

В.Є. Кондратюк

Національний
медичний університет
ім. О.О. Богомольця, Київ**Ключові слова:** акромегалія,
акромегалічна артропатія,
ускладнення, остеопороз.

АКРОМЕГАЛІЧНА АРТРОПАТІЯ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ПРОГНОЗ

У лекції наведені дані щодо епідеміології, патогенезу, клініки, діагностики та прогнозу акромегалічної артропатії (АКА). АКА — найчастіший клінічний синдром, що може бути ознакою дебюту у більшості хворих на акромегалію. Тяжкість АКА визначається гормональною активністю пухлини гіпофізу і тривалістю патології. Довготривала артропатія зумовлює незворотність змін суглобових порушень, навіть за умови ефективного біохімічного контролю акромегалії. Вторинний остеоартроз у хворих на акромегалію характеризується більш вираженим остеофітозом і менш значним зменшенням ширини суглобової щілини, порівняно з пацієнтами з первинним остеоартрозом. Необхідна рання діагностика АКА з метою зниження частоти і тяжкості суглобових порушень. Доцільно проводити більш агресивне лікування (хірургічне) хворих на акромегалію з метою запобігання прогресуванню порушень опорно-рухового апарату та розвитку інвалідності. Акромегалія є причиною вторинного остеопорозу.

Акромегалія — хронічна ендокринна патологія, викликана гіперсекрецією гормону росту (ГР) й інсуліноподібного фактора росту (ІФР)-1 внаслідок наявності пухлини гіпофізу. Інші причини відзначають рідко. ГР і ІФР-1 відіграють важливу роль у регуляції метаболізму кісткової тканини. Відомо, що дефіцит ГР є складовою патогенетичної ланки втрати кісткової маси і формування остеопорозу, проте вплив його гіперсекреції на кісткову систему ще недостатньо вивчений. Не менш важливим є зниження якості життя у хворих на акромегалію, що зумовлено наявністю міалгії та артралгії, які реєструють у 70% випадків на момент встановлення діагнозу [5]. Рання діагностика і адекватне лікування захворювання може запобігти формуванню незворотних ускладнень і поліпшити якість життя пацієнтів.

Епідеміологія акромегалічної артропатії (АКА). Кістково-суглобові ураження виникають у більшості пацієнтів з акромегалією, проте АКА притаманна переважно пацієнтам віком старше 40–45 років. Різниця в часі між дебютом акромегалії та появою суглобового синдрому можуть становити від тижнів до 10 років [10]. Рентгенографічні зміни в периферичних суглобах реєструють у більше ніж половини хворих [23]. Суглобові прояви акромегалії є одним із найчастіших клінічних ускладнень і можуть бути ранньою ознакою у значної частини пацієнтів. Артропатія може призвести до зниження якості життя [3]. У недавніх дослідженнях показано, що незалежно від активності акромегалії, у хворих відзначається зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) [13]. У 40% хворих віком старше 50 років діагностують остеопороз. При дослідженні якості кісткової тканини у хворих із цією патологією, порівняно з контрольною групою відпо-

відного віку, встановлено зменшення кількості губчастої кістки [30].

Патогенез АКА не можна розглядати без урахування багатограних впливів ГР на гомеостаз кістки. Анаболічні ефекти ГР визначаються віком людини. Якщо у дитячому віці ГР стимулює поздовжній ріст кісток, то у підлітковому і юнацькому — стимулює дозрівання скелета до досягнення максимальної кісткової маси, а у зрілому — відіграє ключову роль у підтримці кісткової маси за рахунок регулювання кісткового ремоделювання. Рівень ГР знижується з віком: секреція ГР знижується на 14% протягом кожного десятиліття після настання статевої зрілості, що може пояснювати його особливу роль у патогенезі постменопаузального та сенільного остеопорозу [34, 36]. Доведено, що ГР притаманний анаболічний вплив на кістки. Більше того, ГР разом з ІФР-1 є важливими регуляторами гомеостазу кістки. Дія вищезазначених гормонів відбувається через аутокринний і паракринний шляхи: відзначається стимуляція проліферації, диференціювання остеобластів та синтез позаклітинного матриксу і, нарешті, формування кісткової тканини. Разом з цим ГР стимулює резорбцію кісткової тканини остеокластами [4, 13].

