

## Коморбидное течение гастродуоденальных язв в аспекте кальциевого дисбаланса и блокаторы медленных кальциевых каналов в их лечении

Л.А. ФОМИНА

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

### Резюме

Совершенствование методов профилактики и лечения привело к увеличению числа больных с коморбидно протекающими хроническими заболеваниями, что требует поиска эффективной комплексной терапии для снижения полипрагмазии.

**Цель исследования.** Выяснить содержание кальция крови, отражающее его баланс и функциональное состояние кальцийрегулирующей системы, при коморбидном течении гастродуоденальных язв (ГДЯ), развившихся на фоне хронического эрозивного гастрита (ХЭГ), хронического эрозивного дуоденита (ХЭД), артериальной гипертензии (АГ), костно-суставной патологии с применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), и влияние его сдвигов на активность язвенного процесса, состояние регионарной микроциркуляции и функций желудка. Определить патогенетическую оправданность и эффективность блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) в комплексном лечении.

**Материалы и методы.** Обследовано 132 больных с ГДЯ. Все пациенты разделены на группы: первая (n=49) – больные с рецидивом язвенной болезни (ЯБ) и ХЭГ/ХЭД, вторая (n=23) – с рецидивом ЯБ и АГ, третья (n=14) – с ГДЯ и костно-суставной патологией, принимающие НПВС. Больным этих трех групп для лечения эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны (ГДЗ) назначена комплексная терапия с включением нифедипина. Четвертая (контрольная) группа включала 56 больных с рецидивом ЯБ без сочетанной патологии, применявших комплексную терапию без нифедипина.

**Результаты и обсуждение.** Рецидиву ЯБ, коморбидному ее течению с эрозивным гастродуоденитом, АГ, ГДЯ на фоне костно-суставной патологии и приема НПВС сопутствует кальциевый дисбаланс с увеличением уровня кальция в крови, способствующий повышению кислотно-пептического фактора, формированию гипермоторного дискинеза желудка, нарушению регионарной микроциркуляции и процессов репарации, активации язвенного процесса в ГДЗ.

Включение в комплекс терапии ГДЯ нифедипина приводит к восстановлению кальциевого баланса, функций желудка и регионарной микроциркуляции, ускоряет сроки и повышает процент рубцевания язв.

**Заключение.** ГДЯ сопутствует дисфункция кальцийрегулирующей системы с увеличением уровня кальция крови, способствующая формированию основных патогенетических механизмов язвенногенеза. Применение БМКК в комплексе терапии ГДЯ патогенетически оправданно и клинически эффективно, сокращает полипрагмазию в лечении.

*Ключевые слова:* гастродуоденальные язвы, артериальная гипертензия, костно-суставная система, коморбидность, кальций, микроциркуляция, функции желудка, нифедипин, НПВС.

## Comorbid for gastroduodenal ulcers in the aspect of calcium imbalance and blockers of slow calcium channels in their treatment

L.A. FOMINA

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

### Summary

Improvement of methods of prevention and treatment led to an increase in the number of patients with comorbid occurring chronic disease that requires effective integrated therapy to reduce the polypharmacy.

**Aim.** Find out the calcium content of the blood reflecting its balance and functional status the calcium regulatory system when it is comorbid for gastroduodenal ulcers (GDU), developed on the background of chronic erosive gastritis (CEG), chronic erosive duodenitis (CED), arterial hypertension (AH) and osteo-articular pathology with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and the impact of his changes on the activity ulcerogenno process, the state of regional microcirculation and the functions of the stomach. To determine the pathogenetic justification for and effectiveness of blockers of slow calcium channels (BSCaC) in complex treatment.

**Materials and methods.** Examined 132 patients with GDU. All patients were divided into groups: the 1<sup>st</sup> (n=49) – patients with recurrent of peptic ulcer disease (PUD) and CEG/CED; the 2<sup>nd</sup> (n=23) – with recurrence of PUD and AH, the 3<sup>rd</sup> (n=14) – with GDU and osteoarticular pathology, taking NSAIDs. Patients of these three groups for the treatment of erosive ulcerous lesions of gastroduodenal zone (GDZ) has been appointed complex therapy with inclusion of nifedipine. The 4<sup>th</sup> (control) group consisted of 56 patients with recurrent BU without concomitant pathology, applying integrated therapy with nifedipine.

**The results and discussion.** The PU relapse, comorbid her over with erosive gastroduodenitis, hypertension, GDU with of osteoarticular pathology and taking NSAIDs is accompanied by a calcium imbalance with increased levels of calcium in the blood, contributing to increase of acid-peptic factor in the formation of hypermotor dyskinesia stomach, disruption of regional microcirculation and repair processes, activation of ulcerogenesis in GDZ.

Inclusion in the complex therapy of GDU of nifedipine leads to the recovery of calcium balance, functions of the stomach and regional microcirculation, accelerates the timing and increases the percentage of scarring ulcers.

