

О.В. Синяченко
Г.А. Игнатенко
А.М. Герасименко
Е.В. Москаленко

Донецкий национальный
медицинский университет
им. Максима Горького

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА В ОРГАНИЗМЕ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Резюме. Ревматоидный артрит сопровождается повышением содержания в волосах Al, Cr, Cu, Fe, Mo, Pb и Sb на фоне снижения уровней Ba, Be, Bi, Cd, Li, Mn, Ni, Sn, Sr, V, что зависит от параметров клинико-лабораторного течения заболевания. Микроэлементоз участвует в патогенетических построениях ревматоидного артрита, определяя костно-деструктивные изменения со стороны суставов, характер висцеритов, степень иммунных нарушений и эффективность лечебных мероприятий, а под влиянием глюкокортикоидных гормонов, метотрексата и полиферментных смесей происходит восстановление измененных показателей.

Ключевые слова:

ревматоидный артрит,
микроэлементы, волосы,
течение, патогенез.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА), которым в некоторых регионах земного шара болеет до 2% взрослого населения, наносит огромный экономический и социальный ущерб государству (Johnson T.J., Stahl-Moncada S., 2008). За последние годы в Украине отмечается рост численности таких больных (Борткевич О.П., Білявська Ю.В., 2008), которая достигает 120 человек на 10 тыс. населения (Гайдаев Ю.О. та співавт., 2007). В течение 10 лет болезни каждый 2-й пациент с РА теряет трудоспособность и каждый 5-й — нуждается в постороннем уходе (Коваленко В.М., 2005).

В настоящее время стала обсуждаться роль микроэлементов (МЭ) в развитии синовитов, повреждении суставного хряща и периартикулярных тканей (Yazar M. et al., 2005; Ram M. et al., 2006; Wright R.O., Vaccarelli A., 2007; Синяченко О.В., 2008). К тому же указывается на неблагоприятное воздействие в отношении РА факторов внешней среды, в частности загрязнение воздуха, почвы и воды некоторыми МЭ (Синяченко О.В., 2007; Holmberg S. et al., 2004). У больных РА M. Krachler и W. Domej (2001) в сыворотке крови и синовиальной жидкости определяли уровни бария (Ba), бериллия (Be), кадмия (Cd), цезия, меди (Cu), лантана (La), лития (Li), молибдена (Mo), рубидия (Rb), сурьмы (Sb), олова (Sn), стронция (Sr), таллия (Tl) и цинка (Zn). Оказалось, что все изученные МЭ не были связаны с показателями ревматоидного фактора (РФ) и С-реактивного протеина (СРП) в крови. Необходимо отметить, что такие МЭ, как Cu, селен, цинк и золото у больных РА могут играть роль кофакторов, участвующих в процессах артикулярного воспаления и функции иммунной системы, хотя эти вопросы изучены крайне недостаточно (Caldwell J.R., 1999).

Гипотетически, выяснение изменений содержания отдельных МЭ в организме больных РА будет способствовать определению новых звеньев патогенеза заболевания, улучшению качества ранней диагностики патологического процесса, разработ-

ке критериев, позволяющих прогнозировать течение болезни и эффективность лечебных мероприятий. Доказательство этого стало целью и задачей данного исследования.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 89 больных РА в возрасте от 21 до 69 лет (в среднем — $47 \pm 1,2$ года), среди которых было 32% мужчин и 68% женщин. Длительность заболевания составила $10 \pm 0,7$ года. Активность I степени констатирована в 25% случаев, II степени — в 49%, III — в 26%. I рентгенологическая стадия РА установлена у 16% обследованных, II — у 47%, III — у 24%, IV — у 13%. Серопозитивный вариант заболевания отмечен у 89% больных. У 11% пациентов выявлен дигитальный артериит, у 19% — периферические ревматоидные узлы, у 5% — синдром Шегрена, у 4% — сетчатое ливедо, у 8% — увеит, у 1% — тиреоидит, у 42% — поражение мышц, у 16% — лимфоузлов, у 46% — миокарда, у 44% — эндокарда и клапанов сердца, у 5% — серозных оболочек (плеврит, перикардит), у 7% — легких (интерстициальный фиброз, фиброзирующий альвеолит, ревматоидные узлы), у 11% — почек (интерстициальный нефрит, гломерулонефрит, амилоидоз), у 32% — печени (гепатит, гепатодистрофия), у 11% — центральной нервной системы (ЦНС), у 18% — периферической нервной системы (ПНС).

