

УДК 616.72-002.77-008.8



ЛУКАШЕНКО Л.В.
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

СУРФАКТАНТНОЕ СОСТОЯНИЕ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ ГОНИТОМ

Резюме. По сравнению с больными остеоартрозом со вторичным синовитом коленных суставов (контрольная группа) при ревматоидном гоните наблюдается уменьшение содержания в синовиальной жидкости общего белка, нитритов, мочевой и молочной кислоты на фоне повышения уровней глюкозы и С-реактивного протеина, причем на интегральное сурфактантное состояние синовию влияют степень активности и рентгенологическая стадия заболевания, наличие дигитального артериита и поражения эндокарда. Кроме того содержание общего белка и β_2 -микроглобулина зависит соответственно от индексов тяжести течения и прогрессирования заболевания, а с поверхностно-активными веществами тесно связаны динамическое межфазное натяжение, вязкие, упругие и вязкоэластичные адсорбционно-реологические свойства суставного ликвора.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, коленные суставы, синовия, сурфактанты.

Введение

Исследование синовиальной жидкости (СЖ) относится к наиболее информативным и доступным методам диагностики ревматоидного артрита (РА) [1, 3, 5]. В состав суставного ликвора входят протеины, небелковые азотистые продукты и углеводы [6, 9, 15], способные изменять физико-химическое состояние СЖ на границе «воздух/синовия», а как следствие — и лубрикантные характеристики данной биологической жидкости.

Целью и задачами данной работы стали изучение биохимического сурфактантного состава СЖ при ревматоидном гоните (РГ), выяснение факторов, определяющих эти показатели, исследование их влияния на физико-химические адсорбционно-реологические свойства синовию, оценка патогенетической значимости.

Материал и методы

Изучение СЖ, которую получали из коленных суставов в случаях РГ, выполнено у 35 больных в возрасте от 29 лет до 61 года (в среднем $46,70 \pm 8,99 \pm 1,52$ года). Контрольную группу составили 27 пациентов, страдающих гонартрозом с синовитом, в возрасте 40–63 лет (в среднем $50,50 \pm 5,40 \pm 1,04$ года). Среди больных основной группы с РА было 20 % мужчин и 80 % женщин в возрасте соответственно $50,10 \pm 7,15 \pm 2,70$ и $45,90 \pm 9,31 \pm 1,76$ года. Длительность заболевания составила от 3 до 28 лет ($12,20 \pm 6,11 \pm 1,03$ года). П

пень активности РА констатирована в 49 % наблюдений, III — в 51 %, I рентгенологическая стадия патологического процесса установлена в 6 % случаев, II — в 43 %, III — в 34 %, IV — в 17 %. Серопозитивный вариант болезни на момент обследования имел место у 77 % от числа больных, экстраартикулярные (системные) признаки обнаружены у 43 %. Индекс Лансбури составил $218,90 \pm 71,98 \pm 12,17$ балла, индекс тяжести артрита (ИТА) — $180,00 \pm 125,18 \pm 21,16$ о.е., индекс прогрессирования артрита (ИПА) — $1,90 \pm 1,39 \pm 0,24$ о.е. Тендовагиниты диагностированы в 66 % наблюдений, энтезопатии — в 49 %, дигитальный артериит, лимфаденопатия и синдром Шегрена — в 6 % каждое, миозит или миалгии, изменения эндокарда и клапанов сердца — в 20 % каждое, поражение миокарда (миокардит, миокардиодистрофия) — в 29 %, легких (интерстициальный пневмофиброз, ревматоидные узлы) — в 17 %, печени — в 11 %, почек (гломерулонефрит, амилоидоз) и серозных оболочек (плеврит, перикардит) — в 9 % каждое, периферической нервной системы — в 26 %.

Пациентам выполняли рентгенологическое (аппарат Multix-Compact-Siemens, Германия), ультразвуковое (аппарат Envisor-Philips, Нидерланды) и магнитно-

© Лукашенко Л.В., 2013

© «Боль. Суставы. Позвоночник», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

резонансное (томограф Signa Excite HD, Германия) исследования коленных суставов. 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), β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ), 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 с (σ_1), 1 с (σ_2) и 100 с (σ_3), оценивали равновесное (статическое) σ при $t \rightarrow \infty$ (σ_4), подсчитывали угол наклона (λ) и фазовый угол тензиореограмм (ϕ), а также интегральный адсорбционный коэффициент (ω) [2]. 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 StatSoft Statistica, США). Оценивали средние значения (M), стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюдента (t), Уилкоксона — Рао (WR) и достоверность статистических показателей (p).

