



ОЦЕНКА МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА КРОВИ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ ГРУДНОГО И ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛОВ ПОЗВОНОЧНИКА (предварительное сообщение)

© Т.В. Лобачевская, Д.М. Талова, М.В. Согоян, А.В. Овечкина

ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург

Поступила: 03.12.2018

Одобрена: 01.02.2019

Принята: 05.03.2019

Введение. Дисфункции микроэлементного состава крови при различных формах сколиоза представляют собой актуальную проблему. Начиная с конца прошлого столетия был опубликован ряд исследований, посвященных этой теме. Скрытый дефицит микроэлементов, обусловленный недостаточным потреблением их с пищей или пониженным всасыванием в организме, может стать одной из причин возникновения прогрессирующих костных деформаций. В данном контексте особое значение придается таким микроэлементам, как медь, селен, цинк, бор, марганец и др. Исследование концентрации микроэлементного состава у пациентов с врожденными деформациями позвоночника (ВДП) в настоящее время является важной и значимой задачей.

Цель данного исследования заключалась в оценке микроэлементного состава цельной крови у детей с ВДП грудной и поясничной локализации.

Материалы и методы. Проведен анализ микроэлементного статуса крови 108 пациентов в возрасте от двух до 16 лет с врожденными деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника на фоне врожденных аномалий развития позвонков: нарушения формирования, слияния и/или сегментации. Контрольную группу составили 35 здоровых детей идентичного возраста. Исследовали кровь, стабилизированную ЭДТА, с использованием масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (прибор «ИСП-МС», компании ThermoScientific, iCAP RQ).

Результаты и обсуждение. Было определено содержание 33 эссенциальных и условно эссенциальных микроэлементов в цельной крови больных ВДП. У 37 % пациентов выявлено снижение содержания ряда микроэлементов крови — цинка, меди, селена и хрома по сравнению с контролем. При этом у 7 % пациентов содержание селена и у 89 % содержание хрома было особенно значительно снижено и находилось вне пределов определяемости (чувствительности) прибора.

Заключение. Достоверное снижение в крови больных с ВДП содержания хрома, цинка и селена может вносить свой вклад в патогенез этих пороков развития и требует дальнейшего изучения для оценки их значения как маркера прогрессирования деформации.

Ключевые слова: дети; врожденные деформации позвоночника; цинк (Zn); селен (Se); медь (Cu); хром (Cr); масс-спектрометрия.

ASSESSMENT OF THE TRACE ELEMENT BLOOD CONDITION IN CHILDREN WITH CONGENITAL DEFORMITIES OF THE THORACIC AND LUMBAR SPINE (Preliminary report)

© T.V. Lobachevskaya, D.M. Talova, M.V. Sogoyan, A.V. Ovechkina

The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery. 2019;7(1):51-56

Received: 03.12.2018

Revised: 01.02.2019

Accepted: 05.03.2019

Introduction. Since the end of the last century, dysfunction of the trace element composition of blood in various forms of scoliosis has been an urgent problem in several studies. Hidden deficiency of trace elements, associated with insufficient food consumption or low absorption in the body, can cause progressive bone deformities. In this context, special importance is attached to trace elements, such as copper, selenium, zinc, boron, manganese, and others.

The study of the trace element concentrations in patients with congenital spinal deformities currently is an important and significant task.

Aim. We assess the trace element composition of whole blood in children with congenital deformities of the thoracic and lumbar vertebral columns.

Materials and methods. We analyzed the trace element status of blood in 108 patients (aged 2–16 years) with congenital deformities of the thoracic and lumbar spine (CSD). The congenital vertebral anomalies included disorders of formation, fusion, and/or segmentation of the vertebrae. The control group consisted of 35 healthy children of identical age. Blood ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) was examined using mass spectrometry with inductively coupled plasma (ICP-MS ThermoScientific, iCAP RQ).

Results and discussion. The content of 33 essential and conditionally essential trace elements in the whole blood of patients with CSD was determined. In 37% of patients the zinc, copper, selenium, and chromium levels were decreased compared with the controls. In 7% and 89% of patients the selenium and of chromium levels, respectively, were especially low, below the sensitivity of the device.

Conclusion. The statistically significantly low content of zinc, copper, selenium, and chromium in the whole blood of patients with CSD may have a role in the pathogenesis of the disorders. Further investigations are needed to evaluate their importance as a marker of disease progression.

Keywords: children; congenital deformities; selenium; copper; zinc; chromium.

