

Патогенетические основы и эффективность применения блокаторов медленных кальциевых каналов в терапии рецидива язвенной болезни, ассоциированной с артериальной гипертензией

Л.А. ФОМИНА, В.В. ЧЕРНИН

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

Резюме

Цель исследования. Уточнить концентрацию кальция в крови (ККК) как показателя функционального состояния кальций-регулирующей системы при сочетанном течении рецидива язвенной болезни (ЯБ) и артериальной гипертензии (АГ) в сопоставлении с выраженностью ulcerозного процесса, изменениями регионарной микроциркуляции, функциями желудка. Выяснить патогенетическую оправданность и клиническую эффективность применения блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) при лечении данной сочетанной патологии.

Материалы и методы. В исследовании случай—контроль каждому пациенту с рецидивом ЯБ и АГ 1-й степени, I стадии болезни (1-я группа; 23 больных) соответствовал больной аналогичного же пола, возраста и локализации язвы только с рецидивом ЯБ (2-я группа, 23 человека). Этим пациентам в комплекс лечения включали БМКК нифедипин. Контрольная группа состояла из 56 больных с рецидивом ЯБ, получавшим комплексную терапию без нифедипина. Всем больным в динамике проводили клиническое и эндоскопическое исследования, изучали ККК, показатели секреторной и моторной функций желудка, регионарную микроциркуляцию в биоптатах слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны.

Результаты. Рецидив ЯБ протекает на фоне достоверного повышения ККК, более существенного при ассоциации с АГ. Нарушению кальциевого баланса сопутствуют изменения регионарной микроциркуляции, показателей секреторной и моторной функций желудка, формирующих кислотно-пептический фактор и гипермоторная дискинезия, более выраженные у больных с сочетанной патологией. Включение БМКК в комплекс терапии рецидива ЯБ с целью устранения патогенного влияния кальция крови способствовало более быстрому устранению клинических симптомов рецидива, ликвидации острофазовых микроциркуляторных нарушений в СО гастродуоденальной зоны, восстановлению показателей функций желудка. При этом в процессе терапии сочетанных заболеваний исключается повышение артериального давления.

Заключение. Включение БМКК в комплексную терапию рецидива ЯБ, ассоциированной с АГ, патогенетически оправданно и клинически эффективно.

Ключевые слова: язвенная болезнь, артериальная гипертензия, кальций, микроциркуляция, функции желудка, блокатор медленных кальциевых каналов.

Pathogenetic bases and efficacy of slow calcium channel blockers in the therapy of recurrent peptic ulcer disease associated with hypertension

L.A. FOMINA, V.V. CHERNIN

Tver State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tver, Russia

Aim. To clarify blood calcium concentrations (BCCs) as an indicator of the functional state of the calcium-regulating system in the concomitant course of recurrent peptic ulcer disease (PUD) and hypertension, by comparing with the severity of a ulcerous process, with changes in regional microcirculation, and with the functions of the stomach. To elucidate the pathogenetic justification for and clinical efficacy of slow calcium channel blockers (SCCBs) in the treatment of this comorbidity.

Subjects and methods. In the case-control study, each patient with recurrent PUD and grade 1, Stage I hypertension (Group 1; n=23) corresponded to a recurrent PUD patient matched for sex, age, and ulcer site (Group 2, n=23). The complex of treatment for these patients included the SCCB nifedipine. A control group consisted of 56 recurrent PUD patients who received combination therapy without nifedipine. All the patients over time underwent clinical and endoscopic examinations and determinations of BCCs, indicators of gastric secretory and motor functions, and regional microcirculation in the gastroduodenal mucosal biopsy specimens.

