

О.В. Синяченко
Е.В. Добровинская
Н.В. Науменко

Донецкий национальный
медицинский университет
им. Максима Горького

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТЕОДЕФИЦИТА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

Резюме. При остеоартрозе оценены гендерные особенности остеодефицита (остеопении, остеопороза), который у женщин развивается в 1,8 раза чаще, чем у мужчин, сопровождается более низким значением метакарпального индекса, половым диморфизмом параметров гормональных маркеров костного метаболизма и остеоассоциированных химических элементов, показатели которых коррелируют с минеральной плотностью костной ткани, взаимосвязаны с тяжестью костно-деструктивных изменений в суставах, распространенностью суставного синдрома и выраженностью синовита.

Ключевые слова:

остеопения, остеопороз, остеоартроз, мужчины, женщины.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартроз (ОА) — наиболее частое заболевание суставов и одна из основных причин нетрудоспособности больных, причем распространенность его в мире ежегодно растет, нанося огромный социальный (Cecchi F. et al., 2008; Zhang Y., Jordan J.M., 2008; Sonne-Holm S. et al., 2009) и экономический (Hawker G.A. et al., 2009) ущерб государствам. Наибольшая нагрузка на общество приходится в случаях сочетания ОА и остеодефицита (ОД) (Day H.D. et al., 2009; Shen Y. et al., 2009), которые обоюдозначимо ухудшают качество жизни людей (Rabenda V. et al., 2007). Доказано взаимоусугубление характера течений ОА и ОД (Naara M.M. et al., 2005; Blain H. et al., 2008), хотя патогенез таких отношений остается неясным (Makinen T.J. et al., 2007).

ОД (остеопения — Оп, остеопороз — ОП) считается одной из актуальнейших проблем XXI в. (Насонова В.А., 2008; Шуба Н.М., 2008; Cummings S.R., Melton L.J., 2008). Сейчас в мире им страдает свыше 200 млн людей и в связи с увеличением продолжительности жизни численность таких больных растет (Беневоленская Л.И., 2007). N. Heybeli и соавторы (2008), I. Atroshi и соавторы (2009), E. Ochsmann и соавторы (2009) отмечают половой диморфизм течения ОД, а соотношение количества европейских мужчин и женщин, страдающих ОП, составляет 1:5 (Dorner T. et al., 2009). Роль маркеров костного метаболизма (МКМ) при ОА в основном изучена у женщин и существует настоятельная необходимость оценки их в патогенетических построениях костно-суставной патологии у мужчин (Przedlacki J. et al., 2009). Цель данной работы — оценка течения ОД, характера МКМ и остеоассоциированных химических элементов (ОХЭ) у мужчин и женщин на фоне ОА.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 67 больных ОА в возрасте от 44 до 80 лет (в среднем — $58 \pm 1,3$ года). Среди этих обследованных было 22 (33%) мужчины и 45 (67%) женщин в менопаузальный период, соответственно в возрасте $63 \pm 1,8$ и $55 \pm 1,5$ года. Длительность клинической манифестации заболевания составила в среднем

$11 \pm 0,7$ года. Узлы Гебердена и/или Бушара выявлены в 31% случаев, реактивный синовит — в 54%, полиартроз — в 79%. I рентгенологическая стадия ОА констатирована у 28% наблюдений, II — в 33%, III — в 39%. У 28% обследованных пациентов ОА протекал на фоне метаболического синдрома.

Всем больным выполняли рентгенологическое (аппарат «Multix-Compact-Siemens», Германия) и ультразвуковое (аппарат «Envisor-Philips», Голландия) исследование суставов, двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию проксимального отдела бедренной кости (аппарат «QDR-4500-Delphi-Hologic», США). Оценивали периферический метакарпальный индекс (МКИ) Барнетта — Нордина и индекс минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

Иммуноферментным методом (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франция, наборы «ProCon», Россия, «Amercham pharmacia biotech», Великобритания, «DRG», США) исследовали содержание в сыворотке крови паратиринина (ПТ), кальцитонина (КТ), остеокальцина (ОК), кортизола (К) и инсулина (И). В сыворотке крови и волосах определяли содержание ОХЭ — Ca, P и Mg, а только в волосах — микроэлементов Al, Cd, Co, Cu, Fe, Li, Mn, Pb, Sr и Zn, используя атомно-эмиссионный спектрометр с индуктивно связанной аргоновой плазмой «IRIS Intepid II XDL» и атомно-абсорбционный спектрометр «SolAar Mk2 MOZe» с электрографитовым атомизатором (Великобритания). С помощью биохимического анализатора «Olympus-AU-640» (Япония) в сыворотке крови также изучали активность щелочной фосфатазы (ЩФ). В качестве контроля обследованы 40 практически здоровых людей соответствующего возраста (15 мужчин и 25 женщин).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, регрессионного, одно- и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения (M), их ошибки (m), среднеквадратические отклонения (σ), коэффициенты корреляции, критерии регрессии, дисперсии, Стьюдента, Уилкоксо-

на — Рао, χ-квадрат и достоверность статистических показателей (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 70% больных ОА с ОД Оп выявлена в 79% случаев, а ОП — в 21%. По данным многофакторного дисперсионного анализа установлено достоверное влияние пола больных на показатели костного метаболизма. Однофакторный анализ демонстрирует достоверное гендерное воздействие на развитие ОД и МПКТ, но не на параметры МКИ. Остеодефицитное состояние у женщин выявлено в 1,8 раза чаще (p=0,002), а Оп — в 2,1 раза (p=0,007). Если у мужчин МКИ составляет 0,45±0,011 усл. ед., то у женщин — 0,40±0,008 усл. ед. (p=0,001). МПКТ у представителей разного пола не отличается (-1,43±0,161 SD и -1,64±0,102 SD).

