

# Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и остеоартрит коленных суставов: особенности клинических проявлений и состояния углеводного обмена

Попов А.А.<sup>1</sup>, Изможерова Н.В.<sup>1</sup>, Гетманова Н.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница», Салехард

<sup>1</sup>Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3; <sup>2</sup>Россия, 629001, Салехард, ул. Мира, 39

**Цель исследования** – оценить влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) на клиническую картину первичного остеоартрита (ОА) у женщин в постменопаузе.

**Пациенты и методы.** В исследование «случай–контроль» включено 38 женщин в постменопаузе с первичным ОА коленных суставов II рентгенологической стадии. Основную группу составили 19 больных, соответствовавших критериям ДСТ, группу контроля – 19 пациенток без ДСТ.

**Результаты и обсуждение.** Больные контрольной группы имели значимо более высокие показатели индекса массы тела, окружности бедер и более выраженные клинические проявления менопаузального синдрома. У пациенток контрольной группы выявлены все клинические компоненты и лабораторные критерии метаболического синдрома и большие ограничения функции суставов, чем у больных основной группы.

У пациенток с ДСТ ОА имеет отличные от метаболического фенотипа патогенетические механизмы развития и прогрессирования.

**Заключение.** Диспластический фенотип ОА развивается при отсутствии метаболического синдрома и протекает с меньшими функциональными нарушениями, чем метаболический фенотип. Метаболический фенотип ОА ассоциирован с инсулинорезистентностью, более выраженными функциональными и психоэмоциональными ограничениями.

**Ключевые слова:** остеоартрит; фенотип; соединительнотканная дисплазия; женщины; постменопауза; исследование «случай–контроль».

**Контакты:** Артем Анатольевич Попов; [art\\_popov@mail.ru](mailto:art_popov@mail.ru)

**Для ссылки:** Попов АА, Изможерова НВ, Гетманова НА. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и остеоартрит коленных суставов: особенности клинических проявлений и состояния углеводного обмена. Современная ревматология. 2022;16(2):43–47. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-43-47

## Undifferentiated connective tissue dysplasia and knee osteoarthritis: clinical manifestations and the state of carbohydrate metabolism

Popov A.A.<sup>1</sup>, Izmozherova N.V.<sup>1</sup>, Getmanova N.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University, Yekaterinburg; <sup>2</sup>Salekhard District Clinical Hospital, Salekhard

<sup>1</sup>3, Repin street, Yekaterinburg 620028, Russia; <sup>2</sup>39, Mira street, Salekhard 629001, Russia

**Objective:** to evaluate the impact of undifferentiated connective tissue dysplasia (CTD) on the clinical manifestations of primary osteoarthritis (OA) in postmenopausal women.

**Patients and methods.** The case-control study included 38 postmenopausal women with primary knee OA, radiological stage II. The main group included 19 patients who met the criteria for CTD, the control group included 19 patients without CTD.

**Results and discussion.** Patients in the control group had significantly higher values of body mass index, hip circumference and more pronounced clinical manifestations of menopausal syndrome. Patients in the control group had all clinical components and laboratory criteria of the metabolic syndrome, they also had greater limitations of joint function compared to patients of the main group.

In patients with CTD pathogenetic mechanisms of development and progression of OA differ from the metabolic phenotype of OA.

**Conclusion.** The dysplastic phenotype of OA develops in the absence of metabolic syndrome and with less functional impairment than the metabolic phenotype. The metabolic phenotype of OA is associated with insulin resistance, more pronounced functional and psycho-emotional disturbances.