Results. Recurrent PUD was present with a reliable BCC increase that was more substantial when it was associated with hypertension. Calcium imbalance was accompanied by changes in regional microcirculation and gastric secretory and motor functional indicators forming an acid peptic factor, as well as by hypermotor dyskinesia, which were more pronounced in patients with comorbidity. Incorporation of a SCCB into a complex of therapy for recurrent PUD to eliminate the pathogenic effect of blood calcium contributed to more rapid arrest of the clinical symptoms of a recurrence, to elimination of acute-phase microcirculatory disorders in the gastroduodenal zone, and to the recovery of gastric functional indicators. Elevated blood pressure was ruled out during the therapy of concomitant diseases.

Conclusion. Incorporation of a SCCB into the combination therapy of recurrent PUD associated with hypertension is pathogenetically sound and clinically effective.

Keywords: peptic ulcer disease, hypertension, calcium, microcirculation, gastric function, slow calcium channel blocker.

АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов
ДПК — двенадцатиперстная кишка

ККК — концентрация кальция в крови
КРС — кальцийрегулирующая система
СО — слизистая оболочка
ЯБ — язвенная болезнь

Во врачебной практике часто приходится сталкиваться с сочетанной патологией. При этом каждая нозологическая форма обуславливает необходимость назначения определенных препаратов. В этих случаях важно подобрать терапию, оказывающую синергическое действие, что позволит избежать полипрагмазии. Это прежде всего касается заболеваний, имеющих высокую распространенность, а, следовательно, и повышенную возможность рассмотрения их с позиций сочетанного течения [1, 2]. В этом плане часто выявляется ассоциированное течение артериальной гипертонии (АГ) и кислотозависимых заболеваний, в частности язвенной болезни (ЯБ) [3–5].

По данным Л.Б. Лазебника и соавт. [6, 7], у лиц старше 60 лет распространенность АГ превышает 50%, из них у 83,3% больных она сочетается с заболеваниями органов пищеварения.

Сочетание ЯБ и АГ имеет ряд общих этиологических и патогенетических аспектов: психоэмоциональные воздействия, нейроэндокринные сдвиги, нарушения микроциркуляции и гемостаза. При этом системные микроциркуляторные нарушения, присущие АГ, усиливают дистрофические и воспалительно-некротические процессы в слизистой оболочке (СО) гастродуоденальной зоны [8, 9].

В наших предыдущих работах показано, что рецидив ЯБ протекает на фоне нарушений в кальцийрегулирующей системе (КРС), характеризующихся достоверным повышением концентрации паратиринина и кальция, некоторым увеличением концентрации кальцитонина и существенным снижением уровня фосфора в крови. Рубцевание и эпителизация гастродуоденальных язв и ликвидация симптомов рецидива сопровождается нормализацией уровня паратиринина и фосфора, снижением концентрации кальция и достоверным увеличением концентрации кальцитонина в крови. При этом кальций выступает как мессенджер, а его концентрация отражает выраженность функциональных сдвигов в КРС [10, 11].

В литературе также имеются данные об изменении кальциево-фосфорного баланса и его значении в патогенезе и особенностях течения АГ [12–15]. По данным Л.В. Янковской и соавт. [16] и Т.В. Лохиной и соавт. [17], АГ сопутствует повышению уровня паратиринина, выраженность которого зависит от тяжести течения заболевания.

Учитывая изложенное, можно сделать вывод, что как при ЯБ, так и АГ в патогенезе заболеваний имеют значение сдвиги в КРС и связанные с ними изменения кальциево-фосфорного баланса, что делает оправданным возможность применения блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) и при сочетанном течении этих заболеваний.

Цель исследования — уточнить концентрацию кальция в крови (ККК) как показателя функционального состояния КРС при ассоциированном течении рецидива ЯБ и АГ в сопоставлении с выраженностью ulcerозного процесса, изменениями регионарной микроциркуляции и функциями желудка; выяснить патогенетическую оправданность и клиническую эффективность применения БМКК при данной сочетанной патологии.

