

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЯ АМИЛАЗЫ И МИКРОТОМОГРАФИЧЕСКОГО ПОКАЗАТЕЛЯ ПЛОТНОСТИ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ СУСТАВОВ

DOI: 10.17691/stm2022.14.6.05

УДК 616.72–008.8–073.756.8+612.396.3

Поступила 23.05.2022 г.

© **И.Н. Щендригин**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии¹;
Л.Д. Тимченко, д.в.н., профессор, главный научный сотрудник межкафедральной научно-образовательной лаборатории экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии²;
И.В. Ржепаковский, к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник межкафедральной научно-образовательной лаборатории экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии²;
С.С. Аванесян, научный сотрудник межкафедральной научно-образовательной лаборатории экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии²;
М.Н. Сизоненко, к.б.н., научный сотрудник межкафедральной научно-образовательной лаборатории экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии²;
В.-Д. Гримм, PhD, профессор³;
С.Н. Поветкин, к.в.н., учебный мастер кафедры физики и технологии наноструктур и материалов²;
С.И. Писков, к.б.н., ведущий научный сотрудник межкафедральной научно-образовательной лаборатории экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии²

¹Ставропольский государственный медицинский университет, ул. Мира, 310, Ставрополь, 355017;

²Северо-Кавказский федеральный университет, ул. Пушкина, 1, Ставрополь, 355017;

³Witten/Herdecke University, 50 A.-Herrhausen Street, Witten, 58448, Germany

Цель работы — исследование уровня амилалитической активности и микрофотографического показателя плотности синовио и обоснование их клинико-патогенетической значимости путем выявления корреляционных отношений с известными информативными показателями, отражающими характерные особенности патологического процесса при различных болезнях суставов.

Материалы и методы. Исследованы образцы синовиальной жидкости 95 больных с различными патологиями суставов в стадии заболевания, характеризующейся обильным выпотом в суставные полости. Материалом для исследований выступали образцы проб синовио, полученных посредством пункции коленных суставов. В отобранных образцах определяли концентрацию мочевой кислоты, неорганического фосфора, общего белка, уровень амилалитической активности общепринятыми методиками, а также рентгеновскую плотность методом компьютерной микрофотографии.

Результаты. Все образцы патологической суставной жидкости характеризовались высоким уровнем амилалитической активности по сравнению с пробами синовиальной жидкости здоровых суставов. Выявлена зависимость уровня амилалитической активности в синовио от конкретной суставной патологии. Определено, что при различных видах поражения суставов значения мочевой кислоты, концентрации неорганического фосфора и общего белка могут оказывать влияние на рентгеновскую плотность синовиальной жидкости. Установлены корреляционные связи между изученными показателями.

Для контактов: Писков Сергей Иванович, e-mail: piskovsi77@mail.ru

Заключение. Получены новые сведения об уровне амилолитической активности синовии при шести различных воспалительных и одном невоспалительном заболевании. Подтверждена патогенетически обусловленная корреляционная взаимосвязь микрофотографического показателя плотности синовии с концентрацией мочевой кислоты, неорганического фосфора, общего белка. Специфические показатели рентгеновской плотности синовии при различных патологиях суставов, а также однонаправленные и разнонаправленные данные по сравнению с нормой позволяют рассматривать рентгеновскую микрофотографию как метод, раскрывающий дополнительные детали при изучении плотности синовиальной жидкости и приносящий новые суррогатные маркеры для изучения патогенетических механизмов развития, дифференцировки и лечения различной патологии суставов.

Ключевые слова: патология сустава; синовиальная жидкость; амилазная активность; рентгеновская компьютерная микрофотография; рентгеновская плотность.

Как цитировать: Schendrigin I.N., Timchenko L.D., Rzhepakovsky I.V., Avanesyan S.S., Sizonenko M.N., Grimm W.-D., Povetkin S.N., Piskov S.I. Clinical and pathogenetic significance of amylase level and microtomographic index of synovial fluid in various joint lesions. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2022; 14(6): 42, <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.6.05>

English

Clinical and Pathogenetic Significance of Amylase Level and Microtomographic Index of Synovial Fluid in Various Joint Lesions

I.N. Schendrigin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Intermediate Level Therapy¹;
L.D. Timchenko, DSc, Professor, Chief Researcher, Interdepartmental Scientific and Educational Laboratory of Experimental Immunomorphology, Immunopathology, and Immunobiotechnology²;
I.V. Rzhepakovsky, PhD, Associate Professor, Leading Researcher, Interdepartmental Scientific and Educational Laboratory of Experimental Immunomorphology, Immunopathology, and Immunobiotechnology²;
S.S. Avanesyan, Researcher, Interdepartmental Scientific and Educational Laboratory of Experimental Immunomorphology, Immunopathology, and Immunobiotechnology²;
M.N. Sizonenko, PhD, Researcher, Interdepartmental Scientific and Educational Laboratory of Experimental Immunomorphology, Immunopathology, and Immunobiotechnology²;
W.-D. Grimm, PhD, Professor³;
S.N. Povetkin, PhD, Training Master, Department of Physics and Technology of Nanostructures and Materials²;
S.I. Piskov, PhD, Leading Researcher, Interdepartmental Scientific and Educational Laboratory of Experimental Immunomorphology, Immunopathology, and Immunobiotechnology²

¹Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia;

²North Caucasian Federal University, 1 Pushkin St., Stavropol, 355017, Russia;

³Witten/Herdecke University, 50 A.-Herrhausen St., Witten, 58448, Germany

The aim of the investigation was to study the level of amylolytic activity and microtomographic index of synovial fluid density as well as to substantiate their clinical and pathogenetic significance by identifying correlations with the known informative indicators reflecting characteristic features of the pathological process in various joint diseases.

Materials and Methods. Samples of synovial fluid from 95 patients with various joint pathologies at the stage of the disease progression characterized by copious effusion into articular cavities have been examined. Synovial fluid samples obtained by knee arthrocentesis served as a material for the investigation. Conventional methods were used to determine the concentration of uric acid, inorganic phosphorus, total protein, and amylolytic activity level in the selected samples while X-ray density was identified by computed microtomography.

Results. All samples of pathological joint fluid have shown a high level of amylolytic activity as compared to the synovial fluid from healthy joints. The relationship between the level of amylolytic activity in synovia and specific joint pathology has been identified. It has also been found that uric acid values, inorganic phosphorus concentrations, and total protein in various types of joint damage may influence X-ray density of the synovial fluid. Correlations between the studied indices have been established.

Conclusion. New data on the level of synovia amylolytic activity has been obtained in one non-inflammatory and six different inflammatory diseases. Pathogenetically determined correlation between the microtomographic index of synovial fluid density and concentrations of uric acid, inorganic phosphorus, total protein has been confirmed. Specific indicators of X-ray density of synovia in various joint pathologies as well as unidirectional and multidirectional data in comparison with the norm allow us to consider X-ray microtomography as a method that reveals additional details during investigation of synovial fluid density and brings new surrogate markers for the study of pathogenetic mechanisms of the development, differentiation, and treatment of various joint pathologies.

