

УДК: 616.24-007.271-036.12:616.12-008.331.1-085

DOI 10.18413/2075-4728-2019-42-1-13-22

**КОРРЕКЦИЯ ДЕФИЦИТА КАЛЬЦИЯ  
В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ  
В СОЧЕТАНИИ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**CALCIUM DEFICIENCY CORRECTION IN TREATMENT  
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN COMBINATION  
WITH ESSENTIAL HYPERTENSION**

**В.В. Коломиец, А.С. Панчишко  
V.V. Kolomiyets, A.S. Panchischko**

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького,  
283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16

Donetsk National Medical University name M. Gorky,  
16 Illich Ave., Donetsk, 283003

E-mail: vvkolomiyets@i.ua; arthur.io@yandex.ru

**Аннотация**

Проанализировано влияние коррекции дефицита кальция на течение хронической обструктивной болезни легких в сочетании с эссенциальной гипертензией у 60 больных. Оценивали дефицит кальция путем перорального кальцийтолерантного теста с приемом внутрь 0,25 ммоль глюконата кальция по скорости элиминации нагрузочной кальциемии в течение 240 мин, дисфункцию эндотелия по дилатации плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии, суточное мониторирование артериального давления (АД), функцию внешнего дыхания, интенсивность транспорта кальция между внеклеточным и костным секторами по сравнению с результатами обследования 30 здоровых лиц и 30 больных эссенциальной гипертензией. После курса лечения с глюконатом кальция в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель скорость элиминации нагрузочной кальциемии возросла ( $(1,98 \pm 0,05)$  мкмоль/л/мин,  $p < 0,05$ ) почти вдвое, особенно значительно ( $(2,23 \pm 0,05)$  мкмоль/л/мин,  $p < 0,05$ ) у больных с суточным профилем АД “night-peaker”. Снизились среднесуточные уровни АД на  $(5,9 \pm 1,4)$  % ( $p < 0,05$ ), ночное систолическое АД снизилось на  $(4,0 \pm 1,3)$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), увеличился прирост диаметра плечевой артерии на фоне реактивной гиперемии на 25,0 % ( $p < 0,05$ ). Интенсивность транспорта кальция между внеклеточным и костным секторами возросла до  $(-0,071 \pm 0,006)$  ммоль/мин ( $p < 0,05$ ), свидетельствуя о замедлении резорбции кальция из костной ткани. Степень бронхиальной обструкции уменьшилась преимущественно за счет дилатации крупных бронхов (МОС<sub>25</sub> % возросла на  $(10,0 \pm 3,1)$  % ( $p < 0,001$ ), МОС<sub>50</sub> % – на  $(4,2 \pm 2,1)$  % ( $p > 0,05$ ), МОС<sub>75</sub> % – на  $(5,8 \pm 1,9)$  % ( $p < 0,05$ )).

**Abstract**

It has been analysed the influence of calcium deficiency correction on chronic obstructive pulmonary disease in combination with essential hypertension course in 60 patients. We estimated calcium deficiency by peroral calcium-tolerative test with taking of 0,25 mmol/kg body weight calcium gluconate by decrease of loading calciemia elimination speed during 240 min, endothelial dysfunction by brachial artery dilation in reactive hyperemia, daily blood pressure (BP) monitoring, functional pulmonary capacity, intensity of calcium transport between the extracellular fluid and the bone compare to results of examination of 30 healthy persons and 30 patients with essential hypertension. After course of treatment with taking of 500 mg calcium gluconate 2 times per day during 3 weeks the loading calciemia elimination speed increased ( $(1,98 \pm 0,05)$  mkmol/l/min;  $p < 0,05$ ) almost in two times, especially significantly ( $(2,23 \pm 0,05)$  mkmol/l/min)  $p < 0,05$  in patients with daily BP profile “night-peaker”. Mean daily BP levels decreased by  $(5,9 \pm 1,4)$  % ( $p < 0,05$ ), the degree of night systolic blood pressure



lowering decreased by  $(4,0 \pm 1,3)$  mm Hg ( $p < 0,05$ ), brachial artery dilation in reactive hyperemia increased by 25,0 % ( $p < 0,05$ ). Intensity of calcium transport between the extracellular fluid and the bone increased to  $(-0,071 \pm 0,006)$  mmol/min ( $p < 0,05$ ), confirming slow calcium resorption from the bone tissue. The degree of bronchial obstruction decreased mainly due to large bronchi dilation by 10,0 % (small bronchi dilation was only  $(5,8 \pm 1,9)$  % ( $p < 0,05$ )).

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, эссенциальная гипертензия, коррекция дефицита кальция, эндотелиальная дисфункция, функция внешнего дыхания, суточное мониторирование артериального давления.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, essential hypertension, calcium deficiency correction, endothelial dysfunction, functional pulmonary capacity, daily blood pressure monitoring.

