

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«БЕЛОРУССКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ»**

УДК 616.72–018.36–002:616.72–008.8–07–08]:577.3

ЧЕРНЯКОВА ЮЛИЯ МИХАЙЛОВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
СИНОВИТА ПУТЕМ КОНТРОЛЯ БИОФИЗИЧЕСКИХ
СВОЙСТВ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ
(экспериментально-клиническое исследование)**

14.00.22 – «Травматология и ортопедия»

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Минск – 2006

Работа выполнена в Учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет» и в Государственном научном учреждении «Институт механики металлополимерных систем им. В.А. Белого Национальной Академии наук Беларуси»

Научный руководитель: кандидат медицинских наук, доцент
Николаев В.И.
Гомельский государственный медицинский университет, кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ

Научный консультант: доктор технических наук, профессор
Пинчук Л. С.
Институт механики металлополимерных систем им. В.А. Белого НАН Беларуси, заведующий отделом «Герметология»

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Воронович И.Р.
Белорусский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии, главный научный сотрудник

кандидат медицинских наук, доцент
Кезля О.П.
Белорусская медицинская академия последипломного образования, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии

Оппонирующая организация: Белорусский государственный медицинский университет

Защита состоится «28» марта 2006 г. в 14⁰⁰ часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.04.01 при Белорусском научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии (220024, г. Минск, ул. Кижеватова, 60, корп. 4, тел. (017)278-67-41, факс (017)277-37-05).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Белорусского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии.

Автореферат разослан «2» февраля 2006 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций,
кандидат биологических наук

А. В. Заровская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Проблема ранней идентификации генеза синовита и динамического контроля структурных и функциональных изменений элементов синовиальной среды суставов биофизическими методами является актуальной для современной артрологии (Е.Д. Белоенко, 1992; В.И. Николаев, Л.С. Пинчук, 2003).

В настоящее время широкий выбор инструментальных и лабораторных методов диагностики позволяет с высокой степенью точности установить вид патологии сустава (В.М. Чепой, 1990; Ф.И. Комаров, 1991). Однако ни один из них не дает надежных сведений о структурных изменениях синовиальной жидкости (СЖ), которые возникают уже на ранних стадиях заболеваний, вызывают патологию биомеханической и других функций синовии и определяют патогенез заболеваний суставов. В результате трибологических экспериментов *in vitro* (С.Ф. Ермаков, 2000) установлены различия в смазочной способности СЖ при заболеваниях и в норме. При наложении на смазываемую СЖ пару трения полимер-металл электромагнитного поля (ЭМП), моделирующего естественное биополе сустава, обнаружено изменение коэффициента трения (Ж.В. Кадолич, 2002). Однако эти исследования, относящиеся к области физики конденсированного состояния, не ставили цель связать динамику зафиксированных изменений СЖ с патогенезом заболеваний суставов.

В последние годы широкое распространение при лечении суставов получило внутрисуставное введение медикаментов (Н.Ф. Сорока, 1992), однако их влияние на внутрисуставное трение мало изучено. Одной из актуальных тенденций современной артрологии является применение заменителей СЖ с целью хондропротекции и улучшения смазки сустава (В.А. Насонова, 1985). Однако все они не являются адекватными заменителями СЖ, т. к. обладают теми или иными недостатками, не позволяющими применять их без ограничений. Поиск доступных и максимально биосовместимых лекарственных средств, моделирующих основные биофизические свойства СЖ, — цель современных разработок в области артрологии.

В связи с изложенным, перспективным направлением в изучении структурно-функциональных изменений смазочной среды суставов представляется проведение исследований на стыке наук — медицины и физики конденсированного состояния. Результаты комплексного изучения биофизических свойств СЖ позволят объяснить механизмы патологических процессов, происходящих в синовиальной среде при заболеваниях суставов, и на этой основе разработать эффективные методы коррекции структурных нарушений СЖ, позволяющие улучшить функции опорно-двигательного аппарата. Эта задача является актуальной для травматологии и ортопедии.

Связь работы с крупными научными программами. Работа выполнена в соответствии с заданиями государственных программ ориентированных фундаментальных исследований «Современные науки о жизни: геномика,

протеомика, клеточная инженерия как фундаментальная основа современного сельскохозяйственного производства и здоровья населения» (гос. рег. № 2004635, 2004–2005), «Биооргсинтез 2.35» (гос. рег. № 20013478, 2001–2005), «Поверхность 18» (гос. рег. № 20013477, 2001–2005), хоздоговорами № 42/2003 (гос. рег. № 20033550, 2003) и № И-38/2004 (гос. рег. № 20041938, 2004) в рамках государственной научно-технической программы «Медтехника».

Цель исследования — улучшить результаты лечения пациентов с синовитами путем разработки способов контроля и коррекции структурно-функциональных нарушений синовиальной жидкости на базе метода электро-термического анализа (ЭТА) и путем оценки трибологических характеристик СЖ при воздействии ЭМП.

Задачи исследования:

- адаптировать методику ЭТА для оценки структурного состояния СЖ в норме и при различных заболеваниях суставов;
- исследовать влияние ЭМП на смазывание пар трения полимер-металл СЖ, взятой из суставов с разными заболеваниями;
- изучить трибологические характеристики лекарственных средств (ЛС), вводимых в полость суставов;
- разработать способы и средства лечебной коррекции биофизических, прежде всего трибологических, свойств СЖ при заболеваниях суставов;
- предложить алгоритм выбора ЛС для локальной терапии суставов и оценить эффективность разработок в клинических условиях.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования является СЖ, взятая у 60 пациентов, объединенных в группы условно здоровых (5) и с заболеваниями суставов (ревматоидный артрит, периферическая форма болезни Бехтерева, дегенеративно-дистрофический процесс и др.). Предмет исследования — закономерности структурно-функциональных изменений смазочной среды суставов при патологии и контроль за развитием этих изменений под влиянием физиотерапевтических и медикаментозных воздействий.

Гипотеза. Качество смазки и нормальное протекание процессов метаболизма в суставе, зависящие от биохимического состава и структурной упорядоченности СЖ, изменяющихся в результате развития патологических процессов, оцениваются методами ЭТА и трибологического мониторинга в регулируемых ЭМП, а локальная терапия суставов может быть оптимизирована путем индивидуального подбора ЛС по трибологическим критериям.

Методы исследований. При обследовании пациентов применены клиничко-лабораторный, рентгенологический, гистологический методы. СЖ изучена методами: оптической и сканирующей электронной микроскопии, биохимическим, бактериологическим, ЭТА, а также путем трибологических исследований *in vitro*. Экспериментальные и клинические данные обработаны стандартными методами математической статистики с применением компьютерной техники.

Научная новизна и значимость полученных результатов. Впервые показано, что СЖ проявляет свойства квази-электретов, демонстрируя термостимулированные токи (ТСТ). Интерпретация спектров ТСТ позволяет судить о стабильности гидратных оболочек вокруг полярных компонентов синовиальной жидкости, молекулярной массе макромолекул белка, энергонасыщенности связей в белково-полисахаридных комплексах, а также о степени упорядоченности жидкокристаллической фазы СЖ.

Впервые получены характерные спектры ТСТ СЖ, взятой из суставов с различными заболеваниями. Характер спектров свидетельствует об обусловленной патологическими процессами физико-химической (молекулярной) и пространственной (на надмолекулярном уровне) дезорганизации компонентов СЖ, что непосредственно отражается на ее биофизических свойствах и качестве выполняемых ею в суставе функций.

