

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ

С.В. Королева, С.Е. Львов, С.Е. Мясоедова, Э.П. Рослова

ГОУ ВПО МЗ РФ Ивановская государственная медицинская академия,
ректор – з.д.н. РФ д.м.н. профессор Р.Р. Шилев
г. Иваново

Введение. Остеоартроз (ОА) – гетерогенное заболевание различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава – хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы и периапартулярных мышц [6]. Значительная роль в ускорении дегенеративных изменений в суставе принадлежит синовииту [1, 3, 7].

Несмотря на значительные успехи в распознавании патогенетических механизмов ОА, не удается приостановить рост заболеваемости и инвалидизации [8], что обуславливает актуальность поиска новых подходов к диагностике, лечению и методам динамического контроля эффективности проводимой терапии при ОА.

Отсутствие доступных неинвазивных методов исследования местной гемомикроциркуляции затрудняют нормализацию периферического кровообращения в лечении ОА. Именно изменения микроциркуляции многими авторами рассматриваются как показатели уровня, степени тяжести и прогнозирования течения заболевания [3–5, 9, 13]. Единой точки зрения на возможные системные нарушения микроциркуляции при ОА нет [3, 12, 15]. Одновременное комплексное исследование всех звеньев микроциркуляции, степени выраженности нарушений и уточнение ведущего механизма при ОА представляет несомненный интерес.

Материал и методы

Обследованы 105 больных ОА – 82 женщины (средний возраст $56,78 \pm 1,31$ лет) и 23 мужчины (средний возраст $51,38 \pm 3,23$ год). У 47 пациентов был установлен моно- и олигоартроз, у 58 – полиартроз. II рентгенологическая стадия по Kellgren-Lawrence выявлена у 19 больных ОА, III стадия – у 71 пациента, IV стадия – у 15. Сопутствующий синовит диагностирован у 51 больного. Нарушения функции суставов, главным образом I степени, выявлены у 85 больных.

Среди сопутствующих заболеваний встречались артериальная гипертензия легкой степени с неосложненным течением (15%) и ожирение I степени алиментарно-конституционального генеза (31%). Из исследования исключались больные сахарным диабетом, воспалительными заболеваниями различной этиологии. Контрольную группу составили 26 практически здоровых пациентов (средний возраст $49,7 \pm 2,5$ лет).

Влияние НПВП на системную гемомикроциркуляцию изучено у 26 больных ОА, получавших ибупрофен в дозе 1200 мг/сутки или диклофенак натрия 75–100 мг/сутки. Эти лица обследованы в динамике: до приема НПВП и 3 недели спустя. При сопутствующем синовите противовоспалительная терапия усиливалась локальным применением глюкокортикоидов (3 пациента).

Обследование всех больных ОА и лиц из контрольной группы включало общепринятые клинические, лабораторные и инструментальные методы, а также специальный комплекс исследований. Проводилась биомикроскопия бульбарной конъюнктивы (КБМС) с расчетом конъюнктивальных индексов КИ-1, КИ-2, КИ-3, отражающих соответственно состояние архитектоники микрососудов, интраваскулярный кровоток и периваскулярные изменения. Определялась деформируемость, агрегация и цитоархитектоника эритроцитов. Микровязкость мембран эритроцитов оценивалась по соотношению содержания в них холестерина и фосфолипидов, определяемых методом тонкослойной хроматографии. Активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) устанавливалась по концентрации малонового диальдегида (K_{MDA}). Для экспресс-оценки состояния гемостаза выполнялась электрокоагулография (ЭлКГ). Полученные данные обработаны методами вариационного и корреляционного анализа с использованием t-критерия Стьюдента. Для определения диагностической и информативной значимости гемореологических показателей рассчитывали прогностические коэффициенты.