## Введение

Среди умирающих людей в течение года в мире около 5 % составляют больные хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [Карнаушкина и др., 2016]. Больные ХОБЛ чаще умирают не столько от легочной, сколько от сердечной недостаточности вследствие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, в частности, эссенциальной гипертензии (ЭГ) [Lankeit, Held, 2016; Bhatt et al, 2017; Mozos, Luka, 2017]. Использование стандартного фармакотерапевтического подхода не всегда позволяет нормализовать уровень артериального давления (АД) у больных ХОБЛ [Бова, 2010; Беловол, Князькова, 2013]. В связи с этим инициируется новое направление персонализированных подходов к лечению таких больных [Подзолков и др., 2018].

Системы дыхания и кровообращения объединены общими функциями, важнейшая из которых – транспорт кислорода кровью и обеспечение им метаболических процессов в тканях и органах, а также общими факторами риска, воспалением. Поэтому ЭГ и ХОБЛ часто сочетаются. ЭГ диагностируется в 1,6 раза чаще у больных при наличии ХОБЛ [Mannino et al, 2015]. Патогенетическое значение системного воспаления при ЭГ и ХОБЛ реализуется через дисфункцию эндотелия [Коломиец и др., 2013]. Известно также о повышении риска развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных ХОБЛ [Caram et al, 2013; Huang et al, 2014]. Это также может усугублять течение ЭГ и затруднять ее лечение.

Большинство внутриклеточных процессов контролируется ионами кальция. Перегрузка клеток кальцием способствует повышению периферического сопротивления сосудов и АД, а также тонуса бронхов и снижению бронхиальной проходимости. К накоплению кальция в клетках ведет избыточная продукция паратгормона и нарушение синтеза других кальцийрегулирующих гормонов. Активация синтеза и выделения паратгормона осуществляется вследствие недостаточной концентрации кальция в плазме крови. При ЭГ выявлена как генетически обусловленная, так и приобретенная потеря кальция почками, его сниженная кишечная абсорбция вследствие недостатка синтеза витамина Д<sub>3</sub> ишемизированной почкой, что, в свою очередь, ведет к избыточному образованию паратгормона, изменению синтеза других кальцийрегулирующих гормонов и, в конечном итоге, к накоплению кальция в клеточном секторе [Ferrè et al., 2012]. Кальций также может повышать чувствительность артерий к оксиду азота и увеличивать гиперполяризацию миоцитов сосудов [Jolma P. et al., 2000].

Избыточное накопление кальция в клетках приводит к спазму бронхов. Нарушение обмена кальция, приводящее к его дефициту в организме при ХОБЛ, подтверждается частым выявлением у больных ХОБЛ остеопороза [Wedzicha et al., 2012; Graat-Verbooma et al., 2012]. Выявлена связь между ХОБЛ, остеопорозом и жесткостью сосудов. У пациентов с дефицитом кальция при использовании стандартной лекарственной терапии сохраняются патологические профили АД и низкие показатели объема форсированного выдоха за 1-ю сек (ОФВ<sub>1</sub>).

**Цель исследования** – оценить эффективность комбинации стандартного фармако-терапевтического подхода с коррекцией обмена кальция у больных с сочетанием ЭГ и ХОБЛ с дефицитом кальция.

### Объект и методы исследования

Основную группу составили 60 человек в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст  $(53,5 \pm 1,1)$  года) с диагнозом ХОБЛ I-II стадии в сочетании с ЭГ II стадии и с дефицитом кальция. 30 практически здоровых добровольцев в возрасте 40–55 лет, составивших контрольную группу, обследовали с целью установления контрольных показателей. В группу сравнения вошли 30 больных ЭГ II стадии в возрасте от 42 до 66 лет (средний возраст  $(54,1 \pm 1,1)$  года). У 12 пациентов диагностирована артериальная гипертензия I степени, у 18 – артериальная гипертензия II степени.

Состояние обмена кальция оценивали в нагрузочном тесте с приемом внутрь глюконата кальция в дозе 0,25 ммоль на 1 кг массы тела. Определение сывороточной концентрации кальция осуществляли до, через 120 и 240 минут после пероральной нагрузки. У больных диагностировался дефицит кальция в случае, если через 240 минут после нагрузки уровень кальциемии превышал исходный [Коломиец, Рогачева, 2013].

Для суммарной характеристики состояния регуляции гомеостаза кальция рассчитывали скорость снижения нагрузочной кальциемии:  $ССНК = (Ca^2 - Ca^1) / t$ , где ССНК – скорость снижения нагрузочной кальциемии, ммоль/л/мин,  $Ca^1$  и  $Ca^2$  – концентрация общего кальция в сыворотке крови на 120-й и на 240-й минутах нагрузочного теста, ммоль/л,  $t=120$  мин.

Концентрацию кальция в сыворотке крови определяли реактивами из набора «Филисит-Диагностика» на спектрофотометре «СФ-4А».

Больным с дефицитом кальция трехнедельным курсом назначался глюконат кальция в дозе 500 мг 2 раза в сутки. Пациенты в качестве фонового лечения принимали лозартан, амлодипин в дозах, поддерживающих нормальный уровень АД (ниже 140/90 мм рт. ст.), и лазолван, а при необходимости использовали бронхолитик короткого действия.

