

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Зубарева Елена Викторовна

**КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ АССОЦИАЦИИ
ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ И ВАРИКОЗНОЙ
БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

Специальность 3.1.27 — Ревматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор О. М. Лесняк

Екатеринбург — 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ «ОСТЕОАРТРИТ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ И ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ.....	17
1.1. Актуальность проблемы остеоартрита.....	17
1.2. Современные представления о механизмах развития остеоартрита.....	18
1.2.1. Факторы риска развития остеоартрита.....	19
1.2.1.1. Возраст.....	19
1.2.1.2. Механический стресс.....	20
1.2.1.3. Гормональные факторы	21
1.2.1.4. Генетические факторы	21
1.2.1.5. Средовые факторы	22
1.2.2. Изменения суставного хряща на клеточном и тканевом уровне.....	22
1.2.3. Изменения субхондральной кости на клеточном и тканевом уровне	24
1.2.4 Роль ожирения в развитии остеоартрита.....	27
1.2.5. Роль дисплазии соединительной ткани в развитии остеоартрита	28
1.2.6. Роль патологии сосудов в патогенезе остеоартрита.....	29
1.3. Остеоартрит и варикозная болезнь нижних конечностей	33
1.3.1. Анатомо-физиологические особенности развития варикозной болезни нижних конечностей	33
1.3.2. Ассоциация остеоартрита коленных суставов и варикозной болезни нижних конечностей	34
1.4. Фенотипы остеоартрита.....	39

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1. Дизайн исследования и критерии включения/невключения в исследование.....	43
2.2. Методы исследования.....	46
2.2.1. Клиническое обследование.....	46
2.2.2. Инструментальные методы исследования.....	50
2.3. Статистический анализ	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
3.1. Клинико-демографическая характеристика участников исследования.....	52
3.2. Анализ симптоматики, характерной для остеоартрита.....	53
3.3. Признаки дисплазии соединительной ткани.....	56
3.4. Данные клинического обследования вен нижних конечностей.....	57
3.5. Результаты ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей	61
3.6. Анализ влияния варикозной болезни нижних конечностей на клинические проявления и тяжесть остеоартрита коленных суставов.....	64
3.7. Анализ клинических проявлений и тяжести остеоартрита коленных суставов в зависимости от наличия патологии вен, выявленной при ультразвуковом ангиосканировании.....	69
3.8 Анализ ассоциации наиболее тяжелого поражения вен (сочетание генерализованного и выраженных степеней несостоятельности клапанов вен) с клиническими проявлениями и тяжестью остеоартрита коленных суставов и признаками дисплазии соединительной ткани.....	71
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	75
ВЫВОДЫ.....	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	88

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	109
<i>Приложение 1.</i> Анкета № 1. Информированное согласие.....	109
<i>Приложение 2.</i> Анкета № 2. Клинические признаки остеоартрита коленных суставов.....	110
<i>Приложение 3.</i> Анкета № 3. Анкета по выявлению хронических заболеваний вен нижних конечностей	112
<i>Приложение 4.</i> Анкета № 4. Анкета по выявлению проявлений дисплазии соединительной ткани.....	114
<i>Приложение 5.</i> Анкета № 5. Данные объективного осмотра.....	115
<i>Приложение 6.</i> Анкета № 6. Классификация рентгенологических изменений при остеоартрите (классификация Келлгрена и Лоуренса, 1957 г.).....	118
<i>Приложение 7.</i> Анкета № 7. Индекс тяжести остеоартрита (Лекен).....	119

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БПВ — большая подкожная вена

ВАШ — визуально-аналоговая шкала

ВБНК — варикозная болезнь нижних конечностей

ДИ — доверительный интервал

ДСТ — дисплазия соединительной ткани

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

ИЛ — интерлейкин

ИМТ — индекс массы тела

МПВ — малая подкожная вена

ММП — матриксные металлопротеиназы

Me — медиана

ОА — остеоартрит

ОШ — отношение шансов

ФНО- α — фактор некроза опухоли α

ХВН — хроническая венозная недостаточность

ХЗВ — хронические заболевания вен

ACR — Американский колледж ревматологов

СЕАР — международная классификация хронических заболеваний вен нижних конечностей

WOMAC — функциональный индекс оценки остеоартрита коленного и/или тазобедренного сустава

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Остеоартрит (ОА) является самым распространенным заболеванием суставов и встречается примерно у 11–13% населения земного шара, чаще у женщин [1, 8]. Эпидемиологическое исследование, проведенное в нескольких регионах Российской Федерации, выявило, что ОА был наиболее частой причиной суставных жалоб (49%) [20]. По данным Р.М. Балабановой и соавт., на 2015–2016 гг. распространенность ОА в России составляла 3646,3 человек на 100 тыс. взрослого населения [12].

Основным клиническим проявлением ОА является боль [9, 119]. У 1/4 пациентов старше 50 лет боль настолько интенсивная, что приводит к полной потере трудоспособности, а у пожилых пациентов интенсивность суставных болей больше влияет на продолжительность жизни, чем наличие сопутствующих заболеваний [39, 128]. Отмечено существенное ухудшение качества жизни пациентов с ОА как в отношении повседневной физической активности, так и в эмоциональном и социальном аспектах [23]. У 1/4 пациентов с ОА отмечается депрессия, степень которой коррелирует с количеством пораженных суставов. При этом депрессия, в свою очередь, также ухудшает качество жизни [77]. В связи с этим Российское научное медицинское общество терапевтов констатирует, что «ОА является главной и самой частой причиной низкого качества жизни в пожилом и старческом возрасте» [7]. Немаловажно, что ОА стал одной из ведущих причин инвалидности населения [164, 169].

Несмотря на высокую распространенность заболевания, механизмы развития ОА остаются плохо изученными, следствием чего является отсутствие высокоэффективных способов его лечения и профилактики.

Степень разработанности темы исследования

Предполагаемое участие сосудов артериального и венозного русла в патогенезе ОА продолжает обсуждаться с конца 1970-х годов до настоящего времени [101–103, 111, 115, 122, 126, 130, 148, 174]. Есть достаточно оснований для обсуждения возможной патогенетической роли, которую играет патология сосудистого русла, в частности, нарушения венозного оттока от нижних конечностей, в развитии ОА коленных суставов [115, 122, 126]. Важно, что ОА коленных суставов и варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) часто встречаются одновременно у одного пациента, особенно у женщин [45, 67, 90], и имеют общие факторы риска, включая дисплазию соединительной ткани (ДСТ) [18, 70, 76]. Боль в нижних конечностях является ведущим признаком и ОА коленных суставов [3, 9, 29, 39], и ВБНК [64], оба заболевания приводят к функциональным нарушениям [6, 13, 29, 30]. Поэтому логично предположить, что их сочетание может сопровождаться более тяжелой клинической картиной. И, наконец, в свете внимания, которое в последние годы уделяется концепции гетерогенности ОА [147, 166, 156], представляет интерес изучение сочетания ОА и ВБНК как возможного отдельного фенотипа заболевания.

Вместе с тем результаты предыдущих немногочисленных исследований не дали убедительных ответов на вопрос об ассоциации и возможном влиянии патологии вен нижних конечностей на клинические проявления и тяжесть ОА коленных суставов по ряду причин. Такие исследования проводились на небольших выборках пациентов, в них включались лица обоих полов [42, 51, 67, 89, 90, 93], тогда как известно, что у женщин ВБНК развивается чаще [13, 14, 66]. Набирались участники слишком широкого возрастного диапазона [26, 67], притом, что частота ОА [1–5, 30, 49, 148] и ВБНК [13, 14, 66] увеличивается с возрастом.

В анализ включались разные хронические заболевания вен нижних конечностей — ХЗВ (ВБНК, посттромбофлебитический синдром или их

сочетание) [45, 67] и ОА разной локализации (ОА коленных суставов, олиго- или полиостеоартрит) [45, 67]. Использовались разные диагностические критерии как ОА коленных суставов, так и ВБНК, при этом зачастую автор не уточнял, что подразумевалось под хронической венозной недостаточностью (ХВН) — отечность лодыжек и голеней или открытые венозные язвы [51]. И, наконец, в работах использовались устаревшие методы инструментального обследования, такие как реовазография [24–25], или нестандартизованные методы — «измерение постокклюзионного венозного давления в задней большеберцовой вене методом ультразвуковой доплерографии» [42, 51], хотя «золотым стандартом» диагностики ХЗВ нижних конечностей является ультразвуковое ангиосканирование [64]. Оценку результатов опубликованных исследований затрудняет отсутствие в некоторых из них контрольной группы или ее нечеткое описание. Кроме того, по нашему мнению, существенным упущением этих исследований являлось то, что не учитывалась роль ожирения, которое является доказанным фактором риска и ОА [59, 72, 117, 136], и ВБНК [140, 142, 156, 161], и может повлиять как на частоту выявления ВБНК у пациентов с ОА, так и на клинические проявления и тяжесть ОА [73, 110, 152].

Таким образом, для решения вопроса о возможной ассоциации ОА с патологией вен нижних конечностей необходимо было провести исследование на однородной по полу и возрасту группе пациентов, которые имеют ОА одной локализации (коленных суставов), сравнить их с соответствующей контрольной группой, обследовать всех участников клинически и инструментально (ультразвуковое ангиосканирование) по единому протоколу. И патология вен, и ОА должны быть диагностированы на основе общепринятых унифицированных классификационных критериев. Это и определило цель данного исследования.

Цель исследования

Оценить значимость сочетания варикозной болезни вен нижних конечностей и ОА коленных суставов.

Задачи исследования

1. В одномоментном исследовании «случай–контроль» сравнить частоту выявления ВБНК у пациенток с ОА коленных суставов и женщин контрольной группы, а также оценить влияние массы тела как вмешивающегося фактора.
2. Определить факторы риска сочетания ВБНК с ОА коленных суставов и проанализировать ассоциации выявленной патологии вен с клиническими особенностями суставного синдрома.
3. По данным ультразвукового ангиосканирования изучить характер, распространенность и степень несостоятельности клапанов вен нижних конечностей при ОА коленных суставов в сравнении с контрольной группой.
4. Оценить влияние наличия и тяжести поражения клапанов поверхностных и перфорантных вен нижних конечностей на клинические проявления и тяжесть ОА коленных суставов.

Научная новизна

Впервые проведено исследование с дизайном, позволившим дать объективную оценку вклада варикозной болезни вен нижних конечностей в развитие ОА коленных суставов.

Впервые при ОА коленных суставов проанализированы данные ультразвукового ангиосканирования поверхностных и перфорантных вен нижних конечностей, которые позволили объективизировать и подкрепить результаты клинического обследования. Для целей исследования были сформулированы критерии степени тяжести и распространенности несостоятельности клапанов вен нижних конечностей.

На основании анализа комплекса клинических и инструментальных данных определена ассоциация ОА коленных суставов с ВБНК, а также с распространенностью и выраженными степенями несостоятельности клапанов поверхностных вен нижних конечностей, выявленных при ультразвуковом ангиосканировании. При этом с помощью современных статистических методов доказано, что ассоциация ОА коленных суставов и ВБНК не зависела от индекса массы тела (ИМТ). Несмотря на то, что сами по себе ВБНК и ультразвуковые признаки патологии вен нижних конечностей не ассоциировались с определенными симптомами или тяжестью проявлений ОА коленных суставов, установлена ассоциация тяжелого поражения вен, выявленного при ангиосканировании, с более ранним дебютом ОА и функциональными нарушениями.

Впервые продемонстрировано, что факторами риска сочетания ОА коленных суставов с ВБНК были признаки, косвенно свидетельствующие о ДСТ (семейный анамнез варикозной болезни, висцероптоз, а также повторные вывихи суставов).

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование доказало наличие независимой от массы тела ассоциации между ОА коленных суставов и ВБНК. Факторами риска сочетания патологии суставов и вен нижних конечностей были признаки ДСТ: семейный анамнез варикозной болезни, висцероптоз, а также повторные вывихи суставов. Эти данные, а также выявленная ассоциация ультразвуковых признаков тяжелого поражения вен с более ранним началом ОА коленных суставов и функциональными нарушениями могут свидетельствовать о существовании отдельного фенотипа ОА, характеризующегося сочетанием с ВБНК. Таким образом, наше исследование обосновывает целесообразность проведения дальнейших проспективных исследований в данной области, направленных на подтверждение и уточнение выявленных ассоциаций.

Практическая значимость работы основывается на доказанной ассоциации ОА коленных суставов и ВБНК. Это указывает на необходимость активного выявления признаков поражения вен нижних конечностей у женщин с ОА коленных суставов, особенно средней и старшей возрастных групп. Поскольку показано, что признаки поражения вен в среднем на 15 лет предшествуют появлению первой симптоматики со стороны коленных суставов, у пациентов с ВБНК необходимо как можно раньше обсуждать меры профилактики ОА. Особое внимание следует уделять отягощенной по варикозной болезни наследственности и таким проявлениям ДСТ, как опущение органов, вывихи или подвывихи суставов.

Методология и методы исследования

Дизайн исследования — одномоментное исследование «случай–контроль». В основную группу были включены 85 женщин с ОА коленных суставов согласно критериям Американского колледжа ревматологов (ACR) 1986 г. [99] возрастного диапазона 40–60 лет включительно. В контрольную группу набраны 50 женщин без поражения суставов. Установленные нами жесткие критерии исключения позволили не допустить в исследование женщин с травмами и операциями на нижних конечностях в анамнезе, воспалительными или метаболическими заболеваниями суставов, наличием коксартроза и проявлениями радикулопатии, нейропатическими болями в нижних конечностях, а также с указанием на перенесенный тромбоз глубоких вен или флебодисплазиями. В результате в основную группу были набраны пациентки с первичным ОА коленных суставов, в контрольную — женщины без каких-либо заболеваний суставов. Обе группы пациенток обследованы по единому протоколу, включавшему клиническое и инструментальное исследование. Данные каждого индивида вводились в стандартную регистрационную карту. Клиническое обследование включало сбор жалоб и объективный осмотр с акцентом на опорно-двигательный аппарат и вены нижних конечностей, измерение массы тела и роста с подсчетом ИМТ. При сборе анамнеза также выявлялись факторы риска ОА коленных суставов [40, 46] и ВБНК [13, 32, 34, 65]. Тяжесть ОА коленных суставов оценивалась по альгофункциональному индексу Лекена [130]. Кроме того, объективное обследование было направлено на выявление признаков поражения вен нижних конечностей согласно Международной классификации хронических заболеваний вен нижних конечностей (CEAP) в модификации 2020г. [64]. Все участницы были обследованы для выявления признаков ДСТ в соответствии критериями Т.Ю. Смольновой (2003 г.) [70], из которых мы ограничились анализом следующих проявлений: вентральные грыжи в анамнезе, неоднократные вывихи 1 или вывихи

2 и более разных суставов в анамнезе, висцероптоз (опущение почек, органов малого таза [матка или влагалище], органов желудочно-кишечного тракта – ЖКТ [желудок, прямая кишка]). Гипермобильность суставов оценивалась по методу Бейтона, где общий балл может быть от 0 до 9, а набор 4 и более баллов трактуется как «большой» критерий гипермобильности суставов [68]. Инструментальные методы исследования включали рентгенографию коленных суставов в переднезадней и боковой проекциях в положении стоя с оценкой по Келлгрону и Лоуренсу (1957 г.) [46] и ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей, которое проводилось одним специалистом (врачом М.Г. Гончаровой) по единому стандартному протоколу на базе медицинского центра «УГМК — Здоровье» г. Екатеринбурга.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы «Statistica 6.0». Количественные признаки в основной и контрольной группах при условии нормального распределения выражались как среднее значение и стандартное отклонение, сравнение проводилось с использованием теста Стьюдента. Количественные ненормально распределенные признаки описывались как медиана и интерквартильный интервал и оценивались с помощью теста Манна– Уитни. Качественные бинарные переменные сравнивались с помощью 2-стороннего точного теста Фишера. Степень корреляции между качественными признаками изучалась с помощью коэффициента Спирмена. Для изучения взаимосвязи между ОА и варикозной болезнью с учетом влияния ИМТ, а также предсказательного значения ассоциации ОА с числом пораженных вен использовался метод многофакторной логистической регрессии, степень ассоциации выражалась как отношение шансов (ОШ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту

1. ОА коленных суставов независимо от ИМТ ассоциируется с наличием варикозной болезни и несостоятельностью клапанов четырех и более вен нижних конечностей, выявляемой при ангиосканировании.
2. Факторы риска ВБНК у пациентов с ОА коленных суставов включают семейный анамнез варикозной болезни и признаки ДСТ: висцероптоз и повторные вывихи суставов.
3. Распространенная несостоятельность и выраженные степени рефлюксов вен нижних конечностей ассоциируются с более ранним дебютом ОА и функциональными нарушениями.

Степень достоверности результатов работы

Достоверность результатов основана на использовании современного дизайна исследования, достаточной по объему выборке, применении современных критериев диагностики ОА [99] и ВБНК [64], четких критериях включения и невключения, использовании ультразвукового ангиосканирования на аппарате Philips iU 22 и современных адекватных методов статистического анализа.

Апробация работы

Результаты исследования были представлены в виде устных докладов и прошли обсуждение на VI Российском конгрессе по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета (сентябрь 2016 г., Казань), III съезде ревматологов Уральского федерального округа (ноябрь 2016 г., Челябинск), на заседании Свердловского областного отделения Российской ассоциации по

остеопорозу (декабрь 2016 г., Екатеринбург), областной ревматологической конференции (май 2020г, Екатеринбург).

Конкретное участие автора в получении научных результатов

Автор изучил и проанализировал литературу по исследуемой проблеме и представил результаты в виде литературного обзора. На основании анализа данных отечественных и международных исследований были сформулированы задачи, конкретизированы материалы и методы, критерии включения и исключения, подготовлен протокол исследования и разработана индивидуальная тематическая карта пациента, участвующего в исследовании. На I этапе работы диссертантом был организован и самостоятельно проведен последовательный набор пациенток с ОА коленных суставов. Для набора контрольной группы были составлены приглашения на участие в программе обследования вен нижних конечностей и разнесены в близлежащие учреждения, предприятия, на консультативные приемы смежных специалистов. Организована система направления на рентгенографию коленных суставов и ультразвуковое ангиосканирование. На каждого участника исследования был оформлен следующий пакет документов: информированное согласие на участие в исследовании, стандартизированный протокол опроса, протокол рентгенологического исследования коленных суставов и ультразвукового исследования вен нижних конечностей (см. приложение).

Результаты исследования были внесены автором в сформированную им общую базу данных, обобщены и проанализированы. Статистическая обработка результатов была проведена диссертантом самостоятельно. Консультативная помощь при проведении логистического регрессионного анализа проводилась к.м.н. Д.М. Максимовым. На основе проведенного анализа сформулированы научные положения и выводы, которые были сопоставлены с данными других

исследований, опубликованы в виде статей в научных журналах и обсуждены в соответствующем разделе диссертации. Предложены рекомендации для практического применения результатов диссертационного исследования.

Внедрение результатов исследования

Теоретические положения и практические результаты диссертации используются в работе городского ревматологического центра и сосудистых хирургов ГАУЗ СО «Городская клиническая больница № 40», а также в работе ревматологов следующих поликлиник — ГАУЗ СО «Областная клиническая больница № 1», ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница № 6» г. Екатеринбурга.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и 7 приложений. Текст диссертации иллюстрирован 13 таблицами и 5 рисунками. Список литературы содержит 170 источников, из них 97 на русском и 73 на иностранных языках.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 работ, из них 4 в виде статей в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций результатов диссертационных исследований.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ «ОСТЕОАРТРИТ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ И ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ»

1.1. Актуальность проблемы остеоартрита

ОА является самым распространенным заболеванием суставов и встречается примерно у 11–13% населения земного шара, чаще у женщин [1, 8]. По данным Р.М. Балабановой, распространенность ОА в России на 2015–2016 гг. составляет 3646,3 человек на 100 тыс. взрослого населения [12]. Российским научным медицинским обществом терапевтов признано, что «без сомнений, основным заболеванием, определяющим стремительный рост распространенности костно-мышечной патологии, является ОА» [7].

Поскольку не все пациенты с ОА обращаются за медицинской помощью, данные специально спланированных популяционных исследований дают еще бóльшие цифры. Так, в Бурятии при обследовании женщин старше 18 лет ОА коленных суставов выявлялся у 12,58% женщин-буряток и у 11,05% русских женщин [22]. На Урале 11,4% городских и 11,2% сельских жителей от 20 до 60 лет имеют ОА, причем женщины болеют в 3 раза чаще [46]. В Республике Саха (Якутия) при обследовании 1216 человек старше 18 лет ОА выявлен у 12,6% мужчин и 22,5% женщин [61]. Эпидемиологическое исследование, проведенное в нескольких регионах Российской Федерации и охватившее 2723 человек, выявило, что наиболее частой причиной суставных жалоб был ОА (49%) [20].

Основным клиническим проявлением ОА является боль [9, 119], у 1/4 пациентов старше 50 лет боль настолько интенсивная, что приводит к полной потере трудоспособности, а у пожилых пациентов интенсивность суставных болей больше влияет на продолжительность жизни, чем наличие сопутствующих заболеваний [39, 128]. Показано существенное ухудшение качества жизни

пациентов с ОА как в отношении повседневной физической активности, так и в эмоциональном и социальном аспектах [23]. Так, у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов (средний возраст $61,1 \pm 9,96$ года) показатели общего состояния здоровья снижены на 20%, физического функционирования — на 46%, психического здоровья — на 44%, социального функционирования — на 15% по сравнению со здоровыми сверстниками [79]. У 1/4 пациентов с ОА отмечается депрессия, степень которой коррелирует с количеством пораженных суставов. При этом депрессия, в свою очередь, также ухудшает качество жизни [77]. В связи с этим Российское научное медицинское общество терапевтов констатирует, что «ОА является главной и самой частой причиной низкого качества жизни в пожилом и старческом возрасте» [7]. Важно также, что ОА является одной из ведущих причин болевого синдрома и инвалидности [164, 169].

1.2. Современные представления о механизмах развития остеоартрита

В отечественной литературе накопленные данные о патогенезе ОА впервые были обобщены в конце прошлого столетия. В качестве возможных факторов этиопатогенеза рассматривались такие факторы, как механические воздействия (нарушение статики, травмы, повышенная нагрузка), процессы старения тканей, наследственность, патология метаболизма хряща, эндокринные сдвиги, нарушение жирового обмена, ишемия суставных тканей, неврогенные нарушения, конституциональные особенности, патология суставной жидкости, фиброз капсулы сустава, очаговая хроническая инфекция, гипертоническая болезнь и др. [52]. В последующие годы роль некоторых из перечисленных факторов не была доказана.

По современным представлениям ОА является результатом взаимодействия возрастных, гормональных, генетических и средовых факторов [30, 63]. Полиэтиологичность ОА подчеркивает и получившее наибольшее

распространение определение ОА как «гетерогенной группы заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь — хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периартикулярных мышц» [127].

В основе патогенеза ОА лежат клеточный стресс и деградация экстрацеллюлярного матрикса всех тканей сустава [63], возникающих на фоне макро- и микроповреждений, запуск ненормального адаптивного восстановительного ответа (в хрящевой ткани — преобладание катаболических процессов над анаболическими, в костной ткани — ускорение ремоделирования с преобладанием на ранних стадиях резорбции, а на поздних — костеобразования [63, 68]), а также синовиальное воспаление [2].

При всем многообразии возможных патогенетических механизмов, фенотипов, дефектов на генетическом уровне и т.д. морфологическая картина развернутого ОА имеет общие черты: дегенерация суставного хряща, сужение суставной щели, склерозирование субхондральной кости, образование остеофитов, воспаление синовиальной оболочки [49, 87, 75].

1.2.1. Факторы риска развития остеоартрита

1.2.1.1. Возраст

Длительное время ОА рассматривался как результат старения организма, при котором происходит естественное «изнашивание» хряща. Влияние возраста на развитие и прогрессирование ОА подтверждено эпидемиологическими [1–5] и клиническими исследованиями [49, 30, 148] и отражено в классификационных критериях ОА [99].

В последние годы появились данные о влиянии возраста на разные звенья патогенеза ОА. Во-первых, процесс старения стал рассматриваться с позиций хронического слабовыраженного, связанного со старением воспаления — *inflammaging*, которое характеризуется повышенной выработкой провоспалительных *inflammaging*-цитокинов — интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-18, фактор некроза опухоли α (ФНО- α) — в 2–4 раза больше, чем у молодых людей. Во-вторых, с возрастом связано и старение системы иммунитета, которое проявляется снижением способности иммунной системы отвечать на воздействие чужеродных антигенов и поддерживать толерантность к аутоантигенам. В-третьих, возраст приводит к снижению выработки гормонов (эстрогенов, тестостерона, инсулина, прогестерона и т.д.), влияющих на стимуляцию и ингибирование дифференцировки клеток хряща и кости. Кроме того, у пожилых людей в большом количестве образуются свободные радикалы, увеличивающие циркуляцию в крови активных форм кислорода (окислительный стресс), что повреждает клетки (окислительное повреждение), последнее запускает высвобождение провоспалительных цитокинов, накапливаются продукты гликации коллагена (AGE-продукты), которые изменяют структуру и функциональные свойства матрикса хряща [49].

