



Юрьева Э.А., Длин В.В. ✉, Кушнарева М.В., Воздвиженская Е.С.

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Микроэлементозы при патологии у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн статьи – Юрьева Э.А.; анализ данных и написание текста – Длин В.В., Кушнарева М.В.; научное редактирование – Воздвиженская Е.С.

Информированное согласие. Авторы получили подписанные информированные согласия законных представителей пациентов.

Подана: 03.05.2023

Принята: 29.05.2023

Контакты: vvdlin@mail.ru

Резюме

Цель. Продемонстрировать высокий риск развития дефицита микроэлементов, сочетающийся с эндогенной интоксикацией в организме при наследственных и приобретенных болезнях у детей, и необходимость применения средств детоксикации в лечебном комплексе при дефиците МЭ.

Материалы и методы. Обследовано 300 детей и подростков на микропротеинурию и содержание микроэлементов в белках мочи при хронических наследственных и приобретенных заболеваниях во время обследования и лечения в отделении нефрологии института Вельтищева.

Результаты. У детей, наблюдаемых в стационаре (кардиомиопатии, синдром Элерса – Данлоса, нефротический синдром), а также у детей раннего возраста был выявлен целый ряд признаков, характерных для эндогенной интоксикации, а также повышенная экскреция микропротеинов мочи, перегруженных микроэлементами, без нарушения мочевого осадка. Предполагается возможность развития дефицита микроэлементов в организме в результате повышенного их выведения с белками мочи и накоплением в волосах при хронической патологии. У всех наблюдаемых детей выявлялись различные признаки нарушения обменных процессов: повышенная экскреция средних молекул (катаболизм белков), перекисей, снижение антиоксидантной защиты мочи и другие.

Заключение. Осаждение микроэлементов в тканях и выведение их с микропротеинами мочи (накопление в волосах) создает еще и риск дефицитных микроэлементозов (особенно дефицита железа и цинка). Риск развития дефицитных микроэлементозов такого происхождения особенно высок при хронических приобретенных или наследственных болезнях.

Ключевые слова: микроэлементозы, интоксикация, дети, эндогенные токсины, ферменты, транспортные системы

Eleonora A. Yurieva, Vladimir V. Dlin ✉, Maria V. Kushnareva,
Ekaterina S. Vozdvizhenskaya
Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery
of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Microelementoses in Pathology in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept and design – Eleonora A. Yurieva; data analysis and text writing – Vladimir V. Dlin, Maria V. Kushnareva; scientific editing – Ekaterina S. Vozdvizhenskaya.

Informed consent. The authors obtained signed informed consents from legal representatives of the patients.

Submitted: 03.05.2023

Accepted: 29.05.2023

Contacts: vvdlin@mail.ru

Abstract

Purpose. To demonstrate a high risk of developing a high risk of microelement deficiency combined with endogenous intoxication in children with hereditary and acquired diseases and the need of using detoxification agents in the treatment complex for ME deficiency.

Materials and methods. 300 children and adolescents were examined for microproteinuria and microelements content in urine proteins in chronic hereditary and acquired diseases during examination and treatment in the Nephrology Department of the Veltishchev Institute.

Results. In children followed in the inpatient department (cardiomyopathies, Ehlers – Danlos syndrome, nephrotic syndrome, as well as in young children) a number of signs characteristic of endogenous intoxication, as well as increased excretion of urine microproteins overloaded with microelements, without urine sediment disturbance, were revealed. It was suggested that microelement deficiency might occur as a result of their increased excretion with urine proteins and accumulation in the hair under chronic pathology. All observed children demonstrated various signs of metabolic disorders: increased excretion of medium molecules (protein catabolism), peroxides, decreased antioxidant protection of urine, and others.

Conclusion. Microelements precipitation in tissues and their excretion with urine microproteins (accumulation in the hair) is also responsible for the risk of microelements deficiency (especially iron and zinc deficiency). The risk of developing deficient microelementoses of this origin is particularly high in chronic acquired or hereditary diseases.

Keywords: microelementoses, intoxication, children, endogenous toxins, enzymes, transport systems

■ ВВЕДЕНИЕ

Микроэлементы (биометаллы, металлы жизни, эссенциальные металлы) – жизненно необходимые компоненты для функционирования многочисленных ферментных, транспортных и других белков. Среди микроэлементов (МЭ) есть металлы с замкнутой электронной оболочкой (калий, натрий, кальций, цинк) и с недостроенной