**Conclusion.** GDU accompanied by dysfunction the calcium regulatory system with increasing levels of blood calcium, contributing to the formation of the major pathogenetic mechanisms of ulcerogenesis. BSCaC application in complex therapy of GDU is pathogenetically justified and clinically effective, reduces the excessive drug treatment in the treatment.

*Keywords:* gastroduodenal ulcer, hypertension, osteoarticular system, comorbidity, calcium, microcirculation, function of the stomach, nifedipine, NSAIDs.

АГ – артериальная гипертензия

БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов

ГДЗ – гастродуоденальная зона

ГДЯ – гастродуоденальная язва

ДПК – двенадцатиперстная кишка

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

СО – слизистая оболочка

ХЭГ – хронический эрозивный гастрит

ХЭД – хронический эрозивный дуоденит

ЭГГ – электрогастрография

ЯБ – язвенная болезнь

Совершенствование методов профилактики и лечения позволило существенно повысить продолжительность жизни при хронических неинфекционных заболеваниях, что привело к увеличению числа больных с коморбидной патологией [1, 2].

Полипатия не только характеризуется изменением клинических проявлений болезней, но и требует поиска общих патогенетических механизмов, совершенствования комплексной терапии с учетом особенностей нескольких заболеваний, что позволяет избежать полипрагмазии без уменьшения эффективности лечения и сократить число побочных эффектов применяемой терапии [3].

Нашими предыдущими исследованиями показано, что в патогенезе язвенной болезни (ЯБ) и ее рецидивов определенное значение имеют функциональные сдвиги в кальций-регулирующей системе и кальциевый баланс, характеризующиеся повышением активности паращитовидных желез и относительной недостаточностью С-клеток щитовидной железы с увеличением уровней паратиринина и кальция крови, способствующих усилению кислотнопептического фактора, развитию гипермоторного дискинеза, нарушению системной и регионарной микроциркуляции, гемостаза, возникновению язвенного процесса в гастроудоденальной зоне (ГДЗ) [4, 5]. При этом кальций является вторичным мессенджером, осуществляющим формирование связей в кальцийрегулирующей системе [6], а его содержание в крови достаточно точно отражает ее функциональное состояние [7]. Аналогичные изменения в кальцийрегулирующей системе и дисбаланс кальция отмечались и при коморбидном течении ЯБ с артериальной гипертензией (АГ). Включение в комплекс терапии рецидива ЯБ блокатора медленных кальциевых каналов (БМКК) нифедипина существенно ускоряет сроки рубцевания язв и повышает процент их заживления, препятствует повышению артериального давления [8–10].

Во врачебной клинической практике нередко встречается возникновение и прогрессирование гастроудоденальных язв (ГДЯ) на фоне не только АГ, но и хронического эрозивного гастрита (ХЭГ) / хронического эрозивного дуоденита (ХЭД) [11], патологии костно-суставной системы (артрозы, артриты, дорсопатии, остеопороз) с применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), которые сами способствуют развитию эрозивно-язвенных поражений ГДЗ [12, 13]. При этом коморбидно протекающие ГДЯ во многом имеют сходные клинические и эндоскопические проявления.

Это может свидетельствовать, что коморбидное течение различных заболеваний имеет общие патогенетические механизмы, характеризующиеся нарушением универсальных процессов, затрагивающих молекулярный, клеточный и надклеточный уровни организма, изменения которых приводят к поражению различных органов и систем [14, 15].

Учитывая, что нарушения кальцийрегулирующей системы и кальциевый дисбаланс сопутствуют ЯБ, АГ, патологии костно-суставной системы [4, 7, 16–19], а кальций оказывает влияние в норме и при патологии на состояние микроциркуляции, гемостаза, механизмы формирования артериального давления, секреторную и моторную функции ГДЗ [5, 20–22], важным является выяснение его дисбаланса в патогенезе коморбидно протекающих ГДЯ и оправданности применения в комплексе их лечения БМКК.

Цель исследования – выяснить содержание кальция крови, отражающее его баланс и функциональное состояние кальцийрегулирующей системы, при коморбидном течении ГДЯ, развившихся на фоне ХЭГ/ХЭД, АГ, костно-суставной патологии с применением НПВС, и влияние его сдвигов на активность язвенного процесса, состояние регионарной микроциркуляции и функций желудка. Определить патогенетическую оправданность и эффективность БМКК в комплексном их лечении.

## Материалы и методы

Обследовано 132 больных с ГДЯ (93 мужчины и 39 женщин), средний возраст которых составил  $44,9 \pm 6,2$  года, и 30 здоровых лиц – добровольцев в возрасте  $31,8 \pm 3,5$  года – для отработки собственных нормативов. У 45 пациентов язва располагалась в желудке, у 87 – в двенадцатиперстной кишке (ДПК). Все обследованные были разделены на четыре группы (табл. 1).