Для стандартизации потребления кальция во время обследования больным рекомендовалась диета № 10 по Певзнеру с полным исключением молочных продуктов за сутки до обследования с тем, чтобы потребление кальция не превышало 10 ммоль в сутки.

Функцию внешнего дыхания изучали на компьютерном спирографе и пневмотахографе «Сфера 4.0», с помощью которого регистрировали жизненную емкость легких (ЖЕЛ) и форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ). Рассчитывали ОФВ<sub>1</sub>, индекс Тиффно (соотношение ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ), максимальные объемные скорости в момент выдоха 25 % ФЖЕЛ (МОС<sub>25</sub> %, то есть проходимость крупных бронхов), 50 % ФЖЕЛ (МОС<sub>50</sub> %, проходимость бронхов среднего калибра), 75 % ФЖЕЛ МОС<sub>75</sub> % проходимость мелких бронхов), а также максимальную вентиляцию легких (МВЛ).

В процессе суточного мониторинга АД (СМАД) на аппарате «ВАТ-41-2» (Украина) фиксировали среднесуточные уровни систолического АД (САД), диастолического АД, степень ночного снижения (СНС) АД.

Допплерографически на аппарате ULTIMA PA по недостаточному (< 10 %) увеличению диаметра плечевой артерии (ΔДПА) на фоне реактивной гиперемии (РГ) выявляли дисфункцию эндотелия сосудов.

Методом денситометрии на рентгеновском аппарате Lunar DPX оценивали структуру кости в поясничном отделе позвоночника по показателям минеральной плотности костной ткани (МПКТ), Т-индексу, который соответствует отклонению МПКТ от референтной величины максимальной массы кости у здоровых молодых людей 20–40 лет и стандартному отклонению Т-индекса (SD). Остеопороз диагностировали при снижении пока-



зателя МПКТ на 2,5 SD от нормального уровня? остеопению – при снижении МПКТ на 1-2,5 SD.

Иммуноферментным методом с реактивами CrossLaps™ ELISA на спектрофотометре Sanofi Pasteur PR2100 в моче определяли С-концевые телопептиды, являющиеся продуктами деградации коллагена 1-го типа, количество которых характеризует степень резорбции кости.

Для оценки обменного депо кальция в костной ткани определяли транспорт кальция между плазмой крови и костной тканью. Основанием для такого метода является теория о том, что концентрация кальция в крови утром натощак прямо определяется притоком кальция в кровь из костного депо под влиянием кальцийрегулирующих гормонов в условиях поддержания нормального уровня реабсорбции кальция в кровь из почечных канальцев. Измеряется уровень кальциемии и ренальная экскреция кальция за 120 минут в моче, собранной утром натощак (через 18 часов перерыва в употреблении пищи). Рассчитывается ренальная канальцевая реабсорбция кальция, а также отличие уровня кальциемии обследуемого от ее среднего уровня у здоровых обследованных и от величины канальцевой реабсорбции, равнозначной величине притока минерала из крови в ткань скелета. Направление транспорта определяется знаком полученного показателя.

Результаты обработаны статистически на персональном компьютере при помощи пакетов программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Для оценки взаимозависимости использовали коэффициент корреляции Пирсона. Вероятность оценивали на уровне значимости не менее 95 % ( $p < 0,05$ ).

### Результаты и их обсуждение

Характеристика функции внешнего дыхания у больных представлена в таблице.

Показатели функции внешнего дыхания (% должной величины) у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с эссенциальной гипертензией ( $M \pm m$ )  
Indicators of functional pulmonary capacity in the patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with essential hypertension

Показатели функции внешнего дыхания	Группа сравнения ( 30 человек)		Основная группа (60 человек)	
	Абсолютная величина	% должной величины	Абсолютная величина	% должной величины
ОФВ <sub>1</sub> , л	2,77 ± 0,06	83,5 ± 1,8	1,81 ± 0,04*	55,0 ± 1,2*
ЖЕЛ, л	3,68 ± 0,10	80,9 ± 2,2	3,25 ± 0,08	78,6 ± 1,9
ФЖЕЛ, л	3,49 ± 0,11	86,5 ± 2,7	2,44 ± 0,07*	61,4 ± 1,8*
Индекс Тиффно, %	75,3 ± 2,9	–	55,7 ± 2,4*	–
СОС <sub>25-75%</sub> , л/с	3,65 ± 0,11	94,3 ± 2,8	1,82 ± 0,05*	47,4 ± 1,3*
МОС <sub>25%</sub> , л/с	6,65 ± 0,15	95,4 ± 2,2	3,19 ± 0,10*	46,5 ± 1,5*
МОС <sub>50%</sub> , л/с	4,41 ± 0,13	93,1 ± 2,7	2,42 ± 0,07*	50,3 ± 1,5*
МОС <sub>5%</sub> , л/с	2,00 ± 0,04	94,4 ± 1,9	0,96 ± 0,03*	45,4 ± 1,4*
МВЛ, л/мин	114,4 ± 2,1	103,2 ± 1,9	68,5 ± 1,0*	59,7 ± 0,9*

Примечание: \* – отличие достоверно от величины в группе сравнения,  $p < 0,001$ .

