заний, возможность применения его в любом возрасте, хорошая переносимость.

Транскутанное лазерное воздействие может быть рекомендовано для использования в практическом здравоохранении для лечения пневмоний, имеющих затяжное течение и осложненных абсцедированием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордиенко В.И., Залесский В.И. // Врач. дело.— 1989.— № 10.— С.4—9.

2. Картошина Н.Л., Григорьев Е.Г. // Клини. мед.— 1989.— № 9.— С.35—37.
3. Лутай А.В., Корнилов Л.Я., Ефимова Е.Г. и др. // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й.— М., 1994.— С.387.
4. Применение лазерного терапевтического аппарата на арсениде галлия (длина волны 0,89 мкм) "Узор" в медицине: Метод. рекомендации.— М., 1990.
5. Тхоржевская Т.В., Шевелев В.И., Разин А.С. и др. // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 4-й.— М., 1994.— С.395.

Поступила 01.08.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.248-07:[616-008.924.6+616-008.924.1]-074

*А.В.Емельянов, М.А.Петрова, О.В.Лаврова, Л.И.Гулева, С.Э.Шевелев,
Г.Б.Федосеев*

НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МАГНИЯ И КАЛЬЦИЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ИХ КРОВНЫХ РОДСТВЕННИКОВ

Кафедра госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного университета им.акад.И.П.Павлова, Государственный научный центр пульмонологии МЗ и МП России

MAGNESIUM AND CALCIUM CIRCULATION IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND THEIR RELATIVES

A.V.Emelianov, M.A.Petrova, O.V.Lavrova, L.I.Guleva, S.E.Shevelev, G.B.Fedoseev

Summary

Calcium and magnesium concentrations in serum, erythrocytes, lymphocytes, expiratory condensate, and daily volume urine were evaluated in 23 patients with preasthma, 31 ones with bronchial asthma, and their 23 first degree relatives (parents and children) by atomic absorbal spectrophotometry (AAC—508, "Hitachi", Japan) and selective ionometry (Microlyte, "Kone", Finland). The magnesium deficit and calcium excess were found in all the examined in blood elements, and diary urinal magnesium excretion decrease was found while parathormone and calcitonine serum concentrations were stable. It was suggested, that cell electrolyte content failures are the initial defect on contrary to endobronchial homeostasis changes of bivalent cathions and may be found before clinical manifestation of bronchial asthma.

Резюме

У 23 больных в состоянии преаастмы, 31 — атопической бронхиальной астмой и 23 их практически здоровых кровных родственников I степени родства (родители и дети) методами атомно-абсорбционной спектрофотометрии (AAC—508, "Hitachi", Япония) и селективной ионометрии (Microlyte, "Kone", Финляндия) определены концентрации магния и кальция в сыворотке крови, эритроцитах, лимфоцитах, конденсате влаги выдыхаемого воздуха и суточной моче. У обследованных всех групп установлены дефицит магния и избыток кальция в форменных элементах крови, а также снижение суточной экскреции магния с мочой при отсутствии изменений сывороточных концентраций паратгормона и кальцитонина. Предполагается, что нарушения электролитного состава клеток в отличие от изменений эндобронхиального гомеостаза двухвалентных катионов является первичным дефектом и предшествуют клинической манифестации бронхиальной астмы.

Известно, что нарушения обмена магния и кальция способствуют формированию синдрома гиперреактивности бронхов, определяющего клиническую картину и тяжесть течения бронхиальной астмы (БА) [7,8,15,16]. Причины этих изменений изучены пока недостаточно

[1]. Неизвестно, предшествуют они клинической манифестации БА или являются следствием патофизиологических процессов (сенсбилизация, аллергия и воспаление), лежащих в ее основе. Поэтому целью настоящей работы явилось исследование показателей

Показатели гомеостаза двухвалентных катионов у здоровых кровных родственников, больных бронхиальной астмой и в состоянии преаастмы

Показатели (M±m)	Контрольная группа (n=25)	Родственники (n=23)	Больные в состоянии ПА (n=23)	p ₁	Больные АБА (n=31)	p ₂
КВВВ (кмоль/л)						
магний	11,70±1,25	9,65±0,98	5,60±0,47*	<0,001	6,17±0,57*	<0,01
кальций	24,13±2,84	27,91±1,96 (n=20)	16,56±1,30*	<0,001	16,49±1,68*	<0,001
Сыворотка крови (ммоль/л)						
магний	0,83±0,024	0,76±0,020	0,81±0,022	>0,1	0,82±0,022	>0,1
кальций	2,16±0,048	2,19±0,024	2,17±0,029	>0,1	2,19±0,034	>0,1
Эритроциты (ммоль/10¹³ кл)						
магний	2,19±0,047	1,70±0,041*	1,72±0,072*	>0,1	1,83±0,056*	>0,05
кальций	0,024±0,001	0,042±0,004*	0,037±0,003*	>0,1	0,039±0,003*	>0,1
Лимфоциты (мкмоль/10⁹ кл)						
магний	11,90±1,30	9,05±0,64*	8,25±0,72*	>0,1	8,78±0,77*	>0,1
кальций	8,20±0,80	16,41±1,46*	14,39±0,20*	>0,1	14,28±1,97*	>0,1
Суточная моча (ммоль/сутки)						
магний	5,43±0,70	2,90±0,17*	3,43±0,40*	>0,1	3,34±0,32*	>0,1
кальций	4,01±0,68 (n=15)	3,88±0,61 (n=18)	3,22±0,30	>0,1	3,47±0,34	>0,1