Key words: joint pathology; synovial fluid; amylase activity; X-ray computed microtomography; X-ray density.

Введение

В патогенезе воспалительно-дегенеративных заболеваний суставов важнейшая роль отводится синовиальной жидкости (СЖ) и ее качественным показателям [1]. Если в здоровом суставе жидкое содержимое — это, как правило, истинная СЖ, количество которой крайне незначительно, а состав довольно стабильный, то при болезни образуется дополнительный выпот, представляющий из себя экссудат (при воспалительных процессах) или трансудат (при дегенеративных заболеваниях невоспалительной этиологии) [2].

Качество экссудата и трансудата и их объем напрямую связаны с проницаемостью сосудистой стенки и суставных оболочек. Скопление жидкости чаще всего присуще наиболее тяжелым стадиям патологического процесса независимо от нозологической принадлежности суставной патологии и обуславливает более или менее выраженную отечность как структурных элементов самого сустава, так и околосуставных тканей, что является ярким клиническим признаком поражения и зачастую диктует необходимость проведения хирургических манипуляций.

Имеются сообщения [3, 4], свидетельствующие о научном и практическом интересе к особенностям качественных показателей удаленной СЖ при поражении суставов различной этиологии. Именно эти показатели позволяют судить о сложнейших патогенетических механизмах суставных патологий и эффективности их лечения, а также прогнозировать течение болезни. СЖ является ведущим, а зачастую единственным фактором для наиболее полноценной диагностики заболеваний суставов, поскольку считается самым специфическим компонентом сустава, связывающим все его структурные звенья и определяющим его морфофункциональное состояние [5].

В литературе последних лет представлены результаты как моно-, так и комплексных исследований, отражающие клинико-морфологический, иммунологический и химический составы СЖ. К примеру, появились работы, посвященные изучению иммунных клеток [6], уровня глюкозы, липидов, активности гиалуронидазы, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы в СЖ [7], протеомного профиля [8–10] и углеводного состава синовиальной жидкости [11] при различных суставных патологиях. Эти сведения подчеркивают в той или иной степени выраженную клинико-патогенетическую значимость практически каждого из вышеперечисленных показателей. При этом, как видно, эти показатели отражают особенности проявления воспалительной реакции (в частности, альтерации и экссудативных процессов): интенсивность выпота воспалительной жидкости, ее биохимические и иммунохимические свойства, эмиграционные и пролиферативные клеточные реакции и другие характеристики.

В единичных сообщениях имеются данные о наличии и колебании уровня амилазы в суставной

жидкости при некоторых поражениях суставов [5]. Поскольку амилаза в суставе не синтезируется, но циркулирует в кровотоке, ее проникновение в СЖ может быть связано прежде всего с повышением проницаемости сосудистой стенки синовиальной оболочки, что является непосредственным отражением интенсивности феномена экссудации. Именно поэтому амилолитическая активность заслуживает внимания в качестве перспективного для прогнозирования особенностей экссудативного компонента в динамике.

В целом практически любые сведения о состоянии СЖ позволяют рассчитывать на эффективный контроль интенсивности воспаления. Единодушного признания приоритетности тех или иных критериев в качественном анализе СЖ пока не существует. При этом совершенно очевидно, что чем больше показателей проанализировано, тем с большей статистической значимостью можно судить о характере и глубине патологического процесса. Однако исследование СЖ необходимо осуществлять в первые 15 мин после ее доставки в лабораторию, поскольку более длительное хранение вызывает деструкцию биоматериала [12]. В связи с этим правомерен вопрос о поиске наиболее информативных и адекватных интегративных показателей для оценки степени повреждения сустава. Таким показателем может служить рентгеновская плотность. Имеются прецеденты изучения плотности СЖ с использованием электрического биоимпеданса [13], а также оптической плотности [14].

В качестве альтернативы может применяться рентгеновская компьютерная микротомография — разрушающий метод визуализации трехмерной внутренней микроструктуры объектов с использованием рентгеновского излучения. Метод аналогичен компьютерной томографии: микрофокусная рентгеновская трубка освещает объект, а рентгеновская камера получает его увеличенные теневые проекции. На основе тысяч проекций, собранных под разными углами при вращении объекта, компьютер реконструирует набор виртуальных сечений объекта. Система преобразовывает результаты сканирования в реалистичные модели и рассчитывает внутренние морфометрические параметры [15]. Высокая степень разрешения микротомографии может обеспечивать исследовательскую точность благодаря фиксации максимального количества микроструктурных компонентов суставного выпота.

Цель работы — исследование уровня амилолитической активности и микротомографического показателя плотности синовиальной жидкости и обоснование их клинико-патогенетической значимости путем выявления корреляционных отношений с традиционными информативными показателями (мочевой кислотой, неорганическим фосфором, общим белком), отражающими характерные особенности патологического процесса при различных болезнях суставов.

Материалы и методы

Материалом для исследований выступали образцы проб синови, взятые посредством пункции коленных суставов у пациентов (n=95), находившихся на лечении в Ставропольской краевой клинической больнице, которые имели различные патологии суставов в стадии заболевания, характеризующейся обильным выпотом в суставные полости.

Группы образцов синови включали ревматоидный артрит (n=28), анкилозирующий спондилоартрит (n=16), реактивный артрит (n=14), подагрический артрит (n=12), хронический синовит (n=9), псориатический артрит (n=9), гонартроз (n=7). В качестве контрольных проб (n=6) выступали образцы СЖ внезапно умерших людей, не имевших зарегистрированной суставной патологии.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Ставропольской краевой клинической больницы. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Все манипуляции, связанные со сбором, транспортировкой и исследованием биоматериала, осуществляли с учетом соответствующих рекомендаций [16, 17].

Для анализа содержания в синови фосфора и мочевой кислоты проводили пробоподготовку. Синовиальную жидкость (1 мл) смешивали с 10% раствором трихлоруксусной кислоты (1 мл) и центрифугировали при 4000 об./мин (центрифуга MicroCL 17R с охлаждением; Thermo Fisher Scientific, Великобритания).

Концентрацию мочевой кислоты определяли с помощью реактива Фолина на спектрофотометре СФ-102 (ИФФ, Россия) при длине волны 625 нм; неорганического фосфора в фильтрате — молибдатным методом при длине волны 630 нм.

Количество общего белка оценивали методом Варбурга–Кристиана при стократном разбавлении пробы синови с последующей спектрофотометрией при длине волны 260 и 280 нм.