Впервые изучены трибологические характеристики СЖ при разных заболеваниях и динамика их изменения под воздействием ЭМП. Установлено, что экспоненциальное снижение во времени коэффициента трения в ЭМП характерно для СЖ, взятой из условно здоровых суставов и из суставов с воспалительными заболеваниями неиммунного характера. Влияние поля на физико-химическую структуру СЖ и качество выполняемых ею при неиммунной патологии трибологических функций оценено как нормализующее. Выявлены трибологические аспекты патогенеза хондродеструкции при синовитах.

Впервые выполнен трибологический мониторинг ЛС, используемых для инъекции в суставы. Составлен трибологический ряд ЛС и проведено сравнение показателей их смазочной способности с аналогичными параметрами СЖ, взятой из суставов с разной патологией.

Практическая (экономическая и социальная) значимость полученных результатов. Разработаны: методика электретно-термического анализа СЖ, позволяющая диагностировать патологию суставов, и на базе этой методики — способ оценки структурных изменений СЖ при ревматических заболеваниях (патентная заявка РФ № 20040044 от 22.01.2004 г.); методика оценки смазочной способности СЖ, основанная на изменении биофизических свойств смазочной прослойки СЖ при наложении на нее ЭМП (патентная заявка РФ № 20040381 от 29.04.2004 г.); заменитель СЖ на основе плазмы крови пациента (патентная заявка РФ № 20040667 от 14.07.2004 г.), позволяющий преодолеть проблему биологической несовместимости и высокой стоимости искусственных препаратов аналогичного назначения. Предложен и клинически обоснован новый биофизический подход к выбору медицинских технологий лечения суставов, который базируется на трибологическом мониторинге СЖ и ЛС, вводимых в полость сустава, с применением ЭМП. Предложен алгоритм диагностики и лечения синовитов.

Ожидаемый экономический эффект от внедрения результатов работы составят: 1) отсутствие необходимости применения специальных методов забора, транспортирования и хранения биологического материала; 2) воз-

возможность контролировать структурно-функциональные изменения СЖ в процессе лечения суставов, определяя его оптимальный режим. Для реализации методик требуется минимальное количество биологического материала (0,1–0,2 мл). При исследовании методом ЭТА одинаково информативна как свежая, так и криоконсервированная СЖ, что расширяет возможности лабораторного анализа. В результате время обследования пациентов сокращается до 40 минут и создается возможность в сложных диагностических случаях дифференцировать характер структурных изменений СЖ путем использования информации, хранящейся в банке данных.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Использование метода ЭТА для анализа СЖ позволяет идентифицировать характерные для разных заболеваний суставов изменения структуры смазочной прослойки.

2. Предложенный метод трибологического исследования позволяет оценить смазывающую способность СЖ при синовитах, а наложение поля соленоида — определить чувствительность смазочной прослойки к магнитотерапевтическому воздействию.

3. Биофизический подход к выбору ЛС для инъекции в сустав по трибологическим критериям на основе разработанного алгоритма служит цели профилактики хондродеструкции при лечении заболеваний.

4. Предложенный заменитель СЖ на основе плазмы и сыворотки крови пациента обладает хорошими смазочными свойствами, позволяет решить проблему биологической несовместимости и снизить стоимость препарата.

Личный вклад соискателя. Автор лично проработал 95 литературных источников, в том числе 69 русскоязычных и 26 англоязычных. Принимал личное участие в постановке задач исследований и формировании клинических групп пациентов. Провел тщательный анализ историй болезней 60 пациентов. Самостоятельно выполнил хирургические вмешательства: артроскопия коленных суставов — 2, артротомия — 14, пункция суставов — 32. В качестве ассистента участвовал в 2 операциях ревизионного эндопротезирования тазобедренных суставов. Проследил результаты лечения 60 пациентов в сроки 1–7 месяцев после окончания лечения. Самостоятельно выполнил экспериментальные исследования на физических приборах. Подготовил и опубликовал 12 научных работ, из них 2 — без соавторов.

Апробация результатов диссертации. Материалы диссертационной работы обсуждены на конференции «Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины» (г. Гомель, 2003), на II Белорусско-Американской научно-практической конференции врачей «Актуальные проблемы медицины» (Гомель-Амарелло, 2004), на Международной конференции «Механика композитных материалов» (г. Рига, Латвия, 2004), на научно-практической конференции, посвященной 60-летию Гомельской областной клинической больницы «Актуальные проблемы медицины Гомельской области» (г. Го-

мель, 2004), на Международной научно-технической конференции «Полимерные композиты и трибология» (г. Гомель, 2005).

Опубликованность результатов. По результатам выполненной работы опубликовано 6 статей в научных журналах, 3 статьи в материалах конференций, 3 тезиса докладов, подано 3 патентные заявки. Общий объем публикаций составляет 51 страницу.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, пяти глав, заключения, списка использованных источников и приложений. Объем диссертации составляет 91 стр., включая 18 рис. и 19 табл. на 35 стр., список использованных источников из 95 наименований на 6 стр., список опубликованных работ автора из 12 наименований на 2 стр., 3 приложения на 3 стр.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Синовиальная жидкость как элемент синовиальной системы человека. Представлен обзор литературных данных о физико-химическом составе, биофизических свойствах и функциях СЖ. Приведены сведения о патологических состояниях синовиальной системы, проявляющихся в виде синовитов. Сделано заключение, что в настоящее время изучению доступны широкий спектр физико-химических характеристик СЖ. Однако ни один из традиционных методов исследований не дает сведений о структурно-функциональных изменениях СЖ, сопутствующих заболеваниям суставов и определяющих патогенез хондродеструкции.

Рассмотрены современные представления о проблеме внутрисуставной терапии. Проанализированы тенденции совершенствования методов и средств хондропротекции при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Определены цель и задачи исследования.

Глава 2. Характеристика материала и методов исследования. Даны характеристики объектов исследования, методов обследования пациентов, способов анализа СЖ и описана техника экспериментов.

Работа основана на результатах клинико-лабораторного, рентгенологического обследования и лечения 60 пациентов с синовитами различной этиологии, в том числе 15 больных с травмами суставов, 2 — с воспалительными неиммунными заболеваниями, 10 — с воспалительными заболеваниями иммунного генеза, 17 — с дегенеративно-дистрофическим поражением суставов, 6 — с синовитами неясной этиологии. Обследовано 5 человек с прочими синовитами (локтевыми бурситами, синовитами эндопротезированных суставов). Выделена группа из 5 пациентов с условно здоровыми суставами. Пациентам выполнены хирургические вмешательства: артроскопия (2) с применением артроскопического комплекса «Karl Storz» (Германия), артротомия (14), ревизионное эндопротезирование (2), пункции 42 суставов. Повторные пункции коленных суставов в процессе лечения проведены 21 пациенту.

Объектами исследований служили образцы СЖ, взятые из суставов пациентов во время хирургических вмешательств, а также ЛС различных фармакологических групп, применяемые для инъекций в полость суставов.

