

# НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МАГНИЯ И КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ



д.м.н., проф. Коломиец В.В.,  
асс. Панчишко А.С.,

кафедра внутренних  
болезней №1

ГОО ВПО Донецкий национальный  
медицинский университет им.  
М.Горького

# Актуальность проблемы

- Более половины людей старшего возраста страдают одновременно несколькими заболеваниями и более половины их имеют эссенциальную гипертензию (ЭГ) и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ). ЭГ – основной фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а ХОБЛ не только сама по себе снижает качество и количество жизни больных, но и увеличивает вероятность развития ЭГ и атеросклероза.

# Актуальность проблемы

- Развитие ЭГ у больных ХОБЛ в еще большей степени увеличивает риск прогрессирования атеросклероза, ИБС и их последствий. Несмотря на частое выявление этих заболеваний особенности их сочетанного течения остаются недостаточно изученными. Общими механизмами негативного воздействия такого сочетания являются воспаление, оксидативный стресс и дисфункция артериального эндотелия.

# Актуальность проблемы

- **Сосудистый эндотелий имеет ведущее значение в регуляции сосудистого тонуса и диаметра, продукции факторов воспаления, активности тромбоцитов и лейкоцитов, а его дисфункция повышает риск появления сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотелиальная функция зависит от содержания магния внутри клеток, а прием препаратов магния ее улучшает.**



# Актуальность проблемы

- **Высокая распространенность ЭГ и ХОБЛ, случаев временной и стойкой утраты трудоспособности и смертности, вызванных этой патологией, отсутствие определенных принципов лечения, а самое главное, общность взаимно отягощающих патогенетических механизмов обуславливают актуальность изучения этой сочетанной патологии и поиск эффективных индивидуальных подходов к терапии.**

# Цель исследования

- **Оценка влияния приема препарата магния, являющегося природным антагонистом кальция, препятствующим его трансмембранному транспорту, на степень дисфункции эндотелия, суточный профиль артериального давления (АД) и степень бронхиальной обструкции у больных ЭГ в сочетании с ХОБЛ с дефицитом магния.**

# Объект исследования

- 50 больных ХОБЛ I-II стадии в сочетании с ЭГ II стадии (средний возраст –  $52,3 \pm 1,3$  года) включены в основную группу, 30 практически здоровых добровольцев (средний возраст –  $51,0 \pm 0,9$  года) - в группу контроля, 30 больных ЭГ II стадии без ХОБЛ (средний возраст –  $52,1 \pm 1,1$  года) - в группу сравнения.

# Методы исследования

- Баланс магния исследовали в условиях перорального магнийтолерантного теста (МТТ) с приемом аспаркама в дозе 0,15 ммоль магния/кг массы тела. Концентрацию магния измеряли в сыворотке крови перед началом, на 120-й и 240-й мин МТТ. У лиц с превышением исходной концентрации магния на 240-й мин из-за неспособности систем регуляции эффективно выводить магний путем усиления его почечной экскреции, костной абсорбции и кишечной секреции диагностировали дефицит магния. Для суммарной характеристики состояния регуляции гомеостаза магния рассчитывали скорость снижения нагрузочной магниемии:  $ССНМg = (Mg_2 - Mg_1)/t$ , где  $ССНМg$  - скорость снижения магниемии, мкмоль/л/мин;  $Mg_1$  и  $Mg_2$  - концентрация магния в сыворотке крови на 120-й и на 240-й мин МТТ;  $t=120$  мин. Содержание магния в крови определяли на спектрофотометре "СФ-4А" с набором реактивов «Филисит-Диагностика».



- **Методы исследования**
- Лицам с дефицитом магния рекомендован прием препарата Магне-В6 в дозе 0,15 ммоль/кг массы тела в сутки в течение 3 недель на фоне терапии лозартаном и амлодипином, с целью поддержания уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) и лазолваном, при необходимости - бронхолитик короткого действия.

