

## Кальцийрегулирующая система и рецидив язвенной болезни

В.В. ЧЕРНИН, Л.А. ФОМИНА

ГБОУ ВПО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

### The calcium-regulating system and recurrent peptic ulcer

V.V. CHERNIN, L.A. FOMINA

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

#### Резюме

**Цель исследования.** Выяснить особенности функционального состояния и значения кальцийрегулирующей системы, метаболизма кальция и фосфора в патогенезе и саногенезе язвенной болезни (ЯБ); определить возможные пути коррекции выявленных сдвигов при лечении рецидива заболевания воздействием на различные уровни их нарушений.

**Материалы и методы.** Обследовали 220 больных с рецидивом ЯБ с определением паратиринина, кальцитонина, кальция и фосфора крови, секреторной и моторной функций желудка.

**Результаты.** Рецидив ЯБ сопровождается значительным увеличением в крови концентрации паратиреоидного гормона и кальция, некоторым повышением концентрации кальцитонина и достоверным снижением уровня фосфора. Данным изменениям сопутствуют существенное повышение кислото- и пепсиногенообразующей функций желудка, уменьшение продукции гастромукопротеидов и гипермоторной дискинезии. Применение в лечении рецидива заболевания кальцитрина, нифедипина и этидроновой кислоты, устраняющих дисфункцию кальцийрегулирующей системы на различных уровнях ее нарушений, приводит к достоверному сокращению сроков ликвидации клинико-эндоскопических проявлений рецидива.

**Заключение.** Рецидив ЯБ протекает на фоне дисфункции кальцийрегулирующей системы. Включение в комплекс лечения рецидива заболевания препарата гормона С-клеток щитовидной железы кальцитрина, блокатора медленных кальциевых каналов нифедипина и бифосфоната этидроновой кислоты патогенетически оправдано и клинически эффективно.

*Ключевые слова:* язвенная болезнь, кальцитрин, паратирин, кальций, фосфор, кальцийрегулирующая система, нифедипин, этидроновая кислота.

**Aim.** To elucidate the functional state and value of the calcium-regulating system, calcium and phosphorus metabolism in the pathogenesis and sanogenesis of peptic ulcer (PU); to define the possible ways to correct shifts found in the treatment of disease relapse, by affecting the different levels of their disorders.

**Subjects and methods.** A total of 220 patients with recurrent PU were examined by determining the blood levels of parathyrin, calcitonin, calcium and phosphorus, as well as gastric secretory and motor functions.

**Results.** Recurrent PU was accompanied by a considerable increase in the blood concentration of parathyroid hormone and calcium, a slight rise in that of calcitonin, and a significant reduction in that of phosphorus. These changes were attended by a substantial increase in gastric acid- and pepsinogen-forming functions, a decrease in the production of gastric mucoproteins, and hypermotor dyskinesia. The use of calcitrin, nifedipine, and etidronic acid, which eliminate dysfunction of the calcium-regulating system at different levels of its impairments, leads to a significant reduction in the time of alleviation of the clinical and endoscopic manifestations of a recurrence.

**Conclusion.** Recurrent PU runs in the presence of calcium-regulating system dysfunction. Incorporation of the thyroid C-cell hormone preparation calcitrin, the slow calcium-channel blocker nifedipine, and etidronic acid bisphosphonate into a complex of treatment for a disease recurrence is pathogenetically sound and clinically effective.

*Keywords:* peptic ulcer, calcitrin, parathyrin, calcium, phosphorus, calcium-regulating system, nifedipine, etidronic acid.

БМКК — блокаторы медленных кальциевых каналов  
ГДЗ — гастродуоденальная зона  
ГМДК — гипермоторная дискинезия  
КРС — кальцийрегулирующая система

КФБ — кальциево-фосфорный баланс  
СО — слизистая оболочка  
ЩЖ — щитовидная железа  
ЯБ — язвенная болезнь

Язвенная болезнь (ЯБ) — распространенное заболевание в структуре поражений органов пищеварения [1, 2]. Несмотря на появление в последние годы новых взглядов на этиологию и патогенез заболевания, внедрение новых методов лечения с включением различных схем эрадика-

ционной антихеликобактерной терапии, 10–15 % взрослого населения страдает этой патологией со значительной частотой развития ее осложнений [3]. Эти данные могут свидетельствовать, что до сих пор нет полного понимания

#### 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; тел.: +7(482)244-4767; e-mail: Ludmifom@mail.ru

сути заболевания и не все механизмы ulcerогенеза учитываются при его лечении. В этом аспекте недостаточно изучена роль кальцийрегулирующей системы (КРС) при развитии ЯБ и ее рецидивов [4–6].

