

УДК 616.379-008.64:618.173:616.71/.72-002-039.11

Л. В. ЖУРАВЛЬОВА, В. О. ЧЕРПИТА

/Харківський національний медичний університет, Харків, Україна/

Особливості розвитку раннього остеоартрозу у жінок, хворих на ЦД 2-го типу, в пре- та постменопаузі

Резюме

Метою даного огляду є узагальнення інформації щодо розвитку остеоартрозу в пацієнок, хворих на цукровий діабет 2-го типу, в пре- та постменопаузі. Особливості настання та перебігу клімактерію, його вплив на розвиток раннього остеоартрозу, а саме на метаболізм кісткової тканини у жінок є насамперед міждисциплінарною проблемою, яка потребує комплексного підходу і залучає до вивчення процесу лікарів різних спеціальностей: терапевтів, кардіологів, ендокринологів, ревматологів тощо.

На сьогодні доведена важлива роль адипокінів загалом, але питання впливу вісфатіну в патогенезі розвитку остеоартрозу потребує подальшого вивчення. Застосування методу ранньої діагностики за допомогою вісфатіну може бути використано для підвищення якості діагностики остеоартрозу, в тому числі для прогнозування тяжкості перебігу захворювання у жінок, хворих на цукровий діабет 2-го типу, в пре- і постменопаузі. Тому доцільним є подальше вивчення молекулярних механізмів активації вісфатіну, яке може привести до розробки нових терапевтичних засобів для лікування ранніх змін при остеоартрозі та широкого спектра інших супутніх захворювань.

Ключові слова: остеоартроз, цукровий діабет, пременопауза, постменопауза, менопауза, клімактерій, вісфатін, адипокіни, нікотинамідаденіндинуклеотид, ожиріння, гонартроз, інсулінорезистентність

Відомо, що жінки у пре- та постменопаузі мають більший ризик розвитку остеоартрозу (ОА), ніж у будь-який інший період свого життя. Але кожна жінка, незалежно від віку, потребує гідної якості існування та гарантування продовження активної соціальної та професійної діяльності. Це є надзвичайно актуальним в умовах сучасного суспільства, адже економічна нестабільність не дозволяє більшості жінок покинути роботу у зв'язку з патологічними змінами, що відбуваються в організмі у період переходу від репродуктивного віку до старості та призводять до тяжких інвалідизуючих наслідків [2, 3].

Метою даного огляду є узагальнення інформації щодо розвитку остеоартрозу в пацієнок, хворих на ЦД 2-го типу, в пре- та постменопаузі. Особливості настання та перебігу клімактерію, його вплив на розвиток раннього остеоартрозу, а саме на метаболізм кісткової тканини у жінок є насамперед міждисциплінарною проблемою, яка потребує комплексного підходу і залучення до вивчення процесу лікарів різних спеціальностей: терапевтів, кардіологів, ендокринологів, ревматологів тощо.

Згідно з даними літератури, встановленими факторами ризику постменопаузального остеоартрозу є передчасна менопауза; астенична конституція жінки; ендокринні синдроми, для яких характерна наявність олігоменореї зі збереженням репродуктивної функції; хірургічна менопауза; гіпер- та гіпогонадотропні форми аменореї в репродуктивному періоді; тривалий період лактаційної аменореї; численні пологи [1, 4, 16].

Аналізуючи літературні дані щодо патологічного перебігу клімактеричного синдрому можна зробити висновок, що доволі широко роз'яснені та остаточно з'ясовані на теперішній час дані щодо рівнів статевих гормонів, розвитку генітальних та екстрагенітальних симптомів та появи їх ускладнень. Але є певні невирішені проблеми, які стосуються вікових періодів початку естрогенозалежних змін у суглобі, що обумовлюють проблему менопаузальних артропатій і розвиток ОА. Також можна зазначити, що немає методики систематизованого оцінювання скарг, клінічних та лабо-

раторних даних, а також точних рекомендацій щодо ведення таких жінок на етапі прийому, насамперед у сімейного лікаря, до якого звертається жінка з наявністю клімактеричного синдрому [1, 6].