Примечание. Звездочка — показатели, достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от нормальных, p_1 — достоверность различий между показателями у больных в состоянии ПА и здоровых родственников, p_2 — достоверность различий между показателями у больных АБА и здоровых родственников.

гомеостаза двухвалентных катионов на различных этапах болезни: у здоровых кровных родственников больных БА, имеющих наибольший риск ее формирования, пациентов в состоянии преаастмы (ПА) и клинически выраженной БА [5]. Особое внимание обращалось на доклинический период развития заболевания.

Под наблюдением находились 23 практически здоровых кровных родственника (10 мужчин и 13 женщин) больных atopической БА (АБА) I степени родства (родители и дети) в возрасте 16—64 лет (средний возраст 34 года). Для их отбора использовались следующие критерии: отсутствие жалоб и физикальных признаков, характеризующих поражение системы дыхания, профессиональных вредностей, курения и острых респираторных инфекций в течение полугода перед обследованием, благоприятный аллергологический анамнез, нормальные гемограмма и уровень иммуноглобулина Е. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) осуществляли методом общей плетизмографии на боди-плетизмографе "Respiration system-3000" фирмы "Ohio" (США) с расчетом бронхиального сопротивления и удельной проводимости бронхов (SGaw), а также пневмотахографии на аппарате "Pneumoscreen-II" фирмы "Jaeger" (Германия) с регистрацией петли "поток—объем". Для определения степени бронхо-

спазма и обратимости бронхиальной обструкции исследование повторяли через 15 мин после ингаляции беротека. Нарушения ФВД оценивали в соответствии с общепризнанными рекомендациями [2]. При отсутствии изменений вентиляционной способности легких по описанной ранее методике [9] выполняли бронхопровокационный тест с ацетилхолином (АЦХ). Доза АЦХ (в мкг), вызывающая снижение SGaw на 25% от исходной величины, считалась пороговой (ПД₂₅) и использовалась для оценки чувствительности бронхов. Реактивность бронхиального дерева выражали величиной угла "альфа" (град/мкг) — угла наклона кривой "доза—ответ" от ПД₂₅ до конечной дозы, используемой в тесте. Умеренные обструктивные нарушения ФВД за счет скрытого бронхоспазма выявлены у 5 (22%) чел., тест с АЦХ оказался положительным у 14 (61%) обследованных: ПД₂₅=1986,21±527,41 мкг, угол "альфа"=0,99±0,33 град/мкг.

В сравнительную группу вошли 23 больных в состоянии ПА и 31 больной АБА (всего 30 мужчин и 24 женщины) в возрасте 15—56 лет (средний возраст 30 лет). Диагностику БА осуществляли по классификации А.Д.Адо и П.К.Булатова (1969) в модификации Г.Б.Федосеева (1984), состояния ПА — в соответствии с критериями, предложенными Г.Б.Федосеевым и З.Я.Дегтяревой (1984). Обследование больных осуществлялось в фазах

Концентрации различных фракций кальция в сыворотке крови у здоровых кровных родственников, больных бронхиальной астмой и в состоянии предастмы

Показатели ($M \pm m$)	Контрольная группа ($n=17$)	Родственники ($n=23$)	Больные в состоянии ПА ($n=20$)	Больные АБА ($n=23$)
Ca^{2+}	$1,07 \pm 0,021$	$1,05 \pm 0,017$	$1,06 \pm 0,016$	$1,08 \pm 0,016$
% Ca^{2+}	$51,06 \pm 2,55$	$47,82 \pm 1,070$	$49,14 \pm 1,15$	$49,04 \pm 1,02$
$Ca_{связ}$	$1,12 \pm 0,033$	$1,15 \pm 0,034$	$1,11 \pm 0,038$	$1,14 \pm 0,036$

Примечание. Здесь и в табл.3 — достоверность различий между показателями в контрольной группе и у здоровых кровных родственников; достоверность различий между показателями у больных в состоянии ПА и в контрольной группе; достоверность различий между показателями у больных БА и в контрольной группе $p > 0,1$ по всем показателям.