**Key words:** osteoarthritis; phenotype; connective tissue dysplasia; women; postmenopause; case-control study.

**Contact:** Artem Anatolyevich Popov; [art\\_popov@mail.ru](mailto:art_popov@mail.ru)

**For reference:** Popov AA, Izmozherova NV, Getmanova NA. Undifferentiated connective tissue dysplasia and knee osteoarthritis: clinical manifestations and the state of carbohydrate metabolism. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):43–47. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-43-47

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата. ОА представляет собой значительное социальное бремя, приводя к существенному снижению продолжительности и качества жизни, экономическим и нематериальным потерям [1]. Перспективы профилактики, эффективного лечения и реабилитации у больных ОА в значительной мере связывают с персонализацией терапии с учетом гетерогенности этиологии, патогенеза и клинических вариантов течения заболевания [2, 3].

В последние годы было выделено несколько вариантов фенотипов и эндотипов ОА, учитывающих имеющиеся у пациентов коморбидные заболевания, однако ни один из них пока в достаточной степени не валидирован для клинического использования [2–7].

Значимым фактором риска и предиктором развития ОА может являться дисплазия соединительной ткани (ДСТ) [4]. Единой точки зрения на причины частого сочетания ОА и ДСТ нет. Ранее были выявлены мутации гена проколлагена 2-го типа *COL2A1* (12q13), которые сопровождаются быстрым прогрессированием ОА с поражением коленных (КС), тазобедренных, плечевых, лучезапястных суставов, типичной рентгенологической картиной и развитием узелков Гебердена и Бушара [7]. Дальнейшие генетические исследования предрасположенности к ОА и ДСТ позволили определить широкий диапазон частот и величины эффекта (ВЭ) однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) структурных белков, факторов хондрогенеза, тканевых металлопротеиназ, межклеточных взаимодействий, активации и торможения функций клеток, формирующих различные компоненты суставных и околоуставных тканей [8, 9]. Большинство ОНП имели малую частоту аллелей и ВЭ от умеренной до малой (около 1,1–1,3). Небольшое количество ассоциированных с ОА локусов, установленных на сегодняшний день, обуславливает долю наследуемости заболевания, оцениваемую в 10,7% [8, 9]. В то же время показана дифференцированная экспрессия мРНК всего генома в суставном хряще после многократного воздействия механического стресса на модели эксплантата хондроцитов человека *ex vivo* [10]. Идентифицированы гены из группы инсулиноподобного фактора роста I и II типа (*IGFBP6*, *IGFBP5* и *IGFBP4*) и катаболического гена *MMP13* [8]. Процессы клеточного старения, опосредованные *GADD45A*, *MYC*, *SERPINE1* и *FOXO1*, и фокальной адгезии, связанные с *ITGA10*, *TLN2* и *CAV1*, значимо меняются в суставном хряще при повторяющейся повреждающей нагрузке, а идентифицированные гены и преобладающие у определенного индивида пути регуляции усугубляют клиническое прогрессирование ОА путем локальной активации или ингибирования ключевых генов, что может объяснять нарастание частоты выявления ОА у лиц с более высоким индексом массы тела (ИМТ) и/или наличием большего числа клинических критериев метаболического синдрома (МС) [5, 11, 12]. У пациентов с ДСТ независимым фактором риска более быстрого рентгенологического прогрессирования, прежде всего сужения медиального отдела суставной щели, является нарушение правильного распределения осевой нагрузки на опорные суставы [5, 9, 10].

**Цель исследования** — оценка влияния ДСТ на клиническую картину первичного ОА.

**Пациенты и методы.** В исследование «случай-контроль» включено 38 женщин в постменопаузе с первичным ОА КС. Основную группу составили 19 больных, имевших критерии

ДСТ и ОА, группу контроля — также 19 больных ОА, но без ДСТ. ОА диагностировали на основании критериев ACR (American College of Rheumatology), в исследование включали только женщин, имевших рентгенологические признаки II стадии ОА по классификации Kellgren–Lawrence [13]. Подбор пациентов для основной и контрольной групп осуществляли методом минимизации различий из одномоментной выборки, состоявшей из 203 женщин с медианой возраста 58 [55; 62] лет и длительностью менопаузы 8 [5; 12] лет. Подробная характеристика данной группы опубликована ранее [14]. Менопаузу диагностировали как минимум через 12 мес после последнего спонтанного менструального кровотечения [15].

