

УДК 616.12.008.331 + 616.15 + 616 - 003.261: 546.41

Особенности отдельных звеньев кальциевого гомеостаза в зависимости от тяжести течения артериальной гипертензии

Э.В. Келеджиева

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: кальций, артериальная гипертензия

Кальций является наиболее распространенным катионом в организме человека. В настоящее время во многих областях медицины (эпидемиология, биохимия, клеточная биология) накопились данные, доказывающие связь между нарушениями гомеостаза кальция и развитием артериальной гипертензии (Gadallah M. Et al., 1991; Haller H., Elliot H.L., 1996). Учитывая тот факт, что интегральная величина концентрации кальция в крови, как правило, не выходит за пределы функционального диапазона, особый интерес вызывает вопрос об изменении соотношения фракций кальция в плазме крови и влиянии этих изменений на уровень АД. Так, в ряде исследований, посвященных роли ионизированного кальция в

развитии АГ, как функционально наиболее активной фракции, выявлено, что уровень Ca^{2+} в плазме у пациентов с АГ ниже, чем у лиц контрольной группы (Hvarfner A. Et al., 1987; Polivoda S.N., Vizir V.A., 1994; Poch E. Et al., 1995). При этом значительную роль в формировании артериальной гипертензии играет аномальное распределение внутри- и внеклеточного ионизированного Ca . [1, 2, 3]. В частности, повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} у больных АГ стимулирует сокращение гладких мышц артерий, выделение катехоламинов надпочечниками, увеличение чувствительности клеток периферических тканей к гормональным и медиаторным влияниям.

Цель исследования

Изучить фракционный состав кальция и экскрецию кальция с мочой у больных АГ, а также выявить особенности распределения данных показателей в зависимости от тяжести течения АГ.

Материал и методы

Обследованы 80 больных симптоматической гемодинамической артериальной гипертензией, из них 60 больных с различной степенью тяжести АГ (38 женщин и 22 мужчин) в возрасте 65 – 74 лет. Контрольную группу составили 20 больных (12 мужчин и 8 женщин) в аналогичной возрастной группе без признаков АГ. Диагноз АГ ставился на основа-

Табл. 1.
Концентрация общего кальция, ионизированного кальция, кальция, связанного с белками в плазме крови у больных артериальной гипертензией пожилого и старческого возраста ($M \pm m$)

Группы больных / показатели	контрольная	мягкая АГ	умеренная АГ	тяжелая АГ
	n = 20	n = 18	n = 26	n = 16
концентрация общего Ca , ммоль/л	$2,51 \pm 0,03$	$2,53 \pm 0,04^*$	$2,49 \pm 0,02^*$	$2,52 \pm 0,04^*$
концентрация ионизированного Ca , Ca^{2+} , ммоль/л	$1,25 \pm 0,02$	$1,05 \pm 0,06^*$	$0,83 \pm 0,04^*$	$0,56 \pm 0,07^*$
Ca связанный, моль/л	$1,26 \pm 0,02$	$1,48 \pm 0,05^*$	$1,66 \pm 0,05^*$	$1,96 \pm 0,06^*$

Примечание: различия показателей с таковыми в контрольной группе * - достоверны, $p < 0,05$.

нии жалоб, сбора анамнеза заболевания и жизни, наследственно-семейного анамнеза, клинической картины заболевания, данных объективного осмотра, лабораторно-инструментальных методов исследования (ОАК, ОАМ, гликемия, биохимические анализы крови, офтальмоскопия, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ). Из исследования исключались больные с клинически выраженной ИБС, требующей специфической терапии, пороками сердца, нарушениями функции печени и почек.

Для распределения больных по группам использовали классификацию АГ ВОЗ (1993): I группу составили больные с мягкой АГ, II – больные с умеренной АГ, III – больные с тяжелой АГ.

Кровь брали из кубитальной вены утром натощак при минимальном венозае и отсутствии физической нагрузки у пациента, находящегося в вертикальном положении.

Показатели концентрации кальция в крови и моче определялись с использованием тест-наборов для определения кальция с глиоксальбис-2 оксианилом фирмы "LACHEMA". Для определения ионизированного кальция применялась стандартная методика с использованием ионселективного электрода.

