

МАТВЕЕВА ЕЛЕНА ЛЕОНИДОВНА

**БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ
ПРИ РАЗВИТИИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ
ПРОЦЕССОВ В КОЛЕННОМ СУСТАВЕ**

(03.00.04 - биохимия)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Тюмень – 2007 г.

Работа выполнена в Федеральном Государственном учреждении науки Российском научном центре «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А.Илизарова Росздрава.

Научный консультант: доктор биологических наук
Лулева Светлана Николаевна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Бышевский Анатолий Шулимович
доктор биологических наук,
Русакова Ольга Александровна
доктор медицинских наук, профессор
Шараев Петр Низамиевич

Ведущая организация: Челябинская государственная медицинская академия,
г. Челябинск

Защита состоится «14 » ноября 2007 г. в ... час. на заседании диссертационного совета ДМ 212.274.07 при Тюменском Государственном Университете (625043, г. Тюмень, ул. Пирогова,3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Тюменского Государственного Университета (625003, г. Тюмень, ул. Семакова,10)
Автореферат разослан «...» 2007 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета**

**Доктор биологических наук,
профессор**



Е.А. Чирятьев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Предупреждение, лечение и реабилитация больных с дегенеративными поражениями суставов представляет собой не только актуальную медицинскую, но и социально-экономическую проблему (В.А. Насонова и др., 2000; А.П. Градов и др., 2000; А.М. Лиля и др., 2003). Длительность, прогрессирующий и инвалидизирующий характер течения деформирующего остеоартроза, нарушения функциональной способности суставов нередко людей трудоспособного, наиболее профессионально и творчески зрелого возраста, большая распространенность суставной патологии – все это ставит задачу поиска новых подходов к разработке методов лечебной коррекции суставной среды на основе моделирования и изучения патогенеза артрозного процесса и биохимических аспектов функционирования суставов (P. Caremer et al., 1997; J. Rothfuss et al., 1997, С. Дж. Вест, 1999)

Однако ряд аспектов патогенетических и репаративных процессов в суставах все еще остается областью, требующей дополнительных исследований. Дифференциальная диагностика заболеваний, протекающих с суставным синдромом, нередко бывает настолько трудной, что требует детального комплексного обследования с использованием клинических и рентгенологических методов исследования, лабораторных данных. Рентгеновские исследования показывают изменения в суставах через много лет после возникновения недуга, а лабораторные исследования биологических жидкостей наиболее информативно отражает состояние патологически измененных тканей *in situ*. Типичные изменения в синовиальной жидкости нередко появляются до развития определенной клинической картины.

В настоящее время достоверно установлено, что в механизмах развития патологических процессов в суставах компоненты внеклеточного матрикса - протеогликаны, гликозаминогликаны, коллагеновые белки - играют важнейшую роль. Внеклеточный матрикс определяет не только механические и физические свойства тканей, но и регулирует метаболическую активность заключенных в него или прилежащих к нему клеток. ГАГ, ПГ, коллагеновые белки участвуют в регуляции всех процессов морфогенеза активность заключенных в него или прилежащих к нему клеток. ГАГ, ПГ, коллагеновые белки участвуют в регуляции всех процессов морфогенеза - детерминации, пролиферации, клеточной организации, миграции и морфогенетической гибели клеток. Нарушение любой из перечисленных фаз генетически детерминированными или экзогенными факторами может приводить к порокам развития. Поскольку химические свойства протеогликанов (являющихся тканеспецифичными, но видонеспецифичными соединениями (Н.П. Зимина и др., 1992) определяют функциональные потенции тканей, естественно полагать, что первые реактивные изменения, а в дальнейшем развитие патологического процесса, локализуются в лабильной, но в целом устойчивой системе протеин-полисахаридных комплексов.

Цель исследования:

экспериментальное и теоретическое обоснование значимой роли протеогликанов и других биополимеров в развитии дегенеративно-дистрофических процессов в суставах, уточнение патохимических механизмов их развития и разработка подходов к их лабораторному мониторингу.

Достижение цели обеспечивалось решением следующих *задач исследования:*

1. Изучить количественные и качественные характеристики метаболизма протеогликанов в параартикулярных тканях интактных животных.
2. Определить реакцию протеогликанов и лизосомальных ферментов суставного хряща и синовиальной жидкости собак с моделью дегенеративно-дистрофических поражений суставов.
3. У животных с моделью дегенеративно-дистрофического процесса в суставе сопоставить биохимические изменения в суставном хряще и синовиальной жидкости.

4. Оценить количественные характеристики метаболизма протеогликанов в синовиальной жидкости здоровых людей разного пола.

5. Исследовать возрастную динамику изменения количественных показателей протеогликанов в синовиальной жидкости здоровых людей.

6. Методами корреляционного и факторного анализа изучить взаимосвязь клинических характеристик дегенеративно-дистрофического процесса в суставе и биохимических показателей синовиальной жидкости.

7. Сопоставить биохимические изменения в синовиальной жидкости больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов с аналогичными показателями в сыворотке крови.

8. Цитологическими, биохимическими и иммунологическими методами оценить фактор аутоиммунного процесса по определению титра антител к гликозаминогликанам суставного хряща в синовиальной жидкости и сыворотке крови больных.

9. Обосновать возможность практического использования исследованных биохимических показателей синовиальной жидкости и сыворотки крови для лабораторного мониторинга дегенеративно-дистрофического процесса в суставах.

10. Изучить динамику изменения биохимических показателей синовиальной жидкости после декомпрессионно-дренирующих оперативных вмешательств на коленном суставе.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Сдвиг метаболизма протеогликанов суставного хряща и синовиальной жидкости при развитии дегенеративно-дистрофических процессов находятся во взаимосвязи и взаимозависимости, что позволяет судить о соотношении процессов деструкции и регенерации суставного хряща на основе исследования синовиальной жидкости.

2. Аутоиммунный процесс в суставе, в основе которого лежат гуморальные иммунные реакции на продукты деградации суставного хряща – гликозаминогликаны – является важной составной частью патогенеза дегенеративно-дистрофических поражений суставов.

3. Комплексное исследование синовиальной жидкости с определением биохимических, цитологических и иммунологических показателей дает возможность использовать указанные методы для лабораторного мониторинга заболеваний суставов: диагностики, прогнозирования их течения, выбора тактики медикаментозной коррекции.

Научная новизна. Проведенные автором исследования существенно расширили представления о клинко-патогенетическом прогнозировании поражений суставов на основании исследования синовиальной жидкости. Впервые установлено отсутствие достоверных различий по полу и возрасту в синовиальной жидкости здоровых людей, показано сходство сдвигов исследованных биохимических параметров при развитии дегенеративно-дистрофического процесса разной этиологии, разработаны методические подходы для оптимизации методов исследования синовиальной жидкости. Комплексное исследование биохимических, цитологических и иммунологических показателей синовиальной жидкости позволяет обоснованно осуществлять выбор рациональной тактики лечения больных, а также объективно оценивать функциональные исходы оперативных вмешательств, предпринятых для коррекции патологии коленного сустава.

Разработано обоснование диагностической эффективности использованных лабораторных методов исследования синовиальной жидкости и сыворотки крови, выделены наиболее клинически значимые тесты, что способствует улучшению и повышению эффективности клинко-лабораторной диагностики больных с дегенеративно-дистрофическими поражениями суставов.

Впервые доказано, что сдвиг метаболизма протеогликанов суставного хряща и синовиальной жидкости при развитии дегенеративно-дистрофических процессов находятся во взаимосвязи и взаимозависимости, что позволяет судить о соотношении процессов деструкции и регенерации суставного хряща на основе исследования синовиальной жидкости.

На основании метода факторного анализа доказана взаимосвязь между биохимическими показателями синовиальной жидкости и клиническими характеристиками остеоартрозного процесса.

Впервые оценена динамика биохимических изменений состава синовиальной жидкости в послеоперационный период и показано, хирургическое лечение гонартроза с применением компрессионно-дренирующих операций, разработанное во ФГУН «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Росздрава», малотравматично и не вызывает выраженной воспалительной реакции.

Разработаны способы и методы выделения и определения гликозаминогликанов из соединительной ткани, а также антител к гликозаминогликанам суставного хряща. Разработанные впервые методики оценки определения титра антител к гликозаминогликанам позволяют исследовать их роль в развитии аутоиммунного процесса в суставах, что дает основания рекомендовать или не рекомендовать назначение хондропротекторов на основе гликозаминогликанов.

Практическая значимость работы. Оценка количественных характеристик метаболизма протеогликанов в синовиальной жидкости здоровых людей разного пола и возраста дает возможность использовать полученные результаты как нормативные данные в биохимических лабораториях учреждений ортопедотравматологического профиля.