Понятие КРС появилось с открытием в 1961 г. кальцитонина, продуцируемого С-клетками щитовидной железы (ЩЖ) и оказывающего противоположное паратирину влияние на кальциево-фосфорный метаболизм в организме. Имеются данные о влиянии гормонов КРС на морфофункциональное состояние гастродуоденальной зоны (ГДЗ) [7]. Так, гормон околощитовидных желез паратирин (паратиреоидный гормон, паратгормон) повышает активность кислотно-пептического фактора, оказывает деструктивное действие на слизистую оболочку (СО) ГДЗ, тормозит процессы ее регенерации. В противоположность этому гормон С-клеток ЩЖ кальцитонин повышает реакции адаптации организма, снижает выработку соляной кислоты и пепсиногена, усиливает регенераторные процессы [8, 9].

Известно, что гормоны КРС оказывают как непосредственное влияние на состояние СО ГДЗ, так и опосредованное, изменяя кальциево-фосфорный баланс (КФБ). Установлено влияние кальция на процессы кислото- и пепсиногенообразования, моторную активность желудка и двенадцатиперстной кишки; при этом фосфор участвует в процессах энергообеспечения клеток, входит в состав биологических мембран, обеспечивает регенераторную активность СО ГДЗ, является составной частью многих катализаторов в клетках [10].

Имеются работы по применению блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) и препаратов кальцитонина для устранения патогенного действия повышенного уровня кальция в крови и стимуляции процессов репарации при патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта [6, 7, 11–13].

Между тем роль КРС как регуляторного функционального блока организма в патогенезе и саногенезе ЯБ и ее рецидивов во многом неясна и нуждается в дальнейшем уточнении для совершенствования ее лечения и профилактики.

Цель исследования: выяснить особенности функционального состояния и значение КРС, метаболизма кальция и фосфора в патогенезе и саногенезе ЯБ; определить возможные пути коррекции выявленных сдвигов при лечении рецидива заболевания воздействием на различные уровни их нарушений.

## Материалы и методы

Обследовали 220 больных ЯБ. Среди них 163 мужчины и 57 женщин в возрасте от 17 до 60 лет. У 153 (69,5%) пациентов язва локализовалась в двенадцатиперстной кишке, у 53 (24,1%) — в желудке, сочетанные гастродуоденальные язвы обнаружены у 14 (6,4%) больных. Все больные обследовались во время лечения по поводу рецидива заболевания. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев. У больных проводили общеклиническое и эндоскопическое исследования, а также в динамике определяли паратирин и кальцитонин (с использованием стандартных наборов реактивов Ria-mat РТН фирмы «Вук-Mallinckrodt»), кальций (метод Л.А. Контарович и Л.Д. Белинской в модификации Л.И. Стрельникова) и фосфор (метод А. Боданского) в крови, мочевую экскрецию электролитов (методы О.В. Травкина и Eger), кислото- (фракционный способ по Н. И. Лепорскому в модификации Веретянова—Новикова—Мясоедова), пепсино-

ген- (метод В.Н. Туголукова), гастромукопротеидобразующую (метод Glass, Boyd) и моторную функции желудка (метод электрогастрографии по М.А. Собакину). Биоптаты СО периульцерозной зоны и области рубца изучали гистологически с окраской срезов гематоксилином и эозином с постановкой ШИК-реакции. Особое внимание обращали на состояние регионарной микроциркуляции, явления дистрофии и некроза, инфильтрацию и репаративные процессы.

При сопоставлении полученных данных использовали описательный и аналитический статистические методы. Центральные тенденции оценивали по среднему стандартному отклонению. Для тестирования статистических гипотез применяли метод параметрической статистики (коэффициент Стьюдента). Нулевую гипотезу отрицали при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Установлено (табл. 1), что в острую фазу рецидива ЯБ (1–2-я неделя) при выраженных болевом и диспепсическом синдромах, эндоскопически выявленной язве с периульцерозным воспалением и нередко микрокровотечениями, гистологически определяемых нарушений регионарной микроциркуляции в виде полнокровия микрососудов с агрегацией в них форменных элементов крови, периваскулярного отека, геморрагий, дистрофии и некроза тканей, отмечалось значительное ( $p < 0,05$ ) увеличение в крови концентрации паратиринина и некоторое ( $p > 0,1$ ) кальцитонина. В фазу рубцевания и эпителизации (3–4-я неделя рецидива) в отсутствие клинических симптомов заболевания, заживления язвенного дефекта и ликвидации острых микроциркуляторных расстройств в СО ГДЗ уровень паратиринина в крови снижался практически до нормы ( $p > 0,1$ ), а кальцитонина, напротив, повышался и был существенно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у здоровых лиц.