Генез патологічних змін при АКА складний, базується, з одного боку, на гіперсекреції ГР і ІФР-1, з іншого, на формуванні вторинних дегенеративних змін. На підставі експериментальних даних доведено, що в дебюті АКА надлишок ГР стимулює синтез ІФР-1 у хрящі, що, у свою чергу, призводить до гіперфункції хондроцитів і підвищення синтезу матриксу сполучної тканини. Об'єм хряща починає збільшуватися, що детермінує розширення суглобової щілини та створює умови для формування гіпермобільності суглобів. ГР також призводить до гіперфункції клітин

сполучної тканини, в результаті чого зростає об'єм періартикулярних структур, гіпертрофія синовіальної оболонки, що додатково посилює механічне навантаження на суглоби. У цій фазі з метою зворотного розвитку артропатії необхідно пригнічувати гіперсекрецію ГР та ІФР-1. Під час прогресування акромегалії формуються тріщини на поверхні хряща, кількість яких поступово збільшується, при цьому швидкість та об'єм проліферації фіброзно-хрящової тканини більший, ніж при остеоартрозі. У подальшому можуть утворюватися кальцинати у хрящі, формуватися остеофіти. Часто тріщини поширюються до субхондральної кістки, що створює виразки суглобових хрящів. Далі прискорюється ремоделювання кісткової тканини, формуються субхондральні кістки. Врешті суглобовий хрящ стає тоншим, звужується суглобова щілина, що подібне до змін, які відбуваються при остеоартрозі. Слід зазначити, що в заключній фазі АкА ефект від пригнічення секреції ГР та ІФР-1 відсутній [10].

Відомо, що активна фаза акромегалії пов'язана з підвищенням концентрації маркерів кісткового обміну. Маркери кісткового метаболізму — це пептиди, кількість яких пов'язана з функціональною активністю остеобластів, остеокластів, компонентів кісткового матриксу, що синтезуються протягом формування кістки. Кілька досліджень показали позитивний взаємозв'язок між концентрацією ГР у сироватці крові та маркерами формування кісткової тканини. Вплив хронічно підвищених рівнів ГР, ІФР-1 на метаболізм кісткової тканини може бути розглянутий при визначенні рівнів маркерів утворення кісткової тканини та її резорбції. Ці маркери дозволяють визначити інтенсивність кісткового ремоделювання і дуже швидко (через 3–6 міс) реагують на зміни в метаболізмі кісткової тканини.

Для кращого розуміння патогенезу АкА дослідники знайшли аналогію між акромегалією та лікуванням дефіциту ГР. Замісна терапія рекомбінантним ГР (ркГР) приводить до збільшення маси кісткової тканини. Вплив ркГР на кісткове ремоделювання є двофазним: максимальний ефект на кісткову резорбцію реєструється через 3 міс, на формування кісткової тканини — через 6 міс, що свідчить про випередження резорбції над синтезом кістки. Слід зазначити, що вплив на формування кістки зберігається протягом тривалого періоду. РкГР викликає підвищення концентрації кальцію в сечі та сироватці крові через 3–6 міс внаслідок мобілізації кальцію з кісток, збільшення кишкової абсорбції та ниркової реабсорбції кальцію через підвищення чутливості до паратиреоїдного гормону (ПТГ). Більше того, ркГР володіє антифосфатуричною дією, збільшує всмоктування в кишечнику фосфатів, що зумовлює підвищення рівня сироваткового фосфату. РкГР може також нормалізувати циркадний ритм секреції ПТГ. ГР і ІФР-1 можуть впливати на резорбцію кісткової тканини як прямо, впливаючи на рецептори до них на остеобластах, так і опосередковано, стимулюючи вивільнення паракринних посередників. На резорбцію та формування кістки впливає баланс між лігандом — фактором некрозу пухлини (TNF), остеопротегери-

ном (ОПГ) і лігандом рецептора активатора ядерного фактора транскрипції каппа-В (RANKL). Зв'язування RANKL із RANK рецептором, з одного боку, стимулює диференціювання остеобластів, з іншого — активізує зрілі остеокласти, що призводить до пригнічення їх апоптозу. ОПГ блокує ефекти RANKL, запобігаючи зв'язуванню з його рецептором RANK, бере участь у регуляції функції остеобластів і остеокластів, сприяючи формуванню кісткової маси [31]. Дослідники довели, що лікування за допомогою ГР у пацієнтів з його дефіцитом може викликати дозозалежне збільшення плазматичного ОПГ, коркової та трабекулярної кістки [22].

