

*М.В. Ермолаева, Т.С. Ютовец, Н.В. Науменко, О.В. Синяченко*  
**ОСТЕОАССОЦИИРОВАННЫЕ МИКРОЭЛЕМЕНТЫ В КРОВИ БОЛЬНЫХ  
ГОНАРТРОЗОМ И КОКСАРТРОЗОМ**

*Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького, Украина*

**Реферат.** Микроэлементоз в виде повышения концентраций в крови токсичных лития, свинца и стронция на фоне уменьшения содержания эссенциального марганца является постоянной составляющей течения гонартроза и коксартроза, что соответственно выявляется у 80%, 61%, 61% и 3% от общего числа больных, а на интегральное состояние микроэлементов и уровень кобальтемии влияет возраст больных, но не их пол, наличие системного остеопороза, распространенность и стадия суставного синдрома, причем тяжесть течения заболевания определяют соответственно показатели в сыворотке марганца и меди, что имеет прогностическую значимость.

**Ключевые слова:** гонартроз, коксартроз, кость, кровь, микроэлементы

Остеоартроз (ОА) является хроническим прогрессирующим полиэтиологическим заболеванием суставов, которое характеризуется постепенной деградацией хряща, структурными изменениями субхондральной кости, развитием остеокист и краевых остеофитов, скрытым или явным синовитом, поражением периартикулярных тканей [4, 14]. ОА страдает каждый пятый житель земного шара [24], причем данное заболевание является самым частым среди патологии опорно-двигательного аппарата в разных регионах планеты [2]. Актуальность проблем гонартроза (ГА) и коксартроза (КА) обусловлена не только их широкой распространенностью, а и высоким риском развития ограничений функции опорно-двигательного аппарата, которые приводят к нарушению трудоспособности и снижению качества жизни пациентов [3].

Вопросы ранней диагностики ГА и КА и аспекты их патогенеза требуют проведения дальнейших интенсивных исследований [5, 15, 18, 25]. Эти проблемы стали одними из наиболее значимых в современной ревматологии [6]. Можно предположить, что изучение особенностей течения ОА (ГА, КА) будет способствовать улучшению ранней диагностики заболевания, а определение таких маркеров костного метаболизма (МКМ), как остеоассоциированные микроэлементы (МЭ) — раскрытию новых звеньев его патогенеза.

Целью и задачами данной работы стала оценка микроэлементного состава крови при разных вариантах клинического течения ГА и КА, связь остеоассоциированных токсичных и эссенциальных МЭ с развитием остеопороза, с костно-деструктивными изменениями опорно-двигательного аппарата, по данным рентгенографии, сонографии, магнитно-резонансной томографии и рентгеновской денситометрии.

**Материал и методы**

Обследовано 104 больных ОА (47% мужчин и 53% женщин) в возрасте от 32 до 76 лет (155,3~46,0/

64,6] лет). ГА установлен в 100 (96%) наблюдениях, КА — в 32 (31%), одновременно ГА+КА — в 28 (27%). Реактивный синовит, по результатам клинико-сонографического исследования, диагностирован в 62% случаев, полиартроз — в 55%, системный ОП — в 14%, остеокистоз — в 91%, а спондилопатия в виде остеохондроза и дугоотростчатого артроза — в 72%.

Пациентам выполняли рентгенологическое (аппарат "Multix-Compact-Siemens", Германия) и ультразвуковое (сонограф "Envisor-Philips", Нидерланды) исследование периферических суставов, крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника, двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию проксимального отдела бедренной кости (денситометр "QDR-4500-Delphi-Nologic", США) и магнитно-резонансную томографию коленных суставов (томограф "Signa-Excite-HD", Германия). В процессе обследования оценивали "остеодефицитные индексы" Барнетта-Нордина, Рохлина, дисковости и вогнутости, а также значения минеральной плотности кости. Индекс прогрессирования ОА (G) оценивали по формуле:  $\{ G = [ ( A + B ) \times C ] \times 2 \}$ , где А — суставной счет, В — индекс Ричи, С — рентгенологическая стадия болезни, "2" — поправочный коэффициент для больных с синовитом. Индекс тяжести ОА (F) подсчитывали по формуле:  $\{ F = ( C^2 + E ) : D \}$ , где С — рентгенологическая стадия, E — сумма рентгеносонографических признаков и D — длительность клинической манифестации заболевания. Определяли также индекс тяжести ГА (H) и КА (I).