Количество болезненных суставов у мужчин влияет на показатели МКИ и МПКТ, тогда как у женщин — только на первый параметр. В мужской группе МКИ и МПКТ оказывают достоверное воздействие и на клинически манифестную распространенность ОА и на структурные изменения суставов, тогда как у женщин стадия заболевания связана лишь с показателями МПКТ. Гендерные особенности представленных связей отражает и анализ регрессии. Так, от распространенности суставного синдрома негативно зависит лишь МКИ и исключительно у мужчин. В свою очередь у мужчин количество пораженных суставов обратно связано с параметрами МКИ и прямо — с МПКТ, чего не наблюдается в группе больных женщин, но если у мужчин рентгенологическую стадию ОА определяют показатели МКИ, то у женщин — МПКТ. Следовательно, патогенетические построения костных и суставных изменений при ОА взаимосвязаны, но отмечают определенные гендерные отличия. С учетом представленных данных тяжесть артрозных изменений у мужчин могут отражать параметры МКИ <0,41 усл. ед. (<M-3m соответствующего пола), а у женщин — МПКТ >1,95 SD (>M+3m).

Как у женщин, так и у мужчин ОД взаимосвязан с развитием остеохондроза позвоночника и спондилоартроза. В группе мужчин это касается также лигаментоза и субхондрального склероза, а в группе женщин — остеокистоза. Параметры МКИ и МПКТ у представителей обоего пола не связаны с остеокистозом и узурациями суставных поверхностей костей. В остальном существуют явные гендерные отличия. Например, МКИ и МПКТ у мужчин зависят от степени субхондрального склероза, лигаментоза и спондилоартроза, а у женщин — от остеохондроза позвоночника, у мужчин МКИ влияет на тяжесть остеохондроза позвоночника, а у женщин — лигаментоза.

Наличие метаболического синдрома у мужчин и женщин оказывает воздействие на развитие ОД, степень субхондрального склероза, остеохондроза позвоночника, спондилоартроза. У женщин, кроме того, испытывают влияние метаболического синдрома параметры МПКТ и выраженность остеофитоза.

По данным ANOVA/MANOVA пол здоровых людей воздействует на интегральное состояние МКМ. Однофакторный анализ указывает на влияние пола

по отношению к параметрам в крови Са, а гендерные особенности касаются более высокой концентрации ОК у мужчин и Mg — у женщин.

Показатели МКМ в крови и ОХЭ у больных ОА мужчин и женщин представлены в таблице. В мужской группе выявлено повышение в крови параметров ОК, И, К, Mg и активности ЩФ при снижении значений КТ и содержания Са. У больных женщин наблюдается повышение концентраций ПТ, ОК, И, Mg и активности ЩФ на фоне снижения уровней КТ, Са и Р. Половой диморфизм изменений МКМ при ОА проявляется содержанием в крови ПТ, К и Р. Соответственно сдвиги показателей (более или менее M±σ в контроле) ПТ у больных мужчин и женщин выявлены в 41 и 62% случаев, КТ — в 77 и 82%, ОК — в 86 и 100%, К — в 46 и 20%, И — в 91 и 29%, Са — в 100 и 100%, Р — в 100 и 22%, Mg — в 100 и 71%, ЩФ — в 68 и 76%. Достоверные гендерные отличия частоты изменений МКМ у больных касаются ОК, К, И, Р и Mg.

Таблица

Показатели МКМ и ОХЭ у больных и здоровых (M±m)

Показатель	Группа обследованных			
	Мужчины		Женщины	
	больные (n=22)	здоровые (n=15)	больные (n=45)	здоровые (n=25)
ПТ, пг/мл	39,6±5,14	33,8±3,08	50,6±3,19	32,4±2,01 ²
КТ, пг/мл	7,6±0,94	17,0±1,35 ²	6,1±0,57	15,8±0,97 ²
ОК, нг/мл	15,1±0,86	6,9±0,68 ²	18,2±0,55	4,4±0,37 ^{1, 2, 3}
К, нмоль/л	534,4±32,65	396,0±36,38 ²	425,0±19,62	425,9±24,36 ³
И, мкМЕ/мл	23,5±1,19	10,7±1,03 ²	15,0±1,23	10,0±0,70 ^{2, 3}
ЩФ, ед./л	135,3±9,07	89,7±7,87 ²	144,8±5,22	90,1±7,08 ^{2, 3}
Са в крови, мг/л	52,0±1,91	99,5±0,93 ²	60,6±0,43	100,3±0,96 ²
Са в волосах, мг/г	0,2±0,01	2,2±0,43 ²	1,1±0,16	3,3±0,45 ^{2, 3}
Р в крови, мг/л	379,0±12,66	386,7±11,29	388,8±4,99	414,0±9,45 ^{1, 2, 3}
Р в волосах, мкг/г	143,8±0,70	151,1±4,30	135,4±2,97	151,9±1,63 ²
Mg в крови, мг/л	35,1±0,37	24,4±1,29 ²	32,6±0,46	28,5±0,44 ²
Mg в волосах, мкг/г	21,8±0,53	161,3±29,49 ²	118,9±14,55	247,3±36,90 ^{2, 3}
Al, мкг/г	9,1±0,80	17,4±2,05 ²	6,9±0,55	21,8±3,75 ^{2, 3}
Cd, нг/г	57,5±8,11	43,1±7,99	45,9±8,46	34,4±4,13
Co, нг/г	7,0±0,93	64,1±10,44 ²	5,8±1,01	53,1±6,45 ²
Cu, мкг/г	9,2±0,45	12,0±1,26 ²	9,5±0,20	11,9±0,58 ²
Fe, мкг/г	12,5±1,06	13,0±1,29	9,6±0,56	11,6±0,81 ^{2, 3}
Li, нг/г	7,1±0,98	27,5±3,64 ²	26,3±3,85	32,9±3,05 ³
Mn, нг/г	276,4±59,50	921,7±81,05 ²	443,5±43,88	1024,8±155,19 ^{2, 3}
Pb, мкг/г	1,2±0,16	0,6±0,10 ²	0,8±0,10	0,5±0,06 ^{2, 3}
Sr, мкг/г	8,6±3,16	14,1±3,10	12,5±2,07	21,7±3,34 ²
Zn, мкг/г	144,5±9,64	163,1±8,37	148,8±4,28	181,6±10,13 ²

¹Различия между аналогичными показателями у здоровых мужчин и женщин статистически достоверны; ²различия между аналогичными показателями у больных и здоровых соответствующего пола статистически достоверны; ³различия между аналогичными показателями у больных разного пола статистически достоверны.