# Методы исследования

## ■ Функцию внешнего дыхания (ФВД)

оценивали на компьютерном спирографе и пневмотахографе «Сфера 4.0.». Измеряли жизненную емкость легких (ЖЕЛ) и форсированную ЖЕЛ (ФЖЕЛ). Расчитывали объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), максимальные объемные скорости в момент выдоха 25% ФЖЕЛ (МОС25% - проходимость крупных бронхов), 50% ФЖЕЛ (МОС50% - проходимость бронхов среднего калибра), 75% ФЖЕЛ (МОС75% - проходимость мелких бронхов). Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось на аппарате ВАТ-41-2 (Украина). Фиксировали среднесуточные уровни систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), степень ночного снижения (СНС) АД. О дисфункции эндотелия сосудов судили по изменению диаметра плечевой артерии (ДДПА) на фоне реактивной гиперемии (РГ) при доплерографии на аппарате ULTIMA PA и по концентрации нитритов ( $\text{NO}_x$ ) в плазме крови спектрофотометрически в реакции с реактивом Гриса. У всех больных через 12 час после приема пищи измеряли концентрацию ОХС, ХС липопротеидов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ) унифицированными методами.

# Методы исследования

- Результаты обработаны статистически на персональном компьютере при помощи пакетов программ Microsoft Excel и «Statistica 6.0». Полученные результаты приведены в виде  $M \pm m$ . Для оценки взаимозависимости использовали коэффициент корреляции Пирсона. Вероятность оценивали на уровне значимости не менее 95% ( $p < 0.05$ ).

The background features a warm orange-to-brown gradient with faint, stylized leaf patterns in a lighter shade of orange. A horizontal green bar is positioned across the upper middle of the slide.

# Результаты и обсуждение



**В отличие от группы сравнения в основной группе больных отмечаются нарушения функции внешнего дыхания преимущественно по обструктивному типу.**

**Показатели функции внешнего дыхания (% должной величины) у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с эссенциальной гипертензией ( $M \pm m$ ) представлены в таблице 1**

Показатели ФВД	Группа сравнения (n=30)		Основная группа (n=60)	
	Абс. величина	% должной величины	Абс. 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*
Инд. 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.**

**У этих пациентов  $ОФВ_1$  ниже среднего значения и ниже нижней границы должной величины. Это подтверждает бронхиальную обструкцию у больных основной группы.**