**Критериями исключения** считали ранее перенесенные травмы нижних конечностей, грубые анатомические особенности, нарушающие осевую нагрузку на суставы, признаки воспалительных заболеваний суставов, а также индуцированную хирургическими или медикаментозными вмешательствами менопаузу.

Верификация синдрома ДСТ проводилась поэтапно с использованием фенотипической скрининг-шкалы Л.В. Соловьевой в модификации Т.Ф. Перетолчиной, включающей 6 признаков-фенов (сколиоз, миопия, плоскостопие, зубочелюстные аномалии, узкая грудная клетка, гипермобильность суставов), которые оценивались с помощью индекса выявляемости. При суммарном счете >1,92 диагностировали ДСТ [16]. После скрининга проводилось клинико-фенотипическое исследование с использованием международной фенотипической шкалы M.J. Glesby, содержащей шестнадцать признаков-фенов, наличие любых 3 из них подтверждало диагноз ДСТ [17]. Антропометрическое и фенотипическое обследование выявляло внешние и висцеральные признаки ДСТ согласно действующим российским клиническим рекомендациям [18]. УЗИ сердца, органов брюшной полости и почек, а также фиброгастроуденоскопия проводились в одном центре по стандартным протоколам [18].

Тяжесть менопаузальных симптомов оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [15]. Определяли интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также альгофункциональный индекс Лекена [13]. Диагностика артериальной гипертензии (АГ) и нарушений липидного обмена осуществлялась в соответствии с действующими в период проведения исследования версиями национальных рекомендаций [19]. Также учитывали подтвержденные медицинской документацией перенесенные эпизоды инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Диагностика сахарного диабета (СД) 2-го типа, нарушения толерантности к глюкозе и высокой гликемии натощак проводилась по «Алгоритмам специализированной помощи больным сахарным диабетом» [20]. Для оценки резистентности к инсулину использовали индексы инсулинорезистентности НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) и Caro [21]. МС считали полным при наличии абдоминального ожирения и  $\geq 2$  клинических критериев и неполным при наличии абдоминального ожирения и 1 дополнительного критерия.

Статистическую обработку проводили с помощью программного пакета Statistica 13.0. Поскольку характер распределения данных не соответствовал нормальному, для сравнения несвязанных совокупностей использовали критерий Манна–Уитни. В каждой выборке рассчитывали медиану и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]).

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ОА КС основной и контрольной групп, Ме [25-й; 75-й перцентили]  
Table 1. Clinical characteristics of patients with knee OA in the main and control groups, Me [25th; 75th percentile]

Показатель	Основная группа (n=19)	Контрольная группа (n=19)	p
Возраст, годы	59,0 [51,3; 60,0]	59,0 [54,5; 61,0]	0,798
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,1 [25,5; 32,4]	31,6 [29,25; 35,5]	0,006
Длительность менопаузы, годы	10,0 [3,5; 13,1]	9,0 [5,33; 11,75]	0,684
ОТ, см	92,0 [79,0; 94,0]	95,0 [89,0; 105,0]	0,146
ОБ, см	106,0 [101,0; 113,0]	110,0 [106,5; 118,0]	0,025
ОТ/ОБ	0,843 [0,813; 0,858]	0,856 [0,785; 0,927]	0,777
Нейровегетативные симптомы, баллы	14,0 [11,0; 17,0]	15,0 [12,0; 21,0]	0,275
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	5,5 [4,0; 8,0]	7,0 [6,0; 9,0]	0,053
Психоэмоциональные симптомы, баллы	9,0 [4,0; 9,0]	12,0 [9,0; 13,5]	0,035
ММИ, баллы	27,5 [22,0; 34,0]	35,0 [30,5; 42,0]	0,037
Боль в суставах по ВАШ, см	3,0 [1,3; 5,8]	5,0 [3,0; 7,8]	0,231
Индекс Лекена, баллы	2,0 [0,0; 4,8]	6,0 [3,5; 12,0]	0,001

Примечание. ОТ – окружность талии.

