

Обзорная статья / Review article

Остеоартроз коленных суставов или варикозная болезнь нижних конечностей: что первично?

Г.В. Яровенко, <https://orcid.org/0000-0002-5043-7193>, yarovenko_galina@mail.ru

С.Е. Каторкин, <https://orcid.org/0000-0001-7473-6692>, katorkinse@mail.ru

Е.В. Смагин[✉], <https://orcid.org/0009-0004-7678-2878>, smaginegor@yandex.ru

А.Е. Кольцов, <https://orcid.org/0009-0008-2487-9239>, koltsovantoha@yandex.ru

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Остеоартроз коленных суставов и варикозная болезнь нижних конечностей – два распространенных заболевания, которые довольно часто встречаются у пациентов в сочетании. Какая же патология является первичной? Это важный вопрос для специалистов, так как профильное лечение проводится в разных хирургических подразделениях, и зачастую без коррекции венозного оттока отсутствует возможность оперативного лечения коленного сустава. На основе литературы и личного опыта нами установлена возможная связь между этими двумя заболеваниями с попыткой определить, какое из них будет первопричинным. Анализ литературы проводился с использованием баз данных Elsevier, PubMed, eLibrary, PLOS и Киберленинка. Были проанализированы статьи, содержащие ключевые слова: остеоартроз, гонартроз, варикозная болезнь, нижние конечности, коленный сустав, венозный застой. Изучены англоязычные и русскоязычные полнотекстовые статьи, обзоры литературы, системные обзоры, метаанализы, когортные исследования и традиционные обзоры с глубиной поиска не более 35 лет. Существует теория, что патогенез остеоартроза и варикозной болезни вен непосредственно связан с MMP-9 и -12. При развитии этих заболеваний происходят ферментные нарушения в результате ремоделирования тканей. Соответственно, можно предположить, что эти болезни имеют одинаковое патофизиологическое происхождение. Однако установлено, что наиболее распространенной является теория, определяющая варикозную болезнь нижних конечностей как первопричину остеоартроза коленного сустава. По нашему мнению, рассматривать оба заболевания как первопричину не следует. Наличие одной патологии может усугублять клиническую картину другой. Проведя одноцентровое рандомизированное проспективное исследование у 40 пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей, нами было выявлено, что у 24 из них с клиническими проявлениями остеоартроза коленного сустава диагностировались клинические классы варикозной болезни C3–C5 по CEAP.

Ключевые слова: остеоартроз, гонартроз, варикозная болезнь, нижние конечности, коленный сустав, венозный застой

Для цитирования: Яровенко ГВ, Каторкин СЕ, Смагин ЕВ, Кольцов АЕ. Остеоартроз коленных суставов или варикозная болезнь нижних конечностей: что первично? *Амбулаторная хирургия*. 2024;21(2):178–189. <https://doi.org/10.21518/akh2024-038>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Osteoarthritis of the knee joints or varicose veins of the lower extremities: Which comes first?

Galina V. Yarovenko, <https://orcid.org/0000-0002-5043-7193>, yarovenko_galina@mail.ru

Sergei E. Katorkin, <https://orcid.org/0000-0001-7473-6692>, katorkinse@mail.ru

Egor V. Smagin[✉], <https://orcid.org/0009-0004-7678-2878>, smaginegor@yandex.ru

Anton E. Koltsov, <https://orcid.org/0009-0008-2487-9239>, koltsovantoha@yandex.ru

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443089, Russia

Abstract

Osteoarthritis of the knee joints and varicose veins of the lower extremities are two common diseases that quite often occur in combination in patients. What pathology is primary? This is an important issue for specialists, since specialized treatment is provided in different surgical departments and often without correction of the venous outflow there is no possibility of surgical treatment of the knee joint. Based on the literature and personal experience, we have established a possible connection between these two diseases with an attempt to determine which of them will be the root cause. The literature analysis was carried out using Elsevier, PubMed, eLibrary, PLOS and Cyberleninka databases. Articles containing the keywords: osteoarthritis, gonarthrosis, varicose veins, lower extremities, knee joint, venous congestion were analyzed. English and Russian full-text articles, literature reviews, systemic reviews, meta-analyses, cohort studies, and traditional reviews with a search depth of no more than 35 years were studied. It has been established that the most widespread theory is one that identifies varicose veins of the lower extremities as the root cause of osteoarthritis of the knee joint. In our opinion, both diseases should not be considered as the root cause. The presence of one pathology may aggravate the clinical picture of another. Having conducted a single-center randomized prospective study in 40 patients with varicose veins of the lower extremities, we found that 24 of them, with clinical manifestations of osteoarthritis of the knee joint, were diagnosed with clinical classes of varicose veins C3–C5 according to CEAP.

Keywords: osteoarthritis, gonarthrosis, varicose veins, lower extremities, knee joint, venous congestion

For citation: Yarovenko GV, Katorkin SE, Smagin EV, Koltsov AE. Osteoarthritis of the knee joints or varicose veins of the lower extremities: Which comes first? *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2024;21(2):178–189. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2024-038>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартроз коленных суставов (ОА) и варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) – два распространенных заболевания, которые в сочетании часто встречаются у пациентов. Что же появляется изначально, какое из этих заболеваний является первичным? Проанализировав доступные как русскоязычные, так и англоязычные источники (за 35 лет обнаружено около 80 информативных сведений), можно выделить 3 направления в изучении данного вопроса: первопричиной является ВБНК, первичным является ОА и, что нельзя точно установить, какое заболевание возникает первым. В данном материале нами рассмотрена существующая информация по этому вопросу.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Высокая частота выявления хронических заболеваний вен (ХЗВ) свидетельствует о существенной роли наследственности в развитии данного заболевания. Точные представления о генетических основах развития ХЗВ отсутствуют, но в последние годы началось активное изучение этого аспекта проблемы, прежде всего у больных с ВБНК [1, 2].

Ген FOXC2 кодирует фактор транскрипции, необходимый для развития венозных и лимфатических сосудов в эмбриональном и постнатальном периодах. Играя важную роль в формировании венозных клапанов, ген FOXC2 при развитии в нем мутаций может становиться причиной клапанной недостаточности поверхностных и глубоких вен [3]. Усиление экспрессии фактора FOXC2 наблюдают при развитии венозной гипертензии. Это влечет за собой повышение синтеза мРНК эндотелиального маркера Dll4 (дельта-подобного лиганда-4), ассоциированного с секрецией протеина Hey2. Индукция пути FOXC2-Dll4-Hey2 активирует пролиферацию гладкомышечных клеток и ремоделирование венозной стенки у пациентов с ВБНК [4]. При исследовании, проведенном на материале, полученном от жителей нашей страны, представлены данные, свидетельствующие о возможной значимости отдельных гаплотипов (совокупность аллелей на локусах одной хромосомы, наследуемых вместе от одного родителя, rs7189489 C-rs4633732 T-rs34221221 C-rs1035550 C-rs34152738 T-rs12711457 G) в развитии ВБНК [5].

Ген MCP-1 кодирует синтез белка-хемоаттрактанта моноцитов. Основная функция MCP-1 заключается в привлечении к зоне воспаления моноцитов, базофилов, Т-лимфоцитов. Белок MCP-1 способен стимулировать пролиферацию гладкомышечных клеток в стенке вены. Установлено, что гомозиготный генотип G/G ассоциирован с клиническим классом C2, с ранней манифестацией (до 30 лет) ВБНК и обнаруживается у больных без очевидной семейной истории заболевания. Нельзя исключить, что данный ген в большей степени играет роль в инициации заболевания, нежели в его прогрессировании [6].

