

**С. В. Тришина**  
**ПОКАЗАТЕЛИ КАЛЬЦИЕВОГО ГОМЕОСТАЗА И ИХ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ У ДЕТЕЙ**  
**С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ФАЗЕ РЕМИССИИ**

*Крымский медицинский университет им. С. И. Георгиевского*

С активацией кальциевого обмена связывают большинство патогенетических реакций бронхиальной астмы (БА) [9]. В частности, внутриклеточным уровнем кальция и кальций-связывающего белка кальмодулина в значительной степени определяется активность системы циклических нуклеотидов [1]. Аллергические реакции, занимающие исключительное место в патогенезе БА, также являются кальций-зависимыми процессами. Дегрануляция тучных клеток (в т. ч. неиммунологическая) в своей основе имеют также кальций-зависимый механизм. Под влиянием АТФ и ионизированного кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) сокращаются внутриклеточные фибриллы, что влечет за собой выброс из клеток прикрепленных к фибриллам, гранул [10]. В присутствии  $\text{Ca}^{2+}$  образуются "мостики" между секретируемыми гранулами и плазматической мембраной, что способствует освобождению гранул из клетки в процессе экзоцитоза [7]. Взаимодействие антигена с IgE-антителом на мембране клеток при аллергической реакции увеличивает метилирование фосфолипидов клеточной мембраны. Это приводит к увеличению её проницаемости для ионов кальция, что является самым ранним эффектом антигенного влияния и служит причиной увеличения количества лейкоцитов с высокой концентрацией внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  больных АБА [5].

Большой практический и теоретический интерес представляет изучение органного гомеостаза кальция, в частности, в легком — органе, в котором не только протекают патофизиологические кальций-зависимые реакции, но и происходит его кристаллизация — феномен, остающийся малопонятным до сего дня. Методологически к разрешению этой проблемы пытаются подойти, исследуя гистохимический биопсийный материал, бронхиальный секрет и конденсат влаги выдыхаемого воздуха (КВВВ).

Многообразие сведений о кальций-зависимых реакциях, имеющих отношение к патогенезу БА, на сегодняшний день, увы, не позволяет решить проблему этого заболевания радикально. Причин тому немало. Например, несмотря на существование потенциал-управляемых каналов в гладкомышечных клетках бронхов, эти каналы не вносят существенного вклада в общую величину входящего потока  $\text{Ca}^{2+}$  за счет сохранения мембранного потенциала, обеспечивающего поддержание этих каналов в закрытом состоянии. Именно это является причиной низкой эффективности применяемых сейчас в пульмонологии антагонистов  $\text{Ca}^{2+}$  [6]. Немаловажен и тот факт, что кальций-зависимыми являются реакции как пато-, так и саногенеза, т. е. реакции диаметрально противоположные по биологической сути (в частности: бронхоспазм и активность мерцательного эпителия, обеспечивающего адекватный мукоцилиарный клиренс).

Исходя из вышеизложенного, была сформулирована цель исследования: изучить уровень кальция в биологических средах (кровь, слюна, моча, конденсат выдыхаемого воздуха и лимфоциты) у детей, страдающих интермиттирующей и персистирующей формой БА.

Под наблюдением находилось 89 детей с БА в возрасте от 8 до 14 лет, проходивших курс реабилитационной терапии и стационарное лечение в пульмонологических клиниках г. Симферополя и санаториях Крыма. Первую группу составили 22 ребенка с интермиттирующим течением БА. Во вторую, третью и четвертую группы вошли дети, страдающие персистирующей формой БА: 26 — легкое течение, 24 — течение средней тяжести, 17 — тяжелое течение. Лечение на этапе реабилитации было традиционным и практически идентичным у всех больных детей (физиопроцедуры, массаж грудной клетки, ингаляции, ЛФК). Предметом изучения были сыворотка крови, слюна, суточная моча и конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ). Уровень кальция в вышеуказанных биологических средах изучали при помощи тест-наборов "Филисит" (г. Днепропетровск). Концентрацию цитозольного кальция в лимфоцитах (мкг/кл) определяли на атомно-абсорбционном спектрофотометре ААС-3 (Германия).