Результаты

Уровень общего белка в СЖ больных РГ составляет $30,90 \pm 7,13 \pm 1,21$ г/л, СРБ — $11,50 \pm 3,76 \pm 0,64$ мг/л,

β_2 -МГ — $3,80 \pm 0,84 \pm 0,14$ мг/л, глюкозы — $3,90 \pm 0,81 \pm 0,14$ ммоль/л, нитритов — $4,70 \pm 0,67 \pm 0,11$ мкмоль/л, мочевой кислоты — $26,50 \pm 4,11 \pm 0,69$ мкмоль/л, молочной кислоты — $4,10 \pm 0,66 \pm 0,11$ ммоль/л. По сравнению с пациентами контрольной группы при РГ показатели общего белка были достоверно меньшими на 44 %, нитритов — на 38 %, мочевой кислоты — на 36 %, молочной кислоты — на 11 %, а глюкозы — большими на 65 % и СРБ — большими в 3,6 раза. По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона — Рао, диагноз гонита (РА, ОА) достоверно влияет на интегральное состояние сурфактантов в СЖ. Результаты анализа ANOVA свидетельствуют о существовании зависимости концентраций общего белка, глюкозы, нитритов и мочевой кислоты от наличия гонита.

Необходимо отметить, что по результатам ANOVA/MANOVA на интегральное сурфактантное состояние синови при РГ оказывают влияние степени активности и стадия патологического процесса, наличие дигитального артериита и висцеритов. Как свидетельствует однофакторный дисперсионный анализ, на содержание общего белка в СЖ влияет рентгенологическая стадия РА и ИТА, на уровень СРБ — наличие синдрома Шегрена, β_2 -МГ — длительность заболевания, степень его активности, экстраартикулярные системные проявления и ИПА, глюкозы — серопозитивность РА, наличие дигитального артериита, асептических некрозов костей и кист Бейкера, нитритов — серозиты, мочевой кислоты — ИПА и тела Пеллагри — Штайди, молочной кислоты — ИТА.

Показатель уровня общего белка в СЖ обратно коррелирует с ИТА, содержание СРБ — прямо со степенью активности патологического процесса, уровень мочевой кислоты — со стадией болезни. Уровень ИПА имеет положительные корреляции с концентрациями в суставном ликворе СРБ, молочной кислоты и β_2 -МГ. В процессе статистической обработки полученных данных нами установлено, что тяжесть РГ отражает показатель в СЖ молочной кислоты > 5 ммоль/л

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

Адсорбционно-реологические показатели СЖ	Сурфактанты в СЖ						
	1	2	3	4	5	6	7
η	0,239	0,466	0,481	0,72	0,619	0,128	0,015
μ	0,645	0,467	0,689	0,921	0,851	0,943	0,851
ρ	0,949	0,361	0,568	0,266	0,358	0,145	0,267
ϵ	0,229	0,331	0,862	0,252	0,77	0,846	0,352
σ_1	0,109	0,104	0,33	0,455	0,684	0,565	0,788
σ_2	0,349	0,034	0,473	0,814	0,698	0,287	0,984
σ_3	0,236	0,068	0,591	0,535	0,676	0,575	0,007
σ_4	0,126	0,106	0,378	0,493	0,368	0,017	0,258
λ	0,106	0,653	0,991	0,156	0,674	0,084	0,368
ϕ	0,691	0,761	0,642	0,227	0,975	0,035	0,613
ω	0,395	0,849	0,011	0,858	0,142	0,519	0,198
τ	0,792	0,599	0,442	0,087	0,995	0,879	0,743

Примечания (здесь и в табл. 2): 1 — общий белок, 2 — СРБ, 3 — β_2 -МГ, 4 — глюкоза, 5 — нитриты, 6 — мочевая кислота, 7 — молочная кислота.

(> M + 2SD больных), а прогноз-негативными критериями являются параметры β_2 -МГ > 5 мг/л.

На отдельные физико-химические показатели не оказывают влияния концентрации в суставном ликворе общего белка, глюкозы и нитритов, что демонстрирует ANOVA и что представлено в табл. 1. Установлена связь параметров β_2 с содержанием СРБ, ω — с β_2 -МГ, σ_4 и ϕ — с уровнем мочевой кислоты, η и σ_3 — молочной кислоты. Как видно из табл. 2, отсутствуют какие бы то ни было корреляционные связи показателей адсорбционно-реологических свойств синовиальной жидкости с содержанием в ней СРБ, нитритов, мочевой и молочной кислоты. Ни от каких изученных сурфактантов в суставном ликворе не зависят показатели μ и ϕ . С концентрацией общего белка достоверно прямо соотносятся уровни η , ϵ и ω , а обратно — ρ и значения динамической межфазной активности. Параметры β_2 -МГ позитивно коррелируют с η , а глюкозы — с λ и τ , негативно с ϵ и ω .