Введение

Согласно литературным данным около 50 % врожденных пороков развития позвоночника характеризуется прогрессирующим течением [1], что приводит к тяжелым и ригидным искривлениям позвоночного столба уже в школьном возрасте, нередко сопровождающимся вертебро-медулярным конфликтом [1–3]. Одним из методов профилактики развития неврологического дефицита и предотвращения развития грубых врожденных деформаций позвоночника (ВДП) у детей является внутриутробная коррекция минерального дисбаланса. Основываясь на данных первичного клинического осмотра и рентгенологического исследования у детей раннего возраста крайне трудно предсказать вариант течения ВДП в процессе дальнейшего роста ребенка.

Рядом исследователей установлено, что обеспечение организма витаминами, белком, а также микроэлементами [4–6] играет основную роль в процессе роста ребенка и развития костной ткани. Микроэлементы входят в состав иммунных комплексов, гормонов, ферментов, активно участвуя в метаболических процессах. Являясь кофакторами большинства биохимических реакций в организме, они влияют на функциональное состояние различных органов и систем, а также на структуру и качество костной и хрящевой ткани [7]. Недостаточное поступление микроэлементов с пищей или нарушение всасывания ряда микроэлементов в организме может стать одной из возможных причин возникновения прогрессирующих деформаций костной системы. В данном контексте особое значение придается таким микроэлементам, как медь, селен, цинк, бор, марганец и др.

В клинической практике отмечено, что больные ВДП часто одновременно страдают несколькими хроническими заболеваниями, оказывающими негативное влияние на костную и хрящевую ткань. Сахарный диабет, целиакия, ревматоидный артрит, хроническая почечная недостаточность, заболевания щитовидной железы, печени и поджелудочной железы — это не полный перечень патологий, так или иначе ассоциированных с врожденными искривлениями позвоночного столба [8].

Известно, что медь и цинк служат кофакторами ферментов, ответственных за синтез гликозаминов и коллагена. При этом цинк входит в состав около 250 ферментов, участвует в углеводном, белковом и жировом обмене. Дефицит цинка в организме закономерно приводит к развитию анемии, вторичного иммунодефицита, половой дисфункции, а также порокам развития плода. Цинк в комплексе с цистеином особенно важен для экспрессии генов, в связи с тем что так называемые «цинковые пальцы» являются центральной структурой ДНК-связывающих доменов рецепторов гормональной формы витамина D, эстрогенов, прогестерона. Уровень стероидных и пептидных гормонов — кортизола, инсулина, а также соматотропина (инсулиноподобный фактор роста-1) — зависит от уровня цинка в организме. Отмечена прямая зависимость между всасыванием цинка в кишечнике у больных с различными формами сколиоза и уровнем циркадного гормона мелатонина в сыворотке крови [4–5]. В костной ткани содержится около 30 % запасов цинка всего организма. В ходе ряда исследований установлено, что уровень цинка в костной ткани быстро снижается при недостаточном поступлении в организм или

нарушении его усвоения [6–10]. Суточная потребность в цинке в среднем составляет 10–15 мг [7].

Медь входит в состав ферментов, участвующих в метаболизме железа, который, в свою очередь, стимулирует усвоение белков и углеводов. Медь задействована в процессах обеспечения тканей кислородом. Этот микроэлемент выступает кофактором для лизилоксидазы и необходим для межмолекулярной связи коллагена и эластина. Кроме того, он участвует в образовании коллагена, синтезе эритроцитов, образовании пигментов кожи, минерализации скелета, является основным компонентом миелиновой оболочки [11, 12]. Клинические проявления недостатка меди в организме представлены нарушениями формирования скелета, развитием дисплазии соединительной ткани. Нередко у этих пациентов отмечается нарушение функции сердечно-сосудистой системы. Дефицит меди влечет угнетение роста кости. Суточная потребность в меди в среднем составляет от 0,9 до 3,0 мг/сут. Физиологическая потребность в меди у детей — от 0,5 до 1,0 мг/сут [7]. Микроэлемент селен участвует в формировании костной ткани путем активации гормона кальцитонина. Суточная потребность в селене у детей равняется в среднем 20–100 мкг [7]. Ряд исследователей не раз упоминали о снижении концентрации данного микроэлемента у пациентов с идиопатическими формами сколиоза как в сыворотке крови, так и в волосах [8].

На наш взгляд, определение уровня микроэлементов в цельной крови у детей с прогрессирующим вариантом течения ВДП позволило бы выявить ряд критериев, характерных для данного патологического состояния в раннем возрасте. В отечественных и зарубежных исследованиях имеются данные оценки уровня микроэлементов у пациентов с соматической патологией. В доступной литературе мы не нашли работ, посвященных изучению уровня микроэлементов у пациентов с врожденными деформациями костной системы.