Математическая обработка результатов проводилась с помощью непараметрических методов статистики - критерия Вилкоксона - Манна - Уитни, рангового коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Полученные данные, представленные в Табл. 1, свидетельствуют, что концентрация общего кальция (Сао) в плазме больных, страдающих мягкой артериальной гипертензией, составляет $2,53 \pm 0,04$ ммоль/л. Указанный показатель на $0,04$ ммоль/л превышает цифры контрольной группы, но эта разница статистически недостоверна ($p > 0,5$). У больных с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией уровни Сао в крови оказались практически идентичными ($2,49 \pm 0,02$ ммоль/л и $2,52 \pm 0,04$ ммоль/л соответственно) и также не выходили за пределы физиологических колебаний ($p > 0,5$). Таким об-

разом, разницы в концентрации Сао у больных с различной тяжестью артериальной гипертензии не выявлено. Это еще раз подтверждает справедливость сентенции о стабильности концентрации общего кальция в крови.

Из Табл. 1 видно, что концентрация ионизированного Са в контрольной группе составила $1,25 \pm 0,02$ ммоль/л, что соответствует нормальной величине. Данные исследования концентрации ионизированного кальция в плазме крови свидетельствуют, что величина этого показателя зависит от степени тяжести АГ. В частности, у больных мягкой АГ концентрация ионизированного Са составила $1,05 \pm 0,06$ ммоль/л, что на $0,2$ ммоль/л ниже нормы, однако выявленное различие находится вне пределов статистической достоверности ($p > 0,05$). Более убедительные различия были получены при анализе концентрации ионизированного кальция у больных с умеренным и тяжелым течением АГ. У первой группы больных исследуемый показатель был снижен до $0,83 \pm 0,04$ ммоль/л, у второй – до $0,56 \pm 0,07$ ммоль/л. Оба вышеуказанных показателя лежат вне пределов физиологических колебаний, поскольку сравнение с нормой выявляет различие, достигающее степени статистической достоверности ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ показал, что степень снижения концентрации ионизированного кальция находится в сильной прямой зависимости от тяжести артериальной гипертензии ($r_1 = 1,2$; $r_2 = 1,4$; $r_3 = 0,8$).

При анализе показателей связанного кальция в плазме крови выявлено достоверное повышение этого показателя у больных с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией. У больных с умеренной АГ этот показатель составил $1,66 \pm 0,05$ ммоль/л, а у больных с тяжелой АГ – $1,96 \pm 0,06$ ммоль/л, что на $0,4$ ммоль/л и на $0,76$ ммоль/л соответственно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Концентрация кальция в эритроцитах у больных мягкой АГ составила $1,74 \pm 0,22$ ммоль/л, что на $0,48$ ммоль/л больше, чем в контрольной группе, при этом статистическая достоверность не выявлена. ($p > 0,05$). У больных умеренной и тяжелой АГ концентрация кальция в эритроци-

тах составила $1,95 \pm 0,13$ ммоль/л и $2,09 \pm 0,14$ ммоль/л соответственно, что является достоверно выше, чем в контрольной группе. Исследования концентрации Са в эритроцитах в организме больных артериальной гипертензией свидетельствуют о повышении этого показателя. Эти изменения выявляются начиная с мягкой артериальной гипертензии, статистическая достоверность выявлена у больных умеренной и тяжелой артериальной гипертензией.

Корреляционный анализ показал прямую корреляционную связь слабой силы ($r_1 = 0,1$; $r_2 = 0,05$; $r_3 = 0,001$).

Суточный диурез во всех группах обследованных больных был равнозначным.

У больных мягкой АГ суточная экскреция кальция составила $3,82 \pm 0,15$ ммоль/л, что на $0,72$ ммоль/л больше, чем в контрольной группе. В группе больных с умеренной и тяжелой АГ этот показатель составил $4,22 \pm 0,13$ ммоль/л и $4,36 \pm 0,18$ ммоль/л соответственно, что является достоверно выше контрольной группы, обращает на себя внимание высокая степень достоверности различий этого показателя по сравнению с контрольной группой. При корреляционном анализе выявлена прямая корреляционная связь слабой силы ($r_1 = 0,05$; $r_2 = 0,06$; $r_3 = 0,07$).

