



УДК 611.018.5:616.24-002.182

## Особенности микроэлементного состава крови больных с саркоидозом

О.А. ДЕНИСОВА, К.К. ЕГОРОВА, Г.Э. ЧЕРНОГОРЮК, Н.В. БАРАНОВСКАЯ, Л.П. РИХВАНОВ,  
Г.М. ЧЕРНЯВСКАЯ, А.Н. ГОЛОЩАПОВА

Томская областная клиническая больница  
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск  
Национальный исследовательский Томский политехнический университет

*В статье представлены результаты исследования химических элементов (Ca, Sc, Cr, Fe, Co, Zn, Br, Rb, Ag, Ba, Sr, Nd, As, Au, La, Th, U, Hf, Cs, Tb, Ta, Sm, Eu, Yb, Lu) методом инструментального нейтронно-активационного анализа в крови 109 больных с дебютом саркоидоза в сравнении контролем (28 человек). При саркоидозе выявлено пониженное содержание Sc, Fe, Co, Zn, Rb ( $p < 0,001$ ), высокое содержание Th ( $p < 0,001$ ), La ( $p < 0,003$ ) в крови. Выявлены ассоциации данных элементов с форменными элементами крови и показателями иммунного статуса. Не найдено значимых корреляций между химическими элементами и степенью одышки, показателями функции внешнего дыхания, рентгенологическими стадиями заболевания, возрастом, частотой регресса или прогрессирования, наличием курения, употребления лекарств. Повышенный уровень лантана и гафния может способствовать формированию гранулематозных реакций в организме, нельзя исключить, что это свойство имеет локальное значение в изучаемом регионе. Влияние данных микроэлементов на развитие саркоидоза опосредовано воздействием на клеточные элементы крови и иммунные процессы в организме.*

**Ключевые слова:** саркоидоз, микроэлементы, нейтронно-активационный анализ.

### Денисова Ольга Александровна

кандидат медицинских наук, врач-пульмонолог  
консультативно-диагностической поликлиники  
634026, г. Томск, ул. Розы Люксембург, д. 101, кв. 198  
тел. 8-952-883-64-83, e-mail: oadeni@yandex.ru

## Features of trace element composition of the blood in sarcoidosis patients

O.A. DENISOVA, K.K. EGOROVA, G.E. CHERNOGORYUK, N.V. BARANOVSKAYA, L.P. RIKHVANOV,  
G.M. CHERNYAVSKAYA, A.N. GOLOSCHAPOVA

Tomsk Regional Clinical Hospital  
Siberian State Medical University, Tomsk  
National Research Tomsk Polytechnic University

*The results of the study of chemical elements (Ca, Sc, Cr, Fe, Co, Zn, Br, Rb, Ag, Ba, Sr, Nd, As, Au, La, Th, U, Hf, Cs, Tb, Ta, Sm, Eu, Yb, Lu) by instrumental neutron activation analysis of the blood of 109 patients with onset of sarcoidosis versus control (28 people) are presented in the article. In blood of patients with sarcoidosis was found low content of Sc, Fe, Co, Zn, Rb ( $p < 0.001$ ), high content of Th ( $p < 0.001$ ), La ( $p < 0.003$ ). There are associations of these elements with the blood formed elements and immune status parameters. No significant correlations between chemical elements and the degree of dyspnea, respiratory functions, radiological disease states, age, frequency of regression or progression, smoking and using drugs were found. High level of lanthanum and hafnium may contribute to the formation of granulomatous reactions in the body. This characteristic may have a local value in the studied region. Influence of these trace elements on the development of sarcoidosis is mediated by action on blood cells and immune processes in the body.*

**Key words:** sarcoidosis, trace elements, neutron activation analysis.



В настоящее время этиология саркоидоза окончательно не ясна. В качестве причин этого заболевания предполагаются некоторые инфекционные и неинфекционные факторы [1, 2]. По данным литературы, способностью стимулировать образование гранулемы обладают пыль алюминия, бария, бериллия, кобальта, меди, золота, редкоземельных металлов (лантаноидов), титана и циркония [3, 4]. Возможно, что по причине отсутствия определенных данных об этиологии заболевания, нет общего подхода к лечению этого заболевания в разных странах [1, 2].