Значимость различия частот оценивалась с помощью точного критерия Фишера.

Все больные подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено этическим комитетом МБУ «Центральная городская клиническая больница №6» Екатеринбург.

**Результаты.** Женщины с ОА КС основной и контрольной групп по возрасту, длительности менопаузы, выраженности боли в суставах значимо не различались. Пациентки контрольной группы имели более высокий ИМТ и большую окружность бедер – ОБ (табл. 1). Хотя у всех участниц исследования прошло более 5 лет после наступления менопаузы, у большинства из них сохранялись легкие и умеренные нейровегетативные (приливы жара, ночная потливость, сердцебиение, нестабильность артериального давления) и обменно-эндокринные (прежде всего, сухость кожи и слизистых

оболочек, боль в мышцах, костях, суставах) симптомы, частота и выраженность которых между группами значимо не различались. Наблюдались статистически значимые различия в выраженности психоэмоциональных расстройств (лабильности настроения, нарушений сна, проявлений тревоги и депрессии). Хотя между группами не было статистически значимых различий в интенсивности боли в суставах, функциональные ограничения у женщин основной группы были существенно менее выраженными (см. табл. 1).

У женщин контрольной группы значимо чаще встречались АГ и нарушения углеводного обмена, включая СД 2-го типа. Различий в частоте ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, ИМ, ОНМК не было (табл. 2).

Ни у кого из больных основной группы не было набора клинических критериев, достаточного для подтверждения диагноза полного МС. При этом 17 пациенток имели по 2 и 2 пациентки – по 1 критерию МС (АГ без абдоминального ожирения). В то же время у всех женщин контрольной группы определены как минимум 3 клинических критерия МС [13]. Кроме того, при отсутствии между группами значимых различий по уровню глюкозы натощак содержание инсулина плазмы и значения индекса НОМА-IR в контрольной группе соответствовали критериям инсулинорезистентности (табл. 3).

Таким образом, у больных основной группы не выявлено достоверных признаков инсулинорезистентности, а все пациентки группы контроля имели «метаболический» фенотип ОА [2, 3, 14, 15].

**Обсуждение.** Для исключения возможного влияния особенностей гормонального фона, в том числе менопаузальной гормональной терапии, все

Таблица 2. Частота кардиоваскулярных заболеваний и нарушений углеводного обмена у больных ОА КС основной и контрольной групп, n  
Table 2. Frequency of cardiovascular diseases and disorders of carbohydrate metabolism in patients with knee OA of the main and control groups, n

Заболевание	Основная группа (n=19)	Контрольная группа (n=19)	p
АГ	12	18	0,042
СД 2-го типа	0	5	0,046
Все нарушения углеводного обмена*	2	8	0,062
ИМ	1	1	1,000
ОНМК	0	2	0,486
Полный МС	0	19	–
Неполный МС	19	0	–

\*Высокая гликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе и СД 2-го типа.

\*High fasting glycemia, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes.

участницы настоящего исследования были отобраны из однородной популяционной выборки постменопаузальных женщин, не получавших гормональных препаратов, включая эстрогены, гестагены, глюкокортикоиды и тироксин. С целью нивелирования влияния фактора травматизации в исследование не включали пациенток, ранее перенесших травмы нижних конечностей. Приведенные ограничения обусловили небольшую численность сравниваемых групп.

В нашем исследовании у пациенток с ДСТ ОА КС проявлялся менее выраженными альгофункциональными нарушениями. Вероятно, ОА, ассоциированный с ДСТ, имеет определенные патогенетические и фенотипические отличия от ОА, развивающегося на фоне ожирения и избыточной массы тела [22]. Большая выраженность симптомов диссомнии, тревоги и депрессии в группе больных ОА с МС может определять и более высокую оценку боли и функциональных ограничений по сравнению с группой ОА с ДСТ за счет центральных механизмов боли, однако анализ центральных механизмов возникновения и восприятия боли не входил в задачи данной работы [3].