Уровень амилазы исследовали методом гидролиза крахмала ферментами амилолитического комплекса до декстринов с последующим измерением оптической плотности йодкрахмального комплекса на спектрофотометре СФ-102.

Рентгеновскую плотность образцов свежееотобранной СЖ изучали с использованием микротомографа Skyscan 1176 (Bruker, Бельгия). Пробы сканировали в пластиковых пробирках при следующих параметрах: ускоряющее напряжение источника рентгеновского излучения — 45 кВ; ток источника рентгеновского излучения — 550 мкА; фильтр Al — 0,2 мм; размер изображения — 8,87 мкм [18]. Протокол сканирования включал вращение при 180°; шаг съемки — 0,3; время экспозиции — 840 мс на изображение; усреднение по кадрам — 1. Рентгеновскую плотность проб

синови рассчитывали в единицах Хаунсфилда (HU) с помощью программного обеспечения СТАп v. 1.18.4.0 (Bruker, Бельгия) по разработанной нами методике определения рентгенплотности костной ткани [19].

Определение всех количественных параметров проводили в трехкратной аналитической повторности. Полученные данные обрабатывали с помощью программ Statistica 6.0, Microsoft Excel 2010.

Принадлежность выборок к нормальному распределению определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Учитывая, что часть данных не подчинялась закону нормального распределения, для оценки статистической значимости различий между выборками применяли непараметрические критерии. В качестве предварительного статистического метода использовали критерий Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,006$ (после пересчета на число сравнений). Результаты представляли в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (25-го и 75-го процентилей). Функциональные взаимосвязи между исследуемыми показателями выявляли методом корреляционного анализа по Спирмену с указанием 95% доверительного интервала (95% CI), статистической значимости, коэффициента корреляции (ρ).

Результаты

Полученные нами данные изучаемых показателей в нормальной СЖ практически совпадали с приводимыми в литературе референсными значениями [20, 21].

Сравнительный анализ концентраций мочевой кислоты, фосфора, общего белка в СЖ с учетом суставных патологий выявил целый ряд различий. Показатель амилолитической активности синови тоже проявился разбросом значений среди исследуемых групп.

Все образцы патологической СЖ характеризовались относительно высокими значениями амилолитической активности по сравнению с пробами здоровых суставов. При этом значения данного показателя в группах анкилозирующего спондилоартрита, подагрического артрита, хронического синовита более чем в пять раз превышали значение нормы. При ревматоидном артрите, реактивном артрите, псориатическом артрите, гонартрозе уровень амилолитической активности был выше нормального почти втрое (рис. 1, см. таблицу).

Статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь уровня амилолитической активности СЖ установлена с показателем концентрации общего белка при анкилозирующем спондилоартрите ($\rho=0,81$; $p=0,002$; 95% CI: 0,46–0,94) и хроническом синовите ($\rho=0,83$; $p=0,008$; 95% CI: 0,30–0,95), а также концентрации фосфора в выборке анкилозирующего спондилоартрита ($\rho=0,78$; $p=0,004$; 95% CI: 0,40–0,93).

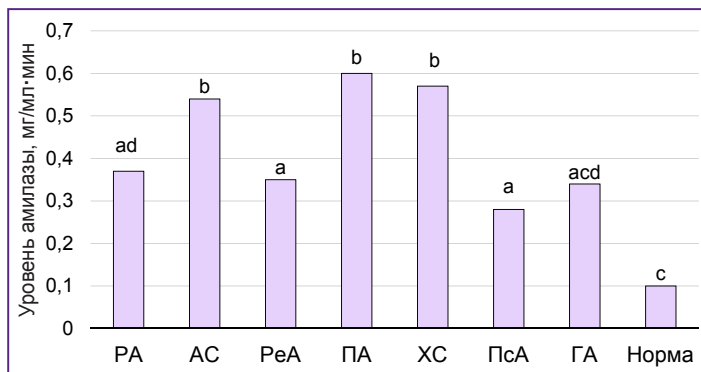


Рис. 1. Медиана амилолитической активности синовиальной жидкости у пациентов при различных патологиях суставов

Здесь: РА — ревматоидный артрит; АС — анкилозирующий спондилоартрит; РеА — реактивный артрит; ПА — подагрический артрит; ХС — хронический синовит; ПсА — псориатический артрит; ГА — гонартроз. Значения, не имеющие одинаковых буквенных индексов (а, b или с), статистически значимо различны между собой ($p \leq 0,006$)

Показатели синовиальной жидкости у пациентов при различных патологиях суставов, Me [Q1; Q3]

Диагноз	Мочевая кислота, мг/мл	Неорганический фосфор, мг/мл	Общий белок, %	Амилолитическая активность, мг/мл-мин	Рентгеновская плотность, НУ
Ревматоидный артрит (n=28)	0,065 [0,029; 0,112] ^{ad}	0,039 [0,037; 0,047] ^a	4,28 [3,80; 5,22] ^a	0,37 [0,25; 0,45] ^{ad}	48,58 [42,51; 51,69] ^a
Анкилозирующий спондилоартрит (n=16)	0,055 [0,044; 0,075] ^{ad}	0,039 [0,035; 0,043] ^a	6,96 [5,95; 7,46] ^c	0,54 [0,50; 0,60] ^b	49,17 [36,88; 57,07] ^{ab}
Реактивный артрит (n=14)	0,060 [0,050; 0,11] ^{ad}	0,036 [0,027; 0,038] ^a	5,38 [4,48; 5,61] ^{ad}	0,35 [0,30; 0,36] ^a	47,07 [45,41; 53,75] ^a
Подагрический артрит (n=12)	0,100 [0,076; 0,118] ^{ab}	0,032 [0,030; 0,036] ^{ab}	4,05 [3,79; 6,28] ^a	0,60 [0,48; 0,69] ^b	42,52 [38,89; 50,71] ^a
Хронический синовит (n=9)	0,090 [0,083; 0,110] ^{abd}	0,041 [0,030; 0,054] ^a	3,59 [3,36; 4,0] ^a	0,57 [0,47; 0,64] ^b	48,0 [43,52; 61,25] ^{ab}
Псориатический артрит (n=9)	0,026 [0,020; 0,039] ^c	0,037 [0,030; 0,041] ^{ab}	6,28 [5,72; 7,0] ^c	0,28 [0,25; 0,31] ^a	46,40 [46,0; 51,47] ^{ab}
Гонартроз (n=7)	0,065 [0,048; 0,075] ^{ad}	0,039 [0,032; 0,042] ^a	4,36 [4,04; 4,70] ^{ad}	0,34 [0,29; 0,35] ^{acd}	58,92 [55,88; 69,74] ^b
Норма (контроль) (n=6)	0,076 [0,066; 0,094] ^{ad}	0,021 [0,019; 0,024] ^b	0,024 [0,022; 0,034] ^b	0,10 [0,08; 0,12] ^c	62,23 [56,65; 69,24] ^b

Примечание. Значения в одном столбце, не имеющие одинаковых буквенных индексов (а, b или с), статистически значимо различны между собой ($p \leq 0,006$).