1.2.1.2. Механический стресс

Избыточная механическая нагрузка (механический стресс) тоже является доказанным фактором риска развития ОА [49, 30]. Чрезмерное механическое воздействие на механорецепторы поверхности хряща запускает активацию внутриклеточных сигналов с участием нуклеарного фактора κB (NF- κB), что приводит к выбросу воспалительных медиаторов, повреждающих хрящ. Под механическим стрессом понимают не только чрезмерную нагрузку, но и избыточную массу тела, мышечную слабость, деформацию суставов, перенесенные травмы и заболевания суставов, а также гипермобильность суставов [38].

1.2.1.3. Гормональные факторы

Доказательством влияния гормональных факторов на развитие и прогрессирование ОА коленных суставов является то, что этим заболеванием страдают в основном женщины с пиком заболеваемости после 50 лет, т.е. в период постменопаузы [46]. В работе Н.В. Изможеровой и соавторов показано, что после удаления яичников или матки ОА коленных суставов выявлялся у более молодых женщин (до 50 лет) и у женщин более старшего возраста с одинаковой частотой (в 48,6% случаев у женщин до 50 лет и в 53,5% — после 50 лет), что доказывает роль гормональных нарушений [36]. Для ОА тазобедренных суставов такой ассоциации не получено [46].

1.2.1.4. Генетические факторы

Наследственность также является подтвержденным фактором риска ОА коленных суставов [46], а также суставов кистей и стоп [78]. ОА с множественным поражением суставов (болезнь Келлгрена) характеризуется семейным накоплением случаев заболевания у лиц женского пола, а генетическая обусловленность ОА коленных суставов составляет от 0 до 40% [28]. Роль генетических особенностей подтверждается и различной частотой выявления ОА у лиц разных этнических групп. Так, ОА тазобедренных суставов чаще встречается у европейцев, чем у китайцев или лиц афрокарибского происхождения [78]. Генетическими факторами риска могут быть наследственные нарушения коллагена 2-го типа (синдром Стиклера), мутации гена коллагена 2-го типа, наследственная патология костей и суставов (дисплазия головки бедренной кости, гипермобильный синдром, множественные эпифизарные дисплазии, хондродисплазии и т.д.) [28]. У европейцев показана роль отдельных генов (ASPN,

СОРР и др.) в развитии ОА, в последние годы появились новые «геныкандидаты», обсуждается роль врожденной активности цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-4 и др.) [28].

1.2.1.5. Средовые факторы

К средовым факторам риска развития ОА относятся: травмы суставов, профессиональные занятия спортом, тяжелый физический труд, подъем тяжелых грузов, профессиональные особенности (работа на корточках или на коленях, частый подъем по лестнице, прохождение более 3 км за рабочую смену), низкий уровень образования [46, 78, 40]. Кроме того, исследования последних лет показали влияние интенсивности боли [29, 40], наличия ОА суставов кистей [104], снижения мышечной силы [157, 125, 146, 114], снижения скорости ходьбы [146, 114, 134] и уровня физической активности в течение дня [124], а также дефицита витамина D [134, 125] на риск развития ОА коленных суставов. Исходя из имеющихся факторов риска предпринимаются попытки идентифицировать пациентов с высоким риском прогрессирования болезни [40, 132], обозначить критерии раннего «преостеоартроза» [133, 147], а также создать персональный калькулятор риска возникновения ОА коленных суставов [132, 151], интенсивности боли как независимого предиктора смертности [29, 40].

1.2.2. Изменения суставного хряща на клеточном и тканевом уровне

Суставной хрящ имеет один тип клеток — хондроциты, которые синтезируют компоненты внеклеточного матрикса: коллаген (преимущественно коллаген 2-го типа), протеогликаны (агрекан, декорин, фибромодулин, люмикан), неколлагеновые белки. Механические способности хряща зависят от активности хондроцитов и правильного соотношения компонентов внеклеточного матрикса. Кроме компонентов внеклеточного матрикса хондроциты продуцируют протеазы

и коллагеназы, осуществляющие частичное разрушение хряща в целях его обновления [87, 116].

Хрящ имеет низкий уровень метаболизма, поскольку он лишен кровеносных сосудов и его питание осуществляется за счет диффузии. В хряще здорового человека анаболические и катаболические процессы, регулируемые хондроцитами, уравновешены. Влияние возраста, механического стресса, возможно, других неизвестных пока факторов приводит к нарушению способности хондроцитов синтезировать компоненты хрящевого матрикса. Дегradированные молекулы матрикса, продукты метаболизма, в свою очередь, влияют на функциональную активность хондроцитов. Таким образом, взаимоотношения между хондроцитами и внеклеточным матриксом не носят однонаправленный характер и сегодня до конца не ясны.

В деструкции хряща активно участвуют и медиаторы воспаления, что подтверждает роль воспаления в патогенезе ОА. На сегодняшний день известно, что под влиянием различных факторов запускается избыточная выработка хондроцитами и субхондральной костной тканью таких медиаторов воспаления как простагландины, цитокины [49, 30, 10, 47], оксида азота [27, 123]. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ФНО- α) участвуют в воспалительных и катаболических процессах в хряще, противовоспалительные (инсулиноподобный фактор роста 1 — ИФР1, трансформирующий фактор роста β — ТФР β) способствуют регенерации хряща [49, 30, 10, 47]. При ОА по неизвестным на сегодня причинам в большей степени вырабатываются провоспалительные цитокины, которые, в свою очередь, усиливают выработку хондроцитами свободных радикалов, простагландина E₂, матриксных металлопротеиназ (ММП), преимущественно ММП-13, при этом последние играют основную роль в дегradации хряща, подавляя синтез протеогликанов и коллагена [49, 30, 3].

Кроме того, чрезмерное механическое воздействие на хрящ приводит к синтезу хондроцитами реактивных форм кислорода (окислительный стресс), что также способствует деградации хряща [49]. В результате описанных процессов происходит не только разрушение внеклеточного матрикса, но формирование функционально неполноценных хондроцитов, а также их гибель (апоптоз). Скорость резорбции значительно превышает возможности восстановления хряща. В итоге хрящ теряет свою нормальную структуру, а значит и функцию [49, 30, 10, 47].

1.2.3. Изменения субхондральной кости на клеточном и тканевом уровне

Схожие патологические процессы происходят и в субхондральной кости [49, 30, 3], но в отличие от хрящевой ткани процессы ремоделирования в кости усиливаются, причем на ранних стадиях преобладает резорбция, а затем повышается костеобразование. На начальных этапах ускоренный костный метаболизм приводит к тому, что общий объем субхондральной трабекулярной кости увеличивается на 10–15% за счет утолщения и увеличения количества трабекул, при этом минерализация кости уменьшается, т.е. плотность кости фактически уменьшается, а не увеличивается, что снижает ее биомеханические свойства [49, 30, 27]. На II этапе происходит усиленное костеобразование, при котором увеличивается количество и толщина костных балок в наиболее нагруженных частях костей, появляются костные разрастания по краям суставных поверхностей (остеофиты) [4]. Одной из причин, запускающих активацию метаболизма костных клеток, считают дефицит половых гормонов, что приводит к дисбалансу в системе остеопротегерин/рецептор, активирующий фактор транскрипции NF- κ B/лиганд этого рецептора (OPG/RANK/RANKL) [49, 3]. Далее снижается продукция противовоспалительных цитокинов (ИФР1, ТФР β и морфогенного белка человека — BMP7), активизируется воспалительный процесс,

ключевую роль в котором играют медиаторы воспаления. Наиболее значимыми цитокинами, участвующими в процессе деструкции субхондральной кости, являются ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-18, ФНО- α [11, 13], оксид азота [27, 86], простагландины, лейкотриены [86], экзосомы [170]. При этом отдельные медиаторы могут играть как негативную, так и позитивную роль в ремоделировании кости. Так, по мнению ряда исследователей, ИЛ-6, являясь ярким представителем провоспалительных цитокинов, может ингибировать металлопротеиназы, которые играют основную роль в процессах дегградации хряща [85], а металлопротеиназы присутствуют в синовиальной жидкости здоровых людей [49].

Вопрос о том, что поражается в первую очередь, — хрящ или субхондральная кость — продолжает дискутироваться [4]. Сторонники первичного поражения кости считают, что недостаточно минерализованная субхондральная кость не может служить опорой вышележащему хрящу, и это приводит к запуску процессов его дегградации. Кроме того, продуцируемые в субхондральной кости цитокины проникают по микротрещинам и прорастающим сосудам в суставной хрящ и вызывают его дегградацию [49, 4]. Предполагается, что именно воспаление запускает прорастание сосудов из кости в лишенный кровеносных и лимфатических сосудов хрящ (ангиогенез) [105, 154, 135]. Появление боли в лишенном чувствительных окончаний хряще и рост остеофитов ряд авторов также связывают с ангиогенезом [158]. Большинство исследователей все же склоняются в пользу первичности поражения хряща, что отражено в определении ОА [127].

Несмотря на достижения последних лет в изучении патогенеза ОА, большинство ученых констатируют, что «причинно-следственные связи в патогенезе ОА окончательно не установлены» [47]. Тем не менее полученные данные расширили диагностические и лечебные возможности практического врача. Составить представление о деструкции хряща или субхондральной кости у конкретного человека мы можем по уровню биомаркеров — веществ,

концентрация которых в биологических жидкостях позволяет судить о специфических метаболических процессах в тканях сустава [116, 38]. Различают тканевые биомаркеры — ММП, отвечающие за деструкцию тканей в целом, изучение которых затруднено, так как требует биопсии тканей, и растворимые биомаркеры, определяемые в крови, моче, синовиальной жидкости, которые и используются на практике. К последним относятся следующие маркеры, характеризующие метаболизм хряща: олигомерный матриксный протеин хряща (COMP) отвечает за метаболизм хряща в целом, коллаген 2-го типа (CTX-II) — показатель деградации хрящевой ткани, аминокпропептид проколлагена 2-го типа (PIINP) и карбоксильный пропептид коллагена 2-го типа (CPII) — показатели формирования хрящевой ткани. Метаболизм костной ткани отражает карбоксильный пропептид проколлагена 1-го типа (PICP) — показатель остеогенеза, коллаген 1-го типа (CTX-1) — показатель костной резорбции, катепсин К — маркер разрушения костного матрикса остеокластами. При раннем ОА доказана большая чувствительность биомаркеров как индикаторов повреждения хряща по сравнению с рентгенографией. Установлено, что повышенный уровень CTX-II в моче ассоциируется с прогрессированием заболевания по данным артроскопии, а COMP имеет обратную ассоциацию с шириной суставной щели коленных суставов [19]. Более того, имеются данные о том, что биомаркеры ассоциируются с разными локализациями ОА: COMP в большей степени отвечает за ОА коленных суставов, а его фракция D-COMP определяет тяжесть ОА тазобедренных суставов [57].

Ведется поиск лекарственных препаратов, способных влиять на иммунные механизмы воспаления при ОА. Так, показана эффективность диацереина, который ингибирует синтез ИЛ-1 и снижает количество рецепторов на поверхности хондроцитов, чувствительных к ИЛ-1 [11, 47, 48]. Появились работы о применении ингибиторов ФНО- α (цертолизумаба пегол) в лечении эрозивной формы ОА кистей [145].

1.2.4. Роль ожирения в развитии остеоартрита

Ожирение рассматривается не только как фактор риска развития и прогрессирования ОА [58, 59, 109]. Между этими заболеваниями существует патогенетическая связь [72, 161, 117, 136, 126, 43, 137]. Жировая ткань является одним из видов соединительной ткани, состоит из сети сосудов, коллагеновых волокон, фибробластов, клеток иммунной системы, липидных клеток (адипоцитов). С одной стороны, белая жировая ткань вырабатывает большое количество биологически активных веществ, в том числе адипоцитокинов и адипокинов (лептин, резистин, адипонектин и др.), которые могут секретировать провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-6 и др.) и запускать продукцию металлопротеиназ [72,161]. Интересно, что инфрапателлярная жировая ткань также способна выделять лептин, адипонектин, синтезировать цитокины, причем в более высоких концентрациях, чем подкожный жир [72]. Адипокины, по мнению ряда авторов, способны инициировать аутоиммунные, воспалительные, дегенеративные заболевания суставов [117]. С другой стороны, ожирение увеличивает механическую нагрузку на опорные суставы, т.е. действует как механический стресс [72, 38]. Таким образом, ожирение, также как и старение, сопровождается слабовыраженным воспалением, что вызывает нарушение нормального метаболизма в тканях сустава с дальнейшей потерей их структуры и функции [72, 136]. А. Keng и соавторы, выполнив магнитно-резонансную томографию (МРТ) коленных суставов у 73 случайно набранных испытуемых без явных признаков ОА коленных суставов в возрасте от 40 до 79 лет, выявили ассоциацию степени ожирения с тяжестью повреждения хряща по МРТ, а также показали, что у людей с ожирением шанс иметь деструкцию хряща в 3 раза больше, чем у людей в нормальном ИМТ [132]. В работе Д.А. Копыловой и соавторов [43] показана ассоциация уровня ИЛ-6 с ожирением, а также положительная корреляция уровня ИЛ-6 с рентгенологическими проявлениями ОА, выраженностью болевого синдрома, наличием синовита и функциональной

недостаточностью коленных суставов, при этом ассоциация ИЛ-4 с клиническими и рентгенологическими проявлениями ОА не выявлена. С практической точки зрения важно, что ожирение является модифицируемым фактором риска ОА [136, 137]. Так Е.А. Стребкова и соавт. показали, что снижение ИМТ приводит к уменьшению болей в коленных суставах по Визуально-аналоговой шкале (ВАШ), Функциональному индексу оценки остеоартрита коленного и/или тазобедренного сустава (WOMAC) и индексу Лекена [73]. Аналогичные данные получены и в зарубежных исследованиях [110, 152], хотя некоторые исследователи показали, что снижение веса влияет на структуру хряща только в области медиальных отделов коленного сустава [100].

1.2.5. Роль дисплазии соединительной ткани в развитии остеоартрита

ДСТ — это генетически детерминированное состояние, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани [56]. На сегодня клинически и лабораторно идентифицированными являются 3 варианта наследственных синдромов: синдром Марфана, несовершенный остеогенез, синдром Элерса–Данло [68]. Для синдрома Марфана характерен высокий рост, арахнодактилия, эктопия хрусталика, дилатация/аневризма аорты. Диагноз подтверждает молекулярный анализ на фибриллин 1. Несовершенный остеогенез характеризуется множественными переломами костей, низким ростом, голубыми склерами, прогрессирующей тугоухостью в детском и юношеском возрасте, разрушением дентина зубов, мышечной гипотонией, частыми врожденными пороками сердца, пупочными или паховыми грыжами. Повышенная растяжимость кожи, атрофические рубцы, легко появляющиеся кровоподтеки, врожденные подвывихи тазобедренных суставов, ломкость сосудов характерны для синдрома Элерса–Данло. Для подтверждения последних 2 подтипов наследственных синдромов проводят химический анализ на коллаген 1, 2, 3-го

типов и ряд молекулярных анализов [68]. При отсутствии полного набора клинических и лабораторных признаков говорят о недифференцированной ДСТ [56,70], для диагностики которой Т.Ю. Смольновой была предложена классификация [70], где, как и в клинических рекомендациях 2019 года, наличие варикозно-расширенных вен нижних конечностей являются одним из значимых проявлений ДСТ [56].

Гипермобильность суставов — состояние, при котором амплитуда активных и/или пассивных движений в суставах превышает условную среднестатистическую норму [17, 18, 68]. Оно характерно для всех 3 вариантов наследственных заболеваний соединительной ткани, генетически детерминировано и наследуется по аутосомно-доминантному типу, преимущественно по женской линии [18]. На сегодня разработано несколько шкал для диагностики синдрома гипермобильности [18], но наибольшее применение в силу своей простоты получили критерии Бейтона [18, 68]. К настоящему времени накоплены факты, показывающие, что гипермобильность суставов приводит к более частому и раннему развитию ОА [18, 76]. Предполагается влияние 2 патогенетических механизмов развития ОА при гипермобильности суставов: изменение нормальной структуры хряща и нестабильность суставов как причина частой микротравмы [18]. В работе Е.Ю. Алексеенко при обследовании 48 мужчин возраста 28–50 лет с генерализованным ОА показана корреляция степени выраженности ОА с количеством фенотипических признаков ДСТ [8].

1.2.6. Роль патологии сосудов в патогенезе остеоартрита

Поскольку далеко не все звенья патогенеза ОА являются изученными, не следует забывать и о других возможных механизмах развития и прогрессирования ОА. Работы, посвященные предполагаемому участию сосудов в патогенезе ОА, появились в 70-е годы прошлого столетия. Тогда высказывалась мысль о том, что

ранние субхондральные изменения могут быть связаны с нарушением кровоснабжения отдельных участков кости и возникновением изменений по типу асептического некроза [108, 121, 122, 160, 118, 98], а также возможны и нарушения коагуляции [118]. Интерес к роли сосудов усилился, когда при проведении эндопротезирования были выявлены атеросклеротические изменения в артериях, питающих коленный сустав [54, 141], что позволило высказать предположение, что именно атеросклероз приводит к нарушению питания хряща, поддерживает «перманентный синтез деструктивных цитокинов и металлопротеиназ» [54]. В другой работе выявлено более выраженное нарушение фибринолитической активности эндотелия (оценка активности фактора Виллебранда) у пациентов с ОА коленных суставов и артериальной гипертензией, подагрой и артериальной гипертензией по сравнению со здоровыми добровольцами [62]. При обследовании 289 человек 50–79 лет, не имевших симптомов гонартроза, было выявлено, что диаметр вен сетчатки, характерный для артериальной гипертензии и атеросклероза, был больше у лиц с отеком костного мозга коленного сустава, выявленным на МРТ (признак поражения субкортикальной губчатой кости), по сравнению с лицами без поражения кости. Это позволило сделать вывод, что ранние структурные изменения субхондральной кости коленных суставов могут быть связаны с микрососудистыми нарушениями [108,111]. В 2019 г. было опубликовано исследование, подтвердившее наличие ассоциации состояния сосудов сетчатки с ОА коленных суставов и мелких суставов кистей [130].

Вопрос о роли нарушения венозного оттока и внутрикостной гипертензии в развитии ОА стал активно обсуждаться после серии научных экспериментов. Так С.С. Arnoldi и соавторы в 1972 г. выявили более высокое внутрикостное давление в шейке бедра в пораженном коксартрозом суставе по сравнению с шейкой бедра здорового сустава, а методом внутрикостной флебографии — наличие венозного застоя в костях при коксартрозе. Эти же авторы нашли ассоциацию болей в тазобедренных суставах в покое с уровнем внутрикостного давления в шейке бедра

выше 40 мм рт. ст. [101]. Также было показано, что внутрикостная гипертензия при ОА тазобедренного сустава может колебаться в пределах 30–40 мм рт. ст., что является патологией [131]. Другие исследователи установили, что при асептическом некрозе головки бедра (поражение костной ткани) уровень внутрикостной гипертензии выше, чем при ОА. Авторы не объяснили этот факт, но можно предположить ассоциацию внутрикостной гипертензии со степенью повреждения именно кости [120].

Экспериментальные работы по изучению гипертензии в эпифизах бедренной и большеберцовой костей, формирующих коленный сустав, у пациентов с гонартрозом с болью или без боли были проведены в 1978 г. Была выявлена ассоциация повышенного внутрикостного давления в большей степени с болью в коленном суставе, чем с наличием ОА [103]. Несколькими годами позже факт наличия венозного стаза и внутрикостной гипертензии в костях, формирующих тазобедренный и коленный суставы, у пациентов с ОА и болями в покое был подтвержден методом сцинтиграфии с технецием 99 [102]. Полученные экспериментальные данные привели к появлению гипотез о роли венозной гипертензии в патогенезе ОА [129, 159, 115]. Так, L.Wang предположил, что венозный застой может приводить к увеличению циркуляции интерстициальной жидкости, что усиливает периостальный остеогенез [159]. Наиболее логичной представляется гипотеза D.M. Findlay [115], который предположил, что при ОА периодически уменьшается кровоток по мелким сосудам субхондральной кости, особенно на концах трубчатых костей, что может быть связано с венозной окклюзией и застоем крови или микроэмболией. Нарушение кровоснабжения приводит к ишемии субхондральной кости и апоптозу остеоцитов, что, в свою очередь, запускает усиленную работу остеокластов, резорбцию кости и формирование структурно неполноценной субхондральной кости. Недостаточная поддержка хряща неполноценной костью, а также нарушение питания и газообмена в хряще приводят к его деструкции. Позже эти данные нашли

подтверждение в работе D. Muratovic и соавторов (2018г.), которые обнаружили нарушение васкуляризации субхондральной кости в области повреждения костного мозга при МРТ у пациентов с ОА коленных суставов [148].

Отечественные ученые В.А. Насонова и М.Г. Астапенко также рассматривали нарушение внутрикостной микроциркуляции и костного метаболизма в эпифизах костей как возможную причину дегенерации хряща [52]. Таким образом, внутрикостная гипертензия, возможно, играет роль в поражении субхондральной кости, а значит, и в развитии ОА суставов нижних конечностей. Причиной внутрикостной гипертензии может быть нарушение венозного оттока как следствие повышения давления в венах нижних конечностей. Сосудистым хирургам известно, что к нарушению венозного оттока с последующим повышением венозного давления приводят следующие состояния: окклюзия вен, нарушение работы мышечно-венозной помпы, например, в результате ожирения или иммобилизации, но самой частой причиной является рефлюкс крови через несостоятельные клапаны поверхностных, перфорантных или глубоких вен нижних конечностей [21, 13]. Несостоятельные клапаны вен нижних конечностей могут быть результатом врожденной аномалии развития (1–3% от всех случаев), связаны с тромбозом глубоких вен или травмой нижних конечностей (18–25% от всех случаев). В 70–80% случаев имеет место первичная недостаточность клапанов вен (ВБНК) [13].

1.3. Остеоартрит и варикозная болезнь нижних конечностей

1.3.1. Анатомо-физиологические особенности развития варикозной болезни нижних конечностей

В норме отток крови от нижних конечностей осуществляется по системе поверхностных, глубоких и перфорантных вен. Анатомической особенностью вен нижних конечностей являются клапаны. Движение крови к сердцу обеспечивается за счет присасывающей роли органов дыхания, сердца (диастола правого желудочка) и мышечно-фасциальной помпы (сокращения мышц и фасций нижних конечностей) [21]. В ортостазе при отсутствии активных сокращений икроножных мышц давление в нижних конечностях колеблется от 80 до 90 мм рт. ст. Сокращение икроножных мышц во время ходьбы приводит к повышению давления в глубоких венах, в результате чего кровь проталкивается в центростремительном направлении. Глубокие и подкожные вены запустевают, и давление в них снижается до 30 мм рт. ст. [13, 14]. Обратному (ретроградному) току крови препятствуют клапаны вен. Таким образом, в норме кровь движется по маршруту: микроциркуляторное русло — поверхностные вены — перфорантные вены — глубокие вены — общая подвздошная вена — нижняя полая вена, т.е. кровь из системы глубоких вен при наличии нормально функционирующих клапанов не попадает в систему поверхностных вен [21]. При несостоятельности клапанов перфорантных вен высокое давление с глубоких вен передается на поверхностные вены и микроциркуляторное русло кожи, т.е. происходит сброс крови из глубоких вен в поверхностные. Длительный венозный застой крови в поверхностных венах нижних конечностей приводит к растяжению стенки сосуда и деформации створки клапанов, в результате формируются варикозно-расширенные вены [21, 13, 14]. В последнее время ряд исследователей оспаривают первичность поражения перфорантных вен. По их мнению, первично возникает клапанная недостаточность поверхностных и/или глубоких вен [69, 33, 15]. Стойкое нарушение венозного оттока приводит к отеку и изменениям кожи и подкожной клетчатки нижних

конечностей — ХВН [21, 13, 14, 64]. Таким образом, основным звеном патогенеза ВБНК является нарушение венозного оттока [21]. Вторым патогенетическим механизмом развития ХЗВ является хроническое воспаление [13, 14, 64], что подтверждается выявлением при ВБНК ММП (ММП-1, 2, 8, 9) и цитокинов (трансформирующий фактор роста фибробластов) [13, 64].

Таким образом, схематично патогенез ВБНК представляется следующим образом. Наследственная предрасположенность [32, 66] в сочетании со средовыми факторами риска, приводящими к венозному застою в нижних конечностях (избыточная масса тела [142, 156, 161, 140], ортостатические и физические нагрузки [32, 66], беременность, роды [32, 66]), вызывают дисфункцию эндотелия сосудистой стенки [71, 55, 88, 155], миграцию лейкоцитов, активацию металлопротеиназ, цитокинов; т.е. запускается хроническое воспаление в стенке вены, что приводит к ремоделированию и варикозной трансформации вены (вариксы). На следующем этапе происходит выход фибриногена, эритроцитов в интерстициальное пространство с развитием воспаления за пределами сосудистой стенки (трофические изменения кожи и подкожных тканей) [64].

