

Резюме

Кіреєв І.В. Самура Б.А. Вплив ксафубену на перебіг експериментальної ад'ювантної хвороби.

Проведене дослідження впливу ксафубену на перебіг експериментальної ад'ювантної хвороби. Лікувально-профілактичний прийом ксафубену у щурів з ад'ювантною хворобою викликав приріст маси тіла у порівнянні з нелікованими тваринами. Фармакотерапевтичний ефект ксафубену реалізувався інгібіцією протікання експериментальної запальної реакції. Ксафубен уповільнює швидкість осідання еритроцитів, викликає значний ріст сегментоядерних нейтрофілів і справляє антиагрегаційну дію. Ксафубен є перспективною фармакологічною речовиною для подальшого вивчення специфічної активності і безпечності з метою створення на його основі лікарського препарату з анальгетическими і протизапальними властивостями.

Ключові слова: ксафубен, ад'ювантна хвороба, протизапальна активність, антиагрегаційна активність.

Summary

Kireyev I.V., Samura B.A. Influence of xanbufen on course of experimental adjuvant disease

The researches about influence of xanbufen on course of experimental adjuvant disease are carried out. The treatment and prophylactic application of xanbufen at rats with adjuvant disease produced increase of body mass in comparison with untreated animals. Pharmacologic effect of xanbufen realized by inhibition of experimental inflammatory reaction. Xanbufen reduced erythrocyte sedimentation rate, produced significant increasing of segmented neutrophils and had antiaggregatory action. Xanbufen is perspective pharmacological substances for further study of specific activity and safety for building on his basis of a medication with analgetic and antiinflammatory properties.

Key words: xanbufen, adjuvant disease, antiinflammatory activity, antiaggregatory activity.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.В.Савченкова

УДК: 616.12-008.331.1-073-008+546.6. +546.17

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА КАЛЬЦИЯ НА СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА МАГНИЯ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОСТЕОАРТРОЗОМ

В.В.Коломиец, В.В.Красеха-Денисова

Донецкий национальный медицинский университет
им.М.Горького

Вступление

Для эссенциальной гипертензии (ЭГ) характерен дефицит внеклеточного кальция и магния, нарушающий соотношение их внутриклеточных концентраций, что повышает тонус гладких мышц сосудов и уровень артериального давления (АД). У лиц пожилого возраста при обследовании обнаруживается от трех до пяти различных заболеваний. Остеоартроз (ОА) - одно из самых распространенных заболеваний лиц пожилого возраста [1,5]. При обследовании больных с ОА у 52% из них выявлена артериальная гипертензия (АГ), у 21% - остеопороз (ОП), у 15% - сахарный диабет 2 типа, у 6% - ишемическую болезнь сердца [7]. Среди больных, лечившихся в Институте ревматологии с диагнозом ОА, АГ диагностирована у 58% пациентов [6]. Обследование 13577 больных ОА показало, что 80% их принимает антигипертензивные препараты [10]. Развитие дегенеративных изменений в суставах при ОА тесно зависит от степени остеопении и ОП, причем выраженность остеофитоза достоверно коррелировала с уровнем паратгормона в крови [2,5,8]. Дефицит кальция и магния усиливает резорбцию костной ткани [4]. Поэтому в терапии ОА широко используются препараты кальция. Однако длительный приём препаратов кальция, может усугублять дефицит магния, вследствие конкурентных взаимоотношений этих ионов на клеточных мембранах [3,9]. Поэтому и возникла необходимость изучить влияние приема кальция на состояние обмена магния.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в соответствии с основным планом научно-исследовательских работ (НИР) Донецкого государственного медицинского университета и является фрагментом темы НИР кафедры внутренней медицины № 2ДНМУ "Клинико-патогенетическая характеристика функционального состояния почек при артериальной гипертензии и сопутствующих заболеваниях" (№ государственной регистрации 0104U010572).

Цель исследования - оценить влияние приема кальция на состояние обмена магния, суточный профиль артериального давления (СПАД) и функцию эндотелия у больных ЭГ в сочетании с ОА.