Материалы и методы

Обследовали 102 больных с рецидивом язвенной болезни (72 мужчины и 30 женщин, средний возраст $41,6 \pm 5,2$ года). У 26 больных язва располагалась в желудке, у 76 — в двенадцатиперстной кишке (ДПК). Для детального изучения состояния КРС провели исследование случай—контроль. Каждому из 23 пациентов с рецидивом ЯБ и АГ (1-я группа) соответствовал больной аналогичного пола, возраста и локализации язвенного дефекта, имеющий только рецидив ЯБ (2-я группа). Средний возраст больных каждой группы составил $43,4 \pm 4,1$ года. В группах было по 15 мужчин и 8 женщин, у 7 пациентов язва располагалась в желудке, у 16 — в ДПК. Больные с сочетанной патологией имели АГ 1-й степени, I стадии, ранее не получали постоянную антигипертензивную терапию, а эпизодически принимали различные препараты для снижения артериального давления — АД (не чаще 1–2 раз в неделю). Пациентам этих двух групп, помимо традиционной противоязвенной терапии, включающей цитопротекторы, антисекреторные средства, при необходимости применяли препараты антихеликобактерной эрадикационной терапии, назначали БМКК нифедипин по 0,01 г 3 раза в день в течение 20 дней. Для уточнения эффективности использования БМКК при лечении рецидива ЯБ сформирована контрольная группа, состоявшая из 56 больных (42 мужчины и 14 женщин, возраст $39,9 \pm 4,7$ года) с рецидивом заболевания, получавших комплексную терапию без нифедипина. О рубцевании язвы судили через 4 нед после начала терапии.

Для отработки собственных нормативов обследовали 30 здоровых добровольцев. Участие в исследовании подтверждено информированным согласием пациента.

Всем больным в динамике проводили клиническое и эндоскопическое исследования, изучали ККК (метод Л.А. Контарович и Л.Д. Белинской в модификации Л.И. Стрельникова), кислото- (фракционный способ зондирования по Н.И. Лепорозова в модификации Веретянова—Новикова—Мясоедова), пепсиногенно- (метод В.Н. Туголукова), гастромукопротеидообразующую (метод Glass, Boyd), функции желудка и его биоэлектрическую активность (электрогастрография по М.А. Собакину). Регионарную микроциркуляцию изучали с использованием световой микроскопии в биоптатах СО желудка и ДПК, взятых при эндоскопическом исследовании из периульцерозной зоны и области рубца.

Результаты и обсуждение

При исследовании ККК выявлено, что острая фаза рецидива ЯБ сопровождается достоверным повышением его уровня в двух группах больных по сравнению с таковым у здоровых лиц ($2,04 \pm 0,05$ ммоль/л; $p < 0,05$). Однако при сочетанной патологии (1-я группа) ККК в целом существенно выше ($2,28 \pm 0,01$ ммоль/л), чем у больных 2-й группы без АГ ($2,22 \pm 0,01$ ммоль/л; $p < 0,05$). При этом достоверно более высокие показатели кальциемии выявлены в 1-й группе у женщин и при локализации язвы в желудке (табл. 1).

Изучение регионарной микроциркуляции в биоптатах СО периульцерозной зоны в острую фазу рецидива ЯБ у всех обследованных выявило нарушения. Однако при сочетанном течении ЯБ и АГ имелись изменения в большей степени тромбоземического характера, проявляющиеся более выраженным спазмом артериол с микротромбами в них, запустеванием венул, небольшим периваскулярным отеком. У пациентов только с рецидивом ЯБ преобладали тромбоземические нарушения конеч-

Сведения об авторах:

Чернин Вячеслав Васильевич — д.м.н., проф. каф. факультетской терапии

Контактная информация:

Фомина Людмила Артуровна — к.м.н., доц. каф. факультетской терапии; 170000 Тверь, ул. Советская 4; e-mail: Ludmifom@mail.ru

Таблица 1. ККК (в ммоль/л) у пациентов 1-й и 2-й групп в целом и в зависимости от пола больных и локализации язвы ($M \pm m$)