Изучение вен нижних конечностей на качественно новом уровне стало возможным благодаря методу ультразвукового ангиосканирования, который на сегодня признан «золотым стандартом» диагностики ХЗВ нижних конечностей [64, 44, 107, 35].

1.3.2. Ассоциация остеоартрита коленных суставов и варикозной болезни нижних конечностей

Помимо возможных общих патогенетических механизмов, описанных выше, у ОА коленных суставов и ВБНК имеются общие факторы риска развития. Доказанными факторами риска ВБ нижних конечностей являются возраст, отягощенная по ВБ наследственность, ожирение, тяжелый физический труд,

длительное пребывание в положении стоя или сидя, занятия тяжелыми видами спорта, хронические запоры, неоднократные беременности, прием контрацептивов, менопаузальная гормональная терапия [13, 14, 32, 66], многие из которых являются также факторами риска и ОА [6, 29, 40, 43, 49]. Таким образом, ОА коленных суставов и ВБ нижних конечностей имеют достаточно много общих факторов риска: возраст, женский пол, ожирение, тяжелый физический труд, занятия тяжелыми видами спорта. Именно наличие общих факторов риска может быть причиной их частого сочетания у пациентов отдельных возрастных групп. Особый интерес представляет еще один общий фактор риска — это ДСТ, роль которой в патогенезе ОА и ВБНК доказана [17, 18, 76, 83]. Одним из синдромов ДСТ является гипермобильность суставов, распространенность которой при ОА коленного сустава доходит до 21,5% [123].

Кроме того, о возможности сочетания этих заболеваний говорит их широкая распространенность в популяции. Начало ОА коленных суставов чаще приходится на возраст около 50 лет, что подтверждают и эпидемиологические исследования (в возрасте 50–59 лет 16% российских женщин имеют ОА опорных суставов) [1]. Хотя возраст является фактором риска и ВБНК [13, 14, 32], данных о распространенности ВБНК среди женщин средних и старших возрастных групп нет. Проведенные обсервационные исследования ставили задачу выявить ХЗВ у женщин всех возрастов [41, 143]. Так, российское исследование ДЕВА, охватившее 3788 женщин от 18 до 65 лет, ВБНК выявило у 21,7% участниц [34].

В литературе имеются немногочисленные данные о частоте сочетания этих 2 заболеваний. Так, В.А. Насонова указывала на то, что венозные нарушения отмечаются у 50% больных с ОА [53]. Другие исследователи также приводят высокие цифры: заболевания вен нижних конечностей встречались у 51,3% пациентов с олиго- или полиартритом, из них ВБНК имели 72,8%, а посттромбофлебитический синдром — 27,2%, при этом диагноз ОА выставлялся на основании критериев ACR, а патология вен нижних конечностей была

диагностирована не на основе современных критериев СЕАР [64], а «на основании клинико-anamнестических данных, у ряда больных — с учетом результатов ультразвукового ангиосканирования» [67]. Описана и противоположная ситуация, когда Э.А. Щеглов и соавторы при обследовании 178 пациентов старше 40 лет с ВБНК (75,8% женщин, 24,2% мужчин) у 116 (65%) из них выявили ОА коленных суставов [89], при этом если ВБНК и проявления ХВН оценивались по СЕАР [64], то критерии диагностики ОА коленных суставов не обозначены, диагноз устанавливался на основании осмотра ревматолога или ортопеда с проведением артросонографии или рентгенографии коленных суставов. Также не было проведено сравнение с контрольной группой, поэтому неясно, с какой частотой у людей аналогичного возраста и пола без ВБНК мог выявляться ОА коленных суставов. В другом исследовании эти же авторы при обследовании 458 больных с симптомами ХВН разной стадии (возрастной и половой состав группы не указан) у 259 из них выявляли ОА коленных суставов, что составило 56,6% [90]. При этом очевидно, что данный процент мог значительно варьировать в зависимости от возрастного и полового состава анализируемой группы, также не было группы контроля. Эти же исследователи при обследовании 272 человек в возрасте от 34 до 73 лет (58% составляли женщины), обратившихся в поликлинику по разным причинам, диагностировали ВБНК у 34,9%, а какие-либо жалобы на боли в коленных суставах — у 63,2% участников, при этом у большинства людей боли в коленных суставах появились через 3–5 лет после начала ВБНК [91].

Изучению вопроса возможной ассоциации ОА и патологии вен нижних конечностей с использованием инструментальных методов исследования также довольно серьезное внимание уделили отечественные ученые. Так, Т.И. Долганова и соавторы методом тетраполярной реовазографии выявили, что у 45% пациентов с 1-й рентгенологической стадией ОА имеются признаки вазоконстрикции, а у всех пациентов со 2–3 рентгенологической стадией — снижение упруго-эластических свойств артерий, повышение периферического сопротивления сосудов,

затруднение венозного оттока, сравнение проводилось с контрольной группой здоровых людей [24]. Эти же авторы у пациентов со 2-й рентгенологической стадией ОА выявили повышение периферического сопротивления сосудов и затруднение венозного оттока в области коленных суставов по сравнению с нормой, а на уровне голени таких отклонений не отмечалось [25]. При этом, с нашей точки зрения, интересно было бы сравнить данные реовазографии пациентов с ОА коленных суставов не с нормой, а с пациентами без ОА коленных суставов аналогичного возраста, пола, ИМТ. Эти же авторы, но теперь уже методом ультразвуковой доплерографии выявили снижение скорости венозного оттока по подколенной вене на 30–40%, задней большеберцовой вене на 65–75% на конечности с ОА коленного сустава 2–3-й рентгенологической стадии по сравнению со здоровой ногой, при этом клинических проявлений ХВН и несостоятельности клапанов глубоких вен и задней большеберцовой вены у пациентов не было, что позволило авторам сделать вывод о связи ОА коленных суставов со снижением скорости венозного оттока [26]. Р.М. Нагибин методом ультразвуковой доплерографии измерял постокклюзионное давление в задней большеберцовой вене у пациентов с ОА и выяснил, что у пациентов с ОА коленных суставов без признаков варикозной болезни венозная гипертензия выше на 26,3%, а при сочетании ОА с варикозной болезнью — выше на 68,4% по сравнению с популяцией [51], при этом доказательнее было провести сравнение не с популяционной нормой, а с группой людей без ОА коленных суставов того же возрастного, полового состава и ИМТ.

Вопросу влияния патологии вен нижних конечностей на клинические проявления и тяжесть ОА также посвящено несколько работ. Так, И.Г. Салихов и соавторы [45, 67] показали, что сочетание олиго- и полиостеоартрита с ХЗВ нижних конечностей (ВБНК или посттромбофлебитический синдром) сопровождалось увеличением интенсивности боли в коленных суставах в покое и при движении, более частыми синовитами, снижением функциональной

активности по индексам Лекена и WOMAC по сравнению с пациентами с олиго- или полиостеоартритом, но без патологии вен, следовательно «сочетание ОА и патологии вен нижних конечностей утяжеляет клиническую картину суставного синдрома, а выпот в полости сустава может являться не только следствием воспаления, но и быть связанным с внутрикостным давлением и венозной гемодинамикой» [67]. Кроме того, этими же авторами у пациентов с олиго-, полиостеоартритом и патологией вен по сравнению с пациентами только с ОА чаще выявлялись гипотрофия и болезненность мышц, узелки миофиброза в нижних конечностях [67, 45]. О.Г. Козлова у пациентов с ОА выявила корреляцию средней силы между величиной постокклюзионного венозного давления в задней большеберцовой вене и выраженностью болей в коленных суставах с оценкой по ВАШ в ночные и дневные часы, объемом синовиальной жидкости в коленных суставах, а также корреляцию большей силы между величиной постокклюзионного давления в задней большеберцовой вене и ИМТ [42], последнее вызывает вопрос о влиянии ожирения на уровень постокклюзионного давления. По данным О.Р. Нагибина, выраженность ХВН влияет на интенсивность ночных болей у пациентов с ОА коленных суставов [51]. Похожие результаты получил Э.А. Щеглов, показав, что пациенты с ОА коленных суставов и ХВН на фоне варикозной болезни или посттромбофлебитического синдрома отмечали более выраженное снижение качества жизни по показателям «способность к передвижению», «повседневная активность», «наличие и выраженность болей в коленных суставах» по сравнению с пациентами только с ОА коленных суставов или только с ХВН [90]. В другой работе этот же автор показал, что у пациентов с ОА коленных суставов и ВБНК по сравнению с пациентами только с ОА коленных суставов отмечается усиление болей в коленных суставах в вечерние и ночные часы, но нет различий по уровню болей в утренние часы и по индексам Лекена и WOMAC [95].

Представляют интерес и следующие наблюдения. Э.А. Щеглов отмечает, что у всех пациентов со сроком существования ВБНК 8 и более лет имеются жалобы

на боли и дискомфорт в коленных суставах [91]. При гистологическом исследовании параартикулярных тканей у пациентов с ОА и ВБНК по сравнению с пациентами с изолированным ОА выявлены перикалибровка венозных сосудов, полнокровие и расширение мелких вен, утолщение и склероз стенок мелких вен, что свидетельствует о нарушении венозного оттока [96]. Интересно, что на сочетание ОА и ВБНК и на возможную связь флебопатического отека с ОА суставов нижних конечностей обратили внимание и сосудистые хирурги [82, 150].

К настоящему времени интерес к возможной роли патологии сосудистого русла в развитии ОА не ослабевает. Подтверждением этому явился систематический обзор 2020 г. [126], в котором авторы приводят доказательства наличия ассоциации между наличием патологии сосудов (больше внимания уделено артериальному руслу) и широким спектром исходов ОА коленных суставов, включая прогрессирование структурных изменений, прогнозирующих развитие ОА коленных суставов, прогрессированием рентгенологических изменений и развитием конечной стадии ОА, требующей протезирования сустава.

1.4. Фенотипы остеоартрита

В последнее время концепция гетерогенности ОА привлекает к себе все больше внимания. Были выдвинуты гипотезы о множественных фенотипах, характеризующихся различными механизмами развития заболевания, что объясняет большую вариабельность в популяции этого заболевания. На сегодня очевидно, что различия факторов риска, этиологических, патогенетических механизмов и клинических особенностей ОА диктует необходимость выделения фенотипов ОА [106, 153]. Так, в обзорной статье М.А. Karsdal и соавторов было предложено 5 потенциальных фенотипов ОА, включавших механический, гормональный, метаболический, аутовоспалительный и генетический [131]. А. Dell'Isola и соавторы на основании первого систематического обзора литературы,

опубликованного в 2016 г., предлагают выделить 6 основных фенотипов ОА: «хронической боли», воспалительный, метаболический, механической перегрузки, фенотип с первичным изменением субхондральной кости по типу гипертрофических или атрофических изменений и фенотип с минимальными изменениями суставов. Они обнаружили, что этим фенотипам соответствовали 84% обследованных пациентов [112]. Позже другой группой [124, 156] было высказано предположение о существовании 4 различных фенотипов, включая биомеханический, остеопорозный, метаболический и воспалительный.

А. Mobasher и соавторы [147] предложили свои фенотипы, разделив их на 4 группы: внутрисуставные (ассоциированные с суставным хрящом, с воспалением, с субхондральной костью и мениском), внесуставные (ассоциированные со слабостью связок и сухожилий, саркопенические фенотипы, а также ассоциированные с варусной и вальгусной деформациями), ассоциированные с возрастом (метаболический, возрастной, эндокринный) и вторичный (кристаллический, посттравматический и т.д.).

В 2020 г. группа европейских экспертов подтвердила важность продолжения исследований в этом направлении и подчеркнула, что фенотипы ОА — это варианты заболевания, которые могут проявляться в различиях факторов риска, прогностических факторах, характере и степени симптомов и признаков, траектории развития заболевания и/или реакции на конкретные методы лечения или лечение в целом [166].

Таким образом, вопрос о конкретных фенотипах ОА до сих пор остается открытым. Вместе с тем выделение фенотипов ОА позволит правильно стратифицировать пациентов для дальнейших исследований, в которых для каждого фенотипа будет предложена таргетная терапия.

В заключение необходимо отметить, что ОА коленных суставов и ВБНК являются частыми заболеваниями, особенно у женщин средней и старшей возрастных групп. Вместе с тем вопрос о том, случайно ли их сочетание в силу

широкой распространенности в популяции или между ними существует патогенетическая связь, остается неясным. Результаты опубликованных исследований не дали убедительных ответов на вопрос о частоте сочетания этих заболеваний, так как подобных исследований было мало, все они проводились на небольших выборках пациентов, в анализ включались ХЗВ разной этиологии (ВБНК, посттромбофлебитический синдром или их сочетание) [45, 67], а также ОА разных суставов [45, 67]. Использовались разные диагностические критерии как ОА коленных суставов, так и ВБНК и проявлений ХВН. Зачастую авторы не уточняли, что подразумевалось под ХВН — отечность лодыжек и голеней или открытые венозные язвы [51]. Кроме того, в исследования включались лица обоих полов [42, 51, 67, 89, 90, 93], тогда как, известно, что у женщин варикозная болезнь развивается чаще [13, 14, 66], пациенты слишком широкого возрастного диапазона [24–26], при том что частота ВБНК увеличивается с возрастом [13, 14, 66]. По тем же причинам остается открытым вопросом влияния патологии вен нижних конечностей на клинические проявления и тяжесть ОА. Оценку результатов опубликованных исследований затрудняет отсутствие в них контрольных групп или ее нечеткое описание. Кроме того, по нашему мнению, существенным упущением всех исследований является то, что не принималось в расчет ожирение, которое является доказанным фактором риска как ОА [43, 58, 59, 72, 109, 117, 126, 136, 137], так и ВБНК [140, 142, 156], и может повлиять и на частоту выявления ВБНК у пациентов с ОА, и на клинические проявления и тяжесть ОА [73, 110, 152]. Следует также учесть, что при оценке состояния вен нижних конечностей во многих работах использованы устаревшие методы инструментального обследования, такие как реовазография [24–25], или нестандартизованные методы — «измерение постокклюзионного венозного давления в задней большеберцовой вене методом ультразвуковой доплерографии» [42, 51], что также делает их результаты малоубедительными и трудновоспроизводимыми.

Все вышесказанное обосновало необходимость и целесообразность проведения нашего исследования с учетом высказанных выше замечаний. Для ответа на вопрос о возможной ассоциации ОА коленных суставов и хронической патологии вен нижних конечностей необходимо было сформировать хорошо очерченные группы наибольшего риска развития обоих заболеваний (женщины старшего возраста) с использованием четких критериев диагностики как ОА коленных суставов [99], так и ВБНК и проявлений ХВН [64]. Необходима была контрольная группа женщин того же возраста без патологии суставов. Для диагностики ВБНК важно использовать современные методы инструментальной диагностики состояния вен нижних конечностей (ультразвуковое ангиосканирование) [64]. В случае выявления ассоциаций между ОА коленных суставов и ВБНК возможно обсуждение существования отдельного фенотипа ОА, характеризующегося таким сочетанием. Этому и было посвящено наше исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на кафедре семейной и профилактической медицины (зав. кафедрой — д.м.н., проф. Т.Ф. Перетолчина) ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор — член-корреспондент РАН д.м.н., проф. О.П. Ковтун). Клиническими базами для набора материала и проведения исследования были городской ревматологический центр на базе ГАУЗ СО «Городская клиническая больница № 40» г. Екатеринбурга и медицинский центр «УГМК — Здоровье» г. Екатеринбурга.

Проведение исследования одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО УГМУ. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие на участие.

2.1. Дизайн исследования и критерии включения/невключения в исследование

Дизайн исследования — одномоментное исследование «случай–контроль». В основную группу («случай») включались пациенты с ОА коленных суставов, в контрольную группу — индивиды без клинико-рентгенологических признаков ОА коленных суставов. С целью устранения возможных конфаундеров в обе исследуемые группы отбирались только женщины в возрасте от 40 до 60 лет включительно.

В основную группу женщины набирались с приема ревматолога. *Критерием включения в основную группу было наличие ОА коленных суставов в соответствии с клиническими, лабораторными и рентгенологическими критериями ACR 1986 г. [99] (таблица 1).*

Таблица 1. Клинические, лабораторные и рентгенологические критерии диагностики остеоартрита коленных суставов (1986 г.) [99]

Боли в коленных суставах в течение последнего месяца + наличие остеофитов	или
Боли в коленных суставах в течение последнего месяца + синовиальная жидкость, характерная для ОА + утренняя скованность менее 30 мин + крепитация при активном движении сустава	
или	
Боли в коленных суставах в течение последнего месяца + возраст 40 лет и старше + утренняя скованность менее 30 мин + крепитация при активном движении сустава	

Критерием включения в контрольную группу было отсутствие клинических, лабораторных и рентгенологических критериев ACR 1986 г. для диагностики ОА коленных суставов [99]. С целью набора контрольной группы была проведена информационная кампания. Приглашения женщинам на участие в исследовании были разнесены в прилегающие к больнице школы, детские сады, магазины, трамвайно-троллейбусное предприятие, на соседний завод, а также на поликлинические приемы врачей других специальностей (гастроэнтерологов, маммологов, врачей центра профессиональных заболеваний, терапевтов). Такая схема набора позволила привлечь в исследование женщин с разным характером и условиями труда.

Критерии исключения из основной и контрольной групп:

- 1) указания на перенесенные тяжелые травмы нижних конечностей;
- 2) наличие в анамнезе операций на нижних конечностях;
- 3) перенесенные ранее воспалительные и метаболические заболевания суставов;
- 4) клинические признаки ОА тазобедренных суставов;

5) наличие заболеваний позвоночника, сопровождающихся признаками радикулопатии;

6) нейропатическая боль в нижних конечностях;

7) тромбоз глубоких вен нижних конечностей по анамнезу или выявленный при ультразвуковом ангиосканировании (класс Es по классификации CEAP [64]);

8) врожденные аномалии вен нижних конечностей по анамнезу или выявленные при ультразвуковом ангиосканировании (класс Es по классификации CEAP [64]).

Первые 3 критерия исключения позволили отобрать в основную группу пациенток с первичным ОА коленных суставов, исключив вторичный ОА (посттравматический, на фоне воспалительных или метаболических заболеваний суставов), а в контрольную группу набрать женщин без травм и операций на нижних конечностях и каких-либо заболеваний суставов. Критерии 4–6 (иррадиация болей в область коленных суставов при ОА тазобедренных суставов, остеохондрозе или межпозвоноковых грыжах, нейропатическая боль в нижних конечностях различной этиологии) позволили исключить из основной группы женщин с заболеваниями, затрудняющими клиническую диагностику ОА коленных суставов, а из контрольной группы — женщин с какими-либо болями в нижних конечностях. ОА суставов кистей и стоп не исключал возможность участия в исследовании. Критерии 1, 7, 8 позволили набрать в обе группы участниц с эссенциальной ВБНК и исключить посттравматический варикоз, посттромбофлебитический синдром (указание на перенесенный тромбоз глубоких вен нижних конечностей в анамнезе), варикоз на фоне врожденных аномалий: артериовенозные свищи, венозные капиллярные гемангиомы, аплазии или гипоплазии магистральных глубоких вен нижних конечностей (указание на появление варикозного расширения вен в подростковом возрасте, наличие гемангиом на коже). Проведенное ультразвуковое ангиосканирование не выявило

у участниц исследования врожденных аномалий и признаков перенесенного тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Таким образом, критерии невключения позволили отобрать в основную группу пациенток с первичным ОА коленных суставов, в контрольную группу — женщин без какой-либо патологии суставов, а в обеих группах выделить пациенток с первичной ВБНК.

Всего в основную группу последовательно были включены 85 пациенток с ОА коленных суставов. Для участия в качестве контроля по приглашениям обратились 67 женщин, из них 11 человек были в возрасте старше 60 лет, 3 человека имели признаки радикулопатии на фоне патологии пояснично-крестцового отдела позвоночника, 3 женщины имели клинические признаки коксартроза, что являлось критерием исключения. Таким образом, в контрольную группу включены 50 человек.

2.2. Методы исследования

Обе группы пациенток обследованы по единому протоколу, включавшему клиническое и инструментальное исследование. Данные каждого индивида вводились в стандартную регистрационную карту (приложение 1).

2.2.1. Клиническое обследование

Пациенткам обеих групп было проведено клиническое обследование, включавшее сбор жалоб и объективный осмотр с акцентом на опорно-двигательный аппарат и вены нижних конечностей, измерялись масса тела и рост с подсчетом ИМТ. У пациенток основной группы анализировались детали

суставного синдрома: жалобы на боли в коленных суставах механического ритма в течение предшествующего месяца, стартовые боли, которые возникают после периода покоя, наличие утренней скованности и ее продолжительность, крепитация при активных движениях суставов, наличие нестабильности в коленных суставах) [63], а также возраст дебюта суставного синдрома, частота обострений в год.

Пациентки контрольной группы опрашивались для исключения клинических проявлений ОА. У пациенток обеих групп также анализировались жалобы, специфичные для ХЗВ нижних конечностей: тяжесть и боль в ногах, ощущение распираания и отечности голеней, судороги ног по ночам, зуд кожи ног, уменьшение указанных симптомов после ночного отдыха [32, 34, 65], а также возраст начала ВБНК (возраст, когда женщина самостоятельно заметила варикозно-расширенные вены на ногах, или диагноз был установлен врачом), наличие трофических язв в анамнезе.

При сборе анамнеза выявлялись факторы риска ОА коленных суставов: травмы коленных суставов или повреждения менисков, поднятие тяжестей более 10 кг за смену, профессиональные занятия тяжелыми видами спорта или танцами, прохождение более 3 км за рабочую смену, работа на корточках или на коленях [40, 46], а также факторы риска ВБНК: наличие варикозной болезни у родственников, вынашивание 2 и более беременностей, работа в положении сидя, запоры, прием заместительной гормональной терапии, длительное ношение обуви на высоком каблуке [13, 32, 34, 65].

При физикальном обследовании обращалось внимание на наличие варусной или вальгусной деформации коленных суставов, костных разрастаний в области суставов, болезненности при пальпации суставной щели, синовита, бурситов, крепитации при пассивных движениях, измерялся угол сгибания коленных суставов в градусах, а также наличие ОА других локализаций: суставов кистей

(узелки Гебердена и Бушара), стоп (вальгусная деформация первых пальцев стоп), тазобедренных суставов (критерий невключения).

Тяжесть ОА коленных суставов оценивалась по индексу Лекена [130]. При наборе от 1 до 4 баллов по индексу Лекена тяжесть ОА трактовалась как слабая, от 5 до 7 баллов — средняя, от 8 до 10 баллов — выраженная, от 11 до 12 баллов — значительно выраженная, более 12 баллов — резко выраженная. Подсчитывался как общий индекс тяжести Лекена (максимально 24 балла), так и отдельные его составляющие: уровень боли (максимально 8 баллов), максимальная дистанция при ходьбе без болей (максимально 8 баллов), наличие трудностей в повседневной жизни (максимально 8 баллов).

Объективное обследование также было направлено на выявление признаков поражения вен нижних конечностей согласно CEAP (1993, в модификации от 2020) [64] (таблица 2).

Таблица 2. Классификация поражения вен нижних конечностей CEAP [64]

Градация	Клинические проявления
C0	Нет видимых или пальпируемых изменений вен
C1	Телеангиоэктазии или сосудистые «звездочки» (расширенные внутрикожные вены диаметром менее 1 мм) или ретикулярные вены (расширенные извитые подкожные вены диаметром 1–3 мм в диаметре)
C2	Варикозно-расширенные вены (подкожные расширенные вены диаметром более 3 мм в положении стоя, имеющие узловатый или извитой вид)
C2r	рецидив варикозных вен
C3	Отек голеней или лодыжек
C4	Изменения кожи и подкожной клетчатки в следствие хронических заболеваний вен
C4a	пигментация или экзема
C4b	липодерматосклероз или белая атрофия

С4с	флебэктатическая корона
С5	Зажившая венозная язва
С6	Открытая венозная язва
С6г	рецидив открытой трофической язвы

Кроме того, все участницы были обследованы для выявления признаков ДСТ. Женщин с дифференцированной ДСТ в исследовании не было, для выявления недифференцированной ДСТ были взяты критерии ДСТ по Т.Ю. Смольновой (2003 г.) [70], из которых мы отобрали следующие проявления: вентральные грыжи в анамнезе, неоднократные вывихи 1 или вывихи 2 и более разных суставов в анамнезе, висцероптоз (опущение почек, органов малого таза [матка или влагалище], органов ЖКТ [желудок, прямая кишка]). Опушение хотя бы одного из перечисленных органов расценивалось как висцероптоз. Выбор этих признаков ДСТ был обусловлен их яркой клинической картиной и относительно простым выявлением по данным анамнеза и физикального осмотра. Согласно последним клиническим рекомендациям [56] данные признаки ДСТ имеют высокий коэффициент информативности. Мы не включили в анализ такие проявления как плоскостопие и деформации голеней, так как поперечное и продольное плоскостопие у женщин может сформироваться с возрастом, а варусная деформация коленных суставов являться проявлением ОА.