Результаты и обсуждение

КБМС у больных ОА позволила обнаружить изменения всех звеньев микроциркуляции: архитектоники микрососудов, интравазального кровотока и периваскулярного пространства. Наиболее значительно при этом заболевании изменялись архитектура микрососудов и интравазальный кровоток в посткапиллярно-венулярном звене. Сдвиги носили как обратимый (периваскулярный отек, замедление кровотока в посткапиллярных венулах вследствие агрегации эритроцитов), так и необратимый характер (извитость венул, аневризматические расширения микрососудов, сладж эритроцитов). Степень изменений нарастала с увеличением продолжительности заболевания (рис.).

Установлена зависимость изменений микроциркуляции от клинической формы заболевания: при полиостеоартрозе наблюдались более выраженные нарушения архитектоники микрососудов, чем при моно- и олигоартрозе (КИ-1 $10,83 \pm 1,88$ баллов и $16,38 \pm 1,04$ баллов соответственно, $p < 0,05$). Анамнестически установлено, что генерализованный ОА имел место у матерей и у бабушек пациенток. Семейный характер наследования несовершенства соединительной ткани, формирующей, в том числе и стенки сосу-

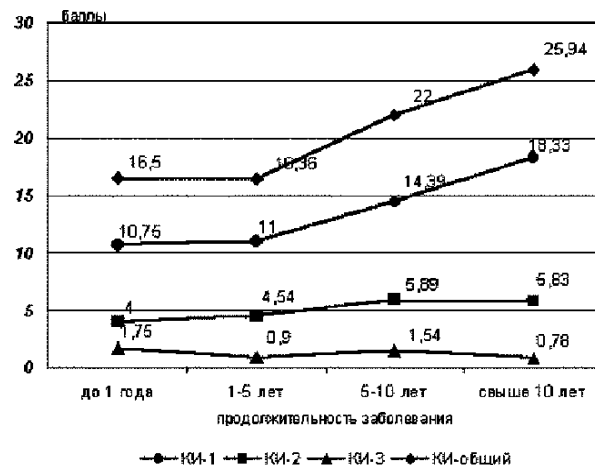


Рис. Показатели микроциркуляции (по данным КБМС) у больных ОА в зависимости от продолжительности заболевания.

дов, обусловлен дефектом гена, кодирующего синтез коллагена II типа [6, 7, 10].

У больных ОА при сравнении с контрольной группой установлено нарушение всех показателей реологических свойств эритроцитов (табл. 1): снижение деформируемости, усиление агрегационной способности и уменьшение нормальных форм с увеличением трансформированных. Выявлены корреляционные связи между КИ-2

Таблица 1

Гемореологический профиль больных ОА и лиц контрольной группы

Показатели гемореологического профиля	Больные ОА (n= 105)	Группа контроля (n=26)	P
Коэффициент деформируемости, усл.ед. (КД)	$0,124 \pm 0,01$	$0,158 \pm 0,01$	$<0,05$
Показатель агрегации, усл.ед.(ПА)	$1,39 \pm 0,03$	$1,15 \pm 0,02$	$<0,01$
Процент неагрегированных эритроцитов, % (ПНЭ)	$69,23 \pm 1,56$	$80,84 \pm 3,48$	$<0,01$
Средний размер агрегата (СРА)	$5,53 \pm 0,01$	$4,76 \pm 0,16$	$<0,01$
Количество дискоцитов, %	$71,06 \pm 0,71$	$79,77 \pm 1,26$	$<0,01$
Количество обратимо трансформированных эритроцитов, (ОТЭ) %	$15,91 \pm 0,68$	$11,12 \pm 0,98$	$<0,01$
Количество необратимо трансформированных эритроцитов, (НОТЭ) %	$13,36 \pm 0,57$	$9,12 \pm 0,58$	$<0,01$
Гематокрит, %	$38,05 \pm 0,42$	$42,13 \pm 0,79$	$<0,01$
Вязкость плазмы, усл.ед.	$2,21 \pm 0,03$	$2,04 \pm 0,02$	$<0,05$

Результаты представлены в виде $X \pm s_x$, где X – средняя арифметическая, s_x – стандартная ошибка среднего.