У представителей европейских стран была выявлена более высокая частота развития венозных трофических язв у носителей аллеля rs1800562A гена гемохроматоза HFE p.C282Y [7]. В отечественном исследовании не было представлено достоверной связи между наличием этого аллеля HFE p.C282Y и частотой развития трофических язв, хотя его чаще обнаруживали у пациентов с ВБНК. Напротив, эта связь прослеживалась с другим аллелем HFE p.63D (rs1799945), которого нет у европейцев [8].

Патогенез ХЗВ является комплексным и мультифакторным процессом. К настоящему времени сложились следующие представления о механизмах повреждения венозной стенки и клапанов при ВБНК. Развивающиеся в венах нижних конечностей нарушения характера кровотока приводят к изменению так называемой силы сдвига, тангенциального напряжения венозной стенки. Вследствие венозного стаза на поверхности эндотелия формируются зоны с низкой или нулевой силой сдвига [9]. Изменение силы сдвига не может не отразиться на эндотелиальных клетках, поэтому возникают разнообразные реакции со стороны эндотелия. В частности, ее снижение в результате ретроградного потока крови может спровоцировать появление воспалительных и тромбогенных фенотипов эндотелиоцитов, которые приобретают способность фиксировать на своей поверхности форменные элементы крови (лейкоциты, тромбоциты) и белковые молекулы [10].

Именно активации лейкоцитов и их взаимодействию с эндотелиальными клетками отводится существенная роль в патогенезе варикозной трансформации вен. Накопленные в последние годы результаты свидетельствуют, что в основе перестройки стенки вен, а также

венозных клапанов лежит особый воспалительный процесс. Данное положение подтверждается тем, что при варикозном расширении была выявлена инфильтрация венозной стенки и створок клапанов моноцитами и макрофагами. Причем клеточные инфильтраты формируются на участках венозной стенки, эндотелиоциты которой продуцируют молекулы клеточной адгезии [11].

В патологический процесс при ВБНК вовлекаются все элементы венозной стенки. В первую очередь страдает эндотелий, непосредственно подвергающийся неблагоприятному воздействию патологических нарушений венозного оттока. При световой и электронной микроскопии выявляются изменения эндотелиоцитов и их структурного расположения, вплоть до полного повреждения эндотелиальной выстилки [12]. В целом на начальных стадиях заболевания в варикозно-расширенных венах определяется утолщение интимы. Это обусловлено изменениями в субэндотелиальном слое, в котором отмечается увеличение содержания эластических и коллагеновых волокон, миграция мышечных клеток в субэндотелий, на фоне дистрофических изменений типа мукоидного и фибриноидного воспаления. На более поздних стадиях развивается фиброз внутренней оболочки вен, эластичные волокна утолщаются, а внутренняя мембрана разрыхляется и разрушается. В средней оболочке на ранних стадиях заболевания наблюдается гипертрофия мышечных элементов, что приводит к ее выраженному утолщению [13].

По мере прогрессирования патологического процесса в средней оболочке развивается атрофия мышечных структур, поэтому она истончается. Нередко отмечается чередование участков стенки с гипертрофией и атрофией мышечных элементов. Кроме того, иммуногистохимические и электронно-микроскопические исследования обнаружили, что определяется не просто уменьшение мышечных структур в венозной стенке, но и смена сократительной роли мышечных клеток на синтетическую, пролиферативную и фагоцитарную, о чем свидетельствует выявление в них вакуолизации цитоплазмы и умеренного количества митохондрий. Выявленные изменения подтверждают, что в венозной стенке происходит не только структурная, но и функциональная перестройка гладкомышечных клеток. Такие функциональные изменения лежат в основе ее ремоделирования [14, 15].

Одновременно в средней оболочке появляются изменения содержания эластических и коллагеновых волокон. Их количество увеличивается. В более поздние стадии отмечается деструкция эластических волокон, эластолиз. Нередко определяются только фрагменты эластических волокон. Аналогичные изменения

эластических волокон наблюдаются и в адвентициальной оболочке. Уменьшение синтеза эластина и деструкция эластических волокон также вносят свой существенный вклад в ухудшение упругоэластических свойств венозной стенки [16].

Важным фактором патогенеза варикозной трансформации поверхностных вен при ВБНК является дисрегуляция синтеза коллагена. В многочисленных исследованиях установлены многогранные изменения содержания в венозной стенке коллагенов разных типов [10, 17, 18]. Наибольшее внимание исследователей привлекло изучение содержания интерстициальных коллагенов I и III типов, которые формируют крупные фибриллы в стенке вен. Выявленные нарушения можно охарактеризовать как дезорганизацию коллагеновых волокон. Их количество увеличивается, но при этом они теряют свою нормальную структуру, могут как утолщаться и становиться грубыми, так и утончаться, нередко приобретают «уродливые» формы [19].

Большинство авторов отмечают изменение соотношения содержания двух типов коллагена в сторону увеличения в стенке коллагена I типа и уменьшения коллагена III типа. Дисрегуляция синтеза коллагена ухудшает упругоэластические свойства стенки вены, что создает условия для ее варикозной трансформации [16, 19, 20].

В целом развивающиеся патологические нарушения в поверхностных венах при ВБНК можно охарактеризовать как прогрессивное нарастание атрофии мышечных элементов, уменьшение эластических волокон и увеличение содержания коллагеновых волокон, что является причиной изменения упругоэластических свойств венозной стенки и варикозной трансформации поверхностных вен. Несмотря на более сложную структурно-функциональную организацию, клапаны представлены видоизмененной частью венозной стенки, образованы одними и теми же волокнами и клетками, поэтому в них должны происходить аналогичные патоморфологические изменения. Наиболее вероятно, структурная перестройка в клапанах происходит синхронно с изменениями в стенке. Следует отметить, что не получено корреляции между характером развивающихся патоморфологических изменений в стенке вен и клинической тяжестью заболевания, а также степенью рефлюкса в проксимальном отделе большой подкожной вены [21].

Важное значение в развитии трофических нарушений при ХЗВ придается механизму «лейкоцитарной агрессии». Под воздействием венозной гипертензии и стаза происходит экстравазация макромокул фибриногена и эритроцитов в интерстициальные

ткани. Продукты их деградации обладают мощным хемотаксическим действием и служат сигналом для привлечения и активации лейкоцитов. На эндотелиальных клетках сосудов микроциркуляторного русла повышается при этом экспрессия молекул клеточной адгезии ICAM-1, которая используется макрофагами, лимфоцитами и тучными клетками для диапедеза через неповрежденный эндотелий капилляров и посткапиллярных венул в интерстиций [22, 23].

Активированные лейкоциты, попадая в окружающие ткани, стимулируют синтез фибробластами компонентов соединительной ткани посредством секреции трансформирующего фактора. У пациентов с ХЗВ выявляется их патологически высокий уровень, увеличивающийся пропорционально тяжести заболевания. Лейкоциты связываются с фибробластами дермы и белками внеклеточного матрикса, способствуя пролиферации фибробластов и провоцируя развитие фиброза [24].

Важным является факт снижения пролиферативного ответа фибробластов на стимуляцию по мере нарастания тяжести заболевания. У больных с венозной трофической язвой фибробласты приобретают морфологические характеристики, характерные для стареющих клеток. Ареактивность фибробластов венозной язвы связана с 4-кратным уменьшением количества рецепторов II типа. Это приводит к нарушению фосфорилирования белков SMAD 2 и 3 типов и p42/44 митоген-активируемых протеинкиназ и уменьшению синтеза коллагена и фибронектина фибробластами венозной язвы, в сравнении с клетками неповрежденной кожи. Скорость роста фибробластов венозной язвы значительно снижается, в том числе и при стимуляции фактором роста фибробластов (FGFb), эндотелиальным фактором роста (EGF) и ИЛ-1 [25, 26].