Дисбаланс в продукции кальцийрегулирующих гормонов сопровождался нарушением КФБ. В острую фазу рецидива болезни уровень кальция в крови был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, а фосфора существенно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у здоровых. В фазу рубцевания и эпителизации кальциемия снижалась, однако не достигала уровня здоровых, а фосфатемия повышалась до нормы. Существенные изменения суточной мочевой экскреции исследуемых электролитов не выявлены.

Сопоставляя показатели состояния КРС в период рецидива ЯБ с функциями желудка, выявили их взаимосвязь (табл. 2). Так, в острую фазу рецидива ЯБ функциональному состоянию КРС, характеризующемуся повышением уровня паратиринина и кальция, некоторым увеличением уровня кальцитонина и снижением концентрации фосфора в крови сопутствовали достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение кислото- и пепсиногенообразующей функций желудка, существенное ( $p < 0,05$ ) снижение содержания гастромукопротеидов в желудочном соке, гипермоторная дискинезия (ГМДК). В фазу рубцевания и эпителизации при отчетливой нормализации концентраций паратиринина и фосфора, уменьшении концентрации кальция и существенном повышении уровня кальцитонина в крови наблюдались достоверные ( $p < 0,05$ ) снижение показателей кислото-, пепсиногенообразования, повышение продукции гастромукопротеидов и ликвидация ГМДК желудка.

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь дисбаланса КРС и функций желудка (табл. 3). Выявлена прямая корреляция кислотообразования и пептической активности желудочного сока с уровнями паратиринина и кальция в

Таблица 1. Показатели КРС при рецидиве ЯБ

Показатель	Здоровые (n=30)	Острая фаза рецидива (n=53)	Фаза рубцевания и эпителизации (n=59)
Паратирин в крови, пмоль/л	13,10±2,69	29,17±4,27*	16,49±3,11
Кальцитонин в крови, пмоль/л	14,78±7,51	18,40±8,00	24,10±3,39*
Кальций в крови, ммоль/л	2,03±0,05	2,25±0,02*	2,15±0,03*
Фосфор в крови, ммоль/л	1,08±0,02	1,02±0,01*	1,06±0,01

Примечание. Здесь и в табл. 2: данные представлены в виде  $M \pm m$ . \* —  $p < 0,05$  для различий со здоровыми.

Таблица 2. Показатели секреторной и моторной функций желудка при рецидиве ЯБ

Показатель	Здоровые (n=12)	Острая фаза рецидива (n=53)	Фаза рубцевания и эпителизации (n=60)
Базальная секреция соляной кислоты, ммоль/ч	0,67±0,21	3,05±0,21*	1,25±0,24
Стимулированная секреция соляной кислоты, ммоль/ч	1,60±0,33	4,11±0,22*	2,76±0,38
Пепсин желудочного сока, г/л	30,20±0,60	67,04±3,93*	38,34±2,73
Гастромукопротеиды, г/л	0,18±0,01	0,12±0,01*	0,19±0,02
Амплитуда биопотенциалов электрогастрограмм, мВ	0,18±0,02	0,30±0,04*	0,19±0,01
Частота биопотенциалов в минуту	2,99±0,09	2,70±0,02*	2,89±0,06

Таблица 3. Корреляция показателей функций желудка и КРС при рецидиве ЯБ

Показатель	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена			
	паратирин в крови	кальцитонин в крови	кальций в крови	фосфор в крови
Свободная соляная кислота, базальная секреция	+0,14	-0,21	+0,21	-0,17
Свободная соляная кислота, стимулированная секреция	+0,46*	-0,33*	+0,43*	-0,22
Пепсин	+0,52*	-0,57*	+0,56*	-0,61*
Гастромукопротеиды	-0,13	+0,41*	-0,16	+0,11
Амплитуда биопотенциалов электрогастрограмм	+0,10	-0,48*	+0,29*	-0,13
Частота биопотенциалов в минуту	-0,37*	+0,23	-0,08	-

Примечание. \* —  $p < 0,05$  — для различий между показателями.