В крови изучали концентрации остеоассоциированных МЭ — Co, Cu, Fe, Li, Mn, Pb, Sr и Zn, используя атомно-абсорбционный спектрометр "SolAAr-Mk2-MOZe" с электрографитовым атомизатором (Великобритания). В качестве контроля обследованы 25 практически здоровых людей в возрасте от 19 до 62 лет, среди которых было 9 мужчин и 16 женщин.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена на компьютере с помощью вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы "Microsoft Excel" и "Statistica-Stat-Soft", США). Оценивали медианы (M), их стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции, критерии дисперсии (D), Стьюдента, Уилкоксона-Рао, Макнемара-Фишера ( $\chi^2$ ) и достоверность статистических показателей (p).

**Результаты и обсуждение**

У здоровых людей показатели Co в крови были  $8,5 \pm 4,56 \pm 0,83$  мкг/л, Cu —  $1,0 \pm 0,21 \pm 0,04$  мкг/л,

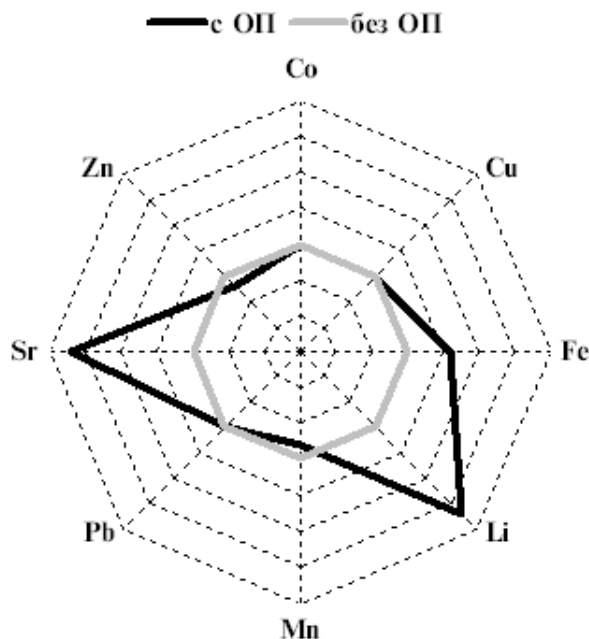


Рисунок. Изменения уровней остеоассоциированных МЭ у больных ОА с ОП и без такового, которые приняты за 100%

Fe —  $445,2 \pm 20,04 \pm 3,66$  мг/л, Li —  $2,3 \pm 0,24 \pm 0,04$  мкг/л, Mn —  $18,9 \pm 14,96 \pm 2,73$  мкг/л, Pb —  $37,5 \pm 17,42 \pm 3,18$  мкг/л, Sr —  $32,5 \pm 9,69 \pm 1,77$  мкг/л, Zn —  $6,3 \pm 0,69 \pm 0,13$  мг/л. Необходимо отметить, что параметры достоверно не отличаются между собой при наличии и отсутствии ОП (рис.). По данным многофакторного дисперсионного анализа, на интегральный микроэлементный состав крови достоверно влияет возраст больных ОА, но не их пол, распространенность и стадия суставного синдрома. Установлено, что, согласно увеличению возраста пациентов, существенно уменьшается уровень кобальтемии. Как свидетельствует ANOVA/MANOVA, на состояние микроэлементоза не оказывают воздействия наличие ГА, КА и ГА+КА. ANOVA не демонстрирует с характером ОА связей отдельных МЭ в крови. Уровень Fe и Pb в сыворотке крови достоверно зависит от значений F, Mn — от H, Cu — от I. Эти данные нашли свое отражение в таблице 1.