Рекомендованные методы клинко-лабораторной диагностики больных с дегенеративно-дистрофическими поражениями суставов позволяют рационально использовать их на дооперационном этапе и осуществлять контроль эффективности терапии в послеоперационный период. Разработанные новые способы оценки состояния суставной среды, включающие в себя определение биохимических показателей синовиальной жидкости, сыворотки крови и определение противопоказаний к введению хондропротекторов, могут быть использованы для выбора тактики медикаментозной коррекции.

Разработанные методические подходы и лабораторные методы выделения и фракционирования гликозаминогликанов могут быть использованы при разработке способов промышленного производства фармацевтических препаратов и тест-систем.

Внедрение результатов исследования. Материалы настоящего исследования отражены в пособии для врачей «Клинко-лабораторная диагностика остеоартрозов» (Курган, 2004. – 13с.) и включены в учебные планы кафедры усовершенствования врачей ФГУН РНЦ «ВТО» имени академика Г.А. Илизарова Росздрава.

Апробация и публикация работы.

Материалы работы доложены на Юбилейной Международной научно-практической конференции, посвященной 25-летию РНЦ "ВТО" им. акад. Г.А. Илизарова; на конференции молодых ученых «Медицина в XXI веке: эстафета поколений» (Курган, 2002), посвященной 80-летию со дня рождения академика Г.А.Илизарова и 30-летию Российского научного центра «Восстановительная травматология и ортопедия»; на научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в медицине» (Челябинск, 2002); Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии в лечении и реабилитации больных с патологией суставов» (Курган, 2004); Всероссийских научно-практических конференциях: «Инжиниринг в медицине» (Челябинск, 2002), «Морфофункциональные аспекты регенерации и адаптационной дифференцировки структурных компонентов опорно-двигательной системы в условиях механических воздействий» (Курган, 2004), «Современные методы лечения больных с травмами и их осложнениями» (Курган, 2006), «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии» (С.-Петербург, 2006), XXVII, XXIV научно-практических конференциях врачей Курганской области, заседаниях научного общества ортопедов травматологов, Курган, 2003, 2004, 2005,

2006, 2007. По теме диссертации опубликовано 36 печатных работ, кроме того, 7 заявок на выдачу патента и 4 патента РФ. Перечень работ приведен в конце реферата.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и списка литературы. Содержание работы составляют 230 страниц машинописного текста, 38 рисунков и 32 таблицы. Список литературы включает 400 источников, из них 192 - отечественных.

Диссертационная работа Е.Л.Матвеевой выполнена в составе темы НИР Российского научного центра «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова (№ государственной регистрации 01.2.00 3 16072) .

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Данная работа выполнялась на базе лаборатории биохимии и экспериментального отдела Федерального Государственного учреждения науки Российского научного центра «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова Росздрава. Использовались биохимические, цитологические, иммунологические и статистические методы исследований.

Эксперимент выполнен на 20 беспородных собак в возрасте от 1 года до 4 лет с массой тела 10-30 кг, интактных и с моделью дегенеративно-дистрофических поражений суставов.

Клинический материал составили 209 больных с дегенеративно-дистрофическими поражениями суставов разной этиологии и разных стадий заболевания. Материал исследования распределен на две экспериментальных и три клинических серии.

В первой серии экспериментальных животных изучали биохимические показатели суставных тканей и синовиальной жидкости интактных животных (10 собак).

Во второй серии эксперимента на 10 животных получали модель дегенеративно-дистрофического процесса в коленном суставе путем иммобилизации его в течение 42 суток устройством предложенной нами конструкции (Заявка №97103272/13 (003497) РФ, МКИ⁶ А61В17/60 от 04.03.97).

В суставном хряще, синовиальной оболочке и синовиальной жидкости коленных суставов собак определяли показатели метаболизма протеогликанов. Исследовали ткани коленного сустава и синовиальную жидкость оперированной и контралатеральной конечности. С целью контроля над течением процессов в тканях сустава у экспериментальных животных проводили биохимическое исследование сыворотки крови в следующие сроки: через 12, 24 и 36 дней иммобилизации.

Основным материалом клинического исследования являлись синовиальная жидкость коленных суставов и сыворотка крови больных дегенеративно-дистрофическими поражениями суставов и синовиальная жидкость трупов внезапно погибших людей, не имевших суставной патологии.

В первой клинической серии для изучения изменения состава синовиальной жидкости больных остеоартрозом коленных суставов был исследован материал от 144 больных в возрасте от 27 до 75 лет, 62 мужчин и 82 женщин. Основной контингент больных составили лица женского пола (72 %) в возрасте старше 50 лет. 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 (В.Д. Макушин, 2003).

Вторую клиническую серию составил материал от 55 больных ДДИ суставов в этиологии заболевания, которых имело место раннее или позднее повреждение мениска.

Первую группу этой серии составили 15 больных в возрасте от 14 до 57 лет, 8 мужчин и 7 женщин, поступивших в отделение с повреждением мениска, которое произошло либо непосредственно накануне, либо в течение нескольких месяцев ранее (1-5 месяцев). **Вторую группу** составили 40 человек в возрасте от 20 до 66 лет, 23 мужчины и 17 женщин, которые поступили с диагнозом деформирующий артроз, но в анамнезе, у которых была менискэктомия, произведенная в сроки от 5 до 20 лет ранее, либо застарелое повреждение мениска, диагностированное при проведении артроскопии.

В первой и второй клинической серии проведено лабораторное исследование больных, получавших консервативное лечение.

Третью клиническую серию составил материал от 28 больных (19 женщин, 9 мужчин) в возрасте старше 50 лет с ДДИ суставов в динамике наблюдений после проведенного оперативного вмешательства. Контроль над течением репаративного процесса в суставе осуществляли на ранних и поздних сроках после проведения реконструктивно-восстановительных операций, определяя в синовиальной жидкости показатели деградации внеклеточного матрикса соединительной ткани. Синовиальную жидкость забирали на трех сроках лечения: через 4-11 дней после декомпрессионно-дренирующего оперативного вмешательства, выполненного по методике, разработанной во ФГУН «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Росздрава» (**1 серия 3 группы**), через 6–11 недель после операции (**2 серия 3 группы**) и в отдаленные сроки – больше года после операции (**3 серия 3 группы**). Пункцию сустава в 1 срок осуществляли в раннем послеоперационном периоде. Производили эвакуацию содержимого из полости коленного сустава у больных с клиническими проявлениями синовита (положительный симптом баллотирования надколенника). В срок 41-80 дней артроцентез осуществляли с целью медикаментозной коррекции посредством внутрисуставного введения лекарственных препаратов. В отдаленные сроки забор осуществляли при проведении следующего этапа операционного лечения. Дооперационный уровень показателей рассчитывали для каждой группы.

Для изучения состава синовиальной жидкости в нормальных суставах материал получали от 31 трупа внезапно погибших людей обоего пола (23 мужчины и 8 женщин) в возрасте от 22 до 78 лет, не имевших зарегистрированной экспертом суставной патологии. Синовиальная жидкость была получена спустя 1¹/₂-2 ч (в отдельных случаях 3-4, но не более 6 ч) с момента наступления смерти, до проведения каких-либо патологоанатомических мероприятий. Материал для исследования извлекался в соответствии с приказом Минздрава № 694 от 21 июля 1978 г. п. 2.24 «Инструкция о производстве судебно-медицинской экспертизы в СССР». Отмечался цвет синовии, ее вязкость, прозрачность, наличие примесей крови. Для объективизации результатов исследования, их статистической обработки забор материала проводили с учетом возраста и пола.

Определение физико-химических параметров синовиальной жидкости включало в себя измерение pH, вязкости, определение цвета и прозрачности. Цитологические исследования проводили используя устройство “Cell-print” фирма “3T”, Германия (регистрационное удостоверение МЗ РФ № 2000/763 от 26.12.2000 г.) для получения мазков-отпечатков клеток биологических жидкостей. Цитоз синовии определяли унифицированным методом в счетной камере Горяева. Подсчет синовиоцитогаммы производили в мазке синовиальной жидкости, окрашенном по Романовскому-Гимза, определяли парциальный состав в 100 (как минимум) клетках.¹

Количественное определение IgG, IgA, IgM проводили методом простой радиальной иммунодиффузии по Манчини.

По разработанному нами способу (Патент 2209433 РФ, МПК⁷ G 01 N 33/50, 33/53, А 61 Р 19/00 Способ определения показаний к внутрисуставному введению хондропротекторов на основе гидролизата гликозаминогликанов хряща /Десятниченко К.С., Матвеева Е.Л., Кармацких О.Л., РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова (РФ). - № 2000116050/14; Заявл. 19.06.2000, Оpubл. 27.07.2003, Бюл. 21.) проводили определение показаний к

внутрисуставному введению хондропротекторов на основе гликозаминогликанов. Совместно с ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) были разработаны тест-системы «ВектоГАГ-IgG-стрип» для выявления иммуноглобулинов класса G (IgG) к гликозаминогликанам методом иммуноферментного анализа (ИФА). В качестве контрольного метода определяли титр антител к гликозаминогликанам суставного хряща на иммуноферментном анализаторе (Bio-Tek Instruments, Inc, США, МЗМПР № 97/1360).