Первую группу составили 49 больных с рецидивом ЯБ в сочетании с ХЭГ или ХЭД: катаральные и эрозивные изменения занимали  $\frac{2}{3}$  слизистой оболочки (СО) желудка и/или всю луковицу ДПК. Во вторую группу вошли 23 пациента с рецидивом ЯБ и АГ 1-й степени, I стадии, без постоянной антигипертензивной терапии. Третья группа состояла из 14 больных с ГДЯ, протекающими коморбидно с костно-суставной патологией и применением НПВС длительностью 3–4 нед в течение последнего месяца перед настоящим обследованием. Четвертая группа сформирована из 56 больных с рецидивом ЯБ без сочетанной патологии.

Всем больным в динамике проводились клиническое и эндоскопическое исследования, изучались кальций крови (метод Л.А. Контарович и Л.Д. Белинской в модификации Л.И. Стрельникова), кислото-пепсиногено-гастроукопротектидообразующая функция желудка (способ Н.И. Лепорского в модификации Веретянова–Новикова–Мясоедова и метод В.Н. Туголукова и Glass, Boyd) и его биоэлектрическая активность (метод электрогастрографии – ЭГГ – по принципу М.А. Собакина). Состояние регионарной микроциркуляции исследовали в биоптатах СО периульцерозной зоны и области рубца с использованием световой микроскопии.

Больным всех групп для лечения ГДЯ назначалась комплексная терапия, включающая цитопротекторы, антисекреторные средства, а при положительных тестах на *Helicobacter pylori* – препараты первой линии эрадикационной терапии в течение 10 дней. В первых трех группах для устранения кальциевого дисбаланса применялся БМКК нифедипин по 0,01 три раза в сутки в течение 16–25 дней. Пациенты четвертой (контрольной) группы нифедипин не получали.

О рубцевании язв судили через 4 нед после начала терапии.

При оценке параметров исследования использовали описательный и аналитический статистические методы. Центральные тенденции оценивали по среднему и его стандартному отклонению. Для тестирования статистических гипотез использовали метод параметрической статистики (коэффициент Стьюдента). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

Исследование кальция крови как показателя функциональной активности кальцийрегулирующей системы продемонстрировало (табл. 2), что у больных с ГДЯ во всех

Сведения об авторе/контактная информация:

Фомина Людмила Артуровна – к.м.н., доц. каф. факультетской терапии; тел: +7(4822)44-47-67, +7(910)938-44-52; e-mail: Ludmifom@mail.ru

Таблица 1. Характеристика больных с ГДЯ по группам

| Показатели                  | 1-я группа (рецидив ЯБ и ХЭГ/ХЭД), n=49 | 2-я группа (рецидив ЯБ и АГ), n=23 | 3-я группа (ГДЯ при костно-суставной патологии с применением НПВС), n=14 | 4-я (контрольная группа (рецидив ЯБ без сочетанной патологии), n=56<br>Комплексная терапия без нифедипина |
|-----------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | комплексная терапия с нифедипином       |                                    |                                                                          |                                                                                                           |
| Возраст, годы               | 37,8±2,9                                | 43,4±4,1                           | 50,1±3,6                                                                 | 35,9±4,7                                                                                                  |
| Пол, n (%):                 |                                         |                                    |                                                                          |                                                                                                           |
| мужчины                     | 29 (74,4)                               | 15 (65,2)                          | 7 (50,0)                                                                 | 42 (75,0)                                                                                                 |
| женщины                     | 10 (25,6)                               | 8 (34,8)                           | 7 (50,0)                                                                 | 14 (25,0)                                                                                                 |
| Локализация язвы, n (%):    |                                         |                                    |                                                                          |                                                                                                           |
| желудок                     | 17 (34,7)                               | 7 (30,4)                           | 9 (64,3)                                                                 | 12 (21,4)                                                                                                 |
| ДПК                         | 22 (65,3)                               | 16 (69,6)                          | 5 (35,7)                                                                 | 44 (78,6)                                                                                                 |
| <i>H. pylori</i> (+), n (%) | 28 (57,1)                               | 10 (43,5)                          | 3 (21,4)                                                                 | 31 (55,4)                                                                                                 |

Таблица 2. Кальций крови у пациентов в группах в целом и в зависимости от пола больных и локализации язвы (M±m)

| Показатели              | 1-я группа (рецидив ЯБ и ХЭГ/ХЭД), n=49 | 2-я группа (рецидив ЯБ и АГ), n=23 | 3-я группа (ГДЯ при костно-суставной патологии с применением НПВС), n=14 | 4-я (контрольная группа (рецидив ЯБ без сочетанной патологии), n=56 |
|-------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Кальций крови, ммоль/л: |                                         |                                    |                                                                          |                                                                     |
| в группе в целом        | 2,24±0,02                               | 2,28±0,01*                         | 2,27±0,02                                                                | 2,24±0,01                                                           |
| мужчины                 | 2,26±0,02**                             | 2,29±0,02                          | 2,21±0,02**                                                              | 2,25*0,02                                                           |
| женщины                 | 2,21±0,01                               | 2,26±0,01                          | 2,33±0,01                                                                | 2,22*0,02                                                           |
| Язвы желудка            | 2,20±0,02***                            | 2,24±0,02***                       | 2,27±0,02                                                                | 2,20*0,02***                                                        |
| Язвы ДПК                | 2,26±0,02                               | 2,31±0,02                          | 2,26±0,02                                                                | 2,26*0,02                                                           |

Примечание. \* – достоверность различий с контрольной группой; \*\* – достоверность различий между мужчинами и женщинами в группе; \*\*\* – достоверность различий между разной локализацией язвы в группе.

