

О.В. Тихонова¹, О.В. Дрокина^{2*}, Н.Е. Моисеева³, Г.И. Нечаева²,
А.И. Мартынов⁴

¹ БУЗОО «Клинический диагностический центр», г. Омск, ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», ² кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ³ кафедра общей химии и биоорганической химии, г. Омск

⁴ Российское научное медицинское общество терапевтов, г. Москва

ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ МАГНИЯ В ОРГАНИЗМЕ НА ПРИМЕРЕ ПАЦИЕНТОВ С ПРИЗНАКАМИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Резюме

В статье рассмотрены две основные методики определения содержания магния в организме у пациентов с ДСТ. Определена наиболее информативная методика, которая позволяет достоверно установить ДМ в организме.

Ключевые слова: магний, дефицит, информативность, дисплазия соединительной ткани.

Abstract

The article describes the two main methods of determining the content of magnesium in patients with connective tissue dysplasia. The most informative technique that can reliably establish a deficiency of magnesium in the body.

Key words: magnesium, deficiency, informative, connective tissue dysplasia.

ДСТ — дисплазия соединительной ткани, РЖ — ротовая жидкость, ДМ — дефицит магния.

В последние годы пристальное внимание учёных привлечено к исследованию магния в связи с адекватной оценкой роли его дефицита при различных патологических состояниях. Особый интерес представляет наличие ДМ у пациентов с ДСТ. Среди возможных патогенетических механизмов основных клинических синдромов ДСТ многие исследователи указывают на хронический дефицит ионов магния, в условиях которого фибробласты вырабатывают неполноценный коллаген [7, 8]. Эти данные были подтверждены в исследованиях А.И. Мартынова и соавт. (2004). Предполагается, что ДМ, в первую очередь, сказывается на активности магний-зависимой аденилатциклазы, обеспечивающей удаление дефектного коллагена [12, 13]. Это, в свою очередь, ведёт к нарушению формирования соединительной ткани, обуславливает хаотичность расположения волокон коллагена — основной морфологический признак ДСТ [6–8]. Существует мнение, что выраженность клинической симптоматики у пациентов с ДСТ зависит от уровня ионов магния в организме [11, 12]. На сегодняшний день доказано, что клинически ДМ у пациентов с ДСТ проявляется нарушени-

ем ритма и проводимости, склонностью к повышению АД, снижением толерантности к физической нагрузке, синдромом раздражённой кишки, усталостью, депрессией, пролапсами клапанов. Кроме того, у пациентов с выраженным ДМ отмечаются нарушения психики — расстройства памяти и настроения, состояние тревожности [4].

Причина ДМ при ДСТ неясна. Этот феномен может быть связан с повышением симпатической активности, которая стимулирует ренин-альдостероновую систему с последующей потерей магния с мочой [3]. Из литературных источников известно, что у пациентов с ДСТ помимо врождённого дефицита ионов магния существуют предпосылки для его углубления в течение жизни. Это может быть связано с особенностями реагирования этих пациентов на внешние стимулы, поскольку стресс является фактором, приводящим к истощению запасов магния в организме. Гиперкатехоламинемия как структурный компонент стресса приводит к мобилизации внутриклеточного магния и выведению его с мочой за счёт снижения реабсорбции катиона в

* Контакты. E-mail: amans@bk.ru . Телефон: (3812) 49-20-85



Анатолий Иванович Мартынов, президент Российского научного медицинского общества терапевтов, академик РАМН

Проблема дефицита магния при ДСТ является одной из наиболее обсуждаемых среди врачей-терапевтов. Актуальность этой темы определяется двумя факторами: значимой распространённостью ДСТ среди населения Российской Федерации, особенно в некоторых регионах нашей страны, и необходимостью достоверного определения наличия или отсутствия дефицита магния, т.к. это определяет план лечения. Должен отметить, что решение этого вопроса важно не только для терапии, но и для ряда других разделов медицины. В частности, это необходимо для правильного наблюдения беременных, потому что наличие дефицита магния может быть причиной невынашивания и различных отклонений в родах.