Материалы и методы исследования

У 42 больных гипертонической болезнью II стадии (по классификации ВОЗ) в сочетании с ОА коленных суставов II-й рентгенологической стадии на фоне эффективной антигипертензивной терапии амлодипином до и через 3 недели приема 0,25 ммоль глюконата кальция на кг массы тела в сутки оценивали состояние кишечной абсорбции, почечного транспорта и регуляции обмена кальция и магния в условиях пероральных кальций- (КТГ) и магнийтолерантных (МТТ) тестов, утром натощак через 16 часов после приема пищи. Пероральный КТГ проводили с приемом лактата кальция в дозе 0,25 ммоль на 1 кг массы тела. Пероральный МТТ проводили с приемом аспаркама в дозе 0,1 ммоль магния на 1 кг массы тела. Концентрацию кальция и магния в плазме крови и моче определяли на спектрофотометре с наборами реактивов "Филисит-Диагностика" и "Olveks" перед приемом нагрузки и через 120 и 240 мин после нее. Суточный профиль артериального давления (СПАД) оценивали по показателям его суточного мониторирования с помощью аппарата "Кардиотехника-4000 АД". О функции эндотелия судили по изменению диаметра плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии, который измеряли ультразвуковым методом, а также по содержанию метаболитов оксида азота (NOx), определяемым спектрофотометрически с реактивом Гриса. Интенсивность болевого синд-

рома оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), функцию суставов - с помощью альгофункционального индекса Лекена. Степень резорбции костной ткани изучали путем радиоиммунного определения в моче С-концевых телопептидов набором ("CrossLapsTMELISA"). Полученные результаты обработаны статистически с использованием пакета программ Microsoft Excel и программы "Биостатистика 4.03" (США).

Полученные результаты и их обсуждение

Через 3 недели приема глюконата кальция концентрация кальция ($2,43 \pm 0,03$ ммоль/л и $2,42 \pm 0,02$ ммоль/л) и магния ($0,97 \pm 0,01$ ммоль/л и $0,99 \pm 0,01$ ммоль/л) в сыворотке крови, являясь важнейшей константой гомеостаза, оберегаемой всей системой его регуляции, включающей гормональное звено (паратгормон, кальцитонин и витамин Д3) и исполнительные органы (кости, почки, кишечник, внутриклеточный сектор), сохранялась без изменений на прежнем уровне.

Для характеристики различных звеньев обмена кальция и магния мы использовали нагрузочные тесты - КТТ и МТТ. Их физиологический смысл заключается в том, что при приеме кальция или магния активизируются противоположно направленные процессы: поступление минерала путем абсорбции из кишечника в кровь и устранение его из крови путем почечной экскреции, перехода в кости и клетки. По результатам исследований, выполненных у здоровых добровольцев, после пероральной нагрузки концентрация кальция и магния в сыворотке крови постепенно возрастает, начиная с 30-й минуты, достигает максимума на 120-й минуте, затем снижается и возвращается к исходному уровню к 240-й минуте.

Скорость кишечной абсорбции кальция и магния у больных ЭГ в сочетании с ОА достоверно ($p < 0,05$) снижена. Курсовой прием глюконата кальция сопровождался значительным увеличением кишечной абсорбции кальция, скорость которой возросла с $2,18 \pm 0,10$ мкмоль/л/мин до $3,25 \pm 0,17$ мкмоль/л/мин ($p < 0,05$). Кишечная абсорбция кальция, как и магния, линейно зависит от их концентрации в кишечнике и, следовательно, постоянный прием кальция стимулирует его кишечное всасывание.

