

# Роль паратиреоидного гормона и витамина D в развитии сердечно-сосудистых нарушений при хронической почечной недостаточности (Обзор литературы)

**Г.В. Волгина, Ю.В. Перепеченых**  
**Кафедра внутренних болезней № 3 МГМСУ**  
**(зав. – академик РАМН, проф. Е.И. Соколов)**

## The role of PTH and vitamin D in cardiovascular disorders in ESRD patients

**G.V. Volgina, U.V. Perepetchenih**

*Ключевые слова: ХПН, сердечно-сосудистые нарушения, ПТГ, витамин D<sub>3</sub>, кальциево-фосфорный обмен.*

Сердечно-сосудистые нарушения (ССН) являются главной причиной смерти больных, страдающих терминальной хронической почечной недостаточностью (ТХПН) и получающих лечение гемо- или перитонеальным диализом [3, 11, 19, 64, 67, 75–77, 86, 91]. Частота ССН при ТХПН, по данным Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ЭДТА), Почечного реестра США (USRDS) и Национального института статистики здоровья (NCHS), составляет 40–50%, а ежегодная смертность диализных больных вследствие этой патологии равна 7–9,5%, что в двадцать-тридцать раз превышает сердечно-сосудистую летальность в общей популяции [11, 64, 75–77, 86]. Таким образом, актуальность проблемы сердечно-сосудистой патологии при хронической почечной недостаточности (ХПН) неоспорима, и эта категория больных представляет группу «высочайшего риска» развития ССН [75, 91, 117].

В настоящее время не вызывает сомнения, что для ХПН характерен ряд функциональных и структурных изменений сердечно-сосудистой системы. При этом наиболее частыми структурными изменениями являются гипертрофия миокарда левого желудочка сердца (ГЛЖС), клапанные поражения и патология коронарных артерий [70, 79, 98, 100, 101]. Среди функциональных расстройств важнейшую роль играют дисфункция миокарда, которая в конечном счете приводит к застойной сердечной недостаточности (ЗСН), и нарушения сердечного ритма.

В современной литературе интенсивно обсуждаются факторы риска и механизмы ССН при ХПН. Наряду с теми из них, которые неспецифичны для ХПН и присущи общей популяции, рассматриваются и специальные, свойственные именно уремии. К последним относятся нарушения водно-солевого обмена, в том числе дисбаланс двухвалентных ионов и метаболический ацидоз, чрезмерно высокий кровоток через артерио-венозную фистулу, гипергомоцистеинемия, оксидантный стресс, присущий уремии, белково-энергетическая недоста-

точность и ряд других [71, 73, 107, 115]. Пристальное внимание уделяется нарушениям гомеостаза кальция и фосфора, а также изменениям продукции паратиреоидного гормона (ПТГ) и активных метаболитов витамина D как ключевым механизмам регуляции этого гомеостаза. Обсуждается также значение белков семейства ПТГ (ПТГ-связанных белков, ПТГсБ) [22, 46, 62, 70, 83, 98–100, 111, 114].

Установлено, что комплекс сдвигов, присущих ХПН и часто связанных между собой, включает как изменения концентрации кальция и фосфора в плазме крови, увеличение уровня циркулирующего ПТГ и снижение продукции активных метаболитов витамина D, так и повреждение тканей, чувствительных к кальцитропным гормонам, а также снижение экспрессии кальций- и кальцитриол-чувствительных рецепторов. Известную роль в возникновении этих нарушений может играть также частое введение фармакологически дозированных добавок кальция и активных дериватов витамина D [42, 52, 55, 68, 72, 80, 95, 96, 109, 118, 120].

Кальций играет важную роль в регуляции многих процессов в сердечно-сосудистой системе. Это делает вполне объяснимым возникновение различных сердечно-сосудистых нарушений при ХПН, в условиях нарушенного гомеостаза кальция и вторичном гиперпаратиреозе (ВПТТ). Критическим уровнем ПТГ, начиная с которого признается роль ОТГ в генезе сердечной патологии при ХПН, считается концентрация в крови выше 200 пг/мл [46, 70].

Ионы кальция ( $Ca^{2+}$ ) играют центральную роль в миокардиальных циклах возбуждение–сокращение и сокращение–расслабление. Выходя из саркоплазматического ретикулума (СПР) в результате потенциала действия, они связываются с тропонином и изменяют конфигурацию тропонин-тропомиозинового комплекса, тем самым снимая его тормозящее действие на актин. Актин взаимодействует с миозином, и происходит сокращение кардиомиоцита [2].