Клімактерій – це фізіологічний період у житті жінки, який характеризується тим, що інволюційні процеси в репродуктивній системі переважають на фоні вікових перетворень організму. Клімактеричний період, за даними ВООЗ, має три фази: пременопауза, менопауза та постменопауза. Періодом від початку зниження функції яєчників до менопаузи є пременопауза. Головними ознаками цієї фази є зміна тривалості менструального циклу і кількості крові, що втрачається під час менструації, а також превалювання ановуляторних циклів. Перехід у стан менопаузи – це період від появи перших менопаузальних змін, який закінчується з останньою самостійною менструацією. За даними проспективних епідеміологічних досліджень, середній вік початку переходу в стан менопаузи становить 45,5–47,5 року та триває в середньому 4 роки [1, 4, 22]. Частина жінок, близько 5–10 %, не відчують менопаузального переходу клінічно. Це пояснюється тим, що менструації у них зберігають регулярними до менопаузи, а ще відсутні симптоми дефіциту естрогенів [1]. Під час переходу до менопаузи клінічно можна виділити чотири типи менструальних циклів [4]: регулярні; чергування регулярних циклів із затримками менструацій від декількох днів-тижнів до декількох місяців; наявність олігоменореї; чергування періодів олігоменореї з дисфункціональними матковими кровотечами.

Впродовж багатьох років проблема фізіології та патології постменопаузи привертає увагу не тільки гінекологів, а й кардіологів, ендокринологів та лікарів інших терапевтичних спеціальностей [2, 4]. Насамперед це пов'язано з тим, що внаслідок поступового припинення гормональної функції яєчників з'являються системні ускладнення, які обумовлені нестачею естрогенів. Відомо, що рецептори до естрадіолу наявні майже у всіх органах і тканинах жіночого організму. В останні роки чимало наукових праць

присвячені вивченню автономного синтезу статевих стероїдів (нейростероїдів) у центральній нервовій системі (ЦНС). Доведеність цього факту засвідчує значну роль естрогенів у ментальних і когнітивних функціях, що більшою мірою впливають на комортне існування жінки. Фактично третину періоду соціальної активності життя жінки становить період пре- і постменопаузи, тому очевидно, що стан здоров'я та якість її життя значно знижує патологічний перебіг постменопаузи (клімактеричний синдром, серцево-судинні порушення, остеоартроз) [1, 23].

Як відомо, постменопауза розпочинається з менопаузи і завершується в віці 65–69 років. Закономірні інволюційні процеси, які відбуваються в організмі жінки саме в періоді менопаузи, особливо відображаються на репродуктивній системі. Фізіологічні зміни виявляються завершенням дітородної, а згодом і менструальної функції. Згідно з існуючими на сьогодні науковими уявленнями, основою інволюції репродуктивної системи жінки є вікова гормональна перебудова в гіпоталамо-гіпофізарній структурі головного мозку. Наслідком цього є незворотні зміни циклічної функції гіпофіза і, пізніше, зміни циклічної функції яєчників [16, 25].

Примордіальні фолікули складають яєчниковий резерв, а їх кількість впливає на вік настання менопаузи [1, 6]. Вікове зниження цього резерву впливає на здатність жінок до зачаття. Вкрай важливо, що значну роль у цьому відіграє не тільки зниження кількісного резерву, а й зміна якості ооцитів після 36-річного віку, незалежно від наявності регулярних менструальних циклів [4, 6]. Цікаво, що є жінки, які й до п'ятдесяти років не мають критичного числа фолікулів. Початок пізньої менопаузи в цій ситуації не виключений.

Коливання рівня естрогену протягом життя впливає на розвиток багатьох процесів, зокрема патологічних. Цей огляд присвячений розвитку саме раннього остеоартрозу (ОА) на тлі вікових змін у жіночому організмі. Багато клінічних досліджень свідчать, що ОА безпосередньо пов'язаний з рівнем естрогену [5, 22, 23]. Відомо, що поширеність ОА більша у жінок, ніж у чоловіків, а вік настання менопаузи значно збільшує цю поширеність [5, 6]. Більше того, згідно зі статистичними даними, 64 % жінок з ОА колінного суглоба перші прояви змін відмічали у перименопаузальний період або впродовж п'яти років природної менопаузи (або після гістеректомії) [7]. Порівнюючи гендерні особливості можна відзначити, що симптоми ОА колінного суглоба з'явилися у віці до 50 років у 58 % жінок, і всього лише у 20 % чоловіків [5, 22]. Згідно з даними літератури, перші ознаки ОА у жінок в постменопаузі візуалізувалися переважно у проксимальному і дистальному міжфалангових суглобах кисті [23, 25]. Запальний процес із вузловим пошкодженням кисті при ОА в більшості випадків поєднується з поліартикулярним і симетричним ушкодженням великих суглобів, а саме колінних та кульшових суглобів [5, 17]. Характерною ознакою ерозивного ОА є ерозії, які з'являються в пошкодженій фаланзі суглобів. Жінки середнього віку більш схильні по розвитку цього патологічного процесу. Внаслідок запалення, що триває протягом декількох місяців або років, і, як результат, деформування суглобів із формуванням анкілозу, виникає гострий стан, який потребує негайних дій [21].