Гипермобильность суставов оценивалась по методу Бейтона [68]: пассивное тыльное сгибание мизинца ($\geq 90^\circ$), пассивное прижатие большого пальца кисти к внутренней стороне предплечья (полное), переразгибание локтевых суставов ($\geq 10^\circ$), переразгибание коленных суставов ($\geq 10^\circ$), передний наклон туловища с касанием ладоней пола при прямых ногах. Возможный общий балл от 0 до 9 баллов, набор 4 и более баллов трактуется как «большой» критерий гипермобильности суставов [68].

2.2.2. Инструментальные методы исследования

Пациенткам обеих групп была выполнена рентгенография коленных суставов в переднезадней и боковой проекциях в положении стоя на базе консультативно-диагностической поликлиники ГАУЗ СО «Городская клиническая больница № 40» врачом-рентгенологом высшей категории И.В. Ражевой. Рентгенография была выполнена 79 пациенткам основной группы и всем пациенткам контрольной группы. У 6 пациенток основной группы рентгенологическое обследование коленных суставов не было проведено, но эти случаи полностью соответствовали клиническим диагностическим критериям ACR 1986 г. (таблица 1) [99]. Для определения рентгенологической стадии была использована классификация Келлгрена и Лоуренса (1957 г.) [46], оценка производилась по конечности с максимально высокой степенью ОА.

Ультразвуковое ангиосканирование (дуплексное сканирование) было проведено 62 пациенткам основной группы и 49 женщинам контрольной группы. Исследование проводилось на аппарате Philips iU 22, измерение диаметров вен проводилось в В-режиме, определение рефлюксов — в режиме импульсноволнового доплера и цветного доплеровского картирования. Врач М.Г. Гончарова, проводившая исследование, не была знакома с принадлежностью обследуемой пациентки к той или иной группе.

Обследование проводилось по стандартной методике в положении лежа и стоя с использованием функциональных проб (проба Вальсальвы, компрессионные пробы). Оценивались проходимость глубоких вен, наличие несостоятельности клапанов (рефлюксов) сафено-фemorального, сафенопоплитеального соустьев, клапанов большой подкожной вены (БПВ), малой подкожной вены (МПВ), перфорантных вен на обеих ногах. Осматривались все перфорантные вены, при этом для упрощения анализа вся группа перфорантных вен одной конечности принималась за одну. Таким образом, с целью определения несостоятельности

клапанов были осмотрены 6 вен: БПВ, МПВ и перфорантные вены на обеих ногах. При наличии недостаточности клапанов 4 из 6 обследованных вен данные трактовались как «генерализованное» поражение вен.

Оценка тяжести рефлюксов на поверхностных венах проводилась с использованием классификации Zontsich и Baldt (2003 г.) [44], которая выделяет степени недостаточности клапанов в зависимости от протяженности рефлюкса. Так, на БПВ выделяются 4 степени недостаточности клапанов: 1-я степень — рефлюкс регистрируется только в проксимальных отделах бедра, 2-я степень — рефлюкс регистрируется до дистальных отделов бедра, 3-я степень — рефлюкс распространяется до проксимальных отделов голени, 4-я степень — рефлюкс регистрируется на всем протяжении БПВ. На МПВ выделяются 3 степени недостаточности клапанов: 1-я степень — рефлюкс только в пределах первого клапана МПВ, 2-я степень — рефлюкс до середины голени, 3-я степень — рефлюкс на всем протяжении МПВ.

При выявлении одного из следующих признаков изменения трактовались как «выраженные степени клапанной недостаточности»:

- а) рефлюксы 4-й (максимальной) степени на БПВ на обеих ногах;
- б) рефлюксы 3-й (максимальной) степени на МПВ на обеих ногах;
- в) рефлюкс 4-й (максимальной) степени на БПВ на одной ноге в сочетании с рефлюксом 3 (максимальной) степени на МПВ на одной ноге.

Одновременное наличие генерализованного поражения и выраженных степеней недостаточности клапанов расценивалось как «тяжелое поражение вен, выявленное при ангиосканировании».

2.3. Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с помощью программы «Statistica 6.0». Количественные признаки в основной и контрольной группах при условии

нормального распределения выражались как среднее значение и стандартное отклонение, сравнение проводилось с использованием теста Стьюдента. Количественные ненормально распределенные признаки описывались как медиана и интерквартильный интервал и оценивались с помощью теста Манна–Уитни. Качественные бинарные переменные сравнивались с помощью 2стороннего точного теста Фишера. Степень корреляции между качественными признаками изучалась с помощью коэффициента Спирмена. Для изучения взаимосвязи между ОА и варикозной болезнью с учетом влияния ИМТ, а также ассоциации между количеством пораженных вен, степенью рефлюксов и ОА с учетом влияния ИМТ к.м.н. доц. Д.М. Максимовым была выполнена многофакторная логистическая регрессия, степень ассоциации выражалась как ОШ. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клинико-демографическая характеристика участников исследования

В исследование были включены 135 женщин: в основную группу — 85 пациенток с ОА коленных суставов, в контрольную — 50 женщин аналогичного возраста без признаков поражения коленных суставов. Клинико-демографическая характеристика субъектов, включенных в исследование, приведена в таблице 3.

Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика групп пациенток, участвующих в исследовании

Признак	Основная группа (ОА коленных суставов), n=85	Контрольная группа, n=50	p
Средний возраст, лет	53,6±5,3	52,1±5,4	0,83
ИМТ, кг/м ²	32,5±6,8	25,8±3,9	<0,00001

Доля пациенток ожирением (ИМТ \geq 30кг/м ²)	с	51 (60%)	8 (16%)	<0,0001
Доля женщин постменопаузе	в	70 (82%)	37 (74%)	0,28
Средняя продолжительность постменопаузы (Ме, интерквартильный интервал), лет		7 (3;11)	6 (2;8)	0,56

Как следует из таблицы 3, среди пациенток с ОА средний ИМТ был статистически значимо выше, а количество женщин, имеющих ожирение, практически в 4 раза больше, чем в группе контроля. Средний возраст групп колебался между 52 и 53 годами, подавляющее большинство участниц были в периоде постменопаузы.

3.2. Анализ симптоматики, характерной для остеоартрита

Жалобы, характерные для ОА коленных суставов, а также результаты объективного клинического обследования приведены в таблице 4.

Таблица 4. Клинические проявления остеоартрита коленных суставов в основной и контрольной группах

Признак	Основная группа (ОА коленных суставов), n=85	Контрольная группа, n=50	p
<i>Клинические проявления ОА коленных суставов</i>			
Боль в коленных суставах механического ритма большинство дней предшествующего месяца	100%	0	
Скованность в коленных суставах	69 (81%)	8 (16%)	<0,0001
Жалобы на крепитацию при активных движениях	75 (88%)	19 (38%)	<0,0001

Жалобы на нестабильность в коленных суставах	57 (67%)	5 (10%)	<0,0001
Варусная деформация коленных суставов	11 (13%)	1 (2%)	0,03
Вальгусная деформация коленных суставов	7 (8%)	1 (2%)	0,26
Болезненность проекции суставной щели	59 (69%)	2 (4%)	<0,00001
Крепитация при пассивных движениях	58 (68%)	8 (16%)	<0,0001
Киста Бейкера	5 (7%)	0	0,16
Сгибание $\leq 90^\circ$ хотя бы в одном коленном суставе	64 (75%)	14 (28%)	<0,00001
Сгибание $\leq 90^\circ$ в обоих коленных суставах	58 (68%)	12 (24%)	<0,00001
ОА суставов кистей (узелки Гебердена, Бушара)	17 (20%)	11 (22%)	0,80
ОА суставов стоп (вальгусная деформация 1-го пальца)	26 (31%)	13 (26%)	0,70

В группе ОА пролиферативные изменения коленных суставов были выявлены у 57%, синовит — у 38%, тендинит «гусиной лапки» — у 88% пациенток.

Пациентки контрольной группы не жаловались на боль в коленных суставах, не имели признаков кисты Бейкера. По большинству других клинических проявлений ОА (скованность, крепитация при активных и пассивных движениях, нестабильность, болезненность проекции суставной щели, нарушение функции сгибания, варусная деформация коленных суставов) пациентки основной группы значительно отличались от группы контроля, не было различий лишь по наличию вальгусной деформации нижних конечностей. У небольшой части пациенток контрольной группы со стороны коленных суставов выявлялись клинические симптомы, которые могли трактоваться как возможные проявления ОА: скованность, крепитация при активных движениях, нестабильность или внезапное ощущение потери опоры в конечности, болезненность проекции суставной щели, при этом они не сопровождалась болью механического ритма в коленных суставах, т.е. не соответствовали критериям диагноза ОА [99]. Средний возраст дебюта симптоматики ОА в основной группе составил $52,2 \pm 5,4$ года, медиана

продолжительности заболевания к моменту включения в исследование — 4 года (нижний квартиль 2 года, верхний квартиль 9 лет). Частота обострений заболевания составила $6 \pm 4,9$ раза в год. Общий индекс Лекена — 8 баллов (нижний квартиль 3, верхний квартиль 13) соответствовал выраженной степени тяжести ОА [130].

ОА других локализаций выявлялся в обеих группах с одинаковой частотой. Так, ОА дистальных и проксимальных межфаланговых суставов кистей (узелки Гебердена и/или Бушара) диагностирован у 17 (20%) пациенток основной группы против 11 (22%) в контрольной ($p=0,8$), ОА I плюснефаланговых суставов стоп у 26 (31%) человек основной против 13 (26%) контрольной группы ($p=0,7$). ОА тазобедренных суставов был критерием исключения. Рентгенография коленных суставов была выполнена 79 пациенткам основной группы и 50 пациенткам контрольной группы (рисунок 1).

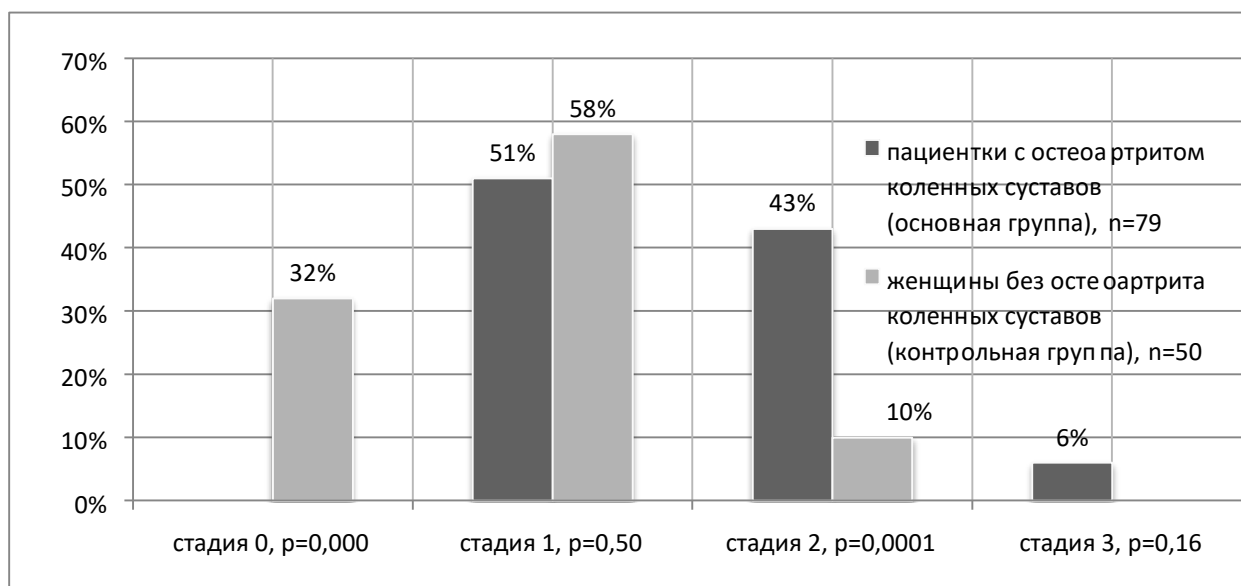


Рисунок 1. Рентгенологические стадии остеоартрита коленных суставов в основной и контрольной группах с оценкой по Келлгрону и Лоуренсу (1957 г.) [4]

Как видно на диаграмме, у 32% женщин контрольной группы не было рентгенологических признаков ОА. Среди оставшихся преобладала 1-я стадия. В

целом в основную группу вошли пациентки, удовлетворявшие критериям гонартроза [99], в контрольную группу — женщины без ОА коленных суставов.

3.3. Признаки дисплазии соединительной ткани

Мы также проанализировали различия между группами по признакам ДСТ — указание на опущение почек, органов ЖКТ, матки, влагалища, опущение хотя бы одного из перечисленных органов, операции по поводу вентральных грыж, повторные вывихи 1 или вывихи 2 и более суставов, тест Бейтона ≥ 4 баллов на момент исследования (рисунок 2).

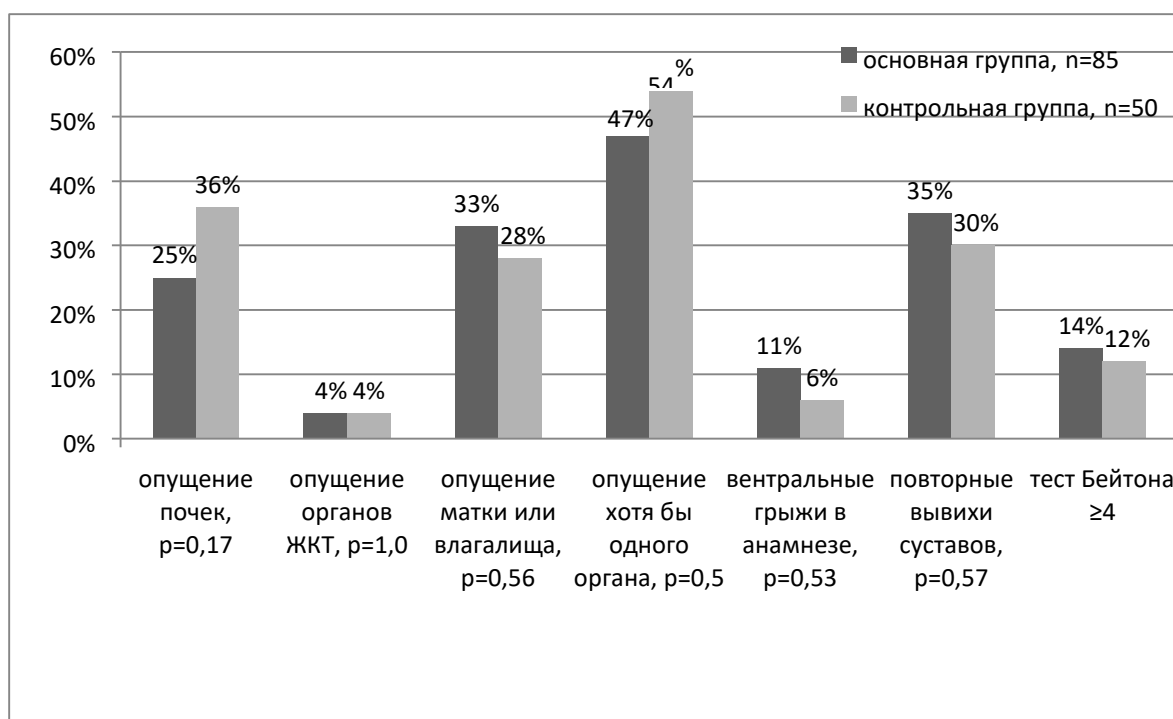


Рисунок 2. Частота субъектов с признаками дисплазии соединительной ткани в основной и контрольной группах

Статистически значимых различий между группами по анализируемым проявлениям ДСТ в анамнезе не получено, равно как не получено различий и по

гипермобильности суставов на момент исследования с оценкой по индексу Бейтона (≥ 4 из 9 баллов).

В итоге для сравнительного анализа были сформированы 2 группы: основная группа — с первичным ОА коленных суставов, контрольная группа состояла из женщин, не имевших клинических проявлений ОА. Группы не отличались по возрасту (состояли преимущественно из женщин в возрасте около 50 лет), по количеству женщин в менопаузе и продолжительности менопаузы, по признакам ДСТ, но отличались по ИМТ (был выше при ОА) и количеству женщин, имеющих ожирение (больше при ОА).

3.4. Данные клинического обследования вен нижних конечностей

В обеих исследуемых группах в соответствии с классификацией CEAP проведен сравнительный анализ жалоб и данных объективного исследования вен нижних конечностей (таблица 5).

Таблица 5. Сравнение частоты выявления жалоб, характерных для хронических заболеваний вен нижних конечностей, у пациенток с остеоартритом коленных суставов в сравнении с контрольной группой

Признак	Основная группа (ОА коленных суставов), n=85	Контрольная группа, n=50	p
Боли и тяжесть в икроножных мышцах	74 (87%)	38 (76%)	0,15
Ощущение отечности лодыжек и голеней	72 (85%)	25 (50%)	<0,00001
Судороги ног по ночам	50 (59%)	28 (56%)	0,85
Зуд кожи голеней	23 (27%)	7 (14%)	0,08

Уменьшение выраженности симптомов после ночного отдыха	63 (74%)	36 (72%)	0,84
Одновременное наличие 4 и более жалоб из 5 перечисленных выше	40 (47%)	14 (28%)	0,03

Среди жалоб, характерных для ХЗВ, только ощущение отечности голеней и лодыжек чаще отмечалось у пациенток с ОА коленных суставов, при этом объективными признаками отека конечностей эти жалобы не сопровождались. Различий по частоте выявления других жалоб не отмечено, однако пациентки с ОА коленных суставов по сравнению с контрольной группой чаще имели сочетание жалоб, характерных для поражения вен нижних конечностей. Лишь 2(2%) пациентки с ОА и 1(2%) женщина в группе контроля не предъявляли венозных жалоб.

При объективном осмотре (таблица 6) минимальные видимые проявления поражения вен (телеангиоэктазии или ретикулярные вены) чаще имели пациентки без ОА коленных суставов, однако статистически незначимо ($p=0,05$). Подкожные расширенные вены более 3 мм в диаметре в положении стоя (основной клинический признак ВБНК — клинический класс С2 по СЕАР) выявлены у 43% пациенток с ОА коленных суставов, что в 2 раза чаще, чем у женщин без патологии суставов ($p=0,015$). Из них послеоперационный рецидив варикозных вен (класс С2г по классификации СЕАР) имели 3(8%) пациентки из группы ОА. Трофические изменения голеней (клинический класс С4) выявлены только у женщин с ОА коленных суставов ($p=0,046$), из них 5(71%) имели пигментацию кожи голеней (С4а) и 2(29%) - липодерматосклероз (С4б). Пациенток с открытыми или зарубцевавшимися венозными язвами в группах не было. Признаки ХВН зарегистрированы у 64,9% женщин с ВБНК основной группы и 54,5% - контрольной группы ($p=0,535$).

Таблица 6. Сравнение объективных признаков поражения вен нижних конечностей в основной и контрольной группах

Признак	Основная группа (ОА коленных суставов), n=85	Контрольная группа, n=50	p
C0 — нет видимых или пальпируемых признаков ХЗВ	16 (19%)	11 (22%)	0,7
C1 — телеангиоэктазии или ретикулярные вены	32 (38%)	28 (56%)	0,05
C2 — варикозно-измененные вены(варикозная болезнь)	37 (43%)	11 (22%)	0,015
C3 — отек	17 (20%)	6 (12%)	0,16
C4 — трофические изменения кожи и подкожных тканей	7 (8%)	0	0,046
C5 — зажившая венозная язва	0	0	
C6 — открытая венозная язва	0	0	
ХВН (C3–C6)	24 (28%)	6 (12%)	0,03
возраст начала ВБНК, лет	36,7±10,7	43,1±11,9	0,07
продолжительность ВБНК, лет Me, интерквартильный интервал	19[12; 24]	2[1;20]	0,08

По анамнезу первые симптомы варикозной болезни (выявление варикозно-расширенных вен нижних конечностей самой пациенткой или врачом) в основной группе определялись на шесть лет раньше, а продолжительность ВБНК была на 17 лет больше, но статистической значимости различия не достигли. Обращает на себя внимание тот факт, что в основной группе дебют варикозной болезни предшествовал появлению первых симптомов ОА коленных суставов (52,2±5,4 года) в среднем за 15 лет.

Таким образом, у женщин с ОА коленных суставов чаще, чем в контрольной группе, регистрировался комплекс жалоб, характерных для поражения вен нижних конечностей (p=0,03). На основании объективного исследования варикозная болезнь нижних конечностей (класс C2 Ер согласно CEAP), в том числе с

признаками ХВН, существенно чаще выявлялась у женщин с ОА коленных суставов по сравнению с контрольной группой. Трофические изменения кожи и подкожных тканей зарегистрированы только у пациенток с ОА. Многофакторная логистическая регрессия показала, что ВБНК статистически значимо ассоциируется с ОА коленных суставов: ОШ=2,7 (95% ДИ [1,92–3,48]), $p=0,02$.

Несмотря на то, что возраст является фактором риска варикозной болезни [13, 14, 32, 66], в нашем исследовании не получено корреляции между возрастом и наличием варикозной болезни ни в основной ($r=-0,004$, $p=0,97$), ни в контрольной ($r=0,10$, $p=0,47$) группах, что, вероятно, связано с ограниченным возрастным диапазоном участниц исследования.

Закономерно, что сам по себе повышенный ИМТ был сильно ассоциирован с диагнозом ОА коленных суставов: на каждый дополнительный $1\text{ кг}/\text{м}^2$ шансы того, что пациентка будет иметь ОА коленных суставов, возрастали в среднем в 1,2 раза: ОШ=1,2, (95% ДИ [1,2–1,4]), $p < 0,001$.

С учетом дисбаланса основной и контрольной групп по ИМТ, а также в связи с тем, что ожирение является установленным фактором риска как ОА [43, 58, 59, 72, 109, 117, 126, 136, 137, 176], так и ВБНК [140, 142, 156, 161], мы скорректировали различия между группами по ИМТ. После коррекции по ИМТ ассоциация ВБНК с ОА коленных суставов сохранялась: ОШ=2,7, 95% ДИ [1,1–6,7] $p=0,036$.

Таким образом, наше исследование подтвердило, что высокий ИМТ является фактором риска ОА коленных суставов. Вместе с тем ВБНК повышала риск развития ОА коленных суставов независимо от ИМТ.

3.5. Результаты ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей

Ультразвуковое ангиосканирование проведено 62 женщинам основной и 49 — контрольной группы. Группы не различались по возрасту ($53,3 \pm 4,8$ года в основной против $52,0 \pm 5,4$ года в контрольной группе, $p=0,45$). В основной группе было больше женщин, имеющих ВБНК при объективном осмотре (24,4% против 11,2% соответственно), но статистически незначимо ($p=0,09$). Вместе с тем, группы отличались по ИМТ и количеству женщин с ожирением ($33,8 \pm 6,9$ кг/м² в группе ОА против $25,8 \pm 4,0$ кг/м² в группе контроля, $p=0,0000$, и 71% против 16% соответственно, $p=0,000$). Результаты ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей представлены в таблице 7.

Таблица 7. Результаты ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей в основной и контрольной группах

Признак	Основная группа (ОА коленных суставов), n=62	Контрольная группа, n=49	p
Патология вен нижних конечностей не выявлена	8 (13%)	11 (23%)	0,2
Несостоятельность клапанов БПВ хотя бы на одной ноге	50 (81%)	35 (71%)	0,27
Несостоятельность клапанов БПВ сразу на обеих ногах	45 (73%)	23 (47%)	0,01
Несостоятельность клапанов МПВ хотя бы на одной ноге	38 (61%)	23 (47%)	0,18
Несостоятельностью клапанов МПВ сразу на обеих ногах	28 (45%)	12 (25%)	0,03
Несостоятельность клапанов перфорантной вены хотя бы на одной ноге	29 (46%)	13 (27%)	0,03
Несостоятельность клапанов перфорантных вен на обеих ногах	21 (33%)	6 (12%)	0,01

Несостоятельность клапанов 4 вен из 6 обследованных	33 (53%)	10 (20%)	0,0004
Рефлюксы 4-й степени на БПВ	13 (21%)	1 (2%)	0,003
Рефлюксы 3-й степени на МПВ	19 (30%)	6 (12%)	0,02

Как следует из таблицы 7, среди пациенток с ОА доля лиц без ультразвуковых признаков поражения вен была в 2 раза меньше, однако статистически незначимо ($p=0,2$). Значимые врожденные аномалии (флебодисплазии) и посттромбофлебитические изменения, способные привести к вторичному варикозному расширению вен, не были выявлены в обеих группах при ангиосканировании. Довольно частой находкой в обеих группах была несостоятельность клапанов БПВ и МПВ без статистически значимой разницы между группами.