крови. Содержание кальцитонина и фосфора в крови находилось в обратной корреляции с показателями кислото- и пепсиногенообразования. Обнаружена достоверная прямая пропорциональная связь выработки гастромукопротеидов с содержанием кальцитонина в крови. При сопоставлении данных электрогастрографии с состоянием КРС установлено, что амплитуда биопотенциалов электрогастрограмм находилась в прямой пропорциональной зависимости от содержания кальция в крови и в обратной — от уровня кальцитонина, а частота биопотенциалов — в обратной связи от концентрации в крови паратиринина.

Учитывая полученные данные, можно считать, что под влиянием экзогенных и эндогенных факторов риска рецидив ЯБ протекает на фоне нарушений действия и взаимодействия в регуляторном блоке организма — КРС, оказывающей влияние на морфофункциональное состояние ГДЗ. При этом повышение уровня паратиринина и кальция в крови, вероятно, следует рассматривать как неадекватную патогенетическую реакцию организма, усиливающую действие ряда патогенных факторов, а увеличение выработки кальцитонина и фосфора — как саногенную,

способствующую нормализации функций желудка и рубцеванию язвенного дефекта (рис. 1).

Представленные данные могут указывать на патогенетическую оправданность коррекции выявленных изменений в КРС при лечении рецидива заболевания путем воздействия на различные звенья ее нарушений. Для этого используют либо препараты гормона С-клеток ЩЖ с целью устранения дисбаланса кальцийрегулирующих гормонов, либо БМКК для уменьшения патогенного влияния повышенного уровня кальция крови на морфофункциональное состояние ГДЗ, либо бифосфонаты, устраняющие кальциево-фосфорный дисбаланс и активирующие процессы репарации.

Для подтверждения данной точки зрения всех больных разделили на 4 группы. В 1-ю (контрольную) группу вошли 60 пациентов, получавших комплексную терапию с применением охранительного режима, лечебного питания, цитопротекторов, антисекреторных препаратов. При выявлении у них *Helicobacter pylori* назначали антибактериальные препараты и пробиотики для восстановления нормобиоценоза. Во 2-ю группу включили 50 больных,