У пациентов с ГА, КА и ГА+КА частота изменений концентраций МЭ в крови (более или

менее  $M \pm SD$ ) оказалась следующей: Cu — 5%, 6%, 11%, Fe — 70%, 69%, 64%, Li — 79%, 88%, 93%, Mn — 3%, 9%, 11%, Pb — 60%, 63%, 61%, Sr — 63%, 50%, 50%, Zn — 20%, 9%, 7%. Не обнаружено достоверных различий в группах с ГА и КА, а также с ГА и ГА+КА уровней Li, Mn, Sr, Zn. По сравнению со здоровыми людьми, и при ГА, и при КА, и при ГА+КА наблюдается высокодостоверное повышение содержания в крови токсичных Li, Pb и Sr на фоне уменьшения концентраций эссенциального Mn (табл. 2). В этой связи дадим некоторые комментарии.

У больных ГА и КА Li может стимулировать продукцию провоспалительного интерлейкина-6, который, как известно, синтезируется Т-лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, эндотелиоцитами и гепатоцитами, индуцирует дифференцировку В-лимфоцитов, усиливает активацию Т-клеток, миелоидную дифференцировку, является кофактором роста и созревания клеток-предшественников, регулирует синтез С-реактивного и других "острофазовых" белков. Установлено, что препараты Li часто способствуют ухудшению течения воспалительных заболеваний суставов, а при ОА нестероидные противовоспалительные средства повышают концентрацию этого МЭ в крови [17].

Pb в костях больных ГА и КА способен образовывать стойкие депо (в скелете взрослых людей содержится свыше 95% от общего уровня Pb в организме). Для Pb характерен длительный период его полувыведения из костной ткани (превышает 10 лет), а значительные количества этого МЭ могут быть мобилизованы в условиях повышенной костной резорбции [1]. Отложение Pb в хряще и субхондральной кости индуцирует развитие дегенеративно-воспалительных заболеваний суставов [26].

Изменения в организме содержания Sr являются одним из факторов, способствующих развитию ОП [19, 22], поскольку этот МЭ обладает в отношении кости антирезорбционным действием [8, 9]. Sr уменьшает дифференцировку остеокластов, стимулирует образование кости через пролиферацию преостеобластов [23].

Дефицит Mn в организме проявляется развитием и ОА, и ОП [1]. Недостаток данного МЭ сопровождается уменьшением его содержания в костях, а в высоких концентрациях Mn стимули-

Таблица 1. Влияние тяжести течения остеоартроза на уровень в крови остеоассоциированных микроэлементов

Микроэлементы	Показатели остеоартроза					
	F		H		I	
	D	p	D	p	D	p
Co	0,71	0,549	0,42	0,738	0,63	0,540
Cu	0,44	0,989	0,63	0,880	23,74	0,041
Fe	3,66	0,003	1,02	0,524	3,29	0,260
Li	0,69	0,678	0,87	0,532	1,38	0,268
Mn	0,95	0,503	2,07	0,048	1,10	0,397
Pb	2,29	0,002	1,01	0,487	1,64	0,201
Sr	0,83	0,737	1,38	0,130	1,07	0,474
Zn	0,61	0,720	1,12	0,356	0,63	0,682

Таблица 2. Показатели в крови остеоассоциированных микроэлементов при разных вариантах течения остеоартроза ( $M \pm SD \pm m$ )