Однако поражение клапанов этих вен сразу на обеих ногах отмечалось практически в 2 раза чаще в группе с ОА по сравнению с контрольной группой. Важно, что несостоятельность клапанов перфорантных вен также чаще регистрировалась у пациенток с ОА ($p=0,03$). Генерализованный процесс, который мы обозначили как наличие несостоятельности клапанов 4 из 6 обследованных вен, выявлен нами у 33 (53%) пациентов основной против 10 (20%) контрольной группы ($p=0,0004$).

Изучая состояние вен, важно не только выявить несостоятельность клапанов, но и оценить ее степень. В группе ОА достоверно чаще встречались рефлюксы максимальной степени выраженности (на всем протяжении вены). Так, рефлюксы 4-й степени на БПВ встречались у 13 (21%) женщин основной группы и только у 1 в контрольной группе ($p=0,003$), рефлюксы 3-й степени на МПВ встречались у пациенток с ОА в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе ($p=0,02$). Вместе с тем анализ всех степеней рефлюксов на БПВ и МПВ (таблица 8) свидетельствует об отсутствии четкой закономерной ассоциации степени рефлюкса с ОА коленных суставов.

Таблица 8. Распределение степеней рефлюкса у пациентов основной и контрольной групп

Степень рефлюкса	Группа ОА коленных суставов	Контрольная группа
БПВ		
0	19,4%	28,6%
1	37,1%	12,2%
2	6,5%	10,2%
3	16,1%	46,9%
4	21,0%	2,0%

Окончание таблицы 8

Степень рефлюкса	Группа ОА коленных суставов	Контрольная группа
МПВ		
0	40,3%	57,1%
1	16,1%	10,2%
2	12,9%	14,3%
3	30,6%	18,4%

С учетом дисбаланса групп по ИМТ и возможной связи патологии вен с ожирением [21] был проведен многофакторный регрессионный анализ, который выявил положительную, независимую от ИМТ ассоциацию ОА коленных суставов с количеством вен, имеющих несостоятельность клапанов: ОШ=2,83; 95% ДИ [1,49–5,37], $p=0,0014$.

Предсказательное значение модели высокое (показатель $AUC=0,89$, максимальная доля корректно предсказанных значений $0,83$). Показатель $R^2=0,398$. Таким образом, у пациенток с ОА коленных суставов несостоятельность клапанов сразу нескольких поверхностных и перфорантных вен нижних конечностей, выявленная методом ультразвукового ангиосканирования, ассоциирована с ОА, и эта ассоциация независима от ИМТ.

Интересно, что ни в основной, ни в контрольной группе жалобы, считающиеся характерными для ХЗВ (боли и тяжесть в голенях, судороги, отечность голеней, зуд кожи голеней, уменьшение симптомов после ночного отдыха), не коррелировали ни с данными объективного осмотра вен ($r=0,16$, $p=0,23$, и $r=0,1$, $p=0,5$ соответственно), ни с результатами ангиосканирования ($r=0,23$, $p=0,07$, и $r=0,23$, $p=0,1$ соответственно). Вместе с тем была получена статистически значимая корреляция умеренной силы между объективными признаками поражения вен и данными ангиосканирования как в основной ($r=0,64$, $p=0,000000$), так и в контрольной ($r=0,4$, $p=0,005$) группах.

3.6. Анализ влияния варикозной болезни нижних конечностей на клинические проявления и тяжесть остеоартрита коленных суставов

Для анализа влияния ВБНК на клинические проявления и тяжесть ОА коленных суставов группа пациенток с ОА коленных суставов была разделена на 2: в первую подгруппу вошли пациентки, у которых при объективном исследовании была диагностирована ВБНК (37 человек, 43%), остальные 48 (57%) пациенток с ОА коленных суставов без поражения вен нижних конечностей составили группу сравнения. Клинико-демографические характеристики групп представлены в таблице 9.

Таблица 9. Клинико-демографическая характеристика пациенток с сочетанием остеоартрита коленных суставов с варикозной болезнью в сравнении с пациентками с остеоартритом коленных суставов без клинических признаков поражения вен

	ОА коленных суставов в сочетании с ВБНК, n=37	ОА коленных суставов без ВБНК, n=48	p
Возраст, лет	53,3±6,3	53,8±4,4	0,69
ИМТ, кг/м ²	33±7,4	32,2±6,3	0,58
Количество женщин с ожирением (ИМТ≥30кг/м ²)	20 (54%)	31 (65%)	0,40
Количество женщин в постменопаузе	30 (81%)	40 (83%)	0,80
Продолжительность постменопаузы (Ме, интерквартильный интервал), лет	5 (3,9)	7 (3,10)	0,58

Как следует из таблицы 9, подгруппы не различались по возрасту, количеству женщин в постменопаузе, а также продолжительности менопаузы. Важно, что средний ИМТ и количество женщин с ожирением у пациенток с ОА коленных суставов и ВБНК не отличались от тех женщин с ОА коленных суставов, у кого не было выявлено признаков ВБНК. Это еще раз подчеркивает, что ассоциация ОА с ВБНК не зависит от ИМТ.

Сравнение подгрупп групп по факторам риска ВБНК приведено в таблице 10.

Таблица 10. Факторы риска варикозной болезни нижних конечностей у пациенток с остеоартритом коленных суставов

	ОА коленных суставов в сочетании с ВБНК, n=37	ОА коленных суставов без ВБНК, n=48	p
ВБНК у родственников	22 (59%)	15 (31%)	0,015
Вынашивание 2 и более беременностей	18 (49%)	26 (54%)	0,66

Хронические запоры	18 (49%)	26 (54%)	0,66
Прием менопаузальной заместительной гормональной терапии	9 (24%)	8 (17%)	0,42
Работа сидя	25 (68%)	26 (54%)	0,26
Ношение обуви чаще на высоком, чем на низком каблуке	19 (51%)	24 (50%)	1,00
Регулярное поднятие тяжестей более 10 кг	16 (43%)	24 (50%)	0,48
Длительное пребывание на ногах	17 (46%)	31 (65%)	0,12
Занятия спортом профессиональные	9 (24%)	9 (19%)	0,59

При анализе факторов риска ВБНК выявлено, что единственным фактором риска ВБНК у пациенток с ОА коленных суставов была отягощенная по ВБНК наследственность: (ОШ=1,9, 95% ДИ 1,2–3,1, $p=0,015$). Различий по другим возможным факторам риска ВБНК не получено.

Сравнение частоты различных признаков ДСТ (рисунок 3) показало, что у пациенток с ОА и патологией вен, значительно чаще отмечалось опущение одного и более органов (почек, матки, влагалища, желудка, прямой кишки) по сравнению с женщинами с ОА без патологии вен (ОШ=1,65, 95% ДИ 1,0–2,7, $p=0,04$). У них также чаще, по данным анамнеза, выявлялись неоднократные вывихи 1 или вывихи 2 и более суставов нижних конечностей в анамнезе (ОШ=1,8, 95% ДИ 1,2–2,9, $p=0,02$). Гипермобильность суставов с оценкой по тесту Бейтона на момент проведения исследования не различалась в обеих группах.

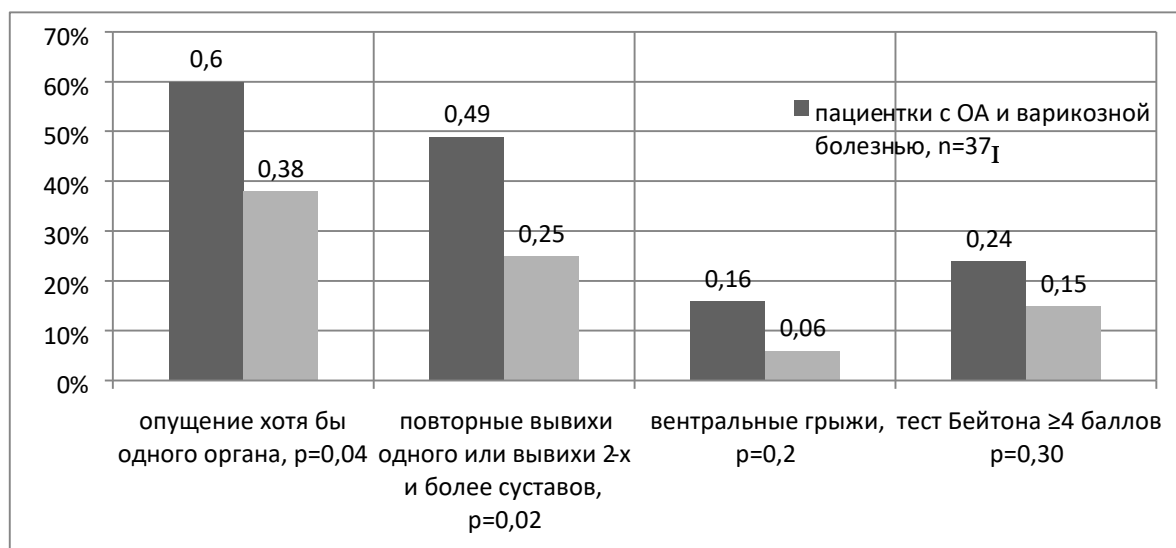


Рисунок 3. Признаки дисплазии соединительной ткани как факторы риска варикозной болезни нижних конечностей при остеоартрите коленных суставов

Мы также проанализировали возможное влияние наличия ВБНК на клинические проявления, течение и тяжесть ОА коленных суставов (таблица 11).

Таблица 11. Сравнение клинических проявлений и тяжести течения остеоартрита коленных суставов в зависимости от наличия варикозной болезни нижних конечностей

	ОА коленных суставов в сочетании с ВБНК, n=37	ОА коленных суставов без ВБНК, n=48	p
Скованность в коленных суставах	30 (81%)	39 (81%)	0,60
Хруст, крепитация при активных движениях	33 (89%)	42 (88%)	0,50
Нестабильность в коленных суставах	23 (62%)	34 (70%)	0,50
Вальгусная деформация коленных суставов	3 (8%)	4 (8%)	1,00
Варусная деформация коленных суставов	3 (8%)	8 (17%)	0,30

Пролиферативные изменения коленных суставов	18 (49%)	30 (63%)	0,80
Крепитация при пассивных движениях	25 (68%)	33 (69%)	1,00
Болезненность проекции суставной щели	28 (76%)	31 (65%)	0,30
Синовит коленных суставов	14 (47%)	18 (38%)	0,80
Бурситы коленных суставов	33 (89%)	42 (88%)	1,00
Киста Бейкера при осмотре и пальпации	1 (3%)	4 (8%)	0,40
Угол сгибания $\leq 90^\circ$ в одном коленном суставе	27 (73%)	37 (77%)	0,80
Угол сгибания $\leq 90^\circ$ в обоих коленных суставах	25 (68%)	33 (69%)	1,00
Возраст начала ОА, лет	52,0 \pm 6,5	52,4 \pm 4,4	0,80
Среднее число обострений в год	5,6 \pm 5,1	6,4 \pm 4,8	0,50
Общий индекс Лекена (Ме, интерквартильный интервал), баллы	10 (7,5; 15,5)	7 (3;12)	0,40

Для изучения возможного влияния варикозной болезни на проявления ОА коленных суставов мы провели сравнение суставных жалоб, возраста начала, частоты обострений и объективных признаков ОА, функциональных изменений в обеих группах, но различий не выявили. Индекс тяжести ОА по Лекену был выше у пациенток с ОА и патологией вен: медиана 10 баллов (нижний квартиль 7,5, верхний квартиль 15,5), чем у пациенток с изолированным ОА — медиана 7 баллов (нижний квартиль 3, верхний 12), однако статистически незначимо ($p=0,4$). Не получено различий между группами и при рентгенологическом исследовании: 1-ю стадию ОА имели 19 (63%) женщин с сочетанием ОА с ВБНК против 21 (43%) в группе ОА без ВБНК ($p=0,10$), 2-ю стадию — 9 (30%) против 25 (51%; $p=0,10$), 3-ю стадию — 2 (7%) против 3 (6%; $p=1,00$).

Таким образом, анализ показал, что семейный анамнез варикозной болезни является фактором риска сочетания ОА коленных суставов с варикозной трансформацией вен нижних конечностей. Кроме того, факторами риска были такие признаки ДСТ, как опущения органов и неоднократные вывихи суставов. Вместе с тем само по себе наличие ВБНК не ассоциировалось с определенными клиническими проявлениями или с более тяжелым течением ОА. ИМТ не ассоциировался с ВБНК.

3.7. Анализ клинических проявлений и тяжести остеоартрита коленных суставов в зависимости от наличия патологии вен, выявленной при ультразвуковом ангиосканировании

В анализ включены 62 пациентки с ОА коленных суставов, которым было выполнено ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей.

Только у 8 (12,9%) пациенток при проведении ангиосканирования не было выявлено патологии вен. Остальные 54 пациентки с ОА (87,1%) имели какие-либо изменения вен при ангиосканировании. Сравнение этих групп по клиническим проявлениями и тяжести ОА с оценкой по индексу Лекена представлены в таблице 12.

Таблица 12. Индекс Лекена и клинические проявления остеоартрита коленных суставов в зависимости от поражения вен нижних конечностей, выявленного при ультразвуковом ангиосканировании

Признак	Пациентки с ОА с патологией вен при ангиосканировании, n=54	Пациентки с ОА без патологии вен при ангиосканировании, n=8	p
Возраст, лет	53,0±4,7	55,1±4,9	0,24
ИМТ, кг/м ²	34,3±6,6	30,5±8,4	0,15
Возраст начала ОА коленных суставов, лет	51,6±4,8	54,0±5,2	0,2

Средняя частота обострений в год	6,6±4,9	6,0±5,0	0,75
Общий индекс Лекена	10 (8,15)	11 (9,14)	0,57
Количество пациенток с составляющей индекса Лекена «боль или дискомфорт» ≥5 баллов, n (%)	30 (56%)	4 (50%)	1,0
Количество пациенток с составляющей индекса Лекена «максимально пройденное расстояние» ≥5 баллов, n (%)	12 (22%)	1 (13%)	1,0
Количество пациенток с составляющей индекса Лекена «уровень повседневной активности» ≥5 баллов, n (%)	11 (20%)	2 (25%)	0,65
Скованность	43 (80%)	7 (88%)	1,00
Крепитация при активных движениях	48 (89%)	7 (88%)	1,00
Нестабильность или ощущение потери опоры	41 (76%)	6 (75%)	1,00
Пролиферативные изменения	31 (57%)	5 (63%)	1,00
Болезненность суставной щели	39 (72%)	6 (75%)	1,00
Синовит	19 (35%)	5 (63%)	0,24
Бурситы	49 (91%)	7 (88%)	0,60
Крепитация при пассивных движениях	31 (57%)	4 (50%)	1,00

Таким образом, само по себе наличие патологии вен, выявленной при ангиосканировании, также как ВБНК, не ассоциировалось с определенными клиническими проявлениями, количеством обострений и тяжестью течения ОА с оценкой по индексу Лекена. Возраст пациенток и ИМТ также не различались.

Поскольку ДСТ является фактором риска ВБНК, логично было бы предположить, что в группе с ультразвуковыми признаками патологии вен проявлений дисплазии будет больше, но этого не оказалось (рисунок 4).

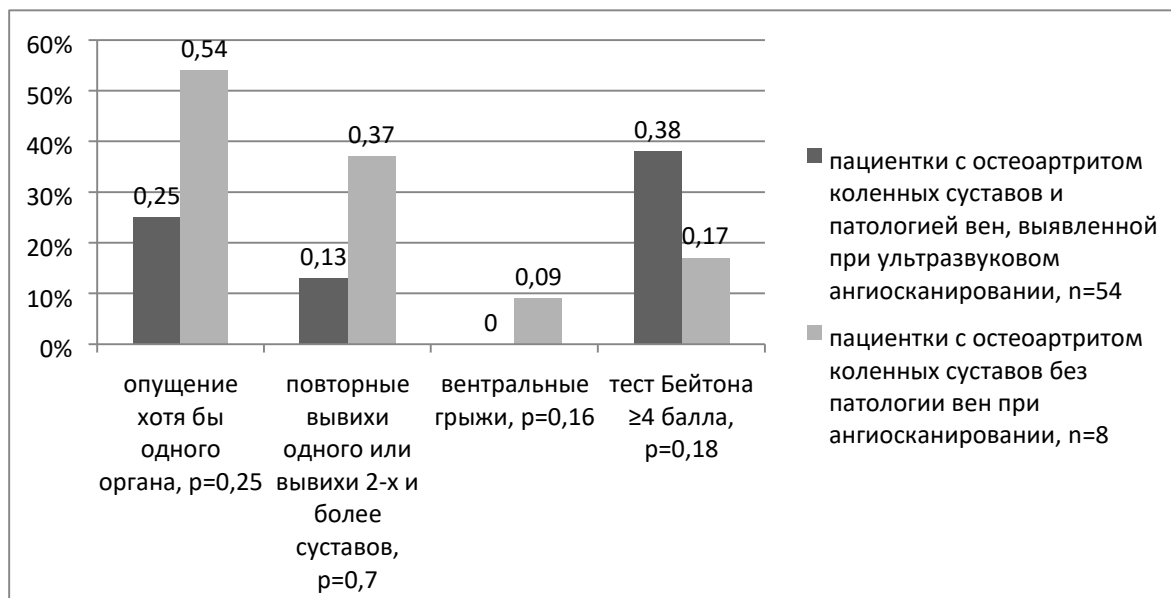


Рисунок 4. Частота проявлений дисплазии соединительной ткани у пациенток с остеоартритом коленных суставов в зависимости от поражения вен нижних конечностей, выявленного при ультразвуковом ангиосканировании

3.8. Анализ ассоциаций наиболее тяжелого поражения вен (сочетание генерализованного и выраженных степеней несостоятельности клапанов вен) с клиническими проявлениями и тяжестью остеоартрита коленных суставов и признаками дисплазии соединительной ткани

Мы проанализировали, как влияет наличие одновременно генерализованного поражения вен и выраженных степеней несостоятельности клапанов поверхностных вен (мы обозначили эту комбинацию как тяжелое поражение вен) на клинические проявления и тяжесть ОА коленных суставов, а также имеется ли ассоциация тяжелого поражения вен с проявлениями ДСТ (таблица 13).

Таблица 13. Ассоциации тяжелого поражения вен нижних конечностей с клиническими проявлениями и тяжестью остеоартрита коленных суставов

Параметры	Пациентки с тяжелыми поражениями вен, n=21	Пациентки с минимальными признаками или отсутствием поражения вен, n=41	p
Возраст, годы	51,8±5,1	54,0±4,5	0,09
ИМТ, кг/м ²	34,9±5,6	32,0±5,7	0,06
Количество пациенток с ожирением (ИМТ≥30кг/м ²)	17 (81,0%)	27 (65,8%)	0,25
Возраст начала ОА, годы	50,0±5,2	52,8±4,5	0,033
Частота обострений суставного синдрома в год	6,0±4,9	6,8±5,0	0,60
Количество пациенток с 2-й рентгенологической стадией ОА обоих коленных суставов	8 (38,1%)	14 (34,2%)	0,80
Количество пациенток с 3-й рентгенологической стадией ОА обоих коленных суставов	2 (9,5%)	1 (2,4%)	0,30
Общий индекс Лекена (Me, интерквартильный интервал, баллы)	11 (6;18)	12 (8;18)	0,50
Количество пациенток с составляющей индекса Лекена «боль или дискомфорт» ≥5 баллов, n (%)	14 (66,7%)	23 (56,1%)	0,30
Количество пациенток с составляющей индекса Лекена «максимально пройденное расстояние» ≥5 баллов, n (%)	9 (42, 9%)	7 (17, 1%)	0,04
Количество пациенток с составляющей индекса Лекена «уровень повседневной активности» ≥5 баллов, n (%)	7 (33,3%)	9 (21,9%)	0,40
<i>Клинические проявления ОА</i>			

Скованность в коленных суставах	16 (76%)	34 (83%)	0,5
Хруст, крепитация при активных движениях	19 (90%)	37 (90%)	1,00
Нестабильность в коленных суставах	15 (71%)	32 (71%)	1,00
Пролиферативные изменения	12 (57%)	24 (58%)	1,00
Болезненность суставной щели	18 (86%)	40 (97%)	0,10
Синовит	4 (19%)	16 (39%)	0,07
Бурситы	19 (90%)	39 (95%)	0,60
Крепитация при пассивных движениях	16 (76%)	29 (70%)	0,08

При сравнении жалоб, типичных для ОА коленных суставов, и частоты обострений различий между группами не получено. Тяжесть ОА с оценкой по общему индексу Лекена также не отличалась в группах, однако при сравнении отдельных составляющих индекса обнаружены различия по показателю «максимально пройденное расстояние»: в основной группе ≥ 5 баллов из максимально возможных 8 набрали 9 (42,9%) против 7 (17,1%) в контрольной группе ($p=0,04$). Кроме того, по данным анамнеза, ОА коленных суставов при наличии тяжелого поражения вен дебютировал почти на 3 года раньше ($p=0,033$).

Не получено различий по проявлениям ДСТ, хотя гипермобильность суставов (тест Бейтона ≥ 4 балла) в 2 раза чаще регистрировалась у пациенток с тяжелым поражением вен (рисунок 5).

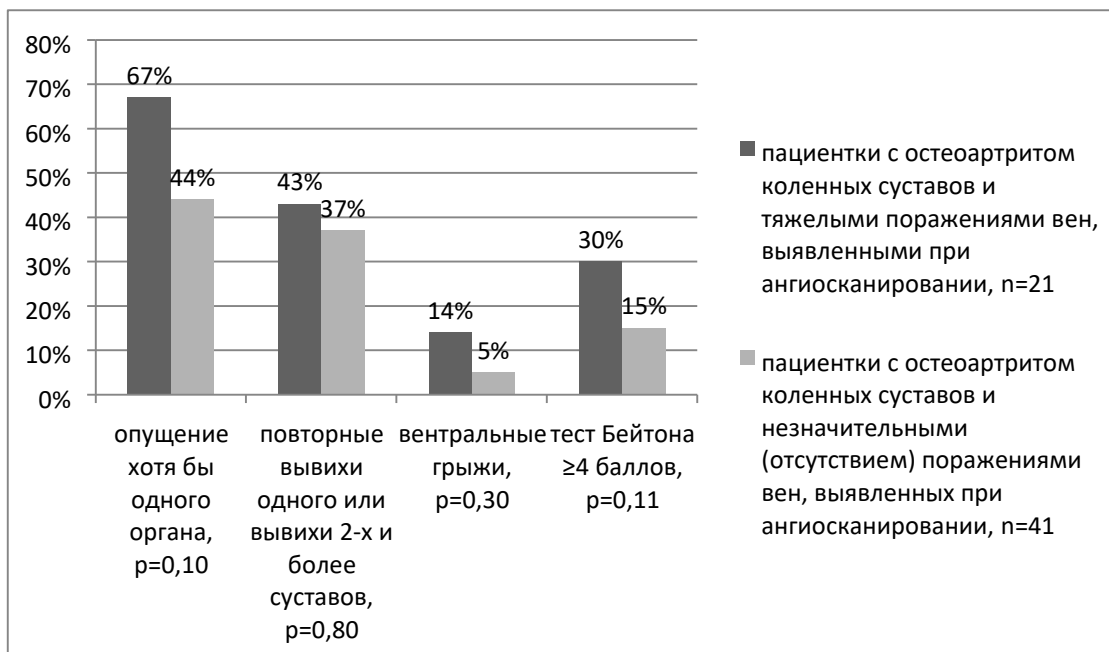


Рисунок 5. Частота проявлений дисплазии соединительной ткани у пациенток с остеоартритом коленных суставов в зависимости от тяжести поражения вен нижних конечностей, выявленных при ангиосканировании

Таким образом, комбинация ультразвуковых признаков поражения вен (несостоятельность клапанов сразу нескольких вен и выраженные степени несостоятельности клапанов большой и/или малой подкожных вен) у пациенток с ОА коленных суставов ассоциируется со снижением дальности ходьбы и более ранним началом ОА. Несмотря на то, что ДСТ является доказанным фактором риска ВБНК, в нашем исследовании накопление ультразвуковых признаков поражения вен не ассоциировалось с такими проявлениями ДСТ, как висцероптоз, вентральные грыжи, вывихи суставов в анамнезе и гипермобильность суставов на момент исследования.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В последние годы появилось большое количество публикаций, свидетельствующих о вероятности существования различных фенотипов ОА, имеющих свои клинические, морфологические, метаболические особенности [106, 112], а также, возможно, и генетическую основу [153].