Цель данного исследования заключалась в оценке микроэлементного состава цельной крови у детей с врожденными деформациями позвоночного столба грудной и поясничной локализации.

Материалы и методы

В ходе работы обследовано 108 пациентов с врожденными деформациями грудного и поясничного отделов позвоночника в возрасте от 1 года 2 месяцев до 16 лет, диагноз у которых подтвержден при помощи стандартных методов клинической и лучевой диагностики. У пациентов с врожденными искривлениями позвоночного

столба выявлены различные варианты аномалий развития позвонков: нарушение формирования (боковые и заднебоковые полупозвонки, задние и боковые клиновидные позвонки), нарушение слияния (асимметричные бабочковидные позвонки), нарушение сегментации позвонков (блокирование боковых поверхностей и передних поверхностей тел позвонков) и синостоз ребер. У 32 % обследованных детей наблюдались изолированные пороки развития грудного или поясничного отдела позвоночника, у 68 % пациентов отмечены множественные и комбинированные пороки развития соответствующих отделов позвоночного столба. У всех пациентов клинически имели место сколиотическая и/или кифотическая деформация грудного и/или поясничного отдела позвоночника, выраженная асимметрия надплечий, треугольников талии, перекос таза. У всех детей отмечалось прогрессирование врожденного искривления позвоночника в процессе роста и развития.

Контрольную группу составили 35 здоровых детей идентичного возраста. Исследование проводили с цельной кровью, стабилизированной этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА), с использованием наиболее инновационного метода количественного определения аналитов — масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (прибор ИСП-МС, компания ThermoScientific, iCAP RQ, Великобритания).

Методика исследования состояла в следующем: прошедшая пробоподготовку кровь с помощью перистальтического насоса подается в распылитель прибора, в котором потоком аргона превращается в аэрозоль. Через центральный канал прибора аэрозоль под воздействием высокой температуры вызывает диссоциацию крови на атомы. Образовавшиеся положительно заряженные ионы проходят через систему ионной оптики в сам прибор, где происходит фильтрация ионов по отношению массы к заряду (m/z) и детектирование интенсивности ионного потока. После этого спектрометр показывает интенсивность сигнала в заданном диапазоне [11, 13]. После предварительной длительной пробоподготовки крови, целью которой является разрушение органической матрицы исследуемого материала и высвобождение микроэлементов из связанного состояния, осуществляли детекцию концентрации аналитов на приборе ИСП-МС.

Материал каждого пациента исследовали в дублирующих образцах крови. Для уменьшения вероятности случайных погрешностей каждую пробу пациента подвергали трехкратному анализу. Далее высчитывали среднее значение концентрации аналита. Для каждого исследуемого микроэлемента

предварительно строили калибровочный график с контрольными стандартизованными растворами.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Statistics 6,0. Достоверность различий между группами оценивали по непараметрическому парному критерию Стьюдента с двусторонним распределением и определением показателя статистической достоверности. Достоверными считали различия показателей при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате исследования и анализа у 37 % пациентов с ВДП выявлено умеренное снижение концентрации цинка в цельной крови (4,4–7,5 мг/л)



Рис. 1. Распределение больных в зависимости от концентрации цинка внутри и за пределами референтного интервала у пациентов с врожденными деформациями позвоночника



Рис. 3. Распределение больных в зависимости от концентрации селена внутри и за пределами референтного интервала у пациентов с врожденными деформациями позвоночника

(рис. 1). Референтный диапазон значений оценивали согласно данным Л.И. Афтанаса и др. (Элементарный статус населения России, 2010) [7, 9]. У 13 % пациентов наряду с нормальными значениями цинка в крови зафиксированы низкие концентрации меди. У остальных 87 % пациентов с ВДП концентрация меди входила в референтный диапазон 0,80–1,30 мг/л (рис. 2). У 29 % детей показатели селена были ниже референтных значений (0,058–0,234 мг/л) (рис. 3). Эти пациенты входили в группу детей с низким уровнем цинка, из них у 7 % детей значения селена находились ниже определяемого уровня (за пределами чувствительности) прибора. Концентрация хрома у подавляющего большинства (89 %) исследуемых пациентов находилась ниже предела определяемости данно-



Рис. 2. Распределение больных в зависимости от концентрации меди внутри и за пределами референтного интервала у пациентов с врожденными деформациями позвоночника



Рис. 4. Распределение больных в зависимости от концентрации хрома внутри и за пределами референтного интервала у пациентов с врожденными деформациями позвоночника