У пацієнтів з акромегалією оцінку ремоделювання кісткової тканини надавали на підставі визначення рівня остеокальцину (маркер формування) і С-кінцевого телопептиду колагену І типу (СТх) (маркер резорбції) [30]. Багатофакторний аналіз довів, що вік, рівень ІФР-1 і ГР є незалежними предикторами концентрації СТх, у той час як вік і ІФР-1 були незалежними детермінантами рівня остеокальцину. У цієї когорти пацієнтів не встановлено гендерних розбіжностей щодо особливостей ремоделювання кістки. Позитивний ефект введення ГР на формування кісткової тканини був підтверджений в іншому дослідженні у дорослих пацієнтів з дефіцитом ГР, де припинення лікування ГР призвело до повернення до ініціального рівня СТх, але вплив на остеокальцин був більш тривалим і зберігався, незважаючи на припинення лікування, впродовж 6 міс [12]. В іншій роботі на аналогічному контингенті пацієнтів замісна терапія ГР протягом 1 року мала двофазний ефект: приводила до підвищення рівня С-карбокситермінальних зшивок телопептидів колагену І типу (β -СТх), який теж є маркером кісткової резорбції. Проте більш тривалий термін замісної терапії (2 роки) зумовив зниження рівня цього маркера. На противагу цьому, рівень остеокальцину значно підвищувався протягом усього періоду лікування. Ці дослідження продемонстрували позитивний вплив ГР на кісткове ремоделювання з переважанням формування кісткової тканини над її резорбцією. Це дає змогу припустити аналогічні зміни в компонентах кісткової тканини в активну фазу акромегалії.

Цікавим вважаємо дослідження, в якому оцінювали динаміку біохімічних маркерів кісткового ремоделювання у пацієнтів з акромегалією на фоні прийому пегвісоманту — аналогу людського ГР зі зміненою структурою, що діє як антагоніст рецептора ГР [25]. Встановлені значно підвищені рівні маркерів формування кістки — N-термінального пропептиду проколагену III типу (PIIINP) і остеокальцину у пацієнтів на початку дослідження. Пегвісомант індукує нормалізацію рівня ІФР-1, що асоціюється зі значним зниженням концентрації маркерів формування і резорбції кістки. Зниження концентрації ІФР-1 позитивно корелює зі зниженням рівнів PIIINP. Після нормалізації ІФР-1 не виявлено статистично значущих відмінностей між пацієнтами та групою контролю для всіх параметрів кісткової тканини. На відміну від інших досліджень, не спостерігалось значимої кореляції між рівнем остеокальцину та концентраці-

єю ГР і ІФР-1, що, ймовірно, є наслідком невеликого розміру вибірки хворих. В іншій роботі встановлена позитивна кореляція між остеокальцином як з ГР, так і ІФР-1 до призначення октреотиду — селективного аналогу природного соматостатину [26]. Під впливом терапії останнім відзначалося зниження рівнів ГР, ІФР-1 і остеокальцину. Це дослідження також показало, що для пацієнтів з акромегалією притаманне підвищення рівнів остеокальцину і PTHrP, що відображають підвищення активності остеобластів. Слід зазначити, що відсутня інформація щодо впливу хірургічного лікування (трансфеноїдальної аденомектомії) пацієнтів з акромегалією на кістковий метаболізм і ремоделювання.

Отже, хворі на акромегалію в активній фазі характеризуються підвищеним рівнем маркерів кісткового метаболізму. Надлишок ГР пригнічує диференціювання та активність остеокластів через систему RANK-RANKL-OPG. Саме величини ГР і ІФР-1 разом із віком хворого є незалежними предикторами формування порушень кісткового метаболізму. Дослідження показали, що аналоги соматостатину (пегвісомант і октреотид) є ефективними препаратами, спроможними оптимізувати кістковий метаболізм.

АКА і МЩКТ. Залишається не повністю вирішеним питання щодо впливу ГР на МЩКТ. Дослідниками показано, що МЩКТ поперекового відділу хребта та шийки стегнової кістки збільшується у хворих з активною фазою акромегалії [15]. Більшість праць показали, що кортикальна кісткова маса збільшується у хворих на акромегалію, тоді як губчаста кістка майже не змінюється, що можна пояснити особливостями дії ГР, який опосередковано впливає на локальний синтез ІФР-1 [24]. Проте, за даними дослідження М. Madiera та співавторів (2013), де оцінка кісткового ремоделювання відбувалася за допомогою комп'ютерної томографії високого розрішення, отримані протилежні факти: при акромегалії, навпаки, зміни відбуваються в губчастій кістці, при інтактності кортикальної [21]. Останні дослідження довели, що незалежно від фази перебігу, для пацієнтів з акромегалією притаманне зниження МЩКТ. Так, в одному з досліджень показано, що майже 40% пацієнтів з акромегалією віком старше 50 років мали остеопороз [20]. Не відзначалося вірогідних відмінностей Т- та Z-показників між групами з активною та медикаментозно-контрольованою акромегалією. Інші дослідники виявили зниження МЩКТ у 42% пацієнтів з акромегалією, при цьому чоловіки мали більш низькі значення Т-критерію шийки стегнової кістки, незалежно від рівня статевих гормонів [13]. Варті уваги результати роботи щодо вивчення МЩКТ у хворих з активною фазою акромегалії залежно від їх гормонального статусу [20]. Вищі значення Т-показника спостерігалися у пацієнтів з нормальним рівнем статевих гормонів (еугонадний тип) порівняно з пацієнтами з медикаментозним контролем акромегалії з гіпогонадизмом. Більшість пацієнтів з остеопорозом були «гіпогонадними». Вплив функції статевих залоз на МЩКТ у пацієнтів з акромегалією все ж таки неоднозначний. Деякі дослідження [7, 37] довели по-

