

Гормонально обусловленные механизмы регуляции содержания кальция у больных остеохондрозом в динамике пелоидотерапии

*В. Ю. Куликов, О. Ю. Верба, М. Ю. Рыбалко, В. Н. Курнявкин,
Е. А. Курнявкина, С. С. Пыхтин*

ГУ Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН,
Новосибирская государственная медицинская академия,
Санаторий «Краснозёрский», санаторий «Тогучинский», Новосибирск

Проведённые исследования показали, что в процессе пелоидотерапии больных остеохондрозом в период бальнеологической реакции в крови достоверно увеличивается содержание АКТГ, взаимоотношения которого с содержанием в крови кальцитонина носит нелинейный, фазовый характер, отражающий структуру межсистемных отношений в целом. Если при относительно низких концентрациях в крови АКТГ его взаимосвязь с содержанием кальцитонина не является показательной, то с увеличением состояния напряжения на фоне достоверного снижения в крови кальция, наблюдается и достоверное снижение содержания кальцитонина в крови. Следовательно, выявляемое нами снижения содержания в крови кальцитонина и кальция являются отражением системных адаптивных перестроек, формирующихся у больных остеохондрозом в динамике пелоидотерапии. Структура изменений содержания в крови кальцитонина и ионов кальция в зависимости от состояния адаптивного напряжения в условиях бальнеореакции может быть важным прогностическим критерием особенностей межсистемных перестроек и полноценности реакции восстановления.

Ключевые слова: кальций, кальцитонин, АКТГ, пелоидотерапия, остеохондроз.

Одним из важных положений в обосновании терапевтической эффективности пелоидотерапии и её дифференцированному применению, с учётом индивидуальных особенностей пациентов и выраженности патологического процесса, является понимание системных механизмов, которые стимулируют наступление бальнеологической реакции и потенцируют последующее наступление реакции восстановления. Причём наступление такой реакции во многом определяется не только конституциональными особенностями пациентов, но и базовым содержанием в крови и тканях различных субстратов и активности ферментов. Последнее положение имеет принципиальное значение, поскольку, как нами было показано ранее [1], именно начальный уровень ряда гормонов определяет характер системных перестроек и в конечном итоге эффектив-

ность терапевтических мероприятий. На основании выявления таких индивидуальных вариантов реагирования было обосновано положение [2, 3] об адаптивных свойствах пелоидотерапии, которые в конечном итоге определяют их лечебную и профилактическую эффективность.

Поскольку в основе большинства ферментативных ансамблей, являющихся точкой приложения регуляторных влияний, в качестве кофакторов выступают различные классы микроэлементов, то задачей настоящего исследования была оценка характера изменения ряда из них (в частности кальция) в условиях пелоидотерапии. Выбор микроэлементов (кальций) определялся, с одной стороны его важной ролью в патогенезе остеохондроза и формирования «синдрома боли», являющегося важнейшим атрибутом этого заболевания, с дру-

гой, определёнными взаимоотношениями с метаболизмом соединительной ткани, который, как было показано нами ранее [2], существенно изменяется в процесс пелоидотерапии.

В регуляции содержания кальция в крови существенная роль принадлежит кальцитонину, влияющему на состояние антиноцептивной системы организма. Это свойство кальцитонина с успехом используют в купировании болевого синдрома у больных с остеохондрозом [4]. Результаты доклинических исследований свидетельствуют о центральном механизме противоболевого влияния кальцитонина. Так, ещё в 1975 году было показано, что однократное его введение в желудочки головного мозга кроликов повышает порог болевой чувствительности [5]. Анальгезирующий эффект кальцитонина в этом случае проявлялся достаточно быстро (примерно через 20 мин), достигал плато через 90 мин и сохранялся до конца эксперимента (120 мин). Обсуждаются механизмы прямого и опосредованного влияния кальцитонина на состояние опиоидных рецепторов в тканях головного мозга и концентрацию β -эндорфинов в крови [6]. Есть основания полагать, что достоверный противоболевой эффект пелоидов, доказанный в клинических работах ряда авторов [2], может быть связан с изменением содержания в крови кальцитонина и ионов кальция в результате системного изменения активности желез внутренней секреции [3]. Поскольку в механизмах центральной регуляции содержания в крови эндогенного кальцитонина, как и регуляции активности антиноцептивной системы в целом, важная роль принадлежит АКТГ [8], **целью** настоящей работы стало изучение характера взаимосвязи между содержанием в крови АКТГ, кальцитонина и ионов кальция как факторов, влияющих на выраженность болевого синдрома у больных остеохондрозом, в динамике пелоидотерапии.