электронной оболочкой (железо, медь, кобальт, марганец). Последние принимают самое активное участие в окислительно-восстановительных процессах в клетках, в частности в митохондриях, и живые организмы для нормального развития нуждаются в биометаллах, которые участвуют в биохимических реакциях, обменных процессах, синтезе белков, жиров, углеводов, необходимы для роста, развития организма, регуляции обмена веществ. Организм нуждается в постоянном поступлении МЭ, особенно таких как железо, медь, цинк. Все МЭ должны доставляться в организм в биологически активной форме и элиминироваться из организма (моча, кал и др.) в количествах, не превышающих их поступление. Кроме того, для железа имеются специальные запасы (депо) в тканях (печень и др.), из которых железо используется в экстренных ситуациях. Железо и медь – переходные металлы с изменяющейся валентностью, они являются мощными окислителями, входят в состав таких ферментов, как цитохромоксидаза (КФ 1.9.3.1), каталаза (КФ 1.11.1.6), сукцинатдегидрогеназа (КФ 1.3.99.1). Железо и цинк в больших количествах входят в состав гемоглобина, доставляющего кислород в ткани [1, 2]. Все МЭ в организме довольно прочно связаны с белками, за счет разнообразных связывающих локусов (лигандов), которые могут нарушаться из-за изменения структуры белковой молекулы под воздействием эндогенных токсикантов [3]. Такие эндогенные соединения в небольших количествах появляются при любом патофизиологическом процессе для адаптивной перестройки обмена белков, липидов, углеводов, а в больших концентрациях становятся токсичными [4–7].

Дефицит МЭ – распространенное явление: недостаток железа в организме встречается у 20% населения планеты, недостаток цинка – в Европе – у 4%, а в Восточной Азии – до 75% населения, в ряде случаев доказана роль недостатка МЭ в питании и/или в окружающей среде. Большую роль дефицит МЭ в организме играет в формировании болезней: недостаток селена определяет развитие ишемической болезни сердца, доказано, что сдвиг в обмене МЭ (железо, цинк, хром) имеет место при атеросклерозе, бластоматозном росте, аллергиях, некоторых эндокринных и наследственных болезнях, включаясь в патогенную основу этих болезней. Атеросклероз всегда сопровождается дефицитом цинка, а коррекция этого дефицита обеспечивает четко выраженный антисклеротический эффект, улучшает обмен липопротеидов [8]. Цинк, как и селен, при этом оказывает и антиоксидантное действие. Нормализация содержания цинка в организме способствует предупреждению нарушения функции поджелудочной железы, где в норме он содержится в ее островковой части, участвует в регуляции секреции инсулина, а также в функционировании клеток Лейдига в сперматогенезе. Нормальная обеспеченность детского организма железом и цинком является необходимым условием функционирования и развития, роста и полового созревания мальчиков [2, 8–10]. Недоношенность, гипотрофия сопровождаются дисбалансом железа, цинка, кобальта и других МЭ, а применение в комплексном лечении этих биометаллов в физиологических дозах способствует нормализации обмена белков, витаминов, гормонального баланса и повышает иммунологическую устойчивость [2, 9, 10]. Цинк в составе супероксиддисмутазы защищает клеточные мембраны от высокотоксичных свободных радикалов кислорода [11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продemonстрировать высокий риск развития дефицита микроэлементов, сочетающийся с эндогенной интоксикацией в организме при наследственных и приобретенных болезнях у детей, и необходимость применения средств детоксикации в лечебном комплексе при дефиците МЭ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 300 детей и подростков на микропротеинурию и содержание микроэлементов в белках мочи при хронических наследственных и приобретенных заболеваниях во время обследования и лечения в обособленном структурном подразделении ФГАОУ ВО «РНМУ имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева. Перед исследованием микропротеинурии суточная моча, собранная на холоду, освобождалась от кристаллов и клеточных элементов с помощью центрифугирования (2 мин. при 2000 об.). Белки из 1/500 части суточной мочи осаждались ацетоном и выделялись центрифугированием в течение 4–5 мин. (предупреждение денатурации). В каждой порции мочи микроэлементы определялись в белковом осадке и в надосадочной жидкости: микроэлементы присутствовали только в белках мочи и не выявлялись в надосадочной жидкости, подтверждая связывание МЭ белками. В другой порции выделенных белков проводилось разделение их на фракции с помощью электрофореза, определялось их количество (площадь под графическим изображением фракций). Микроэлементы в выделенных белках и в надосадочной жидкости определялись на лабораторном рентгеновском спектрографе PICOFOX S2 Bruker [12]. Биохимические показатели сыворотки крови исследовались на биохимическом комбайне КАНЕФРОН1. Кроме того, в крови определялись индекс токсичности по альбумину [14], лимфоцитарный индекс, характеризующие степень эндогенной интоксикации, а также количество лимфоцитов, дефицитных по основному ферменту синтеза пуриновых нуклеотидов – гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазе (ГГФТ; мутация в соматических клетках при окислительном стрессе), и определение процентного содержания лимфоцитов, готовых к митозу (S-фаза клеточного деления) [15]. Определялось содержание лактата и пирувата, характеризующих активность анаэробного гликолиза, повышающегося при нарушении биоэнергетики (гипоксия) [16]. В моче исследовались перекисные метаболиты: перекиси липидов, H_2O_2 , активность антиоксидантной защиты, а также средние молекулы (катаболизм белков), ураты, оксалаты, оценивался осадок мочи [16].