В волосах, где происходит депозиция МЭ в организме, определяли содержание алюминия (Al), Ba, Be, висмута (Bi), Cd, кобальта (Co), хрома (Cr), Cu, железа (Fe), Li, марганца (Mn), Mo, никеля (Ni), свинца (Pb), Sb, Sn, Sr, ванадия (V), Zn. Параллельно в крови изучали концентрации Ba, Co, Cu, Fe, Li, Mn, Pb, Sr и Zn. Использовали атомно-абсорбционный спектрометр «SolAAg Mk2 MOZe» с электрографитовым атомизатором (Великобритания). Исследование выполнено в Донецком центре «Биотическая медицина». В качестве контроля уровень МЭ в волосах оценен у 44 практически здоровых людей

в возрасте от 20 до 60 лет, среди которых — 30% мужчин и 70% женщин. Во всех случаях не отмечено каких бы то ни было профессиональных вредностей, способных оказывать влияние на состав МЭ в организме.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, регрессионного, одно- и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica»). Определяли средние значения, их ошибки, среднеквадратические отклонения, коэффициенты корреляции, критерии регрессии, дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона — Рао, хи-квадрат и достоверность статистических показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Параметры МЭ в волосах больных РА и здоровых людей такого же региона Украины представлены в таблице. По сравнению с контрольной группой обследованных только содержание Со и Zn не претерпевает существенных изменений. Выявлено повышение концентраций Al, Cr, Cu, Fe, Mo, Pb, Sb на фоне снижения Ba, Be, Bi, Cd, Li, Mn, Ni, Sn, Sr, V. Повышение ($>M+\sigma$ здоровых) уровней Fe, Mo и Sb констатировано во всех случаях, Pb — в 98%, Al — в 96%, Cu — 94%, Cr — в 82%. При этом снижение ($<M-\sigma$) содержания Be, Bi и Cd отмечено у всех больных, Mn у 97%, Ni — у 92%, Sn — у 90%, Ba — у 56%, Li — у 39%, Sr — у 32%, V — у 1%. Анализируя результаты исследования можно отметить, что при РА наблюдается повышение в организме токсичных Al, Pb и Sb при уменьшении эссенциальных (жизненно необходимых) Mn и V.

Таблица
Содержание МЭ в волосах больных РА и здоровых людей (M±m)

| Показатель | Группа | | Статистические отличия | |
|------------|----------------|-----------------|------------------------|--------|
| | больные (n=89) | здоровые (n=44) | t | p |
| Al, мкг/г | 6,9±0,38 | 2,2±0,11 | 8,47 | <0,001 |
| Ba, мкг/г | 780,3±79,70 | 1301,5±96,54 | 3,94 | <0,001 |
| Be, нг/г | 3,2±0,08 | 8,3±0,85 | 8,44 | <0,001 |
| Bi, нг/г | 366,5±4,97 | 1018,6±33,93 | 26,30 | <0,001 |
| Cd, нг/г | 77,6±8,69 | 443,3±3,28 | 29,03 | <0,001 |
| Co, нг/г | 29,7±6,47 | 18,1±2,14 | 1,23 | 0,220 |
| Cr, нг/г | 144,6±9,88 | 43,2±3,42 | 7,10 | <0,001 |
| Cu, мкг/г | 10,5±0,33 | 6,2±0,10 | 9,02 | <0,001 |
| Fe, мкг/г | 11,4±0,62 | 1,7±0,03 | 10,95 | <0,001 |
| Li, нг/г | 24,1±1,66 | 32,0±2,27 | 2,79 | 0,006 |
| Mn, нг/г | 580,4±74,81 | 2308,4±76,05 | 14,50 | <0,001 |
| Mo, нг/г | 50,3±2,96 | 1,9±0,03 | 11,47 | <0,001 |
| Ni, нг/г | 759,4±128,26 | 3898,0±267,63 | 11,99 | <0,001 |
| Pb, нг/г | 1482,9±139,92 | 100,1±0,69 | 7,09 | <0,001 |
| Sb, нг/г | 255,0±2,96 | 27,3±0,60 | 53,66 | <0,001 |
| Sn, нг/г | 542,1±53,91 | 1301,3±81,03 | 7,95 | <0,001 |
| Sr, мкг/г | 11,4±1,35 | 20,2±2,40 | 3,42 | 0,001 |
| V, нг/г | 49,5±0,27 | 104,8±17,12 | 4,61 | <0,001 |
| Zn, мкг/г | 175,9±7,98 | 173,8±7,26 | 0,17 | 0,866 |