Характер течения саркоидоза весьма различен. В большинстве случаев (60-70 %) заболевание не прогрессирует, а изменения в легких подвергаются регрессии. Заболевание может протекать с внелегочными проявлениями. Имеется ряд и других клинических особенностей саркоидоза, причина которых до сих пор остается неясной.

В Томской области проблема саркоидоза является актуальной, наблюдается рост заболеваемости данной формой патологии [5]. В прошлых наших работах показана связь патологии щитовидной железы с микроэлементами, что побудило исследовать микроэлементный состав крови больных саркоидозом [6].

**Цель** — изучить содержание широкого спектра химических элементов в крови больных саркоидозом, сопоставить ее с клинической картиной заболевания.

**Материалы и методы исследования**

В крови 109 больных определяли элементы Ca, Sc, Cr, Fe, Co, Zn, Br, Rb, Ag, Ba, Sr, Nd, As, Au, La, Th, U, Hf, Cs, Tb, Ta, Sm, Eu, Yb, Lu. Среди них диагноз был верифицирован у 83 пациентов (78 %), у пациентов с неверифицированным диагнозом у 7 (6,4%) человек диагностирован синдром Лефгрена, что является патогномичным признаком и не требует обязательной верификации, у 9 (8,2%) диагноз был поставлен на основании характерной клиники, исключения туберкулеза, онкопроцессов. Возраст пациентов составлял 22–73 лет (42,6±13,1 лет), из них 73 (57,2%) женщины и 54 (42,8%) мужчин. Саркоидоз 1 стадии был диагностирован в 21 случае (19,2%), у 85 пациентов диагностирована 2 стадия (77,9 %), в 3 (2,8%) случаях заболевание дебютировало с 3 стадии. Группой сравнения явились лица без саркоидоза 28 человек, 16 (58,8%) женщин и 12 (41,2%) мужчин, медиана возраста составила

40,5±3 лет. Все пациенты наблюдались врачом-исследователем от 1,5 до 4 лет.

Объем лабораторно-инструментальных методов исследования включал: общеклинические методы обследования, спирометрию, СКТ ОГК, уровень электролитов крови (кальция, калия, натрия), УЗИ органов брюшной полости, иммунный статус, определение цитокинов (ИЛ6, ИЛ8, ФНО-альфа).

Кровь забиралась в пластиковые контейнеры, замораживалась, высушивалась в муфельной печи, определение химических элементов нейтронно-активационным анализом в аттестованной лаборатории ядерно-геохимических методов исследования кафедры геоэкологии и геохимии Томского политехнического университета (ГЭГХ ТПУ). Статистическая обработка полученных данных выполнена средствами STATISTICA 8.0 (U-тест Манна-Уитни, ранговые корреляции Спирмена).

**Результаты и обсуждение**

Распространенность химических элементов в крови подчиняется основным геохимическим законам, закону Оддо-Гаркинса, наблюдается уменьшение содержания химических элементов в крови с увеличением их порядкового номера. Так, Sm, Ce, Sb детектировались в единичных пробах крови, как больных, так и здоровых людей. Ближкое к нормальному было распределение кальция, натрия, скандия, распределение остальных микроэлементов было неправильным.

Кровь больных с саркоидозом достоверно отличается повышенным содержанием Hf и La. При патологии выявлен дефицит Fe, Zn, Co, Sc, Rb, нужно отметить, что большая часть данных элементы, кроме скандия и рубидия, являются эссенциальными микроэлементами. Согласно нашим данным, в Томской области нет дефицита вышеуказанных микроэлементов в популяции, по железу и рубидию наблюдается избыток в крови здоровых лиц. Можно предположить связь дефицита эссенциальных микроэлементов с патогенезом саркоидоза.