и показателями агрегации эритроцитов: показателем агрегации (ПА) ($r = 0,5$, $p < 0,05$), средним размером агрегата (СРА) ($r = 0,5$, $p < 0,05$) и процентом неагрегированных эритроцитов (ПНЭ) ($r = -0,5$, $p < 0,05$), что позволяет рассматривать КБМС как метод диагностического и динамического контроля изменений микроциркуляции при ОА, связанных с агрегационной способностью эритроцитов. Изменения реологических свойств крови наблюдались на фоне активации ПОЛ. $K_{\text{мла}}$ у больных ОА был выше, чем у лиц контрольной группы ($1,5 \pm 0,09$ мкмоль/л и $1,07 \pm 0,1$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,01$), что связано с преимущественным увеличением концентрации МДА в оболочках эритроцитов: [МДА]эр. $9,59 \pm 0,71$ мкмоль/л у больных против [МДА]эр. $7,49 \pm 0,92$ мкмоль/л в контрольной группе ($p < 0,05$). Микровязкость мембран эритроцитов снижалась при ОА ($3,02 \pm 0,12$ против $4,64 \pm 0,2$ в контроле, $p < 0,001$) и являлась определяющей в образовании трансформированных форм эритроцитов (установлены значимые корреляции коэффициента микровязкости с показателями обратимо и необратимо трансформированных форм).

Скрининг системы гемостаза, по данным ЭлКГ, характеризовался некоторым замедлением I и II фаз свертывания крови у больных ОА (показатель Т1 $366,79 \pm 18,16$ с против $221,75 \pm 24,86$ с в группе контроля, $p < 0,05$) с относительно ускоренным образованием фибринового сгустка (Т2). Плотность образованного фибринового сгустка

у больных ОА оказалась достоверно ниже, чем в контроле (плотность образованного сгустка, A_{min} $0,26 \pm 0,05$ ед. и $0,1 \pm 0,04$ ед. соответственно, $p < 0,05$), что в целом свидетельствовало о преимущественно гиперкоагуляционном характере сдвигов в сочетании с депрессией фибринолиза [5, 11]. Механизм гиперкоагуляции может быть связан с воспалением, застоем крови, гипоксией, метаболическими изменениями, под влиянием которых эндотелий меняет свой антитромботический потенциал на тромбогенный [2].

Проведенный сравнительный анализ подгруппы больных ОА с сопутствующей патологией не установил статистически значимых различий с пациентами без таковой.

Установлены информативно и диагностически значимые показатели микроциркуляции для ОА: коэффициент деформируемости $\leq 0,15$, ПА $\geq 1,15$, количество дискоцитов $\leq 79\%$.

На фоне клинической картины синовита при ОА наблюдались более глубокие нарушения микроциркуляции, чем в его отсутствие. Выявлено усиление спазмирования артериол при КБМС, умеренный отек периваскулярного пространства и увеличение показателя КИ-2 ($6,19 \pm 0,39$ против $4,77 \pm 0,43$ в группе без синовита, $p < 0,05$) с часто наблюдаемым сладж-феноменом. Нарушения реологических показателей периферической крови при синовите также становились более выраженными (табл. 2). При этом деформируемость эритроцитов не ухудшалась, но значительно усиливалась их способ-

Таблица 2

Гемореологический профиль больных ОА в зависимости от наличия (ОА+РС) или отсутствия (ОА-РС) синовита

Показатели	Больные ОА		
	ОА+РС (n=51)	ОА-РС (n=54)	P
КД, усл. ед.	$0,117 \pm 0,01$	$0,118 \pm 0,01$	$>0,05$
ПА, усл. ед.	$1,56 \pm 0,07$	$1,32 \pm 0,05$	$<0,05$
ПНЭ, %	$60,62 \pm 3,11$	$72,59 \pm 3,04$	$>0,05$
СРА, число эритроцитов	$5,81 \pm 0,2$	$5,21 \pm 0,15$	$<0,05$
Дискоциты, %	$69,58 \pm 1,22$	$71,63 \pm 1,14$	$>0,05$
ОТЭ, %	$17,12 \pm 0,98$	$16,8 \pm 1,43$	$>0,05$
НОТЭ, %	$13,88 \pm 1,17$	$12,9 \pm 1,02$	$>0,05$
Вязкость плазмы, усл. ед.	$2,33 \pm 0,03$	$2,15 \pm 0,04$	$<0,05$
Гематокрит, %	$36,25 \pm 0,77$	$39,15 \pm 0,79$	$<0,05$