Образцы СЖ исследовали по современным лабораторным методикам. Клеточные элементы подсчитывали в препаратах, окрашенных по Романовскому, с помощью оптического микроскопа. В случаях подозрения на инфекционное начало заболеваний проводили бактериоскопическое (окраска препаратов по Цилю-Нильсену и Граму) и бактериологическое исследования. Определяли биохимические показатели СЖ: количество белка и его фракций, наличие С-реактивного белка, ревматоидного фактора, фибриногена, характеристики муцинового сгустка. Для оценки структурной упорядоченности элементов СЖ и их чувствительности к электромагнитному воздействию высушивали пробы синовии (исходные и в поле напряженностью 1,2 кА/м), после чего текстуру проб анализировали с помощью сканирующего электронного и оптического микроскопов.

Структурные изменения СЖ при заболеваниях суставов исследовали методом ЭТА (ГОСТ 25209-82). В методику были внесены изменения, позволяющие проводить анализ жидких проб. Пробу свежей СЖ объемом 0,1–0,2 мл помещали в лунку алюминиевого электрода и накрывали фторопластовой прокладкой, на которую накладывали второй электрод. Регистрировали ТСТ, который возникает в цепи, замыкающей электроды, при нагревании образца со скоростью 5°С/мин в диапазоне температур от 20 до 140°С. Тем же способом изучали СЖ после хранения ее проб в пластмассовых пробирках объемом 1 мл при температуре –20°С в течение 6 месяцев. Каждый эксперимент повторяли 7 раз.

Смазочную способность СЖ изучали с помощью трибометра маятникового типа. Испытания проводили при массе маятника 2,0 кг и скорости скольжения 1,0 м/с, что соответствует средней физиологической нагрузке на коленный сустав человека. С целью создания ЭМП в зоне трения исследуемой пары использовали соленоид, установленный в опору трибометра. Напряженность поля составляла 1,2 кА/м. Коэффициент трения (f) регистрировали по параметрам затухающих колебаний маятника и анализировали результаты измерений с помощью компьютера. Этим методом и методом ЭТА исследовали также трибологические и поляризационные параметры ЛС, наиболее часто применяемых для локальной терапии суставов (суспензия гидрокортизона, «Кеналог-40», «Дипроспан», раствор линкомицина гидрохлорида, «Синвиск», «Гиаларт», «Диасиноп»).

Экспериментальные исследования выполнены в Институте механики металлополимерных систем им. В.А. Белого Национальной Академии наук Беларуси, клинические — на базе областной и 1-й городской клинических больниц г. Гомеля.

Результаты исследований обработаны методами математической статистики с помощью стандартных компьютерных программ.

Глава 3. Электретно-термический анализ синовиальной жидкости. Определены структурные и биофизические предпосылки для реализации в СЖ квази-электретного состояния. Согласно представлениям биохимии, структурные образования СЖ представляют собой упорядоченную многоуровневую систему, включающую гидратные оболочки вокруг полярных составляющих синовии, надмолекулярные ассоциаты белков и полисахаридов, жидкокристаллические структуры на основе производных холестерина. В синовии непрерывно происходят релаксационные процессы, связанные с нестабильностью и неравновесностью ее структурного состояния, вызванными функционированием сустава как анатомического образования и узла трения. Эти процессы сопровождаются перестройкой физико-химической структуры СЖ, которая связана с преодолением значительных потенциальных барьеров, вследствие чего нарушение равновесного состояния СЖ в естественных условиях происходит медленно и для ускорения требует термической активации. При нагревании разрываются связи между элементами структуры СЖ, разрушаются макроскопически однородные фрагменты и образуются свободные носители зарядов, в связи с чем СЖ ведет себя как квази-электрет, демонстрируя спектры ТСТ.

Нами обнаружены различия спектров ТСТ синовии при разных заболеваниях суставов (рис. 1). Анализ спектров позволил оценить структурные нарушения СЖ на надмолекулярном уровне.

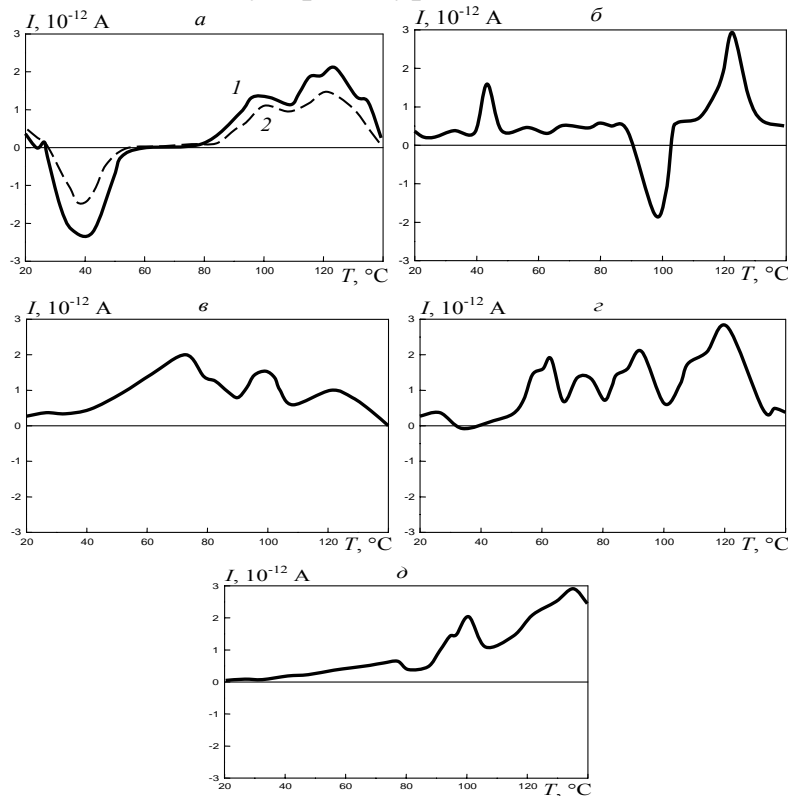


Рис. 1. Спектры ТСТ проб СЖ из суставов пациентов: *а* — условно здорового; *б* — больного болезнью Бехтерева; *в* — дегенеративно-дистрофическим заболеванием; *г* — острым синовитом; *д* — ревматоидным артритом. Спектры 1 и 2 соответствуют свежей и криоконсервированной (после 12 суток хранения) СЖ, одновременно взятой из сустава.

Типичный спектр ТСТ свежей здоровой СЖ имеет три пика: низко-, средне- и высокотемпературный. Низкотемпературный пик релаксации заряда (35–50°C) отвечает термически стимулированному разрушению координационных структур, которые состоят из белковых макромолекул, окруженных гидратными оболочками. Энергия активации процесса релаксации заряда, соответствующего этому пику, составляет 0,25–0,45 эВ. Этому же температурному диапазону соответствует высвобождение зарядов при тепловой перестройке жидкокристаллических структур СЖ на основе производных холестерина.

Среднетемпературный пик (80–100°C) релаксации заряда соответствует разрушению белково-полисахаридных комплексных соединений, надмолекулярных белковых образований, а также необратимым изменениям третичной и частично вторичной структуры белка без разрыва полипептидной цепи. Энергия активации этих процессов 0,5–0,7 эВ.

Самый интенсивный пик соответствует температурам 110–120°C. Он частично перекрывается со среднетемпературным пиком, образуя двойной пик, и соответствует термоокислительной деструкции белковых макромолекул.

Сравнение спектров ТСТ свежей и криоконсервированной СЖ подтверждает идентичность расположения всех трех пиков на шкале температур, хотя пики ТСТ СЖ, предварительно подвергнутой криоконсервированию, менее интенсивны.

При болезни Бехтерева среднетемпературный пик соответствует отрицательному току. Это может быть вызвано увеличением содержания белка в СЖ и появлением его патологических фракций.