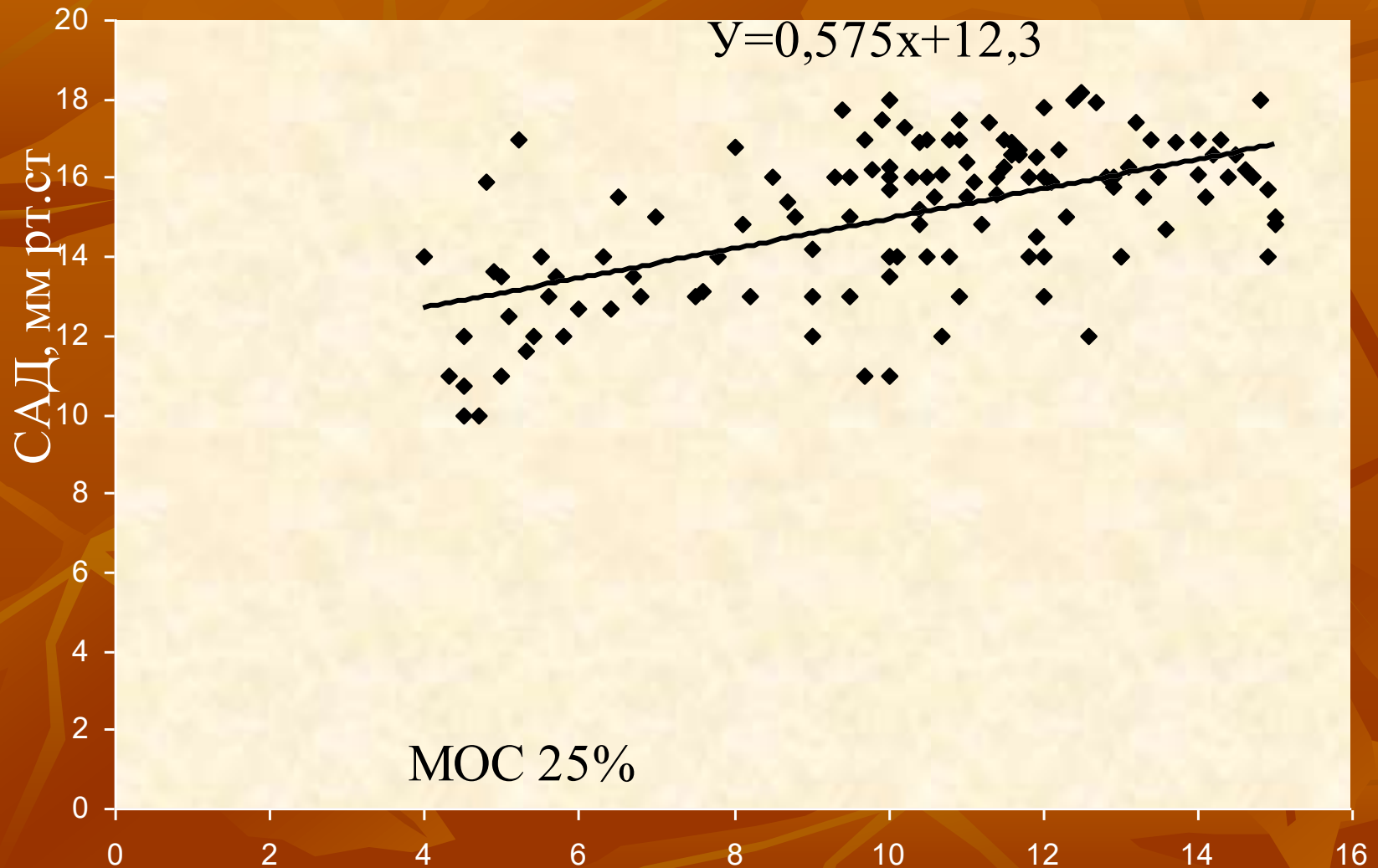
**У больных группы сравнения спирометрические признаки бронхиальной обструкции не выявлены.**

**У больных ХОБЛ в сочетании с ЭГ выявлена обструкция бронхов крупного калибра. Степень обструктивных изменений бронхов крупного калибра увеличивается в случае более тяжелого течения ЭГ.**

**Пройодимость бронхов среднего и мелкого калибра не имела достоверной зависимости от уровня АД, т.е. определялась непосредственно тяжестью ХОБЛ.**

**Между величинами  $\Delta ДПА$  на фоне РГ и  $МОС_{25\%}$  выявлена достоверная связь.**

Регрессионная зависимость между показателями АД и МОС25% у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с эссенциальной гипертензией





**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 связано с недостаточной эндотелиальной продукцией оксида азота.**

Замедление выведения магния при нагрузке свидетельствуют о наличии дефицита магния у больных ХОБЛ в сочетании с ЭГ (табл.2).

**Таблица 2**

**Динамика показателей обмена магния на фоне приема магния у больных хронической обструктивной болезнью легких и эссенциальной гипертензией**

**Примечание: \*-достоверно по сравнению с показателем до лечения (p<0,05)**

<b>Показатели</b>	<b>До лечения</b>	<b>После лечения</b>
<b>MgO, ммоль/л</b>	<b>0,97±0,01</b>	<b>0,98±0,02</b>
<b>+Δ Mg 0-120 мин, ммоль/л</b>	<b>0,12±0,01</b>	<b>0,14±0,01*</b>
<b>-ΔMg 120-240 мин, ммоль/л</b>	<b>0,05±0,01</b>	<b>0,09±0,01*</b>
<b>ССНMg исх, мкмоль/мин</b>	<b>3,37±0,21</b>	<b>6,97±0,26*</b>
<b>ΔССНMg 0-240, мкмоль/мин</b>	<b>+4,53±0,30</b>	<b>+9,38±0,39*</b>