На этапе реабилитации исследование проводили дважды: до начала лечения и при выписке. Контролем служила группа здоровых детей (20) в возрасте от 7 до 14 лет. Для статистической обработки результатов исследований использовали t-критерий Стьюдента. Вычисления проводили в рамках стандартного математического пакета прикладных программ "Statistika" статистического анализа программы Microsoft Exel 97, с помощью IBM PEN-TIUM.

Отраженные в таблицах 1 и 2 результаты исследования свидетельствуют, что до начала лечения у больных с интермиттирующим течением БА концентрация кальция в сыворотке крови была несколько ниже, а у детей, болеющих БА, — превышала аналогичный показатель в контрольной группе. Однако содержание этого двухвалентного катиона при первичном обследовании также не выходит за пределы физиологического диапазона, независимо от тяжести заболевания. Реабилитационная терапия не оказывает какого-либо существенного влияния на концентрацию кальция в сыворотке крови. Зафиксированные по окончании лечения показатели у всех больных детей соответствуют норме (табл. 1 и 2). Более динамичны показатели уровня кальция в слюне и суточной моче. Преимущественно это касается детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА. В частности, у детей с интермиттирующей БА содержание кальция в слюне не выходит за пределы физиологических колебаний во все сроки исследования. Повторное обследование свидетельствует о стабильности содержания кальция в слюне у этих больных, так как полученный показатель —  $1,29 \pm 0,05$  ммоль/л не отличается от нормы ( $p > 0,05$ ) и исходной величины ( $p > 0,05$ ). Аналогичные показатели наблюдаются при легком течении персистирующей БА: при поступлении —  $1,36 \pm 0,04$  ммоль/л ( $p < 0,1$ ), при выписке —  $1,38 \pm 0,05$  ммоль/л ( $p < 0,1$ ). Умеренно повышена концентрация кальция в слюне у детей со среднетяжелым течением БА. Так, показатель, полученный до лечения на  $0,11$  ммоль/л достоверно превышает норму ( $p < 0,05$ ), а при выписке эта разница не только сохраняется, но и возрастает. Ве-

Таблиця 1

## Содержание кальция в биологических средах в фазе ремиссии БА на этапе реабилитации

Биологическая среда	Норма (n=20)	Интермиттирующая БА (n=22)		Персистирующая БА (легкое течение) (n=26)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
кровь (ммоль/л)	2,51±0,06	2,14±0,06*	2,26±0,05*	3,16±0,08*	3,18±0,09*
слюна (ммоль/л)	1,30±0,05	1,32±0,04	1,29±0,05	1,36±0,04	1,38±0,05
моча (ммоль/л)	3,68±0,17	3,20±0,15*	5,42±0,19*#	3,49±0,18	4,23±0,18*#
лимфоциты 10 <sup>-7</sup> (мкг/кл)	3,56±0,31	4,49±0,20*	3,72±0,29#	4,45±0,31*	4,18±0,28*
КВВ (ммоль/л)	0,176±0,006	0,194±0,008*	0,186±0,007	0,217±0,007*	0,198±0,008*

Примечание: \* — различия, достигающие степени достоверности по сравнению с нормой