Таблица 1

Изменение состояния обмена кальция и магния после курсового приема глюконата кальция

Показатели	До приема кальция	После приема кальция
Ca 0, ммоль	2,43±0,03	2,42±0,02
+ дCa за 0-120 мин, ммоль	0,26±0,02	0,39±0,05
СКАСа, мкмоль/л/мин	2,18±0,10	3,25±0,17
-дCa 120-240 мин	0,18±0,02	0,36±0,04
СЛНСа, мкмоль/л/мин	0,15±0,4	0,30±0,07
Mg 0	0,97±0,01	0,99±0,01
+дMg за 0-120 мин, ммоль	0,16±0,01	0,13±0,01
СКА Mg, мкмоль/л/мин	1,33±0,09	1,08±0,04
-дMg 120-240 мин	0,04±0,01	0,02±0,01
СЛНМg	0,29±0,03	0,17±0,02*
СЭСа 0, мкмоль/мин	2,02±0,30	3,31±0,43*
СЭСа 240, мкмоль/мин	4,29±0,47	5,73±0,51*
+дСЭСа 240, мкмоль/мин	2,27±0,31	2,42±0,36
ССа 0, мл/мин	3,46±0,59	3,77±0,64
ССа 240, мл/мин	3,82±0,60	4,15±0,67
+дССа 240, мл/мин	0,36±0,10	0,38±0,14
ЭФСа 0, %	2,96±0,19	3,46±0,23
ЭФСа 240, %	6,76±0,38	7,41±0,35
+дЭФСа 240, %	3,80±0,54	3,95±0,50
СЭМg 0, мкмоль/мин	6,54±0,26	8,87±0,38*
СЭМg 240, мкмоль/мин	15,69±0,62	20,28±0,80*
+дСЭМg 240, мкмоль/мин	9,15±0,39	11,41±0,48*
СМg 0, мл/мин	8,31±0,68	8,45±0,70
СМg 240, мл/мин	12,49±0,68	12,77±0,68
+дСМg 240, мл/мин	4,18±0,13	4,32±0,14
ЭФМg 0, %	9,16±0,17	9,98±0,22*
ЭФМg 240, %	9,90±0,38	12,12±0,54*
+дЭФМg 240, %	0,84±0,29	2,14±0,66*
СКФ, мл/мин	109,5±4,9	107,1±4,3
Диурез, л/сут	1,15±0,16	1,35±0,19
ЭСа ммоль/сут	4,3±0,5	8,9±0,8*
ЭMg ммоль/сут	3,6±0,4	7,0±0,6*

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателем до приема кальция ($p < 0,05$).

Проведение МТТ продемонстрировало при этом одновременное снижение скорости кишечной абсорбции магния с $1,33 \pm 0,09$ мкмоль/л/мин до $1,05 \pm 0,04$ мкмоль/л/мин ($p < 0,05$). Известно, что кальций и магний являются природными антагонистами, конкурирующими на кальциевых каналах клеточных мембран и на местах связывания кальция на сократительном аппарате миоцитов. Показано, что рацион с высоким уровнем протеина и кальция приводит к относительному дефициту магния вследствие конкурентных отношений этих катионов за места связывания на мембранах кишечного эпителия.

При анализе суммарной экскреции кальция и магния во время теста мы выявили, что почки больных ЭГ в сочетании с ОА выделяют больше на 21,5% кальция и на 34,1% магния по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,05$), что может быть связано с дефектом активной канальцевой реабсорбции в почках. Экскретированная фракция минералов превышала ($p < 0,05$) показатель у здоровых лиц. Следовательно, выведение кальция и магния почками у больных ЭГ и ОА повышено в результате их сниженной канальцевой реабсорбции.

Возрастание уровня кальци- и магниемии после пероральной нагрузки в процессе толерантного теста активирует регуляторные и исполнительные звенья гомеостаза (подавление продукции паратгормона, увеличение синтеза кальцитонина, переход кальция и магния в обменный пул костной ткани, экскреция почками и др.), которые снижают их концентрацию в крови. Скорость ликвидации нагрузочной кальци- (СЛНСа) и магниемии (СЛНМg) характеризует эти процессы суммарно, а ее снижение отражает нарушение регуляции обмена элементов на уровне гормональных и исполнительных систем и свидетельствует о дефиците минералов в организме.