Существуют два механизма саморегуляции, по-

*Адрес для переписки: г. Москва, Делегатская 20/1, Московский государственный медицинский стоматологический университет  
 Телефон: 303-93-07 (р); 331-04-13 (д). Волгина Галина Владимировна*

средством которых изменяется сократительная сила миокарда: гетерометрический, в основе которого лежит закон Франка–Старлинга, и гомеометрический. Последний связан не с изменением длины волокон миокарда, а с непосредственным действием биологически активных веществ на метаболизм мышечных волокон и выработку в них энергии. ПТГ и, по-видимому, ПТГсБ влияют именно на гомеометрический механизм, резко увеличивая силу и частоту сокращений кардиомиоцитов [89, 109]. Этот процесс сопровождается повышением внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Он не зависит от  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергических влияний, увеличивающих вход  $Ca^{2+}$  в клетку в момент развития потенциала действия (ПД) и усиливающих сердечные сокращения, но может быть достигнут при применении ионофоров  $Ca^{2+}$ , то есть веществ, способных связываться с рецепторами Ca и взаимодействовать с его вторичными посредниками. Проявлена также блокада этого процесса блокатором кальциевых каналов верапамилом [12, 57, 81, 109]. Таким образом, увеличение силы и частоты сокращений кардиомиоцитов, опосредуемое участием ПТГ, требует внеклеточного  $Ca^{2+}$ .

$Ca^{2+}$  увеличивает длительность ПД и как следствие – продолжительность рефрактерного периода. Перемещение  $Ca^{2+}$  из внеклеточной жидкости в кардиомиоцит является основой для регуляции силы сокращения.

При реполяризации ионы  $Ca^{2+}$  удаляются от тропонина и связываются с СПР. В этот момент включаются насосы клеточных мембран, перемещающие  $Ca^{2+}$  в межклеточную жидкость. Эти процессы являются энергозависимыми.

Исследования R. Waczynski с соавт., E. Bogin с соавт. показали, что в изолированной миокардиальной митохондрии ПТГ разобщает окислительное фосфорилирование и ингибирует продукцию в миокарде энергии из длинно- и короткоцепочечных жирных кислот, являющихся главными субстратами кардиального метаболизма [10, 12]. Избыток ПТГ нарушает все энергозависимые процессы, в том числе работу  $Ca^{2+}$ -насосов клеточных мембран и СПР, изменяя согласованность циклов возбуждение–сокращение–расслабление в миокарде. В недавнем исследовании на модели экспериментальной ХПН Т.А. Баранова и Н.А. Пенчул выявили существенные изменения ритмоинотропных явлений в миокарде животных, у которых индуцировался гиперпаратиреоз [1]. Эти изменения возникли в результате повреждающего действия ПТГ на миокард и были связаны с нарушением систем, регулирующих уровень и кинетику внутриклеточного Ca, а именно кальций-высвобождающей и кальций-связывающей функции СПР. Полученные данные дали основание авторам предположить, что ПТГ, действуя токсически на митохондрии кардиомиоцитов, является при ХПН ведущим кардиотоксином [1].

В результате хронической перегрузки кальцием в кардиомиоцитах нарушаются многие биосинтетические процессы, что, в свою очередь, сказывается на структуре этих клеток и, соответственно, миокарда [29, 97].

Как отмечалось выше, одним из самых частых и самых ранних структурных изменений миокарда, возникающих уже на начальных стадиях ХПН, является ГЛЖС [47, 79, 115, 117]. Ее частота в наблюдениях разных

авторов колеблется от 25 до 90% и зависит от стадии ХПН [35, 45, 115, 117].

*Гипертрофия миокарда* представляет собой морфофункциональную реорганизацию всех компонентов сердечной мышцы и является универсальным механизмом адаптации миокарда [11, 22, 47]. Ее формирование связано с действием множества механизмов, включая артериальную гипертензию (АГ), ремоделирование сосудов, повышение общего периферического сопротивления, объемные перегрузки, нейрогуморальные влияния, анемию и некоторые другие [43, 47, 52, 71, 73, 98, 104, 107]. В ряде работ была найдена корреляция между уремической ГЛЖС и уровнем ПТГ, что позволило предположить также значение ВПТГ в механизме ее развития [30, 34, 46, 47, 70, 80, 95, 102, 110, 115].

Теоретически существует несколько механизмов, посредством которых гиперпаратиреоз может способствовать развитию ГЛЖС. С одной стороны, ПТГ может оказывать прямой трофический эффект на кардиомиоциты. Это, в частности, подтверждается экспериментами K.D. Schluter и H.M. Piper, которые на культуре желудочковых миоцитов половозрелых крыс показали, что ПТГ индуцирует креатинкиназу с увеличением синтеза белка и тем самым способствует гиперплазии кардиомиоцитов [104]. В других исследованиях были выявлены действие ПТГ на интерстициальные фибробласты и его разрешающая роль в развитии интерстициального фиброза. Так, K. Amann, E. Ritz и соавт. [5] в опытах на крысах с кратковременной уремией, подвергшихся паратиреозу (ПТЭ) и получавших заместительное введение ПТГ, наблюдали под влиянием последнего активацию фибробластов. Эти авторы показали также, что ПТГ способствует значительному увеличению так называемой объемной плотности невазкуляризированного миокарда при неизменной объемной плотности кардиомиоцитов. Полученные данные позволили исследователям трактовать повышенную массу сердца при уремии как следствие длительно существующего миокардиального фиброза, в развитии которого решающую роль играет ПТГ [5, 69]. Однако следует отметить, что ряду авторов не удалось найти взаимосвязи между ГЛЖС и ВПТГ [23, 98, 101, 113].

