

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

И. Н. Шишиморов, О. В. Магницкая, А. А. Перминов, И. В. Нефедов

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии*

Дефицит эритроцитарного магния был выявлен у 38 % пациентов с atopической бронхиальной астмой (БА) и был связан с более тяжелым клиническим течением заболевания, более низкими объемными и скоростными показателями ФВД. На фоне эритроцитарного дефицита магния у пациентов отмечались более низкий уровень контроля бронхиальной астмы и больший объем препаратов скорой помощи. Отсутствие контроля заболевания у пациентов с низким уровнем тканевого магния может быть связано с тем, что дефицит магния препятствуют развитию противовоспалительного действия назначаемых лекарственных препаратов, способствуя поддержанию высокого уровня атопии и аллергического воспаления.

Ключевые слова: дети, дефицит магния, бронхиальная астма, контроль.

MAGNESIUM DEFICIENCY PREVALENCE AND ITS IMPACT ON THE CHILDREN ASTHMA

I. N. Shishimorov, O. V. Magnitskaya, A. A. Perminov, I. V. Nefedov

Erythrocyte magnesium deficiency was detected in 38 % of children with atopical asthma and was associated with more severe asthma disease, lower FVC and FEV1. Asthma patients with erythrocyte magnesium deficiency have lower levels of asthma control and a greater as-needed medications consumption. Magnesium deficiency prevent the development of anti-inflammatory action of basic therapy, maintain high levels of atopy and allergic inflammation. That can be cause of uncontrol asthma in patients with low levels of erythrocyte magnesium.

Key words: children, magnesium deficiency, asthma disease, control.

Исследования, посвященные изучению содержания микронутриентов у пациентов с бронхиальной астмой (БА), указывают на широкую распространенность в данной популяции дефицита магния (до 27 %) [2, 3]. Является ли данный дефицит одним из пусковых факторов БА или формируется в результате ее прогрессирования, оказывая влияние на патогенез заболевания, в настоящее время окончательно неизвестно [1, 4]. Однако в ряде исследований было показано, что у детей без бронхолегочной патологии недостаточное потребление магния с пищей связано с более низкими объемными и скоростными показателями ФВД [5] и гиперреактивностью [6]. В крупном когортном исследовании было установлено, что дети с более высоким уровнем магния в сыворотке крови имеют более низкую вероятность развития астмы в будущем [7]. В исследовании Rosenlund Н. (2012) потребление магния было обратно пропорционально связано с выявлением астмы и atopической сенсibilизацией, а также продемонстрировало протективное действие магния при детской астме [8].

У пациентов с atopической и неatopической БА отмечается более низкое содержание магния в моче и эритроцитах, по сравнению с концентрациями данного катиона в контрольной группе [9]. При этом у пациентов с БА и низким уровнем сывороточного магния имело место трехкратное увеличение количества госпитализаций по сравнению с пациентами, у которых уровень магния в сыворотке крови оставался в пределах рефе-

рентных значений. В этом же исследовании гипомагниемия чаще определялась при более тяжелом течении астмы [2, 3]. Низкое содержание магния в эритроцитах коррелировало с уровнем гиперреактивности в тесте с метахолином [9]. На фоне гистамин-индуцированной гиперреактивности наблюдалось снижение магния в эритроцитах, при неизменных значениях его в плазме. [10]. Гипомагниемия у пациентов со стабильной астмой коррелировала с тахипноэ, тяжелой формой астмы, предыдущими и последующими обострениями [11].