Существуют многие достоверные корреляционные связи между параметрами отдельных МЭ в волосах больных РА. Так, содержание Al прямо соотносится с концентрациями Ba, Cr, Cu, Fe, Mn, Ni, Sn, V, а уровень Cu — с Fe, Li, Mn, Mo, Ni, Sn, Sr и Zn. Кроме того, показатели Be позитивно коррелируют

с Sn, Bi — с Cd, Pb и Sb, Cd — с Fe и Pb, Co — с Mn, Ni и Zn, Cr — с Fe, Li — с Mn, Ni и Sr, Mo — с Pb, Ni и Pb — с Sn и Sr. Имеют место и обратные связи (Be↔Li, Bi↔Sr, Bi↔V, Bi↔Zn, Cd↔Sr, Cu↔V, Mn↔V, Pb↔Zn, Sb↔Sn, Sb↔Sr, Sb↔V).

На интегральный микроэлементный состав в организме пациентов с РА оказывают достоверное воздействие пол больных, их возраст, степень активности и рентгенологическая стадия заболевания, а также серопозитивность РА. По сравнению с больными женщинами у мужчин на 58% возрастает содержание Cd, на 48% Cr, на 35% Mo, на 81% Pb. При этом констатируется достоверное снижение в 2,2 раза Ba, на 15% Cu, на 35% Li, в 3,0 раза Ni, в 3,2 раза Sr. По данным литературы, в отличие от здоровых женщин, у мужчин уровни Cu и Fe в волосах обратно коррелируют с параметрами Cr, Mn и Zn (Kazi T.G. et al., 2008).

Однофакторный дисперсионный анализ демонстрирует влияние серопозитивности РА на параметры в волосах Al, Cd, Cr, Mo, Sb, Sr и Zn. У больных с повышенными показателями РФ в крови регистрируют на 10% выше концентрацию Sb, соответственно в 2,1 раза и на 33% ниже содержание Cd и Zn. С учетом этого о серопозитивности РА могут свидетельствовать значения Cd у мужчин <50 нг/г и у женщин <40 нг/г (<M-3m больных соответствующего пола).

С возрастом больных уровень Со в волосах снижается. Регрессионный анализ указывает на наличие прямой зависимости от степени активности РА содержания Al, Bi, Mn и Sb, а обратной — Cd, Sn и V. Со стадией болезни отрицательно связаны параметры Al и Cd, а позитивно — Be, Mn и Pb. Активность патологического процесса влияет на содержание в волосах Al, Ba, Be, Bi, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Li, Mo, Pb, Sb, Sn и V. По нашим данным, о высокой степени активности РА свидетельствуют показатели в волосах Al>10 мкг/г, Bi>380 нг/г, Sb>260 нг/г, Cd<50 нг/г, Sn<380 нг/г и V<50 нг/г (больше или меньше M±3m больных).

Согласно повышению распространенности РА возрастают в волосах параметры Ba, Be, Fe, Pb и Zn, а снижаются значения Al, Cr, Mn и V. От тяжести заболевания, оцененной по индексу Ричи, прямо зависят показатели Be, Fe и Pb, а обратно — Cr, Mn и V. С индексом Лансбури, отражающем функциональную тяжесть суставного синдрома, позитивно связана концентрация в волосах Mo, а негативно — Mn и V. Прогноз негативными критериями течения РА могут быть исходные значения в волосах Mn<350 нг/г и V<50 нг/г.