Определение накопления МЭ проводилось в воспаленной интимае сосудов под атеросклеротической бляшкой на аутопсии у людей и при экспериментальном воспроизведении атеросклероза на животных (вживление лески в брюшную аорту, нагрузка холестерином – 300 мг/кг и 3-кратное введение витамина D 75 ИЕ/кг). Из пяти групп (по 10 половозрелых крыс-самцов) одна была контрольная, четыре – экспериментальные: одна группа нелеченая и три леченные с помощью синтетических регуляторов обмена кальция: ксидифон, медифон и золедронат (21 день через зонд). Количество МЭ в воспаленном сосуде рассчитывали на 1 г ткани. Определяли индекс эндогенной токсичности в крови по альбумину [1, 3, 13–15]. В ткани определялись депонированные гранулы кальция [17].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Накопление МЭ с белками в воспаленной интиме аорты под атеросклеротической бляшкой показано на аутопсийном материале людей, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний. Таких изменений не было выявлено в неизменной стенке аорты рядом с поврежденной областью [22]. Аналогичные изменения под атеросклеротическими бляшками в сосудах наблюдали и другие авторы [23]. Изменения в месте повреждения сосудистой стенки были найдены нами и при экспериментальном атеросклерозе у животных: в воспаленной области сосуда выявлено не только накопление МЭ, но и отложение значительного количества кальциевых гранул (табл. 1). Биохимические изменения в сыворотке крови при экспериментальном атеросклерозе характеризовались признаками повышенной эндогенной интоксикации: повышением индекса токсичности по альбумину, снижением ЛПВП (на 20%), повышением ЛПНП (на 20%) и мочевой кислоты (характерное для окислительного стресса).

Таким образом, осаждение МЭ в тканях, очевидно, является одной из возможных причин дефицита МЭ в организме.

Характерные изменения в крови и в воспаленной ткани сосудов под липидной бляшкой у животных практически полностью нормализовались при лечении синтетическими регуляторами обмена кальция – бисфосфонатами (ксидифон, медифон, золедронат). Терапевтический эффект бисфосфонатов в эксперименте характеризовался не только регуляцией нарушений обмена кальция при атеросклеротическом воспалении в сосудистой стенке (снижение количества и величины кальциевых гранул в ткани), но и снижением индекса токсичности, содержания мочевой кислоты в крови и ионов железа, меди и цинка в ткани [19] (табл. 1).

Необходимо отметить, что широкое применение одного из бисфосфонатов (этидронат – аналог отечественного ксидифона) настоятельно предлагали разработчики этих препаратов для предупреждения возрастных изменений сосудов и костной ткани, когда даже еще не было обращено внимания на повышение риска дефицитных микроэлементозов при атеросклерозе в сосудах (70-е гг. XX в., начало XXI в.) [24]. Результаты эксперимента доказывают возможность устранения риска дефицита железа в организме при хронической интоксикации с помощью бисфосфонатов наряду с коррекцией нарушений обмена кальция.

У детей, наблюдаемых в стационаре (кардиомиопатии, синдром Элерса – Данлоса (СЭД), нефротический синдром, а также у детей раннего возраста), был выявлен целый ряд признаков, характерных для эндогенной интоксикации, а также повышенная экскреция микропротеинов мочи, перегруженных микроэлементами, без нарушения мочевого осадка (табл. 2). Отмечено, что повышенное количество лимфоцитов с дефицитом активности основного фермента синтеза пуриновых нуклеотидов (ГГФТ) наблюдается у детей с кардиомиопатиями (50 ± 4 при норме от 0 до $2 \pm 0,1$), хотя и при СЭД (соединительнотканная дисплазия) также повышалось количество таких лимфоцитов и увеличивалось количество лактата и пирувата в сыворотке крови (последствия окислительного стресса при гипоксическом синдроме с нарушением анаэробного гликолиза) у данных групп детей. У детей с СЭД практически не отмечается снижения гемоглобина и эритроцитов в крови, но отмечается парадоксальное повышение количества эритроцитов с гликированным гемоглобином, не способным к отдаче кислорода в ткани (синдром хронической тканевой гипоксии) [6]. Наибольшее количество МЭ выделялось с микропротеинами мочи у

Таблица 1

Биохимические показатели в сыворотке крови и в воспаленной ткани сосуда под липидной бляшкой у животных при экспериментальном атеросклерозе в зависимости от лечения бисфосфонатами (per os)

Table 1

Biochemical parameters in blood serum and inflamed vessel tissue under lipid plaque in animals with experimental atherosclerosis as a function of bisphosphonate treatment (per os)