# — различия, достигающие степени достоверности по сравнению с периодом до лечения

Таблиця 2

## Содержание кальция в биологических средах в фазе ремиссии БА на этапе реабилитации

Биологическая среда	Норма (n=20)	Персистирующая БА (средне-тяжелая) (n=22)		Персистирующая БА (тяжелая) (n=17)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
кровь (ммоль/л)	2,51±0,06	3,26±0,08*	3,34±0,09*	3,22±0,08*	3,55±0,09*#
слюна (ммоль/л)	1,30±0,05	1,41±0,03*	1,54±0,06*	1,35±0,04	1,42±0,05*
моча (ммоль/л)	3,68±0,17	4,68±0,19*	6,14±0,21*#	4,37±0,19*	5,16±0,20*#
лимфоциты 10 <sup>-7</sup> (мкг/кл)	3,56±0,31	4,76±0,34*	4,25±0,28*	5,06±0,33*	4,37±0,30*
КВВ (ммоль/л)	0,176±0,006	0,228±0,01*	0,211±0,007*	0,341±0,012*	0,254±0,011*

Примечание: \* — различия, достигающие степени достоверности по сравнению с нормой

# — различия, достигающие степени достоверности по сравнению с периодом до лечения

личина, зарегистрированная при выписке, составляет 1,54±0,06 ммоль/л и значительно превышает как норму ( $p < 0,01$ ), так и исходный показатель ( $p < 0,05$ ). При тяжелом течении персистирующей БА первичный уровень кальция в слюне соответствует норме — 1,35±0,04 ммоль/л ( $p < 0,1$ ). Но во время реабилитации происходит его увеличение на 0,07 ммоль/л, и полученный показатель (1,42±0,05 ммоль/л) превышает величину в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Повышенным оказывается содержание кальция в моче, как правило, при выписке. Исключением является концентрация кальция в моче у детей с персистирующей БА легкого течения, поскольку полученные показатели (3,49±0,16 ммоль/л и 4,23±0,18 ммоль/л) не отличаются достоверно от нормы ( $p < 0,1$ ). Для остальных же форм БА характерна следующая тенденция — нормальный уровень кальция в суточной моче при поступлении и его повышение при выписке. Так, у детей при интермиттирующей БА исходно нормальный показатель (3,20±0,15 ммоль/л) достоверно возрастает относительно исходного уровня до 5,42±0,19 ммоль/л, значительно превышая при этом показатель контрольной группы ( $p < 0,01$ ). Из таблицы видно, что аналогичный характер носит и динамика уровня кальция в моче у детей со среднетяжелым и тяжелым течением персистирующей БА.

Анализ показателей содержания цитозольного кальция у детей в фазе ремиссии БА свидетельствует, что концентрация этого катиона в лимфоцитах повышена независимо от формы заболевания. Так, у детей с интермиттирующим течением БА при поступлении эта величина составляет 4,49±0,20·10<sup>-7</sup> мкг/кл, что на 0,93·10<sup>-7</sup> мкг/кл выше нормы ( $p < 0,05$ ). Однако после реабилитационного лечения содержание цитозольного кальция в лимфоците снижается на 0,87·10<sup>-7</sup> мкг/кл и полученный показатель (3,72±0,29·10<sup>-7</sup> мкг/кл) достигает диапазона физиологических колебаний. У детей же с персистирующей

БА исходно повышенный уровень внутриклеточного кальция сохраняется и по окончании лечения. В частности, при легком течении персистирующей БА содержание кальция в цитозоле лимфоцитов составляет: при поступлении в санаторий — 4,45±0,31·10<sup>-7</sup> мкг/кл и 4,18±0,08·10<sup>-7</sup> мкг/кл — при выписке. Оба показателя достоверно превышают норму ( $p < 0,01$ ) и практически не отличаются друг от друга ( $p < 0,1$ ). Аналогичная ситуация и при среднетяжелой форме БА. Зарегистрированный до начала лечения показатель цитозольного кальция у этих больных (4,76±0,34·10<sup>-7</sup> мкг/кл) выходит за пределы диапазона нормы ( $p < 0,001$ ). По окончании лечения наблюдаемая динамика незначительна, поскольку снижение на 0,49·10<sup>-7</sup> мкг/кл статистически не достоверно ( $p < 0,1$ ), а полученный показатель — 4,25±0,28·10<sup>-7</sup> мкг/кл по-прежнему выше физиологического ( $p < 0,05$ ).