ность к агрегации. Корреляционный анализ установил связи умеренной силы между снижением гематокрита и количеством дискоцитов ($r = 0,43$, $p < 0,05$), обратной направленности – между гематокритом и НОТЭ (необратимо трансформированными эритроцитами) ($r = -0,43$, $p < 0,05$) в подгруппе синовита. Показатели конъюнктивной биомикроскопии (КИ-2) и гемореологических свойств эритроцитов (ПА, ПНЭ) коррелировали с величиной СОЭ ($r = 0,46$, $p < 0,05$). Установлены информативно и диагностически значимые для синовита при ОА показатели: ПА $\geq 5,4$, количество дискоцитов $\leq 70\%$.

Активация процессов ПОЛ выражалась в премущественном накоплении МДА в оболочках эритроцитов ($10,04 \pm 1,51$ мкмоль/л в подгруппе синовита против $8,66 \pm 1,28$ мкмоль/л в подгруппе без синовита) и ухудшении цитоархитектоники эритроцитов, но не влияла на их агрегацию.

ЭЛКГ у больных ОА с синовитом характеризовалась укорочением времени образования фибринового сгустка ($240,6 \pm 21,54$ с против $349,62 \pm 15,13$ с у больных ОА без синовита, $p < 0,001$) с нарушением конечных этапов его формирования (А min $0,51 \pm 0,09$ ед. против $0,03 \pm 0,003$ ед. в подгруппе без синовита, $p < 0,001$). Снижение пластичности эритроцитов усиливает ишемию тканей в условиях воспаления. Развивающаяся гипоксемия стимулирует ПОЛ в клеточных мембранах, приводит к их дополнительному повреждению, что замыкает «порочный круг» и может явиться механизмом поддержания воспаления и дегенерации хряща.

В группе динамического наблюдения у всех больных ОА после лечения отмечена положительная динамика клинических симптомов в виде уменьшения болевого синдрома, прекращения ночных болей с исчезновением утренней скованности в пораженных суставах и расширения объема движений. В результате терапии НПВП улучшались, главным образом, показатели агрегации эритроцитов: снизились ПА (с $1,35 \pm 0,06$ до $1,20 \pm 0,04$, $p < 0,05$) и СРА (с $5,5 \pm 0,16$ до $4,76 \pm 0,17$), увеличился ПНЭ (с $71,51 \pm 3,4\%$ до $80,46 \pm 2,57\%$, $p < 0,05$). Увеличилось процентное содержание дискоцитов (с $71,74 \pm 1,63\%$ до $75,45 \pm 1,06\%$, $p < 0,05$) и уменьшилось число обратимо трансформированных форм ($15,91 \pm 0,98\%$ до $10,95 \pm 1,04\%$, $p < 0,05$). По данным КБМС, в результате терапии достоверно снижался только показатель КИ-2 (с $6,64 \pm 0,38$ баллов до $2,92 \pm 0,4$, $p < 0,001$), отражая улучшение лишь внутрисосудистого кровотока. По данным ЭЛКГ, у всех пациентов нормализовались и приблизились к данным контрольной группы показатели плотности фибринового сгустка (А min), но сохранялось угнетение процессов ретракции и спонтанного фибринолиза (V5 приближался

к 0). Угнетение фибринолиза может являться одним из механизмов поддержания непрерывно-дегенеративного процесса в суставе при ОА. Ряд авторов даже рассматривает этот процесс как проявление хронического субклинического ДВС-синдрома [11, 12].

