

На правах рукописи

Зубарева Елена Викторовна

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

Специальность 3.1.27 — Ревматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Лесняк Ольга Михайловна**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Цурко Владимир Викторович**
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, профессор кафедры

доктор медицинских наук, профессор **Заводовский Борис Валерьевич,**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «22» ноября 2022 года в 12 часов на заседании диссертационного совета 24.1.182.01, созданного на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, дом 34А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» и на сайте www.rheumatolog.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Дыдыкина И.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Остеоартрит является самым распространенным заболеванием суставов и встречается примерно у 11–13% населения земного шара, чаще у женщин [Алексеева, 2012]. Эпидемиологическое исследование, проведенное в нескольких регионах Российской Федерации, выявило, что остеоартрит был наиболее частой причиной суставных жалоб (49%) [Галушко и соавт., 2009]. На 2015–2016 гг. распространенность остеоартрита в России составляла 3646,3 на 100 тыс. взрослого населения [Балабанова и соавт., 2018]. Основным клиническим проявлением заболевания является боль. У четверти 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 [Kluzek et al., 2015]. Отмечено существенное ухудшение качества жизни пациентов с остеоартритом как в отношении повседневной физической активности, так и в эмоциональном и социальном аспектах [Данчинова и соавт., 2011]. У четверти пациентов отмечается депрессия, степень которой коррелирует с количеством пораженных суставов. При этом депрессия, в свою очередь, также ухудшает качество жизни [Филимонова и соавт., 2017]. В связи с этим Российское научное медицинское общество терапевтов констатирует, что «остеоартрит является главной и самой частой причиной низкого качества жизни в пожилом и старческом возрасте» [Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике, 2017]. Немаловажно, что остеоартрит является одной из ведущих причин инвалидности населения [Vaughn et al., 2018]. Несмотря на высокую распространенность заболевания, механизмы развития остеоартрита остаются плохо изученными, следствием чего является отсутствие высокоэффективных способов его лечения и профилактики [Лиля и соавт., 2016].

Степень разработанности темы исследования. Предполагаемое участие патологии сосудов в развитии остеоартрита обсуждается с конца 1970-х годов.

Эпидемиологические исследования подтвердили, что остеоартрит коленных суставов [Галушко и соавт., 2009] и варикозная болезнь нижних конечностей [Савельев и соавт., 2010] широко распространены в популяции и часто встречаются одновременно у одного пациента, особенно у женщин [Насонова, 2009; Щеглов, 2013]. Оба заболевания сопровождаются болью в нижних конечностях и приводят к функциональным нарушениям [De Rooij et al., 2015; Pannier et al., 2015], поэтому логично предположить, что их сочетание может сопровождаться более тяжелой клинической картиной. Ряд экспериментальных исследований, проведенных С. Arnoldi et al. в 70-х годах прошлого столетия, позволил D. M. Findlay (2007) предположить, что нарушения венозного оттока от нижних конечностей могут играть роль в патогенезе остеоартрита коленных суставов. Ранее в немногочисленных работах отечественных ученых уже высказывалось мнение о возможном влиянии патологии вен на течение и тяжесть остеоартрита коленных суставов. Кроме того, в свете внимания, которое в последние годы уделяется концепции гетерогенности остеоартрита [Mobasheri et al., 2019], представляет интерес изучение его сочетания с варикозной болезнью нижних конечностей как возможного отдельного фенотипа заболевания.

Однако по ряду причин результаты предыдущих исследований не дали убедительных ответов на вопрос о возможном влиянии патологии вен нижних конечностей на клинические проявления и тяжесть остеоартрита коленных суставов. Исследования проводились на небольших выборках пациентов, включались лица обоих полов и различных возрастных диапазонов [Салихов и соавт., 2010; Щеглов и соавт., 2012]. Анализировались разные хронические заболевания вен нижних конечностей (варикозная болезнь нижних конечностей, посттромбофлебитический синдром) и остеоартрит разной локализации (коленных суставов, олиго- или полиостеоартрит) [Салихов и соавт., 2010]. И, наконец, в работах с включением инструментальных методов исследования вен

использовались устаревшие — реовазография [Долганова и соавт., 2008], или нестандартизованные методы [Козлова, 2011; Нагибин, 2011] при том, что «золотым» стандартом диагностики хронических заболеваний вен нижних конечностей является ультразвуковое ангиосканирование. Оценку результатов опубликованных исследований затрудняет отсутствие в некоторых из них контрольной группы или ее нечеткое описание. Кроме того, существенным упущением всех исследований являлось то, что не учитывалась роль ожирения, которое является доказанным фактором риска как остеоартрита [Colbert et al., 2013], так и варикозной болезни нижних конечностей [Van Rij et al., 2008] и может повлиять не только на частоту выявления варикозной болезни нижних конечностей у пациентов с остеоартрита, но и на клинические проявления и тяжесть остеоартрита [Cimmino et al., 2013].