Исследование показало, что повышенное содержание кальция в КВВ при БА является своеобразным биохимическим маркером. Так, у детей, больных интермиттирующей БА, до начала лечения уровень кальция в КВВ составляет 0,194±0,008 ммоль/л, что достоверно выше нормы ( $p < 0,001$ ). При выписке из санатория концентрация кальция в КВВ у этих больных снижается до 0,186±0,07 ммоль/л, т.е. до нормы, поскольку различие в 0,01 ммоль/л статистически не достоверно. Фаза ремиссии персистирующей формы БА у детей характеризуется высокой концентрацией кальция в КВВ независимо от степени тяжести болезни и сроков исследования. При первичном обследовании показатели содержания кальция в КВВ составляют: 0,217±0,007 ммоль/л при легкой степени тяжести ( $p < 0,001$ ); 0,228±0,01 ммоль/л ( $p < 0,001$ ) при среднетяжелом и 0,341±0,012 ммоль/л ( $p < 0,001$ ) при тяжелом течении персистирующей БА. При повторном обследовании отмечается достоверное снижение всех трех показателей относительно исходного уровня, но за-

регистривані величини лежать вне пределов физиологических колебаний. Выявленные показатели соответственно вышеуказанным степеням тяжести БА выглядят следующим образом:  $0,198 \pm 0,008$  ммоль/л ( $p < 0,001$ );  $0,211 \pm 0,007$  ммоль/л ( $p < 0,001$ );  $0,254 \pm 0,011$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Зарегистриванне підвищення рівня кальція в КВВ, образование которого связано с выделительной и кондиционирующей функцией легких, у больных детей с тяжелым течением персистирующей БА, не может быть интерпретирована однозначно. Столкнувшись с этим явлением, исследователи предложили наиболее вероятную гипотезу, согласно которой повышение концентрации кальция в КВВ может быть следствием мембраностабилизирующего действия глюкокортикоидов, уменьшающих транспорт ионизированного кальция в цитоплазму клеток [2]. Это лишь частично объясняет сложившуюся ситуацию. Подтверждением являются сообщения о повышении уровня кальция в эритроцитах и лимфоцитах практически у всех больных БА, независимо от фазы болезни. Одной из существенных причин нарастания уровня кальция в просвете бронхов при БА, по нашему мнению, является продуцирование этого катиона бокаловидными клетками, экспансия которых отмечается в процессе аллергического воспаления [4]. Присутствие кальция в КВВ, в известной мере, может быть связано с метаболизмом фосфолипидов. Однозначное объяснение происхождения выявленных показателей кальциевого гомеостаза и их динамики в процессе реабилитационного лечения вряд ли возможно.

Интерпретация гиперкальциурии, регистрируемой у больных детей в динамике санаторного лечения, была бы не сложной и логичной, если бы не одно обстоятельство — нормальный уровень кальция в плазме крови. По-видимому, речь идет об эффектах кальций-урических гормонов на органном (почечном) уровне. Выделение кальция почками — специфическая экскреторная реакция, направленная на поддержание ионного равновесия крови. Кальций может выделяться в мочу за счет его секреции эпителиальными клетками почечных канальцев. Уровень кальция в моче определяется в большей степени эндогенными факторами, чем его поступлением в желудочно-кишечный тракт (в частности, при заболеваниях и травмах костей) [8]. Фильтрация в почечных клубочках подвергается наиболее активный в почечном отношении ионизированный кальций, изменения концентрации которого даже в небольших пределах, могут вызвать существенные отклонения во многих функциях организма.

#### Выводы

1. Для детей, страдающих среднетяжелым и тяжелым течением персистирующей БА в фазе ремиссии, характерно устойчивое повышение концентрации цитозольного кальция в лимфоцитах, что может отражаться на особенностях иммунопатологического процесса.