При обострении atopической бронхиальной астмы концентрация магния в эритроцитах значительно снижается и коррелирует с уровнем гистамина и количеством эозинофилов, а после купирования обострения его концентрация восстанавливается до исходного уровня, наблюдаемого при контролируемой астме, но все равно остается более низкой, чем у здоровых людей [10]. В межприступный период БА даже на фоне нормального содержания магния в плазме и эритроцитах отмечается сниженное содержание этого катиона в полиморфноядерных клетках (эозинофилы, базофилы, нейтрофилы) [12]. *In vitro* было продемонстрировано, что высокие дозы магния способны ингибировать продукцию цитокинов только в случае наличия исходного его дефицита в иммунных клетках [13].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить распространенность тканевого дефицита магния у детей с бронхиальной астмой и установить

наличие связей между тканевым дефицитом магния и степенью контроля БА, показателями ФВД, выраженностью аллергического воспаления, тяжестью течения заболевания у детей с БА.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 211 пациентов обоего пола (137 мальчиков и 74 девочки) в возрасте от 2 до 18 лет с верифицированным диагнозом БА, которые обратились за консультативной и стационарной медицинской помощью в Волгоградский областной детский центр аллергологии и иммунологии (НУЗ Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО РЖД) в период с 01.01.2012 по 01.01.2014 и соответствовали *критериям включения в исследование*: 1. Верифицированный на момент включения в исследование диагноз БА различных степеней тяжести и уровней контроля, согласно критериям GINA 2011 г. 2. Доказательства наличия атопии – повышенный уровень общего IgE в анамнезе или положительные результаты кожно-скарификационных проб к одному или нескольким распространенным аллергенам. 3. Адекватная техника дыхания при оценке параметров ФВД для детей старше 6 лет. *Критерии исключения*: 1. Наличие любого клинически значимого заболевания нижних дыхательных путей, кроме БА. 2. Наличие любого клинически значимого заболевания мочевыделительной системы. 3. Наличие клинических признаков инфекции дыхательных путей за 1 месяц до момента включения в исследование. 4. Обострение астмы в течение 1 месяца до момента включения в исследование. 5. АСИТ на протяжении последних 12 месяцев до момента включения в исследование. 6. Отказ ре-

бенка и/или законного представителя от участия в клиническом исследовании.

На каждого пациента, соответствующего критериям включения, была заполнена ИРК, которая содержала анамнестические данные и результаты проведенного обследования.

Протокол исследования включал в себя однократную оценку уровня контроля БА по ACQ5-тесту, количественное определение уровня NO в выдыхаемом воздухе, исследование ФВД с проведением бронходилатационной пробы с сальбутамолом, лабораторное обследование (общий анализ крови, общий IgE, концентрация магния в плазме и эритроцитах).

Статистическую обработку всех результатов исследования проводили с помощью пакета программы BIOSTAT. Для межгрупповых сравнений использовали критерии Манна-Уитни, критерий с2, критерий Фишера. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди сформированной когорты пациентов (211 человек) преобладали мальчики (64,5 %). Подробные характеристики группы представлены в табл. 1.

У всех пациентов, включенных в исследование, были определены концентрации магния в плазме $[Mg^{2+}]_п$ и эритроцитах $[Mg^{2+}]_э$. Средняя $[Mg^{2+}]_п$ пациентов с БА составила $(0,95 \pm 0,14)$ ммоль/л, при этом у 99 % человек (209/211) данный показатель был выше нижней границы референтных значений (0,7 ммоль/л). Средняя $[Mg^{2+}]_э$ составила $(1,8 \pm 0,37)$ ммоль/л. У 38 % пациентов (80/211) был выявлен тканевый дефицит магния, так как $[Mg^{2+}]_э$ была ниже референтных значений (1,65—2,65 ммоль/л).