зитивний вплив еугонадного стану на МЩКТ, але інші дослідження показали суперечливі результати: більш високу МЩКТ незалежно від функціональної активності статевих залоз [28, 32]. Найбільш вірним і показовим щодо оцінки МЩКТ є дослідження дистального відділу променевої кістки, оскільки результати визначення МЩКТ стегнової кістки та поперекового відділу хребта можуть бути спотворені внаслідок кальцифікації навколосуглобових тканин і пошкодження хряща, що є дуже поширеним явищем при акромегалії [14]. Кореляція між МЩКТ і функціональним станом статевих залоз була визначена при проведенні одновимірної регресійної аналізу, проте багатовимірний аналіз підтвердив важливість таких параметрів як вік і стать. Останні розглядаються як основні детермінанти механізмів ремоделювання кісткової тканини, що встановлено для загальної популяції, а також для пацієнтів з акромегалією [30]. Встановлені гендерні відмінності щодо впливу ГР, ІФР-1 на масу кісткової тканини у дорослих осіб з дефіцитом ГР після 2 років лікування ркГР. У чоловіків, порівняно з жінками, підвищення МЩКТ було більш відчутним як в ділянці поперекового відділу хребта (15,8% проти 5,6%), так і в ділянці шийки стегнової кістки (11% проти 3%). Відповідно до гендерних розбіжностей у хворих на акромегалію МЩКТ не може розглядатися як єдиний достовірний маркер ризику переломів. Можливо, доцільним буде застосовувати об'ємні вимірювання за допомогою комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії або оцінювати структуру губчастої кістки з використанням технології двофотонної рентгеновської денситометрії. Згідно з існуючими критеріями остеопорозу, немає можливості точно оцінювати ризик переломів, що також доведено для контингенту хворих на цукровий діабет II типу.

Отже, ГР, ІФР-1 відіграють важливу роль щодо підтримки кісткової маси. При АКА патологічні зміни відбуваються як у губчастій, так і у кортикальній кістці. МЩКТ знижується у пацієнтів з акромегалією в активній фазі. Доведено, що гіпогонадний стан у пацієнтів з гормонально контрольованою акромегалією асоціюється з більш високою поширеністю остеопорозу, порівняно з пацієнтами з неконтрольованим варіантом і еугонадним станом. Встановлені гендерні розбіжності щодо впливу ркГР у хворих із дефіцитом ГР на формування МЩКТ: у чоловіків більш виражене накопичення кісткової маси, ніж у жінок. Оцінюючи клінічний стан хворого на акромегалію, обов'язково слід враховувати активність захворювання, функціональну активність статевих залоз, стать і вік.

Суглобові прояви акромегалії є одними з найбільш частих клінічних ускладнень і можуть бути ранньою ознакою акромегалії. Поширеність і тяжкість суглобових проявів зростає зі збільшенням тривалості неконтрольованого захворювання, вони нерідко призводять до інвалідності. Провідними ознаками ураження опорно-рухового апарату у разі наявності акромегалії можна вважати такі: для АКА притаманне ураження як центральних, так і периферичних суглобів [11, 29]. Більше того, ознаки артропатії можуть

бути проявом не тільки в період розпалу акромегалії, а й її дебюту. Розвиток артропатії при акромегалії включає два механізми: початковий — ендокринний та наступний — механічних змін [16].