Показатели (норма)	Экспериментальный атеросклероз без лечения, n=10	Экспериментальный атеросклероз + ксидифон, n=10	Экспериментальный атеросклероз + медифон, n=10	Экспериментальный атеросклероз + золедронат, n=10
Индекс токсичности по альбумину (до 0,2) [12]	0,33±0,04 ^a	0,16±0,005 ⁶	0,13±0,005 ⁶	0,16±0,004 ⁶
Мочевая кислота до 0,25 ммоль/л	0,57±0,012 ^a	0,43±0,01 ^{a6}	0,38±0,002 ^{a6}	0,33±0,002 ^{a6}
Количество гранул Са в ткани	4738±560 ⁶	1016±100 ⁶	1980±424 ⁶	1898±315 ⁶
Объем гранул кальция в ткани	5827±400	1646±130 ⁶	2336±380 ⁶	2277±395 ⁶
Кальций 8,5±0,5 мг/г ткани	15,8±2 ^a	8,0±0,8 ⁶	8,5±0,8 ⁶	8,5±0,7 ⁶
Железо 1,2±0,2 мг/г ткани	5,0±0,6 ^a	3,5±0,6 ^{a6}	3,0±0,3 ^{a6}	3,1±0,3 ^{a6}
Медь 0,05±0,01 мг/г ткани	0,09±0,01 ^a	0,04±0,01 ⁶	0,045±0,002 ⁶	0,045±0,001 ⁶
Цинк 2,2±0,2 мкг/г ткани	2,7±0,2 ^a	1,6±0,15 ^{a6}	1,5± 9,15 ^{a6}	1,7±0,12 ^{a6}

Примечания: ^a P<0,1 по сравнению с контролем; ⁶ P<0,01 по сравнению с нелечеными.

детей с нефротическим синдромом (ремиссия). У детей раннего возраста исследовалось изменение содержания МЭ в волосах (пример 4 с увеличением при патологии). Предполагается возможность развития дефицита МЭ в организме в результате повышенного их выведения с белками мочи и накоплением в волосах при хронической патологии. У всех наблюдаемых детей выявлялись различные признаки нарушения обменных процессов: повышенная экскреция средних молекул (катаболизм белков), перекисей, снижение антиоксидантной защиты мочи на 20–30% и другие [6]. Содержание железа и цинка в белках мочи во 2-й и 3-й группе было меньше, чем при ремиссии нефротического синдрома, но все же значительно выше, чем в норме (табл. 2).

Основные признаки дефицита железа и цинка разной степени выраженности, выявляемые у детей с хроническими болезнями, представлены в табл. 3 [1, 26].

Таким образом, МЭ при эндогенной интоксикации осаждаются с измененными белками в тканях, обуславливая риск дефицита МЭ в организме. Кроме того, у больных детей выведение МЭ выявлялось в волосах, а также в белках, выделяемых с мочой (табл. 2), что тоже создает риск дефицита МЭ в организме при патологии. Лечение бисфосфонатами приводит к снижению индекса токсичности, холестерина, мочевой кислоты в крови, количества гранул кальция, накопления меди, железа и цинка в ткани сосуда. В результате бисфосфонаты можно отнести к группе препаратов, защищающих кровеносные сосуды от повреждения, предупреждающих нарушение обмена кальция и риск дефицита МЭ в организме, в частности при хронических стрессах.

Таблица 2
Биохимические показатели крови и мочи у детей с различными соматическими заболеваниями
Table 2
Biochemical parameters of blood and urine in children with various somatic diseases

Показатели/группы (количество)	Норма, n=10	Кардиопатии, n=20	Синдром Элерса – Данлоса, n=55	Нефропатии, n=20
Мочевая кислота / креатинин	2,7±0,3	3,7±0,4	3,0±0,27	3,5±0,42
S-фаза митоза (активность клеточного деления), %	15–25	7,0±0,3	6,5±0,5	20,0±5,0
Дефицит ГГФТ, лимфоцитов/10 ⁶ клеток	2,0±0,2	50,0±4,0	17,3±2,0	3,0±0,2
Лактат крови, мкмоль/л	1,2±0,1	2,8±0,4	2,3±0,3	2,8±0,11
Пируват крови, мкмоль/л	0,7±0,01	0,15±0,2	0,17±0,01	0,13±0,02
Белок мочи, мг/с	69,0±6,0	137,0±14,0	116,0±11,0	250,0±6,0
Железо, мкмоль/г белка мочи	1,4±0,1	2,21±0,3	3,5±0,2	8,6±0,5
Цинк, мкмоль/г белка мочи	2,8±0,12	3,65±0,35	6,9±0,5	14,0±1,0