Материалы и методы

С целью оценки клинической эффективности пелоидотерапии, на базе санатория «Краснозёрский» обследовано 25 больных межпозвоночным остеохондрозом. Мужчины из общего числа составляли 12 человек (35—39 лет — 2 человека, 40—49 лет — 8 человек, 50—55 лет — 2 человека), женщины — 17 человек (20—29 лет — 2 человека, 30—39 лет — 5 человек, 40—49 лет — 4 человека, 50—59 лет — 6 человек).

Неврологические проявления остеохондроза шейного отдела позвоночника диагностированы у 2 человек, остеохондроза поясничного отдела позвоночника — у 6 человек, распространённого остеохондроза — у 17 человек. При поступлении у 19 больных диагностировано обострение, у 6 больных — период относительной ремиссии. Длительность заболевания составила 1—5 лет — у 12 больных, 6—10 лет — у 8 больных, свыше 10 лет — у 5 больных. Обострения у подавляющего числа больных имели место 1—2 раза в год, чаще 2-х раз в год — у 6 пациентов.

Оценка эффективности пелоидотерапии велась по анкетам, в основу которых легли как объективные клинические симптомы (симптом Ласега, болезненность остистых отростков, напряжение мышц спины, болезненность паравертебральных точек, болевая чувствительность), так и показатели субъективного состояния больных (болевого синдром в различных отделах позвоночника, конечностях, суставах; головные боли, нарушение чувствительности, общее состояние больных). Осмотр и опрос пациентов производился до начала лечения, через 7—8 дней и в конце лечения [2]. В лечебных целях использовались пелоиды озера Островное санатория «Краснозёрский». Пациентам в течение 21 дня пребывания в санатории, через день, в утренние часы назначались

грязевые аппликации (9—11 на курс), температурой 38—41°C, длительностью 15 мин, на область позвоночника и по ходу нервов поражённых конечностей. Величина грязевой нагрузки во всех случаях была одинаковой. Обследование пациентов проводилось в три этапа. Первый этап — до начала лечения, второй этап — период бальнеологической реакции (7—9 день), третий этап — после окончания лечебных мероприятий.

Кальций в сыворотке крови определялся на атомно-абсорбционном спектрофотометре «Unicam—939» (Англия), содержание АКТГ и кальцитонина оценивалось радиоиммунным методом на базе лаборатории эндокринологии ГУ НЦКЭМ СО РАМН (зав. лабораторией — д. б. н. В. Г. Селятицкая).

Статистическая обработка результатов производилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты исследования и обсуждение

Бальнеореакция выявлена у 14 больных (56,0 %) и выражалась в виде суставно-мышечного, болевого и вегетососудистого синдромов. В 9-ти случаях бальнеореакция наступала на 7—8 день лечения, в 2-х случаях — на 3—4 день лечения, в 3-х случаях бальнеореакция развивалась на 9—10 сутки после начала лечения.

К концу пелоидотерапии отмечалось улучшение показателей субъективного состояния у 17 больных (значительное уменьшение болей в позвоночнике, в суставах конечностей, нормализация вегето-сосудистых изменений, улучшение общего состояния пациентов). У 8 больных показатели субъективного состояния имели слабоположительную динамику.

На первом этапе исследования с целью оценки интегральных особенностей системных гормональных перестроек оценивалось содержание в крови АКТГ.