Одним із найчастіших захворювань суглобів, а також однією з основних причин втрати працездатності та інвалідності жінок, є ОА, який відрізняється хронічним прогресуючим перебігом із періодичними загостреннями і больовим синдромом, що має різний ступінь вираженості. Особи, які страждають на ОА, мають високий ризик розвитку коморбідних захворювань. Як правило, жінки з первинним ОА практично завжди мають супутні соматичні захворювання. У ряді досліджень було визначено, що ОА най-

частіше поєднується із захворюваннями серцево-судинної системи, ожирінням і ЦД 2-го типу [5, 8, 10].

На фоні успішного лікування патологічного клімаксу функції суглобів значно покращуються, зникають симптоми артрозу, зокрема артралгії, спостерігається зменшення вираженості дефігурації суглобів [22]. Ефективність терапії *ex juvantibus* використовують з діагностичною метою [5].

Поміж багатьох фізіологічних і патологічних процесів, що беруть участь в розвитку ОА, привертають велику увагу пов'язані з контролем статевих гормонів, включаючи естрогени [1, 3, 23]. Зазвичай вважають, що сполучні тканини не пов'язані з дією естрогенів, а також із дефіцитом естрогену, на відміну від таких тканин як головний мозок, ендометрій, молочні залози та інші несполучні тканини. Проте, інтерес до естрогенів обумовлений великою часткою жінок в постменопаузі, які мають ОА, та складністю ролі естрогенів у генезі цієї хвороби. Щоб усвідомити потенційну роль естрогенів у біології суглобових тканин, а також у розвитку та прогресуванні ОА, було докладено значні зусилля, що привело до кращого розуміння дії естрогену на тканини суглобів загалом і на хрящову тканину в тому числі [5, 22].

На сьогодні в численних наукових працях доведена певна роль естрогенів у підтримці гомеостазу суглобових тканин і суглоба загалом. Наявність рецепторів естрогену (ERS) у суглобових тканинах [4, 5, 22], та, як наслідок, різке зростання поширеності ОА серед жінок у постменопаузі [3], дозволяє припустити наявність зв'язку між втратою функції яєчників та ОА. Саме це поєднання вказує на потенційну захисну дію естрогенів щодо формування раннього ОА.

Деградація суглобового хряща та зміни субхондральної кістки з утворенням остеофітів обумовлюють патологічні процеси, які визначаються при ОА. Важливу роль при ОА відіграють також різнорівневе персистентне запалення синовіальної оболонки, гіпертрофія суглобової капсули, дегенерація менісків і зв'язок. Зміни, які відбуваються в періартикулярних тканинах (жировій тканині, м'язах, зв'язках, нервах) сприяють розвитку типових симптомів при ОА. Постійне активування медіаторів запалення й білкових молекул залучають у патологічний процес хрящ, синовіальну оболонку й субхондральну кістку [5, 17]. Тож доцільно розглядати ОА в ролі захворювання суглоба як органа, враховуючи паралельність, однотипність та синхронність змін, що визначаються при ОА [21]. Відмінність клінічних фенотипів обумовлена найбільш пошкодженням тканиною в умовах розвитку ОА. Субхондральна кістка травмується при тривалому перенавантаженні суглоба, з'являється субхондральна ішемія або набряк, результатом чого буде домінування в клінічній картині симптому болю в кістках [5, 7]. Пошкодження синовіальної оболонки буде призводити до перевагування в клініці запального фенотипу з частими епізодами реактивного синовіїту та значним больовим синдромом. Зміни в м'яких навколосуглобових тканинах будуть викликати домінування симптомів бурситу, тендиніту або тендовагініту. Таким чином домінуючий механізм пошкодження виявляється через той чи інший клінічний фенотип. Але ці зміни стають більш однорідними при подальшому прогресуванні захворювання, в результаті формується так званий загальний остеоартритичний синдром, який на пізніх стадіях захворювання включає біль, нестабільність, деформації, недостатність функції суглоба.

Дефіцит естрогенів при розвитку ОА сприяє підвищенню нестабільності суглобів, а також бере участь у порушенні обмінних процесів, що сприяє збільшенню маси тіла та жирової маси, що, в свою чергу, асоціюється з високим рівнем адипокінів [9, 11, 24].

