

# Кальциево-фосфорный баланс при коморбидном течении язвенной болезни и артериальной гипертензии и его коррекция блокаторами медленных кальциевых каналов

Л. А. Фомина, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тверь

## *Calcium-phosphorus balance in comorbid peptic ulcer disease and arterial hypertension and its correction of calcium channel blockers*

L. A. Fomina

Tver State Medical University, Tver, Russia

### Резюме

Рецидиву язвенной болезни, коморбидному ее течению с артериальной гипертензией сопутствует кальциево-фосфорный дисбаланс, характеризующийся значимым повышением кальция и снижением фосфора крови, способствующий повышению кислотно-пептического фактора, формированию гипермоторного дискинеза желудка, нарушению регионарной микроциркуляции и процессов репарации, активации ulcerозного процесса в гастродуоденальной зоне. Применение в комплексе терапии нифедипина способствует восстановлению кальциево-фосфорного баланса, функций желудка и регионарной микроциркуляции, уменьшает сроки и повышает процент рубцевания язв, нормализует артериальное давление.

Ключевые слова: язвенная болезнь, артериальная гипертензия, коморбидность, кальций, фосфор, микроциркуляция, функции желудка, нифедипин.

### Summary

Recurrence of peptic ulcer disease, its comorbid with arterial hypertension is accompanied by calcium-phosphorus imbalance, contributing to the increase of acid-peptic factor, the changes of motor function of the stomach, regional microcirculation, activation of the ulcer process. The use of nifedipine in the therapy of comorbid peptic ulcer disease and arterial hypertension, contributes to the restoration of calcium-phosphorus balance, gastric functions and regional microcirculation, reduces the time and increases the frequency of scarring of ulcers.

Key words: peptic ulcer disease, arterial hypertension, comorbidity, calcium, phosphorus, microcirculation, stomach functions, nifedipine.

### Введение

Совершенствование методов лечения и профилактики привело к существенному увеличению продолжительности жизни при хронических неинфекционных заболеваниях и возрастанию количества больных с коморбидной патологией [1, 2].

Коморбидность характеризуется взаимодействием общих патогенетических механизмов патологий, изменением клинических проявлений болезней, требует применения комплексной терапии с учетом особенностей нескольких заболеваний, что позволяет уменьшить полипрагмазию без снижения эффективности лечения и сократить количество побочных эффектов [3].

Предыдущие наши исследования показали, что рецидив язвенной болезни (ЯБ) протекает на фоне дисфункции кальцийрегулирующей системы (КРС), проявляющейся повышением активности паращитовидных желез с увеличением уровней паратиринина и кальция, снижением уровня фосфора крови, способствующих усилению

основных патогенетических механизмов, возникновению и поддержанию ulcerозного процесса в гастродуоденальной зоне (ГДЗ) [4].

Роль КРС в механизмах артериальной гипертензии (АГ) доказана рядом исследований, свидетельствующих о повышении активности паращитовидных желез, изменении кальциево-фосфорного метаболизма при данной патологии [5,6,7].

Это свидетельствует, что и ЯБ, и АГ имеют общие патогенетические механизмы, требующие коррекции [8, 9].

Учитывая, что кальций и фосфор оказывают воздействие в норме и патологии на механизмы формирования артериального давления (АД) [10, 11, 12], секреторную и моторную функции желудка, состояние микроциркуляции и гемостаза [13, 14], важным является выяснение кальциево-фосфорного баланса в патогенезе коморбидного течения ЯБ с АГ и оправданности возможности использования в комплексе лечения данных патологий блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК).

### Цель исследования

Выяснить состояние кальциево-фосфорного баланса, как показателя функциональной активности КРС при коморбидном течении ЯБ с АГ, и влияние его сдвигов на активность ulcerозного процесса, состояние функций желудка и регионарной микроциркуляции. Определить патогенетическую оправданность и эффективность БМКК в комплексном лечении этих патологий.