Интересными представляются впервые полученные сравнительные результаты рентгеновской плотности образцов СЖ, зарегистрированные методом компьютерной микротомографии, в норме и при различных повреждениях суставов.

Значение рентгеновской плотности СЖ здорового сустава составило 62,23 [56,65; 69,24] НУ (рис. 2). Во всех выборках патологических образцов синови, кроме группы гонартроза, этот параметр оказался статистически значимо ниже по сравнению с таковым в СЖ здорового сустава. Разница от нормальных значений в сторону уменьшения варьировала от 5,3 до 31,7% (см. таблицу).

Для установления наличия и степени связи между вышеперечисленными патогенетически и диагностически значимыми характеристиками СЖ и рентгеновской плотностью проводили корреляционный анализ для каждой отдельно взятой группы образцов синови. Корреляционная связь между рентгеновской плотностью и уровнем мочевой кислоты имела место только при анкилозирующем спондилоартрите и подагрическом артрите (рис. 3). Причем, если при анкилозирующем спондилоартрите связь была положительной ($\rho=0,69$; $p=0,001$; 95% CI: 0,23–

0,90), то при подагрическом артрите она имела отрицательный характер ($\rho=-0,62$; $p=0,012$; 95% CI: 0,15–0,89).

Группы реактивного артрита ($\rho=0,74$; $p=0,043$; 95% CI: 0,27–0,92) и подагрического артрита ($\rho=0,87$; $p=0,021$; 95% CI: 0,28–0,95) выделялись сильной положительной корреляционной связью между рентгеновской плотностью и количеством неорганического фосфора в СЖ (рис. 4).

Умеренная положительная корреляционная связь между содержанием общего белка и рентгеновской плотностью СЖ наблюдалась при анкилозирующем спондилоартрите ($\rho=0,60$; $p=0,032$; 95% CI: 0,11–0,86) и подагрическом артрите ($\rho=0,55$; $p=0,041$; 95% CI: 0,10–0,86). Выборка реактивного артрита, наоборот, характеризовалась сильной отрицательной корреляционной связью ($\rho=-0,89$; $p=0,024$; 95% CI: 0,62–0,97) (см. рис. 4).

Установлена умеренная положительная корреляционная связь между рентгеновской плотностью и амилолитической активностью СЖ в группах ревматоидного артрита ($\rho=0,63$; $p=0,017$; 95% CI: 0,30–0,82) и анкилозирующего спондилоартрита ($\rho=0,50$; $p=0,04$; 95% CI: 0,20–0,81).

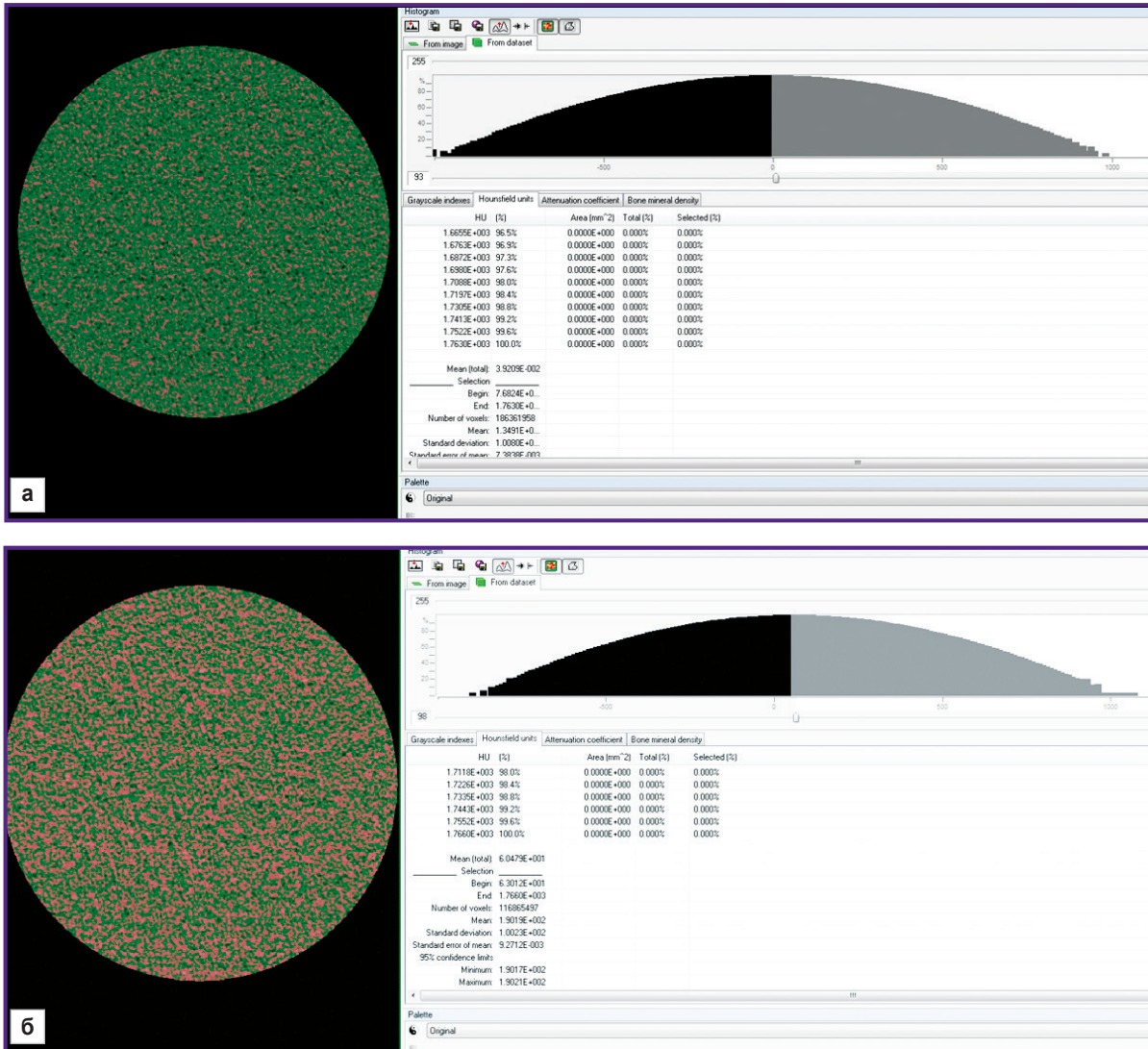


Рис. 2. Определение рентгеновской плотности в программе CTAn (v. 1.18.4.0; Bruker, Бельгия): а — водный фантом; б — норма синовии