Таким образом, вопрос о возможной ассоциации остеоартрита и варикозной болезни нижних конечностей остается до сих пор открытым.

Цель исследования. Оценить значимость сочетания варикозной болезни вен нижних конечностей и остеоартрита коленных суставов.

Задачи исследования

1. В одномоментном исследовании «случай-контроль» сравнить частоту выявления варикозной болезни вен нижних конечностей у пациенток с остеоартритом коленных суставов и женщин контрольной группы, а также оценить влияние массы тела как вмешивающегося фактора.

2. Определить факторы риска сочетания варикозной болезни нижних конечностей с остеоартритом 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 остеоартрите 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 остеоартрита 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 остеоартритом коленных суставов и варикозной болезнью нижних конечностей. Факторами риска сочетания патологии суставов и вен нижних конечностей были признаки дисплазии соединительной ткани: 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 остеоартрита коленных суставов и функциональными нарушениями может свидетельствовать о существовании отдельного фенотипа остеоартрита, характеризующегося сочетанием с варикозной болезнью нижних конечностей. Таким образом, исследование обосновывает целесообразность проведения дальнейших проспективных исследований в данной области, направленных на подтверждение и уточнение выявленных ассоциаций.

Практическая значимость работы основывается на доказанной ассоциации остеоартрита коленных суставов и варикозной болезни нижних конечностей. Это указывает на необходимость активного выявления признаков поражения вен нижних конечностей у женщин с остеоартритом 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 варикозной болезнью нижних конечностей необходимо как можно раньше обсуждать меры профилактики остеоартрита. Особое внимание следует уделять отягощенной по варикозной болезни наследственности и таким проявлениям дисплазии соединительной ткани, как опущение органов, вывихи или подвывихи суставов.

Методология и методы исследования. Дизайн исследования — одномоментное исследование «случай-контроль». В основную группу было включено 85 женщин с остеоартритом коленных суставов согласно критериям

ACR (1986) возрастного диапазона 40–60 лет включительно. В контрольную группу набрано 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 остеоартритом 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 индекса массы тела. При сборе анамнеза также выявлялись факторы риска остеоартрита коленных суставов и варикозной болезни нижних конечностей. Тяжесть остеоартрита коленных суставов оценивалась по альгофункциональному индексу Лекена. Кроме того, объективное обследование также было направлено на выявление признаков поражения вен нижних конечностей согласно классификации CEAP (1993, модификация 2020). Все участницы были обследованы для выявления признаков дисплазии соединительной ткани в соответствии с критериями Т. Ю. Смольновой (2003), из которых мы ограничились анализом следующих проявлений: вентральные грыжи в анамнезе, неоднократные вывихи одного или вывихи 2 и более разных суставов в анамнезе, висцероптоз (опущение почек, органов малого таза [матка или влагалище], органов желудочно-кишечного тракта [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.

Инструментальные методы исследования включали рентгенографию коленных суставов в переднезадней и боковой проекциях в положении стоя с оценкой по Келлгрону и Лоуренсу (1957 г.) 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. Остеоартрит коленных суставов независимо от индекса массы тела ассоциируется с наличием варикозной болезни и несостоятельностью клапанов четырех и более вен нижних конечностей, выявленных при ангиосканировании.
2. Факторы риска варикозной болезни нижних конечностей у пациентов с остеоартритом коленных суставов включают семейный анамнез варикозной болезни и признаки дисплазии соединительной ткани: висцероптоз и повторные вывихи суставов.

3. Распространенная несостоятельность и выраженные степени рефлюксов вен нижних конечностей ассоциируются с более ранним дебютом остеоартрита и функциональными нарушениями.

Степень достоверности результатов работы. Достоверность результатов основана на современном дизайне исследования, достаточной по объему выборке, использовании современных критериев диагностики остеоартрита и варикозной болезни нижних конечностей, четких критериях включения и невключения, использовании ультразвукового ангиосканирования на аппарате Philips iU 22, современных адекватных методов статистического анализа.