ОА КС у пациенток без ДСТ сопровождается характерными для постменопаузы метаболическими нарушениями, ассоциированными с развитием инсулинорезистентности и увеличением массы тела [1, 2, 22]. Эта группа по параметрам в целом соответствует больным ОА, включенным во Фрамингемское исследование [23]. Кроме того, в проспективном 10-летнем когортном исследовании более выраженные изменения КС по данным магнитно-резонансной томографии выявлены у женщин с высоким исходным уровнем лептина в крови [24]. В другой группе пожилых больных более половины случаев ассоциации повышения ИМТ и ОА КС можно было объяснить высоким уровнем лептина, что еще раз демонстрирует наличие патогенетических взаимосвязей ожирения с ОА [25, 26].

Инсулинорезистентность и хроническая гипергликемия рассматриваются как основные факторы риска развития и прогрессирования ОА [1, 22]. Однако характерные для хронической гипергликемии изменения в различных тканях КС, обусловленные гликозилированием белков, отложением кристаллов кальция, снижением эластичности тканей и др., выявлялись при морфологическом исследовании независимо от клинических проявлений ОА [22, 23]. Между тем, в проспективных исследованиях с использованием методов функциональной визуализации высокого разрешения не удалось убедительно доказать наличие прямой связи клинического улучшения на фоне медикаментозной терапии ОА с динамикой

Таблица 3. Оценка инсулинорезистентности у больных ОА КС основной и контрольной групп, Ме [25-й; 75-й процентиля]  
Table 3. Assessment of insulin resistance in patients with knee OA of the main and control groups, Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	Основная группа (n=19)	Контрольная группа (n=19)	p
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,0–5,5]	5,8 [5,2–6,0]	0,071
Инсулин, мкЕд/мл	6,8 [5,1–8,1]	11,7 [8,8–17,2]	0,019
Индекс НОМА-IR	1,69 [1,34–2,01]	6,17 [3,82–7,45]	0,041
Индекс Саго	0,82 [0,70–1,32]	0,92 [0,59–1,17]	0,020

признаков активности синовита [27]. В то же время наличие ДСТ может обуславливать развитие симптомов ОА КС при значимо меньшей выраженности метаболических нарушений, чем в контрольной группе. Достаточно рациональным объяснением этого феномена можно считать ранее упоминавшуюся гипотезу локальной активации или ингибирования ключевых регуляторных генов в условиях неравномерного распределения нагрузки на различные участки суставного хряща [8, 10, 11]. В свою очередь, инсулинорезистентность как наиболее очевидный на сегодня фактор прогрессирования ОА может способствовать изменению порога активации или торможения генов за счет смещения баланса цитокинов и системного воспаления низкого уровня [1, 27].

Малый объем выборки не позволил выявить значимых различий между группами по частоте клинически выраженных нарушений углеводного обмена, однако симптомами ОА КС у лиц с ДСТ возникали при значимо меньшей выраженности инсулинорезистентности.

Для эффективного выявления фенотипов ОА требуется анализ больших баз данных проспективных исследований. Сочетание базовой информации о пациентах, фенотипах коморбидных заболеваний, результатах инструментальных методов визуализации, исследований тщательно отобранных биохимических маркеров и геномных мутаций, о персональных особенностях может способствовать более четкой стратификации пациентов и более обоснованному подбору участников проспективных клинических исследований для оценки вмешательств, направленных на различные патогенетические и клинические цели [27].

#### Заключение

1. В исследовании «случай-контроль» ОА КС у женщин в постменопаузе с ДСТ не был ассоциирован с инсулинорезистентностью.