По данным многофакторного дисперсионного анализа на интегральный микроэлементный состав в волосах больных РА оказывают достоверное воздействие, наличие и тяжесть дигитального артериита, поражений мышц, лимфоузлов, сердца, легких, почек, печени и ПНС. Регрессионный анализ указывает на зависимость от выраженности дигитального артериита параметров Al, Fe и Mn, от лимфаденопатии — V, от поражения мышц — Cd, Cu, Mn и Sb, сердца — Al и Cu, легких — Al, Cu, Mo, Ni и Zn,

почек — Bi, Cu, Li, Mn и Sn, печени — Cu и V, ПНС — Bi, Cu, Li и Sb. Существует влияние на параметры AI степени выраженности патологии легких, почек и ПНС, Co — дигитального артериита, Cr — мышц, Cu — миокарда, легких, почек и ПНС, Fe — только миокарда, Li — мышц, ЦНС и ПНС, Mn — лимфоузлов, Mo — легких и почек, Ni — только легких, Pb — только почек, Sb — лимфоузлов и ПНС, Sn — почек и ЦНС, V — лимфоузлов и печени, Zn — миокарда и легких, о чем свидетельствуют результаты однофакторного дисперсионного анализа. Мы считаем, что на поражение лимфоузлов и печени могут указывать показатели в волосах больных PA $V < 50$ нг/г, легких — $Al > 10$ мкг/г, $Mo > 60$ нг/г, $Ni < 380$ нг/г и $Zn > 200$ мкг/г, почек — $Sn < 380$ нг/г, ПНС — $Li > 30$ нг/г. Интегральным параметром наличия системных (экстраартикулярных) проявлений PA можно считать уровень $Cu > 12$ мкг/г.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уже известна роль Al в патогенезе PA (Campbell J.D., 2001; Schofield P., 2005), в чем немаловажное значение придается активации этим МЭ фактора роста фибробластов β (Muneuchi G. et al., 2005), причем содержание Al в организме больных PA обычно повышается параллельно повышению синтеза продуктов арахидоновой кислоты. Способствуют развитию и прогрессированию заболевания отложения Pb в хряще и субхондральной кости (Zoeger N. et al., 2006), а токсическое действие такого МЭ во многом обусловлено активацией δ -аминолевулиновой кислотой дегидратазы (Montenegro M.F. et al., 2006). Дефицит Mn в организме проявляется развитием остеопороза и поражением периартикулярных тканей (Синяченко О.В., 2008). По данным S. Sarban и соавторов (2007) у больных PA содержание в сыворотке крови Mn не отличается от параметров у здоровых людей, тогда как в синовиальной жидкости концентрация этого МЭ существенно снижается. S.L. Oliver и соавторы (2007) установили, что уровень V у животных с коллагениндуцированным артритом угнетает активность матричных металлопротеиназ, сопровождающаяся уменьшением выраженности морфологических признаков синовита, хотя известен и провоспалительный эффект V за счет стимуляции синтеза цитокинов (Dorner T. et al., 2006). На роль нарушений метаболизма Cu в патогенезе PA указывают R. Milanino и соавторы (2006), S. Sorcogan (2007). У таких больных регистрируют высокое содержание Cu в волосах и синовиальной жидкости (Brewer G.J., 2005; Yazar M. et al., 2005; Yilmaz A. et al., 2005; Aleshko-Ozhevskii I.P. et al., 2006). Вместе с тем показано, что при PA Cu обладает и отчетливым противовоспалительным действием (Zvimba J.N., Jackson G.E., 2007). Через повышенное содержание Zn в синовиальной среде суставов возрастает протеолитическая активность матричных металлопротеиназ (Ram M. et al., 2006; Le N.T. et al., 2007). Повышение содержания Zn в суставном ликворе этих пациентов обусловлено изменениями активности иммунорегуляторных цитокинов (Yazar M. et al., 2005). По данным K. Yokoi и соавторов (2003) гиперцинкемия при PA часто ассоциирует-

ся с развитием висцеритов, а концентрация МЭ прямо коррелирует с показателями в крови провоспалительных цитокинов (Sugiura T. et al., 2006).

С учетом результатов математической обработки полученных нами данных, прогнознегативным критерием в отношении дальнейшей распространенности артрита может быть уровень в волосах $Zn > 200$ мкг/г, а в отношении тяжести суставного синдрома — концентрация $V < 48$ нг/г. На тяжесть артрита оказывает воздействие содержание в волосах Ba, Co, Cr, Sn и Sr, а регрессивный анализ указывает на прямую связь с Bi, Mo и Sb. Многофакторный дисперсионный анализ демонстрирует влияние на интегральные рентгенологические признаки PA уровней Ba, Bi, Mo, Ni, Pb, Sb, Sn и Zn. По данным однофакторного дисперсионного и регрессионного анализа степень сужения суставной щели при PA связана с изменениями в организме уровней Mn и Mo, остеопороза — Li и V, субхондрального склероза — Bi, Co и Cr, остеоклистога — Sr, узурации костей — Al, Pb и Sb, кальцификатов — Zn, асептических некрозов — Cr и Sr.

