

# КАЛЬЦИЙРЕГУЛИРУЮЩАЯ СИСТЕМА В ПАТОГЕНЕЗЕ РЕЦИДИВА ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ, НАРУШЕНИЯХ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ГЕМОСТАЗА

Фомина Л. А., Чернин В. В.

*Государственная медицинская академия, Тверь.*

## CALCIUM-SYSTEM AND PEPTIC ULCER DISEASE, CHANGES OF MICROCIRCULATION AND HEMOSTASIS

Fomina L.A., Chernin V.V.

*Tver State Medical Academy*

**Фомина**  
**Людмила Артуровна**  
Fomina L. A.  
E-mail:  
Ludmifom@mail.ru

*Фомина Людмила Артуровна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии Тверской государственной академии.*  
*Чернин Вячеслав Васильевич, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии Тверской государственной академии.*  
*Fomina L. A., Tver State Medical Academy, Department Therapy, candidate of Medical sciences;*  
*Chernin V. V., Tver State Medical Academy, Department Therapy, Professor, Doctor of Medical sciences, Honored Doctor of the Russian Federation.*

### Резюме

**Цель работы.** Определение влияния кальцийрегулирующей системы и кальциево-фосфорного баланса на активность язвенного процесса, на состояние регионарной микроциркуляции и гемостаза в период рецидива язвенной болезни.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 60 больных в период рецидива заболевания. Помимо клинического, эндоскопического обследований у них проводилось определение паратирин и кальцитонина крови, кальция и фосфора в крови и моче, изучались состояние регионарной микроциркуляции в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны и показатели системного гемостаза.

**Результаты.** Рецидив язвенной болезни сопровождается достоверным увеличением паратирин и некоторым кальцитонина крови, кальциево-фосфорным дисбалансом. Дисфункции кальцийрегулирующей системы сопутствуют выраженные нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны и изменения гемостаза характерные для коагулопатии потребления.

**Заключение.** Отчетливая связь между нарушениями кальцийрегулирующих гормонов, метаболизма кальция и фосфора с активностью язвенного процесса и изменениями микроциркуляции и гемостаза свидетельствует о значении выявляемых сдвигов в язвеногенезе и патогенетической оправданности коррекции этих нарушений при лечении рецидива заболевания.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, кальцийрегулирующая система, кальций, фосфор, микроциркуляция, гемостаз.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 106 (6):38-42

### Summary

**The purpose of the work:** determination of the effect of calcium-system and the calcium-phosphorus balance to ulcerous process, the state of regional microcirculation and hemostasis during recurrence of peptic ulcer disease.

**Materials and methods:** 60 patients with ulcer disease. In addition to clinical, endoscopic examinations were defined parathyrin, calcitonin of blood, calcium and phosphorus in the blood and urine, were studied state regional microcirculation in the mucosa gastroduodenal and indicators of systemic hemostasis.

**Results:** recurrence of peptic ulcer disease is accompanied by a significant increase in parathyrin and some calcitonin of blood, calcium and phosphorus imbalance. Calcium-system dysfunction accompanied by disturbance of microcirculation in the mucosa of the gastroduodenal zone and hemostasis.

**Conclusion:** there is a clear link between human calcium-hormones, calcium and phosphorus metabolism to the activity of ulcerous process and changes of microcirculation and hemostasis.

**Keywords:** ulcer, calcium-system, calcium, phosphorus, microcirculation, hemostasis.

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 106 (6):38-42

## Введение

Известно, что рецидив язвенной болезни и ее осложнения, в частности кровотечения и перфорация язвы связаны с нарушениями регионарной микроциркуляции и гемостаза (1,2,3). При этом установлено, что желудочно-кишечные кровотечения обусловлены не только аррозией сосуда, а и эритродиapedезом. Имеются также убедительные данные, что гастродуоденальные язвы при рецидиве язвенной болезни формируется не с поверхности слизистой оболочки под действием кислото-пептического фактора, а изнутри на месте очаговых изменений микроциркуляции в виде тромбеморрагических или тромбоишемических расстройств, укладывающихся в проявления тромбеморрагического синдрома (4,5). Однако, механизмы формирования нарушений микроциркуляции и гемостаза при данной патологии остаются до конца не выясненными. Это, прежде всего, касается состояния и значения кальцийрегулирующей

