочевая кислота и углеводы существенно изменяют σ биологических жидкостей [8]. Указанные компоненты сыворотки крови могут влиять на свойства самого раствора (в том числе и сурфактантные), но главным образом на структуру белка, связывая или ионизируя аминокислотные группы, взаимодействуя с полипептидной цепью, нарушая конформацию молекулы в объеме и поверхностном слое. От уровня в крови липидов (фосфатидилхолина, дипальмитоила, холестерина, триглицеридов, липопротеидов разной плотности) зависит поверхностное давление сыворотки, которое колеблется от 5 до 25 мН/м [1].

Как известно, основным поверхностно-активным компонентом сыворотки крови является альбумин. Межфазной тензиометрии растворов альбумина и других протеинов посвящено немало работ. Детально изучено поведение в растворах адсорбции β -лактоглобулина, испытаны растворы β -казеина и лизоцима. Постоянно накапливаются данные по оценке влияния различных сурфактантов на межфазную активность модельных растворов с учетом их гидрофобных свойств, интенсивно изучаются процессы кинетики адсорбции-десорбции растворов протеиновых сурфактантов, начаты исследования по изучению теории кинетики процессов адсорбции с перспективой прикладной значимости для медицинской практики, а также вязкоэластических реологических свойств модельных растворов под действием различных сурфактантов, имеющих непосредственное отношение к ОА и МС [1, 3].

При очень малых концентрациях ионных сурфактантов (в 100 раз меньше, чем протеина) наблюдается увеличение σ смеси, тогда как относительно большие добавки тех же поверхностно-активных веществ, как прави-

ло, снижают показатели межфазной тензиометрии. Такие же сложные процессы определяют σ смесей протеинов. Не всегда при внесении в белковый раствор еще одного протеина межфазная активность понижается. К примеру, если поместить в раствор сывороточного альбумина α -лактальбумин и β -лактоглобулин, σ увеличивается, поскольку адсорбционная активность добавляемых протеинов ниже, чем альбумина [9]. Гипотетически внесение в среду не только α -лактальбумина и β -лактоглобулина, но и многих других белков (даже при условии значительного увеличения суммарной концентрации протеинов) может привести к росту σ данного раствора. Нужно отметить, что в опытах *in vitro* и *in vivo* показано влияние и других органических веществ на параметры равновесного (статического) σ сыворотки. Это относится к уровням фибриногена, фибронектина, С-реактивного протеина, иммуноглобулинов.

В процессе дополнительной статистической обработки полученных нами данных было установлено, что параметры τ и λ не коррелируют с отдельными составляющими МС у больных ОА. В свою очередь, уровень инсулина в сыворотке крови имеет достоверные корреляционные связи со значениями ϵ и ϕ , НОМА — с ω , σ , ϵ и ϕ , урикемии — только с ϕ , показатели степени атерогенности — с ω , массы тела — с ω и ϵ , среднего артериального давления — с ψ , периферического сосудистого сопротивления — с ν , ψ и ϵ .

На распространенность суставного синдрома влияют параметры σ , ϵ и τ , ИТОА — ν , на ИПОА — ω , σ и ϵ . Остеофитоз тесно связан с воздействием ω и τ , остеокистоз — с ψ , ϵ и τ , субхондральный склероз — с ν , ω , ϵ и ϕ , остеоузуры — только с ϵ , поражение менисков — только с ω , кисты Бейкера — с ω и ϵ , энтезопатии — с ν , ω и σ , остеопороз — с ν , ω и ϵ . Корреляционный анализ показывает обратную связь ИПОА с ω . С учетом и дисперсионного анализа можно сделать следующее заключение, имеющее определенную практическую значимость: показатели $\omega < 220$ о.е. ($< M - SD$ больных) являются прогностически неблагоприятными в отношении темпов прогрессирования ОА.

Выводы

1. При ОА наблюдаются нарушения интегральных РСК (ν , ω , σ , ψ , δ , ϵ , τ , λ , ϕ), что связано с полом больных, наличием синовита, узелковой формой болезни, распространенностью, стадией, тяжестью течения и темпами прогрессирования артикулярного процесса, с поражением отдельных суставов, характером рентгеносонографических признаков.

2. Интегральные РСК зависят от наличия у больных всех составляющих МС (в первую очередь от параметров инсулинемии, тяжести инсулинорезистентности, ИМТ, урикемии, липидемии, типа гиперлипидемии, характера АГ и сосудистого сопротивления).

3. В патогенезе таких признаков, как остеофитоз, остеокистоз, остеоузурация, остеопороз, субхондральный склероз, поражение менисков, развитие кист Бейкера и энтезопатий, участвуют показатели ν , ω , ϵ , σ и ϕ .

4. Исследование РСК при ОА, МС и ОА + МС будет полезным для прогнозирования течения патологического процесса, разработки наиболее оптимальных методов

індивідуальної патогенетическої терапії і контролю за ефективністю проводимих лічєбних заходів, а найбільш інформативними критеріями являються ω , ϵ і ϕ .