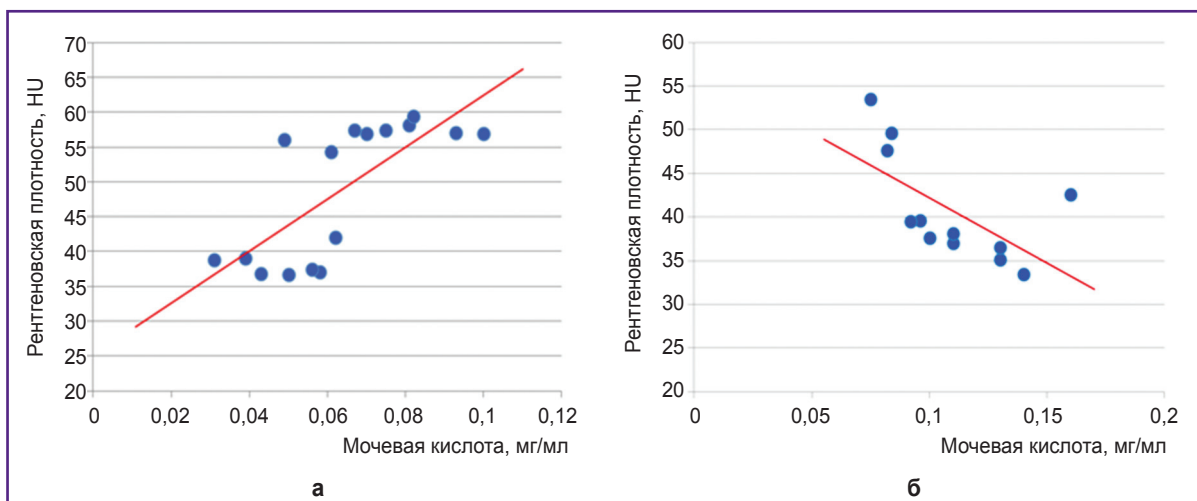


Рис. 3. Взаимосвязь рентгеновской плотности синовии с концентрацией мочевой кислоты: а — анкилозирующий спондилоартрит; б — подагрический артрит

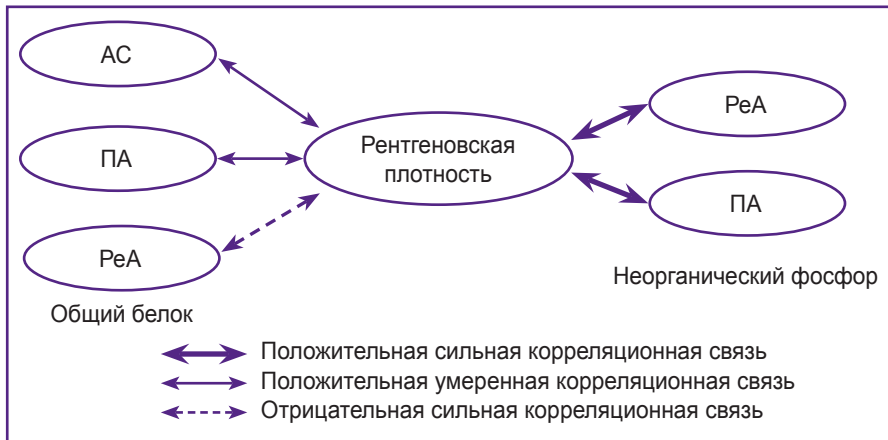


Рис. 4. Корреляционные зависимости между значением рентгеновской плотности и концентрациями неорганического фосфора и общего белка в синовиальной жидкости при различных суставных патологиях

Здесь: АС — анкилозирующий спондилоартрит; РеА — реактивный артрит; ПА — подагрический артрит

Обсуждение

В настоящем исследовании для установления клинико-патогенетической и диагностической значимости уровня амилазы и микротомографической рентгеноплотности СЖ сделан акцент на корреляционных связях этих характеристик с тремя показателями (мочевой кислотой, неорганическим фосфором, общим белком), динамика которых в развитии и манифестировании заболеваний суставов с различным этиопатогенезом не вызывает сомнения. Выбор данных показателей обусловлен не только их высокой информативностью для клинической практики и относительно доступными методиками определения [22], но и установленными ранее различиями по степени рентгеновской плотности [23, 24].

Мочевая кислота выступает физиологическим регулятором воспаления, вызванного повреждением тканей [25], и является маркером тяжести и прогрессирования повреждения тканей сустава [26]. Количество неорганического фосфора связано с уровнем пролиферации клеток и их обменом в хряще и служит маркером структурного исхода при суставной патологии [27]. Концентрация общего белка в СЖ характеризует проницаемость гемосиновиального барьера и отражает уровень синовиального плазматока, так как поступление белка в синовию обеспечивается трансудатом крови [28]. Этот параметр количественно отражает тяжесть микрососудистых поражений сустава [29].

Отмеченное нами повышение концентрации мочевой кислоты в образцах синовиальной жидкости пациентов с подагрическим артритом логично [30] и соотносится с результатами В. Vaidya и соавт. [31], которые доказывают, что этот показатель может быть использован в качестве теста, альтернативного не всегда доступной поляризационной микроскопии для диагностики подагры.

Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови при псориатическом артрите не отличается от нормы или имеет тенденцию к повышению [32, 33]. В настоящем исследовании обнаружены относительно низкие значения уровня мочевой кислоты в образцах СЖ

пациентов с данной патологией, что согласуется с результатами Л.В. Тепловой и соавт. [34], согласно которым мочевая кислота не всегда обнаруживается в СЖ, несмотря на повышение ее уровня в крови.

Также относительно низкие значения уровня мочевой кислоты наблюдали в образцах синовиальной жидкости больных с анкилозирующим спондилоартритом. Выявленный факт подтверждает отмечаемую некоторыми специалистами [35] ценность этого показателя для дифференцировки схожей клиники анкилозирующего спондилоартрита и подагрического артрита.

Концентрации фосфора во всех пробах СЖ укладывались в референсные значения [21] и не имели статистически значимых межгрупповых отличий по патологиям. При этом в некоторых группах они были выше, чем в нормальных образцах СЖ, что идет вразрез с литературными данными, в частности по гонартрозу [1]. Вместе с тем В.В. Зар с соавт. [36] указывают на значительное увеличение количества ионов фосфора в СЖ, сопровождающих наряду с ионами кальция активацию механизмов защитной биоминерализации, которая направлена на нейтрализацию токсичности элементов разрушения хрящевой ткани. Это подтверждает интерес к исследованию уровня неорганического фосфора в СЖ и его роли в развитии невоспалительной патологии суставов.