Во врачебной среде бытует мнение, что тканевой дефицит магния можно выявить путём определения его содержания в сыворотке крови. Однако

особенности депонирования и выхода в кровь ионов магния далеко не всегда отражают дефицит магния в тканях. Поэтому определение содержания магния в слюне в большей мере отражает наличие гипомагниемии.

Объём проведённого исследования, с результатами которого вы можете ознакомиться в этом номере, применённая статистическая обработка позволяют авторам сделать обоснованные выводы. Уверен, что данная статья будет чрезвычайно полезна для всего врачебного сообщества.

тубулярной части нефрона. Кроме того, катехоламины интенсифицируют липолиз, в связи с чем повышается содержание свободных жирных кислот, связывающих ионизированный магний плазмы, что ещё больше снижает его интрацеллюлярный пул [4]. Распространённость ДМ в популяции, по мнению ряда авторов, составляет от 16 до 42% [1, 2]. Объяснением такой большой вариации данных может послужить включение в исследование разных популяционных групп, критерии диагностики, а главное использование разных методов исследования. К примеру, в немногочисленных исследованиях установлено уменьшение содержания магния в скелетных мышцах и эритроцитах при нормальном его содержании в плазме крови [10]. В настоящее время содержание магния определяют в биологических жидкостях — крови, РЖ и биопсийном материале — скелетной мускулатуре, волосах, ногтях [14]. Определение концентрации магния в сыворотке крови — наиболее простой метод контроля уровня магния. Однако клиническое значение сывороточного магния ограничено, т.к. как при скрытом дефиците данный катион в периферической крови остаётся в пределах нормы. Ряд авторов указывает на отсутствие корреляции между сывороточным и внутритканевым содержанием магния в периферической крови [9, 15].

Целью исследования было оценить информативность методов определения ионов магния в сыворотке крови и РЖ у лиц с ДСТ для выявления дефицита данного элемента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В простое открытое исследование было включено 60 пациентов с недифференцированным фенотипом ДСТ

в возрасте от 16 до 35 лет. Критериями исключения были: наличие комплекса фенотипических признаков, характерных для синдромов Марфана, Элерса–Данло, несовершенного остеогенеза, наличие острых или обострение хронических заболеваний внутренних органов, врождённых или приобретённых пороков сердца, приём препаратов магния на момент обследования и за 3 месяца до обследования, несоблюдение протокола исследования. Протокол исследования был утверждён локальным этическим комитетом. Пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Для формирования репрезентативной выборки отбор больных осуществлялся в соответствии с критериями исключения, после чего все пациенты были разделены на группы по степени выраженности ДСТ: 1-я — 20 пациентов (средний возраст $21,25 \pm 4,5$ года, мужчин — 12, женщин — 8) с прогностически неблагоприятными признаками ДСТ (диагностический коэффициент $+23$), 2-я — 40 пациентов (средний возраст $23,35 \pm 5,2$ года, мужчин — 28, женщин — 12) с маловыраженными признаками ДСТ (диагностический коэффициент от $+17$ до $+23$). Группу контроля составили 30 практически здоровых лиц (средний возраст $22,3 \pm 3,5$ года, мужчин — 15, женщин — 15) без явных стигм неполноценности соединительной ткани с неотягощённым семейным анамнезом. При сравнении на однородность группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Протокол исследование включал: оценку субъективного статуса, изучение данных анамнеза, полное физикальное обследование, скрининг внешних и внутренних признаков ДСТ. Исследование субъективного статуса включало оценку жалоб, включающих астенические (повышенную утомляемость, снижение настроения, слабость, раздражительность), а также отражаю-



СЕРДЕЧНАЯ ДОСТАТОЧНОСТЬ

Реклама



Сделано в Германии

- ✓ Комплексное лечение и профилактика инфаркта миокарда, стенокардии, хронической сердечной недостаточности, аритмий сердца, вызванных дефицитом магния
- ✓ Спастические состояния – боли и спазмы мышц (в том числе ангиоспазм)
- ✓ Атеросклероз, артрит, нарушение липидного обмена

* Инструкция. Показания к применению.



