

// VI Восточно-Европейская конференция: «Эпилепсия и клиническая нейрофизиология», «Клинические нейронауки: Нейрофизиология, неврология, нейрохирургия». Украина, Ялта — Гурзуф, октябрь. 2004. — С. 54-56.

12. *Электрмиография* в диагностике нервно-мышечных заболева-

ний / Б. М. Гехт, Л. Ф. Касаткина, М. И. Самойлов, А. Г. Санадзе. — Таганрог, 1997.

13. *Острая алкогольная полиневропатия* / И. А. Строков, В. В. Алексеев, И. В. Айзенберг, А. В. Володина // *Невролог. журнал.* — М.: Медицина, 2004. — № 1. — С. 45-50.

14. *Ходулев В. И., Нечипуренко Н. И., Овсянкина Г. И.* Электронеуромиографические критерии частичного моторного блока проведения и временной дисперсии у больных алкогольной полиневропатией // *Журн. неврол. и психиатрии.* — 2002. — № 1. — С. 49-53.

УДК 546.41+544.412.3+616.839+616.12-008.331

Н. В. Губіна

ЗМІНИ КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ ТА ВЕГЕТАТИВНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

Івано-Франківський державний медичний університет

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) є провідним фактором ризику інсульту, інфаркту міокарда, раптової смерті, хронічної серцевої недостатності. Все це вимагає поглибленого вивчення й оцінки механізмів розвитку АГ. Зокрема, за останні роки отримані нові клініко-експериментальні дані про зниження при АГ парасимпатичного контролю хронотропної функції серця, зменшення гальмівних впливів кардіопульмональних барорецепторів на активність симпатичної нервової системи (СНС), збільшення чутливості артеріальних судин до адренергічних впливів [1]. Окрім того, як показали дослідження D. Lucini et al. (2002) [2], систолічний артеріальний тиск (САТ) в значно більшій мірі, ніж діастолічний (ДАТ), впливає на ступінь серцево-судинних ризиків.

Ще одним фактором патогенезу АГ є патологія клітинних мембран і відповідні розлади електролітного обміну, зокрема кальцію та магнію, що дозволило М. С. Кушаковському (2002) [3] виділити залежний від кальцію варіант АГ. Зміни в різних ланках обміну кальцію (Ca), зокрема сироваткової концентрації, кишкової абсорбції, при АГ

виявили В. В. Коломієць, О. В. Боброва (1998) [4]. T. Fujita et al. (2000) [5] встановили, що вміст кальцію в сироватці крові при АГ знижений. За даними Л. М. Пасиєшвили, Е. В. Власенко (2004) [6], головна роль у патогенезі АГ належить внутрішньоклітинному підвищенню рівня кальцію. Наявність дефектів у ліпідному шарі клітинних мембран гладких м'язів якраз і сприяє проникненню кальцію всередину клітин [7].

Як відомо, всі етапи обміну кальцію регулюються в основному паратгормоном (ПТГ) і кальцитоніном (КТ), похідними вітаміну D, насамперед — 1,25-дигідроксиколекальциферолом [8]. Підвищення рівня кальційрегулюючих гормонів у експериментальних тварин (щурів лінії SHR) з генетично зумовленою АГ та у людей, хворих на АГ, встановив Ю. В. Постнов (2001) [9]. Підвищує ризик виникнення первинної АГ зниження рівня кальцію в сироватці крові на фоні підвищення концентрації ПТГ. Не до кінця з'ясованим залишається вплив вегетативного відділу нервової системи на функцію прищитоподібних залоз. Зокрема, активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи веде до стимуляції діяльності прищитопо-

дібних залоз, тимчасом як введення атропіну інтактним щурам призводить до підвищення рівня ПТГ, що, можливо, вказує на ймовірність гальмівного впливу парасимпатичного відділу на функцію прищитоподібних залоз (Д. И. Ковалев, 1991) [10].

Таким чином, на даний момент не до кінця вивченими залишаються взаємозв'язки між рівнем кальцію та кальційрегулюючих гормонів, варіабельністю серцевого ритму у хворих на АГ.