Исследования показали, что в период бальнеологической реакции в крови достоверно увеличивалась концентрация АКТГ. Так, если до пелоидотерапии его содержание было равно $1,77 \pm 0,23$ пг/мл, в процессе лечения увеличилось до $3,62 \pm 0,39$ пг/мл ($p < 0,04$), то к окончанию курса содержание АКТГ достоверно не отличалось от исходных величин ($1,94 \pm 0,39$ пг/мл).

С целью выявления механизмов взаимоотношений между содержанием АКТГ и кальцитонина в крови, что является важным для понимания механизмов регуляции активности антиноцептивной системы у больных остеохондрозом на различных этапах пелоидотерапии, проведён регрессионный анализ между содержанием этих гормонов. Было показано, что эта взаимосвязь не является стабильной и линейной, она изменяется в зависимости от этапа пелоидотерапии, отражая в целом нелинейный характер межсистемных отношений в условиях пелоидотерапии. Характер и специфика этой взаимосвязи позволяет более глубоко оценить и понять роль центральных механизмов регуляции кальциевого обмена в условиях адаптивного напряжения и патологии.

На первом этапе пелоидотерапии достоверной зависимости между содержанием в крови АКТГ и кальцитонина практически нет (рис. 1). На втором этапе лечения достаточно чётко выявляется фазовый, нелинейный характер таких отношений, проявляющийся в том, что с увеличением в крови содержания АКТГ только до определённой его концентрации наблюдается параллельное увеличение содержания кальцитонина (рис. 2). При дальнейшем увеличении содержания в крови АКТГ устанавлива-

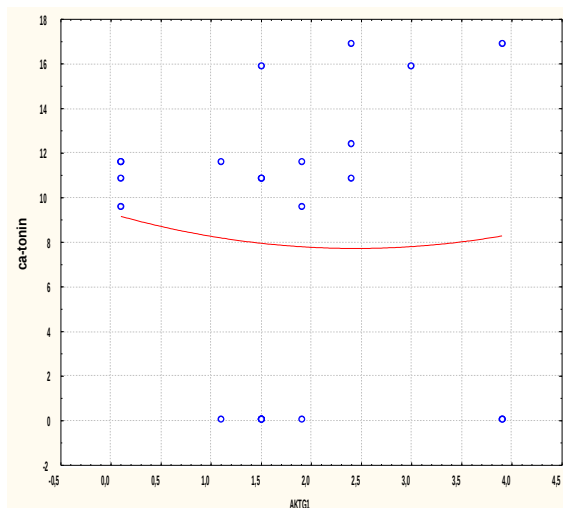


Рис. 1. Взаимосвязь между содержанием в крови АКТГ и кальцитонина на первом этапе пелоидотерапии

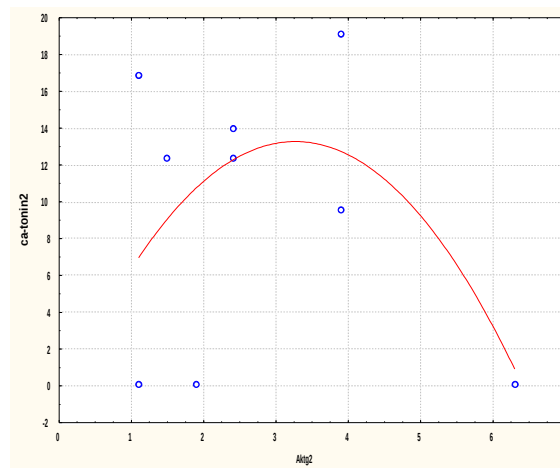


Рис. 2. Взаимосвязь между содержанием в крови АКТГ и кальцитонина на втором этапе пелоидотерапии