Ожиріння належить до зовнішніх факторів розвитку інсулінорезистентності (ІР), разом зі зниженням об'ємного кровотоку в капілярах скелетної мускулатури в результаті вазоконстрикції, які розвиваються внаслідок гіподинамії. ІР спричиняє компенсаторну гіперінсулінемію, яка, у свою чергу, знижує глікемію, але посилює апетит, що сприяє формуванню ожиріння, яке знижує ІР жирової тканини. Таким чином, розвивається так зване вадне коло, що нагадує «висхідну спіраль», тобто кожний більш високий рівень компенсаторної гіперінсулінемії спричиняє ще більше посилення ІР, яке викликає гіперсекрецію інсуліну [5, 19, 20].

Відмінною особливістю ІР є порушення системи внутрішньоклітинної передачі сигналу від рецептора до кінцевих субстратів сигнального шляху дії гормону [11]. Дефекти в системі реалізації ефектів інсуліну та надлишок контрінсулярних гормонів є причинами ІР. Перші патологічні зміни при ІР відбуваються в жировій та м'язовій (смугастій та серцевій) тканинах, де транспорт глюкози можливий тільки за наявності інсуліну. Стимулюючи синтез ферменту глюкокінази, інсулін практично не впливає на транспорт глюкози в гепатоцити, проте посилює її постачання непрямим шляхом. Відбувається фосфорилування глюкози та блокування її в клітині, внаслідок непроникності клітинних мембран для фосфорильованої глюкози. Основними клінічними проявами ІР є гіперінсулінемія, ожиріння, артеріальна гіпертензія та дисліпідемія, провідним чинником розвитку яких є насамперед погіршення чутливості м'язової, жирової та печінкової тканин до інсуліну [8, 10].

Аномальне ремоделювання кісткової, суглобової й синовіальної тканин викликане дією багатьох чинників, зокрема високої глюкозотоксичності, яка спричиняє накопичення кінцевих продуктів гліколізу, активацію оксидативного потенціалу на локальному рівні, а також розвиток низькорівневого запалення на рівні організму [5]. Біохімічні зміни, що відбуваються, згодом перетворюються на клінічні прояви ОА. Доцільно зазначити, що uszkodжувальним механізмом слабкості м'язів і нестабільності суглоба є діабетична нейропатія, яка призводить до ураження периферійної нервової системи при ОА [10].

На ранніх стадіях гонартрозу переважають зміни м'якотканних елементів колінного суглоба, що мають запально-дистрофічний характер. Ці зміни можуть бути визначені біохімічно, патоморфологічно, за допомогою МРТ і (або) артроскопії. На ранній (0–1) стадії ознаки не можуть бути діагностовані рентгенологічно, оскільки симптоми переважають в нерентгеноконтрастних структурах. Первинні зміни мають запально-дистрофічний характер. Залучення субхондральної кістки у патологічний процес при тривалому впливі причинного фактора є, по суті, вторинним процесом і маркером хронізації даної патології. Таким чином, діагностичні критерії ОА, що застосовують у клінічній практиці, повинні бути спрямовані на виявлення саме ранніх змін. У такому випадку консервативне лікування буде набагато ефективнішим [5, 7, 21].

Проблема розвитку раннього ОА в жінок у пре- і постменопаузі, які хворіють на ЦД 2-го типу та мають зайву вагу чи ожиріння, багатогранна й потребує комплексного підходу до діагностики та лікування.

Профілактика «менопаузального» збільшення ваги, особливо у жінок, які вже мають підвищений серцево-судинний ризик і початкові прояви ОА, має ключове значення, тому що боротися зі змінами, які вже відбулися, набагато складніше. На жаль, сприйняття жінкою ризику для власного здоров'я непросте і перебуває під впливом багатьох чинників: наявність реальної, а не гіпотетичної (в довготривалій перспективі) загрози, серйозність можливих наслідків, власний досвід і досвід родичів, особливості особистості та

емоційного стану, вплив соціальних і культурних чинників. Щоб змінити свою поведінку, жінки з надлишковою вагою/ожирінням в перехідний період повинні чітко усвідомити реальну небезпеку розвитку на цьому тлі ЦД 2-го типу, серцево-судинних захворювань (ССЗ), ОА та інвалідизуючих ускладнень.