**Мg-дефицитные состояния могут возникать из-за недостаточного поступления Мg с фруктами и овощами. Диеты, богатые продуктами животного происхождения, приводят к ацидозу увеличивают экскрецию элемента с мочой. Увеличение магнийуреза может быть вызвано повышением сывороточного уровня адреналина вследствие нервно-психического напряжения и в т.ч. бронхиальной обструкции и гипоксии.**

**Дополнительный прием магния коррегировал состояние его обмена – скорость снижения нагрузочной магниемии возросла ( $p < 0,05$ ) почти вдвое, Особенно значительно ССНМg возросла ( $p < 0,05$ ) у больных с ритмом АД “night-peaker”, отличавшихся ее наименьшим уровнем.**

Снизилась среднесуточные уровни САД (на  $6,1 \pm 1,5\%$ ), возросла степень ночного снижения САД ( $4,2 \pm 1,4$  мм рт. ст.). Уменьшилось число пациентов с нарушенным суточным профилем АД non-dipper ( $p < 0,01$ ), уменьшилась вариабельность АД, что снижает риск развития сосудистых осложнений АГ.

**Таблица 3**

**Динамика показателей суточного мониторинга АД на фоне приема магния у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с эссенциальной гипертензией ( $M \pm m$ )**

**Примечание: \*-достоверно по сравнению с показателем до лечения ( $p < 0,05$ )**

<b>Показатели</b>	<b>До лечения</b>	<b>После лечения</b>
<b>САД ср.сут.</b>	<b><math>156,3 \pm 1,5</math></b>	<b><math>147,01 \pm 1,3^*</math></b>
<b>ДАД ср.сут.</b>	<b><math>93,8 \pm 1,1</math></b>	<b><math>91,6 \pm 1,0</math></b>
<b>СНС САД</b>	<b><math>12,5 \pm 1,1</math></b>	<b><math>16,5 \pm 1,3^*</math></b>
<b>СНС ДАД</b>	<b><math>12,7 \pm 0,9</math></b>	<b><math>14,0 \pm 1,2</math></b>
<b>ВСАД, мм рт.ст.</b>	<b><math>14,1 \pm 0,5</math></b>	<b><math>11,5 \pm 0,3^*</math></b>
<b>ВДАД, мм рт.ст.</b>	<b><math>10,9 \pm 0,3</math></b>	<b><math>7,1 \pm 0,2^*</math></b>



Один из возможных механизмов, объясняющих повышение АД у лиц с дефицитом магния, - активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. P. Laurant и соавт. обнаружили, что при добавлении магния в рацион животных с АГ улучшается эндотелий-зависимое расслабление сосудов под действием ацетилхолина.

Через дисфункцию эндотелия реализуется патогенетическое значение системного воспаления при ЭГ и ХОБЛ.

Более выраженные улучшения показателей СМАД отмечались у больных с уменьшением ДЭ.

**Таблица 4**

**Динамика показателей дисфункции эндотелия на фоне приема магния у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с эссенциальной гипертензией ( $M \pm m$ )** Примечание: \*-достоверно по сравнению с показателем до лечения ( $p < 0,05$ )

<b>Показатели</b>	<b>До лечения</b>	<b>После лечения</b>
<b>НОх, мкмоль/л</b>	<b><math>34,1 \pm 2,5</math></b>	<b><math>58,9 \pm 2,5^*</math></b>
<b><math>\Delta</math>диаметра ПА при РГ, %</b>	<b><math>+4,8 \pm 0,3</math></b>	<b><math>+9,4 \pm 0,6^*</math></b>

**Степень бронхиальной обструкции достоверно уменьшилась. Улучшение бронхиальной проходимости произошло преимущественно за счет дилатации крупных бронхов.**

**Таблица 5**

**Динамика показателей функции внешнего дыхания на фоне приема магния у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с эссенциальной гипертензией (M±)**