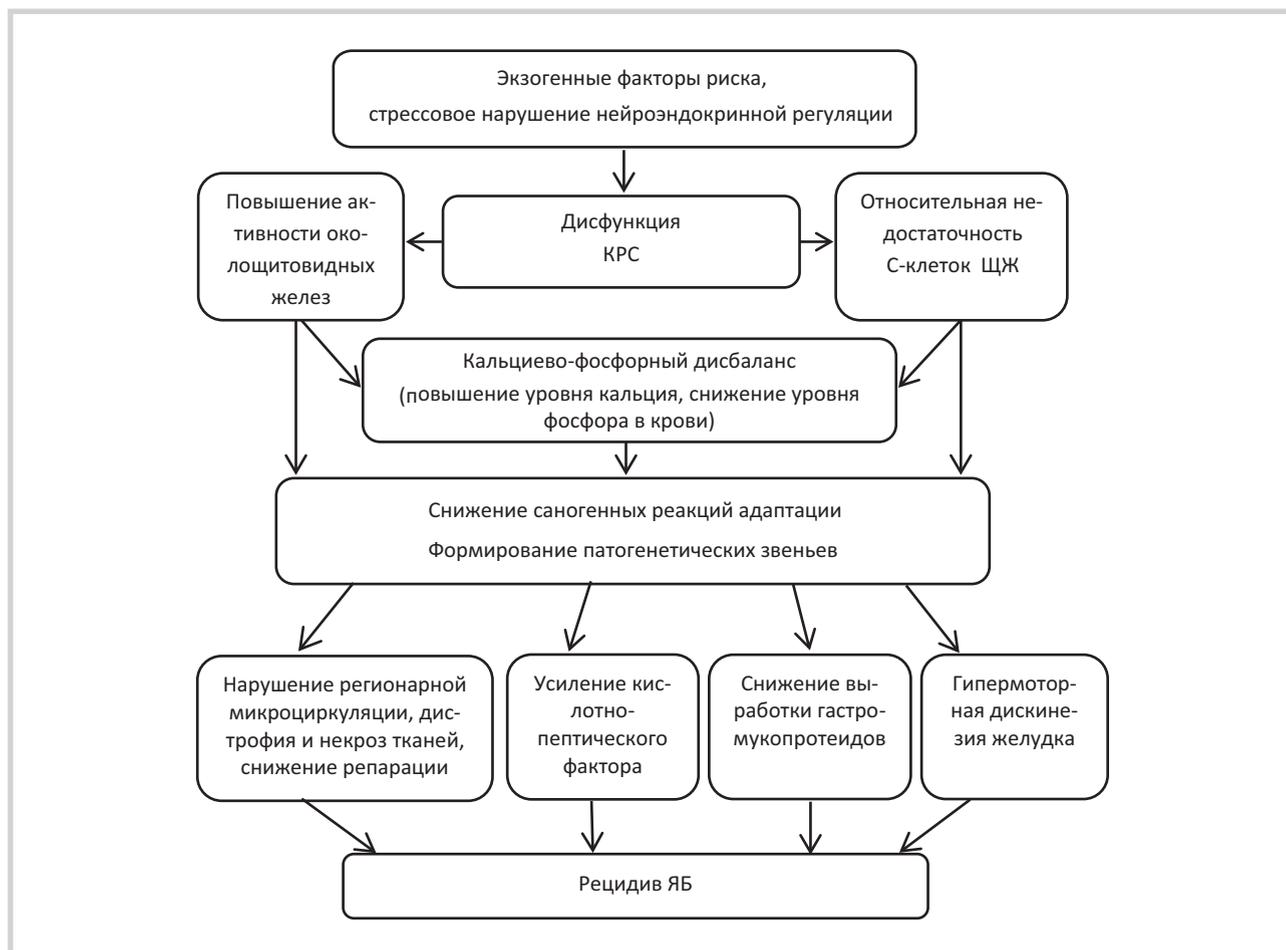


Рис. 1. КРС и рецидив ЯБ.

которым в комплекс терапии назначили в течение 15—20 дней кальцитрин по 1—2 ЕД внутримышечно. В 3-ю группу объединили 90 больных, получавших в течение 20—25 дней наряду с традиционной терапией БМКК нифедипин по 10 мг внутрь 3 раза в сутки. Пациентам 4-й группы ( $n=20$ ) в составе комплексной терапии рецидива ЯБ назначали бифосфонат — этидроновую кислоту по 15 мл 2% раствора внутрь 3 раза в сутки в течение 10—12 дней.

В процессе терапии у всех больных оценивали динамику основных клинических проявлений рецидива болезни, сроки и процент рубцевания язв, изменений функциональной активности КРС, показателей секреторной и моторной функций желудка.

Анализ результатов лечения установил, что под влиянием терапии с включением препаратов, устраняющих дисфункцию КРС воздействием на различные уровни ее нарушений, по сравнению с 1-й (контрольной) группой больных достигнуто существенное ( $p<0,05$ ) сокращение сроков ликвидации болевого синдрома (в 1-й группе  $9,38\pm 1,36$  дня; во 2-й группе короче на 2,6 дня, в 3-й — на 3,5 дня, в 4-й — на 4 дня) и диспепсических явлений (у пациентов 1-й группы  $8,41\pm 1,48$  дня; во 2-й группе короче на 3,1 дня, в 3-й — на 3,8 дня и в 4-й — на 3,6 дня). Достоверно ( $p<0,05$ ) сократились сроки рубцевания язв: в 1-й группе

$22,53\pm 0,74$  дня; во 2-й группе короче на 2,3 дня, в 3-й — на 3,2 дня, в 4-й — на 4,8 дня). При этом за курс лечения частота их заживления в 1-й группе составила 86,7%, а во 2, 3 и 4-й группах повысилась на 7, 10 и 13% соответственно.

После курса лечения в 1-й (контрольной) группе больных уровень кальция в крови снизился ( $2,15\pm 0,03$  ммоль/л), однако оставался достоверно ( $p<0,05$ ) выше, чем у здоровых, в то время как во 2, 3 и 4-й группах при включении в терапию кальцитрина, нифедипина или этидроновой кислоты он нормализовался ( $2,05\pm 0,02$ ,  $2,04\pm 0,03$  и  $2,07\pm 0,02$  ммоль/л соответственно). После лечения уровень фосфора в крови повысился во всех группах, однако в группах с использованием кальцитрина ( $1,07\pm 0,01$  ммоль/л) и этидроновой кислоты ( $1,08\pm 0,01$  ммоль/л) он нормализовался, а в контрольной группе оставался несколько ниже ( $1,06\pm 0,01$  ммоль/л), чем у здоровых лиц.