По данным многофакторного дисперсионного анализа установлено влияние пола на интегральное состояние МКМ у больных ОА. Однофакторный анализ демонстрирует связь с полом показателей И, Са, Р, Mg и ЩФ. Если здоровые люди разного пола отличаются между собой по показателям ОК и Mg в крови, то у больных ОА мужчин регистрируют более низкие концентрации ОК и Са, но более высокие К, И и Mg. Необходимо подчеркнуть, что среди здоровых людей содержание ОК выше у мужчин, а в случаях развития ОА — у женщин.

У здоровых людей существует достоверное влияние пола на интегральное состояние ОХЭ в волосах, хотя отдельные показатели у мужчин и женщин мало отличаются между собой. В группе больных мужчин по сравнению со здоровыми лицами наблюдаются в 2 раза выше параметры Pb при снижении Al, Ca, Co, Cu, Li, Mg и Mn. У женщин с ОА констатируется повышение содержания Pb при снижении параметров Al, Ca, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, P, Sr и Zn.

Изменения уровня Al в волосах больных мужчин и женщин (больше или меньше $M \pm \sigma$ показателей у здоровых людей) выявлены соответственно в 46 и 7% случаев, Ca — в 100 и 69%, Cd — в 27 и 13%, Co — в 100 и 93%, Cu — в 5 и 22%, Li — в 64 и 53%, Mg — в 100 и 47%, Mn — в 59 и 36%, Pb — 50 и 33%, Sr — в 55 и 44%, Zn — в 32 и 29%. Если у мужчин параметры Fe и P $< M - \sigma$ ни в одном наблюдении не установлены, то у женщин они отмечены соответственно в 27 и 67% случаев. Достоверные гендерные отличия частоты измененных концентраций ОХЭ касаются Al, Ca, Fe, Mg и P.

Как свидетельствует многофакторный дисперсионный анализ, пол больных ОА оказывает достоверное воздействие на интегральный состав в волосах ОХЭ. Однофакторный анализ демонстрирует влияние пола на параметры Al, Co, Cu, Fe, Li, Pb, Sr и Zn. У больных мужчин выше показатели в волосах Al, Fe и Pb при более низких показателях Ca, Li, Mg и Mn. Таким образом, гендерные особенности элементоза при ОА характеризуют токсичные Al, Li и Pb, а также эссенциальные (жизненно необходимые) Ca, Fe, Mg и Mn.

Независимо от пола больных ОА существует достоверное воздействие на развитие ОД Co и Zn. Кроме того, у мужчин остеопорозное состояние испытывает на себе влияние Cd, Fe, Li, Mg, Mn и Sr, а у женщин — только Pb. По данным дисперсионного анализа не установлено влияния основных клинических признаков ОА на содержание в волосах мужчин P и Zn, а в группе женщин — Mn, P, Pb и Zn. Выраженность деструктивных изменений со стороны суставов у мужчин оказывает воздействие на показатели Al, Ca, Co, Cu, Fe, Li, Mn, Pb и Sr, у женщин — Al, Ca, Co, Cu, Fe, Li, Mg и Sr, распространенность суставного синдрома влияет у мужчин на концентрации Al, Ca, Cd, Co, Fe, Li, Mg, Mn и Sr, а у женщин — Al, Cd, Fe, Li, Mg и Sr, тяжесть синовита — соответственно на Al, Ca, Cd, Co, Fe, Li, Mg, Pb, Sr и Cu, Fe, Mg, Sr. Следовательно, половой диморфизм ОА проявляется влиянием синовита на содержание в волосах Al, Ca, Cd, Co, Li и Pb у мужчин, Cu у женщин, а также стадии заболевания у женщин.

В контексте изученных МКМ только содержание инсулинемии не оказывает достоверного влияния на развитие ОД у больных ОА разного пола. Гендерные особенности воздействия МКМ на ОД при ОА касаются у мужчин отсутствия зависимости от P и ЩФ, а у женщин — от КТ и Са. Независимо от пола больных с параметрами МКИ и МПКТ коррелируют показатели ОК, Mg и ЩФ. У мужчин существуют также достоверные корреляции с концентрациями в крови ПТ и КТ, а у женщин — только с МПКТ отчетливо соотносятся значения ПТ, КТ, К, И и Р.

Параметры КТ, ОК, К и ЩФ в крови у мужчин не испытывают влияния основных клинических признаков ОА. В свою очередь, тяжесть деструктивных изменений суставов влияет на содержание И, Са, P и Mg, распространенность суставного синдрома — на ПТ, И, Са и Mg, выраженность синовита — на И и ОХЭ. Следует подчеркнуть, что уровень макроэлементов в крови мужчин тесно связан с длительностью клинической манифестации ОА. У женщин стадия заболевания и тяжесть синовита оказывают воздействие только на концентрации P и Mg, а содержание Са, кальциерегулирующих гормонов, К, И и активность ЩФ с клиническими признаками ОА не связаны.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Итак, общностью болезни у мужчин и женщин являются изменения P и Mg в крови. Необходимо отметить, что P является ОХЭ, который входит в состав различных макроэргических соединений и активирует всасывание Са, определяет течение процессов окостенения, поддержания нормальной костной структуры (Казимирко В.К. и соавт., 2004). Низкие параметры P в крови регистрируют чаще у больных ОА женщин в предменопаузальный период (Redlich K. et al., 2000). Mg также играет существенную роль в метаболизме костной ткани, а недостаток его в организме проявляется подавлением биодоступности Са, потерей трабекулярного компонента костной массы, увеличением количества остеокластов и участков костной резорбции (Rude R.K. et al., 2008). Избыток Mg влечет за собой стимуляцию остеокластов и нарушения функционального состояния кости (Hunt C.D. et al., 2007).