Пролиферирующие фибробласты активно синтезируют матриксные металлопротеиназы (MMP), которые начинают преобладать над тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP). Синтез MMP также провоцируется активацией протеаз в межклеточном матриксе, секрецией цитокинов и факторов роста, нарушением межклеточных контактов. Их роль в патологическом процессе до конца не ясна. Однако имеются данные о повышении содержания в коже MMP-1, MMP-2 и TIMP-1 при липодерматосклерозе [27]. Непосредственно вокруг трофической язвы в ряде исследований обнаруживалась MMP-9, а в самих незаживающих венозных трофических язвах – MMP-1 и MMP-8. При этом отмечено уменьшение количества ингибитора TIMP-1. Одна из функций MMP при ХЗВ заключается в разрушении внеклеточного матрикса, образовании венозных язв, а также в препятствии их заживлению [28, 29].

Хроническая венозная недостаточность протекает с каскадом воспалительных реакций в мягких тканях нижних конечностей. На первом этапе развивается липодерматосклероз, при котором на фоне сохраненной структуры мягких тканей происходит увеличение площади капиллярного русла не за счет возрастания их абсолютного числа, а в результате их удлинения и извитости. При микроскопическом исследовании наблюдается инфильтрация сосочкового слоя кожи моноцитами, макрофагами, соединительнотканскими протеинами и фибрином, который концентрируется вокруг капилляров в виде «манжетки». В небольших количествах обнаруживают Т-лимфоциты. На этой стадии начинает вырабатываться сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF-A. Он стимулирует экспрессию эндотелиоцитами адгезионных молекул ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина, которые опосредуют связывание лейкоцитов с эндотелием и способствуют их проникновению в ткань. Помимо индукции синтеза адгезионных молекул, VEGF-A является мощным митогеном для эндотелиальных клеток, увеличивает проницаемость сосудов и регулирует экспрессию MMP и TIMP. Средний уровень VEGF у пациентов с ХВН 3–4 классов достоверно выше, чем в контрольной группе у здоровых людей [30, 31].

Изменения на уровне макроциркуляции, характерные для ХЗВ, реализуются через венозную обструкцию, обусловленную нарушением венозного оттока, либо через несостоятельность венозных клапанов, являющихся причиной рефлюкса. Проявлением становится динамическая венозная «гипертензия», которая, по сути, представляет собой невозможность полноценного снижения венозного давления в результате активизации мышечно-венозной помпы. Прямые измерения давления в дорзальной вене стопы, а также результаты плетизмографии демонстрируют, что после активных сокращений мышц голени в момент их расслабления венозное давление оказывается более высоким, чем у здоровых индивидуумов, а время, за которое венозное давление возвращается к исходным значениям, значительно сокращается [32, 33].

● ВАРИКОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ – ПЕРВИЧНАЯ ПРИЧИНА ОСТЕОАРТРОЗА?

В процессе своего развития ВБНК запускает множество механизмов, которые впоследствии могут сказываться на других органах и системах, в том числе на опорно-двигательной. Исследование 60 пациентов провел R.S. Wameedh. 30 из них имели ОА, а 30 составляли контрольную группу без ОА. По полученным результатам автор установил, что ХВН может способствовать

патогенетическим механизмам ОА коленного сустава. Связь между ОА коленного сустава и ХВН может быть обусловлена местным предвоспалительным действием [34]. При ХВН наблюдаются аспекты воспаления, которые могут провоцировать ОА. У пациентов с ВБНК автором отмечено повышенное производство супероксида, увеличение уровня CD35-рецептора компонента, задержка активированных лейкоцитов в сосудах нижних конечностей, что может приводить к местному высвобождению воспалительных веществ, которые, в свою очередь, опосредованно повреждают ткани, в том числе коленного сустава [34]. В аналогичном исследовании D.M. Findlay было установлено, что наличие ХВН может способствовать тяжести ОА [35].

В работе T.N. Cao et al. подчеркивается, что именно ВБНК является причиной ОА. Авторами проведен проспективный перекрестный анализ, в котором участвовало 167 пациентов с ОА коленного сустава, а контрольную группу составили 55 пациентов без поражения сустава. Было обнаружено, что у 123 пациентов (73,7%) с ОА наблюдались явления ХВН и только у 44 (26,3%) их не было. В контрольной группе у 32 (58,2%) были проявления ХВН, а у 23 (41,8%) нет. По мнению исследователей, венозный застой в нижних конечностях замедляет общий ток крови, что ведет к субхондральной ишемии. Следовательно, нарушается питание и оксигенация тканей сустава, что, в свою очередь, ведет к ОА. Авторами установлено, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями увеличивается выработка супероксида и цитокинов (в частности, ИЛ-8), а из-за венозного застоя в нижних конечностях задерживаются активированные лейкоциты. Все это в совокупности индуцирует воспалительную реакцию и повреждение суставного хряща [36].

В исследовании M.L. Brandi и P. Collin-Osdoby было установлено, что ХВН влияет на тяжесть течения ОА [37]. Весьма перспективной, но малоизученной является теория, по которой из варикозно-расширенных вен выделяется IRS (субстрат инсулинового рецептора), который может оказывать влияние на развитие ОА [38, 39]. Э.А. Щегловым и Н.Н. Везиковой после исследования 40 больных, страдающих ВБНК в сочетании с ОА, было установлено, что у основной группы отмечалось преобладание реактивного синовита и усиление суставных болей в вечернее время, что предполагает связь ХВН и ОА [40]. Помимо Э.А. Щеглова, к подобному выводу пришли I.G. Salikhov et al. [41]. В исследовании Г.М. Дубровина и П.В. Ковалева было подтверждено, что реваскуляризация и декомпрессия субхондральной зоны благоприятно сказывались на лечении ОА, что позволяет предположить первопричину в венозной

патологии [42]. Некоторыми авторами выделена отдельная теория, связанная с оттоком лимфы в венозное русло. Соответственно, из-за варикозного расширения вен нижних конечностей формируется застой в так называемой синовиальной лимфатической системе, что может приводить к ОА [43–45].

В исследовании L. Wang et al. было обнаружено, что среднее давление интерстициальной жидкости увеличивается при венозном застое, который может оказывать давление на надкостницу и, таким образом, играть роль в ее формировании. Поэтому наличие ВБНК может влиять на развитие ОА [46].

Существует теория, касающаяся нарушения венозного оттока, который приводит к «венозной ишемии», играющей важную роль в структурных изменениях костной ткани при ОА. Также повышенная экстравазкулярная перфузия может быть фактором увеличения периостального костеобразования [47]. Костная ткань утолщается и разрастается в стороны от хряща, что ограничивает движение в суставе и является причиной его деформации [48].

В исследовании Y. Oga et al. установлено, что после оперативного лечения по поводу ВБНК у пациентов с ОА отмечалось улучшение в течении заболевания суставов. Авторы определили с помощью МРТ-визуализации, что основной причиной ОА является отек костного мозга, вызванный усиленной капиллярной проницаемостью. Основная причина отека – это васкуляризация в результате травмы, опухоли или венозного застоя [49]. Однако считается, что капиллярная проницаемость не единственный фактор отека костного мозга [50].

Проведя исследование зависимости ОА и ВБНК, Г.П. Котельниковым и соавт. установлено, что у пациентов с ХВН вследствие замедления венозного оттока из мышц голени развиваются статодинамические нарушения и патологическая кинематика ходьбы, наиболее выраженная при C5–C6 классах ВБНК: пролонгирование переката через голеностопный сустав до $35,2 \pm 1,9\%$, пролонгирование переката через пятку до $11,3 \pm 3,62\%$, ослабление силы «заднего толчка», комбинированное плоскостопие у $94,8–95,1\%$, нарушение осанки у $65,5–91,2\%$, снижение биоэлектрической активности икроножной мышцы с 0,4 до 0,09 мВ и большеберцовой мышцы с 0,5 до 0,18 мВ [51].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА

Проведенные в последние десятилетия исследования позволили установить факторы, ассоциированные с развитием и прогрессированием гонартроза, среди которых выделяют следующие [52]:

- возраст;
- ожирение (при ИМТ > 30 риск раннего ОА увеличивается втрое);
- изменение оси нижней конечности (в любой из трех плоскостей) или дисплазия бедренно-надколенного сочленения;
- уменьшение объема и силы мышц нижней конечности;
- любое нарушение нормальной биомеханики сустава;
- травматическое повреждение хряща, связок и менисков, внутрисуставные переломы мыщелков бедренной и большеберцовой костей, а также надколенника;
- воспаление в синовиальной оболочке любой этиологии, включая гемартроз;
- полиморфизм отдельных генов (как структурных, так и регуляторных).