Найбільш значимими та поширеними рентгенологічними маркерами АКА у ранній фазі є збільшення: ширини суглобового простору, включаючи ширину міжхребцевих дисків, а також товщини періартикулярних тканин, зокрема м'яких тканин стопи, більше 22 мм (в нормі — 21 і 20 мм відповідно у чоловіків і жінок) (таблиця). З часом зміни в суглобах стають незворотними, і медикаментозний контроль акромегалії має дуже низьку ефективність щодо поліпшення клінічного стану пацієнта [19]. Зміни структурно-функціонального стану суглобів є результатом частих внутрішньосуглобових травм і надмірної репаративної реакції сполучної тканини, яка призводить до появи рубців, кіст і остеофітів з подальшим погіршенням геометрії суглобів. АКА набуває характеристик та особливостей дегенеративних захворювань суглобів [8]. Рентгенологічні зміни на пізніх стадіях захворювання характеризуються звуженням суглобової щілини, формуванням остеофітів і кіст [1].

Таблиця

Рентгенологічні зміни, характерні для АКА

Збільшення ширини суглобового простору (дебют захворювання)
Збільшення товщини м'яких тканин стопи більше 22 мм (дебют захворювання)
Збільшення ширини міжхребцевих дисків (дебют захворювання)
Ентезопатії (періостит, гіперостоз та ерозії п'яткових кісток)
Зменшення ширини суглобового простору (тривалий термін і тяжкий перебіг захворювання)
Пагодоподібне розширення дистальних фаланг пальців (більш характерне для стопи)
Звуження «талії» проксимальних фаланг пальців (більш характерне для стопи)
Кутові деформації суглобів
Формування остеофітів (спондильоз Ердгейма)
Кальцифікація суглобових поверхонь
Формування субхондральних кіст
Кальцифікація та розширення реберно-хрящових з'єднань
Розширення тіл хребців
Осифікація передньої поверхні тіл хребців, ligamentum flavum з розвитком гіперостозу, формування стенозу спинномозкового каналу
Зникнення «талії» в хребцях нижньої частини шийного та верхньої частини грудного відділу хребта з розвитком кіфосколіозу, компенсаторним гіперлордозом поперекового відділу хребта
Остеопороз, переважно гіпертрофічний

Дослідження рентгенологічних ознак при АКА є нечисленними, і аналіз відбувався переважно в активну стадію даної ендокринопатії. Доведено, що більш тяжкі рентгенологічні зміни пов'язані з високим рівнем гормональної активності аденоми гіпофізу, а також з більшою тривалістю захворювання [35]. Скарги хворих пов'язані з обмеженням амплітуди руху, нестабільністю суглобів і їх деформацією. Відсутня залежність між рентгенологічними змінами при акромегалії та клінічними проявами артропатії, якщо вже сформовані дегенеративні зміни суглобів та у разі значного періоду захворювання [8]. Аналіз досліджень, присвячених оцінці поширеності суглобового синдрому у пацієнтів із акромегалією, показав, що рентгенологічні ознаки артриту щонайменше одного суглоба були вияв-

лені у всіх пацієнтів, а його клінічні прояви — у двох третин пацієнтів. Найбільш часто реєстрували остеохондроз хребта, насамперед грудного та поперекового відділів, навіть у молодому віці. Поширеність ураження хребта у пацієнтів з акромегалією становить від 40 до 50%. Зміни хребта при акромегалії характеризуються збільшенням кіфозу у верхній ділянці грудного відділу та компенсаторним гіперлордозом поперекового відділу, розширенням міжхребцевих просторів і формуванням остеофітів, так званий спондильоз Ердгейма [6]. Для цих пацієнтів більш характерний біль у поперековому відділі хребта, ніж у шийному і грудному. Біль в основному має механічний характер, проте можуть виявлятися ознаки запалення (16%). Може виникати стискання спинного мозку. Іноді такий клінічний симптом, як двобічна кульгавість, може бути проявом звуження спинномозкового каналу в поперековому відділі хребта. На рентгенограмі реєструють характерні для акромегалії риси: окостеніння передньої та бічної поверхні тіл хребців, які сприяють розширенню їх передньозаднього діаметра. Ці зміни зумовлені гіпертрофією внутрішньохребцевих м'яких тканин (зв'язок, епідуральний ліпоматоз) та кістки. У більш тяжких випадках процес окостеніння передньої поверхні тіл хребців може поширюватися за межі міжхребцевих дисків, що призводить до формування дифузного скелетного гіперостозу. При прогресуванні хвороби у хребцях грудного відділу можливе зникнення «талії» з розвитком кіфосколіозу. Характерними є також такі рентгенологічні зміни, як збільшення ширини суглобової щілини та розвиток множинних остеофітів [34]. Осифікація жовтої зв'язки є рідкісним порушенням при АКА, яке може бути чинником виникнення стенозу спинномозкового каналу грудного відділу хребта [27].