Спектр ТСТ синовии при ревматоидном артрите отличается от спектра здоровой СЖ отсутствием низкотемпературного пика и смещением высокотемпературного в область высоких температур (~140°C). Это свидетельствует о разрушении гидратных оболочек вокруг полярных структур СЖ и о перестройке жидкокристаллической мезофазы. Аномально высокая интенсивность высокотемпературного пика вызвана большим содержанием в СЖ белковых фракций, в том числе патологических, образующих с гиалуроновой кислотой более крупные и прочные, чем в здоровой СЖ, надмолекулярные структуры. Для их теплового разрушения требуется повышенная температура, при этом высвобождается большее количество носителей заряда.

На спектре ТСТ СЖ при дегенеративно-дистрофическом процессе отсутствует низкотемпературный пик и появляются слабоинтенсивные средне- и высокотемпературные пики (~75, 100 и 120°C). В зависимости от молекулярной массы белка образуются несколько типов надмолекулярных структур, каждому из которых соответствует пик на спектре ТСТ. Отсутствие низкотемпературного пика свидетельствует о разрушении при хроническом воспалительном процессе гидратных оболочек и о разупорядочении жидкокристаллических структур.

Спектр СЖ при остром синовите содержит четыре пика в области средних и высоких температур (~60, 70, 90, 120°C). Они демонстрируют значительное снижение при этой патологии молекулярной массы макромолекул белка и гиалуроновой кислоты в СЖ с образованием четырех типов надмолекулярных белково-полисахаридных комплексов.

Анализ текстур высушенных проб СЖ с помощью оптического микроскопа (рис. 2) дал наглядное представление о степени упорядоченности компонентов синовии при заболеваниях суставов. Для неиммунных заболеваний обнаружена следующая закономерность: чем острее протекает воспалительный процесс, тем более неравномерно и неупорядоченно распределены в текстурах дендритные и сферолитные солевые составляющие в белковой матрице проб. При иммунных заболеваниях имеет место такое же распределение компонентов, отличающееся наличием мелких равномерно распределенных солевых структур на фоне пленки белка.

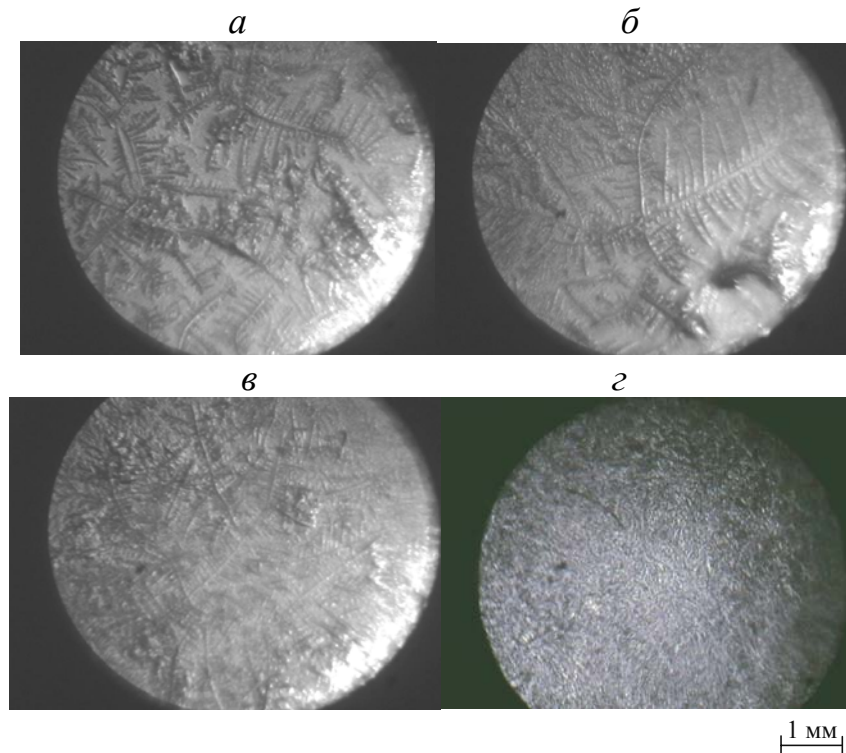


Рис. 2. Текстуры высушенных проб СЖ, взятых из суставов: *а* — из условно здорового; *б* — с дегенеративно-дистрофическим заболеванием; *в* — с острым синовитом; *г* — с синовитом иммунного генеза.

Стандартные биохимические исследования проб СЖ подтвердили различия в соотношении белковых составляющих при остром и хроническом неиммунном воспалении, а также присутствие патологических белковых фракций при заболеваниях иммунного генеза.

Глава 4. Клинико-трибологическое исследование смазочной среды суставов. Представлены результаты трибологических исследований СЖ в норме и при заболеваниях, а также базисных ЛС и заменителей СЖ, вводимых в суставы.

Результаты трибологического исследования выявили различия исходных величин коэффициентов трения в модельной паре трения (имитирующей искусственный сустав), смазываемой исследуемыми образцами СЖ, а также позволили установить кинетические закономерности изменений коэффициента трения при наложении ЭМП на смазочную прослойку (рис. 3). Установлены три типа зависимостей $f(t)$, для каждого из которых характерна однотипная реакция на воздействие поля: «нейтральная» — при смазке СЖ, взятой из условно здорового сустава, «нисходящая» — из суставов, пораженных острым синовитом и дегенеративно-дистрофическим заболеванием, и «восходящая» — СЖ из суставов при болезни Бехтерева и ревматоидном артрите. Такие закономерности интерпретированы нами на основе представлений о структурной организации СЖ. В образце здоровой СЖ пространственная структура ассоциатов белка и гиалуроновой кислоты естественно упорядочена и сбалансирована. По этой причине поле соленоида незначительно влияет на структуру и смазочные свойства СЖ при исследованных режимах трения. При протекании в суставе воспалительных процессов неиммунного характера в комплексных соединениях СЖ изменяется соотношение белка и гиалуроновой кислоты, а молекулы последней становятся более короткими. По видимому, воздействие ЭМП способствует восстановлению комплексов «гиалуроновая кислота — белок». Однако из-за избытка образующихся белковых надмолекулярных структур на поверхности трения формируется вязкая пленка с низкой смазочной способностью. При иммунных воспалительных процессах патологические формы белка образуют с гиалуроновой кислотой аномальные структуры, не характерные для здоровой СЖ. Ход кривых 3 и 4 позволяет предположить, что агрегаты патологически измененных белков образуют смазочную пленку, в которой концентрация нормальных ассоциатов гиалуроновой кислоты и белка мала и не обеспечивает смазочный эффект, подобный тому, какой имеет место в здоровом суставе.

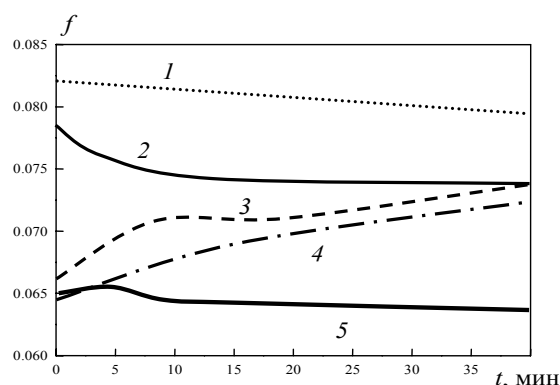


Рис. 3. Зависимость коэффициента трения (f) от времени (t) действия ЭМП соленоида (напряженность поля 1,2 кА/м) на опору маятникового трибометра при смазывании образцами СЖ, взятыми из суставов: 1 — с острым синовитом; 2 — пораженных дегенеративно-дистрофическим заболеванием; 3 — с болезнью Бехтерева; 4 — с ревматоидным артритом; 5 — при отсутствии патологии сустава.