В отличие от группы сравнения в основной группе больных отмечаются нарушения функции внешнего дыхания преимущественно по обструктивному типу. У этих пациентов ОФВ<sub>1</sub> ниже среднего значения и меньше нижней границы должной величины. Это, как и уменьшение индекса Тиффно менее нижней границы нормального уровня, подтверждает бронхиальную обструкцию у больных основной группы. У больных группы сравнения спирометрические признаки бронхиальной обструкции не выявлены. При наличии ХОБЛ величина ФЖЕЛ меньше ( $p < 0,001$ ) нижней границы нормального уровня. Таким обра-

зом, у больных ХОБЛ в сочетании с ЭГ среднее значение отношения ФЖЕЛ к ЖЕЛ почти на 30 % менее нормального ( $\geq 85$  %).

У больных ХОБЛ с ЭГ показатель  $MOC_{50\%}$  меньше должной величины на 49,7 %,  $MOC_{75\%}$  – на 53,1 %. У больных ХОБЛ в сочетании с ЭГ также выявлена обструкция бронхов крупного калибра, поскольку средняя величина  $MOC_{25\%}$  у них была существенно снижена (на 53,0 % от должной). Одним из механизмов снижения проходимости крупных бронхов могло быть снижение систолической функции левого желудочка, обусловленное его гипертрофией.

С целью понимания механизмов патогенеза обструктивного процесса в крупных бронхах у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ЭГ сопоставили изменения величин  $MOC_{25\%}$  и при различных уровнях АД. Так, у больных ЭГ II степени  $MOC_{25\%}$  была на  $0,48 \pm 0,03$  л/с ниже ( $p < 0,05$ ), чем у больных ЭГ I степени. Следовательно, у больных ХОБЛ в сочетании с ЭГ степень обструктивных изменений бронхов крупного калибра увеличивается в случае более тяжелого течения ЭГ. Проходимость бронхов среднего и мелкого калибра не имела достоверной зависимости от уровня АД, т. е. определялась непосредственно тяжестью ХОБЛ. Проходимость бронхов мелкого калибра у больных группы сравнения соответствовала должной величине и вдвое превышала соответствующую величину у больных основной группы ( $p < 0,05$ ). Не выявлено связи показателя проходимости бронхов крупного калибра у больных ЭГ с уровнем АД.

МВЛ, характеризующая функциональный резерв дыхательной системы, у больных ХОБЛ в сочетании с ЭГ была в 2 раза ниже должного показателя и значительно (на  $15,93 \pm 0,39$  л/мин;  $p < 0,05$ ) снижалась при повышении АД до II степени ЭГ в отличие от показателей МВЛ у больных с ЭГ I степени.

Между величинами ДДПА на фоне РГ и  $MOC_{25\%}$  выявлена достоверная связь. Коэффициент корреляции составил  $+0,347$  ( $p < 0,05$ ). При повышении АД теснота связи возрастала, о чем свидетельствовало увеличение коэффициента корреляции ( $r +0,312$  у больных ЭГ I степени и  $r +0,373$  у больных ЭГ II степени). По-видимому, при ХОБЛ в сочетании с ЭГ прогрессирование обструкции бронхов крупного калибра обусловлено недостаточной эндотелиальной продукцией оксида азота. При ЭГ в отсутствие дыхательной недостаточности, невзирая на сниженное образование эндотелием оксида азота, скорость воздушного потока в бронхах крупного калибра сохраняется в нормальных пределах и не зависит от уровня АД.

Через 240 минут после кальциевой нагрузки концентрация кальция в плазме крови у здоровых обследованных вернулась к исходному уровню, у больных основной группы и группы сравнения превышала первоначальную концентрацию на ( $0,18 \pm 0,05$ ) ммоль/л и на ( $0,17 \pm 0,04$ ) ммоль/л соответственно. Следовательно, восстановления исходного уровня кальциемии у больных ЭГ и ХОБЛ в сочетании с ЭГ не произошло.

Сохранение константной величины гомеостаза – концентрации кальция в плазме крови – осуществляется всей системой регуляции обмена минерала (кальцийрегулирующими гормонами – паратгормоном, кальцитонином и витамином Д<sub>3</sub>) и органами, депонирующими минерал (кишечником, почками, костями). Одновременно с поступлением кальция из кишечника в кровь активизируется процесс удаления минерала из крови для приведения кальциемии к константной величине, заключающийся в торможении поступления в кровь паратгормона и стимуляции продукции кальцитонина, а также подавляется ренальная канальцевая реабсорбция кальция, увеличивается захват минерала костным депо, усиливается секреция кальция в просвет кишечника.