Для ураження опорно-рухового апарату при акромегалії притаманне також збільшення об'єму м'язової тканини за рахунок розростання її сполучнотканинного компонента. В дебюті захворювання фізична сила та працездатність збільшуються, а з часом і віком поступово у м'язових волокнах відбуваються дегенеративні зміни та розвивається проксимальна міопатія. Часто можна діагностувати карпальний синдром: акропарестезії виникають внаслідок стискання нервів кістковими структурами або гіпертрофованими м'якими тканинами [18].

Ще однією характерною діагностичною ознакою АКА є гіпермобільний синдром із нестабільністю суглобів та періодичними синовітами. На відміну від артритів різної етіології, при АКА ніколи не формуються анкілози [2].

Слід відзначити, що одним із факторів прогресування АКА, як і остеоартрозу, є ожиріння. Так, у дослідженні L.L. Kropf (2013) доведено зв'язок між індексом маси тіла (ІМТ) і тяжкістю артропатії, що свідчить про важливість контролю маси тіла при курації пацієнтів з акромегалією [17].

Цікаві результати отримані в іншій роботі. Так, вторинний гон- і коксартроз у пацієнтів з акромегалією характеризується більш вираженим остеофітозом (відношення шансів 4,1–9,9), але менш значним

зменшення ширини суглобової щілини (відношення шансів 0,3–0,5) порівняно з пацієнтами з первинним остеоартрозом аналогічних суглобів. Для пацієнтів з АКА та вторинним остеоартрозом притаманний більш низький ступінь функціональної недостатності суглобів, ніж для пацієнтів із первинним остеоартрозом ($p < 0,001$). Це можна пояснити тим, що функціональні порушення суглобів у пацієнтів пов'язані більше з динамікою ширини суглобової щілини, а не з остеофітозом [33, 34].

На сьогодні проведена недостатня кількість досліджень, які б вивчали вплив специфічної для акромегалії терапії на стан кісткової системи. Так, у проспективному дослідженні К. Claessen та співавторів (2012) показано, що хворі на акромегалію, які приймали аналоги соматостатину (тривалістю 2,6 року), характеризувалися більш вираженим прогресуванням остеофітозу, ніж пацієнти, які отримали хірургічне лікування (відношення шансів 18,9; $p = 0,025$), незалежно від віку, статі, ІМТ та рівня ІФР-1 [9]. Це може свідчити про прогностичні переваги та необхідність більш агресивної тактики лікування хворих на акромегалію з метою запобігання прогресуванню артропатії та інвалідності.

ПРОГНОЗ

Розвиток морфоструктурних порушень суглобів, гіпермобільного синдрому та функціональних обмежень руху залежить від тривалості акромегалії та ступеня ожиріння. Суглобові маніфестації — основні причини захворюваності та нерухомості цих пацієнтів [18]. Збільшення розмірів кісток, що відбувається внаслідок гіперсекреції ГР, має незворотний характер навіть в умовах успішного лікування. Для більшості пацієнтів із акромегалією притаманний персистуючий характер артралгій, незважаючи на довготривалу ремісію [10].

ВИСНОВКИ

Кістково-суглобові прояви акромегалії — найчастіший клінічний синдром, що може бути ознакою дебюту у більшості хворих. Переважна більшість лікарів помилково такої категорії пацієнтів встановлюють діагноз «генералізований остеоартроз». Тяжкість АКА визначається гормональною активністю пухлини гіпофізу і тривалістю патології. Великий період артропатії зумовлює незворотність змін суглобових порушень, навіть за умови ефективного біохімічного контролю акромегалії, що свідчить про дуже низьку ефективність останньої щодо поліпшення клінічного стану. Вторинний остеоартроз у хворих на акромегалію характеризується більш вираженим остеофітозом і менш значним зменшенням ширини суглобової щілини, порівняно з пацієнтами з первинним остеоартрозом. Необхідна рання діагностика АКА з метою зниження частоти і тяжкості суглобових порушень. Доцільно проводити більш агресивне лікування (хірургічне) хворих на акромегалію з метою запобігання прогресуванню порушень опорно-рухового апарату і розвитку інвалідності. Акромегалія є причиною вторинного остеопорозу. У хворих на акромегалію