ются его реципрокные отношения с содержанием кальцитонина. Фазовый и нелинейный характер таких отношений между содержанием в крови АКТГ и кальцитонина выявляет, по нашему мнению, гетерогенность и варианты межсистемных отношений у больных в условиях развития бальнеологической реакции, которая имеет адаптивное значение. Адаптивный, тренирующий характер бальнеологической реакции, проявляется в том, что у пациентов с относительно низким (в рамках обследованной группы больных остеохондрозом) содержанием в крови АКТГ, выявляется его положительная корреляция с концентрацией кальцитонина, которая, с учётом физиологических эффектов последнего, должна сопровождаться активацией антиноцептивной системы и увеличением содержания кальция в крови. Напротив, у больных с увеличенным содержанием в крови АКТГ (т. е. в условиях выраженного адаптивного напряжения) выявлена его отрицательная корреляция с концентрацией кальцитонина, направленная на ограничение его физиологических эффектов. Таким образом, адаптивное значение бальнеологической реакции проявляется в её оптимизирующем влиянии, связанным с

поддержанием функционирования гомеостатических систем организма на определённом, достаточно стационарном уровне неравновесности [1]. На третьем этапе, т. е. к периоду окончания пелоидотерапии, когда существенно сглаживаются клинические проявления бальнеологической реакции и состояние адаптивного напряжения, оцениваемого по содержанию в крови АКТГ, фазовый характер взаимоотношений между АКТГ и кальцитонином уже не является таким показательным как на втором этапе, хотя и сохраняются общие закономерности регуляторных взаимоотношений между ними.

На следующем этапе исследования оценивалась взаимосвязь между содержанием кальция и кальцитонина в плазме крови по всей группе обследованных больных остеохондрозом. Проведённые исследования показали, что в целом по группе содержание кальцитонина в плазме крови больных остеохондрозом достоверно ($p = 0,0371$) снижалось к окончанию пелоидотерапии, что коррелировало со снижением содержания кальция (рис. 3).

Таким образом, при пелоидотерапии больных остеохондрозом в период бальнеологической реакции выявляется

достоверное увеличение в крови содержания АКТГ, сопровождающееся, как было показано ранее системной перестройкой активности желез внутренней секреции. Эта перестройка проявляется в достоверной активации функции щитовидной железы, увеличении в крови кортизола, изменении антиоксидантного статуса организма и содержания иммуноглобулинов [3], а также снижении выраженности синдрома боли и состояния депрессии [9]. Выделяя болевой синдром как ведущий в клинической картине болезни у больных остеохондрозом [10], следует подчеркнуть, что в настоящее время обсуждается роль ряда основных систем, влияющих на проявления этого синдрома и являющихся, по существу, его основными патогенетическими звеньями [11, 12]. Так, известно, что регуляция порога болевой чувствительности, может реализовываться на различных уровнях организации ЦНС, причём эта регуляция осуществляется с помощью достаточно специфических систем, воздействуя на которые можно эффективно осуществлять коррекцию болевого синдрома [13]. Следует особо подчеркнуть, что эффективная коррекция болевого синдрома может осуществляться не только, а подчас и не столько за счёт влияния на периферические рецепторы, сколько в результате центральных, надсегментарных механизмов. Ряд из этих механизмов, например опиатная система, выработана в процессе эволюции как элемент регуляции психофизиологического состояния организма, в частности его эмоциогенности. Активность этой системы зависит как конституциональных и психосоматических свойств организма, так и от активности ряда специализированных систем (С-пептид, кортизол, иммунореактивный инсулин,

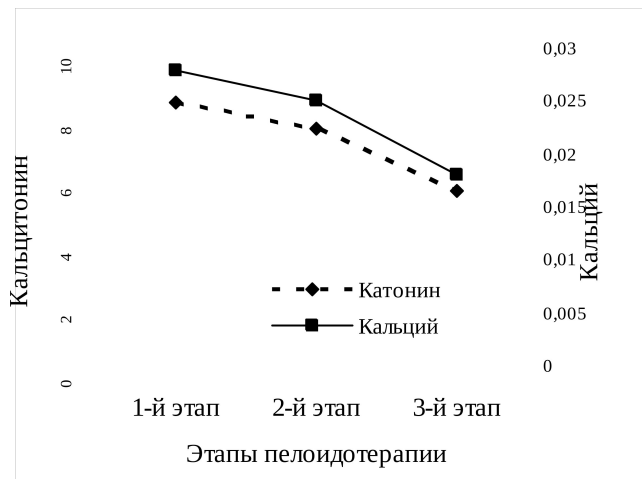


Рис. 3. Взаимосвязь между кальцитонином и содержанием в крови кальция у больных остеохондрозом в процессе пелоидотерапии