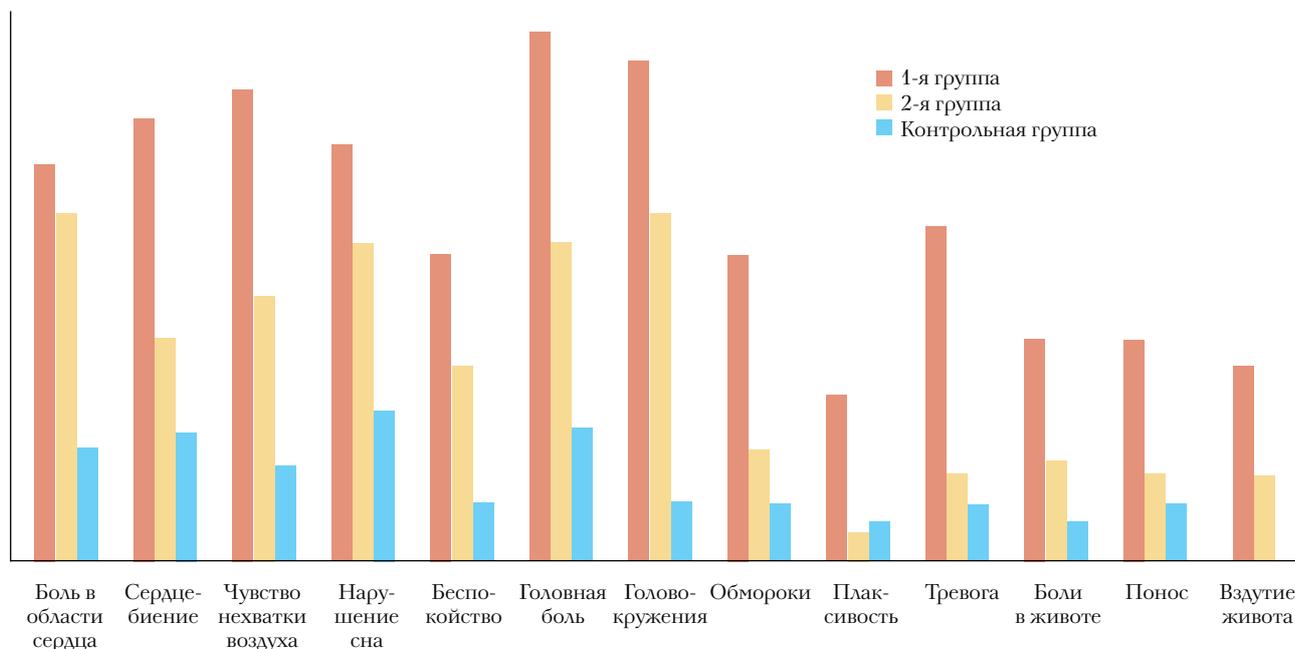


Рисунок 1. Структура основных жалоб у пациентов обследуемых групп

этих состоянии сердечно-сосудистой системы (головная боль, головокружение, шум в ушах, сердцебиение, перебои в работе сердца, кардиалгия, одышка, мелькание «мушек» перед глазами, отёки).

Диагноз ДСТ устанавливался на основании комплекса фенотипических критериев и оценки системной вовлечённости соединительной ткани согласно российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (2012) [4]. Выраженность ДСТ (прогностическая значимость признаков ДСТ оценивалась при расчёте диагностических коэффициентов на основании последовательного анализа Вальда в модификации А.А. Генкина). ДСТ при значении коэффициента 17 расценивалась как благоприятная, значении выше 23 считались прогностически неблагоприятными для жизни и здоровья пациентов [11].