На общие системные (экстраартикулярные) признаки PA оказывают влияние Bi, Cu, Mo, Sb и Zn. Развитие и тяжесть дигитального артериита определяют Al, Cd, Sb и V, мышц опорно-двигательного аппарата — только Sb и V, лимфоузлов — Bi и Pb, сердца — Al, Ba и Cu, легких — Al, Bi, Sb и Zn, почек — Bi, печени — Ba и Sr, ПНС — Bi и Li. Нарушения возбудимости миокарда тесно связаны с содержанием в организме Li и Mo, электрической проводимости и размеров камер сердца — с Mn, поражение клапанного аппарата — с Sn и Zn, диастолическая дисфункция левого желудочка — с Be и Sr. Установлено влияние Li и Mo на развитие экстрасистолической аритмии.

Содержание в волосах Al у обследованных нами больных прямо коррелирует с параметрами циркулирующих иммунных комплексов и фактора некроза опухоли (ФНО)- α в крови, Ba — клеток CD95 и СРП, Be — РФ и ФНО- α , Bi — СРП, фибриногена (ФГ), иммуноглобулина G, Co — РФ, Cu — интерлейкина (ИЛ) 1 β и ФНО- α , Li — CD4, Mn — ИЛ-1 β , Mo — ФГ, РФ, ФНО- α , Ni — ФНО- α , Pb — СРП, ФГ, Sb — СРП, ФГ, РФ, Zn — ФНО- α . Кроме того, показатели Be обратно соотносятся с уровнем CD16, а Sr и V — с СРП и ФГ. С учетом полученных данных можно сделать следующее заключение: показатели субпопуляции Т-хелперных лимфоцитов в крови коррелируют с содержанием Li в волосах, фагоцитов (нейтрофилов, макрофагов) — с Be, активированных Т- и В-лимфоцитов — с Ba, воспалительных белков — с Al, Ba, Bi, Li, Mo, Pb, Sb, Sr, V, провоспалительных цитокинов — с Al, Be, Cu, Mo, Ni, Zn, титров РФ — с Be, Co и Sb.

По данным многофакторного дисперсионного анализа на интегральное состояние иммунитета у больных PA влияют показатели в волосах Ba, Bi, Mo, Ni, Pb, Sb, Sn, Zn. Анализ множественной регрессии демонстрирует прямую зависимость системы иммунитета от Ba, Be, Bi, Cr, Cu, Sb, Sr, V, Zn. Уровень в крови клеток с рецепцией CD16 зависит от параметров в волосах Sn, CD22 — Ni, CD95 — Ba, Co, Sb и Sr, СРП — Bi, Cr и V, ИЛ-1 β — Mn, ФНО- α — Al, Cu,

Мо и Zn. Дисперсионный однофакторный анализ свидетельствует о влиянии на CD4 Ba и Fe, на CD8 — Ba, Mo и Sr, на CD16 — Ba, на CD22 — Al, Bi и Mo, на CD95 и Sr, на СРП — Be, Bi, Cu, Mn, Sn и Sr, на ИЛ-1β — V, на ИЛ-4 — Be и Mn, на ФНО-α — Co. В этой связи можно считать, что количественный состав иммунцитов в крови больных РА во многом определяет концентрация в волосах Ba, а параметры СРП могут угнетать Bi и V.