Пролонгированный прием глюконата кальция сопровождался увеличением СЛНСа ($p < 0,05$) по сравнению с исходной величиной вдвое. Таким образом, дополнительный прием кальция у больных АГ в сочетании с ОА на фоне адекватной антигипертензивной терапии антагонистом кальция приводит к повы-

шению эффективности регуляции обмена кальция. Анализ величины СЛНМg не выявил ее возрастания, напротив, этот важнейший интегральный показатель состояния гомеостаза магния даже ($p < 0,05$) ухудшился. Очевидно, что причиной этого стало снижение кишечной абсорбции магния.

На фоне курсового приема глюконата кальция суточная почечная экскреция обоих минералов после курса приема кальция увеличилась ($p < 0,05$), кальция - на 106,8%, магния - на 94,9%. Обращает на себя внимание почти равное увеличение почечной экскреции минералов в условиях повышенного поступления лишь одного из них - кальция.

В условиях перорального нагрузочного теста с кальцием и магнием почечная экскреция кальция возросла в меньшей степени (на 73,3%), чем до курсового приема кальция (на 112,5%), в то время как почечная экскреция магния повысилась, и ее прирост увеличился на 24,7% ($p < 0,05$). Поскольку концентрация магния в крови, как и его клиренс на фоне приема кальция не изменялись, очевидно, что экскреция магния возросла вследствие подавления его канальцевого транспорта. О снижении канальцевой реабсорбции магния свидетельствует прирост уровня экскретируемой фракции магния с 0,84% до 2,14% ($p < 0,05$).

Дополнительный прием кальция сопровождался уменьшением экскреции С-концевых телопептидов с мочой с $252,5 \pm 16,1$ до $143,4 \pm 11,3$ мкг/ммоль креатинина, т.е. на 43,2% ($p < 0,05$). Почечная экскреция С-концевых телопептидов отражает уровень костной резорбции. Замедление темпов ремоделирования костной ткани у обследованных больных приводит к снижению метаболической активности субхондральной кости при ОА и препятствует дальнейшему прогрессированию поражения суставов. Курсовой прием глюконата кальция привел к уменьшению выраженности суставного синдрома и увеличению переносимых нагрузок. Болевой индекс уменьшился с $1,4 \pm 0,2$ до $0,8 \pm 0,1$ баллов ($p < 0,05$), индекс Лекена - с $8,9 \pm 0,8$ до $5,8 \pm 0,3$ баллов. Боль при вставании уменьшилась с $41,5 \pm 3,5$ мм до $21,8 \pm 1,7$ мм. Боль при прохождении 200 м также

существенно уменьшилась с $34,3 \pm 3,0$ мм до $17,2 \pm 1,2$ мм. Показатель боли при спуске по лестнице уменьшился с $55,4 \pm 3,0$ мм до $36,9 \pm 1,1$ мм ($p < 0,05$).

Дисфункция эндотелия, отражающая недостаточный синтез эндотелием оксида азота, выявлена у всех больных до приема препарата кальция, но степень вазорелаксации на фоне реактивной гиперемии достоверно снизилась у больных со СПАД типа "night-peakers" ($-2,3 \pm 0,2\%$), как и содержание NOx в крови (на $3,7 \pm 1,3$ мкмоль/л; $p < 0,05$).

Выводы

1. Включение препаратов кальция в терапию остеоартроза у больных эссенциальной гипертензией повышает эффективность лечения суставного синдрома вследствие оптимизации обмена кальция.

2. Дополнительный прием кальция у больных ЭГ в сочетании с ОА вызывает нарушения в состоянии обмена магния, подавляя его кишечную абсорбцию и канальцевый транспорт в почках.

3. Нарушения обмена магния на фоне дополнительного приема кальция усугубляют дисфункцию эндотелия у больных ЭГ с суточным профилем артериального давления типа "night-peakers".

4. В дальнейших исследованиях целесообразно изучить возможность коррекции нарушений обмена магния у больных ЭГ в сочетании с ОА, принимающих препараты кальция.

Литература

1. Гайко Г.В. Остеоартроз - медико-соціальна проблема та шляхи її вирішення / Г.В.Гайко // Вісн. ортопедії, травматології, протезування. - 2003. - № 4. - С. 5-8.