Прогрес цивілізації змінив спосіб життя – переважає малорухливий спосіб життя, збільшилася кількість рафінованих вуглеводів і тваринних жирів у раціоні, стрес. У результаті впливу поведінкових факторів та генетичних змін розвинувся каскад порушень – метаболічний синдром (МС), який є однією з найобговорюваніших проблем сучасної медицини. Інтерес до цієї проблеми пов'язаний з тим, що МС збільшує ризик розвитку ЦД 2-го типу, артеріальної гіпертензії, порушення опорно-рухового апарату [2, 5, 15, 18]. Патогенетичною основою МС є ІР [15, 19, 20], яка пов'язана насамперед з абдомінально-вісцеральним ожирінням. Самостійна роль жирової тканини в патогенезі МС в останні роки є предметом активного обговорення. Науковці багатьох різних напрямків щодня перебувають у пошуку нових маркерів діагностики ОА, щоб запобігти його ранньому розвитку, зберегти працездатність жінки в постменопаузі та забезпечити її комфортне існування в сучасному світі.

Відомо, що жирова тканина синтезує і секретує велику кількість біологічно активних пептидів, так званих адипокінів, які діють як на локальному рівні, так і системно. Серед адипокінів, що секретуються жировою тканиною та мають вплив на розвиток ІР і метаболічних порушень, можна виділити вісфатін [12, 13, 14].

Адипокін вісфатін, який також називають колонієстимулювальним фактором прекурсорів В-клітин (PBEF – Pre-B Cell Colony Enhancing Factor), є багатофункціональним білком, що складається з 473 амінокислот із молекулярною масою 52 кДа, та функціонує як гормоноподібна молекула, що активує внутрішньоклітинні сигнальні каскади, та як фермент нікотинамідфосфорибозилтрансфераза (NAMPT-Nicotinamide Phosphoribosyltransferase), що каталізує синтез нікотинамід-аденінмононуклеотиду з нікотинамідом і 5-фосфорибозил-1-пірофосфату [21]. Вісфатін продукується в основному вісцеральним жиром [15], але значний рівень його експресії також виявлений в м'язовій тканині, кістковому мозку, печінці, лімфоцитах, мембранах ембріональних тканин [18].

Вісфатін є унікальним прозапальним адипокіном, він має як цитокінову, так і ферментативну активність. З літературних джерел відомо, що вісфатін є одним із посередників терапевтичного ефекту фізичних навантажень і метформіну при ожирінні, оскільки при лікуванні метформіном та наявності фізичних навантажень продукція вісфатіну в білій і підшкірній жировій тканині значно знижується [16, 21]. Тому актуальне вивчення подвійної ролі вісфатіну, можливої його участі в розвитку ІР та ОА.

Цікаво, що вісфатін, як вважають, має ферментативну активність завдяки гомодимерній конформації, що створює ферментативний активний сайт, згідно з дослідженням його кристалографічної структури [13, 15]. Вісфатін бере участь у біосинтетичному шляху нікотинамідаденіндинуклеотиду (NAD) шляхом перетворення нікотинамідом у нікотинамідмононуклеотид і є обмежувальним фактором цієї ферментативної реакції. NAD є важливим кофактором для багатьох внутрішньоклітинних процесів: він дозволяє переносити електрони в окиснювально-відновних реакціях, модулює активність ключових регуляторів в довговічності клітин і діє як кофактор у репарації ДНК або деацетилюванні гістонів [14, 15, 21]. Ця ферментативна активність може бути інгібована фармакологічним конкурентним інгібітором АРО866 (також відомим як FK866 або WK175), який зв'язується з активним центром, утвореним димером

[21]. Цей інгібітор значно знижує концентрацію внутрішньоклітинного НАД, що призводить до апоптозу пухлинних клітин при багатьох типах раку [12]. Навпаки, у клітинах з надмірною проліферацією, таких як людські моноцити, АРО866 знижує вироблення запальних цитокінів, не впливаючи на їх життєздатність [13].

В останні роки з'явилися дані про те, що вісфатін регулює функціональну активність гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, контролюючи синтез і секрецію гонадотропіну гіпоталамічними нейронами і гонадотропінів – гонадотрофами гіпофіза, а також впливає на процеси стероїдогенезу і фолікулогенезу, впливаючи на репродуктивні тканини [9, 12, 24].