В группе мужчин на выраженность структурных изменений суставов оказывают влияние показатели ПТ, ОК, И и Mg. Последний критерий костного метаболизма определяет также манифестную распространенность суставного синдрома и тяжесть синовита. Кроме того, распространенность ОА у мужчин связана с концентрациями ПТ, ОК, К и Са, а выраженность воспаления синовиальной мембраны — с уровнем инсулинемии. У женщин на развитие деструктивных изменений в суставах тоже влияет Mg, но гендерные отличия включают связь с К и P. Количество измененных суставов у женщин зависит только от показателей паратиринемии, а по данным дисперсионного анализа тяжесть синовита с изученными МКМ не связана.

Выполненный регрессионный анализ подтверждает гендерные особенности ОА в отношении МКМ. Так, у мужчин от параметров костного метаболизма отсутствуют зависимости стадии патологического процесса, а у женщин — распространенности суставного синдрома и тяжести синовита. При этом выраженность воспаления синовиальной оболочки прямо зависит от уровней в крови Са и Mg, а распространенность артралгии — от уровней ПТ, ОК и Mg. У женщин прогрессирование деструктивных изменений суставов ассоциируется с повышением в крови К, P и Mg.

С изменениями структур суставов у мужчин не связаны концентрации КТ, К и активность ЩФ, а у женщин — только уровень кортизолемии. По данным дисперсионного анализа в группе мужчин на параметры остеоассоциированных макроэлементов в крови оказывают воздействие степень субхондрального склероза, остеокистоза, узураций суставных поверхностей костей, лигаментоза, остеохондроза позвоночника и спондилоартроза. Остеохондроз также влияет на содержание ПТ и И, а спондилоартроз — на показатели ОК. У женщин концентрация ПТ зависит от субхондрального склероза, остеофитоза и остеокистоза, КТ — только остеокистоза, ОК — лишь остеофитоза, И — остеохондроза позвоночника, Са — субхондрального склероза и остеокистоза, Р — остеокистоза и спондилоартроза, Mg — субхондрального склероза, ЩФ — субхондрального склероза и спондилоартроза. В развитии склероза подхрящевых зон и остеофитоза у женщин не участвуют изученные МКМ, тогда как субхондральный склероз у мужчин определяют ПТ, КТ и И. Если у мужчин остеокистоз и костные узуры тесно связаны с содержанием Са, то у женщин — с КТ, К и Р. Объединяет мужчин и женщин влияние на лигаментоз ПТ, КТ, ОК и Са, на остеохондроз позвоночника — ОК и И, на спондилоартроз — Mg.

Таким образом, в процессах деструкции суставов у больных ОА задействованы ПТ, КТ, К, И, Са и Р. С учетом этого отметим, что в настоящее время не исчезает интерес исследователей к изучению роли ПТ (Murrills R.J. et al., 2009) и КТ (Ozono K., 2009) в развитии ОА на фоне ОД, поскольку эти кальциерегулирующие гормоны способны дестабилизировать метаболизм хряща и процессы образования кости (Kobayashi T., 2009; Ruiz C. et al., 2009). Широко обсуждается влияние КТ на остеообласты у больных ОА и ОД (Hernandez J.L. et al., 2008; Giner M. et al., 2009).

Хондроциты имеют специфические рецепторы к К и И (Поворознюк В.В. и соавт., 2002). Подчеркнем, что К негативно влияет на метаболизм кости (Silverman S.L., Lane N.E., 2009; Uebelhart B., Rizzoli R., 2009), а единого мнения о значении И в патогенезе ОА нет. Одни авторы (Laron Z., 2004) указывают на негативную роль гиперинсулинемии, другие (Torres E.S. et al., 2003) считают, что данный гормон обладает неким антиапоптозным действием в отношении хондроцитов и регулирует продукцию клетками коллагена II типа.

Содержание Са в крови больных ОА ассоциируется с дисбалансом секреции ПТ (Oelzner P. et al., 2006). Наряду с кальмодулином и протеинкиназой типа II этот ОХЭ участвует в патогенезе заболевания (Seales E.C. et al., 2006; Shimazaki A. et al., 2006), а уровень Са повышается в синовиоцитах, что регулируется активностью провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ (Yoo S.A. et al., 2006). ПТ снижает уровень Р в крови, угнетая реабсорбцию его в проксимальных и дистальных канальцах почек, а КТ оказывает гипофосфатемическое действие, уменьшая реабсорбцию и усиливая экскрецию ОХЭ (Казимирко В.К. и соавт., 2004). Низкие параметры Р в крови регистрируются чаще у больных

ОА женщин в предменопаузальный период (Redlich K. et al., 2000).

Несколько неожиданным фактором оказалась слабая роль в деструктивных изменениях суставов ОК, поскольку остеообласты больных ОА в повышенном количестве продуцируют этот гормон, а при наличии ОД — в уменьшенном (Corrado A. et al., 2005), притом показатели ОК коррелируют с интегральной степенью изменений других МКМ и обратно соотносятся с показателями МПКТ (Hari Kumar K.V. et al., 2008). Доказана значимость в патогенезе ОП через процессы остеокластогенеза усиленного синтеза ОК (Pernow Y. et al., 2006). У мужчин, болеющих ОА, отмечают нарушения костного метаболизма, связанные с ОК и ЩФ (Hunter D.J. et al., 2008), тогда как у женщин эти показатели становятся особенно высокими при ОА в сочетании с постменопаузальным ОП (Zhang Z.M. et al., 2009).

Mg является естественным антагонистом Са и играет существенную роль в метаболизме костной ткани. Дефицит Mg проявляется подавлением биодоступности Са, потерей трабекулярного компонента костной массы, увеличением количества остеокластов и участков костной резорбции, развитием ОД (Rude R.K. et al., 2008). Избыток Mg влечет за собой стимуляцию остеокластов и нарушения структурно-функционального состояния кости (Hunt C.D. et al., 2007). Определение содержания данного ОХЭ в организме предлагается даже для эпидемиологических исследований в рамках выявления ОП у больных ОА (Kozielec T. et al., 2004).