Данные литературы об участии вышеперечисленных микроэлементов в этиологии и патогенезе саркоидоза немногочисленны. Исследователями было найдено значительное снижение содержания цинка в крови больных саркоидозом [7]. Есть данные о низком содержании Mn в бронхоальвеолярном лаваже пациентов с саркоидозом, Zn,

**Таблица 1.**  
**Содержание микроэлементов в крови больных саркоидозом и контрольной группы**

Микроэлементы, мг/кг	Группы сравнения		Значение p
	больные (n=109)	контроль (n=28)	
Hf	0,013 (0,005; 0,018)	0,0002 (0,0002; 0,007)	0,003
Sc	0,004 (0,002; 0,005)	0,001 (0,001; 0,003)	<0,001
Rb	8,5 (7,5; 9,4)	10,0 (9,2; 10,8)	<0,001
Fe	1115 (980; 1290)	1830 (1375; 2100)	<0,001
Zn	3,8 (0,55; 7,33)	11,78 (4,29; 24,66)	<0,001
Co	0,07 (0,02; 0,16)	0,23 (0,11; 0,37)	<0,001
La	0,023 (0,01; 0,03)	0,001 (0,001; 0,02)	<0,001

Сг и Ni при других интерстициальных легочных заболеваниях (ИЛЗ) [8]. Авторы делают предположение о дефиците микроэлементов в связи с оксидативным стрессом и влиянием на иммунное восприятие при ИЛЗ.

Дефицит железа в нашем исследовании не коррелировал с уровнем гемоглобина и эритроцитов, кроме того, анемия была выявлена всего лишь у 2 пациентов (1,8%). Метод ИННА определяет содержание микроэлементов вне зависимости от валентности и химического соединения [9], таким образом, выявленный дефицит железа связан не с железом гема, а с другими транспортными белками и ферментами. В литературе встретились данные о способности оксалата кальция, добавленного в культуру альвеолярных макрофагов, способствовать аккумуляции ферритина, что приводит к усиленной выработке цитокинов и формированию саркоидной гранулемы [10]. Учитывая эти данные, можно предполагать повышенную потребность железа в гранулемах при саркоидозе и формированию дефицита в крови. Это предположение подтверждают следующие данные: в группе пациентов с синдромом консолидации легочной ткани медиана содержания железа крови была достоверно ниже (910 мг/кг), чем при других формах поражения легких (1100 мг/кг),  $p=0,03$ .

Изучены связи химических элементов, содержание которых достоверно отличались от контрольных. Не было найдено значимых корреляций между выраженностью одышки, параметрами функции внешнего дыхания (ФВД), рентгенологическими стадиями заболевания, возрастом, частотой регресса, прогрессирования и химическими элементами. Не было различий уровня микроэлементов в зависимости от факта курения и принимаемых препаратов. Было выявлено повышенное накопление скандия у женщин.

Обнаружены средней силы и многочисленные слабые связи между микроэлементами, показателями крови и иммунного статуса. Установлена обратная связь Fe с ИЛ-8 ( $r=-0,6$ ;  $p=0,003$ ), Т-лимфоцитами ( $r=-0,5$ ;  $p=0,01$ ) и В-лимфоцитами ( $r=-0,55$ ;  $p=0,001$ ), прямая связь с циркулирующими иммунными комплексами ( $r=0,4$ ;  $p=0,01$ ), числом моноцитов крови ( $r=0,3$ ;  $p=0,02$ ). Кобальт связан с уровнем В-лимфоцитов крови ( $r=0,4$ ;  $p=0,02$ ). Наблюдалась положительная корреляция Sc с уровнем Т-лимфоцитов ( $r=0,4$ ;  $p=0,02$ ), и частотой синдрома Лефгрена ( $r=0,3$ ;  $p=0,02$ ). Выявлена связь между спонтанным НСТ (нитросиний тетразолий)-тестом и Zn ( $r=-0,5$ ;  $p=0,001$ ).