На фоне терапии повышенные показатели кислото- и пепсиногенобразующей функций желудка снижались во всех группах. Однако включение в комплекс лечения изучаемых препаратов способствовало более быстрому и полному восстановлению указанных функций. Изучение показателей электрогастрограмм выявило устранение явлений ГМДК во всех группах больных.

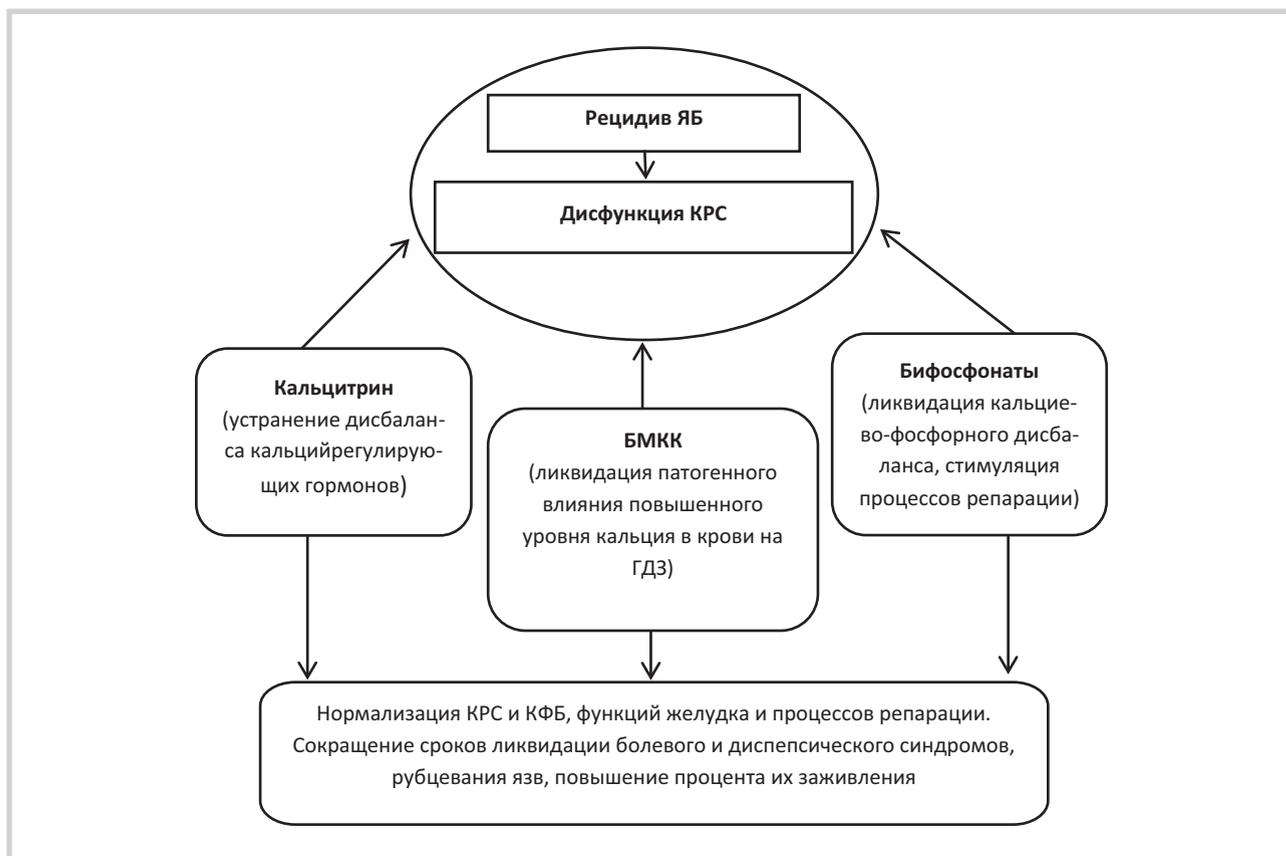


Рис. 2. Пути коррекции дисфункции КРС при рецидиве ЯБ.

Результаты лечения позволили нам предложить возможные пути коррекции функциональных сдвигов в КРС при рецидиве ЯБ (рис. 2).