Апробация работы. Результаты исследования представлены в виде устных докладов, обсуждены 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 2020 г., Екатеринбург). Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни и ревматология» ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России 10.06.2022.

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 первом этапе работы диссертантом был организован и самостоятельно проведен последовательный набор пациенток с остеоартритом 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. 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, доложены и 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 г. Екатеринбурга – ГАУЗ СО «Областная клиническая больница № 1», ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница № 6».

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-демографическая характеристика участников исследования

В исследование было включено 135 женщин: в основную группу — 85 пациенток с остеоартритом коленных суставов, в контрольную — 50 женщин аналогичного возраста без признаков поражения коленных суставов. Клинико-демографическая характеристика субъектов, включенных в исследование, приведена в табл. 1

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп

Признак	Основная группа (остеоартрит коленных суставов), $n=85$	Контрольная группа (без остеоартрита коленных суставов), $n=50$	p
Средний возраст, лет	53,6±5,3	52,1±5,4	0,83
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	32,5±6,8	25,8±3,9	<0,00001
Доля пациенток с ожирением (ИМТ ≥30кг/м ²)	51 (60%)	8 (16%)	<0,0001
Доля женщин в постменопаузе	70 (82%)	37 (74%)	0,28
Средняя продолжительность постменопаузы (Ме, интерквартильный интервал), лет	7 (3;11)	6 (2;8)	0,56

Группы различались лишь по массе тела: у пациенток с остеоартритом она была статистически значимо выше, а доля женщин с ожирением практически в 4 раза больше, чем в группе контроля. Не получено различий между группами и по анализируемым проявлениям дисплазии соединительной ткани (висцероптоз, операции по поводу вентральных грыж, повторные вывихи одного или вывихи 2 и более суставов) и гипермобильности суставов на момент исследования с оценкой по индексу Бейтона (≥ 4 из 9 баллов). Средний возраст появления первых симптомов остеоартрита в основной группе составил $52,2 \pm 5,4$ года, средняя медиана продолжительности заболевания — 4 года, частота обострений — $6 \pm 4,9$ раза в год, общий индекс Лекена — 8 баллов, что соответствовало выраженной степени тяжести остеоартрита.

Данные клинического обследования вен нижних конечностей

Анализ жалоб, характерных для хронических заболеваний вен (боли и тяжесть в икроножных мышцах, ощущение отечности голеней и лодыжек, судороги ног по ночам, зуд кожи голеней, уменьшение жалоб после ночного отдыха) выявил различия только по ощущению отечности голеней и лодыжек (85% в основной против 50% в контрольной группе $p < 0,00001$), при этом объективными признаками отека эти жалобы не сопровождалась. Данные объективного осмотра вен нижних конечностей представлены в табл. 2.

Таблица 2. Сравнение объективных признаков поражения вен нижних конечностей в основной и контрольной группах

Признак, стадия по CEAP	Основная группа, <i>n</i> =85	Контрольная группа, <i>n</i> =50	<i>p</i>
C0 — нет видимых или пальпируемых признаков хронического заболевания вен	16 (19%)	11 (22%)	0,7
C1 — телеангиоэктазии или ретикулярные вены	32 (38%)	28 (56%)	0,05

C2 — варикозно-измененные вены (варикозная болезнь нижних конечностей)	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

В целом варикозное расширение вен нижних конечностей (C2), трофические изменения кожи и подкожных тканей (C4), признаки хронической венозной недостаточности (C3–C6) статистически значимо чаще выявлялись у пациенток с остеоартритом по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем корреляции объективных признаков патологии вен с венозными жалобами не было, что объясняется низкой специфичностью последних. Так, в Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению хронических заболеваний вен (2018) введен термин «жалобы, относительно специфические для хронических заболеваний вен нижних конечностей».

Многофакторная логистическая регрессия показала, что у женщин с варикозной болезнью нижних конечностей вероятность иметь остеоартрит

коленных суставов была в 2,7 раза выше, чем у женщин без варикозной болезни: ОШ=2,7, (95% ДИ [1,92–3,48]), $p=0,02$. С учетом дисбаланса основной и контрольной групп по индексу массы тела, а также в связи с тем, что ожирение является установленным фактором риска обоих заболеваний [Visser et al., 2014, Богачев и соавт., 2008], мы скорректировали различия между группами по индексу массы тела, после чего разница в частоте варикозной болезни нижних конечностей между группами оставалась клинически и статистически значимой: ОШ=2,7, 95% ДИ [1,1–6,7], $p=0,036$. Таким образом, у пациенток с остеоартритом коленных суставов независимо от ожирения вероятность иметь варикозную болезнь нижних конечностей была в 2,7 раза больше, чем у их сверстниц без поражения коленных суставов.