затихающего обострения и ремиссии основного заболевания, причем не менее чем за сутки до исследования пациенты прекращали прием всех лекарственных препаратов. Умеренные, значительные и резкие обструктивные нарушения выявлены у 40 (74%) больных. Гиперреактивность бронхов к АЦХ (угол "альфа" = $2,93 \pm 0,57$ град/мкг, $n=40$), в отличие от чувствительности ($ПД_{25} = 1122,07 \pm 230,96$ мкг, $p > 0,1$), у пациентов с БА и в состоянии ПА оказалась достоверно ($p < 0,01$) выше, чем у кровных родственников. Таким образом, по основным клинико-функциональным признакам 1-я и 2-я группы обследованных существенно различались между собой.

Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей с благоприятным аллергологическим и наследственным анамнезом, не болевших острыми заболеваниями органов дыхания в течение 6 месяцев перед обследованием. Исследование ФВД и бронхопровокационный тест с АЦХ не выявляли у них нарушений вентиляционной способности легких.

Забор крови у обследованных осуществляли путем пункции локтевой вены в одно и то же время в условиях относительного покоя. После центрифугирования цельной крови осадок эритроцитов дважды отмывали холодным ($t=0-4$ °С) изотоническим раствором (рН 7,4), содержащим 10 мМ триса и 145 мМ хлорида лития. Лимфоциты выделяли в градиенте плотности фикол-верографин по методу *Voigt* (1968), после чего клетки отмывали тем же раствором, что и эритроциты. Конденсат влаги выдыхаемого воздуха (КВВВ) собирали с помощью специально сконструированного стеклянного аппарата, охлаждение в котором достигалось с помощью льда. Предварительные исследования

показали, что экспират дыхания адекватно отражает биохимический состав содержимого бронхов различных генераций и альвеол [7].

Концентрация магния и кальция в сыворотке крови, эритроцитах, лимфоцитах, суточной моче и КВВВ определяли методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии (аппарат ААС-508, "Hitachi", Япония) в пламени ацетилен—воздух. Предварительную обработку форменных элементов осуществляли 6% раствором трихлоруксусной кислоты, сыворотку и мочу разводили 2 мМ раствором ЭДТА.

Концентрацию ионизированного кальция (Ca^{2+}) в сыворотке крови измеряли ионселективным электродом на анализаторе "Microlyte" ("Kone", Финляндия). Исходя из величины общего и ионизированного кальция, рассчитывали концентрацию связанной фракции этого катиона ($Ca_{связ}$), а также процентное содержание Ca^{2+} (% Ca^{2+}).

Содержание паратгормона и кальцитонина, являющихся основными регуляторами гомеостаза двухвалентных катионов [3,10], определяли в сыворотке крови иммунорадиометрическим методом с использованием наборов фирмы "Medgenix" (Бельгия). Исследование антигенов системы HLA проводилось с помощью набора антисывороток Санкт-Петербургского НИИ гематологии и переливания крови по методу *Terasaki* [14].

Для статистической обработки результатов исследований использовался t-критерий Стьюдента. Достоверность различий считалась установленной при $p < 0,05$.

Результаты выполненных исследований представлены в табл.1, 2 и 3. Из табл.1 видно, что у обследованных во всех группах наблюдались избыток кальция и

Концентрации паратгормона и кальцитонина у здоровых кровных родственников, больных АБА и в состоянии ПА

Показатели ($M \pm m$)	Контрольная группа ($n=12$)	Родственники ($n=10$)	Больные в состоянии ПА ($n=12$)	Больные АБА ($n=24$)
Паратгормон, пг/мл	$14,93 \pm 0,65$	$18,37 \pm 1,69$	$14,81 \pm 1,17$	$14,45 \pm 1,16$
Кальцитонин, пг/мл	$5,27 \pm 0,59$	$4,40 \pm 0,18$	$4,68 \pm 0,24$	$5,02 \pm 0,38$

дефицит магния в форменных элементах крови параллельно со снижением содержания последнего в суточной моче. Концентрации двухвалентных катионов в КВВВ у здоровых кровных родственников в отличие от больных АБА и в состоянии ПА оставались нормальными. Содержание различных фракций кальция, паратгормона и кальцитонина в сыворотке крови оказалось таким же, как и в контрольной группе (см. табл. 2, 3).

Полученные результаты свидетельствуют об односторонних нарушениях гомеостаза двухвалентных катионов на различных этапах развития БА при отсутствии изменений сывороточных концентраций паратгормона и кальцитонина. Низкий уровень магния в эритроцитах и лимфоцитах, а также снижение его экскреции с мочой являются признаками истинного внутриклеточного дефицита этого катиона [11], имеющего место в различных тканях, в том числе и в гладких мышцах бронхов. Последний, наряду с избытком кальция в форменных элементах крови, имеет место уже на доклиническом этапе развития заболевания. Это свидетельствует о возможности первичных, вероятно, генетически детерминированных нарушений электролитного состава клеток, способствующих формированию синдрома гиперреактивности бронхов у больных БА и ПА [8].