Список литературы

1. Думанский Ю.В. Физико-химические адсорбционно-реологические исследования в медицине / Ю.В. Думанский. — Донецк: Донеччина, 2011. — 385 с.
2. Зайцева Е.М. Факторы быстрого прогрессирования остеоартроза коленных суставов / Е.М. Зайцева, Л.И. Алексеева // Тер. арх. — 2012. — Т. 84, № 12. — С. 85-89.
3. Синяченко О.В. Адсорбционно-реологические свойства биологических жидкостей в ревматологии / О.В. Синяченко. — Донецк: Донеччина, 2011. — 286 с.
4. Сухоребська М.Я. Остеоартроз і метаболічний синдром: сучасний погляд на проблему / М.Я. Сухоребська, Р.І. Яцишин, Ю.В. Дельва [та ін.] // Укр. ревматол. журн. — 2013. — Т. 51, № 1. — С. 43-52.
5. Bhatia D. Current interventions in the management of knee osteoarthritis / D. Bhatia, T. Bejarano, M. Novo // J. Pharm. Bioallied. Sci. — 2013. — Vol. 5, № 1. — P. 30-83.
6. Cooper C. How to define responders in osteoarthritis / C. Cooper, J.D. Adachi, T. Bardin [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. — 2013. — Vol. 29, № 6. — P. 719-729.
7. Gignac M. A. Social role participation and the life course in healthy adults and individuals with osteoarthritis: are we overlooking the impact on the middle-aged? / M.A. Gignac, C.L. Backman, A.M. Davis [et al.] // Soc. Sci. Med. — 2013. — Vol. 81. — P. 87-93.

8. Kazakov V.N. Dynamic surface tensiometry in medicine / V.N. Kazakov, O.V. Synyachenko, V.B. Fainerman, R. Miller. — Amsterdam: Elsevier, 2000. — 373 p.

9. Kazakov V.N. Interfacial rheology of biological liquids: Application in medical diagnostics and treatment monitoring / V.N. Kazakov, O.V. Synyachenko, V.B. Fainerman // Interfacial Rheology / Ed. by R. Miller, L. Liggieri. — Leiden: Brill Publ., 2009. — P. 519-566.

10. Litwic A. Epidemiology and burden of osteoarthritis / A. Litwic, M.H. Edwards, E.M. Dennison, C. Cooper // Br. Med. Bull. — 2013. — Vol. 105. — P. 185-199.

11. Marhadour T. Osteoarthritis epidemiology and risk factors / T. Marhadour, D. Guellec, A. Saraux [et al.] // Soins. — 2012. — Vol. 768. — P. 28-29.

12. Nelson F.R. Osteoarthritis and metabolic syndrome // J. Am. Acad. Orthop. Surg. — 2012. — Vol. 20, № 4. — P. 259-260.

13. Neogi T. Epidemiology of osteoarthritis / T. Neogi, Y. Zhang // Rheum. Dis. Clin. North Am. — 2013. — Vol. 39, № 1. — P. 1-19.

14. Racine J. Pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis / J. Racine, R.N. Aaron // R.I. Med. J. — 2013. — Vol. 96, № 3. — P. 19-22.

15. Wenham C.Y. New horizons in osteoarthritis / C.Y. Wenham, P.G. Conaghan // Age Ageing. — 2013. — Vol. 42, № 3. — P. 272-278.

16. Yoshimura N. Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: the ROAD study / N. Yoshimura, S. Muraki, H. Oka [et al.] // J. Rheumatol. — 2011. — Vol. 38, № 5. — P. 921-930.

Получено 10.07.13 ■

Головкина К.С., Лукашенко Л.В., Синяченко О.В.
Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького

Реологические свойства сыворотки крови при метаболическом синдроме у больных с остеоартрозом

Резюме. Интегральные реологические свойства сыворотки крови больных с остеоартрозом зависят от наличия всех компонентов метаболического синдрома (в первую очередь от параметров инсулинемии, тяжести инсулинорезистентности, индекса массы тела, урикемии, липидемии, типа гиперлипидемии, характера артериальной гипертензии и периферического сосудистого сопротивления), а в патогенезе таких признаков, как остеофитоз, остеокистоз, остеоузурация, остеопороз, субхондральный склероз, поражение менисков, развитие кист Бейкера и энтезопатий, берут участие показатели адсорбционно-глицемического интегрального коэффициента, глицемического коэффициента межфазной активности, модуля вязкоэластичности, статического поверхностного натяжения и фазового угла тензиограммы.

Ключевые слова: остеоартроз, метаболический синдром, кровь, реология.

Golovkina Ye.S., Lukashenko L.V., Synyachenko O.V.
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Ukraine

Rheological Properties of Blood Serum in Metabolic Syndrome in Patients with Osteoarthritis

Summary. Integral rheological properties of the blood serum in patients with osteoarthritis depend on the presence of all components of the metabolic syndrome (primarily on the parameters of insulinemia, the severity of insulin resistance, body mass index, uricemia, lipidemia, type of hyperlipidemia, the nature of hypertension and peripheral vascular resistance), and in the pathogenesis of such signs as osteophytosis, osteocystosis, osseous erosion, osteoporosis, subchondral sclerosis, damage of the meniscus, the development of Baker's cysts and enthesiopathies, the indicators of adsorption-glycemic integral coefficient, glycemic coefficient of interfacial activity, viscoelastic modulus, static surface tension and phase angle tensiogram.

Key words: osteoarthritis, metabolic syndrome, blood, rheology.