По нашим данным, первые симптомы варикозной болезни вен нижних конечностей (обнаружение варикозно-расширенных вен самой пациенткой или врачом) в группе остеоартрита определялись на несколько лет раньше, чем в группе контроля, 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 остеоартрита коленных суставов ($52,2 \pm 5,4$ года) в среднем за 15 лет. В литературе имеются похожие данные о появлении жалоб на боли или дискомфорт в коленных суставах через 3–5 лет после возникновения признаков варикозного расширения вен [Щеглов, 2013].

Результаты ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей

Ангиосканирование было проведено 62 женщинам основной и 49 — контрольной группы. Группы были репрезентативны по клинико-демографическим признакам. Данные ультразвукового ангиосканирования представлены в табл. 3.

Таблица 3. Результаты ультразвукового ангиосканирования вен нижних конечностей в основной и контрольной группах

Признак	Основная группа, n=62	Контрольная группа, n=49	p
Патология вен нижних конечностей не выявлена	8 (13%)	11 (23%)	0,2
Несостоятельность клапанов большой подкожной вены хотя бы на одной ноге	50 (81%)	35 (71%)	0,27
Несостоятельность клапанов большой подкожной вены сразу на обеих ногах	45 (73%)	23 (47%)	0,01
Несостоятельность клапанов малой подкожной вены хотя бы на одной ноге	38 (61%)	23 (47%)	0,18
Несостоятельностью клапанов малой подкожной вены 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 большой подкожной вене	13 (21%)	1 (2%)	0,003
Рефлюксы 3-й степени на малой подкожной вене	19 (30%)	6 (12%)	0,02

Несостоятельность клапанов большой подкожной вены и малой подкожной вены были частой находкой в обеих группах, но поражение клапанов большой,

малой подкожных вен, перфорантных вен сразу на обеих ногах статистически значимо чаще имели женщины с остеоартритом. Генерализованный процесс, который мы обозначили как наличие несостоятельности клапанов четырех из шести обследованных вен, выявлен нами у 33 (53%) пациентов основной против 10 (20%) контрольной группы ($p=0,0004$). В группе остеоартрита достоверно чаще встречались рефлюксы максимальной степени выраженности (на всем протяжении вены) как большой, так и на малой подкожных венах. С учетом дисбаланса групп по индексу массы тела и возможной связи рефлюксов с ожирением [Гришин и соавт., 2005] был проведен многофакторный регрессионный анализ, который показал положительную независимую от индекса массы тела ассоциацию остеоартрита коленных суставов с количеством вен, имеющих несостоятельность клапанов: ОШ=2,83; 95% ДИ [1,49–5,37], $p=0,0014$. Мы не проводили обследование в динамике, но выявленная нами 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. Полученные данные представляются нам полезными, так как сегодня проводится активный поиск ассоциации ультразвуковых изменений как с клиническими признаками патологии вен [Бурлева и соавт., 2013], так и с возможными «несосудистыми» причинами [Цуканов и соавт., 2002].

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

С целью проведения данного анализа пациентки с остеоартритом коленных суставов были разделены на две группы: с сочетанием остеоартрита и варикозной болезни нижних конечностей (37 человек) и без поражения вен (48 человек). Группы не различались по возрасту, индексу массы тела, количеству женщин с ожирением и в постменопаузе, продолжительности менопаузы.

Несмотря на выявленную на предыдущем этапе четкую ассоциацию остеоартрита с варикозной болезнью нижних конечностей, нам не удалось выявить различия по субъективным проявлениям остеоартрита коленных суставов (скованность, хруст и крепитация при активных движениях, нестабильность или ощущение потери опоры) и объективным признакам (пролиферативные изменения, крепитация при пассивных движениях, болезненность в проекции суставной щели, синовит, бурситы коленных суставов, киста Бейкера, угол сгибания). Также не получено различий по рентгенологическим проявлениям, возрасту начала и частоте обострений остеоартрита в год. Индекс Лекена был выше в группе остеоартрита коленных суставов в сочетании с варикозной болезнью нижних конечностей: 10 баллов (7,5; 15,5), чем в группе изолированного остеоартрита: 7 баллов (3; 12), но разница не достигла статистической значимости ($p=0,4$).