Выделение гликозаминогликанов для исследования их качественного состава проводили модифицируя описанные методы (Заявка № 2002129089 РФ, МПК⁷ А 61 К 9/36, 31/70, 31/715 Способ выделения гликозаминогликанов из неминерализованной соединительной ткани / Лунева С.Н., Матвеева Е.Л., РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова (РФ). – Заявл. 30.10.2002; Оpubл. 27.04.2004), после чего проводили электрофоретическое разделение ГАГ.

Определяли количество уроновых кислот карбозоловым методом по Bitter & Muir. Сиаловые кислоты определяли по методу Warren. Количество сульфатной серы оценивали турбидиметрическим методом. Определяли активность лизосомальных ферментов: кислой фосфатазы (КФ 3.1.3.2), -N-ацетилглюкозаминидазы (гексозидазы) (КФ 3.2.1.30), гиалуронидазы (КФ 3.2.1.35/36) и катепсина Д (3.4.23.5).

Общее количество белка определяли биуретовым методом, электрофоретическое разделение белковых фракций проводили без предварительной обработки синовию, используя прибор для электрофореза Paragon (фирмы «Векстан»).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики, применяемым для малых выборок, с принятием вероятности p , равной 0,05. Для каждой группы наблюдений рассчитывали среднюю арифметическую, среднее квадратическое отношение, ошибку средней. Достоверность различий в сравниваемых группах оценивали с помощью парных и непарных непараметрических критериев, для чего использовали программы: Microsoft Excel, версия 5.0 и интеграторный модуль Atte Stat 1,0, разработанный в ИВЦ ФГУН «РНЦ «ВТО» им. акад. Илизарова Росздрава» И.П. Гайдышевым. Для проведения факторного анализа использовали программу Factor Analysis for Excel. Матрица исходных данных включала клинические параметры и биохимические показатели.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для того чтобы определить роль протеогликанов и лизосомальных ферментов в развитии дегенеративно-дистрофического процесса в среде коленного сустава собак в условиях нарушения функции сустава, в **первой (контрольной) серии экспериментальных исследований** мы определяли количественные показатели основных химических компонентов и качественный состав ГАГ суставных тканей и синовиальной жидкости коленных суставов интактных собак. Были получены данные о концентрации в синовиальных тканях показателей метаболизма протеогликанов, активности лизосомальных ферментов и качественных характеристиках гликозаминогликанов.

Во **второй (опытной) серии экспериментальных исследований** оценивали изменения этих показателей на 10 животных с моделью дегенеративно-дистрофического процесса, полученной путем иммобилизации.

Было установлено, что в синовиальной жидкости иммобилизованных суставов увеличивается электрофоретическая подвижность гиалуроновой кислоты и, следовательно, уменьшается ее полимерность; возрастают значения активности гиалуронидазы и гексозидазы, что влечет за собой снижение полимерности гиалуроната.

Отмечая возрастание активности лизосомальных ферментов, снижение количества гиалуроновой кислоты и возрастание количества общего белка, мы связываем это с изменением проницаемости гемосиновиального барьера. Имеют место содружественные реакции биохимических изменений как в опытной, так и в контрольной конечности.

Процессы имеют ту же направленность, вследствие того, что происходит перераспределение функционирования конечностей в условиях обездвиживания.

При корреляционном анализе связи общего количества ПГ, степени агрегированности ПГ (% слабосвязанных ГАГ), количества ГАГ, степени их сульфатирования в суставном хряще и синовиальной жидкости было установлено, что существует тесная взаимосвязь между количеством уроновых кислот синовиальной жидкости с количеством уроновых кислот в протеолизате хряща и общим количеством уроновых кислот суставного хряща (коэффициент корреляции $r=0,69$ и $r=0,66$ соответственно).

Для показателей слабосвязанных ГАГ (количество УК в экстрактах суставного хряща) и УК синовиальной жидкости, а также степени сульфатирования (количество сульфатной серы в суставном хряще и количество сульфатированных ГАГ синовиальной жидкости) коленного сустава собак с дегенеративно-дистрофическими изменениями в суставах корреляционной связи не обнаружено.

Можно предположить, что «утечка» ПГ из матрикса суставного хряща происходит в основном фрагментами комплекса гиалуриновая кислота – протеогликанов, на что указывает высокий коэффициент корреляционной связи количества уроновых кислот синовиальной жидкости и количества уроновых кислот протеолизата суставного хряща. Тесная корреляционная связь общего количества уроновых кислот суставного хряща с количеством уроновых кислот синовиальной жидкости является лишь следствием процесса деструкции, так как с количеством слабосвязанных ГАГ показатель УК синовиальной жидкости не коррелирует. Положительный знак коэффициента корреляции указывает на то, что при развитии дегенеративно-дистрофического процесса метаболизм ПГ синовиальной жидкости меняется аналогично таковому в суставном хряще, т.е. также с уменьшением количества гликозаминогликанов. Продукты деградации ПГ в виде их углеводного компонента поступают в кровь (это подтверждается проведенными нами исследованиями концентрации УК в сыворотке крови в динамике наблюдений) через гемосиновиальный барьер.

Таким образом, на основании вышесказанного можно сделать выводы о том, что при развитии дегенеративно-дистрофических изменений в суставе снижается содержание и возрастает степень сульфатирования гликозаминогликанов внеклеточного матрикса суставного хряща и синовиальной жидкости, достоверно возрастает количество белка в синовии, существует корреляционная зависимость между количеством гликозаминогликанов суставного хряща и синовиальной жидкости.

В экспериментальной части работы было показано, что изменения внутрисуставной среды тесно связаны со структурными изменениями в суставных тканях и, очевидно, определяют клинические симптомы. Поскольку выяснение характера этой связи позволяет судить о соотношении процессов деструкции и регенерации суставного хряща на основе оценки синовиальной жидкости, дальнейшие исследования требовали проведения анализа клинического материала.

Выполняя задачи, поставленные в нашей работе, мы исследовали взаимосвязь биохимических показателей синовиальной жидкости с клинической характеристикой остеоартрозного процесса и сопоставили биохимические изменения в синовиальной жидкости больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов с аналогичными показателями в сыворотке крови. Кроме того, было проведено сравнение метаболических профилей синовиальной жидкости с ДДИ суставов разной этиологии, исследована антигенная активность протеогликанов синовиальной жидкости и сыворотки крови больных ДДИ, оценены биохимические изменения синовиальной жидкости в динамике лечебного процесса.

Сопоставив ряд референтных значений и результаты собственных исследований 31 контрольного образца синовии людей, не имевших зарегистрированной суставной патологии, мы отмечаем, что наши результаты не противоречат литературным данным. Был

определен ряд показателей белкового спектра и углеводсодержащих соединений синовиальной жидкости коленных суставов здорового человека.

При распределении материала по возрастной схеме, рекомендованной симпозиумом по периодизации в институте возрастной физиологии АМН СССР (Л.К. Семенова, 1986), установлено, что достоверные различия по признаку возраста отсутствуют, а наиболее тесные корреляционные связи с возрастом человека выявлены для показателей γ -глобулинов и сиаловых кислот (коэффициенты корреляции с возрастом равны 0,47 и 0,41 соответственно). Кроме того, установлено отсутствие достоверных различий биохимического состава синовиальной жидкости у мужчин и женщин.

В первой клинической группе нами были обнаружены изменения в биохимическом, иммунологическом и цитологическом составе синовиальной жидкости больных дегенеративно-дистрофическими поражениями суставов. Так же как и в экспериментальных исследованиях, в синовиальной жидкости больных ДДИ отмечено снижение концентрации гиалуроновой кислоты, накопление белка и увеличение активности лизосомальных ферментов: кислой фосфатазы, гиалуронидазы и протеолитической активности (табл. 1). Кроме того, отмечено изменение белкового спектра синовиции, связанное, в первую очередь, со снижением процентного содержания α_1 -глобулиновой фракции (рис.1). Абсолютное значение альбуминов и глобулинов всех других фракций оказывается повышенным почти в 2 раза.

Таблица 1.