2. Ассоциированный с ДСТ ОА КС проявлялся менее выраженными болевым синдромом и функциональными ограничениями по сравнению ОА КС у женщин с МС.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hernandez-Diaz C, van Schoor N, Khalil AAF. Osteoarthritis. In: El Miedany Y, editor. Comorbidity in Rheumatic Diseases. Springer: 2017. P. 197-206.  
2. Deveza LA, Nelson AE, Loeser RF. Phenotypes of osteoarthritis: current state and future implications. *Clin Exp Rheumatol*. Sep-Oct 2019;37 Suppl 120(5):64-72. Epub 2019 Oct 15.  
3. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Тельшев КА. Современные подходы к фенотипированию

остеоартрита. Современная ревматология. 2019;13(2):4-8.  
[Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):4-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8  
4. Соколов ВА. Структурные особенности соединительно-тканых дисплазий при хронических соматических заболеваниях и заболе-

ваниях суставов у взрослых. Медицинский альманах. 2013;(6):202-4.  
[Sokolov VA. Structural features of connective tissue dysplasia in chronic somatic diseases and joint diseases in adults. *Meditsinskii al'manakh*. 2013;(6):202-4. (In Russ.)].  
5. Dell'Isola A, Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: Data from the osteoarthritis initiative. *PLoS One*. 2018 Jan 12;13(1):e0191045.