**Примечание: \*-достоверно по сравнению с показателем до лечения ( $p < 0,05$ )**

<b>Показатели</b>	<b>До лечения</b>	<b>После лечения, <math>\Delta</math>, %</b>
<b>ОФВ1, л</b>	<b>1,84±0,05</b>	<b>+19,0±5,2*</b>
<b>Индекс Тиффно, %</b>	<b>55,6±2,3</b>	<b>+16,2±4,1*</b>
<b>МОС25%, л/с</b>	<b>3,22±0,10</b>	<b>+13,3±3,7*</b>
<b>МОС50%, л/с</b>	<b>2,37±0,08</b>	<b>+7,9±2,9*</b>
<b>МОС75%, л/с</b>	<b>0,94±0,03</b>	<b>+7,1±2,8*</b>

**Уровень ОХС плазмы крови снизился на 20,5% ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПНП - на 31,7% ( $p < 0,05$ ) (Табл. 6).**

**Таблица 6**

**Динамика липидного спектра плазмы крови на фоне приема магния у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с эссенциальной гипертензией ( $M \pm m$ )**

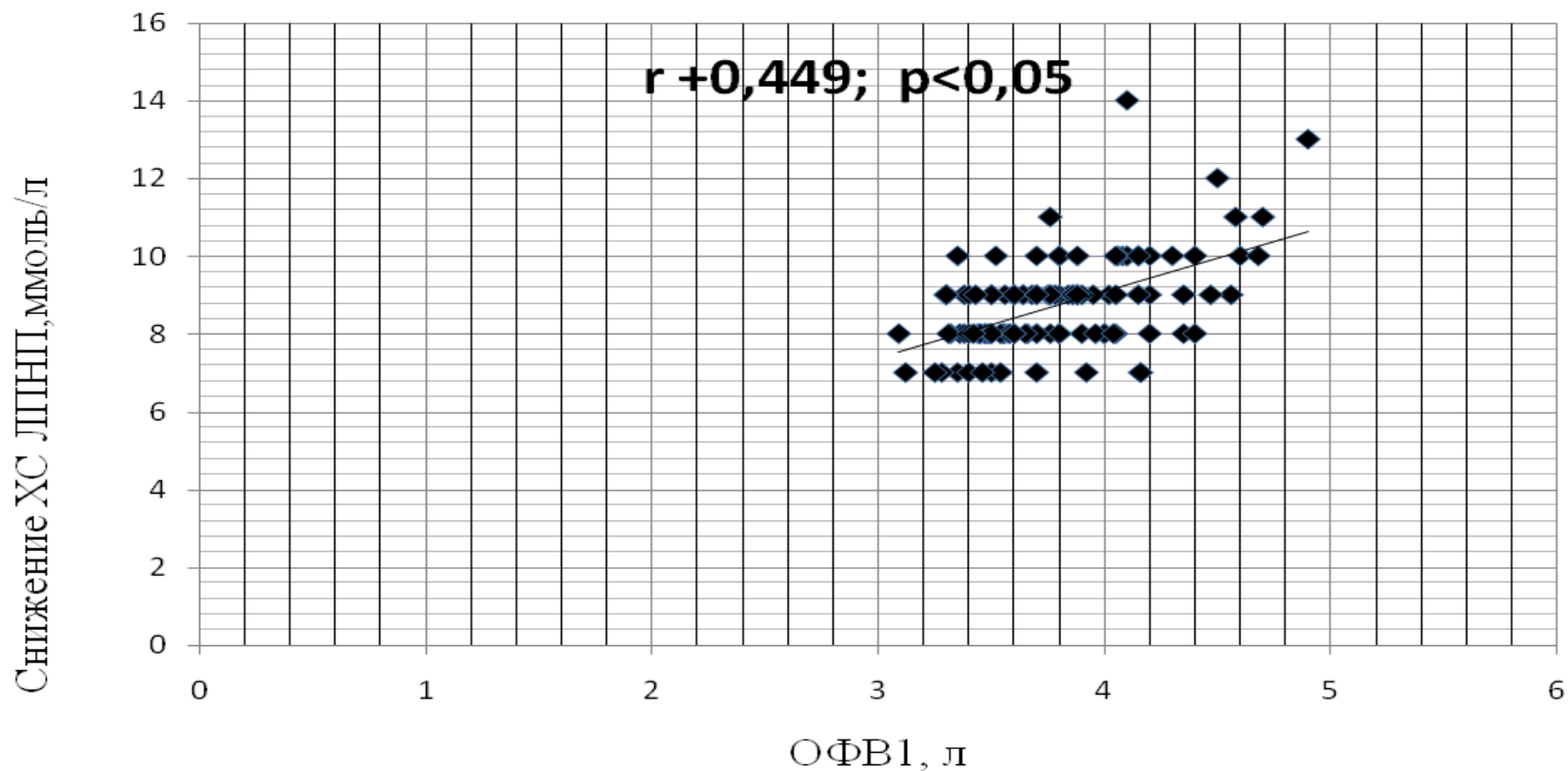
**Примечание: \* – статистически достоверно по сравнению с показателем до проведения терапии препаратом магния ( $p < 0,05$ )**