2. Головач І.Ю. Маркери хрящового і кісткового метаболізму у хворих на остеоартроз / І.Ю.Головач, І.П.Семенів // Український ревматологічний журнал. - 2005. - Т. 22, № 4. - С. 22-26.

3. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний / Громова О.А. - М., 2006. - 311с.

4. Казимирко В.К. Остеопороз: патогенез, клиника, про-

филактика и лечение / Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Мальцев В.И. - Киев: Морион, 2006. - 160 с.

5. Коваленко В.Н. Остеоартроз. / В.Н.Коваленко, О.П. Борткевич - Киев: Морион, 2005. - 592с.

6. Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы / Е.Л.Насонов // Кардиология - 2002. - № 3. - С. 80-82.

7. Caporali P. // *Semin Arthritis Rheum.* - 2005. - № 35. - P. 31-37.

8. Francis R. Calcium and vitamin D in the prevention of osteoporotic fractures / R.Francis, F.Anderson // *QJM.* - 2006. - Vol. 99, №6. - P. 355-363.

9. Kitchin B. Not just calcium and vitamin D: other nutritional considerations in osteoporosis / B. Kitchin, S.L. Morgan // *Curr. Rheumatol. Rep.* - 2007. - Vol. 9(1). - P.85-92.

10. Wang S. Changes of total content of serum magnesium in elderly Chinese women with osteoporosis / S. Wang, S. Lin, Y. Zhou // *Biol. Trace Elem. Res.* - 2006. - Vol. 110(3). - P. 223-231.

Резюме

Коломиец В.В., Красеха-Денисова В.В. Влияние приема кальция на состояние обмена магния у больных эссенциальной гипертензией и остеоартрозом.

Цель исследования - оценить влияние приема кальция на состояние обмена магния, суточный профиль артериального давления и функцию эндотелия у больных ЭГ в сочетании с ОА. Дополнительный прием кальция у больных ЭГ в сочетании с ОА вызывает нарушения в состоянии обмена магния, подавляя его кишечную абсорбцию и канальцевый транспорт в почках. Нарушения обмена магния на фоне дополнительного приема кальция усугубляют дисфункцию эндотелия у больных ЭГ с суточным профилем артериального давления типа "night-peakers".

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, остеоартроз, кальций, магний, суточный профиль артериального давления.

Резюме

Коломієць В.В., Красьоха-Денисова В.В. Вплив прийому кальцію на стан обміну магнію у хворих на есенціальну гіпертензію та остеоартроз

Метою дослідження було вивчення впливу прийому кальцію на стан обміну магнію, добовий профіль артеріального тиску та функцію ендотелію у хворих на ЕГ та ОА. Прийом препаратів кальцію у хворих на ЕГ та ОА викликає порушення у стану обміну магнію, пригнічуючи його кишкову абсорбцію та канальцевий транспорт у нирках. Порушення обміну магнію на тлі прийому кальцію погіршує дисфункцію ендотелію у хворих на ЕГ та ОА з добовим профілем артеріального тиску типу "night-peakers".

Ключові слова: есенціальна гіпертензія, остеоартроз, кальцій, магній, добовий профіль артеріального тиску.

Summary

Kolomiyets V.V., Krasekha-Denisova V.V. Influence of an additional use of calcium for magnesium metabolism in patients with essential hypertension and osteoarthritis

Summary. The aim of this study was to evaluate the influence of an additional use of calcium for magnesium metabolism, 24-hour blood pressure (BP) rhythm, and endothelial function in patients with essential hypertension and osteoarthritis. Additional use of calcium in patients with essential hypertension and osteoarthritis disorders of magnesium metabolism, (intestinal absorption, renal excretion and regulation). Disturbances of magnesium metabolism of an additional use of calcium make worse of endothelial function in patients with essential hypertension in the groups "night-peakers".

Key words: essential hypertension, osteoarthritis, calcium, magnesium, 24-hour blood pressure rhythm.

Рецензент: д.мед.н., проф.Л.М.Іванова