Таблица 1

Средние значения показателей микроэлементов у пациентов и в контрольной группе

Микроэлемент	Пациенты с врожденными деформациями позвоночника	Контрольная группа	p
Цинк, мг/л	$5,5 \pm 1,9$	$6,2 \pm 0,9$	$<0,05$
Селен, мг/л	$0,071 \pm 0,029$	$0,15 \pm 0,06$	$<0,01$
Медь, мг/л	$0,91 \pm 0,25$	$1,14 \pm 0,09$	$<0,1$
Хром, мг/л	$<0,005$	$0,009 \pm 0,001$	$<0,0005$

го анализа (0,006–0,045 мг/л) (рис. 4). Остальные исследуемые микроэлементы были в пределах референтных значений как у пациентов с ВДП, так и в контрольной группе. В контрольной группе показатели цинка, меди входили в референтный диапазон (табл. 1). На рис. 1–4 графически отображены отклонения, обнаруженные в исследуемой группе.

Таким образом, на основании биохимического исследования выявлены статистически значимые изменения в концентрации микроэлементного состава крови, стабилизированной ЭДТА, у пациентов с врожденными деформациями позвоночного столба.

Заключение

На основании результатов исследования 33 эссенциальных и условно эссенциальных показателей микроэлементного состава цельной крови у пациентов с ВДП установлено, что статистически значимым оказалось снижение уровня хрома (89 %), цинка (37 %) и селена (29 %) в крови, стабилизированной ЭДТА. Концентрации указанных микроэлементов у значительного числа пациентов с ВДП в возрастном интервале от двух до 16 лет были достоверно ниже референтного диапазона. Эти данные позволяют предположить, что низкий уровень этих микроэлементов может играть роль в патогенезе развития ВДП и, возможно, служить маркером прогрессирующего характера течения деформации позвоночника в процессе роста и развития ребенка. На основании полученных данных целесообразно разработать алгоритм диагностических мероприятий, дающих возможность выявлять наиболее достоверные критерии для прогнозирования течения врожденной деформации грудного и поясничного отделов позвоночника у детей раннего возраста с аномалиями развития позвонков.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование осуществлено в соответствии с государственным контрактом № К-27-НИР/111-1 на выполнение НИР в рамках программы Союзного государства на тему «Разработка новых спинальных систем с использованием технологий прототипирования в хирургическом лечении детей с тяжелыми врожденными деформациями и повреждениями позвоночника».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками Минздрава России, одобрено этическим комитетом ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России.

Вклад авторов

Т.В. Лобачевская — разработка методологии исследования, обработка данных, написание всех разделов статьи, сбор литературных данных и их обработка.

Д.М. Талова — проведение исследования и обработка данных.

М.В. Согоян — проведение исследования и обработка данных

А.В. Овечкина — редактирование текста статьи.

Литература

1. Виссарионов С.В., Картавенко К.А., Кокушин Д.Н., Ефремов А.М. Хирургическое лечение детей с врожденной деформацией грудного отдела позвоночника на фоне нарушения формирования позвонков // Хирургия позвоночника. – 2013. – № 2. – С. 32–37. [Vissarionov SV, Kartavenko KA, Kokushin DN, Efremov AM. Surgical treatment of children with congenital thoracic spine deformity associated with vertebral malformation. *Spine surgery*. 2013;(2):32-37. (In Russ.)]
2. Виссарионов С.В., Кокушин Д.Н., Картавенко К.А., Ефремов А.М. Хирургическое лечение детей с врожденной деформацией поясничного и пояснично-крестцового отделов позвоночника // Хирургия позвоночника. – 2012. – № 3. – С. 33–37. [Vissarionov SV, Kokushin DN, Kartavenko KA, Efremov AM. Surgical Treatment of Children with Congenital Deformity of the Lumbar and Lumbosacral Spine. *Spine surgery*. 2012;(3):33-37. (In Russ.)]
3. Виссарионов С.В., Кокушин Д.Н., Белянчиков С.М., Ефремов А.М. Хирургическое лечение детей с врожденной деформацией верхнегрудного отдела позвоночника // Хирургия позвоночника. – 2011. – № 2. – С. 35–40. [Vissarionov SV, Kokushin DN, Belyanchikov SM, Efremov AM. Surgical treatment of children with congenital deformity of the upper thoracic spine. *Spine surgery*. 2011;(2):35-40. (In Russ.)]
4. Lombardi G, Akoume MY, Colombini A, et al. Biochemistry of adolescent idiopathic scoliosis. In: *Advances in clinical chemistry*. Vol. 54. Ed. by G.S. Makowski. Elsevier; 2011. P. 165-182. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387025-4.00007-8>.
5. Opsahl W, Zeronian H, Ellison M, et al. Role of copper in collagen cross-linking and its influence on selected mechanical properties of chick bone and tendon. *J Nutr*. 1982;112(4):708-716. <https://doi.org/10.1093/jn/112.4.708>.
6. Brown RG, Sweeny PR, Moran ET, Jr. Collagen levels in tissues from selenium deficient ducks. *Comp*