Основные химические компоненты синовиальной жидкости коленного сустава в норме и при остеоартрозе

Показатель	Норма	ОА
pH	7,29-7,45	7,56±0,05
Вязкость, мм ² /с	26,3±3,13	<u>12,8±3,5</u>
Белок общий, г/л	17,2±0,94	<u>30,0±1,4</u>
Белок, фракции,% Альбумины	65,5±0,89	65,0±1,1
α_1 - глобулины	5,0±0,57	<u>3,0±0,2</u>
α_2 – глобулины	5,3±0,34	6,1±0,5
β – глобулины	11,0±0,86	10,8±0,4
γ – глобулины	13,4±0,56	15,0±0,7
A/G	1,97±0,08	1,94±0,1
Уроновые кислоты, мМ/л	6,13±0,41	<u>5,0±0,4</u>
Уроновые кислоты/ Общий белок	0,42±0,08	<u>0,18±0,02</u>
Сульфаты, мМ/л	11,3±1,25	11,4±1,5
Сульфаты/ Уроновые кислоты	1,62±0,13	<u>2,65±0,37</u>
Сиаловые кислоты, мМ/л	1,16±0,04	1,60±0,18
Протеолитическая активность мМ ар.к-т /л ч	0,07±0,03	<u>0,27±0,03</u>
Ги-за п М N-АГА/л ч	0,07±0,02	<u>0,64±0,01</u>
КФ мккат/л	5,28±1,17	<u>33,65±1,66</u>

Примечание. Здесь и далее подчеркнутые данные отличаются от таковых в группе нормальных значений с уровнем достоверности $p < 0,05$



Рис. 1. Электрофореграмма белков синовиальной жидкости

Повышение абсолютного количества γ -глобулиновой фракции потребовало анализа иммуноглобулинового спектра. Было отмечено достоверное возрастание уровня иммуноглобулинов всех классов. Преобладание IgG говорит о повторной экспозиции иммунного ответа.

Поскольку антитела к ГАГ представлены в основном иммуноглобулинами этого класса, идея иммунологической зависимости дегенеративно-дистрофического процесса в суставах требовала определения титра антител к ГАГ. При определении его методом иммуноферментного анализа в 26 образцах (13 синовиальной жидкости, 13 сыворотки крови), 2 случаях из синови и 1 в сыворотке крови был выявлен положительный титр антител к ГАГ. Кроме того, 40 образцов синовиальной жидкости были исследованы предложенным нами способом определения противопоказаний к введению хондропротекторов на основе метода радиальной иммунодиффузии (рис. 2). Было установлено, что в исследуемой группе образцов синовиальной жидкости в 42 % наблюдался отрицательный результат, в 58 % – положительный. Результаты подтверждены проведением кожных проб.

Мы сравнили по ряду биохимических показателей исследования синовиальной жидкости здоровых людей, показатели синовиальной жидкости с отрицательным и с положительным титром антител. Было установлено, что при положительном титре антител более чем в два раза выше уровень фракции α_2 . При рандомизации данных по признаку наличия или отсутствия колец преципитата при наличии аутоиммунного процесса достоверно возрастал уровень иммуноглобулина M, который является иммуноглобулином первичной воспалительной реакции. Возрастание значений данной фракции при положительных результатах ИФА для выявления иммуноглобулинов класса G (IgG) к гликозаминогликанам, может свидетельствовать о развитии первичного воспаления и о вовлечении в процесс острофазовых белков (например, α_2 -макроглобулина).

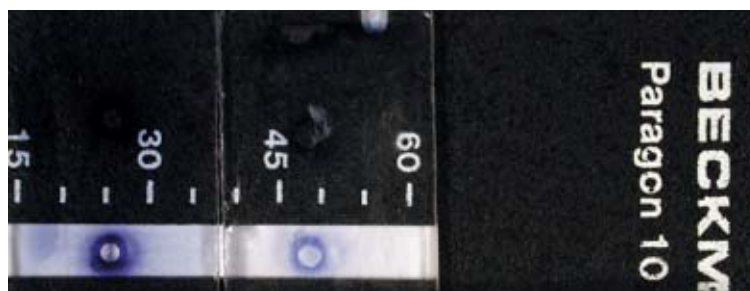


Рис. 2. Определение противопоказаний к внутрисуставному введению хондропротекторов на основе гидролизата гликозаминогликанов хряща. Справа - проба отрицательная, слева – положительная

Оценивая клеточный состав синовиальной жидкости с помощью системы «Cellprint» мы отметили, что при деформирующем остеоартрозе с явлениями синовита суставная жидкость характеризуется относительно невысоким цитозом, преобладанием в синовиоцитогамме лимфоцитов над нейтрофилами с явлениями нейтрофилеза, нормальным или слегка повышенным абсолютным содержанием синовиальных покровных клеток в 1 мкл суставного выпота. Оценивая клеточный состав синови в группах больных по признаку синовита, установлено, что при диагностировании воспалительного процесса среднее значение нейтрофилов составляло 14 %, а без синовита – 5 % (табл. 2).

Таблица 2

Синовиоцитогамма суставного выпота больных дегенеративно-дистрофическими изменениями (ДДИ) суставов без синовита и с синовитом

Диагноз	Цитоз x10 ⁹ /л	Классы клеток, в %					
		синовиоциты	макрофаги	моноциты	лимфоциты	нейтрофилы	неклас-сиф. клетки
ДДИ синовит-	4,20± 0,43	11,60± 1,84	18,40± 3,33	7,30± 0,95	57,60± 3,11	4,50± 2,44	ед.
ДДИ синовит+	3,75± 0,55	12,58± 2,20	11,58± 3,15	8,33± 1,42	53,91± 4,85	13,45± 3,89	ед.

Считаем, что анализ синовиоцитогамм больных в совокупности с данными биохимических и иммунологических исследований позволяет провести дифференциальную диагностику дегенеративно-дистрофического и воспалительного компонента в заболевании суставов.

Сделав попытку оценить биохимические изменения состава синовиальной жидкости в зависимости от клинических характеристик остеоартрозного процесса, мы оценили достоверность различий в разных группах больных. Однако связи этих параметров могут быть сложнее. Для установления внутренней взаимосвязи между биохимическими показателями синовиальной жидкости и клинической характеристикой остеоартрозного процесса, а также для нахождения количества факторов, определяющих изменение этих показателей, нами был проведен факторный анализ. Определялась связь между биохимическими показателями синовиальной жидкости больных ОА с их возрастом, полом, наличием или отсутствием синовита, кисты Бейкера, дисплазии и стадией заболевания. Для проведения факторного анализа использовали программу Factor Analysis for Excel. 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 Бравайса; при вычислении корреляции количественных/порядковых и дихотомических признаков - точечно-

бисериальная корреляция. К корреляционной матрице предъявлялось требование полного набора всех данных. Она была составлена на основании развернутой клинической характеристики и полного лабораторного исследования синовиальной жидкости 46 больных первой клинической группы. Учитывали факторы, максимально действующие на переменную, для которых факторные нагрузки превышали по модулю 0,292 (при n=46), т.е. действие являлось сильным (табл. 3).

Выделено 9 факторов, определяющих исследуемые признаки на 84%. При ранжировании биохимических показателей по частоте связей с клиническими характеристиками наиболее значимыми явились показатели белковых фракций, сульфатов и урановых кислот. Из клинических характеристик (табл. 3) наиболее связанными с биохимическими показателями оказались возраст, пол, реактивные изменения в суставе (синовит). Возраст наиболее часто коррелирует с другими клиническими показателями (стадия заболевания, моно- или олигоартроз) вследствие того, что возрастные нарушения метаболизма суставных тканей в большей степени определяют развитие дегенеративно-дистрофических процессов в суставах.

Таблица 3

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 урановых 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.

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.

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.

Проведенные исследования доказывают наличие связи биохимических показателей синовиальной жидкости с клинической характеристикой остеоартрозного процесса. Показатели возраста пациента, наличие кисты Бейкера, дисплазии и травмы в анамнезе не отражаются на изменении данных биохимических показателей синовиальной жидкости (рис. 3).