Нормализующее структуру влияние ЭМП на СЖ при заболеваниях неиммунного генеза подтверждено при анализе текстур СЖ на пробах, высушенных в ЭМП напряженностью 1,2 кА/м. Распределение в пробах солевых составляющих в виде дендритов и сферолитов становится более равномерным и упорядоченным, приближаясь к нормальному.

Трибологический мониторинг ЛС и заменителей СЖ, вводимых в полость суставов, обнаружил различную смазочную способность препаратов с одинаковым фармакологическим механизмом действия (рис. 4). Химический состав, консистенция и коллоидная стабильность исследованных ЛС во многом определили трибологические параметры модельной пары трения.

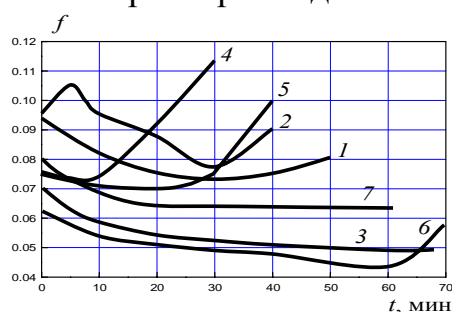


Рис. 4. Зависимость коэффициента трения (f) от времени (t) действия ЭМП на смазочную прослойку ЛС в опоре маятникового трибометра: 1 — гидрокортизон; 2 — «Кеналог-40»; 3 — «Дипроспан»; 4 — линкомицина гидрохлорид; 5 — «Синвиск»; 6 — «Гиаларт»; 7 — «Диасиноп».

Экспоненциальное снижение коэффициента трения при смазывании опоры «Гиалартом» и «Дипроспаном» в ЭМП, по-видимому, происходит благодаря высокой чувствительности компонентов этих ЛС к ориентирующему воздействию поля. Низкий f_0 «Диасинола» связан с формированием в зоне трения молекулярной жидкокристаллической прослойки, обладающей высокой устойчивостью к сдвигу. При воздействии ЭМП смазочная способность прослойки возрастает, а f снижается.

«Синвиск» демонстрирует кратковременное снижение трения в модельной паре, после чего его смазочная способность ухудшается. Лечебное действие препарата обусловлено его вязко-эластическими свойствами, обеспечивающими защиту хряща от пиковых механических нагрузок, но его реакция на ЭМП не адекватна реакции здоровой СЖ.

Интенсивная кристаллизация на воздухе линкомицина вызывает абразивный эффект. Однако при введении в сустав этот препарат растворяется в водной основе СЖ и проникает через синовиальную оболочку в сосудистое русло.

Установлена связь между электрофизическими и биомеханическими свойствами изученных ЛС. Наличие в ЛС электрически неравновесных структур идентифицировано методом ЭТА. Показано, что наилучшими смазочными свойствами обладают препараты, содержащие структуры, чувствительные к воздействию ЭМП, несмотря на их принадлежность к разным фармакологическим группам.

С целью совершенствования методов биофизического управления антифрикционными свойствами смазочной среды суставов выполнен поиск заменителя СЖ, удовлетворяющего требованиям биосовместимости, высокой смазывающей способности, чувствительности к слабым ЭМП и доступности компонентов.

Сравнительный биохимический анализ СЖ, плазмы и сыворотки крови свидетельствует о близости, а за исключением гиалуронатов — практически идентичности их составов, индивидуальных для каждого человека. Были проведены трибологические эксперименты с криоконсервированной плазмой и сывороткой крови доноров I–IV групп. Обнаружены хорошие смазочные свойства этих биопрепаратов: низкие f_0 , соответствующие показателю f_0 здоровой СЖ, а также реакция смазочных прослоек на воздействие ЭМП улучшением скольжения.

Для приближения составов плазмы и сыворотки к СЖ в них введена гиалуроновая кислота (ТУ 42. КВС 146–78), инициирующая образование молекулярных комплексов с протеинами. В результате биопрепараты стали гелеобразными и, подобно натуральной СЖ, приобрели способность амортизировать ударные нагрузки на сустав, обеспечивая жидкостной режим трения. Экспериментально подобрана оптимальная концентрация гиалуроновой кислоты (2,5–4,0 г/л сыворотки). Методом ЭТА установлена идентичность спектров ТСТ естественной СЖ и разработанного ее заменителя, что подтверждает схожесть их структур.

Глава 5. Оптимизация методов диагностики и лечения суставной патологии. Приведены полученные в условиях клиники результаты сравнения информативности традиционных методов диагностики заболеваний суставов и метода, основанного на ЭТА СЖ. Использование ЭТА для анализа СЖ подтвердило его высокую чувствительность и информативность (83–100% случаев) при диагностике структурных нарушений синовиальной системы, возникающих на самых ранних стадиях заболеваний. Результаты трибологических испытаний ЛС для локальной терапии суставов и образцов СЖ при заболеваниях суставов представлены в виде трибологических рядов (рис. 5).

Сравнение значений f_0 ЛС и СЖ пациента дает возможность наглядно оценивать и прогнозировать влияние ЛС на смазочную способность жидкостной прослойки в суставе. Определены трибологические критерии выбора ЛС для локальной терапии. Они состоят в индивидуальном подборе препарата, имеющего f_0 равный или более низкий, чем f_0 СЖ пациента. В случае, когда f_0 ЛС больше, чем СЖ, целесообразна оценка динамики коэффициента трения ЛС в условиях воздействия ЭМП. Если f ЛС снижается до уровня f_0 СЖ или далее, введение такого препарата следует сочетать с магнитотерапией сустава. При обнаружении низкой смазочной способности СЖ и ее ухудшении в ЭМП для лечения суставов целесообразно применять препараты-заменители СЖ.

Разработан и биофизически обоснован алгоритм выбора ЛС для локальной терапии суставов (рис. 6).