Всем пациентам проводилось определение содержания магния в сыворотке крови и в РЖ с использованием фотометрического метода, с применением реактивов фирмы Human (Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе Autolab (Италия). Количество магния выражали в мкмоль/л. Забор РЖ для исследования производился до чистки зубов и приёма пищи в утренние часы, после предварительного споласкивания полости рта водой путём сплёвывания в стеклянные пробирки в течение 20 мин. Для анализа магния в сыворотке крови кровь у обследованных забиралась утром натощак в 8.00 из локтевой вены. Использовали сыворотку, отделённую от клеток, как можно быстрее. Не допускали использования антикоагулянтов, таких как цитрат, оксалат и фторит, т.к. они образуют хелатные комплексы с магнием. Кровь подвергалась центрифугированию не позднее 2 ч после забора при условии отделения плазмы от форменных элементов крови; если это условие не соблюдается, магний из эритроцитов выхо-

дит в плазму и имитируется повышенный показатель содержания магния.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Excel 2000, SPSS Version 9.0. for Windows. Сравнение групп проводили при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни. Связи между признаками оценивались путём вычисления коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Статистически значимым считались результаты при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов 1-й группы преобладали жалобы астенического характера: чувство нехватки воздуха ($p = 0,008$), панические атаки ($p = 0,019$), нарушение сна, особенно накануне значимого события ($p = 0,041$), тревожность ($p = 0,015$), перепады настроения ($p = 0,020$), головные боли ($p = 0,013$), обморочные состояния ($p = 0,024$), выраженная потливость ($p = 0,02$). Пациенты 2-й группы достоверно по наличию вышеперечисленных жалоб не отличались от пациентов контрольной группы. Клиническая характеристика субъективного статуса пациентов с ДСТ и контрольной группы представлена на рис. 1.

Таким образом, у больных с ДСТ из 1-й группы достоверно чаще выявляются признаки вегетативной дисфункции по сравнению с группой контроля. Нами установлена прямая зависимость между прогностическими коэффициентами ДСТ и количеством жалоб у обследуемых пациентов ($r = 0,62$, $p = 0,05$).

В 1-й группе признаки ДСТ выявлялись в количестве от 9 до 13 (в среднем 10 признаков на 1 обследованного). Во 2-й группе количество отдельных признаков на-

Таблица 1. Распространённость фенотипических признаков у обследуемых пациентов

Признаки	Пациенты с ДСТ		Контроль- ная группа (n = 30)	p1	p2
	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 40)			
Астенический тип конституции	75,0% (n = 15)	65,0% (n = 26)	20,0% (n = 6)	0,031	0,032
Долихостеномелия	55,0% (n = 11)	37,0% (n = 15)	6,6% (n = 2)	0,011	0,035
Плоская грудная клетка	35,0% (n = 7)	7,5% (n = 3)	0	0,01	0,38
Килевидная грудная клетка	20,0% (n = 4)	5,0% (n = 2)	0	0,072	0,628
Воронкообразная грудная клетка	45,0% (n = 9)	35,0% (n = 14)	3,3% (n=1)	0,011	0,019
Сколиоз	70,0% (n = 14)	57,5% (n = 23)	6,6% (n = 2)	0,003	0,004
Прямая спина	25,0% (n = 5)	10,0% (n = 4)	0	0,036	0,24
Сутулость	40,0% (n = 8)	35,0% (n = 14)	6,6% (n = 2)	0,049	0,048
Крыловидные лопатки	35,0% (n = 7)	40,0% (n = 16)	3,3% (n = 1)	0,034	0,010
Арахнодактилия	35,0% (n = 7)	27,5% (n = 11)	3,3% (n = 1)	0,034	0,050
Гипермобильность суставов	40,0% (n = 8)	30,0% (n = 12)	3,3% (n = 1)	0,019	0,036
Плоскостопие	30,0% (n = 6)	30,0% (n = 12)	10,0% (n = 3)	0,263	0,175
Гипотония мышц	80,0% (n = 16)	57,5% (n = 23)	10,0% (n = 3)	0,003	0,009
Неправильный прикус	55,0% (n = 11)	15,0% (n = 6)	10,0% (n = 3)	0,024	0,852
Гиперэластичность кожи	25,0% (n = 5)	22,5% (n = 9)	0	0,036	0,033
Варикозное расширение вен	15,0% (n = 3)	22,5% (n = 9)	6,6% (n = 2)	0,697	0,221
Грыжи	20,0% (n = 4)	25,0% (n = 10)	3,3% (n = 1)	0,213	0,071
Дефицит массы тела	65,0% (n = 13)	52,0% (n = 21)	13,3% (n = 4)	0,020	0,031

Примечание. Достоверность различий по критерию χ^2 по отношению к контрольной группе: p1 — 1-й группы, p2 — 2-й группы.