Как у мужчин, так и у женщин существуют корреляции МКИ и МПКТ с уровнем в волосах Со, но эти связи по характеру разнонаправленные. В группе мужчин параметры ОД коррелируют также с содержанием Cu, Fe, Li, Mg, Mn, Sr и Zn. Как свидетельствует регрессионный анализ, с возрастом у мужчин снижаются концентрации Al, Ca, Cd, Cu, P и Pb, а у женщин подобная зависимость касается только P. От клинически манифестной длительности заболевания в мужской группе зависят те же ОХЭ, что и от возраста пациентов, тогда как у женщин согласно увеличению продолжительности ОА снижаются параметры Li и Sr.

Следующим этапом нашей работы стала оценка роли элементоза в патогенезе ОА и ОД. Значение дисбаланса макро- (Ca, Mg, P) и микроэлементов (Al, Cd, Cu, Fe, Mn, Sr, Zn) в развитии ОД широко обсуждается в литературе. Любопытные данные в отношении роли ОХЭ в развитии ОП приводят S.Z. Liu и соавторы (2009). С одной стороны, эти авторы полностью подтверждают значимость микроэлементов в генезе ОД, а с другой — они не выявили различий в крови параметров Cu, Fe и Zn у здоровых женщин и лиц с ОП и ОП. E. Odabasi и соавторы (2008) указывают на роль Mg, но не Cu, Mn и Zn. У крыс — самцов линии Wistar с экспериментальным ОД показано низкое содержание в костях Ca, P, Sr и Zn, но не Cr, Cu, Fe и Pb, а уровни Са прямо коррелируют с P, Sr и Zn (Fei Y. et al., 2007). Употребление женщинами с постменопаузальным ОП специальной диеты, содержащей Са, Mg, P, Cu, Fe и Zn, влечет за собой

уменьшение признаков ОД, причем первостепенное значение отводится Fe (Abraham R., 2006).

В группе мужчин все изученные ОХЭ оказывают воздействие на тяжесть дегенеративно-деструктивных изменений суставов, тогда как у женщин сказанное относится к Ca, Cd, Cu, P и Zn. Если у мужчин распространенность суставного синдрома зависит от Co, Fe, Li, Mg, Mn, Sr и Zn, то у женщин — от Cu, о чем свидетельствует дисперсионный анализ. Регрессионный анализ подтверждает гендерные особенности клинических признаков ОА. Так, у мужчин стадия болезни не зависит ни от одного ОХЭ, а у женщин отсутствуют достоверные связи количества болезненных суставов с уровнями ОХЭ, у мужчин выраженность реактивного синовита сопровождается повышением содержания Al, Cd, Fe, Mn и Pb, а у женщин уменьшением Cu. Кроме того, по мере прогрессирования ОА в женской группе больных наблюдается снижение в волосах концентраций Cd и P.

Все рентгенологические признаки ОА, независимо от пола пациентов, оказывают достоверное воздействие на содержание в волосах Sr. У мужчин это также касается Al, а у женщин — Fe, Li и Mg. В обеих группах больных отсутствуют какие бы то ни было связи со структурными признаками заболевания Mn и Zn. В свою очередь, у мужчин не испытывают влияния артикулярных дегенеративно-дистрофических изменений Ca, Cd и P. Степень узурации суставных поверхностей костей у женщин не зависит от состава в организме ОХЭ, а остеопороз тесно связан с Al, Co и Mn. В группе мужчин узурации определяют Al, Ca, Cu, P, Pb и Zn, а на прогрессирование субхондрального склероза влияют Cd, Co, Fe, Li, Mg, Mn, Sr и Zn, у женщин — Ca, Mg, P, Pb, Sr и Zn, на остеоктиоз — соответственно Al, Ca, Cu, P, Pb, Zn и Ca, Sr. Общностью для представителей разного пола можно считать воздействие на подхрящевой склероз таких ОХЭ, как Mg, Sr и Zn, на остеоктиоз — Ca, на лигаментоз — Fe, на остеохондроз позвоночника — Pb, на спондилоартроз — Mn.

ПТ, КТ, ОК и К исключительно у мужчин имеют разнообразные корреляционные связи с показателями ОХЭ, а активность ЩФ — только у женщин. Необходимо подчеркнуть, что лишь у мужчин с содержанием Sr и Zn коррелируют уровни в крови ПТ, КТ, ОК, К, Ca и Mg. В этой связи отметим, что Sr обладает важным влиянием на метаболизм кости, задерживая в ней Ca (Matsunaga K., Murata H., 2009; Riyat M., Sharma D.C., 2009), а в высоких концентрациях этот микроэлемент способен вытеснять Ca и встраиваться вместо него в костную решетку (Linan P. et al., 2006). Zn участвует в патогенетических построениях как ОА, так и ОП (Thomsen J.S. et al., 2008), а наиболее высокие показатели его в крови находят у больных с такой сочетанной патологией (Ovesen J. et al., 2009). Содержание Zn в костях женщин с постменопаузальным ОД коррелирует с параметрами МПКТ (Farrell V.A. et al., 2009), причем концентрация ОХЭ в их волосах ниже, чем у мужчин (Li W. et al., 2005). A. Cerovic и соавторы (2007) полагают, что Zn обладает двояким, диаметрально противоположным (по-

зитивным и негативным) действием на суставной хрящ и кость.

