

ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ У ПАЦИЕНТОВ С АКРОМЕГАЛИЕЙ: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ



© М.А. Перепелова*, А.С. Луценко, М.В. Уткина, Н.В. Тарбаева, Е.Г. Пржиялковская

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Акромегалия — орфанное нейроэндокринное заболевание, обусловленное повышенной продукцией гормона роста (ГР) и инсулиноподобного фактора роста — 1 (ИФР-1), которое вызывает поражение суставов, являясь пусковым механизмом для разрушения хрящевой ткани.

У пациентов с акромегалией, особенно в активной стадии, преобладают жалобы на боль в суставах различной локализации. Боль в суставах может быть одним из первых симптомов нейроэндокринного заболевания, интенсивность которой прогрессирует при отсутствии необходимого лечения. Повышенная продукция ГР вызывает изменение конфигурации сустава, что, в свою очередь, запускает деструктивные процессы, характерные для дегенеративных заболеваний, таких как остеоартрит (ОА). Несмотря на успешное лечение акромегалии, проблемы, связанные с поражением суставов, могут сохраняться и значительно ухудшать качество жизни пациентов. В связи с этим актуален поиск потенциальных маркеров раннего поражения суставов при акромегалии для применения в прогнозировании тяжести течения артропатии и динамического наблюдения данной когорты пациентов.

В обзоре представлена общая характеристика влияния ГР на хрящевую ткань, особенности патологии опорно-двигательного аппарата у пациентов с акромегалией и потенциальные маркеры, ассоциированные с ранним поражением суставов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акромегалия; опорно-двигательный аппарат; суставы; маркеры деструкции хрящевой ткани; остеоартрит.

JOINT INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH ACROMEGALY: POTENTIAL MARKERS FOR EARLY DIAGNOSIS

© Margarita A. Perepelova*, Alexander S. Lutsenko, Marina V. Utkina, Natalia V. Tarbaeva, Elena G. Przhialkovskaya

Endocrinology Research Centre, Moscow

Acromegaly is a rare neuroendocrine disease caused by excessive production of growth hormone (GH), which acts as a trigger for cartilage tissue destruction leading to joint damage.

Patients with acromegaly, especially in the active stage, often complain of joint pain in various locations. Joint pain can be one of the first symptoms of the disease, the intensity of which worsens without proper treatment. Increased production of GH leads to configuration changes in the joints, which in turn trigger destructive processes typical of degenerative diseases such as osteoarthritis. Despite successful treatment of acromegaly, joint-related issues can persist and significantly worsen the quality of life for patients. In this regard, the search for potential markers of early joint involvement in acromegaly is relevant for use in predicting the severity of arthropathy progression and monitoring this cohort of patients.

This review provides a general overview of the effects of growth hormone on cartilage tissue, the characteristics of musculoskeletal pathology in patients with acromegaly and possible markers associated with early joint damage.

KEYWORDS: acromegaly; musculoskeletal system; joints; arthropathy; markers of cartilage tissue destruction.

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия — редкое, медленно прогрессирующее нейроэндокринное заболевание, характеризующееся повышенным уровнем ГР. Постепенное проявление симптомов приводит к развитию осложнений на момент диагностики. Обнаружение поражения суставов на поздних стадиях и отсутствие динамического мониторинга прогрессирования серьезно ухудшает качество жизни пациентов [1].

Повышение эффективности лечения акромегалии смещает фокус внимания врачей на борьбу с различными осложнениями этого заболевания, которые неизменно

возникают из-за длительного воздействия ГР на все ткани организма.

К наиболее распространенным заболеваниям опорно-двигательного аппарата у пациентов с акромегалией относят артропатии периферического и осевого скелета, заболевания височно-нижнечелюстного сустава, синдром запястного канала, переломы тел позвонков, выраженный кифоз и компенсаторный гиперлордоз [2–5].

Отличительной особенностью поражения суставов при акромегалии является гипертрофия хряща, сопровождающаяся выраженным остеофитозом, в то время как при первичном ОА, наоборот, наблюдается истощение хрящевой ткани [6]. Возникновение на поверхности

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

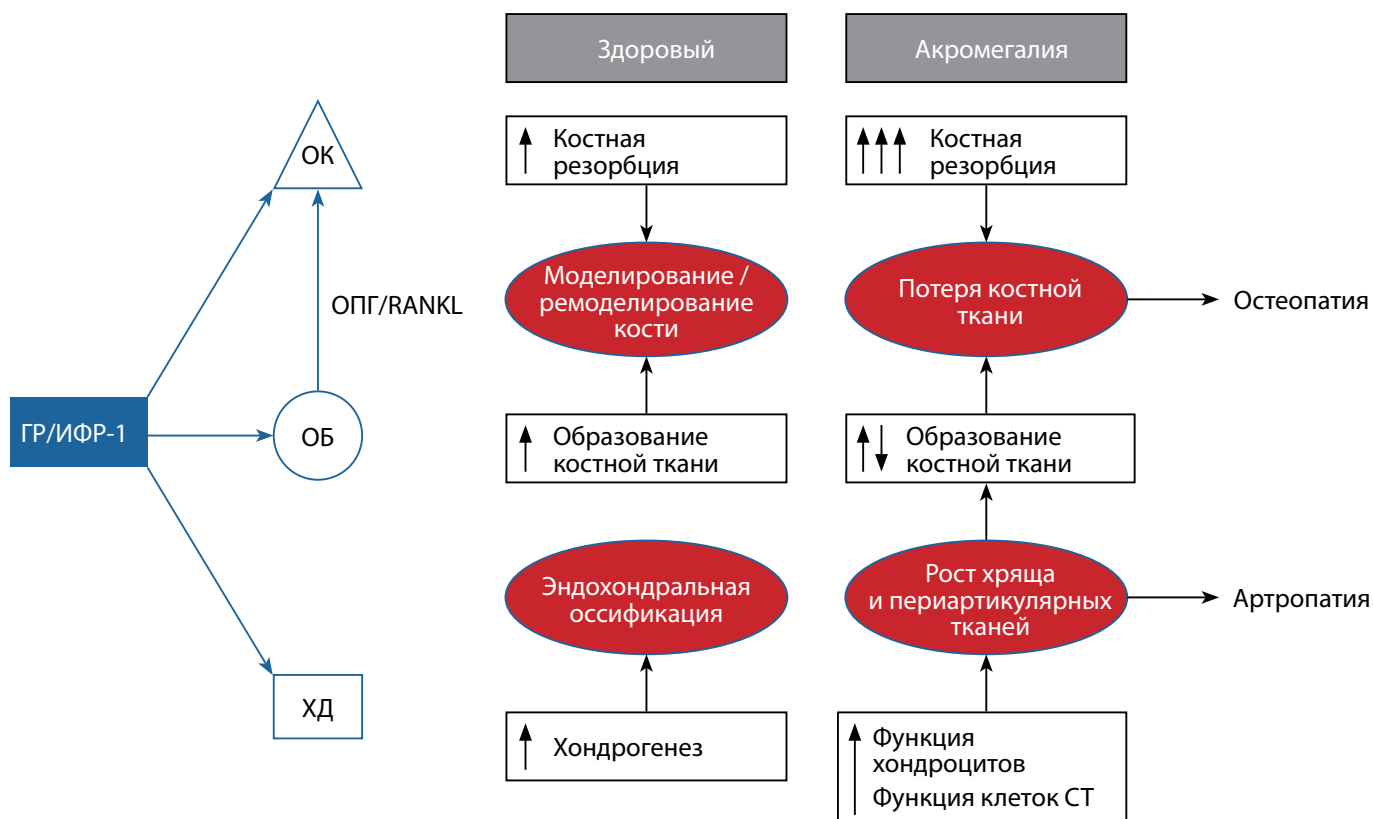


Рисунок 1. Эффекты ГР и ИФР-1 на кости и хрящевую ткань.