Среди других факторов, которые могут играть роль в формировании ГЛЖС, рассматривается также второй важнейший регулятор гомеостаза кальция – кальцитриол (КТ). В настоящее время доказан дозозависимый клеточный эффект КТ. Так, на культуре хондроцитов было показано, что в концентрации  $10^{-12}$  М КТ стимулирует, а в концентрации  $10^{-10}$ – $10^{-8}$  М – снижает пролиферацию этих клеток, индуцируя их дифференцировку [56]. Подобный же двухфазный эффект КТ был отмечен в исследованиях на культурах кератиноцитов [94]. Установлено, что КТ, связываясь со своими недавно открытыми рецепторами [17, 87, 108], увеличивает захват кальция сердечной мышцей. Блокируя вход клеток в S-фазу клеточного цикла, он снижает также пролиферацию кардиомиоцитов. В опытах на крысах было продемонстрировано, что истощение запасов витамина D, даже при нормокальциемии, приводит к увеличению межклеточного пространства и коллагеновых включений в миокарде [22, 23]. Эти изменения, однако, как и кардиомегалию, возникающую при дефиците витамина D<sub>3</sub>, независимо от уровня кальция

в плазме крови, связывают с сопутствующим ВППТ, индуцирующим интерстициальный фиброз миокарда [123]. Тем не менее, представляется весьма вероятным, что дефицит кальцитриола, свойственный ХПН, и/или ослабление его действия могут способствовать гиперплазии миоцитов и влиять на развитие миокардиального фиброза. Такое представление полностью согласуется с данными С.В. Park и соавт., которые наблюдали у больных с тяжелым ВППТ регрессию ГЛЖС под влиянием терапии КТ. Важно подчеркнуть, что этот эффект не зависел от изменений частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического АД, а также общего периферического сопротивления. Полученные данные позволили С.В. Park и соавт. высказаться против значения, по крайней мере первостепенного, гемодинамических параметров в механизме развития ГЛЖС [92] и предположить, что важнейшую роль в ее патогенезе играют прямое действие ПТТ и КТ на миокард. По мнению авторов, другим возможным механизмом ГЛЖС может быть также не прямой эффект КТ, опосредуемый через его действие на ряд нейрогормональных факторов. Это предположение нашло подтверждение в других исследованиях [28, 102, 108].

Таким образом, в настоящее время имеются все основания полагать, что ПТТ и КТ, обладают не только прямым, но и опосредованным влиянием на развитие и прогрессирование ГЛЖС при терминальной ХПН. Известно, что среди важных патогенетических факторов уремической ГЛЖС признаются хроническая перегрузка миокарда, возникающая в связи с повышенным периферическим сопротивлением, артериальной гипертензией и системным артериосклерозом [98]. В этой связи следует сказать, что по данным S. Nara и соавт., повышение систолического и диастолического давления, наблюдаемое при уремии и ВППТ до паратиреоидэктомии (ПТЭ), связано в первую очередь с эффектом ПТТ и не зависит от концентрации кальция в плазме крови [46].

В качестве одного из важных путей опосредованного влияния ПТТ и КТ на формирование ГЛЖС рассматривается их роль в регуляции вазоактивных гормонов [42, 49, 51, 53, 104], вовлеченных, по современным представлениям, в патогенез ГЛЖС. Так, многочисленными исследованиями установлено, что у гемодиализных больных повышен уровень в плазме крови таких вазоактивных субстанций, как ренин, ангиотензин II (АП), предсердный натриуретический пептид (АНР), антидиуретический гормон (АДН), альдостерон, катехоламины и др. [24, 29, 41, 42, 49, 51–53, 104, 112]. Более того, в недавно опубликованных исследованиях сообщается, что АП индуцирует ГЛЖС независимо от его действия на АД [117], влияя на размер миоцитов и интерстициальный объем через увеличение АНР [115], миокардиального  $\alpha$ -актина [30] и стимуляцию экстрацеллюлярного матрикса [104]. Выявлен также и стимулирующий эффект АП на пролиферацию фибробластов [101]. По мнению многих исследователей, повреждение сердечных структур, свойственное ГЛЖС, в значительной мере опосредуется через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [29, 41, 44, 98, 102]. Р.К. Ganguly относил к «гормонам миокардиальной гипертрофии» катехоламины [40]. Известно также, что при ВППТ повышена активность симпатической

и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, и это нарушение устраняется в результате ПТЭ [10, 42, 52, 53].