Сигнальні механізми дії вісфатину вивчені недостатньо, насамперед тому, що досі не ідентифікований специфічний для нього рецептор. Ще в 2005 році група японських вчених припустила, що вісфатін специфічно взаємодіє з «чужим» рецептором і через нього регулює внутрішньоклітинні сигнальні каскади. Цю роль відвели інсуліновому рецептору [15, 25]. З цим припущенням добре узгоджуються дані про те, що, активуючи інсуліновий рецептор, вісфатін запускає в клітині 3-фосфоінозитидний сигнальний каскад, основними компонентами якого є фосфатиділінозитол-3-кіназа (ФМ-3-К) і залежна від 3-фосфоінозитидів Акт-кіназа, а також стимулює активність ERK1/2-кіназ, найважливіших ефекторних ланок каскаду мітогенактивованих протеїнкіназ (МАПК). Усі перераховані вище ферменти – ФМ-3-К, Акт-кіназа і ERK1/2-кінази – є мішенями для інсуліну. Встановлено, що вісфатін викликає стимуляцію ERK1/2-кіназ, продемонстровану в умовах *in vivo*, обумовлює активуючий вплив цього адипокіну на процес ангиогенезу [24, 25]. На користь участі інсулінового рецептора в механізмах дії вісфатину свідчить і той факт, що обробка вісфатіном остеобластів призводить до підвищення рівня тирозинового фосфорювання β-субодиниці інсулінового рецептора, що вказує на активацію цього рецептора [13, 15]. Побічно на взаємодію вісфатину з інсуліновим рецептором вказують дані про наявність у нього функціональних властивостей, схожих з такими інсуліну. Показано, що вісфатін, подібно до інсуліну, стимулює захоплення глюкози жировою і м'язовою тканинами, а також пригнічує вивільнення глюкози гепатоцитами [11, 14, 24].

Порушення активності вісфатинової системи є причиною різних патологій, включаючи захворювання, пов'язані з посиленням процесів запалення (ревматоїдний артрит, остеоартрит, запальні захворювання кишечника, сепсис), хвороби серцево-судинної системи (інфаркт міокарда, атеросклероз), а також метаболічні й ендокринні захворювання, в тому числі абдомінальне ожиріння і ЦД 2-го типу [5, 8, 15]. Важливо зазначити, що в умовах ожиріння та ЦД 2-го типу рівень вісфатину в крові стійко підвищений, причому ступінь цього підвищення сильно варіює залежно від тривалості і тяжкості метаболічного розладу, а також визначається статтю і віком пацієнтів [15, 18]. Виражена резистентність до інсуліну в жінок у пре- і постменопаузі з абдомінальним ожирінням і цукровим діабетом 2-го типу дозволяє припустити, що у пацієнок із цими метаболічними розладами розвивається резистентність тканин до вісфатину.

Однак експресія та конформація вісфатину в ОА-суглобі і ферментативна активність у стимульованих вісфатином хондроцитах вивчені недостатньо. Крім того, чутливість остеобластів до вісфатину й досі залишається невідомою. Дані літературних джерел про роль вісфатину в розвитку раннього ОА в жінок у пре- і постменопаузі є поодинокими і малоінформативними. Ферментативні властивості вісфатину в розвитку ОА у жінок, хворих на ЦД 2-го типу, прозапальна роль цього адипокіну, а також цитокінові ефекти вісфатину вивчені недостатньо і є цікавими з погляду запобігання виникненню раннього ОА в жінок у постменопаузі [14, 24].

Вісфатін може спричиняти місцевий вплив на тканини та разом з іншими адипокінами сприяти розвитку ОА [9, 24]. У недавньому дослідженні при інкубації хондроцитів з IL-1β вдалося збільшити продукцію вісфатину в людській культурі хондроцитів [24]. Крім того, деякі літературні дані свідчать про наявність підвищеного рівня вісфатину в синовіальній рідині у хворих на ОА та його деструктивну і катаболічну роль у суглобовому хрящі. У зв'язку з вищевикладеним, вивчення рівня вісфатину в пацієнок у постменопаузі з ОА є актуальною науковою задачею.

Оскільки вісфатін виділяється переважно з синовіуму, він має синовіальну ферментативну активність. З огляду на збільшення синовіальної продукції вісфатину в ферментативно активній формі, є наукові гіпотези, що вісфатін, присутній в суглобі при ОА, діє на сусідній хрящ і субхондральну кістку паракринним шляхом [12, 13, 24].

Таким чином, сьогодні доведено важливу роль адипокінів загалом, але питання ролі вісфатину в патогенезі розвитку ОА потребує подальшого вивчення. Актуальним і перспективним є вивчення маркера вісфатину в розвитку раннього ОА в жінок у пре- і постменопаузі, хворих на ЦД 2-го типу.