В сравнении с контрольными образцами синовиальной жидкости все пробы патологической СЖ характеризовались более высокой концентрацией общего белка. Это дополняет недавние результаты клинических исследований остеоартрозных и артритных изменений [1], указывающих на повышение концентрации общего белка в суставном ликворе. Наибольшее количество белка отмечено нами в образцах синовиальной жидкости больных анкилозирующим спондилоартритом и псориатическим артритом; минимальное — при хроническом синовите. Тенденция к увеличению в белка в СЖ выше нормы наблюдалась даже при гонартрозе, который является патологией невоспалительной этиологии, что может указывать на выраженную значимость белка в формировании и манифестации различных механизмов по-

вреждения сустава, характеризующих не только феномен воспаления, но и невоспалительные структурные деградации тканей сустава (нарушение целостности сосудов и синовиальной оболочки), иммунные и ферментативные процессы, сопровождающиеся образованием и биотрансформацией белковых молекул СЖ.

Согласно исследованию О.В. Сияченко [5], наибольший уровень амилазы отмечается в СЖ больных ревматоидным артритом. Однако, по нашим данным, первенство разделили пробы синовии при анкилозирующем спондилоартрите, подагрическом артрите, хроническом синовите, что может указывать на интенсивность воспаления, которая определяется степенью повреждения сосудов. Это логически подтверждается зарегистрированной нами положительной корреляционной взаимосвязью между уровнем амилалитической активности и концентрацией белка в СЖ выборок с анкилозирующим спондилоартритом и хроническим синовитом.

Учитывая присутствие амилалитической активности в СЖ здорового сустава, а также то, что амилаза не синтезируется в суставе, но циркулирует в кровотоке, ее увеличение в СЖ, скорее всего, обусловлено либо повышением проницаемости сосудистой стенки синовиальной оболочки (что является непосредственным отражением интенсивности экссудации), либо связано с состояниями, сопровождающимися увеличением активности амилазы в крови. Так, например, макроамилаземия нередко ассоциируется с ревматоидным артритом [37].

Полученный результат анализа корреляционных связей между рентгеновской плотностью и уровнем мочевой кислоты в группе подагрического артрита логично перекликается с вышеприведенным максимальным количеством мочевой кислоты и соотносится с данными М.П. Миронова и соавт. [23] о рентгеногегативности солей мочевой кислоты.

Установленные отличия корреляционных связей между содержанием общего белка и рентгеновской плотностью СЖ в опытных группах, по всей вероятности, могут быть связаны как с простым концентрированием белков в СЖ, так и с конформационными изменениями белковых молекул или накоплением продуктов протеолиза — низко- и среднемолекулярных органических соединений в синовии вследствие дисбаланса механизмов системы «протеиназы—ингибиторы», который зачастую сопровождает развитие артритов [38].

Безусловно, на рентгеновскую плотность СЖ могут оказывать влияние и другие сконцентрированные в ней компоненты, например липиды. Известно, что жировые вещества характеризуются отрицательной относительно воды и крови рентгеновской плотностью [39]. При этом профили липидов СЖ у здоровых людей и пациентов с патологией суставов значительно различаются [40]. Количество и спектр жировых веществ в СЖ могут различаться в зависимости от характера повреждения сустава. Например, по данным

Ф. Oliviero с соавт. [41], концентрация липидов в СЖ выше у пациентов с артритами, чем у больных с артрозами. Это согласуется и с нашими результатами, согласно которым значения рентгеновской плотности проб СЖ пациентов с артритами (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, реактивный артрит, подагрический артрит, псориазический артрит) были ниже по сравнению с таковыми для образцов СЖ при гонартрозе.

В целом анализ литературных данных и результаты настоящего исследования позволяют сделать заключение о том, что качественные показатели СЖ отражают характер и интенсивность патологического процесса в суставе.

К числу значимых характеристик СЖ (с неуточненной патогенетической ролью) мы предлагаем относить уровень амилалитической активности и микротомографический показатель плотности синовиальной жидкости.

Ограничения исследования. Принимая во внимание, что в данной работе не ставилась задача изучения исследуемых параметров с учетом других важных факторов, например стадий патологического процесса и/или микробной обсемененности, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения патогенетической и диагностической информативности уровня амилалитической активности и микротомографического показателя плотности синовии в мониторинге прогрессирования повреждения сустава и эффективности терапии. Следует также учесть, что в нашем исследовании отдельные группы образцов СЖ характеризовались малыми выборками. В связи с этим очевидна целесообразность расширения спектра исследований данных показателей на значительно большем количестве пациентов с целью конкретизации выдвинутой нами гипотезы о дифференциально-диагностической значимости этих параметров при различных видах патологии сустава.

Заключение

Полученные нами новые данные об уровне амилалитической активности синовии при шести различных воспалительных и одном невоспалительном заболевании свидетельствуют о повышении этого показателя при всех патологических процессах по сравнению с нормой. В то же время отмечены различия уровня амилалитической активности между нозологическими группами заболеваний воспалительной этиологии.

Подтверждена в разной степени выраженности патогенетически обусловленная корреляционная взаимосвязь микротомографического показателя плотности синовии с концентрацией мочевой кислоты, неорганического фосфора и общего белка.

Специфические показатели рентгеновской плотности синовии при различных патологиях суставов по сравнению с нормой позволяют рассматривать

рентгеновскую микротомографию как метод, раскрывающий дополнительные детали при изучении плотности синовиальной жидкости и приносящий новые суррогатные маркеры для патогенетического изучения механизмов развития, дифференцировки и лечения различной патологии суставов.

Финансирование исследования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования работы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов.