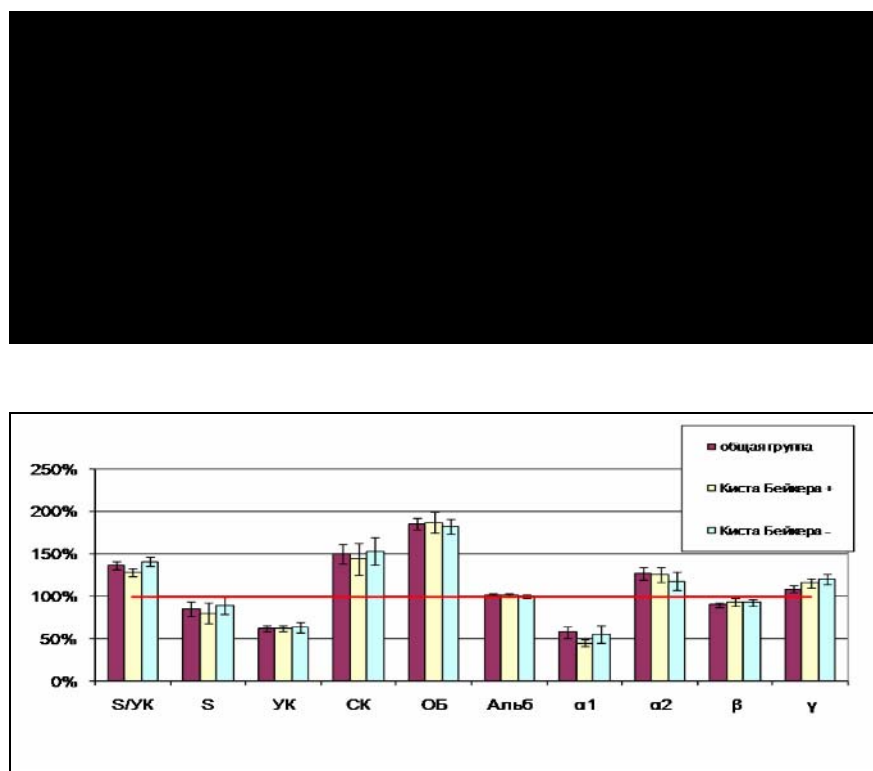


Рис. 3. Биохимические показатели синовиальной жидкости в группах больных а) при дисплазии, б) с кистой Бейкера

В группе пациентов-мужчин достоверно выше степень сульфатирования гликозаминогликанов и ниже концентрация уроновых кислот, по сравнению с таковыми у пациентов-женщин (рис.4).

Наличие воспалительного процесса в суставе отражается в изменении состава белковых фракций. У больных с воспалительным процессом в суставе отмечено возрастание фракции альбуминов и снижение α_2 -глобулиновой фракции в сравнении с группой больных без синовита (рис. 5).

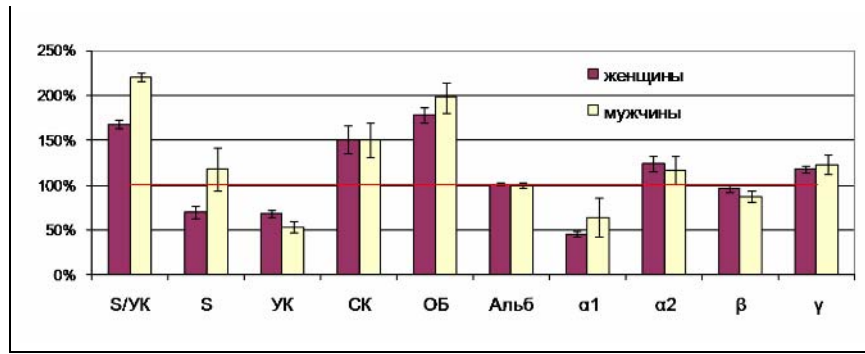


Рис.4. Биохимические показатели синовиальной жидкости больных гонартрозом по признаку пола

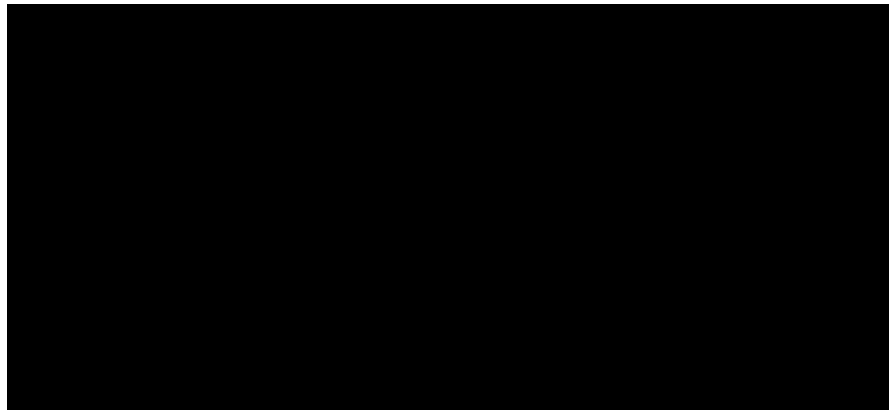


Рис. 5. Биохимические показатели синовиальной жидкости больных гонартрозом по признаку синовита

Развитие остеоартрозного процесса имеет фазный характер. На II стадии процесса происходит компенсирование изменений биохимического состава синовиальной жидкости по показателям общего белка, α_1 -глобулиновой фракции, концентрации и степени сульфатирования гликозаминогликанов (рис. 6).

Наиболее клинически значимыми показателями для лабораторной диагностики остеоартрозного процесса являются показатели уоновых кислот и общего белка. Исходя из расчета диагностической чувствительности и специфичности, диагностическая эффективность определения общего белка составила 73 %, уоновых кислот – 75 %, сиаловых кислот – 45 %, α_1 глобулиновой фракции – 49 %.

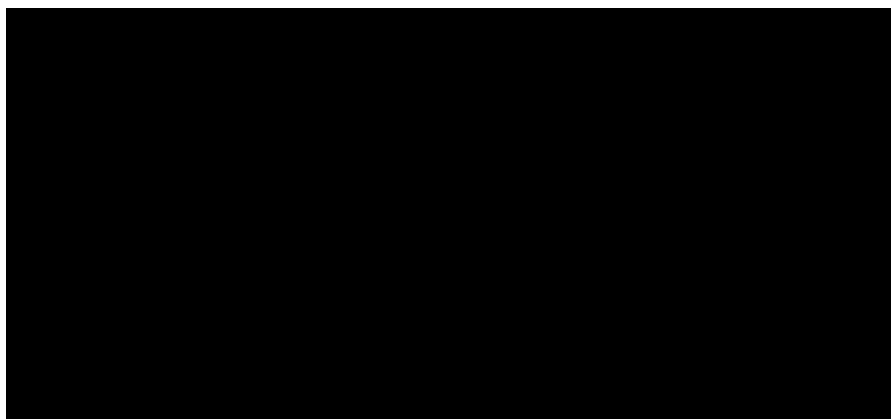


Рис. 6. Биохимические показатели синовиальной жидкости больных гонартрозом по стадиям заболевания

В 73 % случаев превышение порогового значения для общего белка указывает на развитие дегенеративно-дистрофических изменений в ранних стадиях. В 75 % случаев концентрация уоновых кислот ниже порогового значения указывает на развитие дегенеративно-дистрофических изменений в ранних стадиях. Использование этих двух показателей для лабораторной диагностики ранних стадий позволяет выявить эти изменения с уровнем значимости $p < 0,05$ (рис.7).

На материале обследования больных данной группы были выявлены некоторые особенности биохимического состава сыворотки крови. Достоверно возростала активность ферментов сыворотки крови: протеолитическая активность и активность кислой фосфатазы. Статистически подтверждено увеличение концентрации показателей метаболизма протеогликанов – уоновых, сиаловых кислот и содержания сульфатов. Обнаружено, что существует умеренная корреляционная взаимосвязь между показателями углеводсодержащих соединений - количеством уоновых кислот синовиальной жидкости и сыворотки крови (коэффициент корреляции $r = (-0,44)$) и количеством сиаловых кислот ($r = 0,48$ соответственно); для показателей активности ферментов (кислая и щелочная фосфатаза, протеолитическая активность), а также количества сульфатной серы, хлоридов и концентрации белка синовиальной жидкости и сыворотки крови не обнаружено корреляционной связи.



Рис.7. Схема биохимического исследования синовиальной жидкости с целью клиничко-лабораторной диагностики ранних стадий ДДИС

Несмотря на то, что эти тесты не указывают на специфичность патологического процесса, при сопоставлении с другими клиническими и рентгенологическими данными они оказывают помощь при диагностике в ранних стадиях этих болезней и позволяют судить об уровне активности процесса. Диагностическая специфичность приведенных биохимических показателей также недостаточно высока, поэтому для дифференциальной лабораторной диагностики указанных заболеваний суставов используют дополнительные методы обследования.

Для определения возможности клиничко-лабораторной дифференциальной диагностики травматических и дегенеративно-дистрофических поражений суставов мы оценили достоверность различий в представленных биохимических показателях в **2 сериях** больных **второй клинической группы**: у больных со свежим повреждением мениска и больных с травмой капсульно-связочного аппарата в анамнезе.