Застосування методу ранньої діагностики за допомогою вісфатину може бути використано для підвищення якості діагностики ОА, в тому числі для прогнозування тяжкості перебігу захворювання в жінок у пре- і постменопаузі, що вимагає подальшого вивчення проблеми. Крім того, розуміння його ролі в патогенезі ОА дає стимул для створення специфічних інгібіторів вісфатину, що відкриває нові можливості терапії ОА. З огляду на те, що вісфатін грає важливу роль у розвитку терапевтичної патології в цілому, та ОА, зокрема у жінок у пре- і постменопаузі, подальше вивчення молекулярних механізмів його активації може привести до розробки нових терапевтичних засобів для лікування широкого спектра захворювань.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. Гришук К. О. Терапевтические подходы к ведению пациенток с артропатией в менопаузе / О. В. Грищенко, К. А. Гришук, А. В. Сторчак, И. А. Васильева // Сборник научных праць асоціації акушерів-гінекологів України ; за ред.: В. М. Запорожан, В. В. Камінський, О. М. Борис. – Київ : ТОВ Юстон, 2015. – Вип. 2 (36). – С. 41–46.
2. Богослав Ю. П. Корекція клімактеричних розладів у жінок із надмірною вагою та ожирінням / Ю. П. Богослав, І. Н. Сапожак, О. В. Зоркова // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – № 8 (1). – С. 83–85.
3. Поворознюк В. В. Остеоартроз у жінок в постменопаузі: фактори ризику і зв'язок з кістковою тканиною / В. В. Поворознюк // Репродуктивна ендокринологія. – 2012. – Вип. № 6 (8).
4. Кишакевич І. Т. Природна менопауза у різні вікові періоди: якість життя і тактика лікувально-профілактичних заходів / І. Т. Кишакевич // Здоров'я жінчини. – 2015. – № 4. – С. 141.
5. Журавлева Л. В. Влияние сахарного диабета 2 типа и ожирения на клинические проявления остеоартроза и связь их с цитокинами / Л. В. Журавлева, М. А. Олейник // Клин. Медицина. – 2015. – № 10. – С. 42–46.
6. Кирилюк М. Л. Состояние гормональной функции костной ткани в постменопаузе при сахарном диабете 2 типа / М. Л. Кирилюк, Я. О. Атанова // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2016. – № 56. – С. 10–14.
7. Корж Н. А. Диагностические критерии раннего остеоартроза коленного сустава / Н. А. Корж, П. В. Болховитин // Здоров'я України. – 2016. – № 1. – С. 25–27.
8. Журавльова Л. В. Ураження опорно-рухового апарату у хворих на цукровий діабет і способи їх корекції / Л. В. Журавльова, В. О. Федоров, М. О. Олійник // Здоров'я України. – 2017. – № 2. – С. 51–52.
9. Адипоцитокіни (гормони жирової тканини) при метаболічному синдромі та цукровому діабеті / Б. М. Маньковський, І. М. Кондрацька [та ін.] // Ендокринологія. – 2012. – Т. 17, № 1 (додаток). – С. 31–32.