системы и кальциево-фосфорного баланса. Между тем, хорошо известно, что кальций и фосфор являются одним из важных механизмов в регуляции микроциркуляции и гемостаза. Они принимают участие в процессах тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, (6,7,8,9), проницаемости клеточных мембран, образования и активации ферментов, регулирующих число функционирующих капилляров, оказывают влияние на агрегацию в них форменных элементов крови (10,11,12,13,14).

В связи с изложенным **целью работы** было выяснить состояние кальцийрегулирующей системы, метаболизма кальция и фосфора у больных в период рецидива язвенной болезни, определить влияние выявленных сдвигов на активность ulcerозного процесса, изменения микроциркуляции и гемостаза, а так же возможные пути их патогенетической коррекции.

## Материал и методы исследования

Обследовано 60 больных язвенной болезнью. Среди них было 41 мужчина и 19 женщин, средний возраст которых составил  $29,5 \pm 9,67$  лет. У 34 (57%) пациентов язва располагалась в двенадцатиперстной кишке, у 19 (32%) — в желудке, а у 7 (11%) обнаружены сочетанные гастродуоденальные язвы. Контролем служили 30 здоровых лиц-добровольцев в среднем возрасте  $30,8 \pm 6,5$  лет.

Все больные обследовались во время лечения по поводу рецидива заболевания. Помимо общеклинического, эндоскопического исследований у них в динамике определяли паратирин и кальцитонин крови (с помощью 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) крови, мочевую экскрецию электролитов (методы О. В. Травкина и Erler). При изучении гемостаза использовали ряд методик, позволяющих оценить все его звенья. Коагуляционный потенциал крови изучали с использованием аутокоагуляционного теста (метод Berkarda et al. с оценкой активности свертывания крови на 2-й минуте и максимальной активности ее свертывания), определения фибрин-стабилизирующего фактора

(метод В. П. Балуде, Н. А. Жукова, Ж. Н. Руказенкова), протромбинового индекса (метод A. Qulck). Антикоагулянтную функцию крови оценивали по индексу инактивации тромбопластина-тромбина (метод Berkarda et al.), фибринолитическую — по естественному лизису фибринового сгустка (метод М. А. Котовщикова, Б. И. Кузник), ферментативной и неферментативной фибринолитической активности крови (метод Б. А. Кудряшова, Л. А. Лапиной), эуглобулиновому методу (по Kowarzik, Buluck) Наличие признаков внутрисосудистого свертывания крови определяли путем постановки этанолового (метод Godal и соавт. в модификации В. Г. Лычева) и протаминсульфатного тестов (метод Lipinski и соавт.).

О состоянии ulcerозного процесса, регионарной микроциркуляции в желудке и двенадцатиперстной кишке судили по данным фиброгастродуоденоскопии и результатам гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки из области ее поражения. Срезы окрашивали гематоксилином-эозином с постановкой ШИК-реакции. Изучение гистологических микропрепаратов проводили с помощью световой микроскопии.

## Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что рецидив язвенной болезни протекает на фоне дисфункции кальцийрегулирующей системы. В острую фазу рецидива заболевания (рис. 1) выявлялось значительное ( $p < 0,05$ ) повышение паратиринина и некоторое ( $p > 0,1$ ) кальцитонина крови. Рубцевание язвенного дефекта происходило на фоне нормализации паратиринина крови ( $p > 0,1$ ) и повышенного ( $p < 0,05$ ) содержания в ней кальцитонина.

Этому сопутствовали существенные сдвиги в кальциево-фосфорном балансе, выраженность которых менялась в зависимости от фаз рецидива заболевания.

Изучение *метаболизма кальция* показало (табл. 1.), что в острую фазу рецидива язвенной болезни, когда у больных имелись выраженный болевой синдром, диспепсические расстройства, а при эндоскопическом исследовании выявлялась язва с периulcerозным воспалением, уровень кальция крови был достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в норме. В фазу рубцевания и эпителизации при полной ликвидации клинических проявлений заболевания и заживлении язвенного дефекта кальциемия существенно ( $p > 0,1$ ) не отличалась от уровня у здоровых лиц.