МЭ	Вариант ОА		
	ГА (n=100)	КА (n=32)	ГА+КА (n=28)
Co, мкг/л	8,1±0,55±0,06	8,3±0,45±0,08	8,3±0,46±0,09
Cu, мкг/л	1,0±0,16±0,02	1,1±0,16±0,03	1,1±0,17±0,03
Fe, мг/л	417,6±165,90±16,59	403,3±137,62±24,33	403,4±147,21±27,82
Li, мкг/л	3,7±1,61±0,16	3,6±1,37±0,24	3,6±1,45±0,27
Mn, мкг/л	11,7±3,34±0,33	11,2±2,61±0,46	11,3±2,77±0,52
Pb, мкг/л	59,5±30,32±3,03	59,3±33,25±5,88	58,8±33,47±6,33
Sr, мкг/л	48,4±14,96±1,50	46,2±13,67±2,42	47,2±13,99±2,64
Zn, мг/л	6,1±0,93±0,09	6,2±0,93±0,16	6,2±0,90±0,17

рует активность индуцибельной оксидазотной синтетазы и ядерного фактора В [7, 20], усиливает процессы апоптоза клеток и перекисного окисления липидов [11, 13]. По данным S.Sarban et al. Если у больных с дегенеративно-воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата содержание в сыворотке крови Mn не отличается от параметров у здоровых людей, то в синовиальной жидкости концентрация МЭ существенно уменьшается [21]. Лица, употребляющие богатую Mn пищу, реже заболевают ОА, а течение болезни у них более благоприятно [10]. У кролей с моделью ОА препараты Mn положительно влияют на процессы деградации хряща [16]. Подобные данные получены у больных ГА [12].

Параметры F обратно коррелируют с уровнем ферремии, а H — с показателями в крови Mn. С учетом полученных данных установлено, что показатели Mn < 8 мкг/л (< M-SD таких больных) свидетельствуют о тяжелом течении ГА. Микроэлементоз участвует в патогенетических построениях ОА, что подтверждается однофакторным дисперсионным влиянием на тяжесть течения ГА Li, Mn, Sr и Zn, а КА — Pb. По данным многофакторного дисперсионного анализа, низкое содержание Mn в крови больных ГА определяет интегральные рентгеносонографические признаки патологии коленных суставов. При изолированном ГА концентрация Fe в сыворотке крови достоверно влияет на развитие остеоузур суставных поверхностей костей, Li — на образование интраартикулярных тел Гоффа, Sr — на формирование эпифизарного ОП, Zn — внутрисуставных кальцинатов. У пациентов с сочетанным ГА+КА от уровней Pb зависят остеофитоз и наличие в суставах хондромных тел.

По результатам выполненного ANOVA/MANOVA, уровни отдельных остеоассоциированных МЭ не влияют на интегральные магнитно-резонансные томографические признаки ГА. Как свидетельствует ANOVA, от параметров цинкемии зависят субхондральные костные изменения и развитие кист Бейкера, а от уровня в крови Mn — изменения заднего рога медиального мениска.

Таким образом, мы сделали ряд выводов. Микроэлементоз в виде повышения концентраций в крови токсичных Li, Pb и Sr на фоне уменьшения содержания эссенциального Mn является постоянной составляющей течения ГА и КА, что, соответственно, выявляется у 80%, 61%, 61% и

3% от общего числа больных. На интегральное состояние МЭ и на уровень кобальтемии влияет возраст больных, но не наличие системного ОП, распространенность и стадия суставного синдрома, а тяжесть течения ГА и КА определяют, соответственно, показатели в сыворотке Mn и Cu, что имеет прогностическую значимость. Микроэлементоз участвует в патогенетических построениях ГА, определяя развитие отдельных рентгенологических, сонографических, магнитно-резонансных артикулярных и периартикулярных признаков патологии суставов, тяжесть структурных изменений коленных (Li, Mn, Sr, Zn) и тазобедренных (Pb) сочленений.

M.V. Ermolaeva, T.S. Yutovets, N.V. Naumenko, O.V. Siniachenko

### The Osteoactive Trace Elements at Patients with Gonarthrosis and Coxarthrosis

Microelementoses as increased blood levels of toxic lithium, lead and strontium in the background to reduce the content of essential manganese is a constant component of the flow of gonarthrosis and coxarthrosis, respectively, revealed that in 80%, 61%, 61% and 3% of the total number of patients, and the integral micronutrient status and level kobaltaemia affected by the age of patients, not their gender, systemic systemic osteoporosis, the prevalence and stage joint syndrome, and the severity of the disease is determined accordingly figures in serum manganese and copper, which has prognostic value (Arch. Clin. Exp. Med. — 2013. — Vol. 22, № 2. — P. 195-196).