В результате проведенного исследования выявлено, что концентрация общего кальция в плазме крови у больных артериальной гипертензией находилась в пределах нормальных величин независимо от тяжести заболевания. Данные, полученные другими исследователями, также указывают на то, что при артериальной гипертензии концентрация общего кальция в плазме крови остается постоянной величиной [4,5,6,7].

В то же время, проведенное исследование обмена кальция в организме больных артериальной гипертензией выявило изменения уже на ранних стадиях заболевания.

Ионизированная фракция кальция в плазме крови является физиологически активной фракцией, ответственной за поддержание гомеостаза кальция в организме. По нашим данным в организме больных

артериальной гипертензией изменения, наблюдающиеся в концентрации ионизированного кальция в плазме крови, зависят от тяжести течения артериальной гипертензии. Статистическая достоверность снижения концентрации ионизированного кальция отмечается в группах больных умеренной и тяжелой артериальной гипертензией. Концентрация ионизированного кальция у больных умеренной артериальной гипертензией в 1,5 раза ниже по сравнению с контролем, у больных тяжелой артериальной гипертензией – в 2,2 раза по сравнению с контролем.

Для правильной оценки изменений кальциевого обмена при АГ необходимо исследование концентрации внутриклеточного Са. По данным А.Н. Кравченко имеется повышение содержания базального Са – концентрации Са в цитоплазме тромбоцитов, лимфоцитов, адипоцитов у больных АГ [8].

В 1975 году Ю.В. Постнов выдвинул концепцию, согласно которой развитие АГ первично связано с недостаточностью Са-регулирующей функции клеточных мембран, снижением активности кальциевого насоса. Было показано, что в цитоплазме эритроцитов, адипоцитов, кардиомиоцитов и др. клеток крыс со спонтанной гипертензией (экспериментальная модель, наиболее близкая к АГ человека) отмечается повышение уровня Са. Последнее объясняется снижением Са-связывающей способности мембраны, повышением скорости входа Ca^{2+} и снижением его элиминации из клетки. Эта концепция была подтверждена рядом клинико-биофизических данных. Кроме причин, связанных с системной альтерацией клеточных мембран, можно выделить еще и такие, как нарушения взаимоотношения ферментного белка с пулом кальмодулина в клетке [9] и циклическими нуклеотидами [10]. Известно, что активность циклических нуклеотидов, которые являются посредниками гормонального воздействия в плазме крови и внутри клетки, находится в обратной зависимости от уровня в ней Ca^{2+} [11,12]. В этих условиях может изменяться функциональная активность как прессорных, так и депрессорных систем, что, в конечном итоге, приводит к дисрегуляции артериального давления.

Также для оценки изменений в обмене Са у больных АГ мы изучили суточную экскрецию кальция почками. В организме больных АГ обнаружено достоверное повышение суточной экскреции Са с мочой. Отмечено повышение этого показателя по сравнению с контролем у больных мягкой артериальной гипертензией в 1,2 раза, у больных умеренной артериальной гипертензией в 1,3 раза, тяжелой артериальной гипертензией – в 1,5 раза. Наиболее высокие цифры суточной экскреции Са выявлены у больных тяжелой артериальной гипертензией. Корреляционный анализ показал прямую корреляционную связь слабой силы.

Учитывая, что белки, обладающие способностью к связыванию кальция крови, как и все белковые соединения не проникают через мембранный барьер почечных клубочков, то экскретируемая фракция кальция с мочой представлена ионизированным и легкофильтрующимся кальцием. В экспериментальным данным некоторых авторов [13] показана прямая зависимость выделения кальция от процессов, связанных с транспортом натрия. Таким образом, одной из причин повышения экскреции кальция с мочой у пожилых больных АГ может быть усиление выделения натрия, что, вероятно, можно объяснить связанным с возрастом истончением коры почек, уменьшением их массы и снижением чувствительности к катехоламинам. Увеличение экскреции Са с мочой также может быть связано со снижением канальцевой реабсорбции Са. Учитывая, что у наших пациентов мы не отметили повышение концентрации общего Са в плазме, можно предположить, что повышение активности паращитовидных желез в некоторой степени компенсирует потерю Са в проксимальных канальцах, при повышенной реабсорбции Са в дистальной части нефрона.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о генерализованном нарушении обмена Са у пациентов с артериальной гипертензией. Концентрация общего Са является постоянной величиной у данной группы пациентов, что вызывает на активацию компенсаторных механизмов по поддержанию кальциевого гомеостаза.