Литература/References

1. Рябинин С.В., Пелешенко Е.И., Рябинина Е.И., Самодай В.Г. Исследование уровня физико-химических показателей синовиальной жидкости в норме и при гонартрозе. *Прикладные информационные аспекты медицины* 2020; 23(3): 90–96.
Ryabinin S.V., Peleshenko E.I., Ryabinina E.I., Samodai V.G. Examination of the level of certain physicochemical indices of synovial fluid in normal and during gonartrosis. *Prikladnye informacionnye aspekty mediciny* 2020; 23(3): 90–96.
2. Котёлкина А.А., Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Кострова О.Ю., Стоменская И.С., Тимофеева Н.Ю. Характеристика синовиальной жидкости в норме и при некоторых патологических процессах. *Acta Medica Eurasica* 2017; 4: 24–30.
Kotelkina A.A., Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Kostrova O.Yu., Stomenskaya I.S., Timofeeva N.Yu. Characteristics of synovial fluid under normal conditions and in some pathological processes. *Acta Medica Eurasica* 2017; 4: 24–30.
3. Ingale D., Kulkarni P., Electricwala A., Moghe A., Kamyab S., Jagtap S., Martson A., Koks S., Harsulkar A. Synovium-synovial fluid axis in osteoarthritis pathology: a key regulator of the cartilage degradation process. *Genes (Basel)* 2021; 12(7): 989, <https://doi.org/10.3390/genes12070989>.
4. Mustonen A.M., Käkälä R., Joukainen A., Lehenkari P., Jaroma A., Kääriäinen T., Kröger H., Paakkonen T., Sihvo S.P., Nieminen P. Synovial fluid fatty acid profiles are differently altered by inflammatory joint pathologies in the shoulder and knee joints. *Biology (Basel)* 2021; 10(5): 401, <https://doi.org/10.3390/biology10050401>.
5. Сиянченко О.В. Современные аспекты анализа синовиальной жидкости. *Український ревматологічний журнал* 2008; 2: 30–39.
Synyachenko O.V. Modern aspects synovial liquid's analysis. *Ukrains'kij revmatologichnij zurnal* 2008; 2: 30–39.
6. Kriegova E., Manukyan G., Mikulkova Z., Gabcova G., Kudelka M., Gajdos P., Gallo J. Gender-related differences observed among immune cells in synovial fluid in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2018; 26(9): 1247–1256, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.04.016>.
7. Hammodat Z.M., Mustafa L.A. Biochemical studies on synovial fluid and serum from rheumatoid arthritis patients. *Raf J Sci* 2018; 27(4): 37–46, <https://doi.org/10.33899/rjs.2018.159385>.
8. Birkelund S., Bennike T.B., Kastaniegaard K., Lausen M., Poulsen T.B.G., Kragstrup T.W., Deleuran B.W., Christiansen G., Stensballe A. Proteomic analysis of synovial fluid from rheumatic arthritis and spondyloarthritis patients. *Clin Proteomics* 2020; 17: 29, <https://doi.org/10.1186/s12014-020-09292-9>.
9. Timur U.T., Jahr H., Anderson J., Green D.C., Emans P.J., Smagul A., van Rhijn L.W., Peffers M.J., Welting T.J.M. Identification of tissue-dependent proteins in knee OA synovial fluid. *Osteoarthritis Cartilage* 2020; 29(1): 124–133, <https://doi.org/10.1016/j.joca.2020.09.005>.
10. Ali N., Turkiewicz A., Hughes V., Folkesson E., Tjörnstand J., Neuman P., Önnarfjord P., Englund M. Proteomics profiling of human synovial fluid suggests increased protein interplay in early-osteoarthritis (OA) that is lost in late-stage OA. *Mol Cell Proteomics* 2022; 21(3): 100200, <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2022.100200>.
11. Berthoud O., Coiffier G., Albert J.D., Gougeon-Jolivet A., Goussault C., Bendavid C., Guggenbuhl P. Performance of a new rapid diagnostic test the lactate/glucose ratio of synovial fluid for the diagnosis of septic arthritis. *Joint Bone Spine* 2020; 87(4): 343–350, <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2020.03.009>.
12. Jaggard M.K.J., Boulangé C.L., Graça G., Akhbari P., Vaghela U., Bhattacharya R., Williams H.R.T., Lindon J.C., Gupte C.M. The influence of sample collection, handling and low temperature storage upon NMR metabolic profiling analysis in human synovial fluid. *J Pharm Biomed Anal* 2021; 197: 113942, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.113942>.
13. Krishnan G.H., Nanda A., Natarajan A.R. Synovial fluid density measurement for diagnosis of arthritis. *Biomed Pharmacol J* 2015; 7(1): 221–224, <https://doi.org/10.13005/bpj/476>.
14. Сигал З.М., Сурнина О.В., Брындин В.В., Сигал С.З. Разработка интраорганного трансиллюминационного и ультразвукового мониторинга при ревматоидном артрите. *Дневник Казанской медицинской школы* 2018; 1: 40–45.
Seagal Z.M., Surnina O.V., Brindin V.V., Seagal S.Z. Development of intraorganic transillumination and ultrasound monitoring in rheumatoid arthritis. *Dnevnik Kazanskoj medicinskoj školy* 2018; 1: 40–45.
15. *Micro-computed tomography (micro-CT) in medicine and engineering*. Orhan K. (editor). Cham: Springer; 2020; <https://doi.org/10.1007/978-3-030-16641-0>.
16. Сикилинда В.Д., Алабут А.В. Протоколы техники пункций суставов и лечебных блокад при травмах и ортопедических заболеваниях опорно-двигательного аппарата. *Главный врач Юга России* 2018; 2: 14–20.
Sikilinda V.D., Alabut A.V. Protocols of technique of punctions of joints and treatment blockades in trauma and orthopedic diseases of support-moving apparatus. *Glavnyj vrac Uga Rossii* 2018; 2: 14–20.
17. Приказ Минздрава России от 12.11.2012 N 900н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «ревматология»».
Prikaz Minzdrava Rossii ot 12.11.2012 No.900n "Ob utverzhenii Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi vzsroslomu naseleniyu po profilyu "revmatologiya" [Order of the Ministry of Health of Russia dated November 12, 2012 No.900n "On approval of the procedure for providing medical care to the adult population in the field of rheumatology"].
18. Rzhepakovsky I., Siddiqui S.A., Avanesyan S., Benlidayi M., Dhingra K., Dolgalev A., Erukashvily N., Fritsch T., Heinz V., Kochergin S., Nagdalian A., Sizonenko M., Timchenko L., Vukovic M., Piskov S., Grimm W.D. Anti-arthritis

effect of chicken embryo tissue hydrolyzate against adjuvant arthritis in rats (X-ray microtomographic and histopathological analysis). *Food Sci Nutr* 2021; 9(10): 5648–5669, <https://doi.org/10.1002/fsn3.2529>.

19. Nagdalian A.A., Rzhepakovsky I.V., Siddiqui S.A., Piskov S.I., Oboturova N.P., Timchenko L.D., Lodygin A.D., Blinov A.V., Ibrahim S.A. Analysis of the content of mechanically separated poultry meat in sausage using computing microtomography. *J Food Compos Anal* 2021; 100: 103918, <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2021.103918>.

20. Матвеева Е.Л., Спиркина Е.С., Гасанова А.Г. Биохимический состав синовиальной жидкости коленного сустава людей в норме. *Успехи современного естествознания* 2015; 9(1): 122–125.

Matveeva E.L., Spirkina E.S., Gasanova A.G. Biochemical composition synovial fluid knee normal people. *Uspehi sovremennogo estestvoznania* 2015; 9(1): 122–125.

21. Slack S.M. Properties of biological fluids. In: *Biomaterials science (4th edition)*. Academic Press; 2020; p. 1519–1523, <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816137-1.15001-9>.

22. Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., Спиркина Е.С. Перспективы исследования синовиальной жидкости для клинической практики (литературный обзор). *Гений ортопедии* 2012; 2: 148–151.

Matveeva E.L., Gasanova A.G., Spirkina E.S. Prospects of synovial fluid investigation for clinical practice (review of literature). *Genij ortopedii* 2012; 2: 148–151.