<b>Показатели липидного спектра</b>	<b>До приема магния</b>	<b>После приема магния</b>
<b>ОХС, ммоль/л</b>	<b>5,85<math>\pm</math>0,12</b>	<b>5,23<math>\pm</math>0,08*</b>
<b>ХС ЛПНП, ммоль/л</b>	<b>3,79<math>\pm</math>0,07</b>	<b>3,14<math>\pm</math>0,05*</b>
<b>ХС ЛПВП, ммоль/л</b>	<b>0,90<math>\pm</math>0,03</b>	<b>1,08<math>\pm</math>0,04 *</b>
<b>ТГ, ммоль/л</b>	<b>1,58<math>\pm</math>0,08</b>	<b>1,35<math>\pm</math>0,07 *</b>

**Между сдвигом показателей ХС ЛПНП и  $ОФВ_1$  отмечена достоверная корреляционная связь ( $r+0,449$ ) (Рис. 3).**

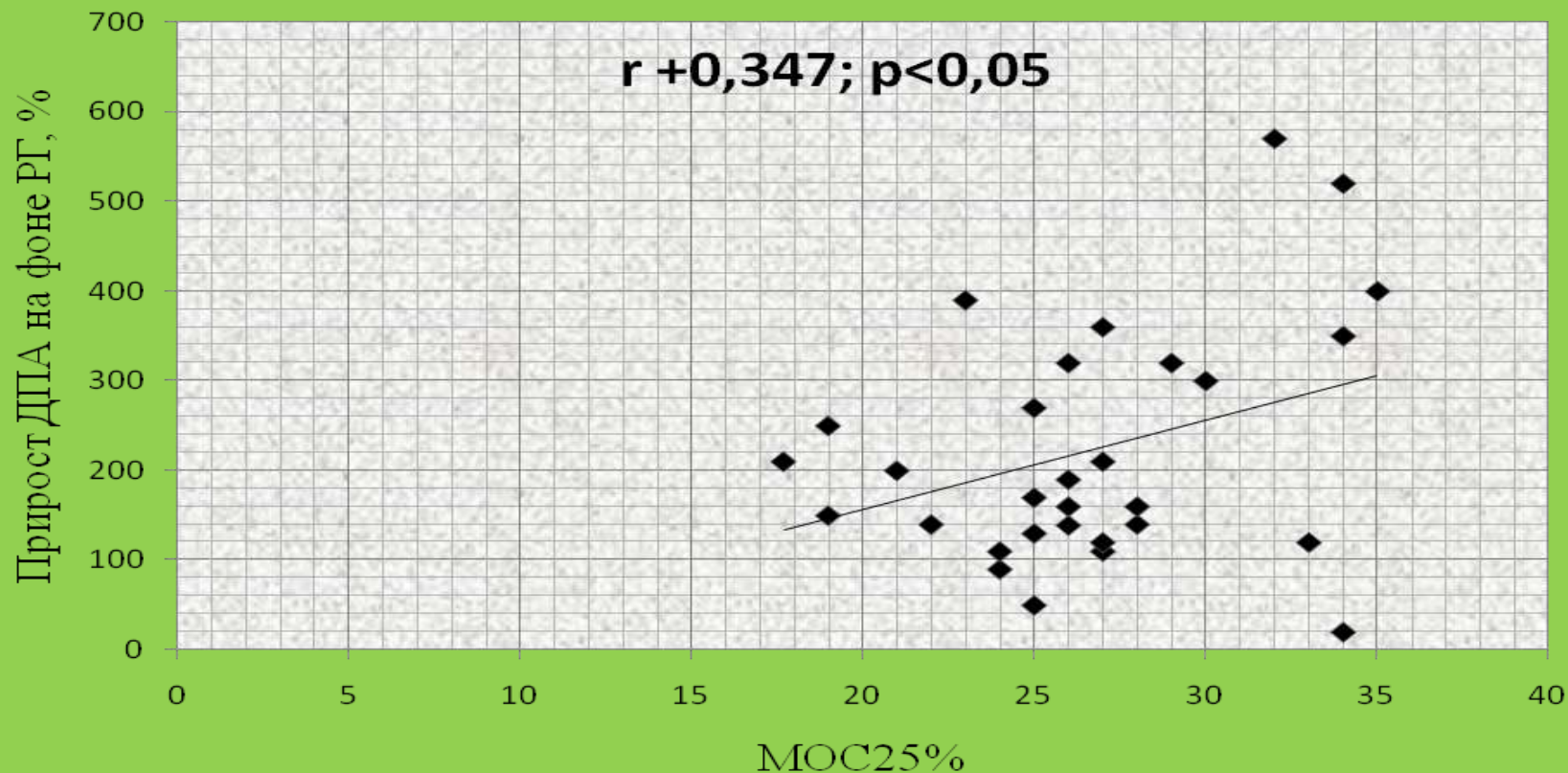
**Между величиной, на которую уменьшились показатели ОХС и ХС ЛПНП, и величиной снижения степени ДЭ выявлена достаточно тесная положительная связь ( $r+0,487$ ,  $p<0,05$  и  $r+0,653$ ,  $p<0,01$ ) (Рис.4).**