Выводы

Нами установлено, что ОА сопровождается нарушениями системной микроциркуляции, ассоциированными с клинической формой и продолжительностью заболевания. Изменения обусловлены усилением агрегационных свойств эритроцитов и дисбалансом в системе гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Эти процессы сопряжены с активацией ПОЛ в мембранах эритроцитов и относительным снижением их микровязкости. Назначение НПВП с анальгетической и противовоспалительной целями улучшает ряд показателей микроциркуляции, но не приводит к полной нормализации гемореологических нарушений в целом. Эти сдвиги в системе микроциркуляции могут рассматриваться как один из возможных механизмов поддержания воспаления и прогрессирования дегенерации в хряще.

Литература

1. Алексеева Л.И. Современные представления о диагностике и лечении остеоартроза / Л.И. Алексеева // Русский медицинский журнал. — 2000. — Т. 8, № 9. — С. 377–382.
2. Баркаган З.С. Основы диагностики нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. — М.: Ньюдиамед-АО, 1999. — 224 с.
3. Зотов А.А. Микроциркуляторные и гемореологические нарушения у больных первичным остеоартрозом и их коррекция / А.А. Зотов, Ю.А. Кузнецов, А.А. Цветков // Патоморфология и клиническая патология сердца и сосудов: Сборник научных трудов Ярославского мед. ин-та. — Ярославль, 1990. — С. 71–79.
4. Котельников В.П. Периферическое кровообращение при деформирующем остеоартрозе / В.П. Котельников // Вестн. хирургии. — 1984. — № 8. — С. 20–23.
5. Мчедlishvili Г.Г. Микроциркуляция крови: общие закономерности регулирования и нарушений / Г.Г. Мчедlishvili. — М.: Наука, 1989. — 329 с.
6. Насонова В.А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Руководство для практикующих врачей / В.А. Насонова, Е.А. Насонов, Р.Т. Алекперов и др. — М.: Литтерра, 2003. — 507 с. — (Рациональная фармакотерапия: Сер. рук. для практикующих врачей; Т.3).
7. Руководство для врачей по ревматическим болезням / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. — М.: Медицина, 1997. — 520 с.
8. Фоломеева О.М. Анализ структуры XIII класса болезней / О.М. Фоломеева, В. Н. Амирджанова, Е.О. Якушева и др. // Российская ревматология. — 1998. — № 1. — С. 2–6.
9. Цветков А.А. Синдром локальной капилляротрофической недостаточности у больных первичным деформирующим остеоартрозом / А.А. Цветков, А.А. Кузнецов // Ревматология. — 1990. — № 3. — С. 19–22.
10. Цурко В.В. Остеоартроз / В.В. Цурко // Терапевтический архив. — 2000. — № 5. — С. 62–66.

11. Электрокоагулографическая диагностика латентной формы синдрома ДВС: Методические рекомендации / Сост.: Д.М. Пучиньян, М.С. Сисакян. — Саратов, 1992. — 8 с.
12. Cheras P.A. Hypercoagulability and hypofibrinolysis in primary osteoarthritis / P.A. Cheras, A.N. Whitacer, E.A. Blackwell et al. // Clin. Orthop. — 1997. — N 334 — P.57–67.
13. Imhof H. Degenerative joint disease: cartilage or vascular disease? / H. Imhof, M. Breitenseher, F. Kainberger, S. Trattinig // Skeletal Radiol. — 1997. — Vol. 26, N 7. — P. 398–403.
14. Sugamoto K. Hemodynamic measurement in the femoral head using laser Doppler/ K. Sugamoto, T. Ochi, Y. Tachahashi // Clin. Orthop. — 1998. — N 353. — P. 138–147.
15. Wolfe F. The clinical and research significance of the erythrocyte sedimentation rate / F. Wolfe, K. Michaud // J. Rheumatol. — 1994. — Vol. 21, N 7. — P.1227–1237.

**Редакция журнала принимает заявки на размещение рекламы.
Справки по тел. (812) 556-06-84, (812) 556-06-95 факс (812) 556-06-84.
Адрес редакции: 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8.
Редакция журнала “Травматология и ортопедия России”**