Мета роботи: вивчити вміст кальцію в сироватці крові та в еритроцитах, гормональні механізми їх регуляції з участю щитоподібної та прищитоподібних залоз та їх зв'язок із варіабельністю серцевого ритму у хворих на АГ.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 53 хворих на АГ (30 жінок і 23 чоловіки) віком від 21 до 68 років (середній вік — $51,70 \pm 1,62$ року), що знаходилися на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Центральної міської клінічної лікарні Івано-Франківська. Згідно з класифікацією, рекомендованою Українським науковим товариством кардіоло-



гів (1999) і ухваленою VI Конгресом кардіологів України (2000), залежно від уражень органів-мішеней, I стадію діагностовано у 10 хворих, II — у 32, III — у 11 пацієнтів. Контрольну групу утворили 10 практично здорових осіб.

Окрім загальноклінічних методів обстежень, усім хворим у сироватці крові визначали імунферментним методом: рівень ПТГ — за допомогою набору I-PTH ELISA KIT (USA), рівень КТ — за допомогою набору CALCITONIN EIA KIT (USA); рівень кальцію в сироватці крові й еритроцитах — за допомогою набору «Кальцій-Arsenazo» на спектрофотометрі «Спекорд-М-40». Середня концентрація ПТГ у сироватці крові у здорових становила (16–62) пг/мл, кальцитоніну — (0,1–27,7) пг/мл, кальцію в сироватці крові й еритроцитах — (2,15–2,58) ммоль/л.

Аналіз варіабельності серцевого ритму (BCP) проводився за допомогою апарата «Система: Cardio Lab + «ХАИ МЕДИКА»» (Харків). Були використані показники BCP, включені в аналіз короткого запису ЕКГ: mRR — середня тривалість інтервалів R-R, середня частота серцевих скорочень (ЧСС), мс; SDNN — стандартне відхилення інтервалів R-R, що відображає комплекс симпатичних і парасимпатичних впливів на активність синусового вузла, характеризує BCP в цілому, мс; pNN 50, % — частка сусідніх синусових інтервалів R-R, які відрізняються більше ніж на 50 мс, TP — загальна потужність спектра (0,003–0,4 Гц), що теж характеризує BCP в цілому, мс²; LF — потужність у діапазоні низьких частот (0,04–0,15 Гц), яка характеризує переважно симпатичну активність, мс²; HF — потужність у діапазоні високих частот (0,15–0,4 Гц), що відображає парасимпатичний вплив на активність синусового вузла, мс²; LF/HF — відношення потужності в діапазоні низьких частот до потужності в діапазоні високих частот як мі-

ри балансу симпатичного та парасимпатичного впливів на активність синусового вузла. Результати досліджень обробляли статистично за допомогою програми Statistica 5,0 з обчислюванням середньої арифметичної похибки, з використанням t-критерію Стьюдента і проведенням кореляційного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення

Дані про рівень загального кальцію в сироватці крові та його концентрації в еритроцитах наведені в таблиці.

Як видно з даних таблиці, концентрація загального Са в сироватці крові у хворих із різними стадіями АГ є стабільною, але вірогідно ($P < 0,01$) нижчою від показника у здорових на 4,6 %. Цей факт вірогідно зумовлений недостатнім надходженням Са з кишечника в позаклітинну рідину при АГ [11]. Наявність клітинно-тканинного дефіциту енергії при АГ проявляється зниженою здатністю клітинних мембран підтримувати в цитоплазмі клітин нормальні величини градієнтів концентрації найважливіших іонів [9].

На прикладі еритроцитів крові нами встановлено підвищення рівня Са в цитоплазмі на 3,1 % ($P < 0,01$) у хворих на АГ II ст. та на 3,9 % — у пацієнтів із АГ III ст. Оскільки при зміні концентрації Са хоча б на 1 % терміново включаються механізми, що відновлюють його рівновагу, нами вивчено рівні основних регуляторів цього процесу — ПТГ і КТ у хворих із

різними стадіями АГ. При цьому встановлено, що у хворих з АГ I ст. спостерігається зворотно пропорційна залежність між рівнем ПТГ — ((24,20±1,62) пг/мл, у здорових — (22,10±3,31) пг/мл, $P < 0,05$) та концентрацією Са в сироватці крові ($r = -0,68$, $t = 2,34$), тимчасом як між вмістом Са в еритроцитах і рівнем ПТГ така залежність була значно слабшою ($r = -0,38$, $t = 1,1$). У міру підвищення АТ зберігається залежність між рівнем Са в сироватці крові та ПТГ (27,00±4,47), яка, за даними кореляційного аналізу становить: $r = -0,66$, $t = 2,19$ — у хворих на АГ II ст. і $r = -0,22$, $t = 1,3$ — у хворих із АГ III ст. АГ. Водночас між вмістом кальцію в еритроцитах і рівнем ПТГ у хворих на АГ II та III ст. ніякого кореляційного зв'язку не встановлено. Даний факт, вірогідно, зумовлений генералізованими мембранними порушеннями, що призводять до зсуву меж регуляції в клітинах концентрації цитозольного Са в бік більш високих значень, а цей зсув підсилюється у міру зростання навантаження на механізми кальцієвого гомеостазу, а зниження рівня Са в крові в поєднанні з підвищенням вмісту ПТГ підсилює ризик виникнення первинної АГ [12].