ОК — остеокласты, ОБ — остеобласты, ХД — хондроциты, СТ — соединительная ткань, ОПГ — остеопротегерин. Адаптировано из Eur J Endocrinol, Volume 181, Issue 2, Aug 2019, Pages R45–R56.

хряща трещин, которые могут распространяться до субхондральной пластинки кости, в запущенных случаях приводит к образованию эрозий хряща, а вследствие кальцификации — выраженному остеофитозу. Все эти изменения характерны для дегенеративной стадии ОА [7]. Важно отметить, что у пациентов с акромегалией наблюдается прогрессирование ОА, несмотря на адекватный биохимический контроль основного заболевания [8]. Специфическое лечение не разработано, реабилитация проводится не всем пациентам, маркеры для оценки тяжести артропатии при акромегалии отсутствуют. У пациентов с акромегалией лечение поражения суставов назначается при развитии ОА и не отличается от лечения первичного ОА.

Таким образом, проблемы поражения суставов у пациентов с акромегалией до сих пор остаются актуальными, а поиск прогностически значимых биохимических маркеров имеет первостепенное значение.

Поиск литературы проводился в базах данных: PubMed, Google Scholar, дополнительные ссылки выявлены путем ручного просмотра библиографий и цитирования в выбранных статьях. Ключевые слова при выборе источников: акромегалия, поражение опорно-двигательного аппарата, маркеры деструкции хрящевой ткани, суставы. Последний поиск литературы осуществлялся 1 мая 2024 года.

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНА РОСТА НА ХРЯЩЕВУЮ ТКАНЬ

ГР — пептидный гормон, состоящий из 191 аминокислотного остатка, продуцируется соматотрофами в передней доле гипофиза. ГР воздействует на все орга-

ны и ткани либо напрямую, либо опосредованно через ИФР-1 (рис. 1). Под воздействием ИФР-1 в хрящевой ткани происходит отложение мукополисахаридов, включая глюкозамингликаны, гиалуроновую кислоту, хондроитин сульфат, усиливается продукция коллагена и сульфирование протеогликанов [9].

Под влиянием гиперпродукции ГР и ИФР-1 на начальной стадии артропатии происходят утолщение хряща и гипермобильность околосуставных связок, приводящие к ограничению диапазона движений. Увеличение капсулы сустава, расширение суставного пространства изменяют нормальную геометрию суставных структур, что приводит к повторным внутрисуставным микротравмам и избыточным репаративным реакциям с образованием субхондральных кист, остеофитов, приводящих к ухудшению функционального состояния сустава. При рентгенографии визуализируются расширение суставной щели и увеличение объема мягких тканей около суставной области [10]. При своевременном лечении акромегалии эти изменения в суставе считаются частично обратимыми. В некоторых исследованиях это объясняется уменьшением отека тканей, по данным МРТ (увеличение релаксации хряща на T2), вследствие чего нормализуется размер суставной щели [11–13]. Расширение суставной щели имеет важное значение, поэтому отсутствие этого признака в опросниках оценки тяжести артропатии является значимым ограничением для специалистов.

При сохраняющемся избытке ГР патология приобретает дегенеративный характер: возникают рубцы, кисты, сужение суставной щели (ССЩ) и остеофиты, что ведет к дальнейшему нарушению архитектоники суставов.

Считается, что на данном этапе суставные изменения становятся необратимыми и независимыми от достижения ремиссии акромегалии [14].

В некоторых исследованиях установлено, что даже при нормальном уровне ИФР-1 может продолжаться гиперсекреция СТГ, что приводит к прогрессированию артропатии у таких пациентов. Вероятно, это обусловлено тем, что СТГ оказывает непосредственное влияние на хрящевую ткань, не только в сочетании с ИФР-1.

При акромегалии поражаются все суставы, как осевые, так и периферические. Патология осевого скелета при акромегалии имеет характерные особенности. Tagliafico A. и соавт. указали основные рентгенологические признаки акромегалической артропатии: увеличение толщины межпозвонковых дисков, фестончатость позвонков, диффузный идиопатический скелетный гиперостоз, спондилолистез и синдром Бааструпа («целующиеся» позвонки) [15].

ПОРАЖЕНИЕ СУСТАВОВ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

Распространенность акромегалии по обращаемости составляет 5,9:100 000 населения, точную цифру назвать затруднительно ввиду длительного периода диагностики заболевания — от 5 до 15 лет [16].

Одним из наиболее инвалидизирующих осложнений акромегалии является артропатия, поражающая как периферические, так и осевые суставы. Проблема поражения опорно-двигательного аппарата у пациентов с акромегалией интересовала исследователей с XX в. В 1988 г. Dons R.F. и соавт. обследовали 90 пациентов с акромегалией. Средние интервалы между установлением диагноза акромегалии и развитием артралгии были короче (4,1 года) для пациентов старше 40 лет и длиннее (9,7 года) для лиц моложе 31 года, артралгии отмечались у 76% пациентов, при этом у 17% из этих больных появлялись боли в суставах возникали в дебюте акромегалии [17].

Prencipe N. и соавт. показали, что акромегалическая артропатия не имеет аутоиммунной природы и обусловлена дегенеративными изменениями [18]. По сравнению с общей популяцией распространенность поражения суставов в 2–9 раз выше в зависимости от локализации сустава, несмотря на достижение биохимической ремиссии основного заболевания [19].

По данным различных источников, распространенность артропатии у пациентов с акромегалией варьируется в зависимости от локализации поражения суставов (табл. 1).

Наиболее часто поражаются суставы нижних конечностей (коленный и тазобедренный) [23]. Ранее освещалось поражение данных суставов у пациентов с акромегалией, однако основной проблемой остается отсутствие специфического лечения [7, 23, 75]. Отдельное внимание хотелось бы уделить поражению височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) у пациентов с акромегалией. Morselli L.L. и соавт. указали, что данное состояние встречается в одной трети случаев акромегалической артропатии [24]. Зачастую поражение ВНЧС не имеет яркой клинической симптоматики, характерна миофасциальная боль, крепитация и дискомфорт при жевании [25, 26]. МРТ позволяет выявить патологические изменения ВНЧС, а лечение проводят челюстно-лицевые хирурги.

Диффузные боли в поясничной области являются наиболее частой жалобой у пациентов с акромегалией, они не связаны с физической нагрузкой и могут возникать в покое [27].

По данным некоторых исследователей, аксиальная артропатия диагностируется примерно у 60% пациентов с акромегалией, что свидетельствует о распространенности поражения осевого скелета [27, 28]. При поражении периферических суставов и позвоночника сохраняется нормальный объем движений, что, вероятно, связано с гипертрофией межпозвонковых дисков, хрящей и растяжением связок. На компьютерной томографии и рентгенографии визуализируется выраженный остеофитоз, увеличение межпозвонкового пространства (рис. 2). Основная проблема, связанная с позвоночником у пациентов с акромегалией, — переломы тел позвонков, частота которых, по мнению исследований, зависит от длительности активной стадии акромегалии [29–31].