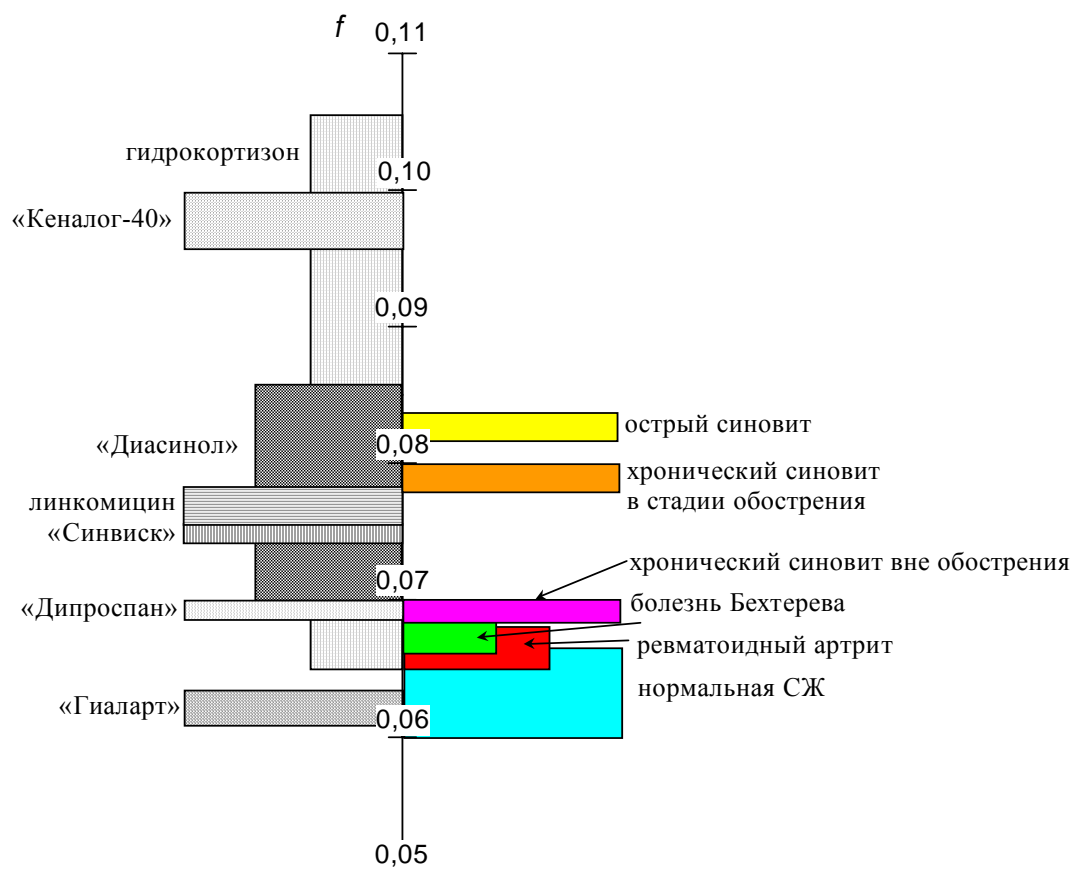


Рис. 5. Трибологические ряды базисных ЛС для локальной терапии суставов и образцов СЖ с разной степенью патологии. Ординаты заштрихованных участков соответствуют доверительным интервалам f (при риске ошибки 0,05), полученным в эксперименте. Размер участков по оси абсцисс выбран условно.

Биофизический подход и алгоритм реализованы в клинических условиях при лечении больных с синовитами. В опытной группе из 5 пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями проведение локальной терапии стероидными противовоспалительными ЛС было обосновано трибологически и патогенетически. При повторных пункциях суставов в этой группе на 7–10 день статистически достоверно обнаружено улучшение структуры и смазывающей способности СЖ ($P_{0,99}$). Тестирование пациентов по рейтинговой системе HSS (Hospital for Special Surgery, Нью-Йорк) и оценка результатов зависимых рядов разностным методом обнаружили улучшение функции суставов (уменьшение болевого синдрома, явлений синовита) в опытной группе как на начальном этапе, так и спустя 3 месяца после лечения. В группе сравнения у 6 человек локальная патогенетическая терапия стероидными противовоспалительными ЛС в сроки до 7–10 дней не привела к статистически значимому улучшению f_0 и функции суставов. Лишь через 3 месяца функция суставов в группе сравнения достоверно улучшилась, что было связано с постепенной нормализацией обменных процессов в суставах на фоне локальной и общей противовоспалительной терапии.

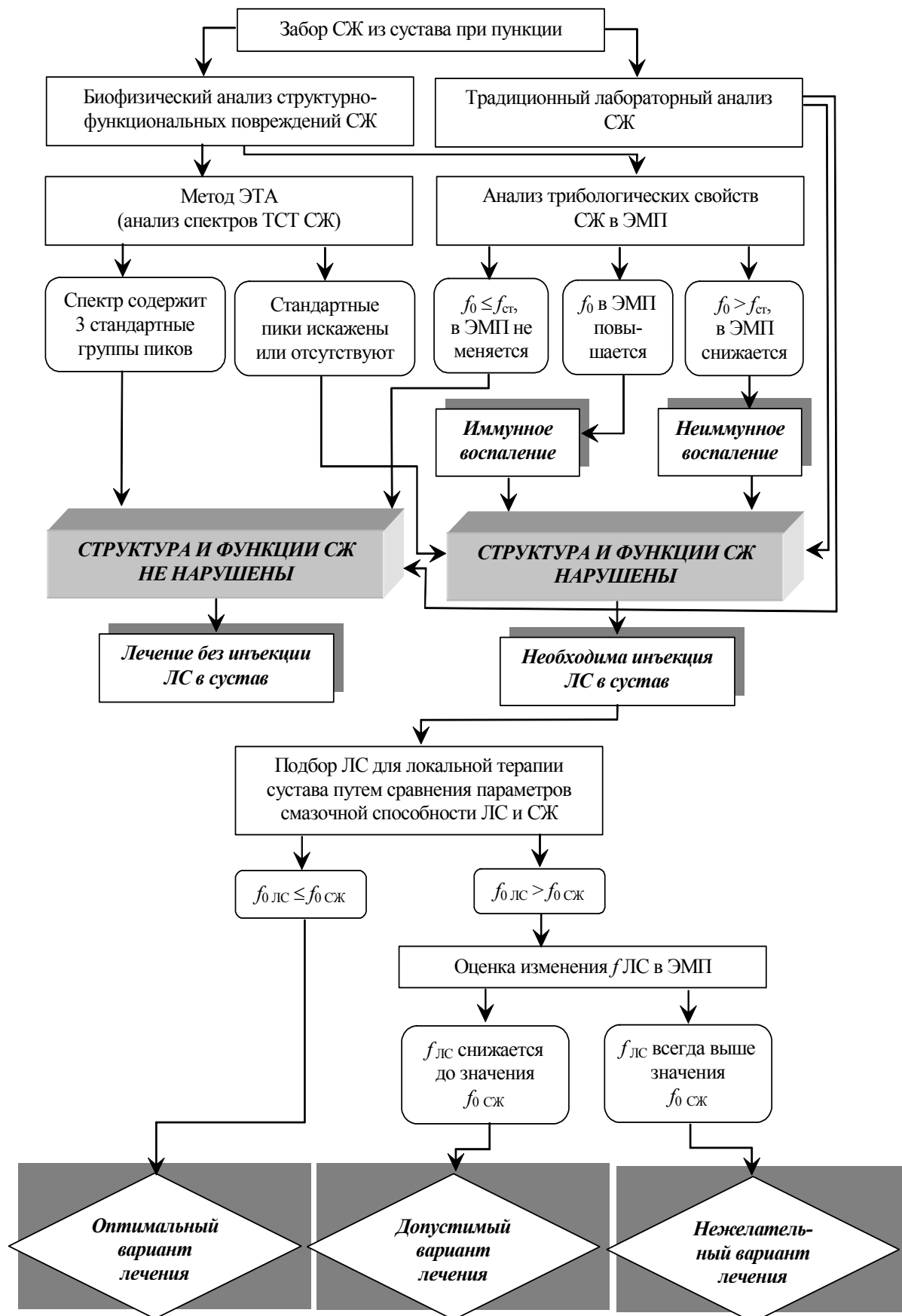


Рис. 6. Алгоритм выбора ЛС для локальной терапии суставов.