блюдалось от 6 до 9 (в среднем 7 на 1 обследованного). Частота встречаемости отдельных признаков ДСТ в группах приведена в табл. 1.

Уровни магнемии у пациентов 1-й и 2-й групп достоверно не отличались от контрольной группы и от нормального содержания магния в сыворотке крови (норма магния в сыворотке крови 800–1011 мкмоль/л), тогда как при исследовании концентрации магния в РЖ достоверно отмечался дефицит данного макроэлемента у пациентов с ДСТ (табл. 2).

У 46,6% пациентов с ДСТ зарегистрировано снижение магния в РЖ при нормальном содержании в сыворотке крови, также более низкие значения содержания магния в РЖ зарегистрированы у пациентов 1-й группы с более выраженными проявлениями ДСТ.

В связи с полученными данными мы провели оценку информативности двух методик определения содержания магния в организме с помощью определения коэффициента информативности по Кульбаку (табл. 3). Из табл. 3 видно, что исследование содержания магния в РЖ является более информативным тестом в сравнении с определением уровня магния в сыворотке крови,

кроме того, сама процедура забора РЖ для пациента является неинвазивной.

Мы попытались установить зависимость между содержанием магния в РЖ и степенью выраженности ДСТ. На основании проведённого исследования нами была выявлена корреляционная связь средней силы между коэффициентами ДСТ и содержанием магния в РЖ ($r = 0,31$, $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученный результат подтвердил литературные данные о наличии ДМ у лиц с ДСТ. В исследовании у 46,6% пациентов с ДСТ было зарегистрировано достоверно ниже содержание магния в РЖ при нормальном содержании в сыворотке крови, что указывает на высокую чувствительность и специфичность метода определения содержания магния в РЖ. Согласно полученным данным, уровень магния в сыворотке крови не точно отражает уровень внутриклеточного магния, в то время как исследование содержания магния в РЖ показало высокую информативность этого метода. Данный факт можно объяснить особенностями

Таблица 2. Содержание магния в сыворотке крови и РЖ пациентов обследуемых групп

Концентрация (мкмоль/л)	Пациенты с ДСТ		Контрольная группа (n = 30)	Достоверность различий	
	1-я группа (n = 20)	2-я группа (n = 40)		p1	p2
Сыворотка крови	860,5 ± 234,35	843,46 ± 211,38	911,34 ± 208,3	0,059	0,056
РЖ	434,85 ± 337,12	572,95 ± 395,16	789,2 ± 334,14	0,0044	0,005

Примечание. Указана достоверность различий по отношению к группе контроля: p1 — 1-й группы, p2 — 2-й группы.

Таблица 3. Информативность методов определения содержания магния в организме по Кульбаку

Показатели	Пациенты с ДСТ (n = 60)	Контрольная группа (n = 30)	Коэффициент информативности по Кульбаку
Количество пациентов со сниженным уровнем магния в РЖ	27 (45,0%)	4 (13,0%)	1,897
Количество пациентов со сниженным уровнем магния в сыворотке крови	5 (8,3%)	1 (3,0%)	0,234

распределения запасов магния в организме. Около 60% магния находится в костной ткани, 20% — в мышечной, остальное количество распределяется между кровью и другими тканями, причём на плазму приходится всего 0,3% [9]. Также уровень магния напрямую зависит от рациона питания пациента и поддержания гомеостаза его организмом, в связи с этим количество магния в плазме может варьировать в большом диапазоне значений, не отражая истинную картину. Рациональность использования РЖ в качестве биологической среды для исследования содержания магния также возможно объяснить тем, что РЖ по содержанию минеральных веществ близка к внутриклеточной жидкости [7].