При акромегалии может возникать оссификация задней продольной связки [32, 33]. Так, Katakura D. описали пациентку 47 лет, которая передвигалась при помощи трости из-за оссификации задней продольной связки. В ходе госпитализации диагностирована акромегалия, однако на первом этапе принято решение прооперировать позвоночник из-за риска ухудшения неврологической симптоматики. Через два месяца после проведенного лечения выполнена транссфеноидальная аденомэктомия, в послеоперационном периоде пациентка смогла самостоятельно передвигаться [34].

Факторы, оказывающие влияние на возникновение и тяжесть течения артропатии, у пациентов с акромегалией разнообразны.

Акромегалическая артропатия ассоциирована с известными факторами риска первичного ОА, такими как

Таблица 1. Распространенность и локализация поражения суставов

Распространенность и локализация поражения суставов	Исследования
60–70% — плечевые, коленные и тазобедренные 50% — позвоночник	Killinger Z. и соавт. [20] Barkan A.L. [14]
80% — коленные, тазобедренные и суставы кисти	Romijn J.A. и соавт. [21]
46% — коленные 35% — плечевые 13% — тазобедренные	Kropf L.L. и соавт. [22]
99% — рентгенологические признаки ОА одного и более суставов 63% — позвоночник и суставы кисти	Wassenaar M.J. и соавт. [19]

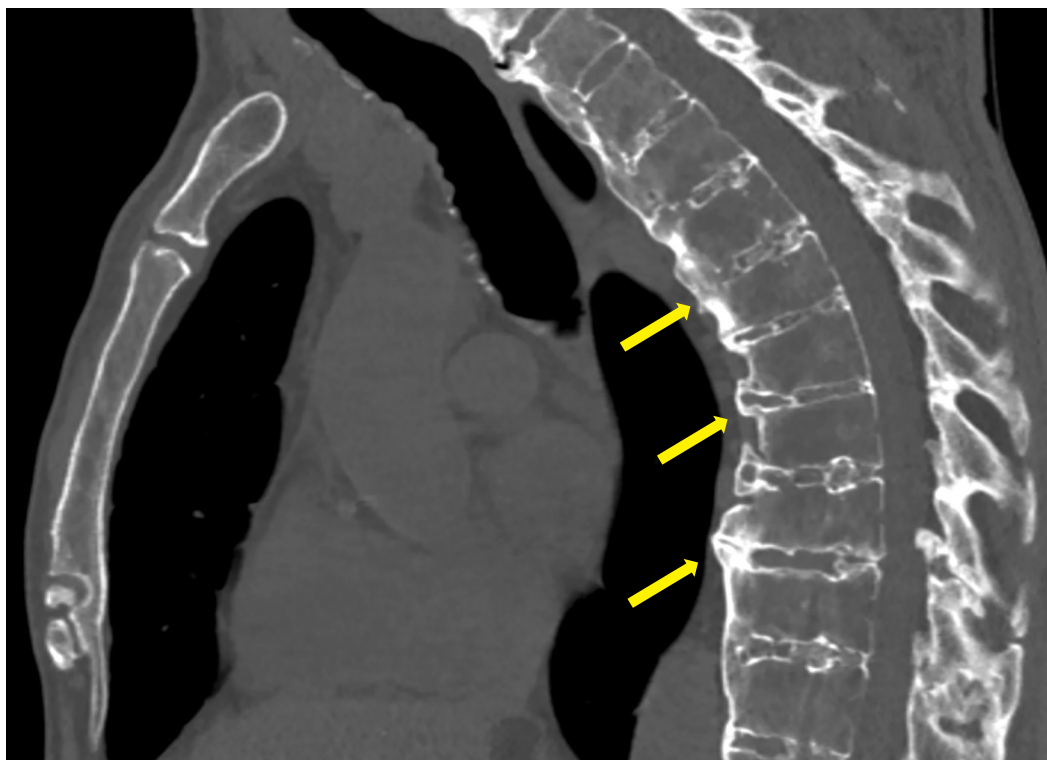


Рисунок 2. Поражение позвоночника у пациента с акромегалией.

МСКТ, сагиттальная проекция. Остеофиты по контурам тел позвонков, формирующие «костные мостики» (стрелки), клиновидная деформация тел позвонков, снижение высоты межпозвонковых дисков.

женский пол, увеличение возраста и увеличение индекса массы тела (ИМТ) [35]. У пациентов старше 60 лет с длительной активной стадией акромегалии выявлены более выраженные изменения суставов на рентгенограммах, чем у лиц молодого возраста [8]. Kropf L.L. и соавт. отметили, что тяжесть артропатии взаимосвязана с повышенным ИМТ и более низким уровнем ИФР-1. В исследование были включены 50 женщин (22–80 лет) и 21 мужчина (26–69 лет) со средним возрастом $49,5 \pm 14,5$ года, 56% пациентов предъявляли жалобы на боли в суставах различной локализации [22].

Длительное течение активной стадии, высокие уровни ГР и ИФР-1 до начала лечения акромегалии могут способствовать прогрессированию артропатии. Так, исследование, проведенное R. Dons и соавт., выявило, что более высокие уровни ГР в начале заболевания оказывают влияние на развитие акромегалической артропатии [17]. При этом в некоторых исследованиях взаимосвязь между уровнями ИФР-1 до лечения акромегалии и артропатии не была выявлена [22]. Возможные противоречия объясняются различиями в дизайне исследований, гетерогенностью и малым объемом выборки пациентов, продолжительностью ремиссии и критериями диагностики ОА.

Пациенты с более высоким уровнем ИФР-1 и имеющие исходно суставные изменения в дебюте, а также получавшие терапию аналогами соматостатина, чаще страдали от прогрессирования ОА по данным рентгенограмм. В исследовании Chiloiro S. и соавт. отмечено, что у 30% пациентов с акромегалией старше 60 лет ОА протекал тяжелее, с ограничением физической трудоспособности, однако четкой взаимосвязи с возрастом не установлено [36].

Несмотря на достижение стойкой ремиссии, у пациентов с акромегалией наблюдается прогрессирующий остеофитоз [21]. В исследование Pelsma I.C.M. и соавт. было включено 56 пациентов с акромегалией со средней длительностью ремиссии 18,3 года. Рентгенологические признаки ОА присутствовали у 46 пациентов (90,2%), практически у всех пациентов (95,7%) были вовлечены два и более суставов [37]. Авторы предложили следующий алгоритм диагностики ОА у пациентов с акромегалией (рис. 3).

При сохранении жалоб на боли в суставах после достижения ремиссии акромегалии, изменения образа жизни, проведения реабилитации необходимо дифференцировать акромегалическую артропатию с ревматологическими заболеваниями.

В одном из исследований у 31 пациента с длительностью ремиссии более 2 лет оценивали прогрессирование поражения шейного отдела позвоночника, коленных, тазобедренных и суставов кисти. Средний возраст на момент обследования составил 60 лет, ремиссия была достигнута различными методами лечения (хирургическое, комбинированное с лучевой терапией или аналогами соматостатина). В течение 9 лет наблюдалось постепенное прогрессирование рентгенологической артропатии всех суставов, в то время как клинические симптомы в основном проявлялись в ухудшении функции кисти. Важно отметить, что наиболее медленное поражение наблюдалось в коленных суставах [37].

Пациенты с первичным ОА чаще нуждаются в эндопротезировании суставов, особенно тазобедренного, в сравнении с пациентами, страдающими от акромегалии. Это объясняется отсутствием деформации периферических суставов за счет сохранения нормальных размеров суставной щели пораженных суставов [38].