Локальная терапия аутосывороткой остеоартрозов 19 коленных суставов выполнена 14 пациентам с дегенеративно-дистрофическими изменениями 2–5 рентгенологических стадий по A. Larsen. В исследовании приняли добровольное участие 1 больной ревматоидным артритом и 6 пациентов с неиммунными остеоартрозами, лечение которых традиционными методами ранее не дало улучшения функции коленных суставов, а также 7 пациентов с 4–5 рентгенологическими стадиями остеоартрозов, которые воздерживались от предложенной операции эндопротезирования. Трибологическое исследование и ЭТА обнаружили низкую смазывающую способность и структурную дезорганизацию СЖ у этой группы больных. Аутосыворотку вводили в полость дегенеративно измененных суставов 3-кратно с интервалами 7–10 дней. Оценку функции суставов до и после инъекций проводили по оригинальной рейтинговой системе. Статистическая обработка результатов малой выборки с достоверностью 99,9% подтвердила эффективность использования аутосыворотки в качестве заменителя СЖ при лечении гонартрозов как после первой инъекции, так и спустя 1–7 месяцев после окончания лечения.

Таким образом, в результате экспериментально-клинической работы доказана высокая информативность методов биофизического анализа — ЭТА и трибологического — для ранней диагностики структурно-функциональных изменений СЖ при различных заболеваниях суставов. В клинических условиях подтверждена эффективность использования биофизического подхода к выбору медицинских технологий лечения суставов. Применение аутопрепаратов крови в качестве заменителя СЖ позволило улучшить функцию суставов при дегенеративно-дистрофических заболеваниях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В итоге проведенных экспериментально-клинических исследований предложен и научно обоснован комплекс методик ранней диагностики структурно-функциональных нарушений синовиальной среды суставов и лечения синовитов различной этиологии.

1. Предложен новый способ диагностики структурных изменений СЖ при заболеваниях суставов, основанный на явлении квази-электретного состояния СЖ, что позволило в процессе электретно-термического анализа регистрировать ее структурные превращения. Впервые получены и проанализированы спектры ТСТ синовии при разных заболеваниях суставов [2, 3, 6, 9, 11]. Идентифицированы изменения физико-химической структуры СЖ на молекулярном уровне (молекулярная масса макромолекул белков и гиалуронатов), на уровне комплексных соединений (разрушение гидратных оболочек вокруг полярных структур СЖ, перестройка жидкокристаллической мезофазы), а также на надмолекулярном уровне (перестройка надмолекулярных белково-полисахаридных образований).

2. Показано, что наиболее информативным методом оценки смазочной способности СЖ являются трибологические испытания с наложением ЭМП на смазочную прослойку [10]. Исследована смазочная способность СЖ в норме и при заболеваниях суставов [1, 2, 12]. Установлены различия начальных величин коэффициентов трения и чувствительности синовии из суставов с разной патологией к воздействию слабых ЭМП. Обнаружено улучшение смазочных свойств СЖ в ЭМП при воспалительных заболеваниях неиммунного генеза [1, 2].

3. Сформирован трибологический ряд лекарственных препаратов, наиболее часто используемых для локальной терапии суставов. Установлено, что наилучшей смазочной способностью обладают препараты, содержащие структуры, чувствительные к воздействию ЭМП. Обнаружена корреляция между биомеханическими и электрофизическими свойствами ЛС [5, 10].

4. Клинически и экспериментально обоснованы биофизические методы динамического контроля физико-химической структуры СЖ и медикаментозной коррекции синовиальной среды суставов [4, 7, 8]. Определены оптимальные трибологические критерии выбора препаратов для инъекций в суставы. С целью минимизации и своевременной коррекции нарушений смазочной прослойки предложен биофизический подход и основанный на нем алгоритм выбора медицинских технологий лечения суставов [5, 12].

5. Для решения проблемы хондропротекции и улучшения смазывания сустава разработан и апробирован в клинических условиях заменитель СЖ на основе плазмы и сыворотки крови пациента, позволяющий устранить проблему биологической несовместимости и снизить стоимость препарата [2, 5].

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах

1. Влияние электромагнитного поля на трибологические характеристики синовиальной жидкости / Ю.М. Чернякова, Ж.В. Кадолич, Л.С. Пинчук, Е.А. Цветкова, В.И. Николаев // Трение и износ. — 2003. — Т. 24, № 6. — С. 636–641.

2. Трибологические свойства синовиальной жидкости как критерий функциональной недостаточности смазочной среды суставов / Ю.М. Чернякова, Ж.В. Кадолич, Л.С. Пинчук, В.И. Николаев, Е.А. Цветкова, Е.Д. Белоенко // Доклады Национальной академии наук Беларуси. — 2004. — Т. 48, № 4. — С. 75–79.

3. Метод электротно-термического исследования синовиальной среды суставов / Ю.М. Чернякова, Ж.В. Кадолич, В.И. Николаев, Е.А. Цветкова // Весці НАН Беларусі. Серыя мед. навук. — 2004. — № 3. — С. 30–34.

4. Чернякова Ю.М., Сементовская Е.А. Синовиальная жидкость: состав, свойства и лабораторные методы исследования // Медицинские новости. — 2005. — № 2. — С. 9–14.

5. Трибологический и электротно-термический анализ лекарственных препаратов для локальной терапии суставов / Ю.М. Чернякова, Л.С. Пинчук, А.Г. Кравцов, Ж.В. Кадолич, В.И. Николаев // Журнал технической физики. — 2005. — Т. 75, № 5. — С. 119–123.

6. Исследование структурных изменений синовиальной жидкости с помощью метода электротно-термического анализа / Л.С. Пинчук, Ю.М. Чернякова, Ж.В. Кадолич, В.И. Николаев, Е.Д. Белоенко // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2005. — № 3. — С. 57–61.

Материалы конференций

7. Чернякова Ю.М. Биофизические свойства синовиальной жидкости человека // Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины: Сборник научных работ молодых ученых. — Гомель, ГоГМУ, 2003. — С. 55–57.

8. Чернякова Ю.М. Лабораторные методы исследований синовиальной жидкости в дифференциальной диагностике патологии суставов // Актуальные вопросы теоретической и клинической медицины: Сборник научных работ молодых ученых. — Гомель: ГоГМУ, 2003. — С. 58–61.

9. Чернякова Ю.М., Николаев В.И. Оценка функциональной недостаточности синовиальной жидкости физическими методами // Сборник рецензированных статей, представленных на конференциях: «Христианство и медицина» (II Белорусско-Американская научно-практическая конференция врачей), «Актуальные проблемы медицины». — Гомель-Амарелло, 2004. — Т. 4. — С. 67–72.

Тезисы

10. Sementovskaya E.A., Tsvetkova E.A., Kadolich Zh.V., Chernyakova Yu.M. Mechanical properties of ultrahigh-molecular-weight polyethylene filled with inorganic microparticles // *Mechanics of Composite Materials* — 2004: Abstr. of Int. Conf. — Riga, Latvia, 2004. — P. 169.

11. Чернякова Ю.М., Кадолич Ж.В., Николаев В.И. Исследование функциональной недостаточности синовиальной среды суставов // *Актуальные проблемы медицины Гомельской области: Тез. докл. науч.-практич. конф., посвященной 60-летию Гомельской областной клинической больницы.* — Гомель, 2004. — С. 181–182.

12. Чернякова Ю.М., Кадолич Ж.В., Николаев В.И. Трибомониторинг смазочной среды суставов // *Полимерные композиты и трибология* — 2005: Тез. докл. междунар. науч.-техн. конф. — Гомель, 2005. — С. 81–83.