Таблица 1

Характеристика пациентов

Параметры		M	SE
Возраст, лет		11,63	4,34
Рост, см		146,98	24,38
Вес, кг		44,63	18,06
Стаж заболевания от момента появления симптомов, лет		3,61	2,9
Стаж заболевания от момента постановки диагноза, лет		1,64	1,52
Объем терапии ИГКС в пересчете на флутиказонапропионат		135,06	151,2
Клиника БА за последнюю неделю	Дневные симптомы, количество эпизодов	2,38	1,5
	Ночные симптомы, количество эпизодов	0,65	0,87
	Ограничение активности, количество эпизодов	0,68	0,48
	Потребность в КДБА, количество доз	2,27	1,73
Параметры		n	%
Уровень контроля	Контролируемая	61	28,9
	Частично контролируемая	56	26,5
	Неконтролируемая	94	44,6
Степень тяжести	Легкая	44	20,9
	Среднетяжелая	143	67,8
	Тяжелая	24	11,3
Базисная терапия	Без терапии	27	12,8
	АЛТР	33	15,6
	ИГКС	102	48,4
	ИГКС/КДБА	49	23,2

При изучении взаимосвязи между концентрацией магния в плазме и эритроцитах с показателями, характеризующими клиническое течение БА, была выявлена статистически значимая корреляционная связь $[Mg^{2+}]_p$ с возрастом, количеством дневных симптомов, ограничением активности, количеством доз коротко действующих бета-2-агонистов, Fe_{NO} , количеством эозинофилов в периферической крови. В группе пациентов старше 6 лет была выявлена корреляционная связь $[Mg^{2+}]_p$ с Fe_{NO} , MOC_{50} и результатами ACQ5-теста. $[Mg^{2+}]_p$ не коррелировала ни с одним из оцениваемых параметров. Результаты проведенного корреляционного анализа представлены в табл. 2.

Проведенный ROC-анализ установил, что $[Mg^{2+}]_p$ является важным предиктором достижения контролируемого течения БА. Площадь под ROC-кривой (AUC) для $[Mg^{2+}]_p$ составила $0,74 \pm 0,039$, что было на 39,2 % выше данного показателя для $[Mg^{2+}]_n$ ($0,53 \pm 0,048$). Оптимальным пороговым уровнем магния в эритроцитах являлась концентрация 1,644 ммоль/л, которая

соответствовала точке на ROC кривой с $SE = 88,9\%$ и $SP = 59,5\%$. AUC ниже 0,6 для $[Mg^{2+}]_n$ указывает на невозможность использования данного параметра в качестве маркера контроля БА у детей (рис. 1).

Расчет отношения шансов подтвердил, что $[Mg^{2+}]_p$ ниже 1,65 ммоль/л являлся значимым фактором риска недостижения контроля над БА у детей ($OR = 7,96 \pm 0,85$).

Концентрация эритроцитарного магния также была связана с уровнем контроля БА. Так, между группами пациентов, стратифицированными по уровню контроля БА, были выявлены достоверные отличия по критерию Крускала-Уоллиса ($p = 0,00001$). В тесте Ньюмена-Кейлса $[Mg^{2+}]_p$ в группе пациентов с контролируемой БА была статистически значимо выше на 20,4 и 12,4 % по сравнению с группами частично-контролируемой и неконтролируемой БА. Между собой две последние группы не имели достоверных различий. По критерию Крускала-Уоллиса не было установлено статистически значимых различий $[Mg^{2+}]_p$ между группами пациентов с различными степенями тяжести БА.

Таблица 2

Результаты проведенного корреляционного анализа

Параметр	$[Mg^{2+}]_n$		$[Mg^{2+}]_p$	
	r	p	r	p
Возраст	0,065	0,34	-0,197	0,004
Стаж от момента манифестации БА	0,04	0,53	-0,01	0,77
Стаж от момента постановки диагноза БА	-0,02	0,74	0,1	0,12
Объем базисной терапии (средняя доза ИГКС по флутиказону)	-0,05	0,5	-0,05	0,42
Дневные симптомы	0,016	0,8	-0,24	0,0004
Ночные симптомы	0,16	0,06	-0,057	0,4
Ограничение активности	0,05	0,47	-0,26	0,0001
Объем симптоматической терапии КДБА	0,06	0,37	-0,26	0,0001
Fe_{NO}	-0,001	0,98	-0,21	0,0036
IgE	-0,03	0,67	-0,14	0,04
Эозинофилы периферической крови	-0,08	0,23	-0,341	0,0001
ОФВ ₁	0,07	0,31	0,1	0,16
MOC_{50}	-0,03	0,67	0,26	0,0004
MOC_{25}	-0,03	0,66	0,12	0,1
ACQ5 тест	0,02	0,73	-0,18	0,02