группах до начала лечения при наличии выраженных болевого и диспепсического синдромов, эндоскопически выявляемой язвы с периульцерозным воспалением отмечалось существенное ( $p < 0,05$ ) увеличение его уровня по сравнению со здоровыми лицами ( $2,04 \pm 0,05$  ммоль/л).

Сравнительный анализ кальциемии установил, что более высокие ее значения отмечались у больных с коморбидным течением ЯБ и АГ ( $p < 0,05$ ), а также при ГДЯ на фоне костно-суставной патологии с применением НПВС. При рецидиве ЯБ и ее синтропии с ХЭГ/ХЭД уровни кальция крови были одинаковы, что может свидетельствовать о едином патогенетическом механизме рецидива ЯБ и эрозивного гастродуоденита.

При сопоставлении уровня кальция крови в зависимости от пола и локализации язвы выявлено, что при рецидиве ЯБ (1, 2, 4-я группы) у мужчин и при дуоденальном расположении язвенного дефекта кальций крови в группе был выше, чем у женщин и при желудочных язвах. В группе с ГДЯ при костно-суставной патологии и приеме НПВС отмечалось существенное ( $p < 0,05$ ) увеличение кальция крови у женщин и некоторое повышение при локализации язв в желудке.

Изучение регионарной микроциркуляции в биоптатах СО периульцерозной зоны показало, что во всех группах при достоверном увеличении концентрации кальция крови

выявлялись существенные изменения конечного кровотока, проявляющиеся расширением венул и капилляров, извитостью артериол, повышенной агрегацией форменных элементов и микротромбозами в микрососудах, периваскулярным отеком и геморрагиями. При коморбидном течении ЯБ и АГ в большей степени выявлялись тромбоэмболические изменения, проявляющиеся запусиванием венул, спазмом артериол с микротромбами в них, небольшим периваскулярным отеком. Аналогичные изменения конечного кровотока наблюдались и при ГДЯ на фоне патологии костно-суставной системы и приема НПВС. Таким образом, в группах с более выраженным повышением уровня кальция крови отмечались более значительные сосудистые и внутрисосудистые нарушения, а при рецидиве ЯБ и сочетании ее с ХЭГ/ХЭД – периваскулярные микроциркуляторные расстройства.

Изучение секреторной и моторной функций желудка выявило, что у пациентов всех групп до начала терапии увеличение уровня кальция крови сопровождалось существенными изменениями их показателей, характеризующимися повышением кислото- и пепсиногенообразования, снижением продукции гастромукопротеидов, увеличением амплитуды биопотенциалов и снижением их частоты в одну минуту по данным анализа ЭГГ. При этом у больных с ГДЯ и патологией костно-суставной системы с приемом

Таблица 3. Показатели секреторной и моторной функций желудка у больных в группах (M±m)

| Показатели                             | Здоровые   | 1-я группа<br>(рецидив ЯБ<br>и ХЭГ/ХЭД),<br>n=49 | 2-я группа<br>(рецидив ЯБ<br>и АГ),<br>n=23 | 3-я группа<br>(ГДЯ и костно-<br>суставная па-<br>тология с при-<br>менением<br>НПВС), n=14 | 4-я (контроль-<br>ная) группа<br>(рецидив ЯБ<br>без сочетанной<br>патологии),<br>n=56 |
|----------------------------------------|------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Общая кислотная продукция,<br>ммоль/ч: |            |                                                  |                                             |                                                                                            |                                                                                       |
| – базальная секреция                   | 2,11±0,39  | 4,1±0,22*                                        | 4,02±0,15*                                  | 3,45±0,19* **                                                                              | 4,65±0,24*                                                                            |
| – стимулированная секреция             | 4,25±0,51  | 5,27±0,43                                        | 5,89±0,17*                                  | 5,63±0,22*                                                                                 | 6,26±0,61*                                                                            |
| Свободная соляная кислота,<br>ммоль/ч: |            |                                                  |                                             |                                                                                            |                                                                                       |
| – базальная секреция                   | 0,67±0,21  | 2,04±0,17* **                                    | 2,22±0,21*                                  | 1,28±0,22 **                                                                               | 2,91±0,21*                                                                            |
| – стимулированная секреция             | 1,60±0,33  | 3,23±0,21*                                       | 3,07±0,24* **                               | 2,77±0,17* **                                                                              | 3,75±0,23*                                                                            |
| Пепсин желудочного сока, г/л           | 30,20±0,60 | 46,27±2,38*                                      | 49,22±2,01 *                                | 41,59±2,21 * **                                                                            | 57,16±3,64*                                                                           |
| Гастромукопротеиды, г/л                | 0,18±0,01  | 0,11±0,01*                                       | 0,12±0,01*                                  | 0,09±0,01* **                                                                              | 0,12±0,01*                                                                            |
| Амплитуда биопотенциалов ЭГГ, мВ       | 0,18±0,02  | 0,26*0,02*                                       | 0,31±0,01* **                               | 0,30±0,01* **                                                                              | 0,25*0,02 *                                                                           |
| Частота биопотенциалов ЭГГ<br>в минуту | 2,99±0,09  | 2,82*0,08                                        | 2,74±0,08*                                  | 2,72±0,10*                                                                                 | 2,80*0,08                                                                             |