кальцитонин и др.). Восприятие боли может существенно изменяться также под влиянием лекарств, обладающих болеутоляющими свойствами, и при состоянии напряжения (стрессе), проявляющегося в системной перестройке эндокринной регуляции и метаболизма. Такая «пластичность» формирования болевого синдрома обусловлена существованием в ЦНС специальных механизмов, модулирующих болевые ощущения. Среди таких основных систем можно выделить опиоидную анальгетическую систему [13], способную погасить на определённое время боль с помощью эндогенных опиоидных пептидов, и систему кальцитонина [14, 15]. Если роль последней в регуляции центральных звеньев антиноцептивной системы, как и в регуляции содержания кальция в крови у больных остеохондрозом и остеопорозом в последние годы интенсивно исследуется [16—18], то роль кальцитонина и сопряжённого с ним изменения концентрации кальция в формировании «структуры» бальнеологической реакции изучено явно недостаточно; в первую очередь это касается понимания характера их взаимоотношений с реакцией стресс-обуславливающих гормонов (в первую очередь — АКТГ).

Регуляция содержания кальцитонина в крови, а значит и кальция, может осуществляться по нескольким механизмам. Во-первых, кальцитонин высвобождается в кровь под влиянием повышенного уровня ионов кальция способствует его снижению. В этом случае кальцитонин-зависимое снижение кальция осуществляется за счёт его усиленного поглощения костной тканью. По этой причине кальцитонин рассматривается как важный регулятор костного метаболизма [19], что послужило поводом для его применения в комплексном лечении остеопороза [20]. Кроме того, пептид тормозит поглощение кальция гастроинтестинальной тканью, а также участвует в центральной и периферической регуляции пищевого насыщения.

Во-вторых, изменение содержания в крови кальцитонина наступает в результате изменения содержания паратиреоидного гормона, синтезируемого паратиреоидными (околощитовидными) железами. Так, усиление секреции паратиреоидина наблюдается при снижении кальция в крови; в этом случае паратиреоидный гормон выступает в качестве антагониста кальцитонину, а точкой его приложения являются клетки костной ткани, энтероциты кишки и эпителий проксимальных почечных канальцев [21].

Таким образом, параллельное снижение в крови содержания кальцитонина и кальция, выявленное нами как в период выраженной бальнеологической реакции, так и к окончанию курса пелоидотерапии может быть связано либо с изменением активности центральных механизмов, участвующих в регуляции его синтеза, либо с активацией кальций-зависимых реакций на периферии, потенцирующих ускоренную утилизацию кальция из русла крови в ткани. Поскольку изменение активности как паратиреоидного гормона, так и кальцитонина главным образом зависит от концентрации в крови кальция, то из этого следует, что первичное влияние на их ак-