Скорость выведения кальция из крови у больных основной группы была почти в 3 раза ниже ( $1,03 \pm 0,03$  мкмоль/л/мин;  $p < 0,05$ ), чем у здоровых людей ( $2,97 \pm 0,06$  мкмоль/л/мин) и почти в 1,5 раза ниже ( $1,50 \pm 0,04$  мкмоль/л/мин;  $p < 0,05$ ), чем у больных группы сравнения. Причиной этого является нарушение регуляции обмена кальция на разных уровнях. У больных с наиболее прогностически неблагоприятным



суточным профилем АД night-peaker скорость восстановления кальциемии была наименьшей ( $(0,95 \pm 0,03)$  мкмоль/л/мин;  $p < 0,05$ ) по сравнению с больными с другими ритмами АД.

Почечная экскреция кальция после нагрузки кальцием у больных основной группы ( $0,94$  ммоль/л) на  $25,2\%$ , а у больных группы сравнения ( $1,10$  ммоль/л) на  $46,7\%$  выше ( $p < 0,05$ ), чем у здоровых людей ( $0,75$  ммоль/л). Причиной ускоренной ренальной экскреции минерала не может быть реабсорбционная гиперкальциурия, поскольку у обследованных пациентов не выявлено повышения концентрации кальция в плазме крови, а следовательно, нельзя предполагать и повышения у них фильтрационного заряда кальция. У больных ЭГ предполагается наличие генетически обусловленного снижения ренальной канальцевой реабсорбции минерала с локализацией нарушения реабсорбции в проксимальном канальце, реабсорбирующем кальций по току натрия и воды.

Скорость канальцевого транспорта кальция оценивали по величине его фракционной экскреции, являющейся фракцией профильтрованного в гломеруле минерала, и величиной, обратной скорости его канальцевой реабсорбции. Показатель фракционной экскреции кальция в нагрузочном тесте у больных группы сравнения составил ( $4,72 \pm 0,45$ ) %, у больных основной группы – ( $4,81 \pm 0,34$ ) %, превышая ( $p < 0,05$ ) аналогичный показатель у здоровых людей ( $2,99 \pm 0,20$ ) % и свидетельствуя о повышении скорости ренальной экскреции кальция. При ЭГ снижен синтез витамина Д<sub>3</sub>, регулирующего кишечную абсорбцию кальция, причиной чего может быть нарушение внутривисцеральной гемодинамики и ренальная ишемия [Коломиец, Рогачева, 2013; Коломиец и др., 2015]. Сниженная кишечная абсорбция кальция и, возможно, недостаточное потребление кальция с пищей способствуют его недостаточному поступлению в организм, снижению его содержания во внеклеточном секторе и накоплению в гладкомышечных клетках стенок сосудов и бронхов. Эта внутриклеточная перегрузка кальцием способствует прогрессированию ЭГ, ХОБЛ, легочной гипертензии и остеопороза.

Определение МПКТ выявило ее нормальные величины у половины больных группы сравнения ( $50\%$ ), остеопению – у  $25$  больных ( $41,7\%$ ), остеопороз – у  $6$  больных ( $10,0\%$ ). В основной группе остеопороз выявлен у  $20$  больных ( $33,3\%$ ), остеопения наблюдалась у  $28$  больных ( $46,7\%$ ), а нормальные показатели МПКТ найдены только у  $12$  обследованных ( $20,0\%$ ). Результаты исследования выявили на  $8,7\%$  меньшие показатели минеральной плотности костной ткани в основной группе ( $(0,93 \pm 0,03)$  г/см<sup>2</sup>), чем в группах сравнения ( $(0,85 \pm 0,03)$  г/см<sup>2</sup>).

Хотя снижение МПКТ является ведущим фактором повышения риска остеопоретических переломов, корреляция между ними прослеживается не во всех случаях, поскольку МПКТ в костной ткани одной локализации не всегда отражает плотность других костей. Поэтому показатель МПКТ не полностью отражает состояние костной ткани.

Об активной резорбции костной ткани свидетельствует выявленная у больных основной группы более высокая ( $p < 0,05$ ) средняя концентрация маркеров костной резорбции С-концевых телопептидов ( $(255,0 \pm 16,7)$  мкг/ммоль), на  $33,3\%$  превышавшая среднюю концентрацию С-концевых телопептидов у больных группы сравнения ( $(188,1 \pm 13,5)$  мкг/ммоль). Индивидуальный анализ показателей содержания маркеров костной резорбции показал, что в  $53,4\%$  случаев у пациентов основной группы его уровень превышал средний показатель у больных группы сравнения.

Важную роль в развитии остеопороза играют нарушения обмена кальция. При снижении концентрации кальция во внеклеточной жидкости возрастает секреция ПТГ и способность остеокластов к растворению минеральных комплексов, удерживаемых в костях. Одновременно ПТГ увеличивает ренальную канальцевую реабсорбцию кальция. В результате повышается уровень кальция во внеклеточной жидкости, стимулирующий секрецию кальцитонина, усиливающего захват кальция костью вследствие активации остеобластов.

Достаточное поступление витамина D<sub>3</sub> обеспечивает нормальный процесс кальцификации костной ткани.