Принимая во внимание, что в **1 серии второй клинической группы** изменения в суставе имеют травматическую этиологию (повреждения мениска), мы констатируем тот факт, что изменения в составе синовиальной жидкости имеют тот же характер, т.е. сразу

после травмы резко снижается концентрация гиалуроновой кислоты (и, как следствие, снижаются лубрикационные свойства синовии) и более чем в 2 раза увеличивается концентрация белка. Во второй группе концентрация белка также достоверно превышает норму. Очевидно, что в ответ на физическую травму коленного сустава у больных развивается комплекс физиологических реакций, направленных на локализацию очага повреждения и сохранение гомеостаза в суставе. Комплекс местных и системных изменений, возникающих непосредственно за повреждением сустава, включает в себя изменение проницаемости сосудов и метаболического профиля синовии. В нашем исследовании показано, что в синовии как **первой**, так и **второй серии** данной группы больных достоверно снижалась фракция α_1 -глобулинов. Данная глобулиновая фракция включает в себя белки острой фазы и ингибиторы протеиназ – α_1 -гликопротеид (орозомукоид), α_1 -антитрипсин (α_1 -ингибитор протеиназ). Концентрация белков острой фазы может быть оценена по соотношению белковых фракций и зависит от стадии, течения заболевания и массивности повреждения. Однако известно, что концентрация белков ОФ увеличивается в циркуляторном русле в течение первых 24-48 часов, а острофазовый ответ длится 7-10 дней, т.е. можно предположить, что снижение концентрации этой фракции связано с нарушением баланса фермент-ингибирующей системы. Если говорить о клинико-лабораторной диагностике, то следует признать, что выполненные биохимические тесты не позволяют провести дифференциальную диагностику травматических поражений коленного сустава и дегенеративно-дистрофического процесса нетравматической этиологии. Однако полученные данные позволяют сделать вывод о том, что в обоих случаях происходит однонаправленные изменения метаболизма углеводов-белковых соединений синовии.

Из полученных нами данных следует, что изменения в биохимическом составе синовиальной жидкости при травматическом повреждении коленного сустава, обменно-дистрофическом и посттравматическом гонартрозе носят однонаправленный характер (рис.8). Наиболее значительно изменяется (достоверно увеличиваясь во всех трех группах) количество общего белка синовии. Изменение белкового спектра также носит однотипный характер – во всех группах достоверно снижается концентрация α_1 -глобулиновой фракции. В разной степени, но во всех группах возрастает концентрация сиаловых кислот, степень сульфатирования гликозаминогликанов (по отношению сульфатов к уроновым кислотам). Концентрация уроновых кислот и отношение УК к ОБ достоверно снижается также во всех трех группах.

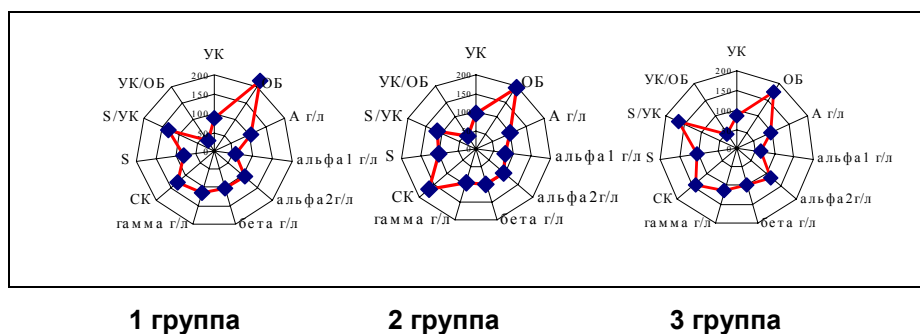


Рис. 8. Метаболический профиль синовиальной жидкости при поражениях суставов различной этиологии

Для оценки эффективности терапии мы изучили динамику биохимических показателей синовиальной жидкости в **третьей клинической группе** у больных гонартрозом на разных сроках после проведения оперативного лечения. Нами было установлено:

В **1-й серии 3-й клинической группы** (то есть в срок 4–11 дней после операции) мы не выявили достоверных различий в составе синовиальной жидкости по сравнению с

дооперационным уровнем показателей (табл. 4). Очевидно, что вследствие малотравматичности оперативного вмешательства и щадящей тактики оперативных мероприятий, изменения состава синовиальной жидкости в эти сроки не происходит.

В литературе отмечено изменение состава синовиальной жидкости после травмы сустава и ее оперативной коррекции в ранние послеоперационные сроки 1-3 дня (В.А. Редин, 1983). Эти изменения связаны с нарушением проницаемости гисто-гематического барьера и касаются в первую очередь изменения белкового спектра. Тот факт, что в проведенных нами исследованиях мы не отмечаем достоверного изменения альбумин-глобулинового коэффициента показывает, что оперативное вмешательство не приводило к появлению выраженного воспалительного процесса.

Аналогичные данные были получены нами при изучении состава синовиальной жидкости во **2-й серии 3-й клинической группы** (через 6-11 недель после оперативного вмешательства). Достоверных различий в составе синовиальной жидкости по сравнению с дооперационным уровнем мы не обнаружили (табл. 5).

В отдаленные сроки (**3-я серия 3-й клинической группы**) изучали биохимический состав синовиальной жидкости у 6 пациентов. Синовиальная жидкость была получена во время оперативного вмешательства на контралатеральной конечности. В большинстве случаев у пролеченных больных наблюдалась положительная динамика остеоартрозных изменений. Среди пролеченных больных, которые оценивали результаты лечения как хорошие и удовлетворительные, пункции сустава не осуществлялись. В отдаленные сроки после операции мы обнаружили положительную динамику изменения биохимического состава синовиальной жидкости по показателям общего белка, урановых кислот. Эти два показателя оценивались нами как наиболее информативные для оценки состояния суставной среды. Следует отметить улучшение, но не нормализацию определенных нами показателей (табл. 6).

Таблица 4.

Биохимические показатели синовиальной жидкости больных остеоартрозом до операции (д/о) и через 4-11 дней после (п/о) операции (n=6)

	сульф	УК	СК	ОБ	Альб	A1	A2	B	Г	A/Г
Д/о	12,44± 3,68	3,9± 0,73	1,66± 0,36	31,0± 5,5	57,13± 4,94	3,30± 0,57	8,72± 2,17	12,12± 1,31	18,72± 3,41	1,43± 0,26
П/о	12,63± 2,78	4,92± 0,80	1,93± 0,24	30,45± 6,22	60,53± 3,33	3,16± 0,20	5,86± 1,20	14,30± 1,19	16,13± 2,59	1,57± 0,20

Таблица 5.

Биохимические показатели синовиальной жидкости больных остеоартрозом до операции (д/о) и через 41-80 дней после (п/о) операции (n=18)

	сульф	УК	СК	ОБ	Альб	A1	A2	B	Г	A/Г
Д/о	13,87± 2,02	4,83± 0,4	1,92± 0,16	30,86± 2,93	66,84± 1,37	2,69± 0,22	5,4± 0,64	11,67± 0,72	13,4± 0,69	2,04± 0,13
П/о	10,71± 1,62	4,24± 0,35	1,91± 0,15	32,53± 1,36	64,67± 1,87	2,89± 0,23	7,0± 0,81	10,57± 0,57	15,0± 1,29	1,87± 0,14

Таблица 6.

Биохимические показатели синовиальной жидкости больных остеоартрозом до операции (д/о) и в срок больше года после (п/о) операции (n=6)

	сульф	УК	СК	ОБ	Альб	A1	A2	B	Г	A/Г

Д/о	10,28± 2,11	3,76± 0,46	1,66± 0,38	31,47± 9,38	66,97± 5,97	2,27± 0,43	5,83± 1,64	10,13± 1,22	14,8± 3,19	2,18± 0,64
П/о	11,5± 6,92	5,8± 0,98*	1,86± 0,48	24,8± 0,9*	62,03± 3,65	3,11± 0,31	6,71± 1,31	11,95± 1,81	16,18± 2,22	1,73± 0,24

* обозначены значения, которые отличаются от дооперационных значений с уровнем достоверности $p < 0,05$

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При внедрении результатов проведенного исследования в клиническую практику нам представляется целесообразным рекомендовать:

1. При назначении хондропротекторов на основе гликозаминогликанов следует учитывать фактор аутоиммунного процесса, используя для этого разработанные методики оценки антител к гликозаминогликанам в зависимости от технической оснащенности лаборатории учреждения ортопедотравматологического профиля.
2. Наиболее информативными и клинически значимыми показателями для лабораторной диагностики остеоартрозного процесса в синовиальной жидкости являются показатели уроновых кислот, общего белка, белковых фракций и сиаловых кислот.
3. При необходимости проведения артроцентеза в процессе лечения больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов целесообразно проводить контроль биохимических показателей синовиальной жидкости. Обратная динамика наиболее информативных показателей может являться критерием хорошего результата лечения.
4. Полученные значения нормативных показателей синовиальной жидкости могут быть использованы в клинической лабораторной практике без учета пола и возраста пациентов.