Для выявления ДМ оптимально доступной неинвазивной и высокоинформативной методикой является определение содержания магния в РЖ фотометрическим методом. Не менее важным является и экономическая сторона выбора данного метода, на сегодняшний день исследование состава РЖ является самым экономичным и доступным из всех существующих методик, что, несомненно, можно отнести ещё к одному достоинству данного метода.

В нашем исследовании мы установили наличие прямой связи между выраженностью признаков ДСТ и ДМ в организме. В группе с прогностически неблагоприятными признаками ДСТ отмечалось самое низкое содержание магния РЖ; также в этой группе были зафиксированы более выраженные жалобы астенического характера и достоверно чаще у данных пациентов встречались перебои в работе сердца и сердцебиение. Полученные данные подтверждают существующее мнение, что выраженность клинической симптоматики у пациентов с ДСТ напрямую зависит от уровня ионов магния в организме [10]. В связи с этим очень важно в плане тактики ведения и назначения лечения препаратами магния, определять исходный уровень данного элемента у каждого пациента, особенно с признаками ДСТ.

Выводы

Определение содержания магния в РЖ фотометрическим методом является высокочувствительной и специфичной, а главное — оптимально доступной, неинвазивной и высокоинформативной методикой для применения в практическом здравоохранении.

Список литературы

1. Григорян С.В. Синдром пролабирования митрального клапана и нарушение ритма сердца / С.В. Григорян, К.Г. Адамян, Л.А. Степуренко // Кардиология. 1996. № 12. С. 54–55.
2. Дайхин Е.И. Некоторые актуальные проблемы биохимической диагностики патологии соединительной ткани / Е.И. Дайхин, Н.И. Козлова, Л.А. Сиванова // Педиатрия. 1983. № 4. С. 68–70.
3. Ефремушкин Г.Г. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с инфарктом миокарда в процессе длительной поликлинической реабилитации с физическими тренировками / Г.Г. Ефремушкин, А.А. Ефремушкин, А.Г. Акимочкина // Российский кардиологический журнал. 2005. № 2. С. 20–23.
4. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. М., 2012. 49 с.
5. Нечаева Г.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения пациентов. Омск: Бланком, 2007. 188 с.
6. Пролапс митрального клапана. Часть I. Фенотипические особенности и клинические проявления / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова и др. // Кардиология. 1998. № 1. С. 72–80.
7. Серов В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. М.: Медицина, 1981. 312 с.
8. Шилов А.М. Предвестники и возможные пути профилактики внезапной сердечной смерти / А.М. Шилов, М.В. Мельник. М.: Барс, 2004. 128 с.
9. Школьников М.А., Чупрова С.Н., Калинин Л.А. и др. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов: Пособие для врачей. М.: Медпрактика-М, 2002.
10. Clinical symptoms of mitral valve prolapse of related to hypomagnesemia and attenuated by maghesium supplementation / B. Lichodziejewska, J. Klos, J. Rezler et al. // Am. J. Cardiol. 1997. Vol. 76. P. 768–772.
11. Complex arrhythmias in mitral regurgitation with and without mitral valve prolapse: contrast to arrhythmias in mitral valve prolapse without mitral regurgitation / P. Kligfield, C. Hochreiter, H. Kramer et al. // Am. J. Cardiol. 1985. Vol. 55, № 3. P. 1545–1549.
12. Echocardiographic evaluation of the aortic root and mitral valve in children and adolescents with isolated pectus exavatum: comparison with Marfan patients / M.A. Seliem, C.E. Duffy, S.S. Gidding et al. // Pediatr. Cardiol. 1992. Vol. 13, № 1. P. 20–23.
13. Ilresaty R.M. Mitral valve prolapse / R.M. Ilresaty. New York: Roven Press, 1979. 219 p.
14. Reba A., Lutfalla G., Darlu P. Magnesium et syndrom de Barlov // Inform. Cardiol. 1998. Vol. 12, № 6. P. 511–518.
15. Taber E.B., Tan L., Chao C.R. et al. Pharmacokinetics of ionized versus total magnesium in subjects with preterm labor and preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 186, № 5. P. 1017–1021.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