зниження МЩКТ і більшою мірою погіршення якості кісткової тканини можна розглядати як предиктори остеопоротичних переломів. Хворому на акромегалію необхідно проводити комплексне дослідження, що включає оцінку МЩКТ, якості кістки, з метою стратифікації пацієнтів із високим ризиком переломів і запобігання інвалідності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **AACE Acromegaly Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly** (2011) *Endocrine Practice*, 17 (Suppl. 4): 1–44.
2. **Aydin Y., Coşkun H., Kir S.** (2012) Rheumatoid arthritis masquerading as acromegaly recurrence: report of two cases. *Rheumatology Intern.*, 32(9): 2913–2915.
3. **Biermasz N., Pereira A., Smit J.** (2005) Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90(5): 2731–2739.
4. **Biermasz N., Hamdy N., Pereira A.** (2005) Long-term maintenance of the anabolic effects of GH on the skeleton in successful treated patients with acromegaly. *Eur. J. Endocrinol.*, 152(1): 53–60.
5. **Biermasz N., Van Thiel S., Pereira A.** (2004) Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 89(11): 5369–5376.
6. **Bonadonna S., Mazziotti G., Nuzzo M. et al.** (2005) Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women. *J. Bone Mineral Research.*, 20(10): 1837–1844.
7. **Bolanowski M., Daroszewski J., Madraś M.** (2006) Bone mineral density and turnover in patients with acromegaly in relation to sex, disease activity, and gonadal function. *J. Bone Mineral Metab.*, 24(1): 72–78.
8. **Chipman J., Attanasio A., Birkett M.** (1997) The safety profile of GH replacement therapy in adults. *Clin. Endocrinology*, 46(4): 473–481.
9. **Claessen K.M., Ramautar S.R., Pereira A.M.** (2012) Progression of acromegalic arthropathy despite long-term biochemical control: a prospective, radiological study. *Eur. J. Endocrinology*, 167(2): 235–244.
10. **Colao A., Ferone D., Marzullo P.** (2004) Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine Rev.*, 25(1): 102–152.
11. **Colao A., Marzullo P., Vellone G.** (1998) Reversibility of joint thickening in acromegalic patients: an ultrasonography study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83: 2121–2125.
12. **De Paula F., Góis-Júnior M., Aguiar-Oliveira M.** (2009) Consequences of lifetime isolated growth hormone (GH) deficiency and effects of short-term GH treatment on bone in adults with a mutation in the GHRH-receptor gene. *Clin. Endocrinology*, 70 (1): 35–40.
13. **Giuseppina P., Graziella B., Laura I.** (2011) Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in acromegalic patients. *Clin. Cases in Mineral and Bone Metab.*, 8(3): 37–43.
14. **Giustina A., Mazziotti G., Canalis E.** (2008) Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocrine Rev.*, 29(5): 535–559.
15. **Kaji H., Sugimoto T., Nakaoka D. et al.** (2001) Bone metabolism and body composition in Japanese patients with active acromegaly. *Clin. Endocrinology*, 55(2): 175–181.
16. **Killinger Z., Payer J., Lazúrová I. et al.** (2010) Arthropathy in Acromegaly. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 36(4): 713–720.
17. **Kropf L.L., Madeira M.** (2013) Functional evaluation of the joints in acromegalic patients and associated factors. *Clin. Rheumatol.*, 32(7): 991–998.
18. **Lieberman S., Bjorkengren A., Hoffman A.** (1992) Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 21(3): 615–631.
19. **Lioté F., Orcel P.** (2000) Osteoarticular disorders of endocrine origin. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 14: 251–276.
20. **Madiera M.** (2010) Effects of GH-IGF-1 excess and gonadal status on bone mineral density and body composition in patients with acromegaly. *Osteoporosis International*, 12: 2019–2025.

21. Madeira M., Neto L.V., Neto F. (2013) Acromegaly has a negative influence on trabecular bone, but not on cortical bone, as assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 98(4): 1734–1741.

22. Mrak E., Villa I., Lanzi R. (2007) Growth hormone stimulates osteoprotegerin expression and secretion in human osteoblast-like cells. *J. Endocrinol.*, 192(3): 639–645.

23. Oh Y., Muller H., Pham H. (1993) Demonstration of receptors for insulin-like growth factor binding protein-3 on Hs578T human breast cancer cells. *J. Biol. Chemistry*, 268(35): 26045–26048.

24. Ohlsson C., Bengtsson B., Isaksson O. (1998) Growth hormone and bone. *Endocrine Rev.*, 19(1): 55–79.

25. Parkinson C., Kassem M., Heickendorff L. (2003) Pegvisomant-induced serum insulin-like growth factor-I normalization in patients with acromegaly returns elevated markers of bone turnover to normal. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism*, 88(12): 5650–5655.

26. Piovesan A., Terzolo M., Reimondo G. et al. (1994) Biochemical markers of bone and collagen turnover in acromegaly or Cushing's syndrome. *Hormone and Metabolic Research*, 26(5): 234–237.