Мы предположили, что одним из фенотипов ОА коленных суставов может быть вариант, ассоциированный с ВБНК. Основанием данной гипотезы служат наблюдения из клинической практики врача-ревматолога и данные литературы. ОА коленных суставов и ВБНК достаточно часто встречаются одновременно у женщин средней и старшей возрастных групп, имеют известные общие факторы риска (женский пол, возраст, ожирение, тяжелый физический труд, занятия тяжелыми видами спорта) [6, 13, 14, 30, 32, 34, 40, 58, 78], а возможно, и общие патогенетические механизмы. Патогенетическая связь ОА и ВБ может быть представлена следующим образом: нарушение венозного оттока, характерное для ВБНК, приводит к повышению внутрикостного давления в эпифизах костей, формирующих сустав. Нарушенный венозный отток может снижать движение интерстициальной жидкости, в результате чего снижается выведение продуктов деградации, что способствует гибели остеоцитов и запуску процессов неполноценного ремоделирования субхондральной кости, с последующей деградацией суставного хряща [115, 153]. L. Wang и соавторы [173] предположили, что метаболические изменения, вызванные венозным стазом, могут вызывать ответную реакцию периоста, приводя к его деформации с последующим периостальным образованием новой костной ткани, свойственной ОА.

В систематическом обзоре 2020 г. подчеркивается, что имеются доказательства ассоциации сосудистой патологии с целым спектром исходов ОА коленных суставов, включая прогрессирование структурных и рентгенологических

изменений, а также с конечной стадией ОА, требующей протезирования сустава [126].

Вместе с тем причины одновременного развития этих болезней у одного человека и влияние ВБНК на клинические проявления и тяжесть ОА коленных суставов недостаточно изучены.

Мы поставили перед собой задачи оценить частоту встречаемости ВБНК у женщин с первичным ОА коленных суставов среднего и старшего возраста, сопоставить клинические и инструментальные характеристики патологии вен нижних конечностей у женщин, имеющих ОА, с таковыми без признаков ОА, выявить возможные факторы риска, приводящие к развитию одновременно 2 болезней, а также выяснить, как изменяются клинические проявления и тяжесть ОА коленных суставов при присоединении ВБНК.

Возрастной диапазон обследуемых в 40–60 лет был выбран неслучайно: 38–40 лет — это возраст начала ОА коленных суставов согласно критериев ACR [99], а в возрасте старше 60 лет возрастает риск сопутствующей патологии, что может затруднить оценку клинических проявлений как ОА, так и ВБНК. В основную группу мы отобрали пациенток с верифицированным диагнозом ОА коленных суставов согласно критериев ACR 1986 г. [99], а в контрольную группу женщин без клиничко-инструментальных признаков патологии коленных суставов, уравнивая группы по возрасту, так-как и ОА, и ВБНК являются возраст-зависимыми болезнями.

Диагноз ВБНК выставлялся в соответствии с СЕАР [64]. Заданные нами критерии исключения позволили отобрать пациенток только с первичным ОА коленных суставов, исключив вторичный ОА (посттравматический, на фоне воспалительных заболеваний суставов, эндокринной патологии, метаболических болезней, нейропатии) и с первичной ВБНК, исключив посттромбофлебитический синдром, врожденные или приобретенные флебодисплазии. Кроме того, мы исключали из исследования женщин, имеющих болезни, способные влиять на

интенсивность болей или ограничение объема движений в коленных суставах (иррадиация болей в коленный сустав при коксартрозе, корешковый синдром при патологии позвоночника, посттравматические боли и т.д.), а для максимально точного выявления венозных жалоб исключили пациенток с нейропатическими болями в нижних конечностях различного генеза. Таким образом, в основную группу были набраны пациентки с первичным ОА коленных суставов в возрасте 40–60 лет включительно, в контрольную — женщины аналогичного возраста без патологии суставов. Пациенткам обеих групп было проведено тщательное клиническое обследование для выявления жалоб и объективных признаков поражения вен нижних конечностей.

Наше исследование показало, что так называемые «венозные» жалобы (боли и тяжесть в икроножных мышцах, судороги ног по ночам, зуд кожи голеней, уменьшение выраженности симптомов после ночного отдыха) встречались у женщин обеих групп с одинаковой частотой. Отмечались различия только по ощущению отечности лодыжек и голеней: 85% в основной против 50% в контрольной группе ($p=0,00001$), при этом объективными признаками отека эти жалобы не сопровождалась. Следовательно, жалобы, ассоциирующиеся с патологией вен нижних конечностей, не могут использоваться в качестве скрининга на выявление этой патологии, в частности, у пациентов с ОА коленных суставов. Вместе с тем тщательный анализ жалоб позволил нам выявить некоторую закономерность: пациентки с ОА коленных суставов чаще, чем женщины контрольной группы, имели сочетание жалоб, которые могли трактоваться как «венозные».

Мы не получили корреляции венозных жалоб с объективными и инструментальными признаками патологии вен, что объясняется их низкой специфичностью. В российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХЗВ подчеркивается, что субъективные симптомы ХЗВ не являются патогномичными и обозначаются как «жалобы, относительно специфичные для

хронических заболеваний вен» [64]. Кроме того, оценка субъективной венозной симптоматики затруднена в связи с возможной неоднозначной трактовкой одних и тех же терминов разными пациентами и даже врачами [34, 37].

Наши результаты сопоставимы с данными российского исследования ДЕВА, где при обследовании 3788 женщин в возрасте от 18 до 65 лет жалобы на боли в икроножных мышцах во 2-й половине дня предъявляли 79,5% участниц, ощущение отечности голеней отмечали 64,7%, при этом ВБНК была выявлена лишь у 21,7% обследованных, а отечность голеней и лодыжек выявлялась врачом только у 18,3% участниц [34].

Тем не менее отечность голеней и лодыжек при патологии вен нижних конечностей является частой жалобой, и ее изучению уделяется достаточное внимание. Так, И.А. Золотухин при обследовании 183 пациентов с ВБНК выявил, что на отек лодыжек и голеней при варикозной болезни влияют ИМТ, работа в положении стоя, продолжительность варикозной болезни и не влияют наследственность и такие проявления ДСТ, как грыжи передней брюшной стенки, остеохондроз, плоскостопие, миопия [33]. Ю.Т. Цуканов предположил, что при отсутствии клинических и инструментальных признаков поражения вен нижних конечностей отек лодыжек и голеней может быть связан с ОА суставов нижних конечностей [82]. Полученная нами ассоциация нескольких венозных жалоб с ОА коленных суставов подтверждает эту гипотезу.

Объективное обследование выявило, что пациентки с первичным ОА коленных суставов по сравнению со своими сверстницами без ОА коленных суставов чаще имели варикозно-измененные вены нижних конечностей (класс С2) 37 (43%) против 11 (22%; $p=0,015$) и признаки ХВН (класс С3–6) — 24 (28%) против 6 (12%; $p=0,03$), а трофические изменения кожи и подкожной клетчатки голеней выявлялись только у пациенток с ОА коленных суставов. Эти результаты нашли подтверждение в опубликованной в 2020 г. работе, в которой авторы

венозную недостаточность выявили у 40,6% пациентов с ОА коленных суставов (15,9% — в контрольной группе), $p=0,007$ [122].

Вместе с тем оставался открытым вопрос о роли ожирения в выявленной ассоциации. Ведь хорошо известно, что ожирение является фактором риска ВБНК [13, 14, 32], а женщин с ожирением в группе ОА было в 4 раза больше, чем в контрольной. Однако в нашем исследовании высокий ИМТ не ассоциировался ни с ВБНК, ни с ХВН. Проведенный многофакторный логистический анализ продемонстрировал, что после коррекции по ИМТ различия между пациентками с ОА и женщинами без ОА по варикозной болезни оставались значимыми — наличие ВБНК почти в 3 раза повышало шансы иметь ОА коленных суставов, т.е. ОА коленных суставов был независимо ассоциирован с ВБНК.

По нашим данным, первые симптомы ВБНК (обнаружение варикозно-расширенных вен самой пациенткой или врачом) в группе ОА коленных суставов определялись на несколько лет раньше, чем в группе без ОА, хотя и статистически незначимо ($36,7 \pm 10,7$ года против $43,1 \pm 11,9$ года, $p=0,07$), а дебют варикозной болезни предшествовал появлению первых симптомов ОА коленных суставов ($52,2 \pm 5,4$ года) в среднем за 15 лет. Похожие данные получены в работе Э.А. Щеглова, который показал, что 87,5% пациентов с ВБНК (преимущественно женщины разного возраста) отметили появление жалоб на боли или дискомфорт в коленных суставах через 3–5 лет после возникновения признаков варикозного расширения вен [91].

Далее мы проанализировали факторы риска, которые могли привести к одновременному развитию сразу 2 заболеваний. Для ВБНК показано влияние следующих факторов: варикозная болезнь у родственников, частое или длительное повышение внутрибрюшного давления (неоднократные беременности, хронические запоры, поднятие тяжестей, профессиональные занятия тяжелыми видами спорта), нарушение венозного оттока от нижних конечностей (работа сидя, ношение обуви на высоком каблуке), а также прием менопаузальной

заместительной гормональной терапии [13, 14, 32]. Мы предположили, что наличие этих факторов риска у пациенток с ОА коленных суставов может приводить к развитию у них ВБНК. Анализ показал, что пациентки с ОА и варикозной болезнью по сравнению с пациентками, имеющими ОА без патологии вен, чаще имели родственников, страдающих ВБНК — 59% против 31% ($p=0,015$). Интересно, что российская исследовательская программа ФАКТ, охватившая 8840 пациентов с признаками ХВН, выявила, что на риск развития последней как у мужчин, так и у женщин в большей степени влияет расширение вен нижних конечностей у матери, чем у отца [32]. Различий по другим факторам риска (вынашивание 2 и более беременностей, хронические запоры, прием менопаузальной заместительной гормональной терапии, работа сидя, ношение обуви чаще на высоком, чем на низком каблуке, поднятие тяжестей более 10 кг за смену, длительное пребывание на ногах, профессиональные занятия спортом) не было получено.

ДСТ занимает особое место среди возможных факторов риска как ОА [56, 70, 76], так и ВБНК [60, 74, 80, 83]. На сегодня четко описаны внешние и висцеральные признаки наследственных нарушений соединительной ткани по многим органам и системам органов [56], при этом единых подходов к оценке тяжести ДСТ нет. Поскольку наше исследование не было проспективным, и целью своей работы мы не ставили детально изучить ДСТ как фактор риска ОА и ВБНК, мы ограничились сравнением групп по 3 наиболее ярким признакам: вентральные грыжи в анамнезе, висцероптоз (опущение почек, матки или влагалища, желудка, прямой кишки), неоднократные вывихи 1 или вывихи 2 или более суставов. Все эти признаки, согласно критериям Т.Ю. Смольновой, относятся к тяжелым проявлениям ДСТ, набирают большее количество баллов и трактуются как «тяжелые проявления и состояния, приводящие к хирургическим вмешательствам или имеющие показания к ним, а также изменения анатомических взаимоотношений, приводящие к нарушению функции органов» [70].

В группе ОА коленных суставов с варикозной болезнью неоднократные вывихи и подвывихи суставов встречались в 2 раза чаще, чем в группе с изолированным ОА. Опушение матки, почек или органов ЖКТ в анамнезе также чаще имели пациентки с ОА и поражением вен. Тест Бейтона, характеризующий гипермобильность суставов на момент исследования и считающийся положительным при наборе 4 и более баллов из 9 [18], в группе ОА с варикозной болезнью был положительным у 24% женщин, а в группе ОА без патологии вен — в 15% ($p=0,3$). Это представляется закономерным. Хотя большинством исследователей гипермобильность суставов признается фактором риска ОА, она обладает наименьшей диагностической чувствительностью среди внешних признаков наследственных нарушений соединительной ткани и уменьшается с возрастом [68]. Кроме того, влияние гипермобильности суставов на развитие ОА признается не всеми авторами. Так, Р.Р.Е. Flowers и соавторы (2018 г.) не нашли ассоциации гипермобильности суставов с любым вариантом ОА [116]. Также имеются данные о том, что гипермобильность суставов обратно пропорционально связана с клиническими проявлениями ОА коленных суставов и кистей и не связана с ранним ОА [18]. Нам представляется важным, что гипермобильность суставов при ОА коленных суставов более свойственна молодому возрасту [123], тогда как наша группа состояла из женщин в возрасте 40–60 лет.

Таким образом, выявленные нами более высокая частота отдельных проявлений дисплазии (вицероптоз, повторные вывихи суставов) и отсутствие различий по гипермобильности суставов на момент исследования у пациенток с сочетанием ОА коленных суставов и варикозной болезнью не противоречат данным других исследователей.

По нашим данным, само по себе наличие ВБНК не влияло на клинические проявления ОА коленных суставов и тяжесть ОА. Индекс Лекена был выше в группе ОА коленных суставов в сочетании с ВБНК, чем в группе изолированного ОА, но разница не достигла статистической значимости. Предположение, что

сопутствующее заболевание вен нижних конечностей может усугублять проявления ОА коленных суставов, представляется логичным. Так, ранее на группе пациентов с ОА коленных суставов (158 человек в возрасте от 40 до 78 лет, 96,8% женщин) было показано, что сочетание ОА с ВБНК или посттромбофлебитическим синдромом сопровождается усилением интенсивности боли в суставах в покое и при движении (по ВАШ) и снижением функциональной активности по индексам Лекена и WOMAC [45, 67]. Р.М. Нагибин и соавторы выявили, что у пациентов с сочетанием ОА и венозной гипертензией в нижних конечностях отмечается более высокая интенсивность ночных болей и функциональная недостаточность по WOMAC [51]. Однако имеются и другие данные. В работе Э.А. Щеглова и соавторов при сравнении группы пациентов с ОА коленных суставов и признаками ХВН на фоне ВБНК (40 пациентов, средний возраст $54,3 \pm 7,9$ года, 85% женщин) с группой пациентов с ОА коленных суставов без проявлений ХВН (40 человек, средний возраст $58,1 \pm 8,2$ года, 80% женщин) выявлено, что у пациентов с ОА и ХВН по сравнению с пациентами с ОА без поражения вен чаще отмечалось усиление болевого синдрома в коленных суставах с оценкой по ВАШ в вечерние часы, но различий между группами по интенсивности болей по ВАШ в утренние часы, а также по тяжести ОА с оценкой по индексу Лекена и WOMAC не было получено [95]. Очевидно, что различия результатов приведенных исследований могут быть связаны с возрастным, половым составом участников, с тем, были ли пациенты в периоде обострения клинических проявлений ОА, а также с использованием разных методов диагностики. Так, одни исследователи оценивали влияние варикозной болезни или проявлений ХВН, другие — влияние ХЗВ нижних конечностей на течение ОА коленных суставов. Кроме того, не всегда понятно, пациенты с какими проявлениями ХВН преобладали в группе — только с отечностью голеней и лодыжек или открытыми венозными язвами.

S. Gunes и соавторы (2020 г.) [122] при анализе рентгенограмм коленных суставов обнаружили усиленный склероз медиальной части большеберцовой

кости, а также более высокий балл боли по индексу WOMAC у пациентов с ОА коленных суставов, имевших патологию вен. Они предположили, что патология венозной системы может нарушать состояние внутрикостного микроокружения с развитием болевого синдрома и раннего вовлечения субхондральной кости, что в последующем приводит к субхондральному склерозу.

В нашей работе отсутствие убедительных различий между группами по тяжести течения ОА коленных суставов с оценкой по индексу Лекена, возможно, связано с тем что пациентки не имели тяжелых проявлений ХВН: трофические изменения кожи и подкожной клетчатки (класс С4) имели только 7 из 37 женщин (19%), открытых или заживших венозных язв (класс С5–6) в группах не было, а умеренные проявления ХВН не отразились на тяжести ОА.

Особый интерес с нашей точки зрения представляют данные ультразвукового исследования вен нижних конечностей, так как, во-первых, ультразвуковое ангиосканирование является «золотым стандартом» обследования пациентов с ХЗВ нижних конечностей [64], а во-вторых, врач, проводивший исследование, не знал, имеет ли пациентка заболевания суставов или нет, т.е. был «заслеплен». Патология вен нижних конечностей, выявленная при ангиосканировании, была довольно частой находкой как в группе пациенток с ОА коленных суставов, так и в группе без ОА (87% в основной группе против 77% в контрольной, $p=0,2$). Несостоятельность клапанов большой и малой подкожных вен хотя бы на одной ноге встречалась с одинаковой частотой в обеих группах, но несостоятельность клапанов поверхностных вен сразу на обеих ногах чаще наблюдалась у пациенток с ОА коленных суставов по сравнению с женщинами без ОА. Несостоятельность клапанов перфорантных вен также чаще выявлялась в группе ОА коленных суставов. Складывалось впечатление, что в группе ОА имеется «генерализованное» поражение клапанов поверхностных и перфорантных вен. Действительно, расчет показал, что поражение 4 и более из 6 обследованных вен чаще имели пациентки с ОА по сравнению с женщинами без ОА коленных

суставов: 33 (53%) против 10 (20%), $p=0,0004$. Кроме того, пациентки с ОА чаще имели и тяжелые степени клапанной несостоятельности: рефлюксы 4-й степени на БПВ имели 13 (21%) женщин в группе ОА против 1 (2%) в группе без ОА ($p=0,003$), рефлюксы 3-й степени на МПВ — 19 (30%) против 6 (12%) соответственно, $p=0,02$.

Многофакторный регрессионный анализ подтвердил положительную ассоциацию ОА коленных суставов с ИМТ (ОШ=1,31, 95% ДИ [1,17–1,47], $p < 0,001$), но вместе с тем выявил положительную, независимую от ИМТ ассоциацию ОА коленных суставов с количеством вен, имеющих несостоятельность клапанов: ОШ=2,83; 95% ДИ [1,49–5,37], $p=0,0014$. Таким образом, у пациенток с ОА коленных суставов несостоятельность клапанов сразу нескольких поверхностных и перфорантных вен нижних конечностей, выявленная методом ультразвукового ангиосканирования, ассоциирована с ОА, и эта ассоциация независима от ИМТ.

В российских клинических рекомендациях подчеркивается, что «результаты ультразвукового исследования трактуют с учетом клинической картины заболевания», а выявленные даже продолжительные рефлюксы при отсутствии варикозно-трансформированных вен целесообразно трактовать как «функциональные» [64] и оценивать в динамике. Хотя мы не оценивали рефлюксы в динамике, что, безусловно, является ограничением нашей работы, выявленная корреляция умеренной силы между объективными признаками поражения вен и данными ангиосканирования как в основной ($r=0,64$, $p=0,000000$), так и в контрольной группах ($r=0,4$, $p=0,005$) позволяет предполагать органическую природу рефлюксов.

Далее мы проанализировали, как влияют ультразвуковые признаки поражения вен нижних конечностей на клинические проявления и тяжесть ОА коленных суставов. Как и в случае ВБНК и ХВН, сам по себе факт выявления каких-либо изменений при ангиосканировании не был ассоциирован с какими-либо особенностями ОА коленных суставов. Однако тяжелое поражение вен: сочетание несостоятельности клапанов 4 из 6 обследованных вен (генерализованное

поражение) с выраженными степенями рефлюксов на больших и малых подкожных венах, ассоциировалось с более ранним началом ОА (в среднем на 3 года раньше) и ограничениями в ходьбе на дальние расстояния. Полученные данные представляются нам полезными, так как ассоциация ультразвуковых находок с клиническими проявлениями ХЗВ не всегда выявляется, этим вопросом активно занимаются сосудистые хирурги. Е.П. Бурлева и соавторы выявили, что при ВБНК по мере нарастания класса ХЗВ от С2 до С6 увеличивается диаметр ствола БПВ, протяженность патологического вертикального рефлюкса, количество несостоятельных перфорантных вен и их суммарный диаметр [16]. Кроме того, А.И. Кириенко и соавторы при обследовании 615 человек с ВБНК выявили, что у мужчин чаще выявлялся тотальный рефлюкс по БПВ и недостаточность перфорантов, а у женщин — изолированное расширение притоков [41].

Поскольку ДСТ считается доказанным фактором риска ВБНК [60, 74, 80, 83], логично было ожидать, что в группе ОА с тяжелыми ультразвуковыми признаками поражения вен проявлений дисплазии будет больше, но мы этого не смогли обнаружить. Возможно, это связано с малым количеством признаков ДСТ, взятых нами в анализ, и возрастом пациенток, который не всегда позволял оценить признаки ДСТ в молодости. С.А. Сушков и соавторы показали, что фенотипические симптомы ДСТ (сколиоз, кифоз, гипермобильность суставов, варусная и вальгусная деформация нижних конечностей, поперечное и продольное плоскостопие и др.) больше ассоциированы с недостаточностью клапанов глубоких, чем с недостаточностью клапанов поверхностных вен [74]. Интересна работа коллектива авторов под руководством профессора Ю.Т. Цуканова, которые выявили вертикальные рефлюксы на БПВ у женщин без признаков поражения вен и венозных жалоб и показали их зависимость от длительности нахождения на ногах и времени суток [81]. Таким образом, поиски возможной ассоциации ультразвуковых изменений вен с возможными «несосудистыми» причинами,

например, с ОА коленных суставов, представляются обоснованными, и в будущем такие попытки разумно продолжить.

Преимущества нашего исследования заключались в формировании однородной по полу и возрасту группы пациентов с четкими критериями включения и исключения, в использовании стандартных критериев диагностики ОА коленных суставов и ВБНК и современного метода диагностики патологии вен (ультразвуковое ангиосканирование).

Недостатком исследования был его одномоментный дизайн, который не позволил дать подробную характеристику клиническим проявлениям и течению обоих заболеваний.

Таким образом, на основании проведенного исследования нам удалось не только выявить ассоциацию ОА коленных суставов и ВБНК, но и доказать независимость этой ассоциации от ИМТ. Утверждение о том, что сочетание ВБНК и ОА обязательно приводит к утяжелению течения последнего, подвергнуто сомнению, на тяжесть ОА влияет скорее не наличие варикозно-расширенных вен, а степень ХВН. Показано, что несостоятельность клапанов сразу нескольких поверхностных и перфорантных вен нижних конечностей независимо от ИМТ может быть связана с ОА коленных суставов. Влияние распространенного поражения и выраженных степеней клапанной недостаточности вен нижних конечностей на возраст дебюта ОА и функциональные ограничения требуют дальнейшего изучения. Показано, что, хотя ВБНК является возраст-зависимым заболеванием, она дебютирует в среднем на 15 лет раньше ОА коленных суставов. Кроме того, подтверждено возможное влияние отдельных проявлений ДСТ на одновременное развитие ОА и ВБНК. Полученные нами сведения дополнили имеющиеся представления о возможной взаимосвязи ОА и ВБНК.

Вариант сочетания ОА коленных суставов с патологией вен нижних конечностей может оказаться отдельным фенотипом заболевания. Группа европейских экспертов сформулировала определение фенотипа ОА, называя его

вариантом заболевания, который может проявляться в особых факторах риска, прогностических факторах, характере и степени симптомов и признаков, траектории развития заболевания и/или реакции на конкретные методы лечения или лечение в целом [166]. Сочетание ОА коленных суставов с ВБНК имеет собственные факторы риска, общие для обоих заболеваний, оно оказывает влияние на течение заболевания и, возможно, на траекторию развития болезни. Для более точного описания этого варианта ОА необходимы дальнейшие проспективные исследования.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с ОА коленных суставов чаще, чем в контрольной группе, регистрировался комплекс жалоб, характерных для поражения вен нижних конечностей (47% против 28%, $p=0,03$), а также чаще определялись варикозно-расширенные подкожные вены нижних конечностей (43% против 22%, $p=0,015$). Трофические изменения кожи и подкожных тканей голени выявлены только в группе ОА ($p=0,046$). После коррекции по ИМТ ассоциация ОА с варикозной болезнью вен нижних конечностей оставалась статистически значимой: ОШ=2,7, 95% ДИ 1,1–6,7, $p=0,036$. По данным анамнеза появление варикозно-расширенных вен нижних конечностей в среднем за 15 лет предшествовало дебюту болей в коленных суставах.

2. Факторами риска сочетания ОА коленных суставов и варикозной болезни нижних конечностей были семейный анамнез варикозной болезни (ОШ=1,9, 95% ДИ 1,2–3,1, $p=0,015$) и симптомы дисплазии соединительной ткани: висцероптоз (ОШ=1,65, 95% ДИ 1,0–2,7, $p=0,04$), повторные вывихи суставов (ОШ=1,8, 95% ДИ 1,2–2,9, $p=0,02$). Наличие признаков ВБНК не ассоциировалось с определенными клиническими проявлениями или более тяжелым течением ОА.

3. При ОА коленных суставов чаще, чем в контрольной группе, наблюдались несостоятельность клапанов перфорантных вен ($p=0,01$), большой ($p=0,01$) и малой ($p=0,03$) подкожных вен сразу на двух ногах, рефлюксы максимальной степени на большой ($p=0,003$) и малой ($p=0,02$) подкожных венах. Отмечена положительная, независимая от ИМТ, ассоциация ОА коленных суставов с генерализованной несостоятельностью клапанов вен (ОШ=2,83, 95% ДИ 1,49–5,37, $p=0,0014$). Данные ангиосканирования коррелировали с объективными признаками поражения вен ($r=0,64$, $p=0,000000$).