Характеристика	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Кальций в крови в целом в группе (<i>n</i> =23)	2,28±0,01	2,22±0,01	<0,05
Мужчины (<i>n</i> =15)	2,29±0,02	2,24±0,02	>0,1
Женщины (<i>n</i> =8)	2,26±0,01	2,18±0,02	<0,05
Язва желудка (<i>n</i> =7)	2,24±0,02	2,17±0,01	<0,05
Язва ДПК (<i>n</i> =16)	2,31±0,02	2,29±0,02	>0,1

Примечание. Здесь и в табл. 2 *p* — для различий между группами; *n* — число обследованных.

ного кровотока, характеризующиеся микротромбозом капилляров и венул, их расширением и полнокровием, отеком и геморрагиями в периваскулярные ткани.

Определение показателей секреторной и моторной функций желудка показало, что у пациентов обеих групп в эту фазу рецидива заболевания увеличению ККК сопутствовали существенные изменения показателей кислото-, пепсиногено-, гастромукопротеидообразующей и моторной функций желудка. Однако у пациентов с сочетанной патологией (1-я группа) по сравнению с больными только с рецидивом ЯБ (2-я группа) отмечалось более выраженное повышение показателей кислотности, пептической активности содержимого желудка и гиперкинетического типа его моторики, достоверное ($p < 0,05$) по общей кисло-

топродукции и величине амплитуды биопотенциалов ЭГГ (табл. 2).

Полученные данные позволяют считать, что сочетанное течение рецидива ЯБ и АГ сопровождается дисфункцией КРС с достоверным увеличением ККК, являющегося ее мессенджером и показателем функциональной активности. Повышение ККК можно расценить как патогенную реакцию, способствующую нарушению регионарной микроциркуляции, усилению кислотно-пептического фактора и моторных изменений, развитию и активации ulcerозного процесса в СО гастродуоденальной зоны (см. рисунок).

Ввиду того что рецидив ЯБ и АГ сопровождается повышением ККК, а как при рецидиве ЯБ, так и при АГ [18–20] используются БМКК, возникает мнение о целесообразности включения в терапию их сочетанного течения препаратов указанной группы.

В связи с этим для уменьшения активности патогенетических процессов при рецидиве ЯБ, вызванных повышенным ККК, в комплекс лечения больных 2 групп включен нифедипин в дозе 0,01 г 3 раза в сутки в течение 20 дней.

Клинические наблюдения показали, что пациенты хорошо переносили нифедипин и не имели побочных явлений. У всех больных с ЯБ и АГ наблюдались нормальные уровни АД и не требовалось дополнительного применения антигипертензивных средств. В группах больных, получавших нифедипин, по сравнению с контрольной группой без данного препарата отмечено достоверное ($p < 0,05$) сокращение сроков болевого и диспепсического синдромов, длительности лечения и

Таблица 2. Показатели секреторной и моторной функций желудка у больных 1-й и 2-й групп при рецидиве ЯБ ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Общая кислотная продукция:				
базальная секреция, ммоль/ч	2,11±0,39	4,02±0,15*	3,56±0,11*	<0,05
стимулированная секреция, ммоль/ч	4,25±0,51	5,89±0,17*	5,32±0,16*	<0,05
Свободная соляная кислота:				
базальная секреция, ммоль/ч	0,67±0,21	2,22±0,21*	1,89±0,16*	>0,1
стимулированная секреция, ммоль/ч	1,60±0,33	3,07±0,24*	2,67±0,20*	>0,1
Пепсин желудочного сока, г/л	30,20±0,60	49,22±2,01*	44,16±1,92*	>0,1
Гастромукопротеиды, г/л	0,18±0,01	0,12±0,01*	0,10±0,01*	>0,1
Амплитуда биопотенциалов ЭЭГ, мВ	0,18±0,02	0,31±0,01*	0,26±0,01*	<0,05
Частота биопотенциалов ЭЭГ в минуту	2,99±0,09	2,74±0,08*	2,76±0,09*	>0,1
Число обследованных	12	23	23	

Примечание. * — достоверные различия со здоровыми — здесь и в табл. 4.