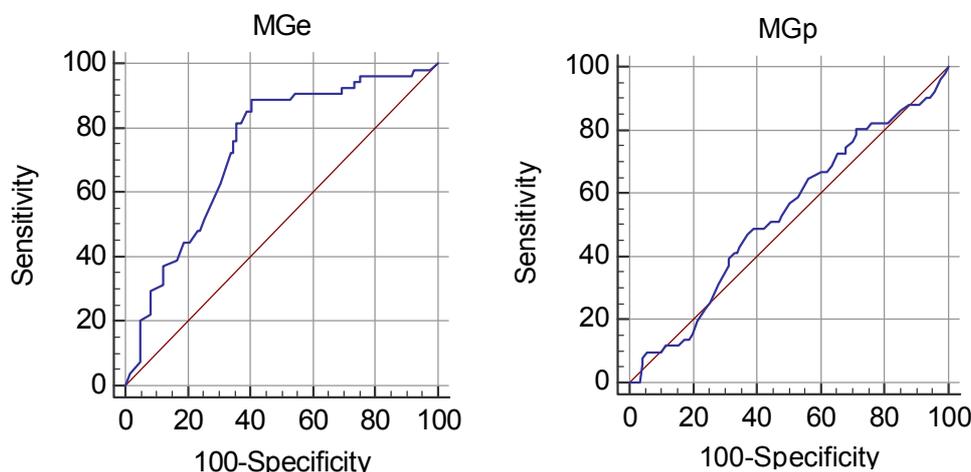


Рис. 1. ROC-кривые чувствительности (Se) и специфичности (100-Sp) для концентрации магния в эритроцитах (MGe) и плазме (MGp)

В дальнейшем пациенты были стратифицированы по уровню $[Mg^{2+}]_s$ на 2 группы: 1 группа ($n = 80$) — $[Mg^{2+}] \leq 1,65$ ммоль/л; 2 группа ($n = 131$) — $[Mg^{2+}] > 1,65$ ммоль/л. Между группам были выявлены статистически значимые ($p = 0,017$) различия относительно стажа БА от момента появления первых ее симптомов — ($4,23 \pm 3,1$) и ($3,23 \pm 2,7$) лет в 1 и 2 группах соответственно. При этом группы были сопоставимы по стажу от момента постановки диагноза ($1,65 \pm 1,6$ против $1,64 \pm 1,48$, $p = 0,73$).

У пациентов 1 группы количество эпизодов дневных симптомов и ограничений активности было статистически значимо больше по сравнению с пациентами 2 группы — на 21,5 % и на 45,8 % соответственно. Количество эпизодов ночных приступов между группам достоверно не отличалось. Объем базисной терапии ИГКС в пересчете на флутиказонапропионат был сопоставим между группами и составил (111 ± 110) и (148 ± 170) мкг в 1 и 2 группе соответственно. При этом количество доз коротко действующих бета2-агонистов, отражающее объем симптоматической терапии, было значительно выше у пациентов 1 группы ($2,6 \pm 1,3$ против $1,6 \pm 1,5$, $p = 0,0001$).

Контролируемое течение БА имели 5 % пациентов 1 группы и 42 % пациентов 2 группы — при этом различия между группами были статистически значимыми. Соотношение уровней контроля в группах представлено на рис. 2. Балл по результатам ACQ5-теста у пациентов 1 группы был на 35 % выше, чем у пациентов 2 группы (см. рис. 3).