Pelsma I.C.M. и соавт. опубликовали исследование, где провели сравнение пациентов с семейным, генерализованным, симптоматическим ОА без акромегалии ($n=337$, средний возраст: $59,8 \pm 7,4$ года, 82% женщин) с контрольной группой ($n=456$, средний возраст: $59,8 \pm 6,8$ года, 51% женщин). Испытуемых оценивали клинически и рентгенографически, измеряли уровни ИФР-1 в сыворотке крови, генотипировали 10 локусов количественных признаков в генах *FOXO3*, *IGFBP3/TNS3*, *RPA3*, *SPOCK2*, ранее ассоциированных с повышением уровня ИФР-1. Однонуклеотидный полиморфизм в генах *FOXO3* и *RPA3* ассоциировался с повышенным риском развития ОА, как и более высокие уровни ИФР-1 [39].

Рецептор к ГР кодируется геном *GHR*. У человека данный ген представлен двумя изоформами: полная форма *GHRH* и аллельный ген *GHRd3* с делецией экзона 3. Wassenaar M.J.E. и соавт. выявили, что у пациентов с длительно текущей акромегалией полиморфизм *GHRd3* ассоциирован с повышенной распространенностью необратимых осложнений, таких как ОА, и резистентным течением акромегалии [19]. Множественный регрессионный анализ Mercado M. и соавт. показали, что гомо- или гетерозиготная делеция экзона 3 была наиболее статистически значимым предиктором стойкой биохимической ремиссии (отношение шансов — 1,29; 95% доверительный интервал — 0,65–2,58). Они также

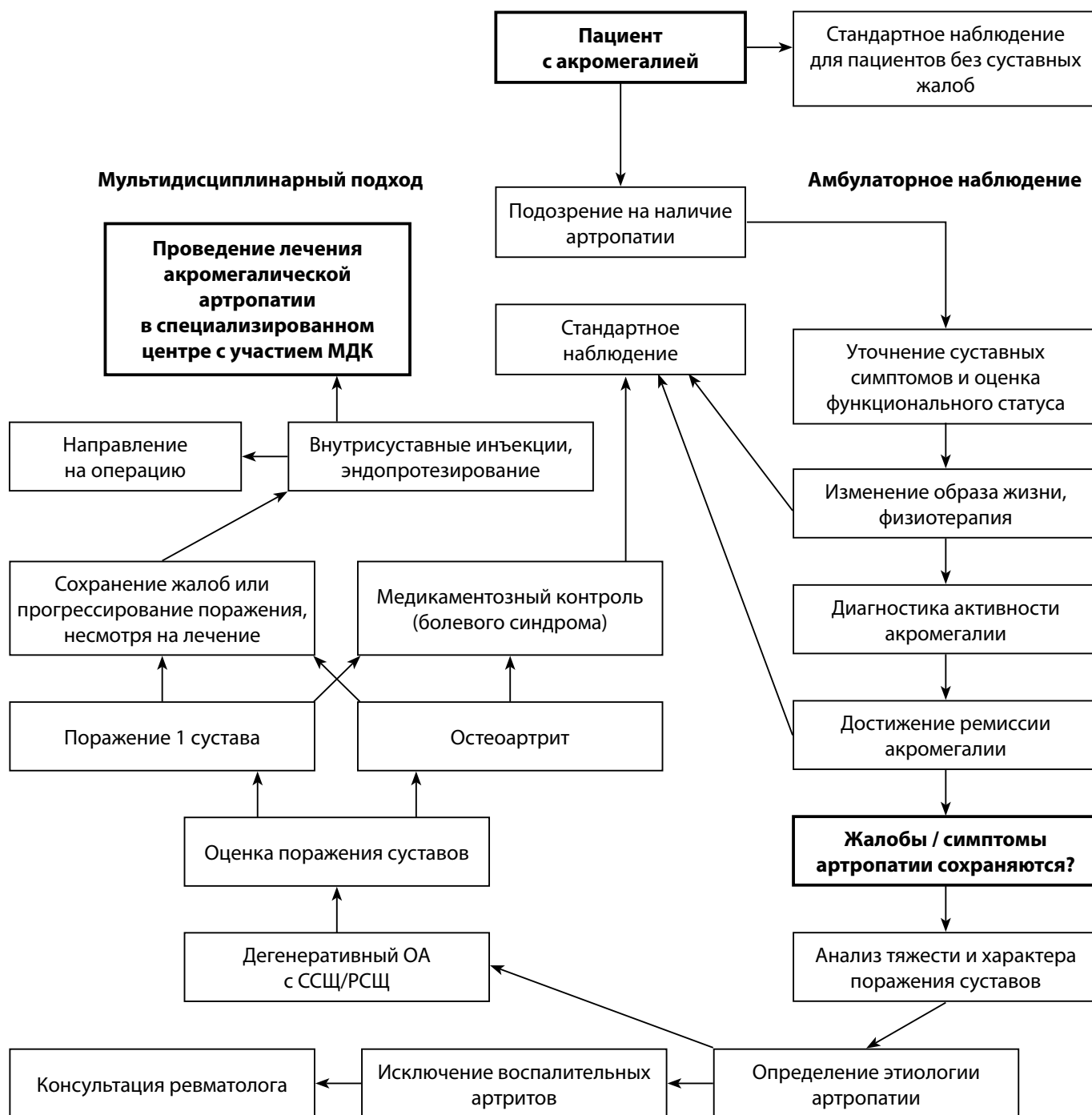


Рисунок 3. Алгоритм диагностики ОА у пациентов с акромегалией

МДК — мультидисциплинарная команда. Адаптировано из Pelsma I.C.M., Kroon H.M., van Trigt V.R. et al. Clinical and radiographic assessment of peripheral joints in controlled acromegaly. *Pituitary* 25, 622–635 (2022).

предположили, что делеция экзона 3 может быть связана с более ярким клиническим течением акромегалии и меньшей вероятностью нормализации ИФР-1 после лечения [40, 41]. Противоречие исследований о взаимосвязи стойкой ремиссии и делеции экзона 3, вероятно, связано с малым объемом выборки и различиями в дизайне.

Таким образом, полиморфизм рецептора ГР может быть перспективным маркером неблагоприятного течения артропатий у пациентов с акромегалией. У пациентов с высокими значениями ИФР-1 в дебюте и у тех, у кого обнаружен полиморфизм гена рецептора ГР (*GHRd3*), выявлен повышенный риск развития ОА, особенно тазобедренного сустава [42]. Изучение влияния генетических факторов на патогенез акромегалической артропатии является перспективным направлением на сегодняшний день.

Обращает на себя внимание, что у пациентов, получающих медикаментозное лечение, артропатия прогрессировала чаще, чем у тех, кто достиг ремиссии после нейрохирургического вмешательства. Так, Romijn J.A. и соавт. выдвинули гипотезу, что аналоги соматостатина оказывают непосредственное влияние на хрящевую ткань и способствуют прогрессированию артропатии [43].

В литературе встречается описание возникновения поражения других органов, возникающего вследствие патологии опорно-двигательного аппарата у пациентов с акромегалией. Fujita M. и соавт. представили клинический случай мужчины 67 лет с акромегалией, у которого возникла дисфагия на фоне выраженного остеофитоза в шейном отделе позвоночника. Они предложили рассматривать нарушение глотания у пациентов с акромегалией как проявление артропатии, так как разрастание остеофитов шейного отдела позвоночника может компримировать глотку [44]. В исследовании Karataş A. и соавт. отмечено, что тендинит ахиллова сухожилия у пациентов с акромегалией встречался чаще по сравнению с пациентами с анкилозирующим спондилитом или контрольной группой без поражения опорно-двигательного аппарата. Вероятно, это обусловлено увеличением толщины сухожилия вследствие гиперпродукции ГР [45].