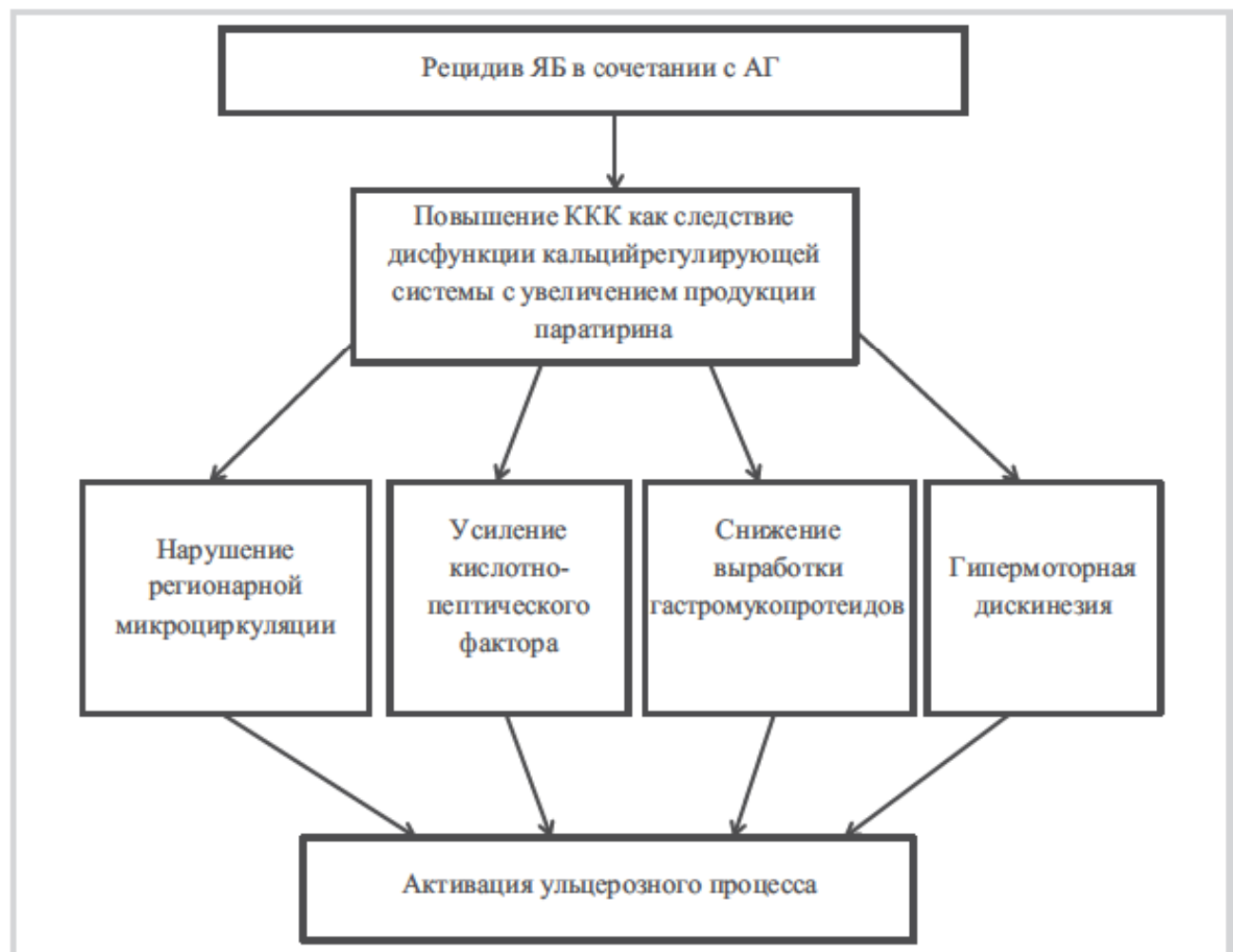
Таблица 3. Показатели эффективности лечения больных ЯБ в группах ($M \pm m$)