### Материалы и методы

Обследовано 103 пациента с гастродуоденальными язвами (ГДЯ) и 30 здоровых лиц — добровольцев в возрасте  $31,8 \pm 3,5$  года для отработки собственных нормативов. Все пациенты были разделены на три группы. Первую составили больные с рецидивом ЯБ и АГ I–II степени, I стадии, без постоянной антигипертензивной терапии. Во вторую вошли соответствующие им по возрасту, полу и локализации язвы больные только с рецидивом ЯБ (мэтчинг). Каждая группа включала 23 пациента (15

Таблица 1

Показатели кальциево-фосфорного баланса при коморбидном течении ЯБ с АГ и только рецидиве ЯБ (M ± σ)

Показатели КРС	Здоровые	I группа (рецидив ЯБ и АГ), n = 23	II группа (рецидив ЯБ), n = 23	P
Кальций крови, ммоль/л	2,04 ± 0,18 (n = 30)	2,28 ± 0,12*	2,22 ± 0,09*	0,047
Фосфор крови, ммоль/л	1,08 ± 0,10 (n = 15)	1,01 ± 0,07*	1,03 ± 0,06*	0,233

Примечание: \* — статистическая значимость различий со здоровыми лицами; P — статистическая значимость различий между первой и второй группами; n — число обследованных.

Таблица 2

Показатели секреторной и моторной функций желудка при коморбидном течении ЯБ с АГ и только рецидиве ЯБ (M ± σ)

Показатели	Здоровые, n = 12	I группа (рецидив ЯБ и АГ), n = 23	II группа (рецидив ЯБ), n = 23
Общая КП:			
• базальная секреция, ммоль/ч	2,11 ± 1,15	4,33 ± 2,15*	3,93 ± 1,73*
• стимулированная секреция, ммоль/ч	4,25 ± 2,51	5,88 ± 2,86*	5,44 ± 2,52*
Свободная НСЛ:			
• базальная секреция, ммоль/ч	0,67 ± 0,79	2,48 ± 2,03*	2,00 ± 1,54*
• стимулированная секреция, ммоль/ч	1,60 ± 1,10	3,12 ± 2,15*	2,92 ± 1,91*
Пепсин желудочного сока, г/л	30,20 ± 12,0	48,73 ± 18,22*	44,85 ± 16,87*
ГМП, г/л	0,18 ± 0,06	0,11 ± 0,02*	0,12 ± 0,02*
Амплитуда биопотенциалов ЭГГ, мВ	0,18 ± 0,06	0,31 ± 0,06*	0,27 ± 0,07*
Частота биопотенциалов ЭГГ в минуту	2,99 ± 0,29	2,78 ± 0,35	2,81 ± 0,38

Примечание: \* — статистическая значимость различий со здоровыми; n — количество обследованных.

мужчин и 8 женщин; средний возраст 43,4 ± 4,1 года). Пациентам этих двух групп назначалась комплексная терапия, включающая цитопротекторы, антисекреторные средства, а при положительных тестах на *Helicobacter pylori* — препараты I линии эрадикационной терапии в течение 14 дней. Кроме того, для устранения функциональных сдвигов в КРС применялся БМКК нифедипин по 0,01 трехкратно в течение 2–4 недель. Для уточнения эффективности использования нифедипина была сформирована третья группа (контрольная), включающая 57 больных (41 мужчина и 16 женщин; средний возраст 39,3 ± 10,2 года) с рецидивом ЯБ без сочетанной патологии, в комплексной терапии которых нифедипин не применялся.

Всем больным в динамике проводились клиническое и эндоскопическое исследования, изучались кальций и фосфор крови, кислото-пепсиногено-гастромукопротеидо-образующая функции желудка и его биоэлектрическая активность методом электрогастрографии (ЭГГ), состояние регионарной микроциркуляции в биоптатах слизистой оболочки (СО) перидульцерозной зоны и области рубца. Рубцевание язв оценивали через 4 недели после начала терапии.

## Результаты и их обсуждение

Исследования показали, что и при коморбидной патологии, и только рецидиве ЯБ (первая и вторая группы) до начала лечения при наличии достаточно выраженных болевого и диспепсического синдромов, эндоскопически определяемой язвы с периульцерозным воспалением выявлялось значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение уровня кальция и снижение уровня фосфора крови по сравнению со здоровыми лицами (табл. 1).

Однако при коморбидной патологии уровень кальция крови в целом был значимо ( $p < 0,05$ ) выше, а фосфора — несколько ниже, чем у больных только с рецидивом ЯБ.

Изучение показателей секреторной и моторной функций желудка установило, что у пациентов обеих групп при рецидиве ЯБ увеличение уровня кальция и снижение уровня фосфора крови сопровождалось значимым ( $p < 0,05$ ) повышением показателей кислото- и пепсиногенообразования, снижением продукции гастромукопротеидов (ГМП) и признаками гипермоторного дискинеза желудка, несколько ( $p > 0,1$ ) более выраженными при коморбидной патологии (табл. 2).