тивность центральных механизмов может быть минимальным, за исключением чисто клинической эндокринной патологии, связанной с гипер- или гипопродукцией того или иного гормона. Предпочтительной остаётся точка зрения о том, что в условиях системной активации желез внутренней секреции и увеличения в крови стресс-индуцирующих гормонов [1—3] увеличение основного обмена в процессе пелоидотерапии сопровождается активацией кальций-зависимых реакций в тканях, что и потенцирует переход кальция из крови в ткань. В этом случае становится совершенно понятным снижение содержания в крови кальцитонина, которое, по-видимому, в целом отражает степень адаптивного напряжения, оцениваемого по содержанию в крови АКТГ. Действительно, между содержанием в крови АКТГ и кальцитонина в условиях бальнеореакции выявляются фазовые отношения, определяемые главным образом содержанием в крови АКТГ (рис. 2). Если при относительно низких концентрациях в крови АКТГ его взаимосвязь с содержанием кальцитонина не является показательной, то с увеличением состояния напряжения на фоне достоверного снижения в крови кальция, наблюдается достоверное снижение содержания кальцитонина в крови. Следовательно, выявляемое нами снижение содержания в крови кальцитонина и кальция являются отражением системных адаптивных перестроек, формирующихся у больных остеохондрозом в динамике пелоидотерапии. Значение выявляемых перестроек в регуляции антиноцептивной системы остаётся непонятным, поскольку анальгезирующие эффекты связываются, как правило, с его повышенной концентрацией [20], достигаемой различными способами.

Превалирует мнение, что кальцитонин обладает анальгезирующим действием, которое не зависит от влияния препарата на резорбцию костной ткани, так как

уменьшение болевых ощущений происходит ещё до того, как выявляются изменения минеральной плотности кости. Считают, что кальцитонин обладает прямым обезболивающим эффектом, связанным с его воздействием на ЦНС через специфические рецепторы [22, 23]. Действительно, центральный анальгезирующий эффект кальцитонина лосося подтверждён при регистрации активности нейронов, участвующих в передаче болевых сигналов у грызунов и млекопитающих. Микроинъекции препарата в продолговатый мозг у кошек приводили к снижению реакции нейронов спинного мозга на термическое повреждение кожи или электрическую стимуляцию афферентных С-волокон [8]. Высказана гипотеза о том, что кальцитонин блокирует передачу болевых сигналов за счёт подавления тока ионов кальция в нейроны. Таким образом, наличие определённой взаимосвязи между содержанием в крови АКТГ, а вернее, по-видимому, содержания в гипоталамусе предшественников проопиомеланокортина, оказывает двоякое действие на концентрацию в крови кальцитонина и кальция. Эта зависимость, как нам представляется, является частным примером наиболее общей закономерности принципов регуляции системных реакций в организме. В её основе лежат, во-первых, нелинейные закономерности во взаимодействии регуляторных процессов и, во-вторых, их колебательный характер, около определённого базального уровня. И, наконец, в зависимости от состояния стресса или адаптивного напряжения «структура» регуляторных контуров, как это видно из полученных нами данных, может изменяться на противоположные, отражая переходный характер не только патологических, но и саногенных реакций. Наглядные изменения содержания в крови кальцитонина и ионов кальция в зависимости от состояния адаптивного напряжения в условиях бальнеореакции позволяет также считать, что их оценка в