### Заключение

Рецидив ЯБ протекает на фоне дисфункции КРС и КФБ, оказывающих влияние на реакции адаптации организма и морфофункциональное состояние ГДЗ.

В острую фазу рецидива заболевания эти сдвиги характеризуются достоверным повышением уровней паратиринина и кальция, умеренным увеличением концентрации кальцитонина и существенным снижением содержания фосфора в крови. В фазу рубцевания и эпителизации уровни паратиринина и фосфора в крови нормализуются, уровень кальция снижается, не достигая нормы, а содержание кальцитонина отчетливо увеличивается, превышая таковой в острую фазу и у здоровых лиц.

Корреляционный анализ установил достоверную прямую зависимость уровня паратиринина и кальция и об-

ратную кальцитонина и фосфора в крови с активностью ulcerозного процесса, продукцией соляной кислоты, пепсиногена и ГМДК желудка.

Результаты исследования позволяют считать, что повышение уровня паратиринина и кальция в крови в период рецидива заболевания является следствием нарушений реакций адаптации, развивающихся под влиянием экзо- и эндогенных факторов риска, способствует активации ulcerозного процесса, кислотно-пептического фактора и развитию ГМДК желудка, а увеличение концентрации кальцитонина и фосфора в крови — саногенной реакции организма, направленной на ликвидацию этих изменений и рецидива заболевания.

Полученные данные свидетельствуют о рациональности коррекции функциональных сдвигов в КРС и КФБ при лечении рецидива ЯБ путем включения в комплекс терапии препаратов гормона С-клеток ЩЖ, БМКК и бифосфонатов, устраняющих выявленные нарушения на различных уровнях.

**Конфликт интересов отсутствует.**

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. *Болезни пищевода, желудка и кишечника*. М.: МЕДпресс-информ; 2009.
2. Ramakrishnan K. Peptic ulcer disease. *Am Family Physician*. 2007;76:1005-1012.

3. Страчунский Л.С., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т., Симаненков В.И., Захарова Н.В., Ткачев А.В., Абдулхаков Р.А., Николаева Н.Н., Осипенко М.Ф. Реальная практика ведения пациентов язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в России: результаты многоцентрового российского фармакоэпидемиологического исследования. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2005;15(6):16-21.
4. Чернин В.В. *Клинико-экспериментальные аспекты патогенеза, саногенеза и лечения язвенной болезни*. Тверь: Новинтекх-пресс; 1994.
5. Чернин В.В. *Язвенная болезнь*. Тверь: РИЦ ТГМА; 2000.
6. Чернин В.В. *Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки*. М.: МИА; 2010.
7. Горожанкина М.А. *Функциональное состояние парацитарных, С-клеток щитовидных желез и значение кальцийрегулирующей системы в патогенезе язвенной болезни*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов; 1989:17. Доступно по: [http://kgmu.ksp.ru:8888/cgi-bin/irbis64r\\_12/cgiirbis\\_64.exe?LNG=&C21C OM=S&I21DBN=AVT&P21DBN=AVT&S21FMT=infor](http://kgmu.ksp.ru:8888/cgi-bin/irbis64r_12/cgiirbis_64.exe?LNG=&C21C OM=S&I21DBN=AVT&P21DBN=AVT&S21FMT=infor). Ссылка активна на 22.09.2015.
8. Чернин В.В., Фомина Л.А., Хомулло Г.В. Значение кальцийрегулирующей системы в патогенезе экспериментальной язвы желудка у кроликов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;11:63-66.
9. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):340-350. doi:10.1037/0003-066x.59.1.29.
10. *Биохимия: учебник для вузов*. Под ред. Северина Е.С. 5-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009:768.
11. Циммерман Я.С., Будник Ю.Б. Предпосылки к применению антагонистов кальция в лечении заболеваний органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1995;3:22-28.
12. Седелникова М.Н. *Обоснование применения и оценка эффективности блокаторов кальциевых каналов в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новгород; 1996:27. Доступно по: <http://www.dslib.net/infekcion-bolezni/obosnovanie-primenenija-i-ocenka-jeffektivnosti-blokatorov-kalcievyh-kanalov-v.html>. Ссылка активна на 22.09.2015.
13. Чернин В.В., Фомина Л.А. Патогенетические основы применения антагонистов кальция в лечении рецидива язвенной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003;4:41-48.

Поступила 24.09.2015