Наиболее ранним и достоверным маркером кардиальной гипертрофии является экспрессия на кардиомиоцитах гена АНР. Как только что упомянуто выше, уровень последнего в плазме крови у гемодиализных больных повышен. Это повышение ранее связывали, главным образом, с изменением (увеличением) внеклеточного объема [27]. Однако позднее выяснилось, что усиление синтеза АНР требует присутствия ПТТ. В частности, в экспериментах на крысах было установлено, что уровень АНР снижается через четыре недели после ПТЭ [43]. Эти данные полностью согласуются с результатами клинических наблюдений J. Wu и соавт. Предприняв специальные исследования в условиях, когда вес гемодиализных больных, объем ультрафильтрации и размеры левого предсердия оставались стабильными, то есть отсутствовали прямые стимулы к изменениям секреции АНР, эти авторы обнаружили, что уровень циркулирующего АНР снижается в результате прямого действия КТ [124].

Было установлено также, что в условиях лечения КТ снижается уровень в крови ренина и АП, что в свою очередь связано с уменьшением уровня ПТТ, играющего, как указывалось выше, важную роль в регуляции вазоактивных пептидов [51].

Интересно, что ПТЭ, приводившая к нормализации активности ренина и уровня АП в плазме крови, не сопровождалась закономерным гипотензивным эффектом [51]. С.Н. Park и соавт. объясняют этот эффект дисфункцией сосудистого эндотелия, также являющегося «органом-мишенью» ПТТ, с увеличением синтеза эндотелина и простагландинов-вазоконстрикторов либо снижением продукции NO или других вазодилататоров [92].

Говоря о взаимодействии КТ и вазоактивных веществ, следует отметить также, что в опытах на новорожденных крысах был обнаружен его эффект на гипертрофированный миокард, антагонистичный эндотелину [56]. Кроме того, было показано, что при снижении уровня КТ в крови проявляется трофическая активность эндотелина и других пептидных гормонов. Продемонстрировано также значительное снижение индекса массы левого желудочка, сопровождавшееся уменьшением плазменных концентраций ПТТ, АП и АНР при внутривенном введении КТ [92, 114].

Обобщая, следует сказать, что в настоящее время при обсуждении роли гормональных факторов в патогенезе ГЛЖС приоритеты отдаются различным гормонам: ПТТ, КТ, АП и некоторым др. Очевидно, что все они, оказывая взаимное влияние, вносят тот или иной вклад в механизм развития этой патологии, сложная природа которой до настоящего времени полностью не определена.

Наряду с ГЛЖС, *другим наиболее характерным вариантом КВН при ХПН является ИБС*, важной особенностью которой у ряда больных, особенно у страдающих сахарным диабетом, является ее так называемое немое течение («немая» ишемия миокарда).

ИБС оказывает самостоятельное влияние на процессы ремоделирования миокарда при ХПН. Повышенный уровень ПТТ и нарушение обмена витамина D специально рассматриваются среди множества факторов, способствующих развитию коронарного атеросклероза и

ишемии миокарда при ХПН. Они представляют собой влияния, непосредственно участвующие в ремоделировании сосудистой стенки, а также в нарушениях обмена углеводов и липидов и таким образом, хотя и опосредованно, но способствуют возникновению и/или усилению ишемии.

При уремии как в эксперименте, так и в клинике была выявлена связь между ВППТ и повышением концентрации общего холестерина и триацилглицеридов крови [105]. Нарушение регуляции информационной РНК (иРНК) печеночной липазы и ослабление продукции, активности и высвобождения этой липазы при ХПН также коррелировало с ВППТ [94]. Более того, было показано, что эти нарушения могут быть предупреждены ПТЭ либо верапамилом [31, 48]. Эти данные позволили предположить, что гиперлипидемия при ХПН зависит от избытка ПТТ, а для нормализации липидного обмена у больных с уремией необходима коррекция ВППТ [4, 31, 61, 65, 119].

Говоря о роли КТ, следует сказать, что его значение в процессах атерогенеза было предметом специальных исследований. Они выявили прямую корреляцию между концентрацией витамина D<sub>3</sub> и содержанием в крови аполипопротеина А-1 (апоА-1) и холестерина липидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и обратную зависимость между уровнями КТ и триацилглицеридов липидов очень низкой плотности (ТАГ-ЛПОНП) [9, 66, 74]. Более того, выяснилось, что витамин D<sub>3</sub> может ингибировать функцию макрофагов и тем самым подавлять атерогенный процесс [22, 74, 78]. Соответственно, недостаточность активных метаболитов витамина D может способствовать развитию атеросклероза.