Рівень кальцитоніну як одного з регуляторів обміну Са у хворих на АГ I ст. підвищений у 2,7 разу (до (87,40±19,77) пг/мл, у здорових — (31,90±5,86) пг/мл) ($P < 0,05$), у хворих на АГ II ст. — у 3,1 разу (до 100,30±14,62) ($P < 0,05$), а у хворих з АГ III ст. — у 2,1 разу (до (65,80±10,79) пг/мл). Разом із тим на-

Таблиця

Рівень кальцію в сироватці крові у хворих із різними стадіями АГ, М±m

Показник	Контрольна група	I стадія	II стадія	III стадія
Са в сироватці, ммоль/л	2,38±0,02	2,27±0,01*	2,27±0,01*	2,27±0,02
Са в еритроцитах, ммоль/л	2,32±0,01	2,34±0,02	2,39±0,01*	2,41±0,01*

Примітка. Дані вірогідні при $P < 0,05$.



ми не встановлено кореляційних зв'язків між рівнем Са в сироватці крові та концентрацією КТ. У той же час між вмістом Са в еритроцитах і рівнем КТ відмічена слабка пряма кореляційна залежність у хворих на АГ II та III ст. відповідно — $r = 0,22$, $t = 2,26$ і $r = 0,29$, $t = 1,74$. Такі зміни зумовлені тим фактом, що КТ притаманний довготривалий вплив на обмін Са, тимчасом як ПТГ належить основна роль у «екстремній» похвилинній регуляції рівня Са в різних тканинах організму [10], а підвищена секреція КТ при АГ спостерігається при значній тривалій гіперкальціємії.

Незважаючи на провідну роль у регуляції діяльності прищитоподібних залоз гуморальних факторів, у першу чергу рівня Са в сироватці крові, не можна вважати остаточно вирішеною проблему впливу вегетативного відділу нервової системи на функцію цих залоз та їх взаємозв'язок. Вивчивши кореляційні зв'язки між рівнем Са в сироватці крові та в еритроцитах і окремими показниками ВСР, нами встановлена зворотна кореляційна залежність ($r = -0,39$, $t = 2,05$) між підвищенням вмісту Са в еритроцитах і показником SDNN, зниження якого до $(28,0 \pm 0,8)$ мс, $P < 0,05$, (у здорових — $(34,0 \pm 1,6)$ мс) у хворих на АГ I ст. свідчить про недостатню сумарну ВСР [13]. У хворих на АГ II ст. така залежність теж збережена ($r = -0,37$, $t = 2,35$). Підвищення впливу симпатичного відділу вегетативної нервової системи (ВНС), про що свідчить зростання показника LF до $(168,0 \pm 15,1)$ мс² (у здорових — $(115,0 \pm 13,9)$ мс²) при АГ I ст., до $(212,0 \pm 16,5)$ мс² при АГ II ст. та до $(205,0 \pm 90,9)$ мс² при III ст. АГ, корелювало з високим рівнем Са в еритроцитах (відповідно $r_1 = +0,68$, $t = 2,29$; $r_2 = +0,64$, $t = 2,08$; $r_3 = +0,45$, $t = 1,85$). Підвищення рівня внутрішньоклітинного Са вірогідно зумовлене зв'язуванням ангіотензину II (А II) з рецепторами АТ II типу 1 (АТ 1), що запускає

ланцюг біохімічних реакцій, а пригнічення вазоконстрикторних ефектів А II активує симпатичний відділ ВНС [14]. Одночасно у цих хворих був знижений показник HF, що характеризує вплив парасимпатичного відділу ВНС, до $(157,0 \pm 15,3)$ мс² у хворих на АГ I ст., до $(129,0 \pm 7,8)$ мс² — при II ст. та до $(98,0 \pm 23,6)$ мс² у хворих III ст. (у здорових — $(143,0 \pm 35,2)$ мс²). Співвідношення LF/HF при всіх стадіях АГ було підвищеним відповідно до $1,50 \pm 0,22$ при I ст., до $2,2 \pm 0,2$ ($P < 0,05$) — при II ст., до $3,30 \pm 0,93$ ($P < 0,05$) — при III ст. (у здорових — $1,30 \pm 0,25$).