**Таблица 1.**

Кальций и фосфор крови, их мочевая экскреция у больных язвенной болезнью (M±m).

**Примечание:**

\* — достоверность различий со здоровыми

показатели	Здоровые n = 30	Рецидив язвенной болезни, n=60	
		острая фаза	фаза рубцевания и эпителизации
кальций крови, ммоль/л	2,03±0,05	2,23±0,01*	2,09±0,03
кальций мочи, ммоль/сут	4,30±0,41	4,77±0,20	4,49±0,13
фосфор крови, ммоль/л	1,08±0,02	1,02±0,01*	1,06±0,01
фосфор мочи, ммоль/сут	37,92±1,20	40,15±1,93	37,75±0,84

**Таблица 2.**

Изменение показателей гемостаза у больных язвенной болезнью (M±m)

**Примечание:**

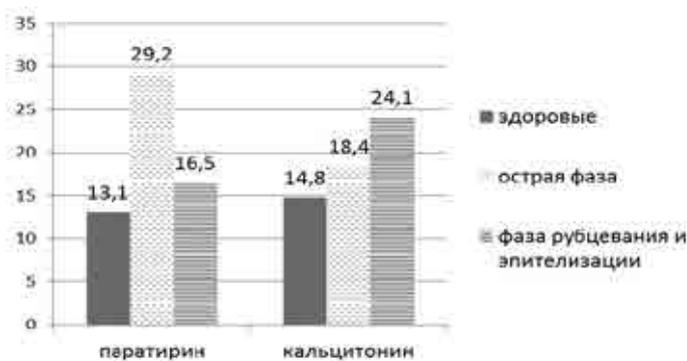
\* — достоверность различий со здоровыми

\*\* — достоверность различий между острой фазой и фазой рубцевания и эпителизации  
n — количество обследованных

показатели	Здоровые n = 12	Рецидив язвенной болезни n = 30	
		Острая фаза	Фаза рубцевания и эпителизации
активность свертывания крови на 2-ой минуте ауто-коагуляционного теста, %	15,72±0,24	10,81±0,52*	14,08±0,65 **
максимальная активность свертывания крови ауто-коагуляционного теста, %	99,73±1,17	87,92±1,48 *	88,80±1,08*
Протромбиновый индекс, %	91,44±1,12	88,65±1,13	89,85±1,30
индекс инактивации тромбопластина-тромбина, от.ед	2,47±0,02	2,64±0,03*	2,52±0,03 **
эглобулиновый лизис кровяного сгустка, мин	201,25±1,26	143,04±1,81*	149,75±1,21*,**
спонтанный лизис кровяного сгустка, %	8,80±0,41	15,58±0,25*	12,55±0,73*, **
ферментативная фибринолитическая активность, %	21,82±0,39	31,84±0,94*	31,26±0,98*
неферментативная фибринолитическая активность, %	21,55±0,48	31,33±0,54*	31,44±0,63*
этаноловый тест, %	00,00±0,00	53,25±2,18*	28,34±1,94*, **
протаминсульфатный тест, %	00,00±0,00	50,00±2,24*	35,21±2,11*, **

**Рис. 1.**

Паратирин и кальцитонин крови у больных язвенной болезнью (нмоль/л)



**Рис.3.**

Схема влияния дисфункции кальцийрегулирующей системы на изменения микроциркуляции, гемостаза и ulcerозный процесс при рецидиве язвенной болезни



Мочевая экскреция кальция в острую фазу рецидива язвенной болезни была несколько ( $p > 0,1$ ) большей, чем в норме. В фазу рубцевания и эпителизации ее показатели были практически идентичны таковым у здоровых лиц.

Исследованием *метаболизма фосфора*, установлено, что в острую фазу рецидива язвенной болезни фосфор крови был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у здоровых лиц. В фазу рубцевания и эпителизации при отсутствии клинических и эндоскопических проявлений рецидива заболевания фосфор крови повышался до уровня здоровых лиц.