динамике пелоидотерапии может быть важным прогностическим критерием характера межсистемных перестроек и полноценности реакции восстановления в каждом конкретном случае.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Куликов В. Ю. Адаптогенные и лечебные свойства пелоидов. Новосибирск, 2001.
2. Верба О. Ю. Особенности эндокринно-метаболической регуляции у больных остеохондрозом в динамике пелоидотерапии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2001.
3. Курнявкина Е. А. Саногенитические механизмы пелоидотерапии при остеохондрозе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 1999.
4. Плоскер Г., Мактавиш Д. Кальцитонин лосося для интраназального введения. Обзор литературы // *Drugs Aging*. 1996. Vol. 8, № 5. P. 378—400.
5. Pecile A., Ferri S., Braga P. et al. Effects of intracerebroventricular calcitonin in the conscious rabbit // *Experientia*. 1975. Vol. 31. P. 332—333.
6. Braga P., Fern S., Santagostino A. et al. Lack of opiate receptor involvement in centrally induced calcitonin analgesia // *Life Sci*. 1978. Vol. 22. P. 971—977.
7. Schaefer M., Mousa S. A., Stein C. Corticotropin-releasing factor in antinociception and inflammation // *Europ. J. Pharmacol*. 1997. Vol. 323, № 1. P. 1—10.
8. Morton C., Maisch B., Zimmermann M. Calcitonin: brainstem microinjection but not systemic administration inhibits spinal nociceptive transmission in the cat // *Brain Res*. 1986, Vol. 372. P. 149—154.
9. Куликов В. Ю., Левина Л. В., Пыхтин С. С. и др. К механизму влияния рапных ванн у больных, страдающих хроническими, рецидивирующими и длительными болями в нижней части спины // Роль санаторно-курортного лечения в процессах реабилитации населения сибирского региона: Мат. региональной научно-практической конференции. Новосибирск, 2003. С. 141—143.
10. Попелянский Я. Ю. Вертеброгенные заболевания нервной системы. Йошкар-Ола, 1983. Т. 2.
11. Rohner J., Planché D. Mechanism of the analgesic effect of calcitonin. Evidence for a twofold effect: morphine-like and cortisone-like // *Clin. Rheumatol*. 1985. Vol. 4. P. 218—219.
12. Павленко С. С., Тов Н. Л. Исследование распространённости основных видов хронических болевых синдромов среди населения Новосибирска // *Боль*. 2003. Т. 1, № 1. С. 13—16.
13. Крыжановский Г. Н. Патологическая боль. Центральные и патофизиологические механизмы // Полисистемные неспецифические синдромы в клиническом полиморфизме заболеваний нервной системы и их коррекция: Мат. международной научно-практической конференции, посвящённой 75-летию кафедры неврологии Новокузнецкого ГИДУВа. Новокузнецк, 2002. С. 36—37.
14. Silverman S., Azria M. The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture // *Osteoporosis Int*. 2002. Vol. 13. P. 858—867.
15. Данилов А. Б., Данилов Ал. Б., Вейн А. М. Ноцицептивный флексорный рефлекс: метод изучения мозговых механизмов контроля // *Журн. невропатол. и психиатр*. 1996. № 1. С. 107—110.

16. Urabe M. et al. The effects of calcium chewable tablets on the level of bonesalt on postmenopausal females // *Japppharmacology & Therapeutics*. 1995. Vol. 23. P. 3125—3134
17. Крыжановский Г. Н. *Общая патофизиология нервной системы*. М., 1997.
18. Калужный Л. В. *Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности*. М., 1984.
19. Ringe J.-D., Welzel D. Salmon calcitonin in the therapy of corticoid-induced osteoporosis // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1987. Vol. 33. P. 35—39.
20. Рожинская Л. Я. Клиническое применение кальцитонина // *Второй Российский симпозиум по остеопорозу*. Екатеринбург, 1997. С. 46—47.
21. *Начала физиологии* / Под ред. А. Д. Ноздрачева. СПб., 2001.
22. Брагин Е. О. *Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности*. М., 1991.
23. Кукушкин М. Л. *Патофизиологические механизмы болевых синдромов* // *Боль*. 2003. Т. 1, № 1. С. 5—12.

Kulikov V. Yu., Verba O. Yu., Rybalko M. Yu., Kurnyavkin V. N., Kurnyavkina E. A., Pyhtin S. S.

Features of calcium content control in patients with osteochondrosis in dynamics of pelotherapy

The researches conducted have shown that at pelotherapy of the patients with osteochondrosis during a balneologic reaction, in blood there is an increased ACTH content, which interrelations with blood calcitonin content have nonlinear, phase nature, reflecting intersystemic relations as a whole. Since at relatively low blood ACTH concentrations, its interconnection with calcitonin content isn't significant, then while increasing tension state at significant decrease of blood calcitonin, there is significant decrease of blood calcitonin. Thus, a decreased blood calcitonin and calcium contents revealed are the result of systemic adaptive changes, being in the patients with osteochondrosis at pelotherapy. The structural changes of blood calcitonin and Ca⁺ contents depending on adaptive tension state during a balneologic reaction are considered to be the important prognostic criterium of intersystemic changes peculiarities and recovery reaction completeness.

Keywords: calcium, calcitonin, ACTH, pelotherapy, osteochondrosis.