Необходимо отметить, что по данным литературы применение у больных РА нестероидных противовоспалительных препаратов повышает содержание в сыворотке крови Li (Davies N.M. et al., 2001; Gates B.J. et al., 2005), но снижает уровень Al и Zn (Lukiw W.J., Bazan N.G., 2000; McDowell I., 2001; Thomas T. et al., 2001). Выполненный нами однофакторный дисперсионный анализ показывает достоверное влияние на результаты терапии больных РА исходных концентраций в волосах Al, Ba, Cr, Fe, Li, Mo, Ni, Pb и Sr. Регрессионный анализ демонстрирует положительную зависимость от параметров Cr, Mo, Pb и Sb, а отрицательную связь с содержанием Al, Ba, Li, Ni, Sr и Zn. При отсутствии эффекта или незначительном улучшении исходные показатели в Al оказались достоверно ниже на 25%, чем у остальных больных, Ba на 60%, Li на 35%, Ni в 4,0 раза, Sr в 4,6 раза, тогда как Mo выше на 59%, Pb на 72%, Sb на 9%. Прогнозопозитивными критериями в отношении дальнейших лечебных мероприятий при РА могут быть показатели в волосах Ba > 1 мг/г, Li > 30 нг/г, Mo < 40 нг/г, Ni > 1150 нг/г, Sb < 250 нг/г и Sr > 20 мкг/г. В процессе комплексной патогенетической терапии происходит достоверное повышение содержания Pb на 85%, Sn — на 62% и V — на 4% при снижении уровней Be на 7%, Bi — на 18%, Cu — на 13% и Sb — на 7%. Таким образом, наблюдается восстановление концентраций в организме больных Sb, Sn и V, но еще больше изменяются показатели Be, Bi, Cu и Pb.

От степени субхондрального склероза прямо зависит динамика уровней в волосах Be, Cu и Pb, а обратно — Cd, Co и Sb. Согласно выраженности асептических некрозов костей регистрируется негативная регрессионная связь изменений содержания Bi, Cd, Mn и Pb, а со степенью костных узураций и остеокистоза — позитивная связь уровней V. От параметров эффективности лечения констатируется прямая зависимость динамики концентраций в волосах Bi, Co и Pb, а обратная — Mn и Ni. На изменения содержания в волосах Cu и Sn оказывают достоверное влияние глюкокортикоидные гормоны, на Cd и Co — метотрексат, на Fe и Sb — системная энзимотерапия.

ВЫВОДЫ

1. РА сопровождается повышением содержания в волосах Al, Cr, Cu, Fe, Mo, Pb и Sb на фоне снижения уровней Ba, Be, Bi, Cd, Li, Mn, Ni, Sn, Sr, V, причем показатели коррелируют между собой, зависят от пола и возраста пациентов, серопозитивности, степени активности и стадии патологического процесса, характера костно-деструктивных изме-

нений со стороны суставов, наличия отдельных системных (экстраартикулярных) проявлений заболевания, что позволяет выделить критерии для прогнозирования течения болезни.

2. Микроэлементоз участвует в патогенетических построениях при РА, определяя степени сужения суставных щелей, эпифизарного остеопороза, субхондрального склероза и остеокистоза, наличие внутрисуставных кальцинатов, развитие узураций и асептических некрозов костей, а также дигитального артериита, поражений скелетных мышц, лимфоузлов, сердца, легких, почек, печени и ПНС, что связано с Al, Ba, Be, Bi, Cd, Cu, Li, Mn, Mo, Pb, Sb, Sn, Sr, V, Zn.

3. Состав МЭ в организме больных РА определяет состояние иммунитета (число субпопуляций Т-лимфоцитов, активированных Т- и В-лимфоцитов, фагоцитов, воспалительных белков, цитокинов, параметров РФ), что относится к Al, Ba, Be, Bi, Co, Cu, Fe, Li, Mo, Ni, Pb, Sb, Sr, V и Zn, а существующие корреляционные, дисперсионные и регрессионные связи между отдельными МЭ и иммунными показателями позволяют в будущем изменить медицинскую технологию патогенетической терапии у этой категории пациентов с использованием Cu, Fe, Mn, V и Zn.

4. Эффективность проведенной патогенетической терапии у больных РА связана с состоянием в организме микроэлементоза, а в процессе лечения изменяется содержание токсичных и эссенциальных МЭ, на что влияют исходные степени субхондрального склероза, узураций и асептических некрозов костей, наличие висцеритов, использование в лечении глюкокортикоидных гормонов, метотрексата и полиферментных смесей.