Среди причин развития дефицита МЭ в организме ребенка упоминаются различные аномалии их усвоения (мальабсорбция), помимо алиментарной недостаточности. Однако чаще всего дефицит МЭ выявляется при хронических заболеваниях, хронической интоксикации, снижении адаптации к стрессам с повышенной потерей МЭ из организма, превышающей их поступление. Примеры выведения МЭ с мочевыми белками при некоторых заболеваниях у детей представлены в табл. 2, а классические клинические признаки дефицита не только железа, но и цинка перечислены в табл. 3. Чаще всего обнаруживаются симптомы железодефицитной анемии (ЖДА), которая наблюдается как при дефиците железа, так и при дефиците цинка. По определению гематологов ЖДА – это полиэтиологичное заболевание, являющееся результатом снижения общего количества железа в организме и характеризующееся прогрессивным микроцитозом, гипохромией эритроцитов [1] и симптомами гипоксии. Отмечается общая слабость, быстрая утомляемость, гипотония мышц, снижение гемоглобина (менее 120 г/л), гематокрита (менее 35%), ферритина, изменение кожи,

Таблица 3
Признаки дефицита железа и цинка в организме
Table 3
Signs of iron and zinc deficiency in the body

Дефицит цинка	Дефицит железа
Симптомы железодефицитной анемии. Повышенная утомляемость, раздражительность, депрессивное состояние, снижение массы тела. Снижение остроты зрения, снижение инсулина, язвы во рту, задержка полового созревания, снижение Т-клеточного иммунитета, снижение сопротивляемости инфекциям, частые ОРЗ. Аллергические заболевания, расстройства обоняния, диарея, чешуйчатые высыпания на коже, дерматит	Симптомы железодефицитной анемии. Снижение сывороточного железа, начальный эритроцитоз, микроцитоз, гипохромия эритроцитов, снижение сывороточного ферритина. Слабость, снижение аппетита. Задержка умственного развития, лабильность эмоций, ухудшение памяти. Бледность кожи и ее дистрофические изменения, выпадение волос, ломкость ногтей, атрофия слизистых носа. Стоматит, гингивит. Извращение вкуса, обоняния. Мышечные боли, мышечная гипотония, недержание мочи. Головокружение, шум в ушах, гипотония. Тахикардия, систолический шум на верхушке сердца, обмороки

обоняния, вкуса, задержка интеллектуального развития. ЖДА выявляется у 20% населения планеты. При дефиците цинка, помимо ЖДА, характерно снижение остроты зрения, снижение массы тела, уровня инсулина, аллергические заболевания, язвы во рту, диарея, чешуйчатые высыпания на коже, экзема, снижение Т-клеточного иммунитета и сопротивления инфекциям, частые ОРЗ. Среди причин дефицита цинка еще подчеркивается ускоренный расход при быстром росте, дисбактериоз, лечение кортикостероидами и др. [25, 26]. К симптомам дефицита цинка у наблюдаемых нами детей можно было отнести снижение массы тела, частые ОРЗ, дисфункцию ЖКТ.

Приводим отдельные показатели из историй болезни детей с нарушением состава МЭ в организме во время их пребывания в стационаре на обследовании.

Пример 1

Мальчик 10 лет находился на обследовании с диагнозом: стероидрезистентный нефротический синдром в стадии ремиссии, ФГС, ХБП 1-й ст., миопия, ЖДА. Ребенок в течение 4 последних лет (с 6-летнего возраста) находится на лечении и наблюдении с симптомами выраженного нефротического синдрома с периодическим повышением экскреции белка в моче до 2–4 г/л. Метилпреднизолон оказывал временный эффект, неоднократно возникали рецидивы, в связи с чем назначена иммуносупрессивная терапия (микофенолата мофетил – селлсепт) в комплексе лечения. Госпитализация была предпринята на фоне снижения протеинурии через 4 месяца после последнего обострения, хотя периодически в моче появлялась микропротеинурия (100–300 мг/л). Состояние средней тяжести по основному заболеванию. В анализе крови: эр. $5,0 \times 10^{12}$, Нв – 110–115 г/л, гематокрит 33,5–33,6%, содержание Нв в эритроцитах 24,5 пг (норма 25–31), средний объем эритроцитов – 65–67 (норма 76–90), сывороточное железо – 6,6 мкмоль/л (норма 6,6–28 мкмоль/л). Содержание железа в белках сыворотки было 0,08 мкмоль/г, а в белках мочи железо составляло 5,8 мкмоль/г (норма до 1,1 мкмоль/г), цинка 11,5 (норма 2,8 мкмоль/г). Таким образом, у ребенка с частичной ремиссией нефротического синдрома отмечается повышенная экскреция железа и цинка с белками мочи в сочетании с низким содержанием сывороточного железа, снижением гемоглобина, гематокрита. Несмотря на повышенное количество эритроцитов (эритроцитоз), в них снижено количество гемоглобина и снижен объем эритроцитов, что характерно для ЖДА. Имеются потери железа и цинка с белками мочи.