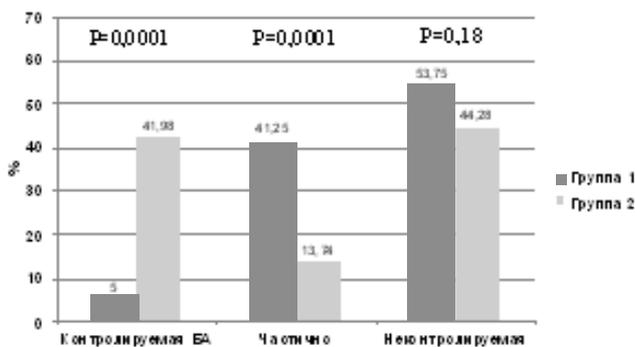


Рис. 2. Уровень контроля БА при нормальном (2 группа) и сниженном (1 группа) содержании магния в эритроцитах у детей

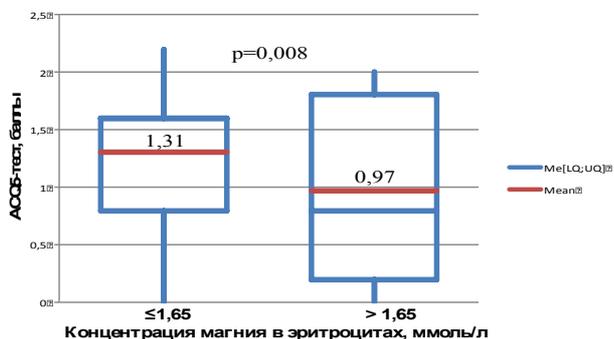


Рис. 3. Результаты ACQ5-теста при нормальном и сниженном содержании магния в эритроцитах у детей с БА

Анализ результатов лабораторного обследования выявил достоверные различия между 1 и 2 группами. В группе 1 уровень IgE был на 25,4 % выше, чем у пациентов группы 2 (321 ± 187 против 256 ± 144). При этом у пациентов 2 группы уровень эозинофилов крови был в 1,62 раза выше, чем в 1 группе (538 ± 238 против 332 ± 218).

У пациентов старше 6 лет определялся уровень Fe_{NO} и оценивались показатели ФВД, которые также имели отличия между 1 и 2 группами. У пациентов 1 группы уровень Fe_{NO} составил $47,2 \pm 17,2$ ppb, что было на 23,2 % выше по сравнению с данным показателем в группе 2 ($38,3 \pm 38,3$ ppb) (рис. 4).

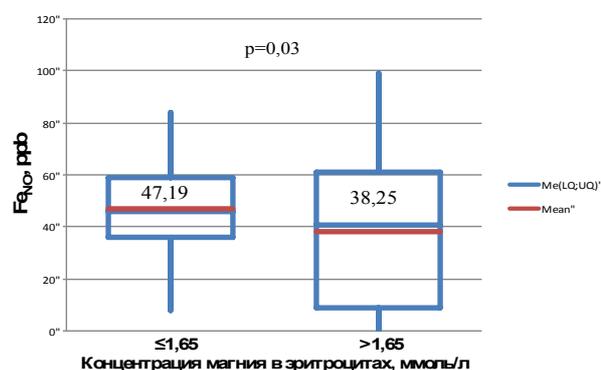


Рис. 4. Уровень Fe_{NO} при нормальном и сниженном содержании магния в эритроцитах у детей с БА

Статистически значимые различия между группами были получены относительно показателя $ОФV_1$ и $МОС_{50}$. У пациентов с $[Mg^{2+}]_s \leq 1,65$ ммоль/л уровень $ОФV_1$ был на 6,5 % ($89,5 \pm 18,5$ против $95,6 \pm 14,07$), а $МОС_{50}$ на 8,3 % ($86,1 \pm 20,9$ против $93,9 \pm 22,61$) ниже по сравнению с группой пациентов, у которых $[Mg^{2+}]_s > 1,65$ ммоль/л. По показателю $МОС_{25}$ достоверных различий между группами выявлено не было — $87,55 \pm 18,9$ в 1 группе и $90,95 \pm 19,6$ во 2 группе.