ЛИТЕРАТУРА

- Борткевич О.П., Білявська Ю.В.** (2008) Клініко-діагностичне значення антитіл до циклічного цитрулінового пептиду у пацієнтів з різною тривалістю ревматоїдного артриту. Укр. ревматол. журн., 33(3): 58–64.
- Гайдаєв Ю.О., Коваленко В.М., Корнацький В.М.** (2007) Стан здоров'я населення України та забезпечення надання медичної допомоги. МОЗ, Київ, 97 с.
- Коваленко В.М.** (2005) Ревматологія в Україні: підсумки і перспективи. Укр. ревматол. журн., 21(3): 3–11.
- Синяченко О.В.** (2007) Ревматическіе захворювання и екологія. Укр. ревматол. журн., 30(4): 64–68.
- Синяченко О.В. (ред)** (2008) Металлы при остеоартрозе. Норд-Пресс, Донецк, 404 с.
- Aleshko-Ozhevski I.P., Sharafetdinov K.K., Pogozheva A.V., Sheviakova L.V.** (2006) The homeostatic changes of mineral and trace elements during of year at rheumatoid arthritis. Vopr. Pit-an., 75(3): 9–14.
- Brewer G.J.** (2005) Anticopper therapy against cancer and diseases of inflammation and fibrosis. Drug Discov. Today, 10(16): 1103–1109.
- Caldwell J.R.** (1999) Venoms, copper, and zinc in the treatment of arthritis. Rheum. Dis. Clin. North. Am., 25(4): 919–928.
- Campbell J.D.** (2001) Lifestyle, minerals and health. Med. Hypotheses, 57(5): 521–531.
- Corcoran S.** (2007) Cagey compounds carry copper. Nat. Prod. Rep., 24(2): 29–30.
- Davies N.M., Gudde T.W., De Leeuw M.A.** (2001) Celecoxib: a new option in the treatment of arthropathies and familial adenomatous polyposis. Expert. Opin. Pharmacother., 2(1): 139–152.

- Dorner T., Haas J., Loddenkemper C.** (2006) Implant-related inflammatory arthritis. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, 2(1): 53–57.
- Gates B.J., Nguyen T.T., Setter S.M., Davies N.M.** (2005) Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Opin. Pharmacother.*, 6(12): 2117–2140.
- Holmberg S., Thelin A., Thelin N.** (2004) Is there an increased risk of knee osteoarthritis among farmers? A population-based case-control study. *Int. Arch. Occup. Environ Health.*, 77(5): 345–350.
- Johnson T.J., Stahl-Moncada S.** (2008) Medicaid prescription formulary restrictions and arthritis treatment costs. *Am. J. Public Health.*, 98(7): 1300–1305.
- Kazi T.G., Afridi H.I., Kazi N., Jamali M.K.** (2008) Copper, chromium, manganese, iron, nickel, and zinc levels in biological samples of diabetes mellitus patients. *Biol. Trace Elem. Res.*, 122(1): 1–18.
- Krachler M., Domej W.** (2001) Clinical laboratory parameters in osteoarthritic knee-joint effusions correlated to trace element concentrations. *Biol. Trace Elem. Res.*, 79(2): 139–148.
- Le N.T., Xue M., Castelnoble L.A., Jackson C.J.** (2007) The dual personalities of matrix metalloproteinases in inflammation. *Front. Biosci.*, 1(12): 1475–1487.
- Lukiw W.J., Bazan N.G.** (2000) Neuroinflammatory signaling upregulation in Alzheimer's disease. *Neurochem. Res.*, 25(9-10): 1173–1184.
- McDowell I.** (2001) Alzheimer's disease: insights from epidemiology. *Aging.*, 13(3): 143–162.
- Milanino R., Buchner V.** (2006) Copper: role of the "endogenous" and «exogenous» metal on the development and control of inflammatory processes. *Rev. Environ Health.*, 21(3): 153–215.
- Montenegro M.F., Barbosa F.J., Sandrim V.C., Gerlach R.F.** (2006) A polymorphism in the delta-aminolevulinic acid dehydratase gene modifies plasma/whole blood lead ratio. *Arch. Toxicol.*, 80(7): 394–398.
- Muneuchi G., Suzuki S., Igawa H.H.** (2005) Aluminum foil treatment combined with basic fibroblast growth factor (bFGF) for gangrene of the fingertip caused by collagen disease. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg.*, 39(5): 312–314.
- Oliver S.J., Firestein G.S., Arsenault L., Cruz T.F.** (2007) Vanadate, an inhibitor of stromelysin and collagenase expression, suppresses collagen induced arthritis. *J. Rheumatol.*, 34(9): 1802–1809.
- Ram M., Sherer Y., Shoenfeld Y.** (2006) Matrix metalloproteinase-9 and autoimmune diseases. *J. Clin. Immunol.*, 26(4): 299–307.
- Sarban S., Isikan U.E., Kocabey Y., Kocyigit A.** (2007) Relationship between synovial fluid and plasma manganese, arginase, and nitric oxide in patients with rheumatoid arthritis. *Biol. Trace Elem. Res.*, 115(2): 97–106.
- Schofield P.** (2005) Dementia associated with toxic causes and autoimmune disease. *Int. Psychogeriatr.*, 17(suppl.1): 129–147.
- Sugiura T., Goto K., Ito K.** (2006) Effects of cyclosporine A in hyperzincaemia and hypercalproteinaemia. *Acta Paediatr.*, 95(7): 857–860.
- Thomas T., Nadackal T.G., Thomas K.** (2001) Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit amyloid-beta aggregation. *Neuroreport.*, 12(15): 3263–3267.
- Wright R.O., Baccarelli A.** (2007) Metals and neurotoxicology. *J. Nutr.*, 137(12): 2809–2813.
- Yazar M., Sarban S., Kocyigit A., Isikan U.E.** (2005) Synovial fluid and plasma selenium, copper, zinc, and iron concentrations in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Biol. Trace Elem. Res.*, 106(2): 123–132.
- Yilmaz A., Sari R.A., Gundogdu M.** (2005) Trace elements and some extracellular antioxidant proteins levels in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Rheumatol.*, 24(4): 331–335.
- Yokoi K., Egger N.G., Ramanujam V.M.** (2003) Association between plasma zinc concentration and zinc kinetic parameters in premenopausal women. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 285(5): 1010–1020.
- Zoeger N., Roschger P., Hofstaetter J.G., Jokubonis C.** (2006) Lead accumulation in tidemark of articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*, 14(9): 906–913.