Ослабление толерантности к углеводам, весьма характерное для ХПН [4, 25], является давно известным независимым фактором риска атеросклероза. Важную роль в этом нарушении играет ВППТ, участвующий в развитии инсулинорезистентности периферических тканей. При этом предполагается разнонаправленное действие инсулина и ПТТ. Последний, угнетая активность Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-насоса, приводит к снижению внутриклеточного рН, что вызывает нарушение функции ключевого фермента гликолиза фосфофруктокиназы с изменением толерантности к глюкозе [25]. С другой стороны, повышая цитозольный кальций в β-клетках поджелудочной железы и снижая в них продукцию АТФ, избыток ПТТ ослабляет секрецию инсулина, вызывая неустойчивость к углеводам при уремии [4]. КТ, восстанавливая активность Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-насоса и фосфофруктокиназы, корригирует нарушение толерантности к глюкозе, причем этот эффект наблюдается даже при неизменном плазменном уровне ПТТ [78].

При ТХПН часто обнаруживают *неатерогенную ишемию миокарда*, описываемую также, как X-синдром. Истощение коронарного резерва при ХПН объясняют действием присущих ей АГ, анемии и ГЛЖС. Следует подчеркнуть, что при уремии отмечены повреждение структуры и функции малых сосудов и нарушение интрамуральной коронарной циркуляции [95]. В частности, К. Amann и соавт. описали не зависящее от уровня АД снижение плотности капиллярной сети миокарда и увеличение соотношения «толщина стенки сосуда – просвет сосуда» в небольших интрамиокардиальных артериях крыс с экспериментальной уремией

[6]. Примечательно, что ПТЭ вызывала регрессию этих изменений. Если принять во внимание описанные выше эффекты ПТТ, становится понятным, что его хронический избыток может непосредственно увеличивать сосудистый тонус через повышение цитоплазматического Ca. Кроме того, ПТТ может также действовать опосредованно, вмешиваясь в регуляцию вазоактивных пептидов [42, 49]. Наконец, действуя на эндотелий как на один из своих органов-мишеней, ПТТ может нарушать функцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки (ГМКС), имеющих рецепторы к ПТТ/ПТТсБ, повреждая синтез эндотелий-высвобождаемых факторов расслабления и сокращения [69, 105].

ПТТсБ, в отличие от ПТТ, оказывает локальный вазодилатирующий эффект, стимулируя интерлейкин-1β-индуцированный синтез NO и препятствуя входу Ca в клетки, а также оказывая «сопротивление» вазоактивным и ростостимулирующим эффектам АП и других вазоактивных пептидов [89]. У пациентов с уремией отмечено нарушение регуляции рецепторов ПТТ/ПТТсБ и изменение соотношения ПТТ/ПТТсБ, что также может сопровождаться усилением трофического и вазоконстрикторного действия ПТТ, АП и других пептидных гормонов [88, 89].

Влияние КТ на гладкую мускулатуру сосудов окончательно не определено. По одним данным, он стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) [84], по другим – подавляет инкорпорацию в них H<sub>3</sub>-тимидина, то есть рост, стимулированный эпидермальным фактором роста [74]. Вероятно, в зависимости от концентрации КТ в плазме при ХПН пролиферация ГМКС может быть ослаблена либо усилена. Усиление ведет к повышению соотношения стенка/просвет сосуда и способствует развитию ГЛЖС и ишемии миокарда.

Хорошо известно, что АГ является независимым фактором риска КВН у больных с ХПН. Природа этого синдрома многокомпонентна. Современные представления об эффектах и механизмах действия как ПТТ, так и КТ позволяют считать, что оба они могут влиять на уровень АД. Однако однозначного мнения о механизмах и характере этого влияния до настоящего времени нет. Различаются и данные, полученные в экспериментальных исследованиях. Так, у животных быстрое введение ПТТ вызывало гипотензию, в то время как инфузия 1,34-ПТТ здоровым людям либо не изменяла АД, либо повышала его [34]. У крыс со спонтанной гипертензией ПТЭ ведет к уменьшению АГ. В то же время, быстрое введение 1,34-ПТТ вызывает снижение АД у крыс в результате вазодилатации. Тем не менее, хроническое введение ПТТ животным всегда сопровождалось подъемом АД. Считается, что механизм ПТТ-индуцированной гипертензии реализуется через повышение внутриклеточного кальция. Кроме того, ПТТ, действуя на эндотелий сосудов и вазоактивные гормоны, может способствовать повышению сосудистого тонуса и ригидности сосудов [6, 64, 104]. Имеются также данные У.Е. Chen и соавт., согласно которым селективное ингибирование Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-насоса у крыс со спонтанной АГ повышает АД [21]. Тот факт, что ПТТ ингибирует Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-насос, полностью согласуется с представлением о гипертензивном эффекте ПТТ.