Анализ экскреции фосфора с мочой установил, что в острую фазу рецидива заболевания фосфатурия несколько ( $p > 0,1$ ) увеличивалась, а в фазу рубцевания и эпителизации была идентичной таковой у здоровых лиц.

Сопоставляя дисбаланс кальцийрегулирующей системы в период рецидива язвенной болезни с показателями гемостаза и регионарной микроциркуляции, выявлялась их отчетливая взаимосвязь. Так в острую фазу рецидива при достоверном повышении уровня паратиринина и кальция, некотором увеличении кальцитонина и значительном снижении фосфора крови в системном кровотоке определялись существенные нарушения гемостаза (табл. 2). Они характеризовались достоверным ( $p < 0,05$ ) снижением коагуляционного потенциала крови, что выражалось в уменьшении активности свертывания крови на 2-й минуте аутокоагуляционного теста, максимальной активности свертывания крови, протромбинового индекса. Это сочеталось с усилением антикоагулянтной функции, что проявлялось повышением индекса инактивации тромбопластина-тромбина. Одновременно отмечалось увеличение фибринолитического потенциала крови, которое выражалось повышением эуглобулинового

и спонтанного лизиса кровяного сгустка, ферментативной и неферментативной фибринолитической активности. Этому сопутствовало появление признаков патологического внутрисосудистого свертывания крови, на что указывали положительные этаноловый и протаминасульфатный тесты. Данные изменения гемостаза были характерны для II стадии тромбогеморрагического синдрома (коагулопатии потребления).

Функциональным сдвигам в кальцийрегулирующей системе и гемостазе в острую фазу рецидива заболевания сопутствовали значительные нарушения в регионарном кровотоке слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, особенно в области язвенного дефекта. Они проявлялись расширением и полнокровием подэпителиальных венул и капилляров. Артериолы в более глубоких слоях слизистой оболочки часто были извиты, а просветы их сужены. В периаульцерозной зоне в собственной пластинки и прилегающей слизистой оболочки определялись выраженные полнокровие микрососудов, стазы, агрегация форменных элементов крови, периваскулярный отек и геморрагии, на фоне которых отмечались дистрофические и некротические изменения тканей и воспалительно-клеточная инфильтрация (рис. 2 на цветной вклейке в журнал).

В фазу рубцевания и эпителизации при нормализации кальциево-фосфорного баланса, паратиринина крови, с одновременным увеличением в ней кальцитонина наблюдалось отчетливое улучшение состояния гемостаза в виде повышения коагуляционного потенциала, нормализации антикоагулянтной и фибринолитической функций крови, сокращения числа больных с наличием признаков патологического внутрисосудистого свертывания крови, а также устранение острофазовых микроциркуляторных расстройств в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны.

## Заключение

Полученные данные свидетельствуют, что рецидив язвенной болезни сопровождается дисфункцией в кальцийрегулирующей системе, проявляющейся в острую фазу рецидива заболевания существенным повышением уровней паратиринина и кальция, некоторым увеличением кальцитонина крови, достоверным снижением фосфора крови. Этому сопутствуют нарушения гемостаза и регионарной микроциркуляции в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны. В фазу рубцевания и эпителизации при нормализации продукции паратиринина, повышении кальцитонина, отчетливой ликвидации сдвигов в кальциево-фосфорном балансе имеет место улучшение в показателях гемостаза и регионарной микроциркуляции в гастродуоденальной зоны.

Выявленная связь между функциональным состоянием паращитовидных желез и С-клеток щитовидной железы, метаболизмом кальция и фосфора, нарушениями в гемостазе и регионарной микроциркуляции свидетельствуют о значении кальцийрегулирующей системы в патогенезе рецидива язвенной болезни (рис. 3).