- Zimba J.N., Jackson G.E.** (2007) Copper chelating anti-inflammatory agents; N (1)-(2-aminoethyl)-N (2)-(pyridin-2-ylmethyl)-ethane-1,2-diamine and N-(2-(2-aminoethylamino)-ethyl)-picolinamide: An *in vitro* and *in vivo* study. *J. Inorg. Biochem.*, 101(1): 148–158.

ЗМІНИ МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО СТАТУСУ В ОРГАНІЗМІ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

**О.В. Синяченко, Г.А. Ігнатенко,
А.М. Герасименко, О.В. Москаленко**

Резюме. Ревматоїдний артрит супроводжується підвищенням вмісту у волоссі Al, Cr, Cu, Fe, Mo, Pb і Sb на фоні зниження рівнів Ba, Be, Bi, Cd, Li, Mn, Ni, Sn, Sr, V, що залежить від параметрів клініко-лабораторного перебігу захворювання. Мікроелементоз бере участь у патогенетичних механізмах ревматоїдного артриту, визначаючи кістково-деструктивні зміни з боку суглобів, характер вісцеритів, ступінь імунних порушень та ефективність лікувальних заходів, а під впливом глюкокортикоїдних гормонів, метотрексату і поліферментних сумішей відновлюються змінені показники.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, мікроелементи, волосся, перебіг, патогенез.

CHANGES OF MICROELEMENT STRUCTURE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**O.V. Synyachenko, G.A. Ignatenko,
A.M. Gerasimenko, E.V. Moskalenko**

Summary. Rheumatoid arthritis is accompanied by increase in contents in hair Al, Cr, Cu, Fe, Mo, Pb and Sb on a background of reduction of levels Ba, Be, Bi, Cd, Li, Mn, Ni, Sn, Sr, V, that depends on parameters of clinical-laboratory disease course. Microelement content takes part in pathogenic constructions of the rheumatoid arthritis, defining bone-destructive changes on the part of joints, the character of visceral injury, the degree of immune disorders and efficiency of medical interventions, and under the influence of glucocorticoid hormones, metotrexate and polyenzymal mixes occurs restoration changes indices.

Key words: rheumatoid arthritis, microelements, hair, course, pathogenesis.

Адрес для переписки:

Синяченко Олег Владимирович
83003, Донецк-3, просп. Ильича, 16,
Донецкий медицинский университет
им. Максима Горького,
кафедра пропедевтики внутренних болезней