По нашим данным, в Томске и области существуют источники поступления лантана и гафния (предприятия нефтеперерабатывающей промышленности, ТЭЦ и ГРЭС, ядерно-топливного цикла) [9]. Эти МЭ достоверно чаще обнаруживаются у пациентов, имеющих профессиональные вредности химической природы, в этой подгруппе достоверно выше частота прогрессирования легочного саркоидоза. О возможном влиянии лантаноидов на развитие саркоидоза упоминается

в литературе. Лантан является химическим аналогом кальция [11], который является важным и хорошо изученным звеном в патогенезе заболевания. Корреляций с кальцием обнаружено не было, как по данным ИННА, так и с показателями биохимической лаборатории, выявлена отрицательная связь лантана с К крови ( $r=-0,42$ ;  $p=0,02$ ), что можно объяснить конкуренцией за ионные каналы [11]. Лантан связан положительной связью с иммуноглобулином А крови Ig A ( $r=0,5$ ;  $p<0,001$ ), для саркоидоза характерны повышенные концентрации этого иммуноглобулина. Найдена положительная корреляция между размерами медиастинальных лимфоузлов и уровнем лантана крови ( $r=0,42$ ;  $p=0,01$ ). Уровень Hf положительно коррелирует с частотой спленомегалии ( $r=0,3$ ;  $p=0,02$ ). Полученные данные свидетельствуют о связи данных элементов с развитием саркоидоза.

Таким образом, при саркоидозе выявлен избыток лантана и гафния в крови, дефицит железа, кобальта, цинка, рубидия и скандия. Повышенный уровень лантана и гафния может способствовать формированию гранулематозных реакций в организме, нельзя исключить, что это свойство имеет локальное значение в изучаемом регионе. Механизмом дефицита элементов может быть повышенная потребность и оксидативный стресс в местах формирования гранулем. Влияние данных химических элементов на развитие саркоидоза не является прямым, оно опосредовано воздействием на клеточные элементы крови и иммунные процессы в организме.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Визель И. Ю., Визель А.А. Роль инфекции в патогенезе саркоидоза // Практическая медицина. — 2010. — № 40 — С. 14-17.
2. Marshall T.G., Marshall F.E. Sarcoidosis succumbs to antibiotics-implications for autoimmune disease // Autoimmun. Rev. — 2004. — № 3 — P. 295-300.
3. Саркоидоз: Монография / под ред. А.А. Визеля (Серия монографий Российского респираторного общества; гл. ред. серии Чу-чалин А.Г.). — М.: АТМОСФЕРА, 2010. — 416 с.
4. Maier L.A. Clinical approach to chronic beryllium disease and other nonpneumoconiotic interstitial lung diseases // J. Thorac Imaging. — 2002. — № 4. — P. 273-284.
5. Денисова О.А. Опыт организации медицинской помощи больным саркоидозом в Томской области // Здравоохранение Российской Федерации. — 2012. — № 6 — С. 21-24.
6. Денисова О.А. Сопряженность содержания микроэлементов во внешней среде с тиреоидной патологией жителей Томской области // Здоровье населения и среда обитания. — 2007. — № 4. — С. 21-24.
7. Таджиев Ф.С., Кокосов А.Н., Илькович М.М., Сыромятникова Н.В. Содержание стероидных гормонов и микроэлементов в крови больных с диссеминированными процессами в легких // Проблемы туберкулеза. — 1989. — № 11. — С. 6-9.
8. Bargagli E., Monaci F., Bianchi N., Bucci C., Rottoli P. Analysis of trace elements in bronchoalveolar lavage of patients with diffuse lung diseases // Biol. Trace Elem. Res. — 2008. — № 124. — P. 225-235.
9. Рихванов Л.П., Язиков Е.Г., Барановская Н.В., Беляева А.М., Жорняк Л.В., Таловская А.В., Денисова О.А., Сухих Ю.И. Составные компоненты природной среды Томской области по данным эколого-геохимического мониторинга и здоровье населения // Безопасность жизнедеятельности — 2008. — № 1 (85) — С. 29-37.
10. Ghio A.J., Roggli V.L., Kennedy T.P., Piantadosi C.A. Calcium oxalate and iron accumulation in sarcoidosis // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. — 2000. — № 17. — P. 140-50.
11. Ю.А. Ершов, В.А. Попков, Берлянд А.Я. Общая химия. Биофизическая химия. Химия биогенных элементов. — М.: Высшая школа, 2003. — 560 с.