По современным данным, гонартроз представляет собой результат взаимодействия возрастных, гормональных, воспалительных, иммунологических, генетических и средовых факторов, приводящих к клеточному стрессу и деградации экстрацеллюлярного матрикса, возникающих при макро- и микроповреждении [53]. Таким образом, в основе патогенеза лежит преобладание катаболических процессов над анаболическими, в частности из-за неадекватности репаративного ответа, включая активацию провоспалительных путей иммунной системы. Патологические процессы на молекулярном уровне протекают одновременно в хрящевой ткани, субхондральной кости, менисках и синовиальной оболочке, приводя к структурным изменениям и потере биологических свойств всех тканей сустава: деградация хряща, ремоделирование кости, образование остеофитов и хондрофитов, воспаление, отек. В последующем в патологический процесс вовлекаются капсульно-связочные структуры и мышцы, окружающие сустав [54].

Для хондроцитов при гонартрозе характерна гиперэкспрессия ЦОГ-2 (изофермент циклооксигеназы, необходимой для синтеза простагландинов (ПГ)) и индуцируемой формы синтетазы оксида азота, оказывающей токсическое воздействие на хрящ. Под действием ИЛ-1 хондроциты синтезируют MMP, разрушающие коллаген и протеогликаны хряща. Синтез анаболических медиаторов хондроцитов (инсулиноподобный фактор роста, трансформирующий фактор роста β) в условиях остеоартроза нарушен [55].

Соединительнотканый матрикс, наряду с хондроцитами, составляет основу суставного хряща. В состав соединительнотканного матрикса входят молекулы коллагена II типа и агрекана (протеогликана, состоящего из белкового ядра и периферических цепей хондроитинсульфата, кератансульфата и гиалуроновой

кислоты). Соединительнотканый матрикс обеспечивает уникальные амортизационные свойства хряща. Ремоделирование матрикса находится под контролем хондроцитов, однако в условиях остеоартроза их катаболическая активность превышает анаболическую, что приводит к негативным изменениям качества хрящевого матрикса [52].

Воспаление при гонартрозе, наряду с другими патогенетическими механизмами, имеет важное значение в развитии и прогрессии этого заболевания, хотя оно и протекает не так интенсивно, как при артритах. Тем не менее при этом присутствуют провоспалительные медиаторы, белки острой фазы (в невысокой концентрации), а также мононуклеарная инфильтрация. В сыворотке крови и синовиальной жидкости отмечается небольшое повышение концентрации ряда провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-22 и снижение противовоспалительных цитокинов, ИЛ-10, развитие адаптивных иммунных клеточных реакций в тканях сустава, хотя и в ограниченном масштабе. При гистологических исследованиях при ОА в синовиальной оболочке определяются изменения, характерные для хронического воспаления: утолщение, инфильтрация мононуклеарами, различная степень фиброза [56, 57].

Механические способности суставного хряща обеспечиваются правильной структурной организацией хрящевого матрикса, то есть концентрацией и взаимодействием воды и макромолекул – коллагена, протеогликанов и неколлагеновых белков, что, в свою очередь, зависит от нормального функционирования хондроцитов. С возрастом или под воздействием других факторов функциональная активность хондроцитов, т. е. способность синтезировать макромолекулы матрикса, а также отвечать на стимулирующее действие факторов роста, снижается, приводя к нарушению нормального соотношения компонентов суставного хряща. Деградированные молекулы матриксной сети, продукты метаболизма, цитокины и факторы роста, в свою очередь, тоже влияют на функциональную активность хондроцитов [58]. К основным провоспалительным цитокинам и медиаторам относятся ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, -17 и -18, оксид азота (NO), ПГ и лейкотриены (ЛТ). Интерлейкин-1 β индуцирует экспрессию MMP и эйкозаноидов, которые способны вызывать деградацию матриксных макромолекул, ингибирует синтез коллагена и протеогликанов, ФНО- α может активироваться рядом агрегенов (в частности, ADAM-17), минимальная концентрация которых всегда определяется в суставном хряще, и значительно возрастает при ОА, а NO активирует MMP, индуцирует

синтез ЦОГ-2 и ПГЕ2, ингибирует синтез коллагена и протеогликанов, а также антагониста рецептора ИЛ-1. Ряд цитокинов продуцируется хондроцитами, в частности ИЛ-1, ИЛ-1 β , превращающий энзим в тип 1 рецептора ИЛ-1. Источником цитокинов может быть и субхондральная кость (СХК), из которой они транспортируются в вышележащий хрящ. Однако MMP не только задействованы в деградации хрящевой ткани, но и участвуют в поддержании гомеостаза нормального хряща, а мРНК, MMP-1, -3 и -13 постоянно экспрессируются в суставном хряще. Причем MMP-13 играет важнейшую роль в деградации коллагена II типа, демонстрируя в 5–10 раз более высокую активность в отношении коллагена II типа, чем MMP-1 и -8 [59, 60].

Поддержание нормальной костной структуры обеспечивается сохранением баланса между формированием и резорбцией кости. В регуляции этого процесса принимают участие целый ряд гормонов, факторов роста и цитокинов. Ключевая роль в регуляции метаболизма костных клеток принадлежит молекулярной триаде – остеопротегерин / рецептор, активирующий фактор транскрипции NF- κ B / лиганд этого рецептора (OPG/RANK/RANKL). Одним из факторов, регулирующих функционирование данной триады, является уровень половых гормонов. Гормональная недостаточность ведет к повышению экспрессии RANKL стромальными клетками, связываясь с RANK, экспрессируемом на предшественниках остеокластов, стимулирует их дифференцировку и функциональную активность зрелых клеток. При этом снижается экспрессия антагониста RANK – OPG стромальными клетками и остеобластами [61]. Одновременно с этим происходит замедление костеобразования – уменьшение пролиферации остеобластов и их функциональной активности, вероятно, связанное со снижением продукции TGF- β 1 и IGF-1. Установлено, что ускорение метаболических процессов в СХК при ОА приводит к неполноценной минерализации кости и снижению ее механических свойств. Еще одним следствием этого процесса является изменение фенотипа и нарушение функции остеобластов и остеокластов СХК, которые продуцируют различные цитокины, факторы роста, ПГ и ЛТ, инициирующие деградацию суставного хряща. Усиление локального синтеза ИЛ-1 и -6, ФНО и ИЛ-17 тоже способствует ускорению остеокластогенеза и костной резорбции [52, 61].

В патогенезе гонартроза существенная роль принадлежит также статическим нагрузкам. При избыточной нагрузке активируются механорецепторы в хондроцитах и остеоклотах, приводя к активации последних, что стимулирует продукцию протеаз и воспалительных

цитокинов и, следовательно, прогрессирование дегенеративных процессов [62].

Важное значение в патогенезе гонартроза придается ожирению, которое, с одной стороны, является фактором механической перегрузки, а с другой – жировая ткань как самостоятельный секреторный орган выделяет множество биологически активных веществ, обладающих негативными эффектами. Так, адипокины (среди которых лептин, резистин, висфатин и др.) могут увеличивать катаболические процессы в хряще и повышать синтез провоспалительных медиаторов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и др.) в тканях сустава [63].