Обсуждение результатов

Как и предполагалось, белковый сурфактантный состав СЖ оказывает существенное влияние на адсорбционно-реологическое состояние суставного ликвора. Ранее в отношении сыворотки крови было показано, что ее физико-химические свойства у здоровых людей определяются уровнями в данной биологической жидкости белков [8, 11, 13, 14] и небелковых азотистых продуктов [4]. Нормальная СЖ очень вязкая, и показатели на 20 % превышают значения крови, а при РА η снижается, что связано с деполимеризацией гиалуроновой кислоты и с образованием низкополимерных гиалуронатов вследствие нарушения процессов синтеза [10]. В первую очередь процессы деполимеризации вызываются действием лизосомных ферментов и перекисных радикалов [7]. Сурфактантные (поверхностно-активные) белки, небелковые азотистые продукты, липиды и углеводы способны уменьшать σ суставного ликвора, а адсорбируясь на границах раздела фаз — изменять межфазную активность, ускорять или

замедлять процессы переноса вещества и энергии через биологические мембраны [2].

Низкомолекулярные сурфактанты СЖ характеризуются диффузией и адсорбирующим барьером, тогда как высокомолекулярным присуща еще стадия перестройки соединений в поверхностном слое, замедляющая адсорбцию. Особенно сложные процессы имеют место в смесях поверхностно-активных веществ СЖ [12]. Уровень межфазной активности суставного ликвора несколько меньше, чем сыворотки крови, что в первую очередь касается значений в области коротких времен «жизни» поверхности. Как демонстрирует регрессионный анализ, показатели равновесной межфазной активности СЖ четко зависят от степени активности РА, обратно связаны с концентрациями в суставном ликворе высокомолекулярных β_2 -МГ и иммуноглобулина G, а прямо соотносятся с уровнем фибронектина [1, 2]. По данным многофакторного дисперсионного анализа, реологические свойства СЖ больных РА определяет ее липидный состав, а вязкоупругие и релаксационные — белки и небелковые азотистые продукты.

Выводы

1. По сравнению с больными гонартрозом со вторичным синовитом коленных суставов при РА наблюдается уменьшение содержания в СЖ общего белка, нитритов, мочевой и молочной кислот на фоне повышения концентраций глюкозы и СРБ.

2. На интегральное сурфактантное состояние суставного ликвора влияют степень активности и рентгенологическая стадия заболевания, наличие дигитального артериита и поражения эндокарда, к тому же содержание общего белка и β_2 -МГ зависит соответственно от индексов тяжести течения и прогрессирования заболевания.

3. С поверхностно-активными веществами тесно связаны динамическое межфазное натяжение, вязкие, упругие и вязкоэластичные адсорбционно-реологические свойства СЖ.

Таблица 2. Достоверность корреляционных связей (p r) отдельных сурфактантов в СЖ с ее адсорбционно-реологическими свойствами у больных РА

Адсорбционно-реологические показатели СЖ	Сурфактанты в СЖ						
	1	2	3	4	5	6	7
η	$\uparrow 0,014$	0,459	$\uparrow 0,032$	0,809	0,881	0,069	0,742
μ	0,345	0,557	0,37	0,893	0,755	0,75	0,274
ρ	$\downarrow 0,030$	0,443	0,313	0,13	0,451	0,64	0,165
ϵ	$\uparrow 0,037$	0,826	0,624	$\downarrow 0,029$	0,39	0,737	0,232
σ_1	$\downarrow 0,047$	0,748	0,453	0,724	0,481	0,64	0,87
σ_2	$\downarrow 0,027$	0,747	0,417	0,657	0,502	0,633	0,595
σ_3	$\downarrow 0,001$	0,63	0,613	0,375	0,161	0,888	0,217
σ_4	$\downarrow < 0,001$	0,929	0,482	0,164	0,346	0,203	0,243
λ	0,072	0,104	0,812	$\uparrow 0,024$	0,924	0,323	0,519
ϕ	0,548	0,791	0,398	0,679	0,077	0,22	0,579
ω	$\uparrow 0,010$	0,487	0,997	$\downarrow 0,023$	0,068	0,698	0,352
τ	0,974	0,615	0,589	$\uparrow 0,042$	0,18	0,43	0,117

Примечания: $\uparrow$ — достоверная прямая корреляционная связь, $\downarrow$ — достоверная обратная корреляционная связь.

4. Можно надеяться, что исследование параметров сурфактантного состояния СЖ найдет широкое применение для оценки степени активности РГ и прогнозирования темпов прогрессирования патологического процесса, а также для контроля за эффективностью лечебных мероприятий.

Список литературы

1. Синяченко О.В. Современные аспекты анализа синовиальной жидкости / О.В. Синяченко // Укр. ревматол. журн. — 2008. — Т. 32, № 2. — С. 30-39.
2. Синяченко О.В. (ред.) Адсорбционно-реологические свойства биологических жидкостей в ревматологии / О.В. Синяченко. — Донецк: Донеччина, 2011. — 286 с.
3. Синяченко О.В. Диагностика и лечение болезней суставов / О.В. Синяченко. — Донецк; Санкт-Петербург: Издатель А.Ю. Заславский; ЭЛБИ, 2012. — 560 с.
4. Bor-Kucukatay M., Keskin A., Akdam H., Kabukcuhanoglu S. Effect of thrombocytapheresis on blood rheology in healthy donors: Role of nitric oxide / Transfus. Apher. Sci. — 2008. — Vol. 39, № 2. — P. 101-108.
5. Brannan S.R., Jerrard D.A. Synovial fluid analysis // J. Emerg. Med. — 2008. — Vol. 30, № 3. — P. 331-339.
6. Chenevier-Gobeaux C. Hypoxia induces nitric oxide synthase in rheumatoid synoviocytes: consequences on NADPH oxidase regulation / C. Chenevier-Gobeaux, C. Simonneau, H. Lemarchal [et al.] // Free Radic. Res. — 2012. — Vol. 46, № 5. — P. 628-636.
7. Fukui N. Cell biology of osteoarthritis: the chondrocyte's response to injury / N. Fukui, C.R. Purple, L.J. Sandell // Curr. Rheumatol. Rep. — 2010. — Vol. 3, № 6. — P. 496-505.

8. Giambanco N. Fibronectin conformation switch induced by coadsorption with human serum albumin / N. Giambanco, M. Yaseen, G. Zhavnerko, J.R. Lu // Langmuir. — 2011. — Vol. 27, № 1. — P. 312-319.

9. Jablonka A. Differential diagnosis of inflammatory arthritis of the hip joint / A. Jablonka, R.E. Schmidt, D. Meyer-Olson // Unfallchirurg. — 2012. — Vol. 115, № 11. — P. 959-966.

10. Jay G.D. The role of lubricin in the mechanical behavior of synovial fluid / G.D. Jay, J.R. Torres, M.L. Warman, M.C. Laderer, K.S. Breuer // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2011. — Vol. 104, № 5. — P. 6194-6199.

11. Katayama Y. Determinants of blood rheology in healthy adults and children using the microchannel array flow analyzer / Y. Katayama, H. Horigome, H. Takahashi, K. Tanaka // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2010. — Vol. 16, № 4. — P. 414-421.

12. 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.

13. Ramos S.B. The effects of short term recombinant human growth hormone (rhGH) on blood rheology in healthy young males / S.B. Ramos, J.F. Brun, B. Gray, S. Rogerson // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 2011. — Vol. 47, № 2. — P. 121-129.

14. Yin J.H. Chiral complexation and aggregation of bilirubin with serum albumin at a liquid/liquid interface / J.H. Yin, H. Watarai // Anal. Bioanal. Chem. — 2007. — Vol. 389, № 3. — P. 895-902.

15. Zamani B. Synovial fluid adenosine deaminase and high-sensitivity C-reactive protein activity in differentiating monoarthritis / B. Zamani, R. Jamali, H. Ehteram // Rheumatol. Int. — 2012. — Vol. 32, № 1. — P. 183-188.

Получено 15.02.13 ■

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

Сурфактантный стан синовиальной рідини у хворих на ревматоїдний гоніт

Резюме. Порівняно із хворими на остеоартроз із вторинним синовітом колінних суглобів (контрольна група) при ревматоїдному гоніті спостерігається зменшення вмісту в синовиальній рідині загального білка, нітритів, сечової й молочної кислоти на тлі підвищення рівнів глюкози та С-реактивного протеїну, причому на інтегральний сурфактантний стан синовії впливають ступінь активності та рентгенологічна стадія захворювання, наявність дигітального артеріїту й ураження ендокарда, до того ж вміст загального білка та β_2 -мікроглобуліну залежить відповідно від індексів тяжкості перебігу та прогресування захворювання, а з поверхнево-активними речовинами щільно пов'язані динамічний міжфазний натяг, в'язкість, пружність й в'язкоеластичні адсорбційно-реологічні властивості суглобового ліквору.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, колінні суглоби, синовія, сурфактанти.

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

Surfactant Status of Synovial Fluid in Patients with Rheumatoid Gonitis

Summary. The decrease of whole protein in synovial fluid, nitrites, uric and lactic acids against the background of the increase of glucose level and C-reactive protein is observed in patients with osteoarthritis of second synovitis of knee joints (control group), at that, the degree of activity and roentgenological stage of the disease, presence of digital arteritis and the impairment of endocardium influence the integral surfactant condition of the synovial fluid, and the content of whole protein and β_2 -microglobulin depend accordingly on the indices of its severity and disease progressing, but dynamic interfacial tension, viscous, elastic and viscoelastic adsorption-rheological properties of articular liquor are closely connected with active surface properties.

Key words: rheumatoid arthritis, knee joints, synovial fluid, surfactants.