Показатель	Комплексная терапия и нифедипин		Контрольная группа (комплексная терапия без нифедипина)
	1-я группа	2-я группа	
Срок ликвидации болевого синдрома, дни	6,02±0,17**	6,24±0,20**	9,38±1,36
Срок ликвидации диспепсического синдрома, дни	5,37±0,21**	5,26±0,15**	8,41±0,98
Срок рубцевания язв, дни	20,05±0,45**	19,89,17±0,63**	22,53±0,74
Частота рубцевания язв, %	91,3	95,7	86,7
Число больных	23	23	56

Примечание. Здесь и в табл. 4:** — достоверные различия с контрольной группой — .

Таблица 4. Кальций крови, показатели секреторной и моторной функций желудка у обследованных больных под влиянием комплексной терапии с включением нифедипина ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые	1-я группа	2-я группа	Контрольная группа
Кальций крови, ммоль/л	2,04±0,05	2,07±0,02**	2,05±0,02**	2,15±0,03*
Общая кислотная продукция:				
базальная секреция, ммоль/ч	2,11±0,30	2,89±0,17*	2,67±0,12	3,81±0,23*
стимулированная секреция, ммоль/ч	4,25±0,51	4,76±0,22	4,47±0,14	5,45±0,25*
Свободная соляная кислота:				
базальная секреция, ммоль/ч	0,67±0,21	1,04±0,15**	0,98±0,07**	1,86±0,12*
стимулированная секреция, ммоль/ч	1,60±0,33	1,83±0,12**	1,91±0,15**	2,77±0,14*
Пепсин, г/л	30,20±3,60	36,38±1,06**	32,27±1,45**	45,04±2,28*
Гастромукопротеиды, г/л	0,18±0,01	0,17±0,01	0,17±0,01	0,16±0,01
Амплитуда биопотенциалов ЭЭГ, мв	0,18±0,02	0,19±0,01	0,18±0,01	0,20±0,02
Частота биопотенциалов ЭЭГ в минуту	2,99±0,09	2,85±0,08	2,91±0,09	2,90±0,07
Число обследованных	12	23	23	56



Кальций крови как показатель функционального состояния КРС при рецидиве ЯБ в сочетании с АГ.

увеличения процента заживления язв к концу 4-недельной терапии в 1-й группе на 4,6%, во 2-й на 9% (табл. 3).

Изучение ККК и функций желудка после лечения показало, что при применении в комплексе лечения БМКК нифедипина ККК как у больных с сочетанной патологи-

ей, так и у пациентов только с рецидивом ЯБ нормализовался и достоверно отличался от такового у больных, получавших лечение без нифедипина, у которых ККК оставалась достоверно выше нормы (табл. 4).

Применение нифедипина привело к более полному восстановлению секреторной, особенно показателей сво-

бодной хлористоводородной кислоты и пепсина, функции желудка у пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению с контрольной. При этом достоверных различий между ККК и показателями функций желудка у пациентов 1-й и 2-й групп не выявлено.

Применение БМКК нифедипина способствовало более полному восстановлению регионарной микроциркуляции по сравнению с таковой у пациентов, не получавших данный препарат. Однако у больных с сочетанной патологией в биоптатах СО, взятых из области рубца, чаще выявлялись спазм артериол, запустевания венул и капилляров.

Заключение

Повышение ККК, как следствие дисфункции КРС, сопутствует рецидиву ЯБ, особенно при ассоциации заболевания с АГ. Увеличение ККК в период рецидива ЯБ со-

провождается нарушениями регионарной микроциркуляции и функций желудка, формирующих активность кислотно-пептического фактора и гипермоторную дискинезию, более выраженными при сочетании ее с АГ.