- Biochem Physiol A Comp Physiol.* 1982;72(2):383-389. [https://doi.org/10.1016/0300-9629\(82\)90235-3](https://doi.org/10.1016/0300-9629(82)90235-3).
7. Элементный статус населения России / Под ред. А.В. Скального, М.Ф. Киселева. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. – 448 с. [Elementnyy status naseleniya Rossii. Ed. by A.V. Skal'nyy, M.F. Kiselev. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2012. 448 p. (In Russ.)]
 8. Dastyh M, Cienciala J, Krbec M. Changes of selenium, copper, and zinc content in hair and serum of patients with idiopathic scoliosis. *J Orthop Res.* 2008;26(9):1279-1282. <https://doi.org/10.1002/jor.20629>.
 9. Лобанова Ю.Н. Особенности элементного статуса детей различных регионов России: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2007. [Lobanova YN. Osobennosti elementnogo statusa detey razlichnykh regionov Rossii. [dissertation] Moscow; 2007. (In Russ.)]
 10. Грабеклис А.Р. Возрастные и половые различия в элементном составе волос детей школьного возраста // Российский педиатрический журнал. – 2004. – № 4. – С. 60–61. [Grabeklis AR. Age- and sex-related differences in the element composition of hair in schoolchildren. *Russian journal of pediatrics.* 2003;(4):60-61. (In Russ.)]
 11. Иванов С.И., Подунова Л.Г., Скачков В.Б., и др. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрией: Методические указания. – М.: ФЦГСН России, 2003. – 56 с. [Ivanov SI, Podunova LG, Skachkov VB, et al. Opredelenie khimicheskikh elementov v biologicheskikh sredakh i preparatakh metodami atomno-emissionnoy spektrometrii s induktivno svyazannoy plazmoy i mass-spektrometriy: Metodicheskie ukazaniya. Moscow: FTsGSN Rossii; 2003. 56 p. (In Russ.)]
 12. Hill T, Meunier N, Andriollo-Sanchez M, et al. The relationship between the zinc nutritive status and biochemical markers of bone turnover in older European adults: the ZENITH study. *Eur J Clin Nutr.* 2005;59 Suppl 2:S73-78. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602303>.
 13. Miki F, Sakai T, Wariishi M, Kaji M. Measurement of zinc, copper, manganese, and iron concentrations in hair of pituitary dwarfism patients using flameless atomic absorption spectrophotometry. *Biol Trace Elem Res.* 2002;85(2):127-136. <https://doi.org/10.1385/BTER:85:2:127>.

Сведения об авторах

Татьяна Владимировна Лобачевская — канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики КДЦ ФГБУ «НИДОИ им. Г.И.Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-1158-9573>. E-mail: lobachevskayatatiyana@yahoo.com.

Дарья Михайловна Талова — врач клинической лабораторной диагностики КДЦ ФГБУ «НИДОИ им. Г.И.Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-2627-5120>. E-mail: dasha_talova@mail.ru.

Марина Ваниковна Согоян — научный сотрудник генетической лаборатории Центра редких и наследственных заболеваний у детей ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-5723-8851>. E-mail: sogoyanmarina@mail.ru.

Алла Владимировна Овечкина — канд. мед. наук, доцент, заслуженный врач РФ, ученый секретарь ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-3172-0065>. E-mail: ovechkina.spb@mail.ru.

Tatiana V. Lobachevskaya — MD, PhD, Assistant Professor, member of AACC, doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the Consultative Diagnostic Center. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1158-9573>. E-mail: lobachevskayatatiyana@yahoo.com.

Daria M. Talova — MD, doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the Consultative Diagnostic Center. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2627-5120>. E-mail: dasha_talova@mail.ru.

Marina V. Sogoyan — MD, Research Associate of the Genetic Laboratory of the Center for Rare and Hereditary Diseases in Children. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-5723-8851>. E-mail: sogoyanmarina@mail.ru.

Alla V. Ovechkina — MD, PhD, Associate Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Academic Secretary. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-3172-0065>. E-mail: ovechkina.spb@mail.ru.