● ОСТЕОАРТРОЗ – ПЕРВИЧНАЯ ПРИЧИНА ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ?

Имеется достаточное число научных исследований, свидетельствующих о сочетании ОА с патологией вен нижних конечностей [64–66]. В частности, ревматолог В.А. Насонова указывала, что примерно у 50% пациентов с ОА отмечаются венозные нарушения. Следовательно, можно предполагать, что ОА может быть причиной ВБНК [64].

Так, например, О. Неъматзода и соавт. провели обсервационное поперечное когортное исследование 180 пациентов с ВБНК и изучили особенности клинического течения ВБНК в зависимости от наличия или отсутствия гонартроза (ГА). У пациентов основной группы, которые, кроме ВБНК, страдали ОА разной степени тяжести, частота встречаемости отека стопы и голени ($n = 39$), а также трофических изменений кожи ($n = 21$) конечности (липодерматосклероз, экзема) составила 68,2%, что на 33,4% было выше, чем у лиц, не имеющих дегенеративно-дистрофических изменений коленного сустава ($n = 32$; 34,8%). Кроме того, на фоне поражения коленных суставов чаще отмечалась ВБНК ($n = 36$; 40,9%), которая среди лиц контрольной группы имела всего в 6,5% случаев. Исследование показало, что у пациентов, страдающих ОА, чаще происходит варикозная трансформация подкожных вен обеих нижних конечностей (90,9%), которая среди пациентов без патологии коленных суставов была отмечена лишь в 39,1% случаев. По мнению авторов, это прежде всего обусловлено не только наличием у данной категории пациентов недифференцированной дисплазии соединительной ткани, являющейся причиной как ОА, так и ВБНК, но и нарушением локомоторной функции конечностей из-за скованности и увеличения нагрузки на ее венозную и костно-мышечную системы, из-за которой в последующем развивается венозная гипертензия, что является одним из пусковых механизмов патогенеза ВБНК [65].

В исследовании Ю.О. Синяченко и соавт. проведен анализ состояния пациентов ВБНК с ОА. Было установлено, что у пациентов с ОА ВБНК сопровождалась более выраженными клиническими классами ХВН, а проявления заболевания вен зависели от стадии патологии суставов [66].

S. Güneş et al. было установлено, что венозная недостаточность развивается при $GA \leq 2$ по классификации J. Kellgren и J. Lawrence (KL) [67]. В.Д. Макушиным и О.К. Чегуровым проанализированы различные опросники и шкалы тяжести ОА [68]. Однако И.Ю. Ходжановым и соавт. обнаружено, что нет статистически значимой зависимости между стадией ОА по KL и ХВН [69]. Существуют теории, которые предполагают, что одним из факторов развития ХВН являются медиаторы воспаления, появляющиеся при ОА [70, 71]. В исследовании О.А. Khamidov et al. выявлено, что у больных ОА повышено венозное давление в нижних конечностях на 68,8% по сравнению с контрольной группой без ОА [72].

В проспективном продольном исследовании М.М. Rahman et al. установлено, что ОА повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и ВБНК. Авторы изучили риск тромбоза вен нижних конечностей, который был выше в группе пациентов с ОА коленного сустава, чем в соответствующей группе без него. За период наблюдения в группе с ОА коленного сустава произошло 327 новых случаев венозной тромбоэмболии (2,7 на 1 000 человеко-лет) и 951 случай в когорте без него (2,0 на 1 000 человеко-лет). Исследователи предполагают, что ОА может способствовать тромбообразованию [73].

ОСТЕОАРТРОЗ И ВАРИКОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ИМЕЮТ ЕДИНЫЙ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ

Варикозное расширение вен и ОА являются сложными и многофакторными заболеваниями, и вполне вероятно, что патогенез обоих болезней является результатом дисбаланса более чем одного фактора. Соответственно, как ОА, так и ВБНК может быть основополагающей причиной [74].

Существует теория, что патогенез ОА и ВБНК непосредственно связан с ММР-9 и -12. При развитии этих заболеваний происходят ферментные нарушения в результате ремоделирования тканей. Соответственно, можно предположить, что эти болезни имеют одинаковое патофизиологическое происхождение [75–78].

В исследовании Ю.Т. Цуканова и А.Ю. Цуканова установлено, что определяющим в развитии ВБНК является дисплазия соединительной ткани (ДСТ), степень выраженности которой предопределяет возникновение флебопатии, варикозного расширения вен и интенсивность их прогрессирования [79]. По данным А.В. Наумова и М.М. Шауилова, суставная ткань состоит из соединительных элементов, в результате чего можно предположить, что при ДСТ, помимо ВБНК, параллельно будет развиваться и ОА [80].

Авторы Р. Gosh и Р.А. Cheras предполагают, что ОА формируется в результате появления антигенов хрящевого происхождения, которые активируют макрофаги и лейкоциты, а те, в свою очередь, синтезируют медиаторы воспаления и прокоагулянтные факторы. В результате запускается цепочка воспалительных и тромботических процессов, что, соответственно, может запустить патомеханизм как ОА, так и ВБНК [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из проанализированных нами литературных источников, можно установить, что наиболее распространенной является теория, подтверждающая, что развитие ВБНК является первичной причиной ОА. Но с нашей точки зрения, оба заболевания рассматривать как первопричину не следует. Наличие одной патологии может усугублять клиническую картину другой. Как самостоятельное заболевание ВБНК диагностируется достаточно часто, что можно сказать и об ОА коленных суставов. Сочетанное проявление обоих заболеваний способствует усугублению их клинического течения, причем как ВБНК, так и ОА. Особенно это явно прослеживается при ХВН С4–С6 классов и ОА 3–4 стадии.

Поступила / Received 27.06.2024

Поступила после рецензирования / Revised 05.09.2024

Принята в печать / Accepted 10.10.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jin Y, Xu G, Huang J, Zhou D, Huang X, Shen L. Analysis of the association between an insertion/deletion polymorphism within the 3' untranslated region of COL1A2 and chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg.* 2013;27(7):959–963. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2013.04.001>.
2. Shadrina A, Tsepilov Y, Sokolova E, Smetanina M, Voronina E, Pakhomov E et al. Genome-wide association study in ethnic Russians suggests an association of the MHC class III genomic region with the risk of primary varicose veins. *Gene.* 2018;659:93–99. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.03.039>.
3. Bharath V, Kahn SR, Lazo-Langner A. Genetic polymorphisms of vein wall remodeling in chronic venous disease: a narrative and systematic review. *Blood.* 2014;124(8):1242–1250. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-558478>.