4. При сочетании генерализованного поражения вен с максимальными степенями клапанной недостаточности, определяемых при ангиосканировании, отмечены более ранний дебют ОА ($p=0,033$) и снижение дальности ходьбы при оценке по индексу Лекена ($p=0,04$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Поскольку в данном исследовании продемонстрировано, что ВБНК является фактором риска развития ОА коленных суставов, всем женщинам с этой сосудистой патологией рекомендуется проводить профилактику ОА (адекватная физическая нагрузка, контроль массы тела, ношение правильной обуви и др.).

2. В связи с тем, что жалобы, характерные для патологии вен нижних конечностей, зачастую носят неспецифический характер, а наличие этой патологии влияет на функциональное состояние пациентки, рекомендуется целенаправленное клинично-инструментальное обследование всех женщин с ОА коленных суставов для диагностики ВБНК и ее своевременного лечения. Особенное внимание необходимо уделять пациенткам с такими признаками ДСТ, как опущение

внутренних органов, повторные вывихи суставов и отягощенная по варикозной болезни наследственность.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, Л. И. Современное лечение остеоартроза / Л. И. Алексеева // Фарматека. — 2012. — № 1-12. — С. 22–27.
2. Алексеева, Л. И. Препараты замедленного действия в лечении остеоартроза / Л. И. Алексеева // Остеопороз и остеопатии. — 2012. — № 1. — С. 29–32.
3. Алексеева, Л. И. Перспективные направления терапии остеоартроза / Л. И. Алексеева, Е. М. Зайцева // Научно-практическая ревматология. — 2014. — № 3. — С. 247–250.
4. Алексеева, Л. И. Роль субхондральной кости при остеоартрозе / Л. И. Алексеева, Е. М. Зайцева // Научно-практическая ревматология. — 2009. — № 4. — С. 41–48.
5. Алексеева, Л. И. Остеоартроз: из прошлого в будущее / Л. И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. — 2009. — № 2 (приложение). — С. 31–37.
6. Алексеева, Л. И. Факторы риска при остеоартрозе / Л. И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. — 2000. — № 2. — С. 36–43.
7. Алексеева, Л. И. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации) / Л. И. Алексеева, А. В. Наумов // Доктор.Ру. — 2017. — № 5. — С. 51–69.
8. Алексеенко, Е. Ю. Особенности клинических проявлений дисплазии соединительной ткани у больных остеоартрозом / Е. Ю. Алексеенко, А. В. Говорин // Кубанский научный медицинский вестник. — 2009. — № 6. — С. 7–9.

9. Балабанова, Р. М. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 годах / Р. М. Балабанова, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53. — № 2. — С. 120–124.
10. Балабанова, Р. М. Характер боли при остеоартрозе, подходы к лечению / Р. М. Балабанова // Современная ревматология. — 2014. — № 2. — С. 92–95.
11. Балабанова, Р. М. Роль иммунного воспаления в патогенезе остеоартроза, возможности коррекции аутоиммунных нарушений / Р. М. Балабанова // Современная ревматология. — 2011. — № 4. — С. 74–78.
12. Балабанова, Р. М. Роль интерлейкина 1 при остеоартрозе и возможности его блокирования / Р. М. Балабанова // Современная ревматология. — 2011. — № 1. — С. 58–62.
13. Балабанова, Р. М. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 годы / Р. М. Балабанова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2018. — № 1. — С. 15–21.
14. Богачев, В. Ю. Хронические заболевания вен нижних конечностей: современный взгляд на патогенез, лечение и профилактику / В. Ю. Богачев, И. А. Золотухин, А. Н. Кузнецов // Флебология. — 2008. — № 1. — С. 43–49.
15. Богачев, В. Ю. Особенности лечения хронических заболеваний вен в России / В. Ю. Богачев [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2015. — № 21. — С. 76–82.
16. Бурлева, Е. П. Клинико-ультразвуковые сопоставления при варикозной болезни в системе большой подкожной вены / Е. П. Бурлева, С. А. Тюрин, Р. Р. Фасхиев // Новости хирургии. — 2013. — Т. 21. — № 1. — С. 46–51.
17. Викторова, И. А. Остеоартроз у пациентов с семейной гипермобильностью суставов: стратификация риска возникновения и типа

прогрессирования / И. А. Викторова, Н. В. Коншу // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2014. — № 4. — С. 310–314.

18. Викторова, И. А. Синдром гипермобильности суставов: клиническое значение, прогноз, взаимосвязь с риском возникновения остеоартроза / И. А. Викторова, Н. В. Коншу, А. В. Румянцев // Архивъ внутренней медицины. — 2015. — № 2. — С. 3–7.

19. Гайдукова, И. З. Биомаркеры при заболеваниях суставов, состояние проблемы и перспективы применения / И. З. Гайдукова, А. П. Ребров // Научно-практическая ревматология. — 2012. — № 5. — С. 73–79.

20. Галушко, Е. А. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты) / Е. А. Галушко [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2009. — № 1. — С. 11–17.

21. Гришин, И. Н. Варикоз и варикозная болезнь нижних конечностей / И. Н. Гришин, В. Н. Подгайский, И. С. Старосветская. — Минск: Высшая школа, 2005.

22. Данчинова, А. М. Распространенность остеоартроза крупных суставов среди жителей республики Бурятия / А. М. Данчинова, Т. И. Батудаева, Л. В. Меньшикова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2011. — № 1. — С. 205–208.

23. Данчинова, А. М. Исследование качества жизни больных остеоартрозом в г. Улан-Удэ / А. М. Данчинова, Т. И. Батудаева, Л. В. Меньшикова // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — № 6. — С. 193–195.

24. Долганова, Т. И. Диагностическая значимость реовазографии у больных с остеоартрозом коленного сустава / Т. И. Долганова, Н. В. Сазонова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2008. — № 1. — С. 19–24.

25. Долганова, Т. И. Оценка периферической гемодинамики у больных с гонартрозом II–III стадии при лечении методикой корригирующей остеотомии в

сочетании с артроскопией / Т. И. Долганова [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2011. — Т. 10. — № 3 (39). — С. 38–43.

26. Долганова, Т. И. Оценка периферической гемодинамики у больных с остеоартрозом коленного сустава 2 стадии / Т. И. Долганова, Н. В. Сазонова // Современные наукоемкие технологии. — 2008. — № 6. — С. 29–31.

27. Дубиков, А. И. Роль оксида азота в патологии опорно-двигательного аппарата / А. И. Дубиков [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2004. — № 4. — С. 53–56.

28. Забелло, Т. В. Генетические аспекты развития остеоартроза / Т. В. Забелло, А. М. Мироманов, Н. А. Мироманова // Фундаментальные исследования. — 2015. — № 1. — Ч. 9. — С. 1970–1976.

29. Зайцева, Е. М. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания (обзор литературы) / Е. М. Зайцева, Л. И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. — 2011. — № 1. — С. 50–57.

30. Зайцева, Е. М. Патогенез остеоартроза и обоснование применения стронция ранелата / Е. М. Зайцева, Л. И. Алексеева, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 6. — С. 696–702.

31. Здравоохранение России / 2017 // Федеральная служба медицинской статистики: сайт. — URL: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf.

32. Золотухин, И. А. Факторы риска хронической венозной недостаточности и возможности ее медикаментозного лечения / И. А. Золотухин // Consilium Medicum. Хирургия. — 2006. — Т. 8. — № 1. — С. 40–43.

33. Золотухин, И. А. Отек при варикозной болезни: кто находится в зоне риска? / И. А. Золотухин [и др.] // Флебология. — 2014. — № 1. — С. 33–39.

34. Золотухин, И. А. Хронические заболевания вен у женщин: результаты скринингового исследования ДЕВА / И. А. Золотухин // *Consilium Medicum*. — 2008. — № 8. — С. 128–131.
35. Золотухин, И. А. Хронические заболевания вен: клинический класс С1 и варикозная болезнь (С2) — этапы одного процесса или его варианты? / И. А. Золотухин, В. Ю. Богачев, А. И. Кириенко // *Флебология*. — 2008. — № 3. — С. 4–9.
36. Изможерова, Н. В. Хирургическая менопауза и коморбидная патология в общей врачебной практике / Н. В. Изможерова [и др.] // *Российский семейный врач*. — 2007. — № 1. — С. 16–18.
37. Илюхин, Е. А. Флебопатии — современный взгляд на проблему / Е. А. Илюхин // *Consilium Medicum*. Хирургия. — 2011. — № 1. — С. 15–19.
38. Каратеев, А. Е. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы / А. Е. Каратеев, А. М. Лиля // *Научно-практическая ревматология*. — 2018. — 1. — С. 70–81.
39. Кашеварова, Н. Г. Боль как один из факторов риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов / Н. Г. Кашеварова [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. — 2013. — № 4. — С. 387–390.
40. Кашеварова, Н. Г. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов / Н. Г. Кашеварова, Л. И. Алексеева // *Научно-практическая ревматология*. — 2014. — № 5. — С. 553–561.
41. Кириенко, А. И. Варикозная болезнь нижних конечностей у женщин и мужчин: данные проспективного обсервационного исследования Спектр / А. И. Кириенко [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2012. — Т. 18. — № 3. — С. 65–68.

42. Козлова, О. Г. Локальная мышечная слабость и венозная гипертензия при гонартрозе: дис. ... канд. мед. наук / О. Г. Козлова. — Ярославль, 2011.
43. Копылова, Д. А. Клинико-патогенетические особенности остеоартроза, ассоциированного с ожирением / Д. А. Копылова, В. А. Остапенко // Научно-практическая ревматология. — 2011. — № 3. — С. 28–31.
44. Куликов, В. П. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний: руководство для врачей / В. П. Куликов. — М.: Стром, 2007. — С. 425–426.
45. Лапшина, С. А. Роль патологии венозных сосудов в генезе суставного синдрома при остеоартрозе / С. А. Лапшина [и др.] // Практическая медицина. — 2008. — № 1. — С. 14–16.
46. Лесняк, О. М. Эпидемиологическое исследование суставных жалоб и остеоартроза среди городского и сельского населения Урала / О. М. Лесняк [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2008. — № 6. — С. 27–32.
47. Ли́ла, А. М. Диацереин в терапии остеоартрита коленных суставов: результаты сравнительного исследования. / А. М. Ли́ла, Л. В. Мартынова, В. А. Ли́ла // Русский медицинский журнал. — 2016. — № 2. — С. 70–77.
48. Лучихина, Л. В. Диацереин при остеоартрозе: открытое сравнительное исследование / Л. В. Лучихина, Д. Е. Каратеев // Современная ревматология. — 2016. — № 1. — С. 21–25.
49. Лучихина, Л. В. Остеоартрит и возраст. Роль старения в этиологии и патогенезе заболевания / Л. В. Лучихина [и др.] // Современная ревматология. — 2017. — № 1. — С. 4–11.
50. Лыгина, Е. В. Хондропротекторы в лечении остеоартроза / Е. В. Лыгина // Современная ревматология. — 2012. — № 2. — С. 59–64.

51. Нагибин, Р. М. Особенности клиники и физической реабилитации у больных гонартрозом в сочетании с варикозной болезнью вен: дис. ... канд. мед. наук / Р. М. Нагибин. — Ярославль, 2011.
52. Насонова, В. А. Клиническая ревматология / В. А. Насонова, М. Г. Астапенко // М.: Медицина, 1989.
53. Насонова, В. А. Остеоартроз — проблема полиморбидности / В. А. Насонова // Consilium Medicum. — 2009. — № 2. — С. 5–8.
54. Наумов, А. В. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания: простое совпадение или закономерное сочетание? / А. В. Наумов, М. М. Шамуилова, Н. Н. Владимирович, А. Л. Верткин // Consilium Medicum. — 2011. — № 3. — С. 23–26.
55. Небылицин, Ю. С. Дисфункция эндотелия при острой и хронической венозной недостаточности / Ю. С. Небылицин [и др.] // Новости хирургии. — 2008. — № 16. — С. 141–153.
56. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (проект клинических рекомендаций) / Е. В. Акатова [и др.] // Терапия. — 2019. — №5. — С. 9–42.
57. Никитинская, О. А. Стронция ранелат — препарат для лечения остеоартроза / О. А. Никитинская // Современная ревматология. — 2013. — № 1. — С. 77–81.
58. Остеоартрит. Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. Клинические рекомендации / под ред. О. М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 135–140.
59. Остеоартроз крупных суставов нижних конечностей. Руководство для врачей первичного звена / О. М. Лесняк [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
60. Потапов, М. П. Варикозная болезнь вен нижних конечностей как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани / М. П.

Потапов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2016. — Т. 22. — № 1. — С. 97–102.

61. Протопопова, Р. Н. Эпидемиологическое исследование распространенности остеоартроза среди коренных сельских жителей республики Саха (Якутия) / Р. Н. Протопопова Ш. Эрдес, В. Г. Кривошапкин // Научно-практическая ревматология. — 2000. — № 3. — С. 28–34.

62. Ребров, А. П. Особенности эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии в сочетании с подагрой или остеоартрозом / А. П. Ребров, Н. А. Магдеева, И. А. Романова // Вестник современной клинической медицины. — 2011. — Т. 4. — № 1. — С. 6–8.

63. Ревматология. Российские клинические рекомендации / под ред. Е. Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.

64. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен //Флебология. —2018. — №3. — С.146-240. <http://seap.phlebology-sro.ru>.

65. Савельев, В. С. Флебология. Руководство для врачей / В. С. Савельев [и др.]; под ред. В. С. Савельева. — М.: Медицина, 2001.

66. Савельев, В. С. Хронические заболевания вен в Российской Федерации. Результаты международной исследовательской программы VEIN CONSULT / В. С. Савельев, А. И. Кириенко, В. Ю. Богачев // Флебология. — 2010. — № 3. — С. 9–12.

67. **Салихов, И. Г.** Остеоартроз и заболевания периферических вен нижних конечностей: особенности сочетанной патологии / **И.Г. Салихов** [и др.] // Терапевтический архив. — 2010. — № 5. — С. 58–60.

68. Сатыбалдыев, А. М. Синдром гипермобильности суставов в ревматологии / А. М. Сатыбалдыев // Современная ревматология. — 2017. — № 2. — С. 68–74.
69. Селиверстов, Е. И. Эпидемиология хронических заболеваний вен / Е. И. Селиверстов [и др.] // Флебология. — 2016. — № 1. — С. 35–42.
70. Смольнова, Т. Ю. Феномен генерализованной цитопении у пациенток с опущением и выпадением внутренних половых органов как фенотипическое проявление синдрома дисплазии соединительной ткани на тканевом уровне / Т. Ю. Смольнова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2008. — № 2. — С. 44–48.
71. Стойко, Ю. М. Дисфункция эндотелия у больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей и возможности ее коррекции / Ю. М. Стойко [и др.] // Новости хирургии. — 2010. — № 4. — С. 57–64.
72. Стребкова, Е. А. Остеоартроз и ожирение / Е. А. Стребкова, Л. И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. — 2015. — № 5. — С. 542–552.
73. Стребкова, Е. А. Оценка влияния медикаментозной терапии ожирения на клинические проявления остеоартроза коленных суставов у женщин с избыточной массой тела / Е. А. Стребкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2015. — № 4. — С. 391–396.
74. Сушков, С. А. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани при недостаточности глубоких вен у больных варикозной болезнью / С. А. Сушков [и др.] // Новости хирургии. — 2006. — Т. 14. — № 2. — С. 32–37.
75. Труфанов, Г. Е. Лучевая диагностика заболеваний коленного сустава / Г. Е. Труфанов [и др.]. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015.

76. Тюрин, А. В. К вопросам патогенеза остеоартрита и дисплазии соединительной ткани / А. В. Тюрин, Р. А. Давлетшин // Медицинский вестник Башкортостана. — 2013. — № 4. — С. 80–83.

77. Филимонова, О. Г. Психоэмоциональные нарушения у больных остеоартрозом / О. Г. Филимонова, Е. Н. Чечерина, С. Н. Бетехтина // Евразийское научное объединение. — 2017. — Т. 2. — № 10 (32). — С. 94–97.

78. Хаким, А. Справочник по ревматологии / А. Хаким, Г. Клуни, И. Хак; под ред. О. М. Лесняк. — М.: ГЭОТАР, 2010. — С. 284–289.

79. Цапина, Т. Н. Качество жизни у больных остеоартрозом / Т. Н. Цапина, К. Ш. Слизкова, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. — 2004. — № 2. — С. 20–22.

80. Царев, О. А. Прогнозирование осложненного клинического течения варикозной болезни вен нижних конечностей на основании анализа фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани / О. А. Царев, А. Ю. Анисимов, Н. Н. Захаров // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2015. — Т. 11. — № 4. — С. 587–591.

81. Цуканов, Ю. Т. Рефлюкс по большой подкожной вене у пациенток с симптомами флебопатии и его медикаментозная коррекция / Ю. Т. Цуканов, А. Ю. Цуканов, А. И. Николайчук // Флебология. — 2015. — № 4. — С. 22–26.

82. Цуканов, Ю. Т. Синдром увеличения объема нижних конечностей при варикозной болезни: причины и лечебные подходы / Ю. Т. Цуканов, А. Ю. Цуканов // Ангиология и сосудистая хирургия. — 2007. — № 4. — С. 85–91.

83. Цуканов, Ю. Т. Дисплазия соединительной ткани как морфофункциональная основа формирования флебопатии и варикозной болезни / Ю. Т. Цуканов, А. Ю. Цуканов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2002. — Т. 1. — С. 44–47.

84. Четина, Е. В. Активация металлопротетназ матрикса и дифференцировки хондроцитов, сопровождающая индукцию расщепления коллагена под действием коллагенового пептида в хряще здоровых людей / Е. В. Четина // Научно-практическая ревматология. — 2010. — № 5. — С. 47–53.

85. Четина, Е. В. Молекулярные механизмы регуляции боли у больных остеоартрозом / Е. В. Четина [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2016. — № 4. — С. 424–431.

86. Четина, Е. В. Роль простагландина E2 в ингибировании разрушения коллагена суставного хряща больных остеоартрозом / Е. В. Четина, Д. Дибатиста, А. Р. Пул // Научно-практическая ревматология. — 2009. — Т. 47. — № 3. — С. 18–24.

87. Четина, Е. В. Механизмы эмбриогенеза при остеоартрозе: роль дифференцировки хондроцитов в резорбции суставного хряща / Е. В. Четина // Научно-практическая ревматология. — 2010. — № 3. — С. 65–77.

88. Шевченко, Ю.Л. Современный взгляд на патогенез хронических заболеваний вен нижних конечностей с позиций эндотелиальной дисфункции / Ю. Л. Шевченко [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. — 2011. — № (1). — С. 24–27.

89. Щеглов, Э.А. Результаты комплексного лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов и варикозной болезнью нижних конечностей / Э. А. Щеглов // Казанский медицинский журнал. — 2012. — Т. 93. — № 4. — С. 606–611.

90. Щеглов, Э. А. Хроническая венозная недостаточность и гонартроз. Распространенность и качество жизни при сочетанной патологии / Э. А. Щеглов // Земский врач. — 2012. — №3. — С. 23–26.

91. Щеглов, Э. А. Эпидемиология остеоартроза и варикозной болезни нижних конечностей в Республике Карелии / Э. А. Щеглов // Медицинские науки. Гигиена и организация здравоохранения. — 2013. — № 2. — С. 132–139.
92. Щеглов, Э. А. Роль нарушений венозного оттока в развитии остеоартроза коленных суставов (обзор литературы) / Э. А. Щеглов [и др.] // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. — 2013. — № 4. — С. 44–49.
93. Щеглов, Э. А. Хроническая венозная недостаточность и гонартроз. Эффект от комплексной терапии / Э. А. Щеглов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. — 2012. — Т. 18. — № 10. — С. 96–100.
94. Щеглов, Э. А. Изучение качества жизни больных с поражением вен нижних конечностей и остеоартрозом коленных суставов / Э. А. Щеглов [и др.] // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. — 2011. — № 2. — С. 45–48.
95. Щеглов, Э. А. Особенности клинической картины у пациентов с остеоартрозом коленных суставов и сочетанным поражением вен нижних конечностей / Э. А. Щеглов, Н. Н. Везикова // Современные проблемы науки и образования. — 2012. — № 1. — С. 58–62.
96. Щеглов, Э. А. Гистологические изменения у пациентов с сочетанием варикозной болезни нижних конечностей и остеоартроза коленных суставов / Э. А. Щеглов, С. В. Ращектаева // Современные проблемы науки и образования. — 2012. — № 3. — С. 1–5.
97. Эрдес, Ш. Ф. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации / Ш. Ф. Эрдес, О. М. Фаломеева // Научно-практическая ревматология. — 2007. — № 4. — С. 4–9.

98. Aaron, R. K. Perfusion abnormalities in subchondral bone associated with marrow edema, osteoarthritis, and avascular necrosis / R. K. Aaron [et al.]// *Annals of the New York Academy of sciences*. — 2007. — Vol. 1117. — P. 124–137.
99. Altman, R. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and therapeutic criteria Committee of the American Rheumatism Association / R. Altman [et al.]// *Arthritis and rheumatology*. — 1986. — Vol. 29. — No 8. — P. 1039–1049.
100. Anandacoomarasamy, A. Weight loss in obese people has structuremodifying effects on medial but not on lateral knee articular cartilage / A. Anandacoomarasamy [et al.]// *Annals of the rheumatic diseases*. — 2012. — Vol. 71. — No 1. — P. 26–32.
101. Arnoldi, C. C. Venous engorgement and intraosseous hypertension in osteoarthritis of the hip / C. C. Arnoldi, H. Linderholm, H. Müssbichler // *The journal of bone and joint surgery*. — 1972. — Vol. 54. — No 3. — P. 409–421.
102. Arnoldi, C. C. Intraosseous phlebography, intraosseous pressure measurements and 99m TC-polyphosphate scintigraphy in patients with various painful conditions in the hip and knee / C. C. Arnoldi [et al.]// *Acta Orthopaedica Scandinavica*. — 1980. — Vol. 51. — No 1. — P. 19–28.
103. Arnoldi, C. C. Intraosseous hypertension and pain in the knee / C. C. Arnoldi, K. Lemperg, H. Linderholm // *Journal of bone and joint surgery*. — 1975. — Vol. 57. — No 3. — P. 360–363.
104. Blagojevic, M. Risk factors for onset osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis / M. Blagojevic [et al.]// *Osteoarthritis and cartilage*. — 2010. — Vol. 18. — No 1. — P. 24–33.
105. Bonnet, C. S. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation / C. S. Bonnet, D. A. Walsh // *Rheumatology (Oxford)*. — 2005. — Vol. 44. — No 1. — P. 7–16.

106. Bruyere, O. Can we identify patients with risk of osteoarthritis progression who will respond treatment? A focus on epidemiology and phenotype of osteoarthritis / O. Bruyere [et al.]// *Drugs and aging*. — 2015. — Vol. 32. — No 3. — P. 179–187.
107. Cavezzi, A. Дуплексное сканирование при хронических заболеваниях вен нижних конечностей. Согласительный документ Международного союза флебологов / A.Cavezzi [et al.]// *Флебология*. — 2008. — № 1. — С. 70–76.
108. Ching, K. Hypertension meets osteoarthritis-revisiting the vascular aetiology hypothesis / K. Ching [et al.]// *Nature reviews rheumatology*. — 2021. — Vol. 17. — No 9. — P. 533–549.
109. Cimmino, M. A. Body mass and osteoarthritic pain; result from a study in general practice / M. A. Cimmino [et al.]// *Clinical and experimental rheumatology*. — 2013. — Vol. 31. — No 6. — P. 843–849.
110. Colbert, C. J. Excess body weight and four-year function outcomes: comparison of African Americans and whites in a prospective study of osteoarthritis. / C. J. Colbert [et al.]// *Arthritis care and research*. — 2013. — Vol. 65. — No 1. — P. 5–14.
111. Davies-Tuck, M. L. The relationship between retinal vessel caliber and knee cartilage and BMLs / M. L. Davies-Tuck [et al.]// *BMC musculoskeletal disorders*. — 2012. — Vol. 13. — P. 255.
112. Dell’Isola, A. Classification of patient knee osteoarthritis in clinical phenotypes: Data from the osteoarthritis initiative / A. Dell’Isola, M. Steutjens // *PLoS one*. — 2018. — Vol. 13. — No 1.
113. Dell’Isola, A. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature / A. Dell’Isola [et al.]// *BMC musculoskeletal disorders*. — 2016. — Vol. 17. — No 1. — P. 425.
114. De Rooij, M. Prognosis of pain and physical functioning in patient with knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis / M. de Rooij [et al.]// *Arthritis care and research*. — 2016. — Vol. 68. — No 4. — P. 481–492.