Некоторое объяснение разнонаправленного влияния на сосудистый тонус краткого и длительного

воздействия ПТГ дают M.D. Nyby и соавт. [88]. По их мнению, механизм усиления сосудистого тонуса при длительном повышении в крови ПТГ связан с нарушением чувствительности сосудистой ткани к действию гормона и ПТГсБ, что, в свою очередь, может объясняться нарушением регуляции ПТГ/ПТГсБ-рецепторов [88]. Это предположение подтверждается данными об ослабленной реакции на длительно вводимый ПТГ экскреции с мочой цАМФ, фосфора, кальция и магния [103]. Кроме того, был обнаружен дополнительный паратиреоидный гипертензивный фактор (ПГФ) – некое вещество с нераскрытой пока структурой, выделяемое паразитовидной железой (ПЩЖ). Поликлональные антитела к очищенной фракции этого фактора снижают АД у крыс со спонтанной гипертензией [90].

КТ действует на АД опосредованно, и его влияние всецело определяется уровнем секреции ПТГ. Низкая концентрация КТ может резко повысить АД через увеличение секреции ПТГ, а высокие концентрации КТ оказывают противоположное действие. Кроме того, как было отмечено выше, дефицит витамина D<sub>3</sub> при уремии может способствовать атерогенезу, вызывать пролиферацию миоцитов, усиливать продукцию коллагена, тем самым снижая эластичность и повышая ригидность сосудов. Этим и объясняется обнаруженная в нескольких исследованиях обратная связь между уровнем АД и концентрацией КТ [59, 66].

Еще одной важной формой патологии при ТХПН является *кальцификация тканей*. Она часто выявляется в сердечно-сосудистой системе, включая миокард, митральный и аортальный клапаны, проводящую систему сердца, крупные и мелкие артерии. В значительном числе исследований было показано, что миокард людей и животных с уремией содержит повышенное количество кальция [28, 58, 101, 102]. Кальцификация сердца проявляется, главным образом, кальцинозом коронарных артерий и клапанов, но может быть представлена и диффузной кальцификацией миокарда. Нередко наблюдается также кальцификация периферических сосудов. По разным данным, сердечная кальцификация встречается у 46–59% гемодиализных больных [15, 33, 37, 82, 92, 101]. По результатам различных исследований, на процесс накопления кальция в миокарде и сосудах влияют: пожилой возраст [8, 85, 121], АГ [7], пол [85], ожирение и дислипидемия [7, 38], сахарный диабет [7], гиперпаратиреоз [116], ХПН [37, 54, 82].

Клиническими проявлениями кальцификации митрального клапана могут быть митральная недостаточность или стеноз [7, 38], нарушения сердечного ритма – фибрилляция предсердий [8, 39, 85], инфекционный эндокардит [18, 38], артериальная эмболия [18], сердечная недостаточность [38].

В механизме развития кальцификации *de novo* подчеркивается значительная роль диализной терапии [33]. Вместе с тем по мнению M.J. Fernandez-Reyes, ВГПТ является доказанным патогенетическим фактором кальцификации сердечно-сосудистой системы при ТХПН. Однако это относится только к случаям тяжелого гиперпаратиреоза, который характеризуется повышением уровня

ПТГ выше 450 пг/мл [33]. Этот эффект, по некоторым данным, могут ингибировать блокаторы кальциевых каналов, снижающие накопление кальция в сердечно-сосудистой системе [48, 122]. Другие авторы отводят главную роль в развитии кальцификации мягких тканей, и в частности сердечно-сосудистой системы, увеличению производства  $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ . Так, С.Н. Hsu подчеркивает, что у большинства диализных больных имеется положительный баланс кальция и фосфора [50]. Р. Kurz и соавт. связывают этот факт с развивающейся у больных апластической (адинамической) костной болезнью, в результате которой кость не может инкорпорировать кальций и, по некоторым данным, фосфор [60], из-за чего величина  $\text{Ca} \times \text{PO}_4$  повышается до критического уровня (более  $75 \text{ мг}^2/\text{дл}^2$ ), вызывая отложение фосфата кальция в мягких тканях. Корреляцию между величиной производства  $\text{Ca} \times \text{PO}_4$  и кальцификацией мягких тканей при ХПН также отмечали D.S. Millines (1990) и M.V. Forman (1984) [37, 83]. По другим данным, предупредить развитие кальцификации мягких тканей может ПТЭ [31, 101]. Однако при развившейся кальцификации ПТЭ, хотя и снижает уровень ПТГ и активность щелочной фосфатазы, но уже не оказывает влияния на содержание кальция в миокарде, что подтверждает факт сложного вытеснения аккумулированного тканями сердца и сосудов кальция [101]. Следует отметить, что S.G. Rostand и соавт. не обнаружили взаимосвязи между содержанием кальция в миокарде и концентрацией ПТГ, и профилактическое влияние ПТЭ на развитие процесса кальцификации связывали с уменьшением производства  $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ .

Чрезвычайно важные нарушения структуры левого желудочка, такие как ГЛЖС, фиброз и дилатация ЛЖ, возникающие при ХПН, декомпенсируются в процессе ее прогрессирования. При этом развиваются дисфункции миокарда: диастолическая и систолическая, значительно увеличивающие смертность больных (рис. 1) [13, 36]. ГЛЖС и повышение содержания  $\text{Ca}^{2+}$  в кардиомиоцитах способствуют нарушению диастолической функции [5, 47, 79, 91, 101]. Миокардиальный фиброз, кальцификация сердца и клапанного аппарата, в патогенезе которых важную роль играет ПТГ, способствуют развитию и прогрессированию систолической и диастолической дисфункций, ишемии миокарда, возникновению и прогрессированию аритмий, сер-

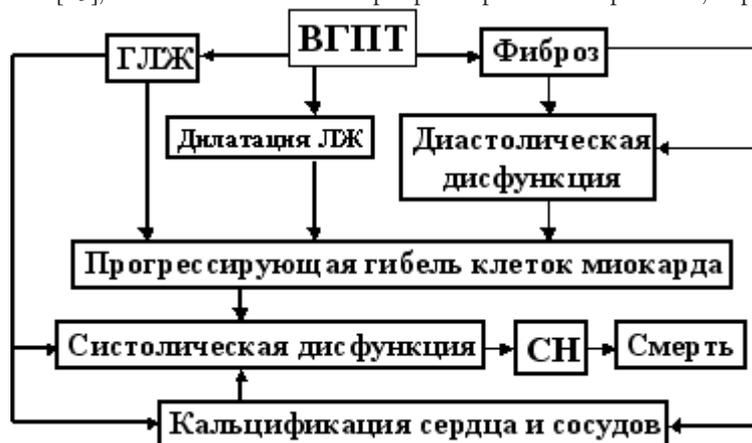


Рис. 1. Дисфункции миокарда при вторичном гиперпаратиреозе: ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; СН – сердечная недостаточность

дечной недостаточности, формированию митральной и аортальной недостаточности [33, 79, 116]. G. Stephen и соавт. подтвердили, что кальцификация митрального клапана у гемодиализных больных индуцирует появление клинически выраженной дисфункции ЛЖ. При этом у 26% больных с тяжелой сердечной недостаточностью (3–4 класс по классификации New York Heart Association (NYHA) выявлена очень низкая концентрация в плазме  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (КТ) [106]. Введение КТ больным с ХПН улучшало сердечную функцию опосредованно, через супрессию синтеза и секреции ПТГ, либо непосредственно, воздействуя на рецепторы КТ, представленные на кардиомиоцитах [22]. Кальцификация периферических сосудов, клапанов сердца, сопутствующие ЛЖ-нарушения могут провоцировать также развитие инсульта, легочной гипертензии, синдиализной гипотонии [114].

Таким образом, в соответствии с современными представлениями ПТГ можно рассматривать как универсальный уремический токсин, обладающий значительным кардиотоксическим эффектом и прямо или косвенно оказывающий патологическое воздействие на структуры и функции сердца (рис. 2). При этом нельзя не отметить, что выраженное влияние на многие из этих процессов оказывает и КТ. ПТГ и КТ, являясь основными регуляторами кальций-фосфорного обмена и взаиморегулируя свои концентрации, в одних случаях, образуют своеобразный «тандем», действуя однонаправленно; а в других – подобны «тяни-толкай», вызывая противоположные эффекты. С другой стороны, в механизме возникновения и прогрессирования кардиоваскулярных нарушений при уремии важную роль играют и многие другие присущие этому синдрому факторы. Из совместного звучания этого «оркестра» и вырисовывается мелодия уремической кардиомиопатии.

### Литература

1. Барабанова Т.А., Пенчук Н.А. Миокард, паратиреоидный гормон и хроническая почечная недостаточность. *Нефрология*, 1998; 2; 2: 88–94.
2. *Общий курс физиологии человека и животных*. Под ред. А.Д. Ноздрачева. М.: Высшая школа, 1991; 2: 192–195.
3. Akmal M., Kasim S.E., Soliman S.E., Massry S.G. Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1990; 37: 854–858.
4. Akmal S.U., Massry S.G., Goldstein D.A. et al. Role of parathyroid hormone in the glucose intolerance of chronic renal failure. *J Clin Invest* 1985; 75: 1037–1044.
5. Amann K., Ritz E., Wiest G., Klaus G., Mall G. A role of parathyroid hormone for activation of cardiac fibroblast in uremia. *J Amer Soc Nephrol* 1994; 4(10): 1814–1819.
6. Amann K., Torning J., Fiechtenmacher C. et al. Blood-pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uraemia-evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2043–2048.
7. Aronow W.S., Schwartz K.S., Koenisberg M. Correlation calcium and phosphorus, diabetes mellitus, aortic valve stenosis and history of systemic hypertension with presence or absence of mitral annular calcium in person older than 62 years in long-term health care facility.