Таким чином, проведені нами дослідження підтверджують результати багатьох експериментальних і клінічних даних, що дозволяють розглядати розлади кальцієвого обміну як один із варіантів патогенезу АГ, взаємозв'язок між рівнем Са в еритроцитах і ВСР і роль у цих процесах ПТГ та КТ.

Висновки

1. У хворих на АГ спостерігається незначне зниження рівня Са в сироватці крові та збільшення його вмісту в еритроцитах, що підвищується у міру прогресування АГ.

2. Між рівнем Са в еритроцитах і концентрацією ПТГ виявлена обернено пропорційна залежність при відсутності взаємозв'язку між концентрацією Са і КТ.

3. Підвищений рівень Са в еритроцитах супроводжується підвищеною активністю симпатичної нервової системи.

Перспективи подальших досліджень: потребує подальшого вивчення вплив основних антигіпертензивних препаратів на рівень клітинного та позаклітинного Са, механізми їх регуляції та корекція вегетативних розладів у хворих на АГ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бойцов С. А. Изучение патогенеза гипертонической болезни продолжается // Тер. архив. — 2006. — № 9. — С. 5-12.

2. Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans. Insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability / D. Lucini, G. S. Mela, A. Malliani et al. // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 2673-2679.

3. Кушаковский М. С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь). Причины, механизмы, клиника, лечение. — СПб.: Фолиант, 2002.

4. Коломієць В. В., Боброва О. В. Есенціальна гіпертензія і гомеостаз кальцію: Монографія. — К.: Четверта хвиля, 1998. — 196 с.

5. Fujita T. Calcium paradox: consequences of calcium deficiency manifested by a wide variety of diseases // J. Bone Miner Metab. — 2000. — Vol. 18 (4). — P. 234-236.

6. Пасиешвили Л. М., Власенко Е. В. Состояние кальциевого обмена у пациентов с хроническим бескаменным холециститом и сопутствующей гипертонической болезнью // Медицина сегодня и завтра. — 2004. — № 4. — С. 129-131.

7. Кальцийзависимое повреждение миокарда и использование калия-магния аспарагината для его предотвращения и лечения / В. О. Бобров, А. П. Степаненко, О. Г. Билоношко и др. // Провизор. — 2002. — № 22. — С. 32-35.

8. Ярынкина Е. А. Метаболизм кальция при эссенциальной гипертензии // Укр. кардіолог. журнал. — 1998. — № 1. — С. 60-64.

9. Постнов Ю. В. О роли кальциевой перегрузки митохондрий и энергетического дефицита в патогенезе первичной артериальной гипертензии // Кардиология. — 2001. — № 1. — С. 3-9.

10. Ковалев Д. И. Регуляция обмена кальция в организме человека // Проблемы эндокринологии. — 1991. — Т. 37, № 6. — С. 61-65.

11. Коломиец В. В., Симбирцева К. Ю., Сцецевич Д. Ю. Оценка состояния обмена кальция и синтеза оксида азота у больных с артериальной гипертензией с остеоартрозом // Укр. ревматол. журнал. — 2006. — № 3 (25). — С. 57-60.

12. Постнов Ю. В. Недостаточность образования АТФ в связи с кальциевой перегрузкой митохондрий как источник повышения артериального давления при первичной гипертензии // Кардиология. — 2005. — № 10. — С. 4-11.

13. Коваленко В. Н., Несукай Е. Г., Дмитриченко Е. В. Вариабельность ритма сердца как показатель функции вегетативной нервной системы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Укр. кардіол. журнал. — 2006. — № 3. — С. 68-72.

14. Влияние лозартана на нейрогуморальный профиль артериальной гипертензии и уровень внутриклеточного кальция / Е. П. Свищенко, Е. А. Ярынкина, Л. С. Мхитарян, Э. И. Казимирко // Укр. кардіол. журнал. — 1998. — № 3. — С. 33-36.