**Key words:** gonarthrosis, coxarthrosis, bone, blood, and trace elements

М.В. Ермолаева, Т.С. Ютовец, Н.В. Науменко, О.В. Синяченко

### Остеоасоційовані мікроелементи в крові хворих на гонартроз і коксартроз

Мікроелементоз у вигляді підвищення концентрацій в крові токсичних літію, свинцю й стронцію на тлі зменшення вмісту есенціального марганцю є постійним складовим чинником перебігу гонартрозу і коксартрозу, що відповідно виявляється в 80%, 61%, 61% і 3% від загального числа хворих, а на інтегральний стан мікроелементів та рівень кобальтемії впливає вік хворих, але не їх стать, наявність системного остеопорозу, поширеність і стадія суглобового синдрому, причому

тяжкість перебігу захворювання визначають відповідно показники в сироватці марганцю й міді, що мають прогностичну значущість (Арх. клін. експ. мед. — 2013. — Т.22, №2. — С.195-196).

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Алферов В. В.* Характеристика отдельных металлов и их влияние на организм человека. Глава II / В. В. Алферов, А. В. Мещерякова // *Металлы при остеоартрозе* [Под ред. О.В.Синяченко]. — Донецк: Норд-Пресс, 2008. — С. 28-110.
2. *Гришина Е. И.* Провоспалительные цитокины у больных остеоартрозом с метаболическим синдромом / Е. И. Гришина, О. М. Бабинец, С. А. Шулика // *Травма.* — 2011. — Т. 12. — № 4. — С. 118-120.
3. *Коваленко В. М.* Застосування МРТ и УЗД в діагностиці остеоартрозу / В. М. Коваленко, О. П. Борткевич // *Укр. ревматол. журн.* — 2010. — Т. 39. — № 1. — С. 55-86.
4. *Поворознюк В. В.* Изучение эффективности и безопасности медицинского средства гиалгель в лечении пациентов с остеоартрозом коленных суставов II-III степени / В. В. Поворознюк, Т. В. Орлик, С. В. Козицкая // *Боль. Суставы. Позвоночник.* — 2011. — № 4. — С. 71-83.
5. *Шуба Н. М.* Особенности клинической симптоматики гонартроза у больных со сниженной плотностью костной ткани / Н. М. Шуба, Т. Н. Тарасенко // *Укр. ревматол. журн.* — 2012. — Т. 48. — № 2. — С. 33-36.
6. *Allen K. D.* Patient and provider interventions for managing osteoarthritis in primary care: Protocols for two randomized controlled trials / K. D. Allen, H. B. Bosworth, D. S. Brock, J. G. Chapman // *BMC Musculoskelet. Disord.* — 2012. — Vol. 13. — No. 1. — P. 60-65.
7. *Au C.* Manganese transport in eukaryotes: the role of DMT1 / C. Au, A. Benedetto, M. Aschner // *Neurotoxicology.* — 2008. — Vol. 29. — No. 4. — P. 569-576.
8. *Bruyere O.* Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression / O. Bruyere, D. Delferriere, C. Roux, J. D. Wark // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — Vol. 67. — No. 3. — P. 335-339.
9. *Cebesoy O.* Effect of strontium ranelate on fracture healing in rat tibia / O. Cebesoy, E. Tutar, K. C. Kose, Y. Baltaci // *Joint Bone Spine.* — 2007. — Vol. 74. — No. 6. — P. 590-593.
10. *Cerhan J. R.* Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women / J. R. Cerhan, K. G. Saag, L. A. Merli // *Am. J. Epidemiol.* — 2009. — Vol. 157. — No. 4. — P. 345-354.
11. *Chen P.* Catalytic metalloporphyrin protects against paraquat neurotoxicity in vivo / J. R. Cerhan, K. G. Saag, L. A. Merli // *Biomed. Environ. Sci.* — 2008. — Vol. 21. — No. 3. — P. 233-238.