Акромегалическая артропатия значительно ухудшает качество жизни пациентов. Sangianno B. и соавт. выявили, что тяжелое течение депрессии коррелировало с ограничением двигательной активности на фоне поражения суставов [1]. Fatti L.M. и соавт. продемонстрирована эффективность реабилитации у молодой пациентки 30 лет с поражением плечевых суставов и грудного отдела позвоночника. Изменения в опорно-двигательном аппарате привели к ограничению двигательной активности и выраженному болевому синдрому — 7 баллов по данным визуально-аналоговой шкалы. По результатам рентгенографии, выявлены прогрессирующая артропатия акромиально-ключичных и плечевых суставов, а также антеролистез по всему грудному отделу позвоночника. Пациентке проведен курс из 16 занятий лечебной физкультуры в течение 10 недель, что привело к уменьшению болевого синдрома (2–3 балла по данным визуально-аналоговой шкалы) и восстановлению двигательной активности [46].

Wechsler S. продемонстрировал эффективность реабилитации при поражении ВНЧС на примере клинического случая. Пациент 47 лет с ремиссией акромегалии

после двух аденомэктомий и на фоне лечения аналогами соматостатина обратился с болью в ВНЧС и трудностью открывания рта. Проводился курс внутрисуставного введения глюкокортикоидов, несмотря на положительный эффект, лечение было прекращено по инициативе пациента. С целью уменьшения болевого синдрома и восстановления функциональной активности ВНЧС пациент направлен на реабилитацию, после 8 сеансов физиотерапии отмечалась положительная динамика [47]. Также эффективность реабилитационных мероприятий демонстрируют в своем наблюдении Lima T.R.L. и соавт. После курса лечебной физкультуры, которая длилась два месяца (три раза в неделю по 60 минут за сеанс), включающей общую растяжку, укрепление мышц и упражнения на выносливость, пациент отметил значимое улучшение физического и психологического состояния [48]. Маркеры деструкции хрящевой ткани могут отражать не только наличие поражения суставов, но и эффективность реабилитационных мероприятий.

МАРКЕРЫ ДЕСТРУКЦИИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ В ДИАГНОСТИКЕ АРТРОПАТИЙ

Определение стадии патологического процесса и выбор метода лечения ОА основаны на клинических и рентгенологических данных. Однако типичные симптомы этого заболевания — утренняя скованность, боли при движениях или в покое — могут не сопровождаться изменениями на рентгенологических изображениях. В таких случаях важно провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, например, с ревматоидным артритом, и исключить их с помощью лабораторных исследований. Современные методы диагностики ОА, включая оценку биохимических маркеров деструкции хрящевой ткани, активно исследуются в экспериментальных работах, но их роль в повседневной клинической практике остается недостаточно изученной.

Особенности строения хрящевой ткани и сустава

Хрящевая ткань состоит из клеток (хондроцитов), продуцирующих компоненты внеклеточного матрикса (ВКМ). Хондроциты составляют лишь 1–2% (по некоторым данным, до 5%) от общего объема хряща, а ВКМ — 98–99% [49–51]. Выделяют несколько типов хрящей: гиалиновый, волокнистый (встречающийся в местах прикрепления к костям связок и сухожилий), эластичный (из него состоят мениски и межпозвонковые диски) и хрящ зоны роста, расположенный в местах формирования костной ткани. ВКМ составляет каркас соединительной ткани, обеспечивает механическую поддержку клеток и транспорт химических веществ. ВКМ представлен разнообразными компонентами: коллагены, фибронектин, эластин, протеогликаны, гиалуронан, гликопротеины и матриксные белки с содержанием воды до 80% [52, 53].

Отсутствие сосудов является особенностью хрящевой ткани. Обеспечение питательными веществами и удаление ненужных метаболитов из хондроцитов происходит путем диффузии через синовиоциты [54]. Баланс между катаболическими и анаболическими процессами обеспечивает обновление хрящевой ткани, за исключением случаев, когда разрушение преобладает над образованием, что приводит к нарушениям в структуре

хрящевого матрикса. Под воздействием протеолитических ферментов ВКМ хрящевой ткани постепенно теряет устойчивость к механическим нагрузкам, а вследствие метаболических повреждений хондроцитов утрачивается эластичность хряща, и начинается его фрагментирование [55]. Хрящ лишен нервных окончаний. Болевые импульсы и проприоцептивная чувствительность опосредованы многочисленными ноцицепторами и проприоцепторами, присутствующими в других структурах сустава: капсуле, связке, мышце [54, 56], что указывает на необходимость диагностики поражения всех компонентов сустава.

Синовиальная оболочка (СО) представляет собой соединительную ткань толщиной от 0,5 до 5 мм, покрывающую внутреннюю поверхность сустава, суставной капсулы и влагалищ сухожилий. СО состоит из двух слоев. Внутренний слой ткани (интима), прилежащий к полости сустава, представлен 1–4 слоями синовиоцитов. Субинтима содержит разнообразные типы коллагена (I, II, III, IV, V и VI), фибронектина, ламинина и протеогликанов, образующих сеть эластических волокон. Кроме того, в субинтима присутствуют кровеносные и лимфатические сосуды, а также нервные волокна [57, 58]. Поражение СО считается важным диагностическим критерием ОА [59]. К биохимическим маркерам воспаления СО относятся белки острой фазы: С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, а также медиаторы воспаления. Цитокины ослабляют способность хондроцитов восстанавливать хрящевой матрикс, индуцируют апоптоз хондроцитов, усугубляют повреждение суставов и вызывают необратимые изменения.

Общие сведения о патогенезе артропатий

Патогенез ОА можно разделить на три основные фазы. Он начинается со снижения прочности хряща из-за деградации коллагеновой сети и увеличения содержания воды, за которым следует компенсаторное повышение анаболизма хондроцитов для репарации. В итоге репаративный процесс становится неустойчивым, что приводит к разрушению хрящевой ткани. ОА — мультифакторное заболевание, на которое оказывают влияние генетические факторы, наличие травм в анамнезе, ИМТ и возраст пациентов.

Маркеры артропатий

Согласно классификации «BIPED», каждый биомаркер может быть отнесен к одной или нескольким из следующих пяти категорий от потенциального использования в клинической практике для: **B** (burden of disease) — оценки заболеваемости; **I** (investigative) — исследовательских целей; **P** (prognostic) — прогноза; **E** (efficacy of intervention) — оценки эффективности лечения; **D** (diagnostic) — диагностики ОА. Идеальный биомаркер должен быть специфичным для пораженной ткани и патологии, чувствительным к изменениям в прогрессировании заболевания или терапевтическому вмешательству и предсказывать исход заболевания.

Хотя в хрящевой ткани идентифицировано множество макромолекул, основными его составляющими являются фибриллы коллагена и агрекан, протеогликаны [60].