Примечание. \* – достоверность различий со здоровыми, \*\* – достоверность различий с контрольной группой.

Таблица 4. Кальций крови, показатели секреторной и моторной функций желудка у больных в группах после лечения (M±m)

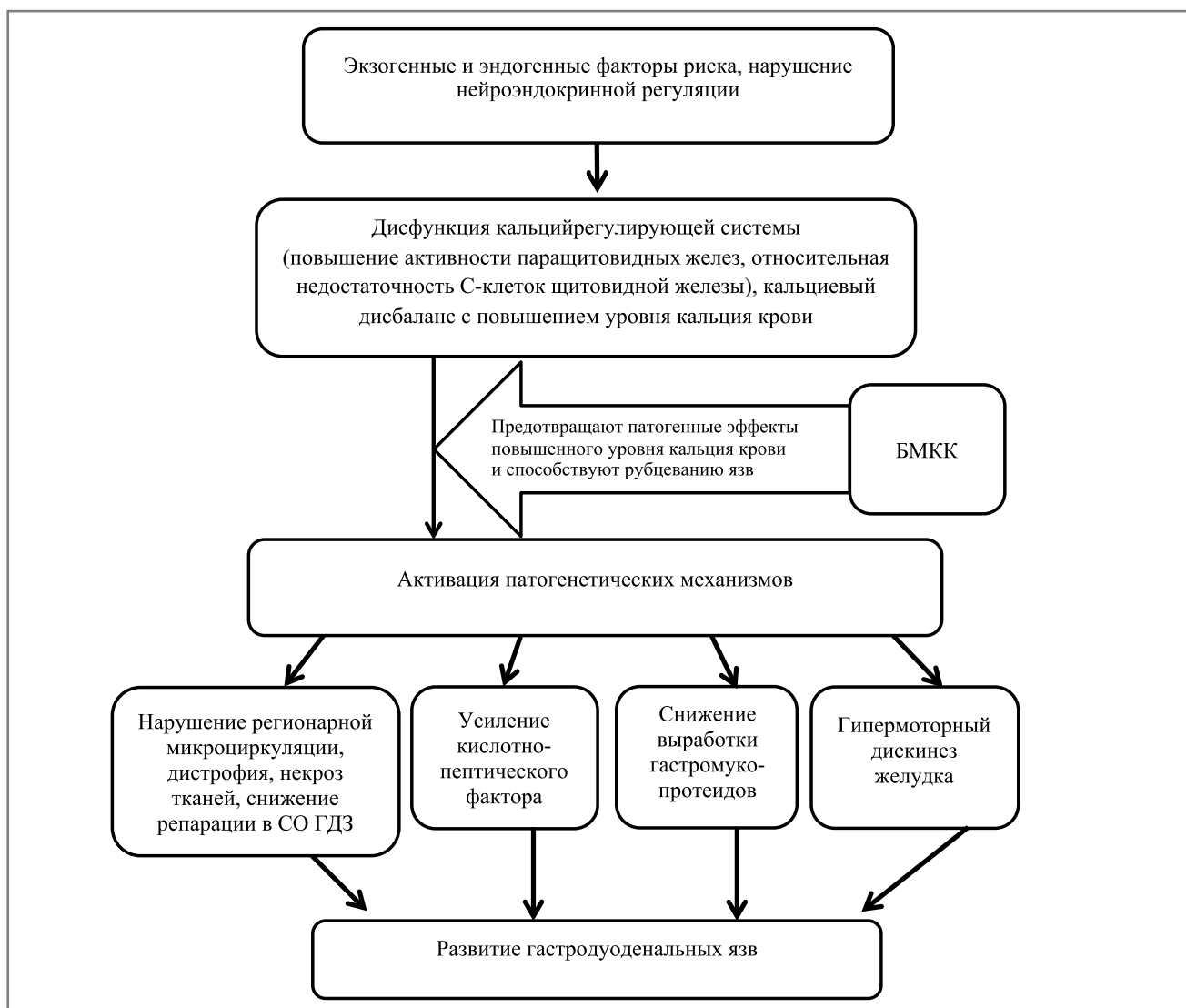
| Показатели                               | Здоровые   | 1-я группа<br>(рецидив ЯБ<br>и ХЭГ/ ХЭД),<br>n=49 | 2-я группа<br>(рецидив ЯБ<br>и АГ),<br>n=23 | 3-я группа (ГДЯ<br>и костно-сустав-<br>ная патология<br>с применением<br>НПВС), n=14 | 4-я (контрольная)<br>группа (рецидив ЯБ<br>без сочетанной па-<br>тологии), n=56.<br>Комплексная тера-<br>пия без нифедипина |
|------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          |            | комплексная терапия с нифедипином                 |                                             |                                                                                      |                                                                                                                             |
| Кальций крови, ммоль/л                   | 2,04±0,05  | 2,06±0,02**                                       | 2,07±0,02**                                 | 2,07±0,02**                                                                          | 2,15±0,03*                                                                                                                  |
| Общая кислотная продук-<br>ция, ммоль/ч: |            |                                                   |                                             |                                                                                      |                                                                                                                             |
| – базальная секреция                     | 2,11±0,39  | 2,57±0,12**                                       | 2,89±0,17* **                               | 2,03±0,27 **                                                                         | 3,84±0,21 **                                                                                                                |
| – стимулированная<br>секреция            | 4,25±0,51  | 4,41±0,14**                                       | 4,76±0,22**                                 | 3,81±0,23*                                                                           | 5,45±0,25*                                                                                                                  |
| Свободная соляная<br>кислота, ммоль/ч:   |            |                                                   |                                             |                                                                                      |                                                                                                                             |
| – базальная секреция                     | 0,67±0,21  | 0,98±0,07**                                       | 1,04±0,15 **                                | 0,61±0,17 **                                                                         | 1,86±0,12*                                                                                                                  |
| – стимулированная<br>секреция            | 1,60±0,33  | 1,91±0,15**                                       | 1,83±0,12**                                 | 1,34±0,16 **                                                                         | 2,77±0,14*                                                                                                                  |
| Пепсин желудочного<br>сока, г/л          | 30,20±0,60 | 32,27±1,45**                                      | 36,38±1,06**                                | 28,0±2,04 **                                                                         | 45,04±2,28*                                                                                                                 |
| Гастромукопротеиды, г/л                  | 0,18±0,01  | 0,17±0,01                                         | 0,17±0,01                                   | 0,15±0,01*                                                                           | 0,16±0,01                                                                                                                   |
| Амплитуда биопотенциалов<br>ЭГГ, мВ      | 0,18±0,02  | 0,18±0,01                                         | 0,19±0,01                                   | 0,17±0,01                                                                            | 0,20±0,02                                                                                                                   |
| Частота биопотенциалов<br>ЭГГ в минуту   | 2,99±0,09  | 2,91±0,09                                         | 2,85±0,08                                   | 2,82±0,06                                                                            | 2,90±0,07                                                                                                                   |