Пример 2

Девочка 17 лет наблюдается с диагнозом «стероидзависимый нефротический синдром» с 14 лет (2016 г.). Протеинурия от 7 до 8,7 г/л. Преднизолон эффективно снижает протеинурию, однако периодически рецидивирует нефротический синдром. С 2017 г. назначена иммуносупрессивная терапия (микофенолат мофетил – селлсепт) в комплекс лечебных мероприятий. Состояние при поступлении средней тяжести по основному заболеванию, кожа сухая, бледная, отмечается быстрая утомляемость, миопия, повышенная подвижность обеих почек. В анализе крови: эритроциты $3,6\text{--}3,8 \times 10^{12}$, гемоглобин 117 г/л, гематокрит 34–35% (норма 44–48%). Средний объем эритроцитов и содержание гемоглобина – в пределах нормы. Содержание железа в сыворотке крови – 9,4 мкмоль/л (0,13 мкмоль/г белка, при норме 0,2–0,4). Наблюдается транзиторная микропротеинурия – 390 мг/сут (при норме

до 64 мг/сут), количество железа в белках мочи составляло – 8,7 мкмоль/г (при норме до 1,1 мкмоль/г), а количество цинка – 14 мкмоль/г (при норме до 2,8 мкмоль/г).

Таким образом, увеличение экскреции белка с мочой с повышенным содержанием железа и цинка может создавать высокий риск ЖДА у ребенка с рецидивирующим нефротическим синдромом, изменением количества эритроцитов и гемоглобина в крови.

Пример 3

Девочка 11 лет наблюдалась с диагнозом: синдром Элерса – Данлоса, пролапс митрального клапана, остеопороз, нарушение осанки, плоскостопие, повышенная подвижность суставов, дисфункция билиарного тракта, частые ОРВИ. Астено-невротический синдром, головная боль напряжения, субфебрилитет неясной этиологии. Отмечается снижение массы тела (29,5 менее 3%) при росте 145 см, мышечная гипотония, повышенная эластичность кожи, миопия, кариес зубов, рецидивирующий гингивит. Анализ крови: эритроциты 5,01, гемоглобин 145, СОЭ 2, железо сыворотки 18,5 мкмоль/л. Белок мочи – 160 мг/сут, железо – 3,4 мкмоль/г белка (норма до $1,4 \pm 0,1$ мкмоль/г), цинк – 6,8 мкмоль/г белка (норма до $2,8 \pm 0,12$ мкмоль/г). Таким образом, у ребенка с синдромом Элерса – Данлоса имеют место клинические симптомы, характерные для дефицита цинка: кариес зубов, рецидивирующий гингивит, снижение массы тела, дисфункция билиарного тракта, миопия, частые ОРВИ [6]. Выявлена бессимптомная микропротеинурия с экскрецией белков, перегруженных ионами железа, а особенно цинка, что может быть одной из причин дефицита цинка в организме.

Пример 4

Новорожденный мальчик А. родился недоношенным с массой тела 2400 г. Состояние при рождении оценивалось на 6/7 баллов по шкале Апгар. Диагноз: гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, общий отечный синдром. Конъюгационная желтуха. Внутриутробное инфицирование цитомегаловирусом (ЦМВ), недоношенность 3–4 нед. Ребенок родился у женщины, перенесшей во время беременности ЦМВ-инфекцию легкой степени тяжести (по типу острой респираторно-вирусной инфекции). При обследовании у ребенка в моче были выделены фрагменты ДНК ЦМВ (ПЦР-метод) и антиген ЦМВ (метод ИФА). В сыворотке крови методом ИФА обнаружены специфические антитела IgG против ЦМВ (материнские). У ребенка в волосах обнаружено повышенное содержание железа (0,45 мкм/г) и цинка (3,5 мкм/г) (норма 0,16 и 1,6 мкм/г соответственно). В волосах у матери железо составляло 0,6 мкм/г и цинк – 4,7 мкм/г, а у отца эти показатели были нормальными – 0,11 и 1,1 мкм/г соответственно. Ребенок получал посиндромную терапию и специфический противо-ЦМВ-иммуноглобулин НеоЦитотект. Выписан в возрасте одного месяца в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, выведение МЭ из организма при патологии и эндогенной интоксикации происходит не только при отложении в тканях и выделении с мочой, но и при накоплении в волосах.

В приведенных экспериментальных, аутопсийных и клинических примерах показаны пути выведения микроэлементов из организма с модифицированными токсикантами-белками: скопление белков, перегруженных микроэлементами в тканях (атеросклеротические сосуды), выведение их с мочой, накопление в волосах. Кроме

того, у всех больных детей в дополнение отмечались клинические и лабораторные признаки эндогенной интоксикации: слабость, быстрая утомляемость, снижение переносимости физических нагрузок, а также в моче, помимо белков, перегруженных микроэлементами, увеличивается экскреция средних молекул (катаболизм белков), перекисных соединений, в том числе гидроперекисей липидов, снижается антиоксидантная защита. Значительную степень выраженности этих изменений мы наблюдали у детей с дисплазией соединительной ткани СЭД [6]. В этих условиях недостаток МЭ в организме является одним из патогенетических факторов, повышающих тяжесть течения и риск хронизации патологических процессов, в связи с чем очевидна необходимость не только восстанавливать потери МЭ, но и снижать степень эндогенной интоксикации.