Независимо от пола больных ОА показатели МКМ коррелируют с содержанием в волосах Al, Cd, Fe и Li. В этой связи дадим некоторые комментарии. Al обладает определенным негативным остеогенным действием (Davis K. et al., 2008). Хотя его роль в развитии ОД остается все-таки недоказанной (Hellstrom H.O. et al., 2006), установлено, что у больных с ОП накопление этого ОХЭ в костях в 3 раза превышает аналогичные показатели у здоровых людей (Walton J.R. et al., 2007). Cd является не менее важным ОХЭ, индуцирующим остеопорозные состояния, а его значимость в развитии ОП более отчетлива у женщин (Chen X. et al., 2009), поскольку в постменопаузальный период содержание микроэлемента в крови возрастает (Akeson A. et al., 2006). Существуют тесные корреляционные связи между уровнем в организме Cd и параметрами МПКТ (Qian H.L. et al., 2006). Развитию ОД способствует избыточное количество Fe в организме вследствие угнетения роста остеобластов (Guggenbuhl P. et al., 2008; Weinberg E.D., 2008) и было замечено, что животные с дефицитом Fe имеют большую МПКТ (D'Amelio P. et al., 2008). Однако имеются сведения, что недостаток Fe у женщин в предменопаузальный период способен вызывать деминерализацию кости (Maitland T.E. et al., 2006). В отношении влияния Li на развитие ОА и ОП данные весьма противоречивы (Lewicki M. et al., 2006), хотя чаще указывают на остеопротекторное действие этого ОХЭ (Vestergaard P. et al., 2008). По мнению A. Zaman и соавторов (2009), Li может повышать МПКТ, угнетать содержание в крови ОК, не воздействуя на уровни Ca и ПТ.

ВЫВОДЫ

1. ОД у женщин развивается в 1,8 раза чаще, чем у мужчин, сопровождается меньшими значениями МКИ, что взаимосвязано с распространенностью артикулярного синдрома, тяжестью структурных изменений суставов и синовита.
2. Половой диморфизм МКМ при ОА проявляется содержанием в крови ПТ, К и Р, причем гендерные отличия частоты изменений касаются ОК, К, И, Р и Mg, показатели коррелируют с МКИ и МПКТ, взаимосвязаны с тяжестью костно-деструктивных изменений в суставах, распространенностью суставного синдрома, выраженностью синовита, наличием метаболического синдрома.
3. У мужчин с ОА наблюдается высокое содержание в волосах Pb при снижении Al, Ca, Co, Cu, Li, Mg и Mn, а у женщин — повышение содержания Pb при снижении показателей Al, Ca, Co, Cu, Fe, Mg и Mn, P, Sr и Zn, причем гендерные отличия частоты отклоненных от нормы концентраций ОХЭ касаются Al, Ca, Fe, Mg и P.
4. Пол больных оказывает влияние в целом на интегральный состав в волосах ОХЭ и, в частности, на уровни Al, Co, Cu, Fe, Li, Pb, Sr и Zn, а различия показателей касаются Al, Ca, Fe, Li, Mg, Mn и Pb, что взаимосвязано с тяжестью дегенеративно-деструктивных изменений суставов и синовита, распространенно-

стю артикулярного синдрому, розвитком ОД, параметрами МКИ і МПКТ, содержанием в крові отдельных МКМ.

5. Представленные данные позволяют в будущем дифференцированно проводить коррекцию ОД бисфосфонатами, стронция ранелатом и другими препаратами в зависимости от пола больных ОА, разработать надежные прогностические критерии оценки тяжести течения такой сочетанной костно-суставной патологии у мужчин и женщин.

ЛИТЕРАТУРА

Беневоленская Л.И. (2007) Бивалос (стронция ранелат) – новое поколение препаратов в лечении остеопороза. Науч.-практ. ревматология, 1: 75–77.

Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Мальцев В.И. (2004) Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение. МОРИОН, Киев, 160 с.

Насонова В.А. (2008) Перспективы развития ревматологии в XXI веке. Тер. арх., 80(5): 5–8.

Поворознюк В.В., Шеремет О.Б., Григорьева Н.В., Заец В.Б. (2002) Остеоартроз крупных суставов у людей старших возрастных групп. Doctor, 5: 40–49.

Шуба Н.М. (2008) Остеопороз – актуальная проблема XXI века: современное представление о патогенезе и терапии. Укр. ревматол. журн., 32(2): 5–14.

Abraham R., Walton J., Russell L., Wolman R. (2006) Dietary determinants of post-menopausal bone loss at the lumbar spine: a possible beneficial effect of iron. Osteoporos. Int., 17(8): 1165–1173.

Akesson A., Bjellerup P., Lundh T., Lidfeldt J. (2006) Cadmium-induced effects on bone in a population-based study of women. Environ Health Perspect., 114(6): 830–834.

Atroshi I., Ahlander F., Billsten M., Ahlberg H.G. (2009) Low calcaneal bone mineral density and the risk of distal forearm fracture in women and men: A population-based case-control study. Bone, 17(6): 30–35.

Blain H., Chavassieux P., Portero-Muzy N., Bonnel F. (2008) Cortical and trabecular bone distribution in the femoral neck in osteoporosis and osteoarthritis. Bone, 43(5): 862–868.

Cecchi F., Mannoni A., Molino-Lova R., Ceppatelli S. (2008) Epidemiology of hip and knee pain in a community based sample of Italian persons aged 65 and older. Osteoarthritis Cartilage, 16(9): 1039–1046.

Cerovic A., Miletic I., Sobajic S., Blagojevic D. (2007) Effects of zinc on the mineralization of bone nodules from human osteoblast-like cells. Biol. Trace Elem. Res., 116(1): 61–71.

Chen X., Zhu G., Jin T., Akesson A. (2009) Changes in bone mineral density 10 years after marked reduction of cadmium exposure in a Chinese population. Environ Res., 16(7): 95–98.

Corrado A., Santoro N., Cantatore F.P. (2007) Extra-skeletal effects of bisphosphonates. Joint Bone Spine, 74(1): 32–38.

Cummings S.R., Melton L.J. (2008) Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet, 359(9319): 1761–1767.

D'Amelio P., Cristofaro M.A., Tamone C., Morra E. (2008) Role of iron metabolism and oxidative damage in postmenopausal bone loss. Bone, 43(6): 1010–1015.

Davis K., Pejovich-Milih A., Chettle D.R. (2008) *In vivo* measurement of bone aluminum in population living in southern Ontario, Canada. Med. Phys., 35(11): 5115–5123.

Day H.D., Eckstrom E., Sullivan G.M. (2009) Update in geriatric medicine. J. Gen. Intern. Med., 24(3): 421–426.