Примечание. \* – достоверность различий со здоровыми, \*\* – достоверность различий с контрольной группой.

Таблица 5. Показатели эффективности лечения больных в группах (M±m)

| Показатели                     | 1-я группа<br>(рецидив ЯБ<br>и ХЭГ/ХЭД),<br>n=49 | 2-я группа<br>(рецидив ЯБ<br>и АГ),<br>n=23 | 3-я группа (ГДЯ<br>при костно-суставной<br>патологии и примене-<br>нии НПВС), n=14 | 4-я (контрольная)<br>группа (рецидив ЯБ<br>без сочетанной<br>патологии), n=56.<br>Комплексная терапия<br>без нифедипина |
|--------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | комплексная терапия с нифедипином                |                                             |                                                                                    |                                                                                                                         |
| Сроки болевого синдрома, дни   | 6,78±0,22                                        | 6,02±0,17*                                  | 4,58±0,12*                                                                         | 9,38±1,36                                                                                                               |
| Сроки симптомов диспепсии, дни | 5,67±0,22*                                       | 5,37±0,21*                                  | 5,93±0,23*                                                                         | 8,41±0,98                                                                                                               |
| Сроки рубцевания язв, дни      | 19,04±1,17*                                      | 20,05±0,45*                                 | 18,27±1,24*                                                                        | 22,53±0,74                                                                                                              |
| Частота рубцевания язв, %      | 93,9                                             | 91,3                                        | 92,9                                                                               | 85,7                                                                                                                    |

Примечание. \* – достоверность различий с контрольной группой.



#### Кальцийрегулирующая система и кальциевый баланс в патогенезе ЯБ и коморбидно протекающих ГДЯ.

НПВС в большей степени отмечалось снижение содержания гастромукопротеидов, чем увеличение кислотно-пептического фактора (табл. 3).

Полученные данные свидетельствуют, что повышение уровня кальция крови как результат дисфункции кальцийрегулирующей системы, сопутствующей ГДЯ, способствует формированию таких патогенетических механизмов ulcerogenesis, как нарушение регионарной микроциркуляции и трофики СО ГДЗ, повышение кислотно-пептическо-

го фактора и гипермоторный дискинез желудка. Это указывает на возможность применения БМКК, предотвращающих патогенное влияние повышенного уровня кальция крови на выявленные патогенетические механизмы коморбидно протекающих ГДЯ.