Выводы

- У больных артериальной гипертензией отмечается перераспределение пула кальция в крови за счет снижения концентрации ионизированного кальция и повышения связанного, зависящее от степени тяжести заболевания.
- Увеличение экскреции кальция с мочой у больных артериальной гипертензией характерны для умеренной и тяжелой форм этого заболевания, что, учитывая возраст больных, может явиться одной из причин формирования остеопороза.
- Нарастание уровня внутриклеточного кальция при прогрессировании артериальной гипертензии является своеобразным примером патофизиологических реакций, реализующихся на организменном уровне, следствием которых может быть не только банальная мышечная констрикция, но и нарушение процесса синтеза и продукции биологически активных веществ, регулирующих артериальное давление.

Литература

- Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. – М., 1987.
- Fleckenstein A., Fleckenstein - Grun G., Frey M. et al. "Future directions in the use of calcium antagonists" // *Amer. J. Cardiology*. – 1987. – Vol. 59. – № 3. – P. 177 – 187.
- McCarron D.A. Low serum concentrations of ionized calcium in patient with hypertension // *N. Engl. J. Med.* – 1982. – Vol. 307. – P. 226 – 228.
- Лусов В.А., Постнов И.Ю., Рязский и др. // *Кардиология*. – 1984. – № 9. – с. 88 – 90.
- Лусов В.А., Постнов И.Ю., Харченко В.И. // *Сов. Мед.* – 1984. – № 11. – с. 13 – 16.
- Рыжов А.Б. и др. // *Физиологический журнал им. П.М.Сеченова*. – 1993. – № 79 (8). – с. 104 – 110.
- Кравченко А.Н. Содержание базального внутриклеточного Са и особенности его рецепторзависимой регуляции в тромбоцитах у больных гипертонической болезнью // *Автореферат дисс. к.м.н.* – М., – 1988.
- Cantaro S., Calo L., Vianello A. Et al. // *Regul. Pept.* – 1985. – Vol. 4. – p. 144 – 147.
10. Le Quan Sang K.G., Monteny-Garestier T., Devinc M.A. // *Nouv. Rev. franc. Hemat.* – 1985. – Vol. 27. – P. 279 – 283.
11. Baks S.N. // *Clin. Exp. Hypertens.* – 1988. – Vol. A – 10, № 5. – p. 811 – 832.
12. McCarron D.A., Morris C.D., Bukoski R. // *Amer. J. Med.* – 1987. – Vol. 82. – p. 27 – 33.
13. Giordano G., Caraceni C.E., Marugo M., Scarpinato N. Compartimento dell'escrezione urinaria di cationic mono- e bivalenti dopo carico endovenoso di calci. – *Arch. E. Maragliano patol. Clin.*, 1968, 24, 6, 625 – 641.

Особенности окремих ланок кальцієвого гомеостазу в залежності від тяжкості перебігу артеріальної гіпертензії.

Э.В. Келеджиева

У дослідження включені 80 пацієнтів з артеріальною гіпертензією різного ступеня важкості і 20 практично здорових осіб. Визначався вміст загального кальцію в крові, а також його фракцій – іонізованого і зв'язаного. Крім того, оцінювався вміст внутрішньоклітинного кальцію на моделі еритроцитів та рівень його ниркової екскреції. Вірогідне зниження концентрації іонізованого кальцію в плазмі відмічалось у хворих з помірним і тяжким ступенем артеріальної гіпертензії. Паралельно з чим визначалось підвищення концентрації його із сечею. Дані зміни знаходяться в прямій залежності від тяжкості артеріальної гіпертензії.

Peculiarities of calcium homeostasis separated links in dependent of arterial hypertension severity.

E.V. Keledzieva

In the clinical trial was included 80 patients with arterial hypertension (AH) of different severity and 20 almost healthy persons was detected. The content of common calcium, its potions – ionized and bounded. The content of intracellular calcium on a model of RBC and also level its renal excretion was estimated. Realable decrease concentration of the ionized calcium in plasma was noticed in the patients with moderate and severe degree of AH. At the same time elevation of intracellular calcium concentration and rang its excretion with urine was determined. The changes are directly dependent on severity of AH.