4. Шадрина АС, Золотухин ИА, Филипенко МЛ. Молекулярные механизмы развития варикозной болезни нижних конечностей. *Флебология*. 2017;11(2):71–75. <https://doi.org/10.17116/FLEB0201711271-75>.
- Shadrina AS, Zolotukhin IA, Filipenko ML. Molecular Mechanisms Underlying the Development of Varicose Veins of Low Extremities. *Flebologia*. 2017;11(2):71–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/FLEB0201711271-75>.
5. Shadrina AS, Smetanina MA, Sokolova EA, Sevost'ianova KS, Shevela AI, Demekhova MY et al. Association of polymorphisms near the FOXC2 gene with the risk of varicose veins in ethnic Russians. *Phlebology*. 2016;31(9):640–648. <https://doi.org/10.1177/0268355515607404>.
6. Bergan J. Molecular mechanisms in chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg*. 2007;21(3):260–266. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2007.03.011>.
7. Pascarella L, Schönbein GW, Bergan JJ. Microcirculation and venous ulcers: a review. *Ann Vasc Surg*. 2005;19(6):921–927. <https://doi.org/10.1007/s10016-005-7661-3>.
8. Fitts MK, Pike DB, Anderson K, Shiu YT. Hemodynamic Shear Stress and Endothelial Dysfunction in Hemodialysis Access. *Open Urol Nephrol J*. 2014;7(Suppl. 1):33–44. <https://doi.org/10.2174/1874303X01407010033>.
9. Anwar MA, Shalhoub J, Lim CS, Gohel MS, Davies AH. The effect of pressure-induced mechanical stretch on vascular wall differential gene expression. *J Vasc Res*. 2012;49(6):463–478. <https://doi.org/10.1159/000339151>.
10. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41(1):117–125. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.09.025>.
11. Nicolaides AN. Chronic venous disease and the leukocyte-endothelium interaction: from symptoms to ulceration. *Angiology*. 2005;56(Suppl. 1):S11–S19. <https://doi.org/10.1177/00033197050560i103>.
12. Elsharawy MA, Naim MM, Abdelmaguid EM, Al-Mulhim AA. Role of saphenous vein wall in the pathogenesis of primary varicose veins. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007;6(2):219–224. <https://doi.org/10.1510/icvts.2006.136937>.
13. Mironiuc A, Palcau L, Andercou O, Rogojan L, Todoran M, Gordan G. Clinico-histopathological correlations of venous wall modifications in chronic venous insufficiency. *Chirurgia (Bucur)*. 2008;103(3):309–312. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18717280/>.
14. Aunapu M, Arend A. Histopathological changes and expression of adhesion molecules and laminin in varicose veins. *Vasa*. 2005;34(3):170–175. <https://doi.org/10.1024/0301-1526.34.3.170>.
15. Stücker M, Krey T, Röchling A, Schultze-Ehrenburg U, Altmeyer P. The histomorphologic changes at the saphenofemoral junction in varicosis of the greater saphenous vein. *Vasa*. 2000;29(1):41–46. <https://doi.org/10.1024/0301-1526.29.1.41>.
16. Pascual G, Mendieta C, Mecham RP, Sommer P, Bellón JM, Buján J. Down-regulation of lysyl oxidase-like in aging and venous insufficiency. *Histol Histopathol*. 2008;23(2):179–186. <https://doi.org/10.14670/HH-23.179>.
17. Renno WM, Saleh F, Wali M. A journey across the wall of varicose veins: What physicians do not often see with the naked eye. *Med Princ Pract*. 2005;15(1):9–23. <https://doi.org/10.1159/000089380>.
18. Xiao Y, Huang Z, Yin H, Lin Y, Wang S. In vitro differences between smooth muscle cells derived from varicose veins and normal veins. *J Vasc Surg*. 2009;50(5):1149–1154. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2009.06.048>.
19. Haviarova Z, Janega P, Durdik S, Kovac P, Stvrtinova V. Comparison of collagen subtype I and III presence in varicose and non-varicose vein walls. *Bratisl Lek Listy*. 2008;109(3):102–105. Available at: https://www.researchgate.net/publication/5334227_Comparison_of_collagen_subtype_I_and_III_presence_in_varicose_and_non-varicose_vein_walls.
20. Sansilvestri-Morel P, Fioretti F, Rupin A, Senni K, Fabiani JN, Godeau G, Verbeuren TJ. Comparison of extracellular matrix in skin and saphenous veins from patients with varicose veins: does the skin reflect venous matrix changes? *Clin Sci (Lond)*. 2007;112(4):229–239. <https://doi.org/10.1042/CS20060170>.
21. Porciunculla MM, Leiderman DBD, Altenfeder R, Pereira CSB, Fioranelli A, Wolosker N, Castelli Junior V. Clinical, ultrasonographic and histological findings in varicose vein surgery. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2018;64(8):729–735. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.08.729>.
22. Wali MA, Eid RA. Smooth muscle changes in varicose veins: an ultrastructural study. *J Smooth Muscle Res*. 2001;37(6):123–135. <https://doi.org/10.1540/jsmr.37.123>.
23. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Coleridge Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic venous disease. *Minerva Cardioangiol*. 2007;55(4):459–476. Available at: https://www.researchgate.net/publication/6185827_Chronic_venous_disease.
24. Peschen M, Lahaye T, Hennig B, Weyl A, Simon JC, Vanscheidt W. Expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, LFA-1 and VLA-4 in the skin is modulated in progressing stages of chronic venous insufficiency. *Acta Derm Venereol*. 1999;79(1):27–32. <https://doi.org/10.1080/000155599750011651>.
25. Kim BC, Kim HT, Park SH, Cha JS, Yufit T, Kim SJ, Falanga V. Fibroblasts from chronic wounds show altered TGF-beta-signaling and decreased TGF-beta Type II receptor expression. *J Cell Physiol*. 2003;195(3):331–336. <https://doi.org/10.1002/jcp.10301>.
26. Broszczak DA, Sydes ER, Wallace D, Parker TJ. Molecular Aspects of Wound Healing and the Rise of Venous Leg Ulceration: Omics Approaches to Enhance Knowledge and Aid Diagnostic Discovery. *Clin. Biochem. Rev*. 2017;38(1):35–55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5548371/>.
27. Raffetto J, Khalil R. Matrix Metalloproteinases in Venous Tissue Remodeling and Varicose Vein Formation. *Curr Vasc Pharmacol*. 2008;6(3):158–172. <https://doi.org/10.2174/157016108784911957>.
28. Яровенко ГВ, Каторкин СЕ, Комлева ЯМ, Осадчая ПВ. Влияние мутации А82G в гене MMP-12 и C634G в гене VEGF-A на течение варикозной болезни нижних конечностей и риск развития рецидива заболевания. *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2023;13(5):56–62. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.3>.
- Yarovenko GV, Katorkin SE, Komleva YM, Osadchaya PV. The effect of the A82G mutation in the MMP-12 gene and C634G mutation in the VEGF-A gene on the course of lower limb varicose veins and the risk of disease recurrence. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor, and Health*. 2023;13(5):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.5.CLIN.3>.
29. Lim C, Shalhoub J, Gohel M, Shepherd A, Davies A. Matrix Metalloproteinases in Vascular Disease – A Potential Therapeutic Target? *Curr Vasc Pharmacol*. 2010;8(1):75–85. <https://doi.org/10.2174/157016110790226697>.
30. Stanley AC, Park HY, Phillips TJ, Russakovsky V, Menzoian JO. Reduced growth of dermal fibroblasts from chronic venous ulcers can be stimulated with growth factors. *J Vasc Surg*. 1997;26(6):994–1001. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(97\)70012-0](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(97)70012-0).
31. Yasim A, Kilinc M. Serum concentration of procoagulant, endothelial and oxidative stress markers in early primary varicose veins. *Phlebology*. 2008;23(1):15–20. <https://doi.org/10.1258/phleb.2007.007014>.
32. Bates DO, Harper SJ. Regulation of vascular permeability by vascular endothelial growth factors. *Vascul Pharmacol*. 2002;39(4–5):225–237. [https://doi.org/10.1016/s1537-1891\(03\)00011-9](https://doi.org/10.1016/s1537-1891(03)00011-9).
33. Hosoi Y, Zukowski K, Kakkos SK, Nicolaides AN. Ambulatory venous pressure measurements: new parameters derived from a mathematic hemodynamic model. *J Vasc Surg*. 2002;36(1):137–142. <https://doi.org/10.1067/mva.2002.124622>.