При изучении регионарной микроциркуляции в биоптатах СО периуль-

церозной зоны выявлено, что у пациентов обеих групп отмечались ее изменения. Однако при коморбидном течении ЯБ с АГ имелись нарушения в большей степени тромбоэмболического характера, на что указывали более выраженный спазм артериол, неравномерность их калибра в сочетании с умеренным расширением, полнокровием и извитостью венул, повышенной агрегацией форменных элементов крови, небольшим периваскулярным отеком.

У больных только с рецидивом ЯБ преобладали нарушения конечного кровотока тромбогеморрагического характера с выраженными периваскулярными изменениями в виде отека и геморрагий.

Полученные данные о состоянии кальциево-фосфорного баланса, функций желудка, регионарной микроциркуляции при коморбидном течении ЯБ с АГ, аналогичные только при рецидиве ЯБ, положительные наши результаты использования БМКК при лечении рецидива ЯБ без фоновой патологии [15, 16], применение препаратов этой группы при лечении АГ [17] явились основанием изучить эффективность включения в комплексную терапию этой категории больных нифедипин трехкратно по 0,01 в течение курса противоязвенной терапии. Этот выбор был направлен для снижения активности па-

Таблица 3  
Показатели эффективности лечения в группах больных (M ± σ)

Показатели эффективности лечения	Основная группа (рецидив ЯБ и АГ) — комплексная противоязвенная терапия и нифедипин, n = 23	Контрольная группа (рецидив ЯБ) — комплексная противоязвенная терапия без нифедипина, n = 57
Сроки ликвидации болевого синдрома, дни	6,05 ± 2,89*	9,37 ± 3,36
Сроки ликвидации диспепсии, дни	6,3 ± 2,66*	8,41 ± 2,65
Сроки рубцевания язв, дни	20,05 ± 2,6*	22,50 ± 3,91
Частота рубцевания язв, %	91,3*	84,2

Примечание: \* — статистическая значимость различий между группами; n — количество обследованных.

Таблица 4  
Показатели кальциево-фосфорного баланса, секреторной и моторной функций желудка в группах под влиянием лечения (M ± σ)

Показатели	Здоровые, n = 12	Основная группа (рецидив ЯБ и АГ) Комплексная противоязвенная терапия и нифедипин, n = 23	Контрольная группа (рецидив ЯБ) Комплексная противоязвенная терапия без нифедипина, n = 57
Кальций крови, ммоль/л	2,04 ± 0,18	2,06 ± 0,06	2,15 ± 0,14 *
Фосфор крови, ммоль/л	1,08 ± 0,10	1,09 ± 0,04	1,04 ± 0,07
Общая КП:			
• базальная секреция, ммоль/ч	2,11 ± 1,15	2,43 ± 1,18	3,45 ± 1,67*
• стимулированная секреция, ммоль/ч	4,25 ± 2,51	3,77 ± 2,07	4,79 ± 2,31
Свободная НСІ:			
• базальная секреция, ммоль/ч	0,67 ± 0,73	1,02 ± 0,84	1,64 ± 1,13*
• стимулированная секреция, ммоль/ч	1,60 ± 1,10	1,73 ± 1,34	2,54 ± 1,63*
Пепсин, г/л	30,20 ± 12,00	32,93 ± 12,64	43,98 ± 13,9*
ГМП, г/л	0,18 ± 0,06	0,18 ± 0,03	0,15 ± 0,04
Амплитуда биопотенциалов ЭГГ, мВ	0,18 ± 0,06	0,19 ± 0,04	0,21 ± 0,07
Частота биопотенциалов ЭГГ в минуту	2,99 ± 0,29	2,87 ± 0,23	2,88 ± 0,38

Примечание: \* — статистическая значимость различий со здоровыми; n — количество обследованных.

тогенетических факторов при рецидиве ЯБ и АГ, связанных с кальциево-фосфорным дисбалансом, и одновременно приведения к стабилизации уровня АД.

Для уточнения эффективности нифедипина при лечении коморбидного течения рецидива ЯБ с АГ выполнялось сравнение с контрольной группой больных с рецидивом ЯБ без фоновой патологии, применявших комплексную терапию без включения данного препарата.

Клинические наблюдения показали, что больные хорошо переносили применение нифедипина и не имели побочных симптомов. У всех обследованных с ЯБ и АГ в процессе лечения отмечались нормальные цифры АД (110–125 / 70–80 мм рт. ст.) и не было необходимости дополнительного использования других антигипертензивных средств.