23. Миронов М.П., Завадовская В.Д., Зоркальцев М.А., Куражов А.П., Фомина С.В., Шульга О.С., Жогина Т.В., Перова Т.Б. Возможности применения лучевых методов исследования в диагностике кристаллических артропатий. *Бюллетень сибирской медицины* 2021; 20(1): 168–177, <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-168-177>.

Mironov M.P., Zavadovskaya V.D., Zorkaltsev M.A., Kurazhov A.P., Fomina S.V., Shulga O.S., Zhogina T.V., Perova T.B. The possibility of using radiology modalities in the diagnosis of crystalline arthropathy. *Bulleten' sibirskoy mediciny* 2021; 20(1): 168–177, <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-168-177>.

24. Sudhyadhom A. On the molecular relationship between Hounsfield unit (HU), mass density, and electron density in computed tomography (CT). *PLoS One* 2020; 15(12): e0244861, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244861>.

25. Kono H., Chen C.J., Ontiveros F., Rock K.L. Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice. *J Clin Invest* 2010; 120(6): 1939–1949, <https://doi.org/10.1172/jci40124>.

26. Denoble A.E., Huffman K.M., Stabler T.V., Kelly S.J., Hershfield M.S., McDaniel G.E., Coleman R.E., Kraus V.B. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2021; 108(5): 2088–2093, <https://doi.org/10.1073/pnas.1012743108>.

27. Doherty M., Belcher C., Regan M., Jones A., Ledingham J. Association between synovial fluid levels of inorganic pyrophosphate and short term radiographic outcome of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(7): 432–436, <https://doi.org/10.1136/ard.55.7.432>.

28. Спиркина Е.С., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г. Сравнительная характеристика биохимического состава синовиальной жидкости коленных и локтевых суставов человека. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра*

Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук 2013; 2–1: 87–89.

Spirkina E.S., Matveeva E.L., Gasanova A.G. Comparative characteristics of biochemical composition of synovial fluid of knee and elbow human joints. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdelenia Rossijskoj akademii medicinskih nauk* 2013; 2–1: 87–89.

29. Güler N., Uçkan S., Imirzaloğlu P., Açıkgözoğlu S. Temporomandibular joint internal derangement: relationship between joint pain and MR grading of effusion and total protein concentration in the joint fluid. *Dentomaxillofac Radiol* 2005; 34(3): 175–181, <https://doi.org/10.1259/dmfr/49181266>.

30. Липатов И.А., Букша И.А. Патохимические процессы при подагре. Обзор литературы. *Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение* 2021; 4: 67–74.

Lipatov I.A., Buksha I.A. Pathochemical processes in gout. *Vestnik Chelabinskogo gosudarstvennogo universiteta. Obrazovanie i zdravoohranenie* 2021; 4: 67–74.

31. Vaidya B., Bhochhibhoya M., Nakarmi S. Synovial fluid uric acid level aids diagnosis of gout. *Biomed Rep* 2018; 9(1): 60–64, <https://doi.org/10.3892/br.2018.1097>.

32. Янышева А.В. Метаболические нарушения при псориазическом артрите. *Сибирский медицинский журнал* 2009; 2: 25–28.

Yanysheva A.V. Metabolic disturbances in psoriatic arthritis. *Sibirskij medicinskij zurnal* 2009; 2: 25–28.

33. Корой П.В. Псориазический артрит. *Вестник молодого ученого* 2016; 12(1): 33–40.

Koroy P.V. Psoriatic arthritis. *Vestnik mladogo uchenogo* 2016; 12(1): 33–40.

34. Теплова Л.В., Еремеева А.В., Байкова О.А., Суворова Н.А. Ревматические проявления гипотиреоза. *Современная ревматология* 2017; 11(2): 47–53, <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-47-53>.

Teplova L.V., Eremeeva A.V., Baykova O.A., Suvorova N.A. Rheumatic manifestations of hypothyroidism. *Sovremennaya revmatologiya* 2017; 11(2): 47–53, <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-47-53>.

35. Барскова В.Г., Кудяева Ф.М. Дифференциальная диагностика подагрического артрита. *Consilium Medicum* 2005; 7(8): 623–626.

Barskova V.G., Kudyaeva F.M. Differential diagnosis of gouty arthritis. *Consilium Medicum* 2005; 7(8): 623–626.

36. Зар В.В., Волошин В.П., Шатохина С.Н., Петушкова Л.Ю., Шабалин В.Н. Морфологические структуры синовиальной жидкости в диагностике остеоартроза: состояние и перспективы. *Альманах клинической медицины* 2012; 27: 57–65.

Zar V.V., Voloshin V.P., Shatochina S.N., Petushkova L.Yu., Shabalin V.N. Morphologic structures of synovial fluid in diagnosis of osteoarthritis: condition and perspectives. *Al'manah kliniceskoj mediciny* 2012; 27: 57–65.

37. Колтунов А.С., Алексеенко С.А., Колтунов С.С. Клинический случай макроамилаземии. *Дальневосточный медицинский журнал* 2019; 1: 88–90.

Koltunov A.S., Alekseenko S.A., Koltunov S.S. A case report of macroamylasemia. *Dal'nevostocnyj medicinskij zurnal* 2019; 1: 88–90.

38. Иванова С.В. Показатели протеолитической системы синовиальной жидкости как диагностические маркеры отдельных форм артритов. *Вестник Витебского*

государственного медицинского университета 2015; 14(2): 62–67.

Ivanova S.V. Parameters of the proteolytic system of the synovial fluid as diagnostic markers of certain forms of arthritis. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* 2015; 14(2): 62–67.

39. Хофер М. Компьютерная томография. Базовое руководство. Пер. с англ. Кутько А.П., Плешкова Ф.И., Ипатова В.В. Под ред. Труфанова Г.Е. Москва: Медицинская литература; 2008; 228 с.

Hofer M. *Komp'yuternaya tomografiya. Bazovoe rukovodstvo*. Per. s angl. Kut'ko A.P., Pleshkova F.I., Ipatova V.V. Pod red. Trufanova G.E. [Computed tomography. Basic guide. Kut'ko A.P., Pleshkov F.I., Ipatov V.V. (translation

from English). Trufanov G.E. (editor)]. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2008; 228 p.

40. Zhang K., Ji Y., Dai H., Khan A.A., Zhou Y., Chen R., Gui J. High-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1 in synovial fluid: potential predictors of disease severity of primary knee osteoarthritis. *Cartilage* 2021; 13(1_Suppl): 1465S–1473S, <https://doi.org/10.1177/19476035211007919>.

41. Oliviero F., Lo Nigro A., Bernardi D., Giunco S., Baldo G., Scanu A., Sfriso P., Ramonda R., Plebani M., Punzi L. A comparative study of serum and synovial fluid lipoprotein levels in patients with various arthritides. *Clin Chim Acta* 2012; 413(1–2): 303–307, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.10.019>.