Включение БМКК нифедипина в комплексную терапию рецидива ЯБ и сочетания ее с АГ, устраняющего патогенное влияние повышенной ККК, способствует восстановлению регионарной микроциркуляции и функций желудка, уменьшению сроков ликвидации болевого и диспепсического синдромов, рубцевания язв и повышает частоту их заживления, не требует дополнительного применения антигипертензивных средств.

Использование БМКК в комплексе лечения рецидива ЯБ, ассоциированной с АГ, является патогенетически оправданным и эффективным.

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний. *Клиническая медицина*. 2000;1:56-68.
2. Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF et al Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J. Clin. Epidemiol.* 2008;51(5):367-375.
3. Успенский Ю.П. Проблема сочетанной патологии в клинике гастроэнтерологии. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2005;3-4:33-36.
4. Хлынова О.В., Тусв А.В. *Артериальная гипертензия и кислотозависимые заболевания*. Пермь: Полиграфкомплект. 2008.
5. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Тараченко Ю.В. Клинико-диагностические особенности заболеваний органов пищеварения с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2005;5:139-140.
6. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. *Заболевания органов пищеварения у пожилых*. Анахарсис; 2003.
7. Лазебник Л.Б., Комисаренко И.А., Милокова О.М. *Артериальная гипертензия у пожилых*. М.: Изд-во МАИ; 2002.
8. Чернин В.В. *Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки*. М.: «МИА»; 2010:528.
9. Михеева О.М. Язвенная болезнь у пожилых пациентов с артериальной гипертензией. *Клиническая геронтология*. 2008; 1:17-29.
10. Чернин В.В., Фомина Л.А., Кальцийрегулирующая система и рецидив язвенной болезни. *Тер. архив*. 2016;88(2):10-15.
11. Фомина Л.А. Кальциево-фосфорный баланс при рецидиве язвенной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;12:22-26.
12. Тармаева И.Ю., Баглушкина С.Ю., Ефимова Н.В. Оценка дисбаланса химических элементов у пациентов с артериальной гипертензией. *Казанский медицинский журнал*. 2016; 97(4):501-507.
13. Келеджиева Э.В. Особенности отдельных звеньев кальциевого гомеостаза в зависимости от тяжести течения артериальной гипертензии. *Крымский терапевтический журнал*. 2007;1(8):22-25.
14. Балабина Н.М., Баглушкина С.Ю. Элементарный статус и риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014;125(2):51.85.
15. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Прохорова Ж.В., Гребенкина Л.А., Власов Б.Я., Ильин В.П. Особенности состояния системы «Переокисления липидов антиоксидантной защиты» и обмена кальция у детей подросткового возраста при эссенциальной артериальной гипертензии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2010;89(3):10-14.
16. Янковская Л.В., Снежицкий В.А., Ляликов С.А. Кальций-фосфорный обмен у женщин с артериальной гипертензией. *Кардиология в Беларуси*. 2013;5(30):74-85.
17. Лохина Т.В., Искендеров Б.Г., Шибеева Т.М., Беренштейн Н.В., Ермолаева Н.Н., Киреева М.В. Эффективность антагонистов кальция в зависимости от содержания паратиреоидного гормона в крови у больных артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008;7(6 S1):219a-220.
18. Чернин В.В., Фомина Л.А. Патогенетические основы применения антагонистов кальция в лечении рецидива язвенной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003;4:41-48.
19. Марцевич С.Ю. Лечение артериальной гипертензии дигидропиридиновыми антагонистами кальция в виде монотерапии в комбинации в бета-блокаторами. *Российский кардиологический журнал*. 2002;3:4-12.
20. Маколкин В.И. Антагонисты кальция — препараты выбора при лечении артериальной гипертензии. *Российский медицинский журнал*. 2007;22:1599.

Поступила 11.10.2016