2. Отмечаемое у детей с персистирующей БА в фазе ремиссии умеренное нарастание уровня кальция в моче под влиянием лечения может расцениваться как реакция саногенетическая, направленная, в первую очередь, на коррекцию ионизированного кальция, поскольку преимущественно эта фракция кальция выделяется почками.

3. Высокий уровень кальция в КВВ на санаторном этапе регистрируется у всех детей, страдающих персис-

тирующей БА, в фазе ремиссии до начала лечения, но восстанавливается до нормы под его влиянием только при интермиттирующей форме этого заболевания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баканов М. И., Бершова Т. В., Балаболкин И. И. Система вторичных внутриклеточных посредников и ее регуляторные эффекты у детей в приступном периоде бронхиальной астмы, осложненной сердечной недостаточностью // *Вопр. мед. химии.* — 1992. — Т. 38, № 3. — С. 30–32.
2. Бразникова Н. А. Диагностическое и патогенетическое значение исследований системы вторичных посредников при бронхиальной астме. Автореф. дис. канд. мед. наук. — Москва, 1986. — 22 с.
3. Легочной сурфактант и новые подходы к его исследованию в клинической практике / Синяченко О. В., Щербаков К. С., Владимирский А. В., Белоконов А. М. // *Врачебная практика.* — 1999. — № 5. — С. 25–30.
4. О природе повышения содержания кальция в бронхиальном секрете при бронхиальной астме / Зорин В. Н., Бабин Ю. Ф., Смуглов Е. П. и др. // *Динаміка наукових досліджень 2003: Матер. міжнародної наукової прак. конф. Т.15.* — Дніпропетровськ, 2003. — С. 25.
5. Эфендиева И. С., Рудченко С. А., Кормаш Т. и др. Исследование влияния экстракорпоральной сорбции на содержание свободного внутриклеточного кальция в лейкоцитах при atopической бронхиальной астме // *Тер. арх.* — 1998. — № 12. — С. 58–60.
6. Barnes P. J. Calcium-channel blockers and asthma // *Thorax.* — 1983. — V. 38, № 7. — P. 481–485.
7. Douglas W. W. Involvement of calcium in exocytosis: Calcium and cell regulation. -London, 1974. — P. 1–28.
8. Lichtwitz A., De Sase S., Parlier R. et al. L,absorption intestinale du calcium dans les nephrites avec insuffisance renale // *Presse. Med.* — 1961. — Vol. 69, № 47. — P. 2054.
9. Middleton E., Atkins F. McD., Fanning M. et al. Cellular mechanisms in the pathogenesis and pathophysiology asthma // *Meb. Clin. Amer.* — 1981. — V. 65, № 5. — P. 1013–1031.
10. Rubin R. P. Calcium and secretory process № 4: *Pneum. Press.* — 1974. — P. 87–92.

#### ПОКАЗАТЕЛИ Кальциевого ГОМЕОСТАЗА И ИХ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ФАЗЕ РЕМИССИИ

С. В. Тришина

Резюме

В процессе обследования детей с бронхиальной астмой в фазе ремиссии выявлены изменения кальциевого гомеостаза. Они заключались в следующем: повышение экскреции кальция с мочой после лечения, высокий уровень концентрации кальция в конденсате выдыхаемого воздуха и лимфоцитах у детей с персистирующей бронхиальной астмой. Эти же дети имели повышенную концентрацию кальция в слюне. Уровень кальция в крови был нормальным во все сроки исследования.

#### CALCIUM HOMEOSTASIS INDICES AND THEIR INTERPRETATION IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA IN PHASE OF REMISSION

S. V. Trishina

Summary

During the examination of children with bronchial asthma in phase of remission we revealed the changes of calcium homeostasis. They were the following: increased urine calcium excretion after treatment, high level of calcium concentration in exhaled air condensate and lymphocytes in children with persistent asthma. These children had high concentration of calcium in saliva. The level of calcium in blood was normal throughout all examination period.