12. *Das A. J.* Efficacy of a combination of FCHG49 glucosamine hydrochloride, TRH122 low molecular weight sodium chondroitin sulfate and manganese ascorbate in the management of knee osteoarthritis / A. J. Das, T. A. Hammad // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2009. — Vol. 8. — No. 5. — P. 343-350.
13. *Deng Y.* The formation of catechol isoquinoline lines in PC12 cells exposed to manganese / Y. Deng, Y. Luan, H. Qing, H. Xie // *Neurosci. Lett.* — 2008. — Vol. 444. — No. 2. — P. 122-126.
14. *Felson D. T.* Osteoarthritis: Virtual joint replacement as an outcome measure in OA / D. T. Felson // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 8. — No. 4. — P. 187-188.
15. *Gelber A. C.* Knee pain and osteoarthritis: lessons learned and lessons to be learned / A. C. Gelber // *Ann. Intern. Med.* — 2011. — Vol. 155. — No. 11. — P. 786-787.
16. *Lippiello L.* In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate / L. Lippiello, J. Woodward, R. Karpman, T. A. Hammad // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2009. — Vol. 381. — P. 229-240.
17. *Mrowietz U.* The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients / U. Mrowietz, J. T. Elder, J. Barker // *Arch. Dermatol. Res.* — 2006. — Vol. 298. — No. 7. — P. 309-319.
18. *Pereira D.* The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review / D. Pereira, B. Peleteiro, J. Araujo, J. Branco // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2011. — Vol. 19. — No. 11. — P. 1270-1285.
19. *Pongchaiyakul C.* Osteoporosis: overview in disease, epidemiology, treatment and health economics / C. Pongchaiyakul, T. Songpattanasilp, N. Taechakraichana // *J. Med. Assoc. Thai.* — 2008. — Vol. 91. — No. 4. — P. 581-594.
20. *Prabhakaran K.* Molecular mechanism of manganese exposure-induced dopaminergic toxicity / K. Prabhakaran, D. Ghosh, G. D. Chapman, P. G. Gunasekar // *Brain. Res. Bull.* — 2008. — Vol. 76. — No. 4. — P. 361-367.
21. *Sarban S.* Relationship between synovial fluid and plasma manganese, arginase, and nitric oxide in patients with rheumatoid arthritis / S. Sarban, U. E. Isikan, Y. Kocabey, A. Kocogit // *Biol. Trace Elem. Res.* — 2007. — Vol. 115. — No. 2. — P. 97-106.
22. *Shiraki M.* New bone density conservation agents for osteoporosis under research and development: Strontium ranelate / M. Shiraki // *Nippon Rinsho.* — 2007. — Vol. 65. — No. 9. — P. 447-453.
23. *Tournis S.* Improvement in bone strength parameters. The role of strontium ranelate / S. Tournis // *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* — 2007. — Vol. 7. — No. 3. — P. 266-267.
24. *Wang M.* Recent progress in understanding molecular mechanisms of cartilage degeneration during osteoarthritis / M. Wang, J. Shen, H. Jin, H. J. Im // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2011. — Vol. 1240. — No. 12. — P. 61-69.
25. *Zhai Y.* Basic research progress of knee osteoarthritis / Y. Zhai, G. D. Gao, S. Y. Xu // *Zhongguo Gu Shang.* — 2012. — Vol. 25. — No. 1. — P. 83-87.
26. *Zoeger N.* Lead accumulation in tidemark of articular cartilage / N. Zoeger, P. Roschger, J. G. Hofstaetter, C. Jokubonis // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2006. — Vol. 14. — No. 9. — P. 906-913.

Надійшла до редакції: 04.03.2013 р.