ВЫВОДЫ:

1. По данным корреляционного и факторного анализа в патогенезе дегенеративно-дистрофических поражений суставов происходит альтерация метаболизма протеогликанов, которая имеет системный характер и взаимосвязана как в суставных тканях, так и на уровне общих изменений в организме.
2. В эксперименте на животных с моделью дегенеративно-дистрофических изменений суставов показано, что в суставном хряще и синовиальной оболочке происходит активация лизосомальных ферментов, изменение агрегации протеогликанов с уменьшением количества гликозаминогликанов, существует прямая корреляционная зависимость между показателями обмена гликозаминогликанов суставного хряща и синовиальной жидкости и обратная – между показателями синовиальной жидкости и сыворотки крови.
3. Проведенные исследования не выявили достоверных различий показателей белкового спектра и углеводсодержащих соединений синовиальной жидкости коленных суставов здорового человека по признаку пола и возраста. Однако, при развитии дегенеративно-дистрофического процесса у мужчин и женщин достоверно различаются показатели уроновых кислот и степени сульфатирования гликозаминогликанов (по отношению сульфатов к уроновым кислотам), а показатели возраста не коррелируют с биохимическим составом синовиальной жидкости.
4. При развитии дегенеративно-дистрофического процесса в синовиальной жидкости пораженного сустава происходит увеличение общего количества белка, уменьшение

концентрации гиалуроната, перераспределение белковых фракций – снижение α_1 -глобулинов - и увеличение количества сиаловых кислот.

5. Наиболее клинически значимыми показателями для лабораторной диагностики остеоартрозного процесса являются показатели уроновых кислот и общего белка.
6. Изучение взаимосвязи между биохимическими показателями синовиальной жидкости и клинической характеристикой остеоартрозного процесса показало, что наличие кисты Бейкера и дисплазии не отражаются на изменении данных биохимических показателей синовиальной жидкости; наличие воспалительного процесса в суставе отражается в изменении состава белковых фракций; на II стадии процесса происходит некоторое компенсирование изменений биохимического состава синовиальной жидкости по показателям общего белка, α_1 -глобулиновой фракции, концентрации и степени сульфатирования гликозаминогликанов.
7. Изменения в биохимическом составе синовиальной жидкости как при повреждении мениска, так и при развитии остеоартроза травматической и обменно-дистрофической этиологии носят односторонний характер. Наиболее значительно изменяется количество общего белка синовиальной жидкости, концентрация уроновых кислот и отношение УК к ОБ. Изменение белкового спектра также носит односторонний характер – во всех группах достоверно снижается концентрация α_1 -глобулиновой фракции.
8. Разработанные методики определения иммунных реакций к гликозаминогликанам суставного хряща позволяют использовать их для выявления аутоиммунного процесса в суставах, что следует учитывать при выборе тактики медикаментозной коррекции.
9. У больных I стадией заболевания положительная динамика изменений наиболее информативных биохимических показателей синовиальной жидкости наблюдается в ранние сроки после операции, а у больных III стадией – в отдаленные сроки после операции. Даже в отдаленные – больше года – сроки после проведения оперативного вмешательства у больных гонартрозом не происходит нормализации биохимического состава синовиальной жидкости.
10. Хирургическое лечение гонартроза с применением декомпрессионно-дренирующих операций, разработанное во ФГУН «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Росздрава», малотравматично и не вызывает выраженной воспалительной реакции.

РАБОТЫ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Анализ связи биохимических показателей синовиальной жидкости больных остеоартрозами коленного сустава с их клинической характеристикой / Е.Л. Матвеева, С.Н. Лунева, О.К. Чегуров, В.Д. Макушин // Травматол. ортопед. России. - 2006. - № 4 (42). - С. 55-58.
2. Оценка биохимических показателей синовиальной жидкости коленного сустава здорового человека в зависимости от пола и возраста: тез. докл. юбил. Всерос. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии», посвящ. 100-летию со дня основания Российского НИИ травматологии и ортопедии им. В.В.Вредена / Е.Л.Матвеева // Травматол. ортопед. России. – 2006. - №2. – С.198-199.
3. «Изменения в биохимическом составе синовиальной жидкости у больных при застарелых и свежих повреждениях мениска» : тез. докл. юбил. Всерос. науч.-практ. Конф. «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии», посвящ. 100-летию со дня основания Российского НИИ травматологии и ортопедии им. В.В.Вредена / Е.Л.Матвеева, Т.Ю.Карасева // Травматол. ортопед. России. – 2006. - №2. – С.199-199.
4. Матвеева, Е.Л. Факторный анализ биохимических и клинических показателей гонартроза / Е.Л. Матвеева, В.Д. Макушин, О.К. Чегуров // Гений ортопедии. – 2007. - №1. – С. 81-84.
5. Биохимические изменения синовиальной жидкости при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов/ Е.Л.Матвеева, С.Н.Лунева, О.К.Чегуров, Т.Ю.Карасева // Биохимия соединительной ткани (норма и патология): сб. науч. Статей, посвящ. 70-летию кафедры биохимии ИГМА. – Ижевск. – 2005. – С.120-123.
6. Les maladies des articulation: Le choix de la tactique de la correction pharmacologique en vertu de l'étude du liquide sinovial / E.L.Matveeva // 9eme Congress de l'AOLF: Livre des Resumes. – Montpellier, 2004. – P.87.
7. Способ оценки аутоиммунного процесса при заболеваниях суставов / Е.Л.Матвеева. О.Л.Кармацких // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. - № 10.- С.18-18.
8. Понятие нормы в исследовании синовиальной жидкости / Е.Л.Матвеева, В.Д.Макушин, О.К.Чегуров, Ю.П.Солдатов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. - №10. – С.18-18.
9. Возможность использования системы “Cellprint” для исследования клеточного состава синовиальной жидкости /В.И.Шевцов, Е.Л.Матвеева, С.П.Изотова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. - №1. – С.34-36.
10. Биохимическая оценка аутоиммунного процесса при заболеваниях суставов / Е.Л. Матвеева, О.Л. Кармацких, О.К. Чегуров, Ю.П. Солдатов, Б.В. Камшилов // Гений ортопедии. – 2002. - №2. – С.97-99.
11. Проблема диагностики аутоиммунного процесса при заболеваниях суставов/ Е.Л.Матвеева, О.Л.Кармацких, О.К.Чегуров, Ю.П.Солдатов, Б.В.Камшилов // Медицинская иммунология. – 2002.- Т.4. - №2. – С.206-206.
12. Опыт клинических испытаний системы выделения и концентрации клеток “Cellprint” в клинической цитологии /Беляева О.П., Головнева Е.С., Матвеева Е.Л. // Инжиниринг в медицине: III Всерос. науч.- практ. конф. с междунар. участием; Колебательные процессы гемодинамики. Пульсация и флюктуация сердечно-сосудистой системы: II Всерос. симпозиум: Сб. науч. тр. – Челябинск, 2002. – С.54-57.
13. Комплексная оценка синовиальных кист подколенной области / В.И.Шевцов, В.Д.Макушин, Б.В.Камшилов, О.К.Чегуров, А.М.Чиркова, Е.Л.Матвеева // Новые технологии в лечении и реабилитации больных с патологией суставов: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Курган, 2004. – С.302-303.
14. Биохимические изменения в тканях коленного сустава собак в условиях изменения функциональной нагрузки /Е.Л.Матвеева // Актуальные вопросы ветеринарной хирургии: материалы науч.-практ. конф. – Курган, 2006. – С.39-40.
15. Биохимические и цитологические изменения в синовиальной жидкости /Е.Л.Матвеева, С.Н.Лунева, Т.Ю.Карасева, Ю.В.Анчугова, О.Н.Загребельная // Современные методы лечения