Доли пациентов, имеющих $ОФV_1 < 80$ % в 1 и 2 группах, статистически значимо отличались ($p = 0,009$) и составили 32 % (25/78) и 15,5 % (15/97) соответственно. Доли пациентов с обратимой бронхообструкцией по результатам пробы с сальбутамолом были сопоставимы и не имели статистически значимых различий между 1 и 2 группами — 46 и 50,5 % соответственно.

С целью верификации наиболее значимых для достижения контроля БА предикторов и определения их порогового значения был проведен ROC-анализ для следующих параметров: уровень общего IgE, уровень эозинофилов в периферической крови (Eo), $FeNO$, $ОФV_1$, $МОС_{25}$ и $МОС_{50}$ (табл. 3). Максимальные значения AUC, свидетельствующие о высокой прогностической силе параметров, были выявлены для $FeNO$ ($0,958 \pm 0,019$) и Eo ($0,738 \pm 0,04$). В качестве информативных критериев контролируемого течения атопической БА могут рассматриваться уровень $FeNO \leq 20$ ppb и уровень эозинофилов крови ≤ 385 /мкл.

Наибольшей предиктивной силой относительно неконтролируемого течения БА обладали ОФВ₁, Eo и Fe_{NO}, для которых AUC составила 0,78 ± 0,063, 0,72 ± 0,057 и 0,625 ± 0,048 соответственно. Маркерами недостижения контролируемого течения БА были ОФВ₁ < 79 %; Fe_{NO} > 36 ppb и Eo > 486/мкл (табл. 4).

Проведенный логистический регрессионный анализ позволил выявить наиболее чувствительные пре-

диктивные модели контролируемого и неконтролируемого течения атопической БА. Относительно контролируемого течения БА максимальная AUC (0,954 ± 0,02) была установлена для модели Fe_{NO} + [Mg²⁺]_с. Максимальную предиктивную силу относительно неконтролируемого течения БА имели две модели Fe_{NO} + [Mg²⁺]_с и Fe_{NO} + Eo, для которых AUC составила 0,885 ± 0,025 и 0,887 ± 0,025, соответственно.

Таблица 3

ROC-анализ предикторов контролируемого течения БА

Параметр	AUC	SE ^a	95 % ДИ	Youden индекс			
				Индекс J	Ассоциативный критерий	Se	Sp
Fe _{NO}	0,96	0,02	0,917—0,983	0,83	≤20	85,19	97,52
Eo	0,74	0,04	0,666—0,801	0,49	≤385	83,33	65,29
IgE	0,53	0,04	0,454—0,607	0,13	>198	72,22	40,50
МОС ₅₀	0,63	0,04	0,551—0,699	0,25	>76	94,44	30,58
МОС ₂₅	0,67	0,04	0,599—0,743	0,31	>92	77,78	52,89
ОФВ ₁	0,63	0,04	0,553—0,701	0,25	>84	88,89	36,36
[Mg ²⁺] _с	0,74	0,04	0,665—0,801	0,48	>1,644	88,89	59,50
[Mg ²⁺] _п	0,52	0,05	0,443—0,597	0,09	>0,954	48,08	61,16

Таблица 4

ROC-анализ предикторов неконтролируемого течения БА

Параметр	AUC	SE ^a	95 % ДИ	Youden индекс			
				Индекс J	Ассоциативный критерий	Se	Sp
Fe _{NO}	0,88	0,03	0,826—0,927	0,61	>36	91,95	69,32
Eo	0,68	0,04	0,601—0,745	0,31	>392	65,52	65,91
IgE	0,55	0,04	0,471—0,623	0,14	≤200	47,13	67,05
МОС ₅₀	0,64	0,04	0,566—0,713	0,23	≤101	82,76	39,77
МОС ₂₅	0,65	0,04	0,569—0,716	0,27	≤97	67,82	59,09
ОФВ ₁	0,67	0,04	0,596—0,740	0,28	≤86	47,13	80,68
[Mg ²⁺] _с	0,55	0,04	0,468—0,621	0,16	≤1,5	26,44	89,77
[Mg ²⁺] _п	0,51	0,04	0,437—0,591	0,09	>0,8	91,95	17,44