115. Findlay, D. M. Vascular pathology and osteoarthritis / D. M. Findlay // *Rheumatology (Oxford)*. — 2007. — Vol. 46. — No 12. — P. 1763–1768.
116. Flowers, P. P. E. Association between general joint hypermobility and knee, hip, and lumbar spine osteoarthritis by race: a cross-sectional study / P. P. E. Flowers [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2018. — Vol. 20. — No 1. — P. 76.
117. Francisco, V. Adipokines and inflammation: is it a question of weight? / V. Francisco [et al.] // *British journal of pharmacology*. — 2018. — Vol. 175. — No 10. — P. 1569–1579.
118. Garnero, H. Uncoupling of type II collagen synthesis and degradation predicts progression of joint damage in patients with knee osteoarthritis / P. Garnero, X. Ayral, J. C. Rousseau // *Arthritis and rheumatology*. — 2002. — Vol. 46. — No 10. — P. 2613–2624.
119. Gholami, J. Are daily physical activities risk factors for knee osteoarthritis? / J. Ghomlami [et al.] // *International journal of rheumatic diseases*. — 2016. — Vol. 19. — No 3. — P. 241–247.
120. Ghosh, P. Vascular mechanisms in osteoarthritis / P. Ghosh, P. A. Cheras // *Best practice and research: clinical rheumatology*. — 2001. — Vol. 15. — No 5. — P. 693–709.
121. Gore, M. Clinical comorbidities, pain-related pharmacotherapy and direct medical costs of patients with osteoarthritis in clinical practice / M. Gore [et al.] // *Osteoarthritis and cartilage*. — 2010. — Vol. 18. — No 2. — P. 126.
122. Güneş, S. Is there a relationship between venous insufficiency and knee osteoarthritis? / S. Güneş [et al.] // *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. — 2020. — Vol. 66. — No 1. — P. 40–46.
123. Gürer, G. Frequency of joint hypermobility in Turkish patients with knee osteoarthritis: a cross sectional multicenter study / G. Gürer [et al.] // *International Journal of Rheumatic Diseases*. — 2018. — Vol. 21. — No 10. — P. 1787–1792.

124. Herrero-Beaumont, G. Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment / G. Herrero-Beaumont [et al.]// *Maturitas*. — 2017. — Vol. 96. — P. 54–7.
125. Ho, W. P. Intraosseous hypertension in osteoarthritis of the hip and ischemic necrosis of the femoral head / W. P. Ho, C. H. Shih, Z. L. Lee // *Orthopedic reviews*. — 1988. — Vol. 17. — No 2. — P. 202–205.
126. Hussain, S. M. Vascular Pathology and Osteoarthritis: A Systematic Review / S. M. Hussain [et al.] *The Journal of rheumatology*. — 2020. — Vol. 47. — No 5. — P. 748–760.
127. Imhof, H. Degenerative joint disease: cartilage or vascular disease? / H. Imhof [et al.] // *Skeletal radiology*. — 1997. — Vol. 26. — No 7. — P. 398–403.
128. Imhof, H. Importance of subchondral bone to articular cartilage in health and disease / H. Imhof [et al.] // *Topics in magnetic resonance imaging*. — 1999. — Vol. 10. — No 3. — P. 180–192.
129. Jones, G. What's new in osteoarthritis pathogenesis? / G. Jones // *Internal medicine journal*. — 2016. — Vol. 46. — No 2. — P. 229–236.
130. Jonsson, H. Hand and knee osteoarthritis are associated with reduced diameters in retinal vessels: the AGES-Reykjavik study / H. Jonsson [et al.]// *Rheumatology international*. — 2019. — Vol. 39. — No 4. — P. 669–677.
131. Karsdal, M. A. Osteoarthritis — a case for personalized health care? / M. A. Karsdal [et al.]//*Osteoarthritis Cartilage*. — 2014. — Vol. 22. — No 1. — P. 7–16.
132. Keng, A. Association of body mass index with knee cartilage damage in a asymptomatic population-based study / A. Keng [et al.] // *BMC musculoskeletal disorders*. — 2017. — Vol. 18. — No 1. — P. 517.
133. Keuttner, K. E, Golderg, V. M, editors. *Osteoarthritis disorders* // American Academy of Orthopedic Surgeons: Rosemont, 1995. — P. 95–100.

134. Kluzek, S. Painful knee but not hand osteoarthritis is an independent predictor of mortality over 23years follow-up of a population-based cohort of middle-aged women / S. Kluzek [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2016. — Vol. 75. — No 10. — P. 1749–1756.

135. Lane, R. J. Popliteal vein compression syndrome: obesity, venous disease and the popliteal connection / R. J. Lane [et al.] // *Phlebology*. — 2009. — Vol. 24. — No 5. — P. 201–207.

136. Lary, A. Venous disorders associated with osteoarticular and rheumatoid diseases: theurapeutic occurrence / A. Lary // *Phlebology*. — 1981. — Vol. 34. — No 1. — P. 171–186.

137. Lemperg, R. K. The significance of intraosseous pressure in normal and diseased states with special reference to the intraosseous engorgement — pain syndrome / R. K. Lemperg, C. C. Arnoldi // *Clinical orthopaedics and related research*. — 1978. — Vol. 136. — P. 143–156.

138. Lequesne, M. The algofunctional indeces for hip and knee osteoarthritis / M. Lequesne // *The journal of rheumatology*. — 1997. — Vol. 24. — No 4. — P. 779– 781.

139. Losina, E. Development and feasibility of a personalized, interactive risk calculator for knee osteoarthritis / E. Losina [et al.] // *BMC musculoskeletal disorders*. — 2015. — Vol. 16. — P. 312.

140. Mackenzie, I. S. Nitric oxide and cardiovascular effects; new insights in the role of nitric oxide for the management of osteoarthritis / I. S Mackenzie, D. Rutherford, T. M. MacDonald // *Arthritis research and therapy*. — 2008. — Vol. 10. — Suppl. 2. — P. 1–12.

141. Mandry, H. Early osteoarthritis of the knee / H. Mandry [et al.] // *Knee Nature reviews rheumatology surgery, sports traumatology, arthroscopy*. — 2016. — Vol. 24. — No 6. — P. 1753–1762.

142. Manoy, P. Vitamin D supplementation improves quality of life and physical performance in osteoarthritis patients / P. Manoy [et al.] // *Nutrients*. — 2017. — Vol. 9. — No 8.
143. Mapp, P. I. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis / P. I. Mapp, D. A. Walsh // *Nature reviews rheumatology*. — 2012. — Vol. 8. — No 7. — P. 390–398.
144. Martel-Pelletier, J. Future therapeutics for osteoarthritis / J. Mart el Pelletier, L. M. Wildi, J. P. Pelletier // *Bone*. — 2012. — Vol. 51. — P. 297–311.
145. Mezhov, V. Does obesity affect knee cartilage? A systematic review of magnetic resonance imaging data / V. Mezhov [et al.] // *Obesity reviews*. — 2014. — Vol. 15. — No 2. — P. 143–157.
146. Michl, G. L. Risk and risk perception of knee osteoarthritis in the US: a population-based study / G. L. Michl, J. N. Katz, E. Losina // *Osteoarthritis and cartilage*. — 2016. — Vol. 24. — No 4. — P. 593–596.
147. Mobasheri, A. Recent advances in understanding the phenotypes of osteoarthritis / A. Mobasheri [et al.]// *F1000Res*. — 2019. — Vol. 8. — P. F1000.
148. Muratovic, D. Bone matrix microdamage and vascular changes characterize bone marrow lesions in the subchondral bone of knee osteoarthritis / D. Muratovic [et al.]// *Bone*. — 2018. — Vol. 108. — P. 193–201.
149. National institute for health and clinical excellence, Centre for Clinical Practice Review consultation document. Review of Clinical Guideline (CG59): The care and management of osteoarthritis in adults / 2014: сайт. — URL: www.nice.org.uk.
150. Nejat, E. J. Predictors of chronic disease at midlife and beyond – the health risk of obesity / E. J. Nejat, A. J. Polotsky, L. Pal // *Maturitas*. — 2010. — Vol. 65. — No 2. — P. 106–111.

151. Neogi, T. Osteoarthritis prevention / T. Neogi, Y. Zhang // *Current opinion in rheumatology*. — 2011. — Vol. 23. — No 2. — P. 185–191.
152. Pannier, F. Progression in venous pathology / F. Pannier, E. Rabe // *Phebiology*. — 2015. — Vol. 30. — No 1. — P. 95–97.
153. Parfitt, A. M. The mechanism of coupling: a role for the vasculature / A. M. Parfitt // *Bone*. — 2000. — Vol. 26. — P. 319–23.
154. Park, I. H. Asymptomatic peripheral vascular disease in total knee arthroplasty: preoperative prevalence and risk factors / I. H. Park [et al.] // *Journal of orthopaedics and traumatology*. — 2015. — Vol. 16. — No 1. — P. 23–26.
155. Partsch, H. Varicose veins and chronic venous insufficiency / H. Partsch // *Vasa*. — 2009. — Vol. 38. — No 4. — P. 293–301.
156. Roman-Blas, J. A. Setting up distinctive outcome measures for each osteoarthritis phenotype / J. A. Roman-Blas [et al.] // *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. — 2020. — Vol. 12. — P. 1759720X20937966.
157. Roos, E. M. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis / E. M. Roos, N. K. Arden // *Nature reviews rheumatology*. — 2016. — Vol. 12. — No 2. — P. 92–101.
158. Ryd, L. Pre-osteoarthritis: definition and diagnosis of an elusive clinical entity / L. Ryd [et al.] // *Cartilage*. — 2015. — Vol. 6. — No 3. — P. 156–165.
159. Shane Anderson, A. Why is osteoarthritis an age-related disease? / A. Shane Anderson, R. F. Loeser // *Best practice and research: clinical rheumatology*. — 2010. — Vol. 24. — No 1.
160. Sisto, T. Prevalence and risk factors of varicose veins in lower extremities: Mini-Finland health survey / T. Sisto [et al.] // *European journal of surgery*. — 1995. — Vol. 161. — No 6. — P. 405–414.

161. Sosa-Allerano, M. Epistasis between two gene variants of leptin and vascular endothelial growth factor genes in the development of primary knee osteoarthritis / M. Sosa-Allerano [et al.] // *Revista de investigacion clinica*. — 2022. — Vol. 74. — No 2. — P. 81–89.

162. Suri, S. Osteochondral alteration in osteoarthritis / S. Suri, D. A. Walsh // *Bone*. — 2012. — Vol. 51. — No 2. — P. 204–211.

163. Tanamas, S. K. Association of weight gain with incident knee pain, stiffness, and functional difficulties: a longitudinal study / S. K. Tanamas [et al.] // *Arthritis care and research*. — 2013. — Vol. 65. — No 1. — P. 34–43.

164. US: US Bone and Joint Initiative: The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States (BMUS), Fourth Edition.: сайт. — URL: <http://www.boneandjointburden.org>.

165. Van der Esch, M. Clinical phenotypes in patients with knee osteoarthritis: a study in the Amsterdam osteoarthritis cohort / M. van der Esch [et al.] // *Osteoarthritis and cartilage*. — 2015. — Vol. 23. — No 4. — P. 544–549.

166. van Spil, W. E. A consensus-based framework for conducting and reporting osteoarthritis phenotype research / W. E. van Spil [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2020. — Vol. 22. — No 1. — P. 54.

167. Vane, J. R. Regulatory function of the vascular endothelium / J. R. Vane, E. E. Anggård, R. M. Botting // *New England journal of medicine*. — 1990. — Vol. 323. — No 1. — P. 27–36.

168. Van Rij, A. M. Obesity and impaired venous function / A. M. Van Rij [et al.] // *European journal of vascular and endovascular surgery*. — 2008. — Vol. 35. — No 6. — P. 739–744.

169. Vaughn, I. A. Racial-ethnic differences in osteoarthritis pain and disability: a meta-analysis / I. A. Vaughn [et al.] // *The journal of pain*. — 2019. — Vol. 20. — No 6. — P. 629–644.

170. Yang, R. Vascular endothelial cell- secreted exosomes facilitate osteoarthritis pathogenesis by promoting chondrocyte apoptosis / R. Yang [et al.] // Aging. — 2021. — Vol. 13. — No 3. — P. 4647–4662.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Анкета № 1

Информированное согласие

Я подтверждаю, что у меня было достаточно времени, чтобы прочесть и обдумать полученную информацию и что я получила понятные мне ответы на все возникшие вопросы. Я подтверждаю, что получила подписанный экземпляр информированного согласия. Я даю согласие на участие в данном исследовании и на доступ к моим персональным данным, а также на обработку перечисленных выше данных, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение, использование, уничтожение информации.

Ф.И.О. пациентки

Подпись пациентки

Ф.И.О. врача

Подпись врача

Дата

Анкета № 2

Клинические признаки остеоартрита коленных суставов Ф.И.О., возраст
Образование, профессии (перечислить)

1. Есть ли у вас боли в коленных суставах при ходьбе?	да	нет
2. Есть ли у Вас боли в коленных суставах при подъеме по лестнице?	да	нет
3. Есть ли у Вас боли в коленных суставах при спуске по лестнице?	да	нет
4. Есть ли у Вас боли в коленных суставах при ходьбе по неровной местности?	да	нет
5. Есть ли у Вас боли в коленных суставах в начале движения (стартовые боли)?	да	нет
6. Исчезают ли боли в покое?	да	нет
7. Беспокоят ли Вас боли в коленных суставах в конце дня?	да	нет
8. Беспокоили ли Вас боли в коленных суставах в первую половину ночи?	да	нет
9. Беспокоили ли Вас боли в коленных суставах большую часть дней предшествующего месяца?	да	нет
10. Беспокоят ли Вас хруст, треск, скрип в коленных суставах при активных движениях?	да	нет
11. Бывает ли скованность (феномен «геля» или «время, чтобы расходиться») в коленных суставах утром или после периода покоя?	да	нет
12. Утренняя скованность сохраняется менее 30 мин?	да	нет
13. Сколько лет Вас беспокоят боли в коленных суставах?		
14. Укажите возраст, когда впервые появились боли в коленных суставах		
15. Как часто бывают обострения?		
16. Бывают ли припухания, повышение температуры в коленных суставах?	да	нет

17. Есть ли у Вас нестабильность в коленных суставах («не держат» колени)?	да	нет
18. Были ли ранее повреждения менисков?	да	нет
19. Были ли переломы коленных суставов?	да	нет
20. Были ли тяжелые падения на колени, ушибы коленных суставов?	да	нет
21. Были ли операции на коленных суставах?	да	нет
22. Ставился ли Вам когда-либо диагноз «артрит»?	да	нет
23. Болели ли у Вас тазобедренные суставы?	да	нет
24. Болеете ли Вы сахарным диабетом?	да	нет
25. Находили ли у Вас заболевания щитовидной железы: гипотиреоз, гипертиреоз?	да	нет
26. Наблюдаетесь ли Вы у эндокринолога по поводу других заболеваний (гиперпаратиреоз, акромегалия)?	да	нет
27. Отмечаете ли Вы жжение, похолодание, ползание мурашек, снижение чувствительности в нижних конечностях?	да	нет

Факторы риска остеоартрита коленных суставов		
1. Занимались ли Вы профессионально футболом, баскетболом, легкой атлетикой, метанием ядра, коньками, горными лыжами, альпинизмом, танцами, балетом?	да	нет
2. Был ли связан Ваш труд с частыми (хотя бы 1 раз в день) подъемами тяжестей более 10 кг?	да	нет
3. Был ли связан Ваш труд с длительным нахождением «на корточках» или на коленях (в течение нескольких часов в день)?	да	нет
4. Был ли связан Ваш труд с прохождением более 3 км в день в течение месяцев, лет?	да	нет
5. У ваших родителей были костные разрастания на пальцах рук («узловатые» пальцы)?	да	нет

6. У ваших родителей были костные разрастания (изменение формы) коленных суставов?	да	нет
7. У ваших родителей были костные разрастания на больших пальцах ног?	да	нет
8. Есть ли у Вас менопауза?	да	нет
9. Укажите возраст прекращения менструаций?		

Приложение 3

Анкета № 3

Анкета по выявлению хронических заболеваний вен нижних конечностей

1. Отмечаете ли Вы тяжесть, боль в голених, икроножных мышцах?	да	нет
2. Бывают ли у Вас отеки лодыжек или голеней к вечеру или после длительного пребывания на ногах?	да	нет
3. Бывают ли у Вас судороги ног по ночам?	да	нет
4. Бывают ли у Вас зуд, жжение в ногах по ночам?	да	нет
5. Тяжесть, боли, отеки ног значительно уменьшаются или проходят после ночного отдыха?	да	нет
6. Варикозно-расширенные вены появились в подростковом возрасте?	да	нет
7. Варикозно-расширенные вены появились во взрослом возрасте?	да	нет
8. Укажите возраст, когда Вы или врач заметили расширенные вены ног?		
9. Были ли у Вас когда-либо трофические язвы голеней?	да	нет
10. Делали ли Вам операцию на венах нижних конечностей?	да	нет
<i>Факторы риска хронических заболеваний вен нижних конечностей</i>		

1. Страдали ли ваши родители варикозной болезнью?	да	нет
2. Вынашивание 2 и более беременностей	да	нет
3. Был ли связан Ваш труд в течение многих лет с длительным пребыванием в положении сидя?	да	нет
4. Сколько часов в течение дня Вы сидели (сидите)?		
5. Страдаете (страдали) ли Вы запорами?	да	нет
6. Занимались ли Вы силовыми видами спорта?	да	нет
7. Вы получаете (получали длительно) кортикостероидные препараты (преднизолон, метипред, полькортолон и т.д.)?	да	нет
8. Вы получаете (получали) заместительную гормональную терапию, включающую эстрогены (фемостон, трисеквенс, ливиал, климонорм, прогинова, премарин и др.)?	да	нет
9. Вы ежедневно носили (носите) обувь на высоком каблуке?	да	нет
10. Сколько часов в день Вы носите обувь на высоком каблуке?	да	нет

Приложение 4

Анкета № 4

Анкета по выявлению проявлений дисплазии соединительной ткани

1. Были ли вы гибкими в детском, подростковом, юношеском возрасте? (легко садились «на шпагат», делали «мостик» и т.д.)	да	нет
2. Ставился ли Вам диагноз остеохондроз позвоночника, нестабильность или смещение позвонков в подростковом, юношеском возрасте?	да	нет
3. Находили ли у Вас когда-либо опущения почек?	да	нет
4. Находили ли у Вас опущение органов малого таза (матки, влагалища)?	да	нет
5. Находили ли у Вас опущение органов ЖКТ (желудок, прямая кишка)	да	нет
6. Были ли у Вас неоднократные подвывихи 1 сустава или 2 и более разных суставов?	да	нет
7. Были ли у вас грыжи пупочные, паховые, белой линии живота, послеоперационные?	да	нет
8. Была ли у Вас несостоятельность швов после операции?	да	нет
9. Находили ли у Вас патологию органов зрения (косоглазие, вывих и подвывих хрусталика)?	да	нет
10. Находили ли у Вас плоскостопие с детства?	да	нет
11. Отмечали ли Вы повышенную растяжимость кожи?	да	нет
12. У вас легко образуются ушибы и кровоподтеки при незначительных ударах?	да	нет

Анкета № 5

Данные объективного осмотра

Дата. Ф.И.О. возраст, ИМТ

Критерии исключения из исследования

<i>Критерии исключения по заболеваниям суставов</i>	
1. Болезненность или ограничение внутренней или наружной ротации хотя бы в одном тазобедренном суставе	
2. Наличие признаков нейропатии (неустойчивость при ходьбе, атрофия мышц, ноги запинаятся и т.д.)	
3. Болезненность в поясничном отделе позвоночника, положительные симптомы натяжения	
4. Признаки травм, операций на нижних конечностях	
5. Наличие гемохроматоза (грифельно-серый цвет кожи, слизистых — бронзовый диабет)	
6. Наличие охроноза (голубые уши, пигментация склер)	
7. Болезнь Коновалова–Вильсона (дрожание рук, смазанность речи, увеличение печени, селезенки)	
<i>Критерии исключения по признакам дисплазии соединительной ткани</i>	
1. Признаки несовершенного остеогенеза по критериям D.O. Sillence (1979 г.): глухота с детства, гипермобильность суставов, переломы в анамнезе, деформации костей, слабость связок, сниженный мышечный тонус, голубые склеры	
2. Признаки синдрома Марфана по Гентским критериям (1996 г.): высокий рост, худощавость, килевидная или воронкообразная грудная клетка, сколиоз, арахнодактилия, готическое небо, гипоплазия нижней челюсти, верхний/нижний сегмент тела <0,83, размах рук/рост >1,05	
3. Признаки синдрома Элерса–Данло по Вильфраншским критериям (1998 г.): низкий рост, растяжимость кожи, провисание кожи, стрии, рубцы по типу пергаментной бумаги, кровоподтеки, грыжи, тяжелые вывихи суставов, гипотензия	

Объективный осмотр

<i>Признаки остеоартрита коленных суставов</i>	справа	слева
1. Вальгусная деформация коленных суставов	да	нет
2. Варусная деформация коленных суставов	да	нет
3. Костные разрастания коленных суставов — деформация	да	нет
4. Синовит клинически	да	нет
5. Болезненность при пальпации суставной щели	да	нет
6. Бурситы коленного сустава (энтезопатии коллатеральных медиальных или латеральных связок)	да	нет
7. Атрофия 4-главой мышцы пальпаторно	да	нет
8. Хруст, крепитация в коленном суставе	да	нет
9. Киста Бейкера пальпаторно	да	нет
10. Узелки Гебердена	да	нет
11. Узелки Бушара	да	нет
12. Вальгусная деформация первых пальцев стоп	да	нет
13. Сгибание коленных суставов в градусах (стоя) норма — 130–150°	да	нет
14. Сгибательная контрактура хотя бы одного коленного сустава	да	нет
<i>Признаки поражения вен нижних конечностей</i>		
S0: Нет видимых или пальпируемых признаков хронических заболеваний вен	да	нет
S1: телеангиоэктазии (внутрикожные вены <1 мм) или ретикулярные варикозные вены (подкожные вены 1–3 мм в диаметре)	да	нет
S2: варикозно-измененные подкожные вены(диаметр более 3 мм) по медиальной (перфорантные вены) или передней	да	нет

поверхности голени, бедра (БПВ), подколенной области(МПВ) хотя бы на одной ноге в положении стоя		
C2r -рецидив варикозных вен	да	нет
C3: отек	да	нет
C4- изменения кожи и подкожной клетчатки	да	нет
C4a - пигментация или экзема	да	нет
C4b- липодерматосклероз или белая атрофия	да	нет
C4с- флебэктатическая корона	да	нет
C5: зажившая венозная язва	да	нет
C6: открытая венозная язва	да	нет
C6r- рецидив открытой трофической язвы		
<i>Признаки дисплазии соединительной ткани (тест Бейтона)</i>		
пассивное тыльное сгибание мизинца $>$ или $=90^\circ$	справа 1	слева 1
пассивное прижатие большого пальца к внутренней стороне предплечья (полное)	справа 1	слева 1
переразгибание локтевых суставов $>$ или $=10^\circ$	справа 1	слева 1
переразгибание коленных суставов $>$ или $=10^\circ$	справа 1	слева 1
- передний наклон туловища с касанием ладонями пола при прямых ногах	1	

Анкета № 6

Классификация рентгенологических изменений при остеоартрите по Келлгрону и Лоуренсу (1957 г.)

0	Изменения отсутствуют
1	Сомнительные рентгенологические признаки
2	Минимальные изменения (небольшое сужение суставной щели, единичные остеофиты)
3	Умеренные проявления (умеренное сужение суставной щели, множественные остеофиты)
4	Выраженные изменения (суставная щель почти не прослеживается, грубые остеофиты)

Анкета № 7

Индекс тяжести остеоартрита (Лекен)

Параметры	Результаты	Баллы
1.Боль или дискомфорт		
Боль или дискомфорт в ночное время	нет	0
	Только при движении или в определенных позах	1
	даже в неподвижном состоянии	2
Длительность утренней скованности или болей после подъема с кровати	≤1 мин	0
	≤15 мин	1
	>15 мин	2
Усиление болей после стояния >30 мин	нет	0
	да	1
Боли во время ходьбы	нет	0
	начинаются после прохождения определенной дистанции	1
	начинаются сразу при начале ходьбы	2
Боль или дискомфорт при вставании из положения сидя	нет	1
1.Максимально пройденное расстояние		
Максимально пройденное расстояние	без ограничений	0
	>1 км с ограничениями	1
	около 1 км	2
	от 500–900 м	3

Максимально пройденное расстояние	300–500 м	4
	100–200 м	5
	менее 100 м	6
Средства помощи при ходьбе	1 трость или костыль	1
	2 трости или 2 костыля	2
2.Уровень повседневной активности		
Можете ли Вы пройти вверх 1 пролет лестницы?		0–2
Можете ли Вы пройти вниз 1 пролет лестницы?		0–2
Возможность присесть на корточки или согнуть колени		0–2
Возможность ходить по неровной местности		0–2