10. Ширинский И. В. Клинико-иммунологическая характеристика диабет-ассоциированного остеоартрита / И. В. Ширинский, Н. Ю. Калиновская, В. С. Ширинский // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 87–93.
11. Вороненко Н. Ю. Биологические эффекты адипокинов и их системные взаимосвязи на фоне ожирения как основной компонент метаболического синдрома / Н. Ю. Вороненко // Медицина: науч-практ. рецензир. журн. – 2013. – Вып. 82 (3). – С. 35–42.
12. Никотинамидфосфорибозилтрансфераза как маркер системного воспаления при остеоартрозе / Ю. Р. Ахвердян, Б. В. Завадовский, Ю. В. Полякова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – № 62(10). – С. 606–610.
13. Шпаков А. О. Висфатин и его роль в регуляции репродуктивной системы / А. О. Шпаков // Трансляционная медицина. – 2019. – № 6(2). – С. 25–36.
14. Чернышева Е. Н. Исследование содержания висфатина и лептина в сыворотке крови пациентов с метаболическим синдромом, их роль в развитии преждевременного старения / Е. Н. Чернышева, Т. Н. Панова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № (6).
15. Кузнецова Л. А. Адипокины и их возможная роль в ожирении и сахарном диабете 2го типа (обзор) / Л. А. Кузнецова, А. О. Шпаков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – № 14 (2). – С. 201–206.
16. Isoform/variant mRNAs for sex steroid hormone receptors in humans / S. Hirata, T. Shoda, J. Kato, K. Hoshi // Trends Endocrinol Metab. – 2013. – No. 14 (3). – P. 124–129. DOI: 10.1016/S1043-2760(03)00028-6.
17. National Clinical Guidelines Centre. Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults. Clinical guideline CG177, 2014.
18. Adipose Tissue Inflammation in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes / J. M. Wentworth [et al.] // Curr. Diabetes Rep. – 2015. – Vol. 15. No. 11. – P. 1–11.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2017 // Diabetes Care. – 2017. – No. 40, Suppl 1. – P. S1–135.
20. Guo S. Insulin signaling, resistance, and metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms / S. Guo // J. Endocrinol. – 2014. – Vol. 8, No. 220 (2). – P. T1–T23.
21. Sheikh S. I. Cytokine and hormonal profile in Osteoarthritis subjects / S. I. Sheikh, H. Abbas, N. Mirza // J. Med. Sci. – 2019. – Vol. 27 (1) – P. 38–41.
22. Knee osteoarthritis and menopausal hormone therapy in postmenopausal women: a nationwide cross-sectional study / Jae Jung, Cho Bang, Gwan Song [et al.]. – 2018. – P. 32–33.
23. Bone and cartilage characteristics in postmenopausal women with mild knee radiographic osteoarthritis and those without radiographic osteoarthritis / J. Multanen, A. Heinonen, A. Hakkinen [et al.] // J. Musculoskelet Neuronal Interact. – 2015. – Vol. 15. – P. 69–77.
24. Marie-Charlotte Laiguillon. Expression and function of visfatin (Nampt), an adipokine-enzyme involved in inflammatory pathways of osteoarthritis / Marie-Charlotte Laiguillon // Arthritis Res Ther. – 2015. – Vol. 16 (1).
25. Adipokines in Human Reproduction / J. Dupont, X. Pollet-Villard, M. Reverchon [et al.] // Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. – 2015. – Vol. 24 (1). – P. 11–24.

Резюме

Особенности развития раннего остеоартроза у женщин с сахарным диабетом 2-го типа в пре- и постменопаузе

Л. В. Журавлева, В. А. Черпита

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Целью данного обзора является обобщение информации по развитию остеоартроза у пациенток, больных сахарным диабетом 2-го типа, в пре- и постменопаузе. Особенности наступления и течения климактерия, его влияние на развитие раннего остеоартроза, а именно на метаболизм костной ткани у женщин, являются прежде всего междисциплинарной проблемой, требующей комплексного подхода и привлечения к изучению процесса врачей различных специальностей: терапевтов, кардиологов, эндокринологов, ревматологов и тому подобное.

На сегодня доказана важная роль адипокинов целом, но вопрос влияния висфатина в патогенезе развития остеоартроза требует дальнейшего изучения. Применение метода ранней диагностики с помощью висфатина может быть использовано для повышения качества диагностики остеоартроза, в том числе для прогнозирования тяжести течения заболевания у женщин, больных сахарным диабетом 2-го типа, в пре- и постменопаузе. Поэтому целесообразно дальнейшее изучение молекулярных механизмов активации висфатина, которое может привести к разработке новых терапевтических средств для лечения ранних изменений при остеоартрозе и широкого спектра других сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: остеоартроз, сахарный диабет, пременопауза, постменопауза, менопауза, климактерий, висфатин, адипокины, никотинамид, ожирение, гонартроз, инсулинорезистентность

Summary

Features of the development of early osteoarthrosis in women with type 2 diabetes in pre- and postmenopause

L. V. Zhuravlyova, V. O. Cherpita

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The purpose of this review is to summarize information on the development of osteoarthritis in patients with type 2 diabetes in pre- and postmenopausal women. The study of the onset and course of menopause and its effect on the development of early osteoarthritis in women, including the effect on bone metabolism, is primarily an interdisciplinary problem. This problem requires an integrated approach and involves doctors of various specialties in the study of the process: therapists, cardiologists, endocrinologists, rheumatologists and others.

At present, the important role of adipokines in general has been proved, but the issue of the effect of visfatin in the pathogenesis of the development of osteoarthrosis requires further study. The use of the method of early diagnosis using visfatin can be used to improve the quality of diagnosis of osteoarthritis and, in particular, to predict the severity of the disease in women with type 2 diabetes in pre- and postmenopausal women. Therefore, it is advisable to further study the molecular mechanisms of activation of visfatin, which can lead to the development of new therapeutic agents for the treatment of early changes in osteoarthritis and a wide range of other concomitant diseases.

Key words: osteoarthritis, diabetes, premenopausal, postmenopausal, menopause, menopause, visfatin, adipokines, nicotinamide adenine dinucleotide, obesity, gonarthrosis, insulin resistance