В связи с этим в комплекс терапии у больных трех первых групп был включен нифедипин, способствующий снижению влияния кальция на развитие выявленных механизмов патогенеза ГДЯ при коморбидной патологии.

Исследования показали, что после проведенного лечения уровень кальция крови снижался во всех четырех группах, однако у пациентов с включением в терапию нифедипина он нормализовался, а в группе без назначения БМКК – оставался достоверно выше нормальных показателей, что может отражать повышенную готовность к активации изучаемых механизмов ulcerогенеза при повторном воздействии факторов риска.

Применение БМКК нифедипина в лечении ГДЯ на фоне ликвидации кальциевого дисбаланса привело к нормализации большинства показателей секреторной и моторной функций желудка, в то время как в группе больных ЯБ с терапией без его назначения повышенная кислотнo-пептическая активность желудочного сока сохранялась (табл. 4).

Изучение регионарной микроциркуляции в биоптатах, взятых из области рубца, выявило, что включение нифедипина в лечение коморбидно протекающих ГДЯ способствовало более полному ее восстановлению по сравнению с пациентами без его использования. В группе больных с ЯБ и АГ после проведенной терапии сохранялись повышенная извитость артериол, запустевание венул и капилляров, что может указывать на воздействие механизмов АГ на конечный кровоток.

Применение нифедипина в комплексной терапии коморбидно протекающих ГДЯ привело к значимому ( $p < 0,05$ ) уменьшению сроков ликвидации болевого и диспепсического синдромов, рубцевания язв и повышению частоты их заживления по сравнению с группой больных, не получавших данный препарат (табл. 5).

Следует отметить, что у пациентов с ЯБ и АГ в процессе лечения наблюдались нормальные показатели артери-

ального давления, что не требовало дополнительного включения антигипертензивных средств. Полученные данные указывают на роль дисбаланса кальция, связанного с дисфункцией кальцийрегулирующей системы в ulcerогенезе ЯБ и коморбидно протекающих ГДЯ, а включение в комплекс их терапии БМКК патогенетически оправданно и клинически эффективно (см. рисунок).

## Заключение

Рецидив ЯБ и коморбидно протекающие ГДЯ, ассоциированные с эрозивным гастродуоденитом, АГ, патологией костно-суставной системы и приемом НПВС, протекают на фоне повышения кальция крови, отражающего функциональные сдвиги в кальцийрегулирующей системе в целом.

Повышение кальция крови является одним из патогенных механизмов ЯБ и коморбидно протекающих ГДЯ, способствующего формированию микроциркуляторных расстройств, активации кислотнo-пептического фактора, развитию гипермоторного дискинеза желудка и ряда симптомов фоновой патологии.