У пациентов с коморбидной патологией, применявших дополнительно к основной противоязвенной терапии нифедипин, по сравнению с контрольной группой без этого препарата в лечении, выявлялось существенное

( $p < 0,05$ ) укорочение средних сроков болевого синдрома, диспепсических расстройств, рубцевания язв и увеличение частоты их заживления к концу 4-недельного срока лечения (табл. 3).

Применение нифедипина наряду с клиническим эффектом способствовало положительному влиянию на кальциево-фосфорный баланс и функции желудка (табл. 4).

Уровни кальция и фосфора крови у больных с коморбидной патологией на фоне применения нифедипина нормализовались и статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличались от их содержания у больных контрольной группы с терапией без БМКК, кальций крови в которой оставался существенно ( $p < 0,05$ ) выше нормы, а фосфор был несколько ( $p > 0,1$ ) снижен после проведенной терапии. Это может свидетельствовать о повышенной готовности к активации ulcerозного процесса при повторном воздействии этиологических факторов у этих больных.

Включение нифедипина наряду с ликвидацией кальциево-фосфорного

дисбаланса способствовало нормализации показателей секреторной и моторной функций желудка. В контрольной группе после проведенного лечения при сохраняющемся увеличении уровня кальция и некотором снижении фосфора крови оставалось значимое ( $p < 0,05$ ) повышение показателей кислото- и пепсиногенобразующей функций желудка.

При изучении регионарной микроциркуляции в биоптатах, взятых из области рубца, выявлено, что применение нифедипина в лечении коморбидно протекающих ГДЯ способствовало более полному и быстрому (в среднем на 4 дня) ее восстановлению по сравнению с пациентами без его использования.

## Выводы

1. Коморбидное течение рецидива ЯБ с АГ сопровождается кальциево-фосфорным дисбалансом в виде повышения уровня кальция и снижения уровня фосфора крови, отражающих функциональные сдвиги в КРС в целом.

- Повышение уровня кальция крови является одним из патогенных механизмов ассоциации ЯБ и АГ, способствующим активации кислотно-пептического фактора, развитию моторных нарушений ГДЗ, формированию микроциркуляторных расстройств и ряда симптомов фоновой патологии.
- Применение в комплексе терапии коморбидного течения ЯБ с АГ нифедипина, устраняющего патогенное влияние кальциево-фосфорного дисбаланса, является клинически эффективным и способствует снижению полипрагмазии в лечении этой патологии.

посредственный // Сибирский медицинский журнал.— 2014.— Том 29, № 1.— С. 7–12.

- Чернин В. В. Кальцийрегулирующая система и рецидив язвенной болезни / В. В. Чернин, Л. А. Фомина.— Текст: непосредственный // Терапевтический архив.— 2016.— Том 88, № 2.— С. 10–15.
- Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism / M. D. Walker, J. B. Fleischer, M. R. Di Tullio [et al.].— Text: visua // J. Clin. Endocrinology Metab.— 2010.— Vol. 95, N5.— P. 2172–2179.
- Панькин В. И. Гиперпаратиреоз: диагностика, клинические признаки и современные подходы к лечению / В. И. Панькин.— Текст: непосредственный // Международный эндокринологический журнал.— 2013.— № 1 (49).— С. 87–98.
- Генетически детерминированные механизмы развития артериальной гипертензии при дефиците экзогенного кальция (паратиреоидный гипертензивный фактор) / С. К. Чурина, Н. З. Клюева, О. С. Антонова [и др.].— Текст: непосредственный // Артериальная гипертензия.— 2014.— Том 20, № 5.— С. 342–348.
- Звенигородская Л. А. Клинико-диагностические особенности заболеваний органов пищеварения с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы / Л. А. Звенигородская, Л. Б. Лазебник, Ю. В. Тараченко.— Текст: непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.— 2006.— № 5.— С. 139–140.
- Ивашкин В. Т. Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины / В. Т. Ивашкин, Г. А. Минасян, А. М. Уголев. Текст: непосредственный // Ленинград: Наука, 1991.— 303 с.
- Искендеров Б. Г. Артериальная гипертензия и метаболизм кальция / Б. Г. Искендеров. Текст: непосредственный // Пенза: Издательство ГОУ ДПО ПИУВ Минздрава России, 2010.— 225 с.