- doi: 10.1371/journal.pone.0191045. eCollection 2018.
6. Golightly YM, Nelson AE, Kraus VB. General joint hypermobility and hip osteoarthritis: the Johnston county osteoarthritis project. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2012; 20 (1):182. doi: 10.1016/j.joca.2012.02.280.
7. Alakokko L, Baldwin CT, Moskowittz RW, et al. Single base mutation in the type II procollagen gene (COL2A1) as a cause of primary osteoarthritis associated with a mild chondrodysplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Sep;87(17):6565-8. doi: 10.1073/pnas.87.17.6565.
8. Steinberg J, Zeggini E. Functional genomics in osteoarthritis: Past, present, and future. *J Orthop Res*. 2016 Jul;34(7):1105-10. doi: 10.1002/jor.23296. Epub 2016 May 30.
9. Zengini E, Finan C, Wilkinson JM. The Genetic Epidemiological Landscape of Hip and Knee Osteoarthritis: Where Are We Now and Where Are We Going? *J Rheumatol*. 2016 Feb; 43(2):260-6. doi: 10.3899/jrheum.150710. Epub 2015 Dec 1.
10. Houtman E, Tuerlings M, Riechelmann J, et al. Elucidating mechano-pathology of osteoarthritis: transcriptome-wide differences in mechanically stressed aged human cartilage explants. *Arthritis Res Ther*. 2021 Aug 16;23(1):215. doi: 10.1186/s13075-021-02595-8.
11. June RK, Liu-Bryan R, Long F, Griffin TM. Emerging role of metabolic signaling in synovial joint remodeling and osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2016 Dec;34(12):2048-58. doi: 10.1002/jor.23420. Epub 2016 Sep 26.
12. Nie D, Yan G, Zhou W, et al. Metabolic syndrome and the incidence of knee osteoarthritis: A meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2020 Dec 23;15(12):e0243576. doi: 10.1371/journal.pone.0243576. eCollection 2020.
13. Лесняк ОМ. Руководство по ведению больных с остеоартрозом крупных суставов нижних конечностей врачом общей практики (участковым терапевтом): руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 144 с. [Lesnyak OM. *Rukovodstvo po vedeniyu bol'nykh s osteoartrozom krupnykh sustavov nizhnikh konechnostei vrachom obshchei praktiki (uchastkovym terapevtom): rukovodstvo dlya vrachei* [Guidelines for the management of patients with osteoarthritis of large joints of the lower extremities by a general practitioner (district therapist): a guide for doctors]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 144 p.]
14. Изможерова НВ, Гетманова НА, Попов АА, Перетолчина ТФ. Дисплазия соединительной ткани у женщин с первичным остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов. Казанский медицинский журнал. 2018;(2):194-200. [Izmozherova NV, Getmanova NA, Popov AA, Peretolchina TF. Connective tissue dysplasia in women with primary osteoarthritis of the knee and hip joints. *Kazanskiy meditsinskii zhurnal*. 2018;(2):194-200. (In Russ.)].
15. Мадянов ИВ, Мадянова ТС. Менопаузальная гормональная терапия. В помощь терапевту и врачу общей практики. Москва: ГЭОТАР-Медиа 2020. 160 с. [Madyanov IV, Madyanova TS. *Menopauzal'naya gormonal'naya terapiya. V pomoshch' terapevtu i vrachu obshchei praktiki* [Menopausal hormone therapy. To help the therapist and general practitioner]. Moscow: GEOTAR-Media 2020. 160 p.]
16. Кокотова ЕП, Перетолчина ТФ. Анализ выявляемости клинико-фенотипических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани со стороны органов пищеварения. Вестник уральской государственной медицинской академии. 2013;(26):30-6. [Kokotova EP, Peretolchina TF. Analysis of the detectability of clinical and phenotypic manifestations of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia on the part of the digestive organs. *Vestnik ural'skoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. 2013;(26):30-6. (In Russ.)].
17. Glesby MJ, Pyeritz RE. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *JAMA*. 1989 Jul 28;262(4):523-8.
18. Мартынов АИ, Нечаева ГИ, Акатова ЕВ и др. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;11(1):2-76. [Martynov AI, Nechaeva GI, Akatova EV, et al. National recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2016;11(1):2-76. (In Russ.)].
19. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Системные гипертензии. 2019;(1):6-31. [Chazova IE, Zhernakova YuV. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Clinical recommendations. *Sistemnye gipertenzii*. 2019;(1):6-31. (In Russ.)].
20. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майорова АЮ. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2019;22(S1):1-216. [Dedov II, Shestakova MV, Maiorova AYU. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Sakharnyi diabet*. 2019; 22(S1):1-216. (In Russ.)].
21. Успенский ЮП, Петренко ЮВ, Гулунов ЗХ и др. Метаболический синдром. Учебное пособие. Санкт-Петербург; 2017. 60 с. [Uspenskii YuP, Petrenko YuV, Gulunov ZKh, et al. *Metabolicheskii sindrom. Uchebnoe posobie* [Metabolic syndrome. Study guide]. Saint-Petersburg; 2017. 60 p.]
22. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Sep;99(9):3177-83. doi: 10.1210/jc.2014-1043. Epub 2014 Apr 29.
23. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis Rheum*. 1997 Apr;40(4):728-33. doi: 10.1002/art.1780400420.
24. Mobasher A, Rayman MP, Gualillo O, et al. The role of metabolism in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017 May;13(5):302-311. doi: 10.1038/nrrheum.2017.50. Epub 2017 Apr 6.
25. Karvonen-Gutierrez CA, Harlow SD, Jacobson J, et al. The relationship between longitudinal serum leptin measures and measures of magnetic resonance imaging-assessed knee joint damage in a population of mid-life women. *Ann Rheum Dis*. 2014 May;73(5):883-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202685. Epub 2013 Apr 10.
26. Fowler-Brown A, Kim DH, Shi L, et al. The mediating effect of leptin on the relationship between body weight and knee osteoarthritis in older adults. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jan;67(1):169-75. doi: 10.1002/art.38913.
27. Van Spil WE, Kubassova O, Boesen M, et al. Osteoarthritis phenotypes and novel therapeutic targets. *Biochem Pharmacol*. 2019 Jul;165:41-8. doi: 10.1016/j.bcp.2019.02.037. Epub 2019 Mar 1.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.10.2021/4.01.2022/7.01.2022

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Попов А.А. <https://orcid.org/000-0001-6216-2468>

Изможерова Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

Гетманова Н.А. <https://orcid.org/0000-0003-0890-1615>