У обследованных всех групп не выявлено изменений концентрации кальция в плазме крови. В то же время снижение МПКТ позволяет предположить, что поддержание стабильности кальциемии достигается путем напряжения системы регуляции и ценой изменений содержания кальция в менее важных для гомеостаза секторах, одним из которых является костный сектор. Кальций, вымытый из костей, не может больше стать строительным компонентом вновь синтезированной костной ткани, но откладывается в других тканях организма, в т. ч. в стенках сосудов, бронхов, в сердце, повреждая их. Нарушения метаболизма кальция приводят к развитию остеопороза.

У здоровых людей транспорт кальция между почками и внеклеточной жидкостью путем его канальцевой реабсорбции ( $+0,108 \pm 0,010$ ) ммоль/мин) находится в динамическом равновесии с транспортом между внеклеточной жидкостью и костным депо ( $-0,108 \pm 0,009$ ) ммоль/мин) кальция. Колебания этого показателя между минимальным ( $0,096$  ммоль/мин) и максимальным ( $0,119$  ммоль/мин) уровнем составили  $0,022$  ммоль/мин. У больных группы сравнения интенсивность транспорта минерала между внеклеточным и костным секторами снижена ( $-0,076 \pm 0,007$ ) ммоль/мин;  $p < 0,05$ ), в то время как транспорт кальция между почками и внеклеточной жидкостью отличается значительно меньше ( $+0,105 \pm 0,015$ ) ммоль/мин;  $p < 0,05$ ). Но в еще большей степени транспорт кальция между внеклеточной жидкостью и костью замедлен ( $-0,047 \pm 0,007$ ) ммоль/мин;  $p < 0,05$ ) у больных основной группы, подтверждая преобладание костной резорбции кальция. Анализ индивидуальных показателей транспорта кальция выявил его противоположную направленность у 13 больных (11,1%) основной группы. У 50 больных (49,6 %) транспорт кальция между скелетом и внеклеточной жидкостью по интенсивности был меньше нижнего уровня колебаний этого показателя в группе здоровых лиц.

МПКТ, маркер костной резорбции С-пептиды и интенсивность транспорта кальция претерпевают подобные по направленности и по степени изменения. Выявлена значимая корреляционная связь между скоростью транспорта кальция и МПКТ ( $r = -0,473$ ;  $p < 0,05$ ) и уровнем С-пептидов ( $r = -0,410$ ;  $p < 0,05$ ). Определение скорости костного транспорта кальция у больных с остеопенией ( $-0,041 \pm 0,005$ ) ммоль/мин) и остеопорозом ( $-0,038 \pm 0,004$ ) ммоль/мин;  $p < 0,05$ ) по данным денситометрии выявило ее существенное замедление ( $p < 0,05$ ). Индивидуальные показатели колебались у больных с остеопенией от  $0,029$  ммоль/мин до  $0,056$  ммоль/мин, у больных с остеопорозом – от  $0,017$  ммоль/мин до  $0,060$  ммоль/мин. Показателем остеопении можно считать уровень костного транспорта менее  $0,051$  ммоль/мин (среднее значение  $+3\delta$ ), а остеопороза – менее  $0,044$  ммоль/мин.

Таким образом, сочетание ХОБЛ с ЭГ, а возможно, и терапия ХОБЛ, усиливают нарушения обмена кальция, которые проявляются снижением способности системы регуляции его обмена поддерживать постоянство кальциемии.

После курса лечения с кальцием ССНК возросла почти вдвое ( $1,98 \pm 0,05$ ) мкмоль/л/мин;  $p < 0,05$ ), особенно значительно ( $2,23 \pm 0,05$ ) мкмоль/л/мин;  $p < 0,05$ ) у больных с суточным профилем АД night-peaker, отличавшихся ее наименьшим уровнем.

Антигипертензивная эффективность амлодипина и лозартана не снижалась. Претерпели достоверные изменения в сторону снижения среднесуточные уровни АД (на  $5,9 \pm 1,4$  %;  $p < 0,05$ ), СНС САД (на  $4,0 \pm 1,3$  мм рт. ст.;  $p < 0,05$ ).

Увеличился АДПА на фоне РГ на  $25,0$  % ( $p < 0,05$ ). Более выраженные изменения показателей СМАД отмечались у больных с более значительным уменьшением дисфункции эндотелия. Уменьшилось число пациентов с нарушенным суточным профилем АД non-dipper ( $p < 0,01$ ). Вариабельность АД уменьшилась, в частности, на фоне гипоксии вследствие бронхиальной обструкции. Среднесуточный показатель САД у больных с



ΔДПА на фоне РГ более 5 % снизился на  $6,1 \pm 0,4$  мм рт. ст., вариабельность САД снизилась на  $(6,5 \pm 0,4)$  мм рт. ст., а у больных с ΔДПА на фоне РГ менее 3 % соответственно на  $(3,7 \pm 0,4)$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) и на  $(3,9 \pm 0,3)$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Нарушение обмена кальция оказывает негативное влияние на метаболизм оксида азота. NO-синтаза участвует в регуляции активности остеобластов, а оксид азота ингибирует остеокласт-зависимую резорбцию костной ткани. При ЭГ и ХОБЛ большая часть оксида азота разрушается, что приводит к снижению его биодоступности [Подзолков и др., 2018; Footitt et al., 2016].