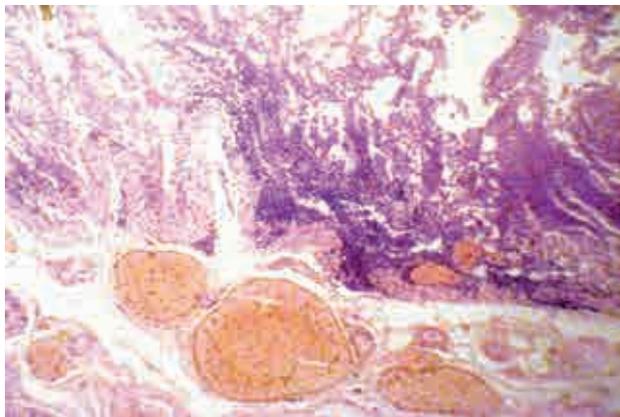
Полученные данные показывают на рациональность включения в комплекс терапии рецидива язвенной болезни средств, направленных на устранение дисбаланса и патологического действия нарушений в различных звеньях кальцийрегулирующей системы, включая блокаторы медленных кальциевых каналов и дисфосфонаты.

## Литература

1. Чернин В. В. Язвенная болезнь. Тверь.: РИЦ ТГМА, 2000, 287 с.
2. Циммерман Я. С., Михайловская Л. В. Нарушение регионарного кровотока и активность процессов перекисного окисления липидов при рецидиве язвенной болезни и возможности их медикаментозной коррекции // Клиническая медицина. — 1996. — № 4. — с. 31–34.
3. Бутов М. А. Язвенная болезнь: инфекция или вегетоневроз. Рязань, 2004, 146с.
4. Мачабели М. С. Тромбогеморрагическая теория общей патологии // Успехи физиол. наук, 1986. — № 2. — С. 56–82.
5. Чернин В. В., Миллер Д. А., Соловьев В. А. Хронический гастрит в аспекте тромбогеморрагического синдрома. — Тверь, 2005. — 134 С.
6. Баркаган З. С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС-синдрома // *Materia medica*. Бюллетень для врачей и фармацевтов. — 1997. — № 1. — с. 15–22.
7. Бокарев И. Н. Постоянное и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови // Клиническая медицина. — 2000. — № 8. — с. 37–42.
8. Зубаиров Д. М., Андрушко И. А., Зубаирова Л. Д. Патолофизиологическое и клинико-диагностическое значение микровезикул в крови // Гематология и трансфузиология. — 1999. — № 5. — с. 24–30.
9. Шиффман Ф. Дж. Патология физиология крови. Пер. с англ. — М. — СПб.: «Издательство БИНОМ» — «Невский диалект». — 2000. — 448 с.
10. Еремина Е. Ю. Особенности синтеза простагландинов и циклических нуклеотидов у больных язвенной болезнью и хроническим атрофическим гастритом в процессе пищеварения // *Врачебное дело*. — 1991. — № 9. — с. 24–26.
11. Самсон Е. И., Пишак В. П., Михальский А. В. Содержание циклических нуклеотидов в крови больных хроническим гастритом типа А и В // *Врачебное дело*. — 1991. — № 9. — с. 57–59.
12. Саркисов Д. С., Пальцев М. А., Хитров Н. К. Общая патология человека. Учебник (2-ое изд. перераб.) М.: Медицина. — 1997. — 608 с.
13. Аруин Л. И., Зверьков И. В., Виноградов В. А. Эндорфин-, гастрин- и соматостатинсодержащие клетки в слизистой оболочке желудка при язвенной болезни и хроническом гастрите // *Клиническая медицина*. — 1986. — № 9. — с. 84–88.
14. Folkman J, D'Amore P. A. Blood vessel formation: what is its molecular basis? // *Cell*. — 1996. — V.87 (7). — P. 1153–1155.

К статье

*Кальцийрегулирующая система в патогенезе рецидива язвенной болезни, нарушениях микроциркуляции и гемостаза (стр. 38–42)*



**Рис. 2.**  
Больной Р., 34 года. Гистологический препарат края язвы антрального отдела желудка. Некротические изменения слизистой оболочки, воспалительно-клеточная инфильтрация, выраженные микроциркуляторные расстройства в собственной пластинке слизистой оболочки в виде полнокровия и заустевания микрососудов, периваскулярного отека. Гематоксилин-эозин × 60.