Dorner T., Weichselbaum E., Lawrence K., Viktoria-Stein K. (2009) Austrian osteoporosis report: epidemiology, lifestyle factors, public health strategies. Wien. Med. Wochenschr., 159(9–10): 221–229.

Farrell V.A., Harris M., Lohman T.G., Going S.B. (2009) Comparison between dietary assessment methods for determining associations between nutrient intakes and bone mineral density in postmenopausal women. J. Am. Diet Assoc., 109(5): 899–904.

Fei Y., Zhang M., Li M., Huang Y. (2007) Element analysis in femur of diabetic osteoporosis model by SRXRF microprobe. Micron, 38(6): 637–642.

Giner M., Rios M.A., Montoya M.A., Vazquez M.A. (2009) RANKL/OPG in primary cultures of osteoblasts from post-menopausal women: Differences between osteoporotic hip fractures and osteoarthritis. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol., 113(1–2): 46–51.

Guggenbuhl P., Filmon R., Mabilieu G., Basly M.F. (2008) Iron inhibits hydroxyapatite crystal growth in vitro. Metabolism, 57(7): 903–910.

Haara M.M., Arokoski J.P., Kruger H., Karkkainen A. (2005) Association of radiological hand osteoarthritis with bone mineral mass: a population study. Rheumatology, 44(12): 1549–1554.

Hari Kumar K.V., Muthukrishnan J., Verma A., Modi K.D. (2008) Correlation between bone markers and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. Endocr. Pract., 14(9): 1102–1107.

Hawker G.A., Badley E.M., Croxford R., Coyte P.C. (2009) A population-based nested case-control study of the costs of hip and knee replacement surgery. Med. Care., 47(7): 732–741.

Hellstrom H.O., Mjoberg B., Mallmin H., Michaelsson K. (2006) No association between the aluminium content of trabecular bone and bone density, mass or size of the proximal femur in elderly men and women. BMC Musculoskelet. Disord., 23(7): 69–79.

Hernandez J.L., Garcyas C.M., Sumillera M., Fernandez-Aldasoro E.V. (2008) Aromatase expression in osteoarthritic and osteoporotic bone. Arthr. Rheum., 58(6): 1696–1700.

Heybeli N. (2008) Effect of prayer on osteoarthritis and osteoporosis: any difference between men and women? Rheumatol. Int., 28(12): 1291–1292.

Hunt C.D., Herbel J.L., Nielsen F.H. (2007) Metabolic responses of postmenopausal women to supplemental dietary boron and aluminum during usual and low magnesium intake: boron, calcium, and magnesium absorption and retention and blood mineral concentrations. Am. J. Clin. Nutr., 65(3): 803–813.

Hunter D.J., Lavalley M., Li J., Bauer D.C. (2008) Biochemical markers of bone turnover and their association with bone marrow lesions. Arthr. Res. Ther., 10(4): 102–103.

Kobayashi T. (2009) Hormones and osteoporosis update: Mechanisms of anabolic and catabolic effects of PTH on bone. Clin. Calcium., 19(7): 911–918.

Kozielec T., Salacka A., Karakiewicz B. (2004) The influence of magnesium supplementation on concentrations of chosen bioelements and toxic metals in adult human hair: Magnesium and chosen bioelements in hair. Magnes. Res., 17(3): 183–188.

Laron Z. (2004) IGF-1 and insulin as growth hormones. Novartis Found. Symp., 262: 56–77.

Lewicki M., Paez H., Mandalunis P.M. (2006) Effect of lithium carbonate on subchondral bone in sexually mature Wistar rats. Exp. Toxicol. Pathol., 58(2–3): 197–201.

Li W., Tian Y., Song X., Zhang M. (2005) Relationship between BMD and Zn, Cu, Ca levels in the hair and meal in elderly people. J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci., 25(1): 97–99.

Liu S.Z., Yan H., Xu P., Li J.P. (2009) Correlation analysis between bone mineral density and serum element contents of postmenopausal women. Biol. Trace Elem. Res., 8(4): 60–65.

Liinas P., Masella M., Stigbrand T., Monez A. (2006) Structural studies of human alkaline phosphatase in complex with strontium: implication for its secondary effect in bones. Protein Sci., 15(7): 1691–1700.

Maitland T.E., Gaimez-Maron O., Weddle D.O., Fleming L.E. (2006) Associations of nationality and race with nutritional status during perimenopause: implications for public health practice. Ethn. Dis., 16(1): 201–206.

Makinen T.J., Alm J.J., Laine H., Svedstrom E. (2007) The incidence of osteopenia and osteoporosis in women with hip osteoarthritis scheduled for cementless total joint replacement. Bone, 40(4): 1041–1047.