**Рис. 3** Корреляционная зависимость между показателями снижения уровня ОХС и ОФВ<sub>1</sub> у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с эссенциальной гипертензией

**Рис. 4 Корреляционная зависимость между показателями прироста диаметра плечевой артерии на фоне гиперемии и  $МОС_{25\%}$  у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с эссенциальной гипертензией**



**Накопление кальция внутри клеток стенок сосудов и бронхов сопровождается патологическими профилями АД и низким ОФВ1. Магний играет важнейшую роль в основных клеточных реакциях, являясь физиологическим модулятором расслабления, воздействия нейротрансмиттеров и ферментов на рецепторы, активации протеинов и различных типов ионных каналов, расслаблений миокарда и гладких мышц артерий и бронхов. Без магния не усваивается кальций. Магний – природный антагонистм кальция, поскольку блокирует потенциал- и агонистзависимые кальциевые каналы, выделение кальция из внутриклеточных депо под действием инозитолтрифосфат (ИТФ), а повышая активность Са-АТФазы, выводит кальций из цитоплазмы клеток. Магний активирует аденилатциклазу, усиливающую синтез цАМФ, который в противовес кальцию подавляет дегрануляцию тучных клеток и приводит к снижению тонуса гладких мышц бронхов. Пониженный внутриклеточный уровень магния сопровождается повышением АД. Гипомагниемия блокирует образование оксида азота в эндотелии артерий. Магний влияет на активность воспаления в бронхах и легких и регулируют проходимость бронхов, сокращения дыхательных мышц, окисление липидов, что подтверждает участие нарушений обмена магния в патогенезе ХОБЛ.**

**Выводы. У больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с эссенциальной гипертензией прием препарата магния, устраняя его дефицит, улучшает липидный спектр крови, увеличивает синтез эндогенного оксида азота, уменьшает дисфункцию эндотелия, что сопровождается улучшением клинического течения эссенциальной гипертензии и увеличением бронхиальной проходимости.**