27. Schmidt R.F., Goldstein I.M., Liu J.K. (2013) Ossified ligamentum flavum causing spinal cord compression in a patient with acromegaly. *J. Clin. Neuroscience*, 20(11): 1599–1603.

28. Scillitani A. (2003) Bone mineral density in acromegaly: the effect of gender, disease activity and gonadal status. *Clin. Endocrinology*, 58(6): 725–731.

29. Tagliafico A., Resmini E., Ferone D. (2011) Musculoskeletal complications of acromegaly: what radiologists should know about early manifestations. *Radiologia Medica*, 116(5): 781–792.

30. Ueland T., Fougner S., Godang K. (2006) Serum GH and IGF-I are significant determinants of bone turnover but not bone mineral density in active acromegaly: a prospective study of more than 70 consecutive patients. *Europ. J. Endocrinol.*, 155(5): 709–715.

31. Ueland T. (2005) GH/IGF-I and bone resorption in vivo and in vitro. *Europ. J. Endocrinol.*, 152(3): 327–332.

32. Ueland T., Ebbesen E., Thomsen J. et al. (2002) Decreased trabecular bone biomechanical competence, apparent density, IGF-II and IGF-BP-5 content in acromegaly. *Europ. J. Clin. Investigation*, 32(2): 122–128.

33. Wassenaar M.J., Biermasz N.R., Bijsterbosch J. (2011) Arthropathy in long-term cured acromegaly is characterised by osteophytes without joint space narrowing: a comparison with generalised osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 70(2): 320–325.

34. Wassenaar M., Biermasz N., Hamdy N. et al. (2011) High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly. *Europ. J. Endocrinol.*, 164(4): 475–483.

35. Wassenaar M., Biermasz N., van Duinen N. (2009) 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. *Europ. J. Endocrinol.*, 160(3): 357–365.

36. White H., Ahmad A., Syed A. et al. (2004) Gender variation in PTH sensitivity and rhythmicity following growth hormone replacement in adult growth hormone-deficient patients. *Clin. Endocrinology*, 60(4): 516–526.

37. Zgliczynski W., Kochman M., Misiorowski W. (2007) In acromegaly, increased bone mineral density (BMD) is determined by GH-excess, gonadal function and gender. *Neuroendocrinol. Letters*, 28(5): 621–628.

АКРОМЕГАЛИЧЕСКАЯ АРТРОПАТИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗ

В.Е. Кондратюк

Резюме. в лекции представлены данные об эпидемиологии, патогенезе, клинике, диагностике и прогнозе акромегалической артропатии (АКА). АКА — наиболее частый клинический

синдром, может быть признаком дебюта у большинства больных с акромегалией. Тяжесть АКА определяется гормональной активностью опухоли гипофиза и длительностью болезни. Большая длительность АКА обуславливает необратимость изменений суставных нарушений, даже при условии эффективного биохимического контроля акромегалии. Вторичный остеоартроз у больных акромегалией характеризуется более выраженным остеофитозом и менее значительным уменьшением ширины суставной щели по сравнению с пациентами с первичным остеоартрозом. Необходима ранняя диагностика АКА с целью снижения частоты и тяжести суставных нарушений. Целесообразно проводить более агрессивное лечение (хирургическое) больных с акромегалией с целью предупреждения прогрессирования нарушений опорно-двигательного аппарата и развития инвалидности. Акромегалия является причиной вторичного остеопороза.

Ключевые слова: акромегалия, акромегалическая артропатия, осложнения, остеопороз.

ACROMEGALIC ARTHROPATHY: EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL, DIAGNOSIS AND PROGNOSIS

V.E. Kondratiuk

Summary. The lecture presents data on the epidemiology, pathogenesis, clinical, diagnosis and prognosis of the acromegalic arthropathy. Acromegalic arthropathy is the most frequent clinical syndrome and may be a sign of a debut in the majority of patients with acromegaly. The severity acromegalic arthropathy determined hormonal activity of pituitary tumors and duration of disease. Long-term arthropathy causes irreversible changes of articular disorders, even if effective biochemical control of acromegaly. Patients with acromegaly and secondary osteoarthritis is characterised by a pronounced osteophytosis, less significant decrease in joint space narrowing, compared with patients with primary osteoarthritis. Required early diagnosis acromegalic arthropathy in order to reduce the frequency and severity of joint disorders. It is advisable to carry out a more aggressive treatment (surgery) patients with acromegaly in order to prevent the progression of disorders of the musculoskeletal system and the development of disability. Acromegaly is a cause of secondary osteoporosis.

Key words: acromegaly, acromegalic arthropathy, complications, osteoporosis.

Адреса для листування:

Кондратюк Віталій Євгенович
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця