

УДК 616 – 071/616 – 003.93/616.72 – 007.17

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОНАРТРОЗА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ

Матвеева Е.Л., Лунева С.Н.

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Курган, e-mail: office@ilizarov.ru

Целью данного исследования было определить связь показателей биохимических тестов синовиальной жидкости и клинических характеристик пациентов с гонартрозом. На основе изучения 46 образцов синовиальной жидкости пациентов с остеоартритом коленного сустава наблюдалось значительное увеличение количества общего белка и сиаловых кислот, перераспределение белковых фракций. На основании клинической характеристики и исследования биохимических показателей был выполнен факторный анализ. В результате факторного анализа выявлены клинические показатели, наиболее тесно связанные с биохимическими (пол, возраст, реактивные изменения в суставе).

Ключевые слова: гонартроз, синовиальная жидкость, белковые фракции, уоновые кислоты, синовит, факторный анализ

INVESTIGATION OF SOME BIOCHEMICAL AND CLINICAL DATA OF GONARTHROSIS AND THEIR RELATIONSHIP

Matveeva E.L., Luneva S.N.

Federal State Institution «Russian Scientific Center Restorative Traumatology and Orthopaedics «Academician G.A. Ilizarov» Ministry of Health of the Russian Federation, Kurgan, e-mail: office@ilizarov.ru

The aim of this study was to determine connection indicators of biochemical tests in the synovial fluid and clinical manifestations of patients with knee. Based on the study of 46 samples of synovial fluid from patients with osteoarthritis of the knee joint was observed significant increase in the number of total protein and sialic acids, redistribution of protein fractions. On the basis of the clinical characteristics of the study and biochemical parameters was performed factor analysis. As a result of factor analysis identified clinical variables most closely associated with biochemical (gender, age, reactive changes in the joint).

Keywords: gonarthrosis, synovial fluid, protein fractions, uronic acid, synovitis, a factor analysis

Изучение патогенеза и улучшение диагностики остеоартроза (ОА) в настоящее время является одной из актуальных проблем восстановительной ортопедии. Большинство людей старших возрастных групп предъявляют жалобы на суставные боли, а необходимое лечение, как правило, носит отсроченный характер, что связано с отсутствием срочности в течении заболевания. ОА характеризуется полиэтиологичностью. Среди значимых факторов риска развития ОА следует отметить возраст пациентов, пол, наследственную предрасположенность, аномалии развития костно-мышечной системы, дисгормональные нарушения, метаболический синдром и ряд других [1, 2, 3]. Развитию ОА, в том числе и в молодом возрасте, могут способствовать различные виды травм, сопровождающихся повреждением суставного хряща и капсулярно-связочного аппарата сустава.

В настоящее время существует необходимость использования современных молекулярных маркеров не только для диагностики и прогноза течения заболевания, но и углубленного изучения патогенеза ОА,

который нельзя признать окончательно выясненным. В ряде современных работ проведена оценка значимости биохимических маркеров в сыворотке крови и моче для оценки активности и прогрессирования ОА процесса. Показано, что такие клинические признаки как воспаление, боль, рентгенологические критерии значимо коррелируют с С-терминальными перекрестными телопептидами коллагена II типа, С-реактивным белком, с олигомерным матриксным протеином хряща [4, 5]. В настоящее время многие авторы рекомендуют проводить исследование синовиальной жидкости, как внутрисуставной среды, наиболее тесно связанной и отражающей структурные изменения в суставных тканях, и определяют клинические симптомы ОА. Целью проведенного нами исследования являлось выявление связи биохимических показателей синовиальной жидкости с клинической характеристикой остеоартрозного процесса.

Материалы и методы исследования

В синовиальной жидкости 46 больных ОА коленных суставов биуретовым методом определяли

количество белка, электрофоретическим разделением с использованием прибора для горизонтального электрофореза Paragon (фирмы «Vestman») – состав белковых фракций. Электрофорез проводили в 1% агарозном геле при 20 мА 40 мин. Концентрацию уроновых кислот (УК) определяли по Bitter & Muir; сиаловых кислот (СК) по Waggen. Количество сульфатной серы оценивали турбидиметрическим методом [6]. Клинико-рентгенологическая характеристика больных ОА приведена в табл. 1.

Таблица 1
Клинико-рентгенологическая характеристика больных ОА коленных суставов

Признаки	Абс.	%
<i>Пол</i>		
Ж	33	28,3
М	13	71,7
<i>Возраст < 31</i>	1	2,2
31–40	6	13,0
41–50	9	19,6
51–60	19	41,3
60–70	10	21,7
> 70	1	2,2
Моноартроз	44	95,7
Олигоартроз	2	4,3
<i>Компенсированная форма (тип А) – стадия I</i>	18	39,2
<i>Субкомпенсированная форма (тип В) – стадия II</i>	14	30,4
<i>Декомпенсированная форма (тип С) – стадия III</i>	14	30,4
Идиопатический ОА	16	34,8
Посттравматический ОА	23	50,0
Дисплазия, ОА		
+	7	15,2
–	39	84,8
<i>Киста Бейкера</i>		
+	22	47,8
–	24	52,2
<i>Синовит</i>		
+	19	41,3
–	27	58,7

Примечание. Артроцентез и оперативные вмешательства выполнены д.м.н. О.К. Чегуровым.

Из данных табл. 1 видно, что основной контингент больных составили лица женского пола (72%) в возрасте старше 50 лет. По этиологии преобладал посттравматический гонартроз. В половине случаев гонартроз сопровождался кистой Бейкера. Распределение по стадиям артроза приблизительно было равномерным. Стадию артрозного процесса устанавливали по классификации, разработанной в лаборатории патологии суставов Центра [7]. Забор синовиальной жидкости производился до проведения оперативного вмешательства в условиях операционной.

Компенсированная форма (18 пациентов) гонартроза (тип А) характеризовалась непостоянным болевым синдромом, без лекарственной зависимости. Нестабильность сустава отсутствовала, функция – в полном объеме. Рентгенологически структурные изменения соответствовали первой стадии по Н.С. Косинской. Субкомпенсированная форма (14 пациентов) гонартроза (тип В) сопровождалась незначительной нестабильностью коленного сустава без нарушения биомеханической оси конечности и непостоянным болевым синдромом с относительной лекарственной зависимостью. Амплитуда движений в суставе – в пределах функциональных требований. Больные использовали трость при длительной ходьбе. Рентгенологически структурные изменения соответствовали второй стадии. При декомпенсированной (14 пациентов) форме гонартроза (тип С) больные жаловались на постоянные боли в покое и при нагрузке. Была необходимость постоянной ортопедической разгрузки (костыли). Боли носили постоянный характер, что требовало применения анальгетических средств. Клинически определялось нарушение биомеханической оси конечности с резким ограничением амплитуды движений. Рентгенологически структурные изменения соответствовали третьей стадии заболевания.

Для проведения факторного анализа использовали программу Factor Analysis for Exel, разработанную в ИВЦ ФГУН РНЦ «ВТО» им. акад. Илизарова Росздрава И.П. Гайдышевым. Матрица исходных данных включала клинические параметры: пол, возраст, этиология, наличие дисплазии, моно- либо олигоартроз, киста Бейкера, синовит, стадию заболевания, и биохимические показатели синовиальной жидкости: концентрацию сульфатной серы, уроновых и сиаловых кислот, общего белка и белковых фракций. Использованное нами программное обеспечение дает возможность исследования корреляции признаков, измеренных в различных шкалах. Для исследования корреляции и построения корреляционной матрицы разнородных признаков программное обеспечение выбирает следующие правила вычисления коэффициентов корреляции: при вычислении корреляции двух количественных параметров – коэффициент Пирсона; при вычислении корреляции порядковых/количественных и порядковых параметров – коэффициент ранговой корреляции Кендалла; при вычислении корреляции двух дихотомических признаков – коэффициент сопряженности Брауайса; при вычислении корреляции количественных/порядковых и дихотомических признаков – точно-бисериальная корреляция. Для идентификации программой шкалы измерения признаков на этапе выбора исходных данных был введен интервал признаков.

Для установления внутренней взаимосвязи между биохимическими показателями синовиальной жидкости и клинической характеристикой остеоартрозного процесса нами был проведен факторный анализ. Учитывали факторы, максимально действующие на переменную, для которых факторные нагрузки превышали по модулю 0,292 (при $n = 46$), т.е. действие являлось сильным.

Результаты исследования и их обсуждение

Выделено 9 факторов, определяющих исследуемые признаки на 84%. Результаты факторного анализа взаимосвязи биохимических

мических показателей синовиальной жидкости с клинической характеристикой ОА процесса представлены в табл. 2.

При ранжировании биохимических показателей по частоте связей с клиническими характеристиками наиболее значимыми явились показатели белковых фракций, сульфатов и сиаловых кислот. Из клинических характеристик (табл. 2) наиболее связанными с биохимическими показателями оказались возраст, пол, реактивные изменения в суставе (синовит, киста Бейкера и синовит). Возраст наиболее часто коррелирует с другими клиническими и биохимическими показателями, выделенными по факторному анализу, вследствие того, что возрастные нарушения метаболизма суставных тканей в большей степени определяют развитие дегенеративно-дистрофических процессов в суставах. Действительно, давно известно, что остеоартроз как дегенеративное заболевание суставов связан с естественными процессами старения организма человека. Однако, в последние годы это мнение подвергнуто пересмотру. Проведенный нами факторный анализ показал наличие связи не между возрастом

и наличием болезни, а между возрастом и составом синовиальной жидкости больных, хотя в проведенных нами ранее исследованиях у взрослых здоровых людей достоверных различий в биохимических показателях синовиальной жидкости мы не обнаружили [8].

Высокие коррелятивные связи с биохимическими показателями имеет пол пациентов. Учитывая то, что основной контингент больных составили лица женского пола старше 50 лет, можно предположить, что это связано с биологическими проблемами старения женского организма (период менопаузы, наличие остеопороза). Согласно результатам проведенного анализа выраженность клинических и биохимических изменений находится в тесной взаимосвязи со стадиями артрозного процесса, возрастом и реактивными изменениями суставных тканей. По показателям гликозаминогликанов, в основном определяющих вязкость синовиальной жидкости и характеризующихся концентрацией уроновых кислот, наиболее тесная связь прослеживается для таких клинических признаков, как возраст, пол и этиология заболевания.

Таблица 2

Факторные нагрузки биохимических показателей синовиальной жидкости и клинической характеристики ОА процесса

Признак	Фактор								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Возраст	0,58			+ 0,60					
Пол			+ 0,34		- 0,69				
Этиология			- 0,35	+ 0,77					
Наличие дисплазии	- 0,58		- 0,51						
Стадия заболевания	+ 0,78							+ 0,37	
моно- олигоартроз						- 0,54		+ 0,29	- 0,69
Наличие кисты Бейкера	- 0,63				+ 0,34			- 0,38	
Синовит	+ 0,58			+ 0,38			- 0,43		
Концентрация сульфатов		+ 0,34				- 0,52	- 0,54		
Концентрация уроновых кислот					- 0,51	- 0,29		- 0,53	
Концентрация сиаловых кислот			- 0,64		- 0,45				
Концентрация общего белка		+ 0,44				+ 0,48	- 0,34		- 0,42
% содержание альбумина	+ 0,29	- 0,83	- 0,41						
% содержание α ₁		+ 0,63							
% содержание α ₂	- 0,40	+ 0,36	+ 0,35			- 0,36	- 0,37		
% содержание β	- 0,41		+ 0,55		- 0,33	+ 0,31			
% содержание γ		+ 0,89							
Выделенные дисперсии (в%)	17,9	18,0	11,8	9,7	9,5	9,3	9,3	7,7	6,8

Примечание. Факторные нагрузки признаков, значения которых не превышают по модулю 0,29, не показаны.

Реактивные изменения в виде синовита и кисты Бейкера наиболее часто коррелируют с составом белковых фракций: с α_1 - и α_2 – глобулинами, как ингибиторами протеолитической активности (α_1 -антитрипсин и α_2 -макроглобулин), с соотношением альбуминов-глобулинов и концентрацией гамма-глобулинов, отражающих поступление белков острой фазы в синовию. Это, очевидно, является компенсаторно-приспособительной реакцией, связанной с активностью воспалительного процесса.