После курса приема кальция интенсивность транспорта кальция между внеклеточным и костным секторами возросла до  $(-0,071 \pm 0,006)$  ммоль/мин ( $p < 0,05$ ), свидетельствуя о замедлении резорбции кальция из костной ткани. Снижение резорбции костной ткани на фоне приема кальция в адекватной дозе или витамина Д показано и в других исследованиях [Поворознюк и др., 2015; Rosanoff et al., 2016].

Степень бронхиальной обструкции к концу курса лечения также достоверно уменьшилась. После лечения кальцием ОФВ1 увеличился на 17,0 % ( $p < 0,001$ ), индекс Тиффно – на 16,2 % ( $p < 0,001$ ). При ЭГ в сочетании с ХОБЛ скоростные параметры выдоха были значительно снижены. Величина МОС<sub>50%</sub> была ниже ( $p < 0,05$ ) аналогичной величины в группе обследованных больных с ЭГ без ХОБЛ в 1,8 раза, МОС<sub>75%</sub> – в 2,1 раза. У больных с сочетанием ХОБЛ и ЭГ бронхиальная обструкция характеризовалась нарушением проходимости не столько мелких бронхов, сколько воздухоносных путей крупного калибра, на что указывало уменьшение МОС<sub>25%</sub> на 53,5 % от должной величины и в 2 раза от аналогичного показателя у пациентов с ЭГ ( $p < 0,05$ ), у которых показатель МОС<sub>25%</sub> был лишь на 4,6 % меньше его средней должной величины. Между уровнем АД и величиной МОС<sub>25%</sub> у больных ХОБЛ с ЭГ выявлена умеренная, но достоверная корреляционная связь ( $r = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ), у больных ЭГ такой связи не прослежено. Между величинами ΔДПА на фоне РГ и МОС<sub>25%</sub> также выявлена достоверная связь ( $r = +0,347$ ;  $p < 0,05$ ). После курса приема кальция улучшение бронхиальной проходимости произошло преимущественно за счет дилатации крупных бронхов. Величина МОС<sub>25%</sub> возросла на  $(10,0 \pm 3,1)$  % ( $p < 0,001$ ), МОС<sub>50%</sub> – на  $(4,2 \pm 2,1)$  %, ( $p > 0,05$ ), МОС<sub>75%</sub> – на  $(5,8 \pm 1,9)$  % ( $p < 0,05$ ).

### Заключение

У больных ХОБЛ в сочетании с ЭГ с дефицитом кальция прием препарата кальция нормализует обмен минерала путем устранения его дефицита. О нормализации обмена кальция свидетельствуют увеличение скорости снижения нагрузочной кальциемии и уменьшение интенсивности резорбции костной ткани. Улучшение обмена кальция способствует стимуляции синтеза эндогенного оксида азота, уменьшающего эндотелиальную дисфункцию. Оптимизация функции эндотелия улучшает клиническое течение ЭГ, благодаря увеличению эффективности достижения нормальных цифр АД и нормального профиля АД, а также увеличивает бронхиальную проходимость, преимущественно за счет релаксации бронхов крупного калибра.

### Список литературы References

1. Беловол А.Н., Князькова И.И. 2013. Антигипертензивная терапия у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких. Ліки України. 9: 10–25.  
Belovol A.N., Knyazkova I.I. 2013. Antihypertenzivnaya terapiya u patsientov s khronicheskim obstruktivnym zabolevaniem legkikh [Antihypertensive therapy in the patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Liky Ukrainy. 9: 10–25. (in Russian)
2. Бова А.А. 2010. Современные подходы к антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Медицинские новости. 1: 15–17.  
Bova A.A. 2010. Sovremennyye podkhody k antihypertenzivnoy terapii u bol'nykh arterial'noy gipertoniei i khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Modern approaches to antihypertensive ther-



apy in the patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease]. *Medicinskie novosti*. 1: 15–17. (in Russian)

3. Карнаушкина М.А., Федосенко С.В., Сазонова А.В., Петров В.А., Ваколюк Р.М., Дворецкий Л.И., Огородова Л.М. 2016. Сложности прогнозирования течения ХОБЛ как вызов современной клинической пульмонологии. *Архивъ внутренней медицины*. 4: 4-19

Karnaushkina M.A., Fedosenko S.V., Sazonova A.V., Petrov V.A., Vakoluyk R.M., Dvoretckiy L.I., Ogorodova L.M. 2016. Slozhnosti prognozirovaniya techeniya ХОБЛ kak vyzov sovremennoy klinicheskoy pul'monologii [Difficulty of COPD predicting as a challenge to modern clinical pulmonology]. *Archive of Internal Medicine*. 4: 4-19 (in Russian)

4. Коломиец В.В., Рогачева Т.А. 2013. Значение дислипидемии в патогенезе остеоартроза в сочетании с эссенциальной гипертензией. *Украинский ревматологический журнал*. 51 (1): 83-89.