Принимая во внимание работы французских исследователей о низком уровне эритроцитарного магния у носителей антигена В35 [12, 13], который присущ больным с тяжелым течением БА [4], мы проанализировали внутриклеточную концентрацию этого катиона у пациентов в зависимости от состава HLA. При сравнении содержания магния в эритроцитах у больных БА, имеющих В35 ($1,80 \pm 0,066$ ммоль/ 10^{13} кл., $n=24$), и у пациентов, являющихся носителями других антигенов ($1,85 \pm 0,064$ ммоль/ 10^{13} , $n=24$), достоверных различий выявлено не было ($p > 0,1$). Полученные данные позволяют предположить, что внутриклеточный дефицит этого катиона у больных БА не определяется антигеном гистосовместимости В35.

В отличие от изменений ионного состава клеток, нарушения эндобронхиальных концентраций двухвалентных катионов, участвующие в формировании неспецифической гиперреактивности бронхов [7], по-видимому, вторичны и возникают на этапах клинической манифестации БА.

Таким образом, результаты выполненных исследований подтверждают гипотезу о биологических дефектах здоровых людей, являющихся факторами риска БА [6]. К их числу, вероятно, можно отнести нарушения внутриклеточного обмена магния и кальция.

В ы в о ы

1. У больных атопической БА и в состоянии ПА, а также их здоровых кровных родственников обнару-

жены внутриклеточный дефицит магния и избыток кальция, а также снижение суточной экскреции магния с мочой.

2. Наличие нарушений клеточного гомеостаза магния и кальция у здоровых кровных родственников пациентов с БА свидетельствует о том, что они являются первичным дефектом, предшествующим клинической манифестации болезни. Изменения эндобронхиальных концентраций двухвалентных катионов у больных БА, по-видимому, вторичны и возникают на этапах клинических проявлений болезни.

3. Внутриклеточный дефицит магния у пациентов с БА не связан с носительством антигена гистосовместимости В35.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алексеев В.Г., Синопальников А.И., Ефимов А.В. Применение антагонистов кальция в терапии бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1989.— № 3.— С.27—31.
2. Канаев Н.Н. Общие вопросы методики исследования и критерии оценки показателей дыхания // Руководство по клинической физиологии дыхания / Под ред. Л.Л.Шика, Н.Н.Канаева.— Л., 1980.— С.21—36.
3. Ковалев Д.И. Регуляция обмена кальция в организме человека // Пробл. эндокринол.— 1991.— № 6.— С.61—66.
4. Услонцев Б.М. Иммуногенетические аспекты бронхиальной астмы // Бронхиальная астма.— Л., 1989.— С.34—37.
5. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма.— Л., 1988.— С.11—16.
6. Федосеев Г.Б. Роль биологических дефектов как первого этапа формирования бронхиальной астмы // Бронхиальная астма.— Л., 1989.— С.37—41.
7. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Гончарова В.А. и др. Двухвалентные катионы содержимого бронхов в патогенезе и клинике бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1992.— № 12.— С.58—62.
8. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Нескромный А.Г. и др. Роль нарушений гомеостаза двухвалентных катионов в патогенезе и клинической картине бронхиальной астмы // Там же.— 1994.— № 3.— С.8—12.
9. Щемелинина Т.И. Измененная реактивность бронхов у больных бронхиальной астмой и методы ее коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1988.
10. Ferment O., Touitou Y. Regulation hormonale et interrelations metaboliques du magnesium // Presse Med.— 1988.— Vol.17, № 12.— P.584—587.
11. Gums I.G. Clinical significance of magnesium. A Review // Drug Inter. Clin. Pharmacol.— 1987.— Vol.21, № 3.— P.240—246.
12. Henrotte I.G. The variable of human red cells magnesium level according to HLA groups // Tissue Antigens.— 1980.— Vol.15, № 5.— P.419—430.
13. Henrotte I.G., Pla M., Dansset I. HLA- and H₂-associated variations of intra-and extracellular magnesium content // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1990.— Vol.87, № 5.— P.1894—1898.
14. Terasaki F.L., McClelland I.B. Microdroplet assay of human serum cytotoxins // Nature.— 1964.— Vol.204.— P.998—1000.
15. Triggle D.J. Calcium, the control of smooth muscle function and bronchial hyperreactivity // J. Allergy.— 1983.— Vol.83, № 1.— P.1—9.
16. Rolla G., Bucca G. Hypomagnesemia and bronchial hyperreactivity // Allergy.— 1989.— Vol.44, № 7.— P.519—521.

Поступила 15.05.95.