В качестве лечебных мер предлагаются различные препараты, содержащие МЭ, которые, однако, либо малоэффективны, либо могут повышать интоксикацию [1, 27], в связи с чем предлагается использовать комплексы лекарств-лигандов (например НПВС) с биометаллами, что позволяет оптимизировать физиологические эффекты обоих компонентов, повысить их биодоступность и устранить побочные эффекты [27]. В ряде случаев рекомендуют повышать в пище животные продукты, богатые МЭ, либо БАДы, содержащие МЭ в виде хелатных соединений. Последние годы предлагается использование активированного цинка (пиритион цинка) при его дефиците [25, 26]. В лечении ЖДА применяются препараты железа (III) гидроксид-полимальтозный комплекс или соли трехвалентного железа (аскорбат, сульфат, глюконат и др.). При необходимости применяют гемотрансфузии или назначают эритропоэтин. В связи с низкой биодоступностью лечение препаратами железа продлевают до 6 месяцев. Возможны побочные явления (идиосинкразия, тошнота, запоры, разжиженный стул) [1]. Поиск эффективных препаратов для коррекции микроэлементозов при патологии продолжается, в этом отношении несомненна эффективность применения регуляторов обмена макроэлементов (Ca/P) – бисфосфонатов, а также использование лечебных мероприятий, снижающих степень эндогенной интоксикации (например, полиоксидоний, плазмоферез и др.).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндогенная интоксикация является фактором высокого риска развития дефицита микроэлементов в организме при патологии. Эндогенные токсиканты, включаясь в белковые молекулы, изменяют их структуру и функции (образование «расплавленных глобул»). Наиболее агрессивными эндогенными токсикантами являются активные стрессорные низкомолекулярные агенты (активные формы кислорода, азота, углеводов), обеспечивающие адаптивное ингибирование функции отдельных белков для переключения обменных процессов на адаптацию к стрессу, в том числе к хроническому. Подобным действием обладает и целый ряд метаболитов, в том числе промежуточных, накапливающихся в больших количествах в организме при хронических наследственных и приобретенных болезнях. При включении в белковую молекулу активные агенты изменяют ее конформацию [21].

Часть белковых «расплавленных глобул» быстро объединяются в конгломераты (возможно с помощью S-S-мостиков) и откладываются в клетке, представляя опасность для ее жизни (например при болезни Паркинсона в клетках мозга) [28]. Более полувека назад было известно, что при разных условиях белки могут изменять