- больных с травмами и их осложнениями : материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Курган, 2006. – С.269-271.
16. Влияние лечения методом чрескостного остеосинтеза на иммунный статус больных хроническим остеомиелитом /Н.М.Клюшин, О.Л.Кармацких, М.В.Чепелева, Е.Л.Матвеева // Гений ортопедии. – 2002. - №2. – С.100-103.
 17. Исследования синовиальной жидкости больных заболеваниями суставов при определении противопоказаний к введению хондропротекторов / Е.Л.Матвеева, О.Л.Кармацких. О.К.Чегуров, Ю.П.Солдатов, Б.В.Камшилов // Заболевания суставов и современные методы их лечения: Труды 2 научно-практ. конф. – Ульяновск, 2001. – С.28-28.
 18. Результат количественной оценки иммунопреципитата при определении противопоказаний к введению хондропротекторов / Е.Л.Матвеева, О.Л.Кармацких. Т.Ю. Карасева // Гений ортопедии. – 2003. - №1. – С.44-46.
 19. Характер взаимосвязи метаболизма протеогликанов синовиальной жидкости и суставного хряща при дегенеративно-дистрофическом процессе / Е.Л.Матвеева // Морфофункциональные аспекты регенерации и адаптационной дифференцировки структурных компонентов опорно-двигательного аппарата в условиях механических воздействий: Материалы междунар. науч.-практ. конф. – Курган, 2004. – С.178-180.
 20. Клиническая оценка лабораторных исследований синовиальной жидкости / Е.Л.Матвеева, С.Н.Лулева, И.А.Талашова, О.Л.Кармацких, Т.Ю.Карасева, О.К.Чегуров, Б.В.Камшилов // Новые технологии в лечении и реабилитации больных с патологией суставов: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Курган, 2004. – С.178-180.
 21. Определение сульфатированных гликозаминогликанов в экстрактах тканей / Т.В.Русова, Е.Л.Матвеева, И.А.Талашова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. - №7. – С.17-18.
 22. Исследование синовиальной жидкости больных остеоартрозами / Е.Л.Матвеева, О.Л.Кармацких // Гений ортопедии. – 2001. - №2. – С.128-129.
 23. Влияние композиции костных неколлагеновых белков «стимбон-2» на кроветворение и остеогенез / К.С.Десятниченко, Е.Л.Матвеева, С.И.Алиева, С.А.Ерофеев, С.П.Изотова, М.А.Ковинька //Материалы конференции иммунологов Урала. – Иммунология Урала. – 2001. - №1. –С.110-111.
 24. “CELLPRINT®” – мазок-отпечаток синовиальной жидкости / В.И.Шевцов, Е.Л.Матвеева, О.Л.Кармацких, С.П.Изотова // Инжиниринг в медицине: III Всерос. науч.-практ. конф. – Челябинск, 2002. – С.63-65.
 25. Биохимический и клеточный состав синовиальной жидкости больных с дегенеративно-дистрофическими поражениями суставов / К.С.Десятниченко, Е.Л.Матвеева, С.Н.Лулева, В.Д.Макушин, С.П.Изотова, Ю.П.Солдатов, О.К.Чегуров, В.И.Казанцев // Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии: Материалы конф. биохимиков Урала, Поволжья и Запад. Сибири, посвящ. 70-летию Р.И.Лифшица. – Челябинск, 1999. – С. 36-38.
 26. Морфологические и биохимические изменения структуры суставного хряща в условиях последовательного дистракционно-компрессионного остеосинтеза / А.В.Попков, Т.А.Ступина, Е.Л.Матвеева, С.А.Ерофеев, С.Н.Лулева, Е.В.Осипова, Д.А.Попков // Новые технологии в медицине: Тез. научно-практ. конф. в 2-х ч. – Курган, 2000. – Ч.2. – С.28-29.
 27. Исследование содержания иммуноглобулинов классов А, М, G в синовиальной жидкости больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями коленных суставов/ О.Л.Кармацких, Е.Л.Матвеева, С.П.Изотова // Материалы I конференции иммунологов Урала. – Иммунология Урала. – 2001. - №1. – С.53-54.
 28. Клиническое значение исследования белкового спектра синовиальной жидкости (предварительное сообщение)/ Е.Л.Матвеева. О.Л.Кармацких, И.А.Талашова, В.Д.Макушин, О.К.Чегуров, Ю.П.Солдатов // Гений ортопедии. – 2000. - №1. – С.69-71.

29. Информативность лабораторных биохимических исследований в травматологии и ортопедии/ К.С.Десятниченко, О.Л. Гребнева, Л.С.Кузнецова, С.Н.Лулева, М.А.Ковинька, Е.Л.Матвеева, И.П.Гайдышев // Гений ортопедии. – 2000. - №2. – С.124-124.
30. Информативность лабораторных исследований в травматологии и ортопедии /К.С.Десятниченко, Л.С.Кузнецова, И.П.Гайдышев, Е.Л.Матвеева, М.А.Ковинька, С.П.Изотова, С.И.Алиева // Современные методы диагностики: Тез. Докл. – Барнаул, 1999. – С. 202-203.
31. О механизме патологического обызвествления суставного хряща при развитии дегенеративно-дистрофических изменений в тканях синовиальной среды /К.С.Десятниченко, С.Н.Лулева, Е.Л.Матвеева // Гений ортопедии. – Курган, 1999. – №2. – С.24-27.
32. Некоторые итоги биохимических исследований в РНЦ «ВТО» за 20 лет / К.С.Десятниченко, Л.С.Кузнецова, Л.И.Грачева, С.Н.Лулева, О.Л.Гребнева, Е.Л.Матвеева, Т.В.Русова, О.Н.Макеева, М.А.Ковинька // Гений ортопедии. – 1996. - №2-3. – С.25-26.
33. Предварительные итоги апробации приемов эфферентной терапии в ортопедической практике / К.С.Десятниченко, Л.С.Кузнецова, С.Н.Лулева, О.Л.Гребнева, Е.Л.Матвеева, И.А.Талашова, М.А.Ковинька // Гений ортопедии. – 2000. – №2. – С.123-124.
34. Определение показаний к внутрисуставному введению хондропротекторов / Е.Л.Матвеева, О.Л.Кармацких // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины – 2000: Тез. докл. междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых. – Минск, 2000. – С.149-149.
35. Оценка состояния суставов по показателям биохимических исследований синовиальной жидкости / Е.Л.Матвеева // Актуальные вопросы ортопедии, травматологии и нейрохирургии: Материалы итоговой практ. конф.НИЦТ «ВТО»15-16 нояб. 2001 г. – Казань, 2001. – Т.XLVII. – С.134-136.
36. Биохимические изменения структуры суставного хряща в условиях последовательного дистракционно-компрессионного остеосинтеза / А.В.Попков, Е.Л.Матвеева, С.Н.Лулева, С.А.Ерофеев, Д.А.Попков // Гений ортопедии. – 2001. - №3. – С.53-56.
37. Перспективы использования приемов эфферентной терапии в ортопедической практике / К.С.Десятниченко, О.Л.Гребнева, С.Н.Лулева, Е.Л.Матвеева, С.А.Ерофеев, А.А.Ларионов, М.А.Ковинька // Актуальные проблемы теоретической и прикладной биохимии: Материалы конф. биохим. Урала, Поволжья, Зап.Сиб., посв. 70-лет. Р.И.Лифшица. – Челябинск, 1999. – С.147-150.
38. О возможности ускорения созревания дистракционного регенерата кости фармакологическими средствами: VII Респ. Школа «Биология опорно-двигательного аппарата» / К.С.Десятниченко, Ю.П.Балдин, А.Н.Дьячков, А.А.Шрейнер, О.Л.Гребнева, С.П.Изотова, С.Н.Лулева, Е.Л.Матвеева // Ортопед., травматол. – 1994. - №4. – С.73.

ПАТЕНТЫ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Патент 2201757 РФ, МПК⁷ А 61 К 35/32, 38/08, А 61 F 9/00, А 61 Р 19/02 Средство профилактики и лечения дегенеративно-дистрофических изменений суставов и способ его получения / Десятниченко К.С., Матвеева Е.Л., Талашова И.А., РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова (РФ). - № 2001130971/13; Заявл. 14.11.2001, Опубл. 14.10.2003, Бюл. 10
2. Патент 2209433 РФ, МПК⁷ G 01 N 33/50, 33/53, А 61 Р 19/00 Способ определения показаний к внутрисуставному введению хондропротекторов на основе гидролизата гликозаминогликанов хряща / Десятниченко К.С., Матвеева Е.Л., Кармацких О.Л., РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова (РФ). - № 2000116050/14; Заявл. 19.06.2000, Опубл. 27.07.2003, Бюл. 21

3. Патент № 2280875 РФ, МКИ ⁷ А 61 В 17/56, 8/00 Способ диагностики аутоиммунного процесса в суставах у больных остеоартрозом / Кармацких О.Л. (RU), Карасева Т.Ю. (RU), Матвеева Е.Л. (RU), Швед Н.С. (RU), ФГУН «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Росздрава» (RU).- № 2003106522/15; Заявл. 07.03.2003; Оpubл. 27.07.2006, Бюл. 21
4. Патент № 2288729 РФ, МКИ ⁷ А 61 К 35/36, А 61 К 35/32, А 61 К 9/06, А 61 К 38/39, Способ выделения коллагена из костной ткани сельскохозяйственных животных / Лунева С.Н. (RU), Ковинька М.А. (RU), Матвеева Е.Л. (RU), Талашова И.А. (RU), Накоскин А.Н.(RU), ФГУН «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Росздрава» (RU).- № 2003134131/14; Заявл. 24.11.2003; Оpubл. 10.12.2006, Бюл. 34

Соискатель – Матвеева Е.Л.

Тираж 100 экземпляров
Отпечатано в типографии «Печатный двор».
640000, г. Курган, ул. Гоголя, 16