34. Al-Omari WRS. The Association between Osteoarthritis of the Knee Joint and Chronic Venous Insufficiency of the Legs. *Bahrain Med Bull.* 2012;34(1). Available at: https://www.bahrainmedicalbulletin.com/march_2012/The_association.pdf.
35. Findlay DM. Vascular pathology and osteoarthritis. *Rheumatology.* 2007;46(12):1763–1768. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem191>.
36. Cao TN, Nguyen CT, Nguyen MD. The association between chronic venous disease and knee osteoarthritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(7):2899–2907. https://doi.org/10.26355/eurrev_202304_31921.
37. Brandi ML, Collin-Osdoby P. Vascular biology and the skeleton. *J Bone Miner Res.* 2006;21(2):183–192. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050917>.
38. Massicotte F, Aubry I, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Fernandes J, Lajeunesse D. Abnormal insulin-like growth factor 1 signaling in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):R177. <https://doi.org/10.1186/ar2087>.
39. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, Ruiz-Grande F, Barrena S, Montoya H et al. Chronic venous disease patients show increased IRS-4 expression in the great saphenous vein wall. *J Int Med Res.* 2021;49(9):03000605211041275. <https://doi.org/10.1177/03000605211041275>.
40. Щеглов ЭА, Везикова НН. Особенности клинической картины у пациентов остеоартрозом коленных суставов и сочетанным поражением вен нижних конечностей. *Современные проблемы науки и образования.* 2012;(1). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5482>.
Shcheglov EA, Vezikova NN. Features of clinics in combined osteoarthritis of the knee and lower limb vein diseases. *Modern Problems of Science and Education.* 2012;(1). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=5482>.
41. Салихов ИГ, Лапшина СА, Мясоутова ЛИ, Кириллова ЭР, Мухина РГ. Остеоартроз и заболевания периферических вен нижних конечностей: особенности сочетанной патологии. *Терапевтический архив.* 2010;82(5):58–60. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30609>.
Salikhov IG, Lapshina SA, Miasoutova LI, Kirillova ER, Mukhina RG. Osteoarthritis and peripheral vein diseases of lower extremities: characteristics of concomitant pathology. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2010;82(5):58–60. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/30609>.
42. Дубровин ГМ, Ковалев ПБ. Реваскуляризирующий и декомпрессивный эффект субхондральной спонгиозотомии с мышечной имплантацией при деформирующем гонартрозе (экспериментальное исследование). *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2004;11(1):57–60. <https://doi.org/10.17816/vto200411157-60>.
Dubrovinn GM, Kovalyov PV. Revascularizing and Decompressive Effect of subchondral spongiosotomy with muscle implantation in deforming gonarthrosis (experimental study). *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics.* 2004;11(1):57–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/vto200411157-60>.
43. Liang Q, Ju Y, Chen Y, Wang W, Li J, Zhang L et al. Lymphatic endothelial cells efferent to inflamed joints produce iNOS and inhibit lymphatic vessel contraction and drainage in TNF-induced arthritis in mice. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:62. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-0963-8>.
44. Shi J, Liang Q, Zuscik M, Shen J, Chen D, Xu H et al. Distribution and alteration of lymphatic vessels in knee joints of normal and osteoarthritic mice. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(3):657–666. <https://doi.org/10.1002/art.38278>.
45. Li J, Kuzin I, Moshkani S, Proulx ST, Xing L, Skrombolas D et al. Expanded CD23(+)/CD21(hi) B cells in inflamed lymph nodes are associated with the onset of inflammatory-erosive arthritis in TNF-transgenic mice and are targets of anti-CD20 therapy. *J Immunol.* 2010;184(11):6142–6150. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903489>.
46. Wang L, Fritton SP, Weinbaum S, Cowin SC. On bone adaptation due to venous stasis. *J Biomech.* 2003;36(10):1439–1451. [https://doi.org/10.1016/s0021-9290\(03\)00241-0](https://doi.org/10.1016/s0021-9290(03)00241-0).
47. Оноприенко ГА, Волошин ВП. Современные концепции процессов физиологического и репаративного остеогенеза. *Альманах клинической медицины.* 2017;45(2):79–93. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-2-79-79>.
Onoprienko GA, Voloshin VP. Current concepts in physiological and reparative osteogenesis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(2):79–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-2-79-79>.
48. Kelly PJ, Bronk JT. Venous pressure and bone formation. *Microvasc Res.* 1990;39(3):364–375. [https://doi.org/10.1016/0026-2862\(90\)90049-w](https://doi.org/10.1016/0026-2862(90)90049-w).
49. Oga Y, Sugiyama S, Matsubara S, Inaki Y, Matsunaga M, Shindo A. The Effectiveness of Endovenous Thermal Ablation for the Knee Symptoms of the Osteoarthritis with Varicose Veins. *Ann Vasc Dis.* 2021;14(2):108–111. <https://doi.org/10.3400/avd.oa.21-00016>.
50. Bassiouni H, Zaki K, Elshorbagi M, Mustapha A, Tantawi R, Ali H et al. Relating bone marrow oedema to hs-CRP in knee osteoarthritis. *Indian J Rheumatol.* 2010;5(1):11–15. [https://doi.org/10.1016/S0973-3698\(10\)60530-4](https://doi.org/10.1016/S0973-3698(10)60530-4).
51. Котельников ГП, Лосев ИИ, Сизоненко ЯВ, Каторкин СЕ. Особенности диагностики и тактики лечения пациентов с сочетанным поражением опорно-двигательной и венозной систем нижних конечностей. *Новости хирургии.* 2013;21(3):42–53. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/qbncjd>.
Kotelnikov GP, Losev II, Sizonenko YV, Katorkin SE. Peculiarities of diagnostics and treatment tactics of patients with combined lesion of the musculoskeletal and venous systems of the lower limbs. *Novosti Khirurgii.* 2013;21(3):42–53. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/qbncjd>.
52. Madry H, Luyten FP, Facchini A. Biological aspects of early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(3):407–422. <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1705-8>.
53. Guilak F. Review Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(6):815–823. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2011.11.013>.
54. Pulsatelli L, Addimanda O, Brusi V, Pavloska B, Meliconi R. New findings in osteoarthritis pathogenesis: therapeutic implications. *Ther Adv Chronic Dis.* 2013;4(1):23–43. <https://doi.org/10.1177/2040622312462734>.
55. Bay-Jensen AC, Hoegh-Madsen S, Dam E, Henriksen K, Sondergaard BC, Pastoureau P et al. Which elements are involved in reversible and irreversible cartilage degradation in osteoarthritis? *Rheumatol Int.* 2010;30(4):435–442. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1183-1>.
56. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16072. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.72>.
57. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Review Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1237–1247. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200106\)44:6<1237::AID-ART214>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200106)44:6<1237::AID-ART214>3.0.CO;2-F).
58. Quinn TM, Allen RG, Schalet BJ, Perumbuli P, Hunziker EB. Matrix and cell injury due to sub-impact loading of adult bovine articular cartilage explants: effects of strain rate and peak stress. *J Orthop Res.* 2001;19(2):242–249. [https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(00\)00025-5](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(00)00025-5).

59. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, Carr AJ. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015;386(9991):376–387. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60802-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60802-3).
60. Schroepel JP, Crist JD, Anderson HC, Wang J. Review Molecular regulation of articular chondrocyte function and its significance in osteoarthritis. *Histol Histopathol*. 2011;26(3):377–394. <https://doi.org/10.14670/HH-26.377>.
61. Birchfield PC. Osteoarthritis overview. *Geriatr Nurs*. 2001;22(3):124–130. <https://doi.org/10.1067/mgn.2001.116375>.
62. Mobasheri A. Role of chondrocyte death, hypocellularity in ageing human articular cartilage, the pathogenesis of osteoarthritis. *Med Hypothes*. 2002;58(3):193–197. <https://doi.org/10.1054/mehy.2000.1180>.
63. Coggon D, Reading I, Croft P, McLaren M, Barrett D, Cooper C. Knee osteoarthritis and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25(5):622–627. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801585>.
64. Насонова ВА. Остеоартроз – проблема полиморбидности. *Consilium Medicum*. 2009;11(2):5–8. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92842>.
- Nasonova VA. Osteoarthritis is a problem of polymorbidity. *Consilium Medicum*. 2009;11(2):5–8. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/92842>.
65. Немаззод О, Гаибов АД, Курбанов СХ, Тошпулотов ХА, Али-Заде СГ, Баратов АК. Значение гонартроза в развитии варикозной болезни нижних конечностей. *Вестник Авиценны*. 2022;24(2):193–203. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-2-193-203>.
- Nematzoda O, Gaibov AD, Kurbanov SKh, Toshpulotov KhA, Ali-Zade SG, Baratov AK. The role of knee osteoarthritis in the development of varicose veins in the lower extremities. *Avicenna Bulletin*. 2022;24(2):193–203. (In Russ.) <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2022-24-2-193-203>.
66. Синяченко ЮО, Самоиленко ГЕ, Синяченко ОВ. Влияние гонартроза на течение и эффективность лечения варикозной болезни вен нижних конечностей. *Травма*. 2017;18(1):63–67. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.1.18.2017.95591>.
- Syniachenko YuO, Samoilenko GYe, Syniachenko OV. Influence of gonarthrosis on the clinical course and treatment efficiency of varicose vein of lower limb. *Trauma*. 2017;18(1):63–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/1608-1706.1.18.2017.95591>.
67. Güneş S, Şehim K, Cüneyt K, Gökmen D, Küçükdeveci AA. Is there a relationship between venous insufficiency and knee osteoarthritis? *Türk J Phys Med Rehabil*. 2020;66(1):40–46. <https://doi.org/10.5606/tftrd.2020.5110>.
68. Макушин ВД, Чегуров ОК. Методика индексной оценки гонартроза и эффективности его лечения. *Гений ортопедии*. 2007;(2):9–13. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodika-indeksnoy-otsenki-gonartroza-i-effektivnosti-ego-lecheniya>.
- MakushinVD, Chegurov OK. The technique of gonarthrosis index estimation and its treatment effectiveness. *Genij Ortopedii*. 2007;(2):9–13. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodika-indeksnoy-otsenki-gonartroza-i-effektivnosti-ego-lecheniya>.
69. Ходжанов ИЮ, Мамасолиев БМ, Ткаченко АН. Является ли патология вен нижних конечностей фактором риска развития остеоартрита коленного сустава? *Уральский медицинский журнал*. 2022;21(2):19–25. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-2-19-25>.
- Khodzhanov IYu, Mamasoliev BM, Tkachenko AN. Is lower extremity vein pathology a risk factor for the development of osteoarthritis of the knee joint? *Ural Medical Journal*. 2022;21(2):19–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-2-19-25>.
70. Stvrtninova V, Jahnova E, Weisssova S, Horvathova M, Ferencik M. Inflammatory mechanisms involving neutrophils in chronic venous insufficiency of lower limbs. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(5):235–239. Available at: https://www.researchgate.net/publication/11631182_Inflammatory_mechanisms_involving_neutrophils_in_chronic_venous_insufficiency_of_lower_limbs.
71. Алексенко ЕО, Говорин АВ, Цвингер СМ. Медиаторы воспаления у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией. *Медицинская иммунология*. 2010;12(4-5):429–432. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2010-4-5-429-432>.
- Alekseenko EU, Govorin AV, Tsvinger SM. Inflammatory markers in patients with osteoarthritis and arterial hypertension. *Medical Immunology (Russia)*. 2010;12(4-5):429–432. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2010-4-5-429-432>.
72. Khamidov OA, Ataeva SK, Nurmurzaev ZN. Pathology of lower extremity veins in osteoarthritis of knee joints. *ARES*. 2022;3(5):964–976. Available at: <https://ares.uz/storage/app/uploads/public/629/a3f/2f6/629a3f2f695be909244556.pdf>.
73. Rahman MM, Kopec JA, Anis AH, Cibere J, Goldsmith CH. Risk of cardiovascular disease in patients with osteoarthritis: a prospective longitudinal study. *Arthritis Care Res*. 2013;65(12):1951–1958. <https://doi.org/10.1002/acr.22092>.
74. Zeng C, Bennell K, Yang Z, Nguyen UDT, Lu N, Wei J et al. Risk of venous thromboembolism in knee, hip and hand osteoarthritis: a general population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):1616–1624. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217782>.
75. Pfisterer L, König G, Hecker M, Korff T. Pathogenesis of varicose veins – lessons from biomechanics. *Vasa*. 2014;43(2):88–99. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000335>.
76. Lim CS, Davies AH. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg*. 2009;96(11):1231–1242. <https://doi.org/10.1002/bjs.6798>.
77. Slovacek H, Khanna R, Poredos P, Poredos P, Jezovnik M, Hoppensteadt D et al. Interrelationship of MMP-9, Proteoglycan-4, and Inflammation in Osteoarthritis Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:1076029621995569. <https://doi.org/10.1177/1076029621995569>.
78. Jacob MP, Cazaubon M, Scemama A, Prié D, Blanchet F, Guillin MC, Michel JB. Plasma matrix metalloproteinase-9 as a marker of blood stasis in varicose veins. *Circulation*. 2002;106(5):535–538. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000027521.83518.4c>.
79. Цуканов ЮТ, Цуканов АЮ. Варикозная болезнь вен нижних конечностей как следствие дисплазии соединительной ткани. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2004;10(2):84–89. Режим доступа: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2004/2/13.htm>.
- Tsukanov YuT, Tsukanov AYU. Varicosis of the lower extremities as a consequence of connective tissue dysplasia. *Angiology and Vascular Surgery*. 2004;10(2):84–89 (In Russ.) Available at: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2004/2/13.htm>.
80. Наумов АВ, Шамуилова ММ, Коцелапова ЭЮ. Остеоартроз в современной клинической практике: анализ факторов и рекомендации. *Терапевт*. 2009;(11):4–15. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rtnyqp>.
- Naumov AV, Shamuilova MM, Kotselapova AU. Osteoarthritis in modern clinical practice: analysis of factors and recommendations. *Therapist*. 2009;(11):4–15. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rtnyqp>.
81. Ghosh P, Cheras PA. Vascular mechanisms in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2001;15(5):693–709. <https://doi.org/10.1053/berh.2001.0188>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Г.В. Яровенко, С.Е. Каторкин

Написание текста – Е.В. Смагин, Г.В. Яровенко, А.Е. Кольцов

Сбор и обработка материала – Е.В. Смагин, А.Е. Кольцов

Редактирование – С.Е. Каторкин

Утверждение окончательного варианта статьи – С.Е. Каторкин

Contribution of authors:

Study concept and design – Galina V. Yarovenko, Sergey E. Katorkin

Text development – Egor V. Smagin, Galina V. Yarovenko, Anton E. Koltsov

Collection and processing of material – Egor V. Smagin, Anton E. Koltsov

Editing – Sergey E. Katorkin

Approval of the final version of the article – Sergey E. Katorkin

Информация об авторах:

Яровенко Галина Викторовна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, Самарский государственный медицинский университет; 443089, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; yarovenko_galina@mail.ru

Каторкин Сергей Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной хирургии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; katorkinse@mail.ru

Смагин Егор Валерьевич, клинический ординатор, кафедра хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии Института последипломного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443089, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; smaginegor@yandex.ru

Кольцов Антон Евгеньевич, клинический ординатор, кафедра хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии Института последипломного образования, Самарский государственный медицинский университет; 443089, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; koltsovantoha@yandex.ru

Information about the authors:

Galina V. Yarovenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Surgery, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443089, Russia; yarovenko_galina@mail.ru

Sergey E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department and Clinic of Hospital Surgery, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443089, Russia; katorkinse@mail.ru

Egor V. Smagin, Clinical Resident of the Department of Surgery with a Course in Cardiovascular Surgery of the Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443089, Russia; smaginegor@yandex.ru

Anton E. Koltsov, Clinical Resident of the Department of Surgery with a Course in Cardiovascular Surgery of the Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443089, Russia; koltsovantoha@yandex.ru