конформацию, объединяясь в конгломераты, и удерживать в тканях значительные количества микроэлементов, увеличивающееся с возрастом в 2–10 раз. Такие изменения расценивались как признаки старения [29]. Нам удалось обнаружить, что изменения белковых молекул могут происходить по крайней мере по двум вариантам [12]: помимо образования белковых агрегатов в тканях, образуются и отдельные белковые молекулы в прочном комплексе с избыточными захваченными микроэлементами, смыкающими «расплавленную молекулу» до обычного объема, но с чуждой антигенной структурой и резистентностью к действию протеолитических ферментов. Такие белки циркулируют в крови и могут оседать в разных тканях, не только повышая в них содержание выключенных из обменных процессов микроэлементов, но и создавая высокий риск аутоиммунного воспаления. Осаждение микроэлементов в тканях и выведение их с микропротеинами мочи (накопление в волосах) создает еще и риск дефицитных микроэлементозов (особенно дефицита железа и цинка). Риск развития дефицитных микроэлементозов такого происхождения особенно высок при хронических приобретенных или наследственных болезнях. При этом очевидна необходимость не только (и даже не столько) лечения препаратами, содержащими МЭ (тем более что большинство из них плохо усваиваются с развитием побочных эффектов), но и применение мероприятий, снижающих эндогенную интоксикацию, улучшающих функции кальций-фосфорного обмена, биоэнергетику, детоксикантную функцию печени, назначение детоксикантных препаратов, включение методов очищения крови.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Finogenova N.A., Chernov V.M., Rumyantsev A.G. et al. *Anemia in children: diagnosis, differential diagnosis, treatment*. M: MAX Press. 2004; 216 p. (in Russian)
2. Grieger I.A., Clifton V.L. A review of the impact of dietary intake in human pregnancy of infant birthweight. *Nutrients*. 2015;7(1):154–178. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu7010153>.
3. Kutsenko S.A. *Fundamentals of toxicology*. SPb: FOLIANT ed. 2004; 720 p. (in Russian)
4. Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Tsaregorodtsev A.D. et al. Changes in protein molecules in endogenous intoxication as a risk factor for the development of metabolic diseases. *Mol. Medicine*. 2013;3:45–53. (in Russian)
5. Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S., et al. Endogenous intoxication in the pathogenesis of nephropathy. *Clinical Labor. Diagnostics*. 2015;60(3):22–25. (in Russian)
6. Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S. et al. Associated pathology in children with connective tissue dysplasia. *Practice Pediatrician*. 2019;3:32–40. (in Russian)
7. Yuryeva E.A., Novikova N.N., Dlin V.V. et al. Molecular stress and chronic metabolic disorders. *Russ.Vestnik Perinat. and pediatrics*. 2020;65(5):12–22. Doi: 10.21598/1027-4265=2020-65-5-12-22. (in Russian)
8. Babenko G.A. Human microelementoses. Pathogenesis, prevention, treatment. *Microelements in Medicine*. 2021;2(1):1–5. (in Russian)
9. Wessels I., Maywald M., Rink L. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients*. 2017;8(12):1286. DOI: 10.3390/nu9121286.
10. Skalny A.V., Kudrin A.V. *Radiation, trace elements, antioxidants and immunity*. M: LIR LAYOUT. 2000; 421 p. (in Russian)
11. Prasad A.S. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. *Experimental Gerontology*. 2008;43:370–377. doi:10.1016/j.exger.2007.10.013.
12. Novikova N.N., Kovalchuk M.V., Yuryeva E.A. et al. Total External Reflection X-ray Fluorescence Analysis of Protein–Metal Ion Interactions in Biological Systems *Crystallography*. 2012;57(5):727–734. (in Russian)
13. Yuryeva E.A., Dlin V.V. *Guidelines for the clinical and laboratory diagnosis of kidney diseases in children*. M: OVERLAY. 2020; 244 p. (in Russian)
14. Dobretsov G.E. The degree of filling the body with toxic substances, determination by fluorescent methods. In: *Serum albumin in clinical medicine*. Ed. Gryzunov, Yu.A., Dobretsov G.E. M: IRIUS. 1994;28–34. (in Russian)
15. Yuryeva E.A., Yablonskaya M.I., Vozdvizhenskaya E.S. et al. Pathogenic aspects of uric acid (purine) diathesis in children. *Russ Vest. Perinat. and Pediatrics*. 2013;58(1):50–57. (in Russian)
16. Yuryeva E.A., Dlin V.V. *Handbook of pediatric nephrologist*. M: Overlay. 2007; 250 p. (in Russian)
17. Sukhorukov V.S. *Essays on mitochondrial pathology*. M: Medpraktika-M. 2011; 288 p. (in Russian)
18. Gryzunov A.O., Dobretsov G.E. *Serum albumin in clinical medicine*. M: GEOTAR. 1998; 400 p. (in Russian)
19. Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Murashov A.N. Biochemical markers of atherogenicity and protective activity of ksிடifon in experimental animals. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2012;4:445–448. (in Russian)
20. Titov V.N. Phylogenetic theory of general pathology, pathogenesis of diseases of civilization. *Atherosclerosis*. M: INFRA. 2015; 228 p. (in Russian)

21. Kosmachevskaya O.V., Shumaev K.B., Topunov A.F. Carbonyl stress: from bacteria to humans. *Petrozavodsk*. 2018; 255 p. (in Russian)
22. Yuryeva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N. Atherosclerosis: hypotheses, theories. *Ross. Vest. Perinat. and pediatrics*. 2014;59(3):6–16. (in Russian)
23. Gajda M., Banas K., Banas A. et al. Distribution of selected elements in atherosclerotic plaque of apoE/LDLR-double knockout mice assessed by synchrotron radiation-induced micro-XRF spectrometry. *X-Ray Spectron*. 2008;37:495–502.
24. Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Disease: From the Laboratory to the Patient. *Academic Press*. 2000; 212 p.
25. Prokhorova O.V., Olina A.A. Nutrition and zinc deficiency during pregnancy. *Scientific Res. Biomed. Research*. 2020;6:564–560. doi:1018413/2658-5633-2020-64-10. (in Russian)
26. Zhukova O.V., Kasikhina E.I., Ostretsova M.N. Efficiency of using activated zinc powder in the treatment of IgE-independent atopic dermatitis in children. *Treatment Council*. 2022;16(3):88–94. Doi: org/1021518/2079-701X-2022-16-3-88-94).
27. Grigorieva A.S. Optimization of the pharmacotherapeutic activity of biometals in the course of complex formation with NSAIDs. *Trace elements in medicine*. 2001;2(1):17–22. (in Russian)
28. Kachalova G.S., Novikova N.N., Kryukova M.V. Casus zinc and sulfur in Parkinson's disease. *Nature*. 2013;12:88–89. (in Russian)
29. Dubina T.L., Leonov V.A. Metals in the body and their role in the aging process. *Success Modern. Biology*. 1968;66.3(6):453–470. (in Russian)