Агрекан, крупный агрегирующий протеогликан, является одним из основных структурных компонентов

хрящевой ткани. Он заполняет промежутки в коллагеновой сети, образуя большие агрегированные комплексы, взаимодействующие с гиалуроновой кислотой и связующими белками. Агрекан составляет 10% сухой массы хряща и состоит из 87% хондроитина сульфата и 6% кератан-сульфата [61]. Обладает высокой гидратационной способностью из-за своих отрицательно заряженных длинных полисахаридных цепей и, таким образом, придает хрящу способность противостоять нагрузкам. Потеря агрекана считается ранним проявлением ОА, возникающим первоначально на поверхности сустава и прогрессирующим в более глубокие зоны. За этим следует деградация коллагеновых фибрилл и механическое разрушение ткани [62].

Коллагеновые волокна, присутствующие в хряще, в основном являются коллагеном II типа — около 90–95%, к оставшимся 5% относятся: коллаген типа VI, IX, X, XI и XII [61]. Коллаген II типа, структурный белок, преимущественно содержащийся в хрящевой ткани, способствует стабильности и эластичности суставов. Коллаген II типа, генерируемый хондроцитами, равномерно распределен по всем слоям хряща, составляя более 80% ткани.

С-телопептид коллагена II типа (CTX-II) позволяет оценить степень прогрессирования заболевания. В 2002 г. сразу в двух исследованиях было показано, что повышенный уровень маркеров деградации коллагена I и II типов определяет рентгенологическое прогрессирование ОА через 1 год и 5 лет независимо от текущих изменений активности и исходной рентгенологической стадии заболевания [63, 64]. Повышение CTX-II выявляется лабораторно позже, когда патологию сустава уже видно на рентгенологических снимках, что делает его менее точным показателем раннего поражения хряща. По данным исследования Røtterud J.H. и соавт., концентрация CTX-II в моче была выше у пациентов с патологией коленного сустава, а после проведения реабилитации снижалась [65]. Это исследование показывает ценность этого маркера в оценке эффективности реабилитационных мероприятий у пациентов с ОА.

Олигомерный матриксный белок хряща (КОМП) — неколлагеновый гликопротеин, который играет важную роль в поддержании свойств и целостности коллагеновой сети. При воспалительных заболеваниях суставов уровень КОМП в сыворотке крови может служить прогностическим маркером, связанным с деградацией хряща. В ходе исследования Shah S.S. выдвинута гипотеза, что уровень КОМП в сыворотке крови отражает не только повреждение хряща, но и наличие синовита. На сегодняшний день КОМП является единственным биомаркером, который напрямую связан с определенной локализацией ОА — в тазобедренных суставах [66]. Östlind E. и соавт. исследовали взаимосвязь физической активности, функционального состояния сустава и молекулярных маркеров, где КОМП в сыворотке крови количественно определяли с помощью иммуноферментного анализа. По результатам отмечено снижение сывороточного КОМП через 10 недель физических упражнений [67]. В другом исследовании стресс-опосредованное повышение уровня КОМП во время физической нагрузки отражало ремоделирование и восстановление ткани сустава, что демонстрировало значимость этого маркера в оценке эффективности

реабилитации пациентов с ОА [68]. Arellano R.D. и соавт. подчеркнули важность учета суточных колебаний уровня КОМП во избежание гипердиагностики ОА, так как этот показатель повышается после 12 часов дня [69].

В ответ на воздействие механических факторов на сустав высвобождаются медиаторы воспаления, такие как фактор некроза опухоли альфа, трансформирующий фактор роста — β и интерлейкины (ИЛ1–ИЛ7). Они, в свою очередь, стимулируют выработку металлопротеиназ (ММП), способных разрушать все компоненты ВКМ. ММП — семейство цинк-зависимых эндопептидаз, которые разлагают белки внеклеточного матрикса. ММП представляют собой группу из более чем 20 протеолитических ферментов, ответственных за расщепление белковых компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Многочисленные исследования демонстрировали взаимосвязь тяжести ОА и уровня ММП [70–73]. Основное значение имеет ММП-1, продуцируемая синовиоцитами, и ММП-13, продуцируемая хондроцитами. ММП могут повышать продукцию цитокинов и хемокинов, способствуя воспалению и атрофии сухожилий. Chen и соавт. установили, что при ОА III степени отмечена более высокая экспрессия ММП-3, чем у пациентов с ОА I и II степени [74]. Это указывает на связь между повышением уровня ММП-3 и тяжестью течения поражения суставов. Уровень ММП-13 отражает степень активности синовита, связан с изменениями суставов на рентгенограммах и может служить предиктором серьезных деструктивных изменений при ревматоидном артрите. У пациентов с акромегалической артропатией данные маркеры не изучены.

Специфические маркеры тяжести и прогрессирования артропатии у пациентов с акромегалией на данный момент требуют дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражения суставов являются частым проявлением акромегалии. Гетерогенность патогенеза ОА при акромегалии не позволяет ограничиться одним прогностическим маркером для ранней диагностики и динамического наблюдения прогрессирования деструкции хрящевой ткани.

Маркеры метаболизма гомеостаза хряща, такие как ММП, КОМП, СТХ-II, по всей вероятности, могут использоваться для ранней диагностики, оценки прогрессирования ОА и эффективности реабилитации у пациентов с акромегалией, однако требуются дополнительные исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках гранта РНФ №23-75-01151 «Генетические и молекулярные маркеры неблагоприятного течения артропатий у пациентов с акромегалией».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Перепелова М.А. — анализ и интерпретация данных литературы, написание текста; Пржиялковская Е.Г. — разработка концепции и дизайна, написание текста; Луценко А.С. — анализ данных, редактирование рукописи; Уткина М.В. — редактирование текста рукописи; Тарбаева Н.В. — внесение в рукопись важной правки.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Cangiano B, Giusti E, Premoli C, et al. Psychological complications in patients with acromegaly: relationships with sex, arthropathy, and quality of life. *Endocrine*. 2022;77(3):510-518. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03106-8>
- Giustina A, Barkan A, Beckers A, et al. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):e937-e946. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz096>
- Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:17. doi: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-17>
- AlDallal S. Acromegaly: a challenging condition to diagnose. *Int J Gen Med*. 2018;11:337-343. doi: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S169611>
- Brue T, Rahabi H, Barry A, et al. Position statement on the diagnosis and management of acromegaly: The French National Diagnosis and Treatment Protocol (NDTP). *Ann Endocrinol (Paris)*. 2023;84(6):697-710. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.08.003>
- Claessen KM, Mazziotti G, Biermasz NR, Giustina A. Bone and Joint Disorders in Acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):86-95. doi: <https://doi.org/10.1159/000375450>
- Fedotova AS, Molitvoslova NN, Alekseeva LI, et al. CONDITION OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM IN PATIENTSWITH ACROMEGALY. *Osteoporos Bone Dis*. 2010;13(1):19-27. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo2010119-27>
- Claessen KMJA, Ramautar SR, Pereira AM, et al. Progression of acromegalic arthropathy despite long-term biochemical control: a prospective, radiological study. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:235–244. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0147>
- Потешкин Ю., Пронин В.С., Мельниченко Г.А., и др. Влияние избытка гормона роста и ИФР-1 на костно-суставную систему при акромегалии // *Актуальная эндокринология*. — 2015. — №10.
- Chipman JJ, Attanasio AF, Birkett MA, et al. The safety profile of GH replacement therapy in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(4):473-481. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.1660984.x>
- Claessen KMJA, Canete AN, de Bruin PW, Pereira AM, et al. Acromegalic arthropathy in various stages of the disease: an MRI study. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(6):779-790. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-1073>
- Colao A, Cannavo S, Marzullo P, et al. Twelve months of treatment with octreotide-LAR reduces joint thickness in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(1):31-38. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480031>
- Killinger Z, Payer J, Lazurova I, et al. Arthropathy in acromegaly. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36(4):713-720. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2010.09.004>
- Barkan AL. Acromegalic arthropathy. *Pituitary*. 2001;4(4):263-4. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1020754615863>
- Tagliafico A, Resmini E, Ferone D, Martinoli C. Musculoskeletal complications of acromegaly: what radiologists should know about early manifestations. *Radiol Med*. 2011;116(5):781-92. doi: <https://doi.org/10.1007/s11547-011-0671-z>
- Crisafulli S, Luxi N, Sultana J, et al. Global epidemiology of acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(2):251-263. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0216>
- Dons RF, Rosselet P, Pastakia B, Doppman J, Gordon P. Arthropathy in acromegalic patients before and after treatment: a long-term follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988;28(5):515-524. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1988.tb03686.x>