РЭЗЮМЭ

Чэрнякова Юлія Міхайлаўна

Аптымізацыя дыягностыкі і лячэння сінавіта шляхам кантроля біяфізічных уласцівасцей сінавіяльнай вадкасці (эксперыментальна-клінічнае даследаванне)

Ключавыя словы: сінавіяльная вадкасць, сінавіт, электрэтна-тэрмічны аналіз, трыбалагічнае даследаванне, лакальная тэрапія суставаў.

Аб'ект і прадмет даследавання. Аб'ект даследавання — сінавіяльная вадкасць, атрыманая ў пацыентаў, аб'яднаных ў групы ўмоўна здаровых і з захворваннямі суставаў. Прадмет даследавання — заканамернасці структура-функцыянальных змяненняў смазачнага асяроддзя суставаў пры паталогіі і кантроль за развіццём гэтых змяненняў пад уплывам фізіятэрапеўтычных і медыкаментозных уздзеянняў.

Мэта работы: палепшыць вынікі лячэння пацыентаў з сінавітамі шляхам распрацоўкі спосабаў кантроля і карэкцыі структура-функцыянальных парушэнняў сінавіяльнай вадкасці на выснове выкарыстоўваемага ў фізіке дыэлектрыкаў метада электрэтна-тэрмічнага аналізу і шляхам ацэнкі трыбалагічных характэрыстык сінавіяльнай вадкасці ў электрамагнітным полі.

Метады даследавання: клініка-лабараторны, рэнтгеналагічны, гісталагічны, біяхімічны, бактэрыялагічны, мікраскапія, электрэтна-тэрмічны аналіз, трыбалагічнае даследаванне, метады матэматычнай статыстыкі.

Атрыманя вынікі і іх навізна: упершыню атрыманы спектры тэрма-стымуляваных токаў сіновіі, дазваляючыя меркаваць аб стабільнасці гідратных абалонак вакол палярных кампанентаў, змяненнях структуры макрамалекул бялка, энерганасычанасці сувязей у бялкова-паліцукарыдных комплексах, стане вадкакрысталічнай фазы. Вывучаны трыбалагічныя характэрыстыкі сінавіяльнай вадкасці пры захворваннях, а таксама лекавых сродкаў, увадзімых у суставы. Вызначана дынаміка змянення смазачнай здольнасці пад уплывам электрамагнітнага поля. Упершыню вызначана, што экспаненцыяльнае зніжэнне каэфіцыента трэння ў электрамагнітным полі характэрна для сінавіяльнай вадкасці, атрыманай са здаровых суставаў і суставаў з неіммуннымі захворваннямі. Распрацаваны спосабы ацэнкі структурных змяненняў і смазачнай здольнасці сінавіяльнай вадкасці. Прапанаваны і клінічна абгрунтаваны біяфізічны падыход да выбара медыцынскіх тэхналогій лячэння суставаў.

Галіна прымянення: артапедыя і траўматалогія, рэўматалогія, навукова-даследчы і вучэбны працэс у НДІ і ВНУ.

РЕЗЮМЕ

Чернякова Юлия Михайловна

Оптимизация диагностики и лечения синовита путем контроля биофизических свойств синовиальной жидкости (экспериментально-клиническое исследование)

Ключевые слова: синовиальная жидкость, синовит, электретно-термический анализ, трибологическое исследование, локальная терапия суставов.

Объект и предмет исследования. Объект исследования — синовиальная жидкость, взятая у пациентов, объединенных в группы условно здоровых и с заболеваниями суставов. Предмет исследования — закономерности структурно-функциональных изменений смазочной среды суставов при патологии и контроль за развитием этих изменений под влиянием физиотерапевтических и медикаментозных воздействий.

Цель работы: улучшить результаты лечения пациентов с синовитами путем разработки способов контроля и коррекции структурно-функциональных нарушений синовиальной жидкости на базе применяемого в физике диэлектриков метода электретно-термического анализа и путем оценки трибологических характеристик синовиальной жидкости в электромагнитном поле.

Методы исследования: клинико-лабораторный, рентгенологический, гистологический, биохимический, бактериологический, микроскопия, электретно-термический анализ, трибологическое исследование, методы математической статистики.

Полученные результаты и их новизна: впервые получены спектры термостимулированных токов синовии, позволяющие судить о стабильности гидратных оболочек вокруг полярных компонентов, изменениях структуры макромолекул белка, энергонасыщенности связей в белково-полисахаридных комплексах, состоянии жидкокристаллической фазы. Изучены трибологические характеристики синовиальной жидкости при заболеваниях, а также лекарственных средств, вводимых в суставы. Определена динамика изменения смазочной способности образцов под воздействием электромагнитного поля. Впервые установлено, что экспоненциальное снижение во времени коэффициента трения в электромагнитном поле характерно для синовиальной жидкости, взятой из здоровых суставов и из суставов с неиммунными заболеваниями. Разработаны способы оценки структурных изменений и смазочной способности синовиальной жидкости. Предложен и клинически обоснован биофизический подход к выбору медицинских технологий лечения суставов.

Область применения: ортопедия и травматология, ревматология, научно-исследовательский и учебный процесс в НИИ и ВУЗах.

ABSTRACT

Cherniakova Juliya Michajlovna

**Optimization of synovite diagnostics and medical treatment
by monitoring of synovial liquid biophysical properties
(experimental-clinical research)**

Key words: synovial liquid, synovite, electret-thermal analysis, tribological research, local therapy of joints.

Object and subject of research. The object of research — synovial liquid taken from patients, integrated in groups of conditionally healthy and with joints diseases. The subject of research — regularity of structural and functional changes of joints lubricating media at pathologies and monitoring of these changes development under physiotherapeutic and drugs influences.

The purpose of work: to improve results of medical treatment of patients with synovites by development of monitoring and correction methods of synovial liquid structurally-functional violations on the base of electret-thermal analysis method used in physics dielectrics and by an evaluation of tribological performances of synovial liquid in electromagnetic field.

Methods of research: clinical-laboratory, roentgenological, histological, biochemical, bacteriological, microscopy, electret-thermal analysis, tribological, methods of mathematical statistics.

Obtained results and their novelty: at first spectra of synovia thermally stimulated currents obtained. They are permitting to judge about stability of hydrate covers around polar components, structural changes of proteins macromolecules, energy saturation of bonds in protein-polysaccharide complexes, state of liquid-crystal phase. Tribological characteristics of synovial liquid under diseases and drugs injected into joints are investigated. Dynamics of changes lubricating ability under electromagnetic field are determined. It established for the first time, that exponential decrease of friction coefficient in electromagnetic field is characteristic for synovial liquid taken from healthy joints and from joints with un-immune diseases. Methods of evaluation of structural changes and lubricating ability of synovial liquid are developed. The biophysical approach to choice of medical technologies for joints treatment is offered and clinically grounded.

Area of application: orthopedy and traumatology, rheumatology, science researches and educational process in science institution and high schools.

Научное издание

Чернякова Юлия Михайловна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
СИНОВИТА ПУТЕМ КОНТРОЛЯ БИОФИЗИЧЕСКИХ
СВОЙСТВ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ
(экспериментально-клиническое исследование)**

14.00.22 – «Травматология и ортопедия»

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Подписано в печать 30.01.2006.

Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс»
Усл. печ. л. 1,4. Тираж 100 экз. Заказ № 12

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5.
ЛИ № 02330/0133072 от 30.04.2004.