Мультифакторность развития остеоартроза в настоящее время широко освещена в отечественной и зарубежной литературе [9, 10]. Рассмотрена роль воспалительной реакции, развития возрастных дегенеративно-дистрофических процессов, диспластических изменений в суставах. Однако связь изменений в составе синови с влиянием с различных этиологических моментов развития суставной патологии исследована, очевидно, недостаточно. Результаты исследований синовиальной жидкости необходимо учитывать при проведении лечения пациентов с суставной патологией. Медикаментозная терапия остеоартроза [11] включает в себя две большие группы препаратов – нестероидные противовоспалительные препараты, которые уменьшают боли и снижают проявления реактивного синовита, и хондропротекторы – лекарственные средства, улучшающие метаболизм хряща, предупреждающие его деструкцию. При проведении биохимического анализа синовиальной жидкости следует обращать внимание на показатели деструкции соединительной ткани и показатели воспаления. Если в результатах исследования значительно снижены показатели урановых кислот, очевидно клиницисту следует обратить внимание на назначение хондропротекторов, а также, возможно, препаратов-заместителей синовиальной жидкости на основе гиалуроновой кислоты. При повышенных показателях общего белка, сиаловых кислот и перераспределении белковых фракций следует сделать назначение нестероидных противовоспалительных средств.

Таким образом, выявленные в результате факторного анализа связи между биохимическими показателями синовиальной

жидкости больных остеоартрозами и их клинической характеристикой позволяют комплексно и дифференцированно оценить метаболические нарушения и определить рациональную тактику лечения.

Список литературы

1. Caremer P., Hochberg M.C. Osteoarthritis // *Lancet*. – 1997. – Vol. 350. – P. 503–508.
2. Лила А.М., Карпов О.И. Остеоартроз: социально-экономическое значение и фармакоэкономические аспекты патогенетической терапии // РМЖ Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. – 2003. – № 28 (200). – С. 1558–1562.
3. Цветкова Е.С. Современная терапия остеоартроза – патогенетическое обоснование. // *Терапевтический архив*. – 2004. – № 5. – С. 77–79.
4. Anastassiades T., Rees-Milton K. Biochemical markers for osteoarthritis: from the present to the future and back to the past // *J. Rheumatol.* – 2005 Apr. – № 32(4). – P. 578–579.
5. Garnero P., Mazieres B.M., Gueguen A., et al Cross-sectional association of 10 molecular markers of bone, cartilage, and synovium with disease activity and radiological joint damage in patients with hip osteoarthritis // *J. Rheumatol.* – 2005. – № 32. – P. 697–703.
6. Десятниченко К.С. Биохимические исследования костной ткани и дистрационного регенерата. // Информационное письмо, 1992. Курган. – 20 с.
7. Макушин В.Д., Чегуров О.К. Гонартроз (вопросы патогенеза и классификации) // *Гений ортопедии*. – 2005. – № 2. – С. 19–22.
8. Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., Спиркина Е.С. Биохимический состав синовиальной жидкости коленного сустава человека в норме (показатели электролитов и белкового спектра) // *Клин. лаборатор. диагностика*. – 2012. – № 4. – С. 14–16.

References

1. Caremer P., Hochberg M.C. Osteoarthritis // *Lancet*. 1997. Vol. 350. pp. 503–508.
2. Lila A.M., Karpov O.I. Osteoartroz: social'no-jekonomicheskoe znachenie i farmakojekonomicheskie aspekty patogeneticheskoy terapii // *RMZh Klinicheskie rekomendacii i algoritmy dlja praktikujushih vrachej*. 2003. no. 28 (200). pp. 1558–1562.
3. Cvetkova E.S. Sovremennaja terapija osteoartroza patogeneticheskoe obosnovanie. // *Terapevticheskij arhiv*. 2004. no. 5. pp. 77–79.
4. Anastassiades T., Rees-Milton K. Biochemical markers for osteoarthritis: from the present to the future and back to the past // *J. Rheumatol.* 2005 Apr. –no. 32(4). pp. 578–579.
5. Garnero P., Mazieres B.M., Gueguen A., et al Cross-sectional association of 10 molecular markers of bone, cartilage, and synovium with disease activity and radiological joint damage in patients with hip osteoarthritis // *J. Rheumatol.* 2005. no. 32. pp. 697–703.
6. Desjatnichenko K.S. Biohimicheskie issledovanija kostnoj tkani i distracionnogo regenerata. // *Informacionnoe pis'mo*, 1992. Kurgan. 20 p.
7. Makushin V.D., Chegurov O.K. Gonartroz (voprosy patogeneza i klassifikacii) // *Genij ortopedii*. 2005. no. 2. pp. 19–22.
8. Matveeva E.L., Gasanova A.G., Spirkina E.S. Biohimicheskij sostav sinovial'noj zhidkosti kolennogo sustava cheloveka v norme (pokazateli jelektrolitov i belkovogo spektra) // *Klin. laborator. diagnostika*. 2012. no. 4. pp. 14–16.