Kolomiyets V.V., Rogacheva T.A. 2013. Znachenie dislipidemii v patogeneze osteoartrroza v sochetanii s essentsial'noy gipertenziey [Significance of dyslipidemia in pathogenesis of osteoarthritis in combination with essential hypertension]. *Ukrainskij revmatologicheskij zhurnal*. 51 (1): 83-89. (in Russian)

5. Коломиец В.В., Майлян Д.Э., Третьяк Л.А., Панчишко А.С., Красеха-Денисова В.В. 2015. Влияние оптимизации почечной экскреции кальция и магния на антигипертензивные и кардиопротекторные свойства диуретиков. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина Фармация*. 207 (10): 63-8.

Kolomiyets V.V., Mailian D.E., Tretyak L.A., Panchishko A.S., Krasekha-Denisova V.V. 2015. Vliyanie optimizatsii pochechnoy exkretsii kal'tsiya i magniya na antigipertenzivnye i kardioprotekturnye svoystva diuretikov [Influence of renal calcium and magnesium excretion optimization on diuretics anti-hypertensive and cardioprotective properties]. *Belgorod State University Scientific Bulletin Medicine Pharmacy*. 207 (10): 63-8. (in Russian)

6. Поворознюк В.В., Снежицкий В.А., Янковская Л.В., Майлян Э.А., Резниченко Н.А., Майлян Д.Э. 2015. Значение витамина D в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 50 (2): 6-15.

Povoroznyuk V.V., Snezhitskiy V.A., Yankouskaya L.V., Maylyan E.A., Reznichenko N.A., Maylyan D.E. 2015. Znachenie vitamina D v patogeneze serdechno-sosudistykh zabolevaniy [Extraskeletal effects of vitamin D: role in the pathogenesis of cardiovascular diseases]. *Journal of the Grodno State Medical University*. 50 (2): 6-15. (in Russian)

7. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Дружинина Н.А. 2018. Прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 156 (4): 7–13.

Podzolkov V.I., Bragina A.E., Druzhinina N.A. 2018. Prognosticheskaya znachimost' markerov endotelial'noy disfunktsii u bol'nykh gipertonicheskoy bolezni'yu [Prognostic significance of endothelial dysfunction markers in arterial hypertension]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 156 (4): 7–13.

8. Bhatt S.P., Dransfield M.T., Cockcroft J.R., Wang-Jairaj J., Midwinter D.A., Rubin D.B., Scott-Wilson C.A., Crim C. 2017. A randomized trial of once-daily fluticasone furoate/vilanterol or vilanterol versus placebo to determine effects on arterial stiffness in COPD. *Intern. J. Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 12: 351–365.

9. Caram L.M., Ferrari R., Naves C.R. 2013. Association between left ventricular diastolic dysfunction and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics (Sao Paulo)*. 6: 772-776.

10. Ferré S., Hoenderop J.G., Bindels R.J. 2012. Sensing mechanisms involved in Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> homeostasis. *Kidney Int*. 11: 1157-1166.

11. Footitt J., Mallia P., Durham A.L., Ho W. E., Trujillo-Torralbo M.-B., Telcian A.G., Rosario A.D., Chang C., Peh H.-Y., Kebabdzé T., Aniscenko J., Stanciu L., Essilfie-Quaye S., Ito K., Barnes P.J., Elkin S.L., Kon O.M., Wong W.S.F., Adcock I.M., Johnston S.L. 2016. Oxidative and Nitrosative Stress and Histone Deacetylase-2 Activity in Exacerbations of COPD. *Chest*. 149: 62-73.

12. Graat-Verbooma L., Smeenk F.W.J.M., van der Borme B.E.E.M., Spruit M.A., Jansen F.H., Enschof J.W.T., Wouters E.F.M. 2012. Progression of osteoporosis in patients with COPD: a 3-year follow up study. *Respiratory Medicine*. 106 (60): 861-870.

13. Huang Y.S., Feng Y.C., Zhang J. 2014. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on left ventricular diastolic function in hospitalized elderly patients. *Clin. Interv. Aging*. 10: 81-87.

14. Jolma P., Kalliovalkama J. 2000. High-calcium diet enhances vasorelaxation in nitric oxide-deficient hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 279 (3): 1036-1043.



- 
15. Lankeit M., Held M. 2016. Incidence of venous thromboembolism in COPD: linking inflammation and thrombosis? *Eur. Respir. J.* 47: 369-373.
  16. Mannino D.M., Make B.J. 2015. Is it time to move beyond the "O " in early COPD? *Eur. Respir. J.* 46: 1535-1537.
  17. Mozos I., Luka C.T. 2017. Crosstalk between oxidative and nitrosative stress and arterial stiffness. *Current vascular pharmacology.* 1: 43-49.
  18. Rosanoff A, Dai Qi, Shapses SA. 2016. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? *American Society for Nutrition. Adv. Nutr.* 7: 25-43.
  19. Wedzicha J.A., Brill S.E., Allisson J.P. 2013. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Medicine.* 11: 181-187.