- Янковская Л. В. Кальций-фосфорный обмен у женщин с артериальной гипертензией / Л. В. Янковская, В. А. Снежицкий, С. А. Ляликов.— Текст: непосредственный // Кардиология в Беларуси.— 2013.— № 5 (30).— С. 74–85.
- Тармаева И. Ю. Оценка дисбаланса химических элементов у пациентов с артериальной гипертензией / И. Ю. Тармаева, С. Ю. Багушкина, Н. В. Ефимова.— Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал.— 2016.— Том 97, № 4.— С. 501–507.
- Ивашкин В. Т. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта / В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов, И. В. Маев.— Текст: непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.— 2007.— Том 17, № 5.— С. 1–11.
- The stomach divalent ion-sensing receptor *scar 1* is a modulator of gastric acid secretion / J. P. Geibel, C. A. Wagner, R. Caroppo [et al.].— Text: visua // J. Biol. Chem.— 2001.— Vol. 276, N43.— P. 39549–39552.
- Фомина Л. А. Роль кальцийрегулирующей системы в патогенезе и саногенезе язвенной болезни и коррекция ее сдвигов при лечении рецидива заболевания / Л. А. Фомина.— Текст: непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.— 2016.— № 10 (134).— С. 19–24.
- Чернин В. В. Патогенетические основы применения антагонистов кальция в лечении рецидива язвенной болезни / В. В. Чернин, Л. А. Фомина.— Текст: непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.— 2003.— № 4. С. 41–48.
- Маколкин В. И. Антагонисты кальция — препараты выбора при лечении артериальной гипертензии / В. И. Маколкин.— Текст: непосредственный // Российский медицинский журнал.— 2007.— № 22.— С. 1599.

#### Список литературы

- Вертин А. Л. Коморбидность / А. Л. Вертин, А. С. Скотников.— Текст: непосредственный // Лечащий врач.— 2013.— № 6.— С. 66–69.
- Минушкин О. Н. Подход к лечению трудно рубцующихся гастродуоденальных язв (ТГДЯ) / О. Н. Минушкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 44. С. 25.
- Ширицкий В. С. Коморбидные заболевания — актуальная проблема клинической медицины / В. С. Ширицкий, И. В. Ширицкий.— Текст: не-

**Для цитирования.** Фомина Л. А. Кальциево-фосфорный баланс при коморбидном течении язвенной болезни и артериальной гипертензии и его коррекция блокаторами медленных кальциевых каналов // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 4. — 38 (413). — С. 19–22.



## II Школа гастроэнтерологов профессора О. Н. Минушкина

### СТАНДАРТЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА

ФГБУ «ПОЛИКЛИНИКА № 1» Управления делами Президента РФ  
Москва, Сивцев Вражек пер., 26/28

12 марта 2020 г.  
09:00 - 14:00

12  
МАР ' 20



#### ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ПРОГРАММА

09:00–10:00	Регистрация	11:50–12:00	ПЕРЕРЫВ
10:00–11:50	Пленарное заседание. Председатель: О. Н. Минушкин	12:00–14:00	Пленарное заседание. Председатель: О. Н. Минушкин
10:00–10:10	Открытие Школы. О. Н. Минушкин	12:00–12:15	Психотропная терапия функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. М. А. Самушия
10:10–10:20	Заболевания пищевода. Общие представления. Л. В. Масловский	12:15–12:30	Рефлюкс-эзофагит у больных с резекцией желудка или гастрэктомией. Патогенез, лечебные подходы. Л. В. Масловский
10:20–10:50	Возможности манометрии высокого разрешения в диагностике заболеваний пищевода. А. С. Трухманов	12:30–12:45	Потенциал и значение цитопротективной терапии при ГЭРБ. Л. В. Масловский
10:50–11:00	Клинический разбор. Л. В. Масловский	12:45–13:00	Вирусы и ГЭРБ. Есть ли связь? Д. В. Данилов
11:00–11:30	Функциональные расстройства пищевода (Функциональная изжога, функциональная загрудинная боль пищевода, функциональная дисфагия, ком в пищеводе). Диагностика, лечение, алгоритм ведения больных. О. Н. Минушкин	13:00–13:15	Рефрактерная ГЭРБ — определение, причины и пути преодоления. И. Д. Лоранская
11:30–11:40	Клинический разбор (функциональные расстройства). А. М. Чеботарева	13:15–13:30	5 Маастрихтские соглашения (основные положения, практическая реализация). О. Н. Минушкин
11:40–11:50	Ответы на вопросы. Дискуссия.	13:30–13:45	Ответы на вопросы. Дискуссия.
		13:45–14:00	Подведение итогов. Закрытие Школы.