Предположение, что сопутствующее заболевание вен нижних конечностей может усугублять проявления остеоартрита коленных суставов, представляется логичным. Так, было показано, что сочетание остеоартрита с варикозной болезнью нижних конечностей 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 [Салихов и соавт., 2010], а у пациентов с сочетанием остеоартрита и венозной гипертензией в нижних конечностях отмечается более высокая интенсивность ночных болей и функциональная недостаточность по WOMAC [Нагибин, 2011]. Однако в другой работе хроническая венозная недостаточность у пациентов с остеоартритом по сравнению с группой без патологии вен сопровождалась более выраженным болевым синдромом в суставах только в вечерние часы, а различий по тяжести остеоартрита с оценкой по индексу Лекена и WOMAC не выявлено [Щеглов и соавт., 2012]. Очевидно, что различия результатов могут быть связаны с возрастно- половым составом участников, с тем, были ли пациенты в периоде обострения клинических

проявлений остеоартрита, а также с использованием разных методов инструментальной диагностики состояния вен. Кроме того, одни исследователи оценивали влияние на течение остеоартрита коленных суставов варикозной болезни или проявлений хронической венозной недостаточности, другие — любых хронических заболеваний вен нижних конечностей [Салихов и соавт., 2010; Щеглов и соавт., 2012, 2013]. Не всегда понятна тяжесть проявлений хронической венозной недостаточности у анализируемых пациентов: только отечность голеней и лодыжек или открытые венозные язвы. В нашей работе отсутствие убедительных различий между группами по клиническим проявлениям и тяжести остеоартрита возможно связано с тем, что пациентки не имели тяжелых проявлений хронической венозной недостаточности: трофические изменения кожи и подкожной клетчатки (класс С4) имели только 7 из 37 женщин (19%), открытых или заживших венозных язв в группах не было.

Мы также проанализировали, какие факторы риска могли повлиять на развитие варикозной болезни нижних конечностей у пациенток с остеоартрита коленных суставов. В качестве возможных факторов риска рассматривались 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 [Золотухин, 2008]. Отягощенная по варикозной болезни наследственность у женщин основной группы регистрировалась почти в 2 раза чаще, чем в контрольной группе (ОШ=1,9, 95% ДИ 1,2–3,1), различий по другим возможным факторам риска не получено. Сравнение групп по признакам дисплазии соединительной ткани: вентральные грыжи в анамнезе, висцероптоз (опущение почек, матки или влагалища, желудка, прямой кишки), неоднократные вывихи одного или вывихи двух или более суставов, показало, что у пациенток с остеоартритом и патологией вен значительно чаще отмечалось

опущение одного и более органов по сравнению с женщинами с остеоартритом без патологии вен (ОШ=1,65, 95% ДИ 1,0–2,7). У них также чаще по данным анамнеза выявлялись неоднократные вывихи одного или вывихи 2 и более суставов нижних конечностей в анамнезе (ОШ=1,8, 95% ДИ 1,2–2,9). Гипермобильность суставов с оценкой по тесту Бейтона на момент проведения исследования не различалась.

Клинические проявления и тяжесть остеоартрита коленных суставов, признаки дисплазии соединительной ткани в зависимости от наличия патологии вен, выявленной при ультразвуковом ангиосканировании

Анализ показал, что пациентки с остеоартритом коленных суставов и ультразвуковыми признаками поражения вен нижних конечностей не отличались от пациенток с остеоартритом без поражения вен по возрасту, ИМТ, возрасту начала, количеству обострений, клиническим проявлениям, тяжести течения остеоартрита с оценкой по общему индексу Лекена, по количеству женщин, которые набрали ≥ 5 баллов по составляющим индекса Лекена. Также не было различий по признакам дисплазии соединительной ткани и тесту Бейтона.

Однако у пациенток с остеоартритом и тяжелыми ультразвуковыми признаками поражений вен (несостоятельность клапанов 4 и более из 6 обследованных вен в сочетании с выраженными степенями рефлюксов на большой и/или малой подкожных венах) по сравнению с женщинами с остеоартритом и минимальными признаками поражения вен отмечались функциональные нарушения (показатель «максимально пройденное расстояние» по шкале Лекена ≥ 5 из максимально возможных 8 баллов набрали 42,9% против 17,1% соответственно, $p=0,04$), а дебют остеоартрита был почти на 3 года раньше, $p=0,033$. То есть, тяжелые ультразвуковые проявления патологии вен нижних конечностей ассоциировалось с более ранним началом остеоартрита и ограничениями в ходьбе на дальние расстояния.