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявленный в нашем исследовании у 38 % пациентов с атопической бронхиальной астмой дефицит эритроцитарного магния связан с более тяжелым клиническим течением заболевания, более низкими объемными и скоростными показателями ФВД. На фоне эритроцитарного дефицита магния у пациентов отмечались более низкий уровень контроля бронхиальной астмы и больший объем препаратов скорой помощи. Отсутствие контроля заболевания у пациентов с низким уровнем тканевого магния может быть связано с тем, что дефицит магния препятствует развитию противовоспалительного действия назначаемых лекарственных препаратов, способствуя поддержанию высокого уровня атопии и аллергического воспаления.

ЛИТЕРАТУРА

- Петров В. И., Малюжинская Н. В., Полякова О. В. Алгоритм назначения с изолированной хронической обструктивной болезнью легких и ее сочетании с бронхиальной астмой // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2014. — № 2 (50). — С. 42—45.
- Alamoudi, O. S. Electrolyte disturbances in patients with chronic, stable asthma: effect of therapy / O. S. Alamoudi // Chest. — 2001. — Vol. 120, I. 2. — P. 431—436.
- Alamoudi, O. S. Hypomagnesaemia in chronic, stable asthmatics: prevalence, correlation with severity and hospitalization / O. S. Alamoudi // Eur. Respir. J. — 2000. — Vol. 16, I. 3. — P. 427—431.
- Litonjua, A. A. Dietary factors and the development of asthma / A. A. Litonjua // Immunol. Allergy Clin. North. Am. — 2008. — Vol. 28, I. 3. — P. 603—629.

5. Britton J. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample / J. Britton [et al.] // *Lancet*. — 1994. — Vol. 344. — P. 357—362.

6. Gilliland Frank D. Dietary Magnesium, Potassium, Sodium, and Children's Lung Function / Frank D. Gilliland [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 2002. — Vol. 155, I. 2. — P. 125—131.

7. Oeffelen A. A. Serum micronutrient concentrations and childhood asthma: the PIAMA birth cohort study / A. A. van Oeffelen [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2011. — Vol. 22, I. 8. — P. 784—793.

8. Rosenlund H. Antioxidant intake and allergic disease in children / H. Rosenlund [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. — 2012. — Vol. 42, I. 10. — P. 1491—1500.

9. Emelyanov, A. Reduced intracellular magnesium concentrations in asthmatic patients / A. Emelyanov, G. Fedoseev, P. J. Barnes // *Eur. Respir. J.* — 1999. — Vol. 13. — P. 38—40.

10. Zervas E. Magnesium levels in plasma and erythrocytes before and after histamine challenge /

E. Zervas [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2000. — Vol. 16, I. 4. — P. 621—625.

11. Kumar Das Sibes Serum magnesium and stable asthma: Is there a link? / Kumar Das Sibes [et al.] // *Lung India*. — 2010. — Vol. 27, I. 4. — P. 205—208.

12. Fantidis P. Intracellular (polymorphonuclear) magnesium content in patients with bronchial asthma between attacks / P. Fantidis [et al.] // *J. R. Soc. Med.* — 1995. — Vol. 88, I. 8. — P. 441—445.

13. WojciechNowacki High-magnesium concentration and cytokine production in human whole blood model / WojciechNowacki [et al.] // *Magnes. Res.* — 2009. — Vol. 22, I. 2. — P. 93—96.

Контактная информация

Шишиморов Иван Николаевич — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: drshishimorov@gmail.com