- Matsunaga K., Murata H.** (2009) Strontium substitution in bioactive calcium phosphates: a first-principles study. *J. Phys. Chem.*, 113(11): 3584–3589.
- Murrills R.J., Andrews J.L., Samuel R.L., Coleburn V.E.** (2009) Parathyroid hormone synergizes with non-cyclic AMP pathways to activate the cyclic AMP response element. *J. Cell. Biochem.*, 106(5): 887–895.
- Ochsmann E., Rajger H., Kraus T., Drexler H.** (2009) Gender-specific risk factors for acute low back pain: Starting points for target-group-specific prevention. *Schmerz.*, 29(4): 55–58.
- Odabasi E., Turan M., Aydin A., Akay C.** (2008) Magnesium, zinc, copper, manganese, and selenium levels in postmenopausal women with osteoporosis: Can magnesium play a key role in osteoporosis? *Ann. Acad. Med. Singapore*, 37(7): 564–567.
- Orlitzky P., Lehmann G., Eidner T.** (2006) Hypercalcemia in rheumatoid arthritis: relationship with disease activity and bone metabolism. *Rheumatol. Int.*, 26(10): 908–915.
- Ovesen J., Moller-Madsen B., Nielsen P.T., Christensen P.H.** (2009) Differences in zinc status between patients with osteoarthritis and osteoporosis. *J. Trace. Elem. Med. Biol.*, 23(1): 1–8.
- Ozono K.** (2009) Hormones and osteoporosis update: Calcitonin, CGRP and bone. *Clin. Calcium*, 19(7): 929–934.
- Pernow Y., Granberg B., Weidenhielm L.** (2006) Osteoblast dysfunction in male idiopathic osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.*, 78(2): 90–97.
- Przedlacki J., Bartoszewicz Z., Ksiezopolska-Orzowska K., Kondracka A.** (2009) The role of bone metabolic markers in qualification for treatment of osteoporosis. *Endokrynol. Pol.*, 60(1): 25–32.
- Qian H.L., Jin T.Y., Kong Q.H., Wang H.F.** (2006) Application of benchmark dose (BMD) in a bone-effect study on a general population environmentally exposed to cadmium. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 24(1): 23–26.
- Redlich K., Ziegler S., Kiener H.P.** (2000) Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 59(4): 308–310.
- Riyat M., Sharma D.C.** (2009) An experimental study of the effect of strontium pre-treatment on calcium release from carious and non-carious teeth. *Biol. Trace Elem. Res.*, 4(7): 50–55.
- Rude R.K., Kirchen M.E., Gruber H.E., Stasky A.A.** (2008) Magnesium deficiency induces bone loss in the rat. *Miner. Electrolyte Metab.*, 24(5): 314–320.
- Ruiz C., Abril N., Tarin J.J., Garcia-Perez M.A.** (2009) The new frontier of bone formation: a breakthrough in postmenopausal osteoporosis? *Climacteric.*, 2(2): 1–15.
- Seales E.C., Micoli K.J., McDonald J.M.** (2006) Calmodulin is a critical regulator of osteoclastic differentiation, function, and survival. *J. Cell. Biochem.*, 97(1): 45–55.
- Shen Y., Zhang Z.M., Jiang S.D., Jiang L.S.** (2009) Postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis show different ultrastructural characteristics of trabecular bone of the femoral head. *BMC Musculoskelet. Disord.*, 9(10): 35–36.
- Shimazaki A., Wright M.O., Elliot K.** (2006) Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in human articular chondrocytes. *Biorheology*, 43(3–4): 223–233.
- Silverman S.L., Lane N.E.** (2009) Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr. Osteoporos. Rep.*, 7(1): 23–26.
- Sonne-Holm S., Ebskov L., Jacobsen S.** (2009) Osteoarthritis epidemics in Denmark? *Ugeskr. Laeger.*, 171(24): 2047–2048.
- Thomsen J.S., Nielsen P.T., Christensen P.H., Simonsen O.** (2008) Differences in zinc status, bone turnover and femoral head bone density and biomechanical properties between patients with osteoarthritis and osteoporosis. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.*, 8(1): 22–25.
- Torres E.S., Andrade C.V., Fonseca E.C.** (2003) Insulin impairs the maturation of chondrocytes in vitro. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 36(9): 1185–1192.
- Uebelhart B., Rizzoli R.** (2009) Osteoporosis. *Rev. Med. Suisse*, 186(5): 124–129.
- Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L.** (2008) Osteoporosis and fractures associated with drugs. *Ugeskr. Laeger*, 170(18): 1550–1555.
- Walton J.R., Diamond T.H., Kumar S., Murrell G.A.** (2007) A sensitive stain for aluminum in undecalcified cancellous bone. *J. Inorg. Biochem.*, 101(9): 1285–1290.
- Weinberg E.D.** (2008) Role of iron in osteoporosis. *Pediatr. Endocrinol. Rev.*, 6(suppl. 1): 81–85.
- Yoo S.A., Park B.H., Park G.S.** Calcineurin is expressed and plays a critical role in inflammatory arthritis. *J. Immunol.*, 177(4): 2681–2690.
- Zamani A., Omrani G.R., Nasab M.M.** (2009) Lithium's effect on bone mineral density. *Bone*, 44(2): 331–334.
- Zhang Y., Jordan J.M.** (2008) Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 34(3): 515–529.
- Zhang Z.M., Jiang L.S., Jiang S.D., Dai L.Y.** (2009) Osteogenic potential and responsiveness to leptin of mesenchymal stem cells between postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis. *J. Orthop. Res.*, 12(2): 84–87.

ГЕНДЕРНІ ОСОБЛИВОСТІ ОСТЕОДЕФІЦИТУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

**О.В. Синяченко, О.В. Добровинська,
Н.В. Науменко**

Резюме. При остеоартрозі оцінено гендерні особливості остеодefіциту (остеопенії, остеопорозу), який у жінок розвивається в 1,8 разів частіше, аніж у чоловіків, супроводжується більш низькими значеннями метакарпального індексу, статевим диморфізмом параметрів гормональних маркерів кісткового метаболізму й остеоасоційованих хімічних елементів, показники яких корелюють із мінеральною щільністю кісткової тканини, взаємопов'язані з тяжкістю кістково-деструктивних змін у суглобах, поширеністю суглобового синдрому та вираженістю синовіту.

Ключові слова: остеопенія, остеопороз, остеоартроз, чоловіки, жінки.

GENDER FEATURES OF OSTEODEFICIENCY IN OSTEOARTHRITIS PATIENTS

**O.V. Synyachenko, O.V. Dobrovynska,
N.V. Naumenko**

Summary. The gender features of osteodeficiency (osteopenia, osteoporosis) in osteoarthritis patients are estimated. Osteodeficiency is developed 1,8 times more often in women, than in men, and is accompanied by smaller values of metacarpal index, sexual dimorphism of parameters of osteal metabolism hormone markers and osteoassociated chemical elements, indices of which are correlated with mineral bone density, interconnected with bone destructive changes severity, joint syndrome prevalence, synovitis evidence.

Key words: osteopenia, osteoporosis, osteoarthritis, men, women.

Адрес для переписки:

Синяченко Олег Владимирович
83003, Донецк-3, просп. Ильича, 16
Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького, кафедра пропедевтики внутривенной медицины № 1