Включение в комплекс терапии коморбидно протекающих ГДЯ БМКК нифедипина, устраняющего патогенное влияние повышенного уровня кальция на клеточном и системном уровнях организма, является патогенетически оправданным и клинически эффективным и помогает избежать полипрагмазии в их лечении.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Арьева Г.Т., Советкина Н.В., Овсянникова Н.А. Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор). *Успехи геронтологии*. 2011;24(4):612-9 [Ar'eva GT, Sovetkina NV, Ovsyannikova NA. Multimorbidity comorbid condition in geriatrics (review). *Uspekhi Gerontologii*. 2011;24(4):612-9 (In Russ.)].
2. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность. *Consilium medicum*. 2011;(2):10-4 [Vertkin AL, Rummyantsev MA, Skotnikov AS. Comorbidity. *Consilium medicum*. 2011;(2):10-4 (In Russ.)].
3. Маев И.В., Самсонов А.А., Караулов С.А., Никушкина И.Н., Шестаков В.А. Особенности клинического течения и терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пациентов пожилого возраста. *Клиническая геронтология*. 2014;20(1-2):18-21 [Maev IV, Samsonov AA, Karaulov SA, Nikushkina IN, Shestakov VA. Clinical features and therapy of duodenal ulcer disease in elderly patients. *Klinicheskaya Gerontologiya*. 2014;20(1-2):18-21 (In Russ.)].
4. Чернин В.В., Фомина Л.А. Кальцийрегулирующая система и рецидив язвенной болезни. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):10-5 [Chernin VV, Fomina LA. Calciumregulating system and recurrence of peptic ulcer disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(2):10-5 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688210-15
5. Фомина Л.А. Значение кальцийрегулирующей системы в развитии нарушений микроциркуляции и гемостаза при рецидиве язвенной болезни. *Терапевтический архив*. 2014;86(2):13-6 [Fomina LA. The role of calciumregulating system in development of microcirculation disorders and hemostasis in recurrence of peptic ulcer disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(2):13-6 (In Russ.)]. doi: 10.1037/0003-066X.59.13-16
6. Ивашкин В.Т., Минасян Г.А., Уголев А.М. Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины. Ленинград: Наука; 1990 [Ivashkin VT, Minasyan GA, Ugolev AM. Theory of functional blocks and the problems of clinical medicine. Leningrad: Nauka; 1990 (In Russ.)].
7. Фомина Л.А. Кальциево-фосфорный баланс при рецидиве язвенной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(12):22-6 [Fomina LA. The calcium-phosphorus balance in the recurrence of peptic ulcer disease. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2011;(12):22-6 (In Russ.)].
8. Фомина Л.А. Патогенетические основы и эффективность применения блокаторов медленных кальциевых каналов в терапии рецидива язвенной болезни, ассоциированной с артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2017;(2):10-4 [Fomina LA. Pathogenetic basis and efficacy of blockers of slow calcium channels in the treatment of recurrence of peptic ulcer associated with arterial hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2017;(2):10-4 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789210-14
9. Фомина Л.А. Роль кальцийрегулирующей системы в патогенезе и саногенезе язвенной болезни и коррекция ее сдвигов при лечении рецидива заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;10(134):19-24 [Fomina LA. The role of calciumregulating system in the pathogenesis and sanogenesis of peptic ulcer disease and cor-rection of its changes in the treatment of recurrence disease. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2016;10(134):19-24 (In Russ.)].
10. Чернин В.В., Фомина Л.А. Патогенетические основы применения антагонистов кальция в лечении рецидива язвенной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2003;(4):41-8 [Chernin VV, Fomina LA. Pathogenetic basis for the use of calcium antagonists in the treatment of recurrence of peptic ulcer. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2003;(4):41-8 (In Russ.)].
11. Чернин В.В. Хронический гастрит. Тверь: Триада; 2006 [Chernin VV. Khronicheskii gastrit [Chronic gastritis]. Tver: Triada; 2006 (In Russ.)].
12. Roth SH. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: new avenues for safety. *Clin Interv Aging*. 2011;6:125-31.
13. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. *Фарматека*. 2016;2(315):49-54 [Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT. Gastropathy, induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: pathogenetically substantiated approaches to prevention and therapy. *Far-mateka*. 2016;2(315):49-54 (In Russ.)].
14. Чернин В.В., Секарева Е.В. Эзофагиты. В аспекте нарушений регуляторных систем. Тверь; 2017 [Chernin VV, Sekareva EV. Ezofagity. V aspekte narushenii regulatornyh sistem [Esophagitis. In the aspect of violations of regulatory systems]. Tver; 2017 (In Russ.)].

15. 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):367-75.
16. Искендеров Б.Г. Артериальная гипертензия и метаболизм кальция. Пенза: Изд-во ГОУ ДПО ПИУВ; 2010 [Iskenderov BG. *Arterial'naya gipertenziya i metabolizm kal'tsiya.* Hypertension and calcium metabolism]. Penza: Penza Institute for Further Training of Physicians; 2010. (In Russ.).]
17. Платонова Е.И., Насибуллин Б.А. Особенности кальциевого обмена и выраженность клинических проявлений остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника у мужчин и женщин. *J Educat Health Sport.* 2017;7(6):554-60 [Platonova EI, Nasibullin BA. Features of calcium metabolism and the severity of clinical manifestations of osteochondrosis of the lumbar-sacral spine in men and women. *J Educat Health Sport.* 2017;7(6):554-60 (In Russ.).]. doi: 10.5281/zenodo.822795
18. Обыденков В.И., Тотров И.Н., Хетагурова З.В. Кальциевый гомеостаз у больных остеоартрозом. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2013;8(3):20-2 [Obydenkov VI, Totrov IN. Calcium homeostasis in patients with osteoarthritis. *Meditsinskii Vestnik Severnogo Kavkaza.* 2013;8(3):20-2 (In Russ.).]. doi: 10.14300/mnnc.2013.08004
19. Фомина Л.А., Зябрева И.А. Гендерные аспекты остеопороза и их связь с кальциевым балансом. *Казанский медицинский журнал.* 2017;(3):343-8 [Fomina LA, Zyabreva IA. Gender aspects of osteoporosis and their relation to calcium balance. *Kazanskii Meditsinskii Zhurnal.* 2017;(3):343-8 (In Russ.).]. doi: 10.17750/KMJ2017-343
20. Teraoka H, Maruyama Y, Takehana K, et al. Ca<sup>2+</sup> signaling in porcine duodenal glands by muscarinic receptor activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001;280:G729-G737.
21. Geibel JP, Wagner CA, Caroppo R, et al. The stomach divalent ion-sensing receptor *scar* is a modulator of gastric acid secretion. *J Biol Chem.* 2001;276:39549-52.
22. Muller MJ, Defize J, Hunt RH. Control of pepsinogen synthesis and secretion. *Gastroent Clin North Am.* 1990;19:27-40.

Поступила 26.09.17