18. Prencipe N, Scarati M, Manetta T, Berton AM, et al. Acromegaly and joint pain: is there something more? A cross-sectional study to evaluate rheumatic disorders in growth hormone secreting tumor patients. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(11):1661-1667. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01268-8>
19. Wassenaar MJE, Biermasz NR, van Duinen N, et al. High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: a case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(3):357-365. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0845>
20. Killinger Z, Payer J, Lazúrová I, Imrich R, et al. Arthropathy in acromegaly. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36(4):713-20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2010.09.004>
21. Romijn JA. Acromegalic arthropathy: current perspectives. *Endocrine*. 2013;43(2):245-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9781-1>
22. Kropf LL, Madeira M, Neto LV, Roberto Gadelha M, de Farias MLF. Functional evaluation of the joints in acromegalic patients and associated factors. *Clin Rheumatol*. 2013;32(7):991-998. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2219-1>
23. Паневин Т.С., Алексеева Л.И., Мельниченко Г.А. Ревматические проявления акромегалии // *Остеопороз и остеопатия*. — 2019. — Т. 22. — №2. — С. 14-22. doi: <https://doi.org/10.14341/osteoi1353>
24. Morselli LL, Manetti L, Cosci C, et al. Bone and joint alterations in acromegaly. *J Orthop Traumatol*. 2006;7(4):169-175. doi: <https://doi.org/10.1007/s10195-006-0143-8>
25. Al-Hadlaq M, Sroussi H. Acromegaly: Overview and associated temporomandibular joint disorders. *Oral Dis*. January 2024. doi: <https://doi.org/10.1111/odi.14861>
26. Bennett R. Growth hormone in musculoskeletal pain states. *Curr Pain Headache Rep*. 2005;9(5):331-338. doi: <https://doi.org/10.1007/s11916-005-0009-4>
27. Scarpa R, De Brasi D, Pivonello R, et al. Acromegalic axial arthropathy: a clinical case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):598-603. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031283>
28. Bluestone R, Bywaters EG, Hartog M, Holt PJ, Hyde S. Acromegalic arthropathy. *Ann Rheum Dis*. 1971;30(3):243-258. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.30.3.243>
29. Ribeiro de Moura C, Campos Lopes S, Monteiro AM. Determinants of skeletal fragility in acromegaly: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2022;25(6):780-794. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01256-6>
30. Heck A, Godang K, Lekva T, Markussen KN, et al. Endocortical Trabecularization in Acromegaly: The Cause for the Paradoxically Increased Vertebral Fracture Risk? *JBM R Plus*. 2023;7(10):e10787. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.10787>
31. Sorohan MC, Poiana C. Vertebral Fractures in Acromegaly: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;12(1):164. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm12010164>
32. Ikegawa S, Kurokawa T, Hizuka N, Hoshino Y, Ohnishi I, Shizume K. Increase of serum growth hormone-binding protein in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Spine*. 1993;18(13):1757-60. doi: <https://doi.org/10.1097/00007632-199310000-00007>
33. Goto K, Yamazaki M, Tagawa M, et al. Involvement of Insulin-Like Growth Factor I in Development of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Spine. *Calcif Tissue Int*. 1998;62(2):158-165. doi: <https://doi.org/10.1007/s002239900410>
34. Kamakura D, Fukutake K, Nakamura K, Tsuge S, et al. Acromegaly presenting with myelopathy due to ossification of posterior longitudinal ligament: a case report. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):353. doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04232-6>
35. Pelsma ICM, Biermasz NR, van Furth WR, Pereira AM, et al. Progression of acromegalic arthropathy in long-term controlled acromegaly patients: 9 years of longitudinal follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):188-200. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa747>
36. Chiloiro S, Giampietro A, Gagliardi I, Bondanelli M, et al. Systemic comorbidities of acromegaly in real-life experience: which difference among young and elderly patients? *Endocrine*. 2023;80(1):142-151. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03261-y>
37. Pelsma ICM, Kroon HM, van Trigt VR, et al. Clinical and radiographic assessment of peripheral joints in controlled acromegaly. *Pituitary*. 2022;25(4):622-635. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-022-01233-z>
38. Akkaya M, Pignataro A, Sandiford N, Gehrke T, Citak M. Clinical and functional outcome of total hip arthroplasty in patients with acromegaly: mean twelve year follow-up. *Int Orthop*. 2022;46(8):1741-1747. doi: <https://doi.org/10.1007/s00264-022-05447-5>
39. Pelsma ICM, Claessen KMJA, Slagboom PE, van Heemst D, et al. Variants of FOXO3 and RPA3 genes affecting IGF-1 levels alter the risk of development of primary osteoarthritis. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(1):29-39. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0904>
40. Mercado M, González B, Sandoval C, Esquenazi Y, et al. Clinical and biochemical impact of the d3 growth hormone receptor genotype in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3411-5. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0391>
41. Montefusco L, Filopanti M, Ronchi CL, Olgiati L, et al. d3-Growth hormone receptor polymorphism in acromegaly: effects on metabolic phenotype. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(5):661-7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03703.x>
42. Claessen KM, Kloppenburg M, Kroon HM, Bijsterbosch J, et al. Relationship between the functional exon 3 deleted growth hormone receptor polymorphism and symptomatic osteoarthritis in women. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(2):433-6. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202713>
43. Romijn JA. Acromegalic arthropathy: current perspectives. *Endocrine*. 2013;43(2):245-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9781-1>
44. Fujita M, Nakano Y, Sakae H, Otsuka F. Dysphagia Induced by Acromegalic Arthropathy. *Intern Med*. 2021;60(7):1127-1128. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5856-20>
45. Karataş A, Artaş H, Uğur K, Koca SS. Sonoelastographic finding of Achilles tendon in patients with ankylosing spondylitis and acromegaly. *Eur J Rheumatol*. 2022;9(3):122-125. doi: <https://doi.org/10.5152/eurjrh.2022.21132>
46. Fatti LM, Cangiano B, Vitale G, et al. Arthropathy in acromegaly: a questionnaire-based estimation of motor disability and its relation with quality of life and work productivity. *Pituitary*. 2019;22(5):552-560. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-019-00966-8>
47. Wechsler S. Facial Pain and Temporomandibular Joint Dysfunction Secondary to Acromegaly: Treatment With Manual Therapy, Neuromuscular Reeducation—A Case Report. *Rehabil Oncol*. 2020;38(3):127-133. doi: <https://doi.org/10.1097/01.REO.0000000000000190>
48. Lima TRL, Kasuki L, Gadelha M, Lopes AJ. Physical exercise improves functional capacity and quality of life in patients with acromegaly: a 12-week follow-up study. *Endocrine*. 2019;66(2):301-309. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02011-x>
49. Bhosale AM, Richardson JB. Articular cartilage: structure, injuries and review of management. *Br Med Bull*. 2008;87(1):77-95. doi: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldn025>
50. Ge Z, Li C, Heng BC, Cao G, Yang Z. Functional biomaterials for cartilage regeneration. *J Biomed Mater Res Part A*. 2012;100A(9):2526-2536. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34147>
51. Guilak F, Nims RJ, Dicks A, Wu C-L, Meulenbelt I. Osteoarthritis as a disease of the cartilage pericellular matrix. *Matrix Biol*. 2018;71-72:40-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.05.008>
52. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;97:4-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2015.11.001>
53. Tush EV, Eliseeva TI, Khaletskaya V, et al. Extracellular matrix markers and methods for their study. *Sovremennye Tehnologii v Medicine*. 2019;11(2):133-147. doi: <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.20>
54. Tyyni A, Karlsson J. Biological treatment of joint cartilage damage. *Scand J Med Sci Sports*. 2000;10(5):249-265. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0838.2000.010005249.x>
55. Крылов П.А. Рецепторный аппарат хондроцитов как объект управления в тканевой инженерии хрящевой ткани // *Вестник ВолГУ. Серия 9: Исследования молодых ученых*. — 2013. — №11
56. Kalson NS, Gikas PD, Briggs TWR. Current strategies for knee cartilage repair. *Int J Clin Pract*. 2010;64(10):1444-1452. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02420.x>
57. Smith MD. The normal synovium. *Open Rheumatol J*. 2011;5:100-106. doi: <https://doi.org/10.2174/1874312901105010100>
58. Turner IH, Härle P, Müller-Ladner U, Gay RE, Gay S. The different stages of synovitis: Acute vs chronic, early vs late and non-erosive vs erosive. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(1):19-35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bberh.2004.08.002>

59. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):18. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1229-9>
60. Hinegard D, Lorenzo P, Sanchet T. Matrix glycoprotein, proteoglycans, and cartilage. In *Kelly's Textbook of Rheumatology*. Edited by: Reddy S, Harris YD, Sledge CB. 2001; 41-53
61. Żylińska B, Sobczyńska-Rak A, Lisińska U, et al. Structure and Pathologies of Articular Cartilage. *In Vivo*. 2021;35(3):1355-1363. doi: <https://doi.org/10.21873/in vivo.12388>
62. Okada Y. Proteinases and matrix destruction. In *Kelly's Textbook of Rheumatology*. Edited by: Reddy S, Harris Ed Jr, Sledge CB. 2001:55-72
63. Garner P, Gineyts E, Christgau S, Finck B, Delmas PD. Association of baseline levels of urinary glucosyl-galactosyl-pyridinoline and type II collagen C-telopeptide with progression of joint destruction in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002. doi: [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200201\)46:1<21::AID-ART10061>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200201)46:1<21::AID-ART10061>3.0.CO;2-Q)
64. Garner P, Landewé R, Boers M, et al. Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2847-2856. doi: <https://doi.org/10.1002/art.10616>
65. Røtterud JH, Reinholt FP, Beckstrøm KJ, Risberg MA, Arøen A. Relationship between CTX-II and patient characteristics, patient-reported outcome, muscle strength, and rehabilitation in patients with a focal cartilage lesion of the knee: a prospective exploratory cohort study of 48 patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:99. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-99>
66. Shah SS. Editorial Commentary: Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein Appears to Be the Most Useful Biomarker for Tracking Early Osteoarthritis of the Knee in Anterior Cruciate Ligament Deficient Patients (But May Also Reflect Synovitis). *Arthroscopy*. 2022;38(3):879-880. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2021.08.015>
67. Östlund E, Eek F, Stigmar K, Sant'Anna A, Ekvall Hansson E, Struglics A. Associations Between Physical Activity, Self-reported Joint Function, and Molecular Biomarkers in Working Age Individuals With Hip and/or Knee Osteoarthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2022;15:11795441221081063. doi: <https://doi.org/10.1177/11795441221081063>
68. Bi X. Correlation of serum cartilage oligomeric matrix protein with knee osteoarthritis diagnosis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):262. doi: <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0959-y>
69. Arellano RD, Aguilar LS, Argüello R, Hernandez F, et al. Cartilage Oligomeric Matrix Protein Levels in Synovial Fluid in Patients With Primary Knee Osteoarthritis And Healthy Controls: A Preliminary Comparative Analysis With Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein. *Arch Rheumatol*. 2017;32(3):189-196. doi: <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2017.6220>
70. Kumar S, Kumar H, Mittal A, Singh PP, et al. Correlation Between Synovial Fluid Levels of Matrix Metalloproteinase's (MMP-1, MMP-3, and MMP-9) and TNF-α with the Severity of Osteoarthritis Knee in Rural Indian Population. *Indian J Orthop*. 2023;57(10):1659-1666. doi: <https://doi.org/10.1007/s43465-023-00974-8>
71. de Rooy DP, Zhernakova A, Tsonaka R, Willemze A, et al. A genetic variant in the region of MMP-9 is associated with serum levels and progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1163-9. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203375>
72. Grillet B, Pereira RVS, Van Damme J, Abu El-Asrar A, et al. Matrix metalloproteinases in arthritis: towards precision medicine. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(6):363-377. doi: <https://doi.org/10.1038/s41584-023-00966-w>
73. Pulik Ł, Łęgosz P, Motyl G. Matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a state of the art review. *Reumatologia*. 2023;61(3):191-201. doi: <https://doi.org/10.5114/reum/168503>
74. Chen J-J, Huang J-F, Du W-X, Tong P-J. Expression and significance of MMP3 in synovium of knee joint at different stage in osteoarthritis patients. *Asian Pac J Trop Med*. 2014;7(4):297-300. doi: [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(14\)60042-0](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60042-0)
75. Цориев Т.Т., Белая Ж.Е. Костно-суставные структурные нарушения при акромегалии // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — №2. — С. 121-129. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9305>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Перепелова Маргарита Александровна [Margarita A. Perepelova]**; адрес: Россия, 117292, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5824-6490>; eLibrary SPIN: 8950-0673; e-mail: margo.doktor@mail.ru

Луценко Александр Сергеевич, к.м.н. [Alexander S. Lutsenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9314-7831>; eLibrary SPIN: 4037-1030; e-mail: some91@mail.ru

Уткина Марина Валерьевна, к.б.н. [Marina V. Utkina, PhD in biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8144-4188>; e-mail: mv.utkina@yandex.ru

Тарбаева Наталья Викторовна, к.м.н. [Natalya V. Tarbaeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7965-9454>; eLibrary SPIN: 5808-8065; e-mail: ntarbaeva@inbox.ru

Пржиялковская Елена Георгиевна, к.м.н. [Elena G. Przhialkovskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9119-2447>; eLibrary SPIN 9309-3256; e-mail: przhialkovskaya.elena@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Перепелова М.А., Луценко А.С., Уткина М.В., Тарбаева Н.В., Пржиялковская Е.Г. Поражение суставов у пациентов с акромегалией: потенциальные маркеры ранней диагностики // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 195-204. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13133>

TO CITE THIS ARTICLE:

Perepelova MA, Lutsenko AS, Utkina MV, Tarbaeva NV, Przhialkovskaya EG. Joint involvement in patients with acromegaly: potential markers for early diagnosis. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):195-204. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13133>