Таким образом, на основании проведенного исследования нам удалось выявить ассоциацию остеоартрита коленных суставов и варикозной болезни нижних конечностей и доказать независимость этой ассоциации от ожирения. Предположение о том, что сочетание варикозной болезни нижних конечностей и остеоартрита обязательно приводит к утяжелению течения последнего, не нашло подтверждения. Показано, что несостоятельность клапанов сразу нескольких поверхностных и перфорантных вен нижних конечностей может быть связана с остеоартритом коленных суставов, при этом влияние ожирения исключено. Влияние распространенного поражения и выраженных степеней клапанной недостаточности вен нижних конечностей на возраст дебюта остеоартрита и функциональные ограничения требуют дальнейшего изучения. Показано, что варикозная болезнь нижних конечностей дебютирует в среднем на 15 лет раньше остеоартрита коленных суставов. Кроме того, еще раз подтверждено возможное влияние отдельных проявлений дисплазии соединительной ткани на одновременное развитие остеоартрита и варикозной болезни нижних конечностей. Полученные нами сведения дополнили имеющиеся представления о возможной взаимосвязи остеоартрита и патологии вен нижних конечностей.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с остеоартритом 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 остеоартрита ($p=0,046$). После коррекции по ИМТ ассоциация остеоартрита 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 остеоартрита 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 варикозной болезни нижних конечностей не ассоциировалось с определенными клиническими проявлениями или более тяжелым течением остеоартрита.

3. При остеоартрите 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 остеоартрита 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 остеоартрита ($p=0,033$) и снижение дальности ходьбы при оценке по индексу Лекена ($p=0,04$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Поскольку в данном исследовании продемонстрировано, что варикозная болезнь вен нижних конечностей является фактором риска развития остеоартрита коленных суставов, всем женщинам с этой сосудистой патологией

рекомендуется проводить профилактику остеоартрита (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 клинико-инструментальное обследование всех женщин с остеоартритом коленных суставов для диагностики варикозной болезни вен нижних конечностей и ее своевременного лечения. Особенное внимание необходимо уделять пациенткам с такими признаками дисплазии соединительной ткани, как опущение внутренних органов, повторные вывихи суставов и отягощенная по варикозной болезни наследственность.

По теме диссертации автором опубликованы следующие работы: статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России

1. Влияет ли варикозная болезнь нижних конечностей на проявления остеоартроза коленных суставов? / Е. В. Зубарева, О. М. Лесняк // Лечащий врач. — 2016. — № 12. — С. 64–67.

2. Патология вен нижних конечностей при первичном остеоартрозе коленных суставов / Е. В. Зубарева [и др.] // Терапевтический архив. — 2017. — Т. 89. — № 5. — С. 53–59.

3. Ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей при остеоартрозе коленных суставов / Е. В. Зубарева [и др.] // Доктор.Ру. — 2018. — Т.4 (148). — С. 32–37.

4. Клинико-инструментальные ассоциации остеоартрита коленных суставов и патологии вен нижних конечностей / Е. В. Зубарева,

М. Г. Гончарова, Д. М. Максимов, О. М. Лесняк // Научно- практическая ревматология. — 2021. — Т. 59 (2). — С. 184-91.

Другие публикации

5. Патология вен нижних конечностей у женщин с остеоартрозом коленных суставов / Е. В. Зубарева, М. Г. Гончарова, О. М. Лесняк // Тезисы VI съезда ревматологов России (14–17 мая 2013 г., г. Москва) // Науч.-практ. ревматология. — 2013. — Т. 51. — № 4. — С. 37.

6. Патология вен нижних конечностей при первичном остеоартрозе коленных суставов / Е. В. Зубарева [и др.] // Тезисы Российского конгресса по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета (РКОО2016) (8–10 сентября 2016 г., г. Казань) // Остеопороз и остеопатии. — 2016. — 19 (2). — С. 101.

7. Факторы риска и влияние варикозной болезни нижних конечностей на течение остеоартроза коленных суставов у женщин старшего возраста / О. М. Лесняк, Е. В. Зубарева // Вестник Челябинской областной клинической больницы. — 2016. — № 3 (33). — С. 78–79.