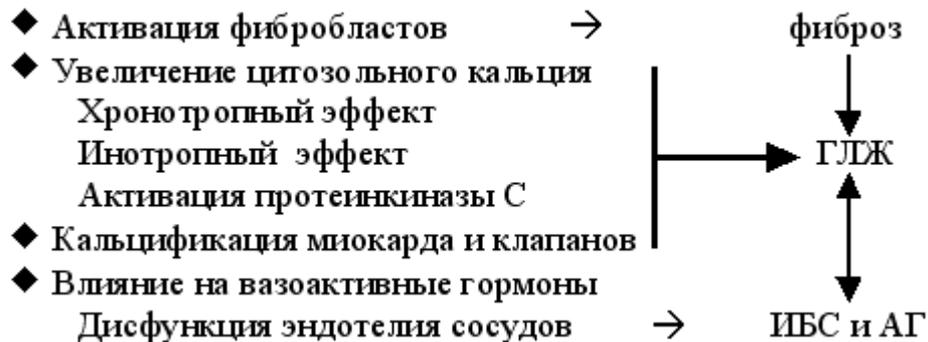


Рис. 2. Кардиальные эффекты ПТГ при ХПН

Am J Cardiol 1987; 59: 381–382.

8. Aronow W.S., Schwartz K.S., Koenisberg M. Correlation of atrial fibrillation with presence of mitral annular calcium in 604 person older than 60 years. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1213–1214.

9. Auwerx J., Bouillon R., Kesteloot M. Relation between 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, apolipoprotein A-1, and high density lipoprotein cholesterol. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 671–674.

10. Baczynski R., Massry S.G., Koban K. et al. Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat. *Kidney Int* 27: 1985; 718–725.

11. Bailey G.L., Hampers C.L., Merrill J.P. Reversible cardiomyopathy in uremia. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1967; 13: 263–270.

12. Bogin E., Levi J., Massry S.G. Effects of parathyroid hormone on oxidative phosphorylation on heart mitochondria. *Miner Electrolyte Metab* 1982; 7: 151–156.

13. Bogin E., Massry S.G., Harray I. Effect of parathyroid hormone on rat heart cells. *J Clin Invest Med* 1981; 67: 1215–1227.

14. Bostrom K., Watson K.E., Horn S. et al. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993; 91: 1800–1809.

15. Braun J., Oldendorf M., Mochage W. et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394–401.

16. Brown E.M., Pollak M., Riccardi D., Hebert S.C. Cloning and characterization of an extracellular Ca-sensing receptor from parathyroid and kidney: new insights into the physiology and pathophysiology of calcium metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1703–1706.

17. Brown A.J., Ritter C., Fineb J., Slatopolsky E. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate. *Kidney Int* 1999; 55: 1284–1292.

18. Burnside J.W., Desanctis R.W. Bacterial endocarditis on calcification of the mitral annulus fibrosus. *Ann Intern Med* 1972; 76: 615–618.

19. Burton P.R., Walls J. Selection-adjusted comparison of life-expectancy of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis, hemodialysis, and renal transplantation. *Lancet* 1987; 1: 1115–1119.

20. Chen S., Wu J., Hsieh J.C. et al. Suppression of ANP gene transcription by liganded vitamin D receptor: involvement of specific receptor domains. *Hypertension* 1998; 31: 1338–1342.

21. Chen Y.F., Jang R.H., Meng Q.C. et al. Sodium-proton (Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>) exchange inhibition increases blood pressure in spontaneously hypertensive rat. *Am J Med Sci* 1994; 308: 145–151.

22. Coratelli P., Petrarulo F., Buongiorno E. et al. Improvement in left ventricular function during treatment of hemodialysis patients with 25-OH D<sub>3</sub>. *Contrib Nephrol* 1984; 41: 433–437.

23. Coratelli P., Buongiorno E., Petrarulo F. et al. Pathogenetic aspects of uremic cardiomyopathy. *Miner Electrolyte Metab* 1989; 15: 1–8.

24. Crozier I.G., Richards A.M., Ikram H., Nicholls M.D. The renin-angiotensin system, ACE-inhibitors and cardiac structure. The renin-angiotensin system. Eds. I.R.S. Robertson, M.G. Nicholls. London-New-York 1993; 2: 94: 94.1–94.9.

25. De Fronzo R.A., Alvestrand A., Smith D. et al. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981; 67: 563–568.

26. Demer L.L. Lipid hypotesis of cardiovascular calcification. *Circulation* 1997; 95: 297–298.

27. Dery G., Maistre G., Basset J.Y. et al. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in chronically dialyzed patients. *1988 Kidney Int* 34 (suppl. 25): 86–88.

28. Dominiczak A.F., Lyall F., Morton J.J. et al. Blood pressure, left ventricular mass and intracellular calcium in primary hyperparathy-

roidism. 1990; Clin Sci 78: 127–132, 1990.

29. *Drau VJ*. The role of mechanical and humoral factors in growth regulation of vascular smooth muscle and cardiac myocytes. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 27–32.

30. *Duprez D, Bauwens F, De Buyzere M* et al. Relationship between parathyroid hormone and left ventricular mass in moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1991; 9 (suppl. 6): 116–117.

31. *Ejerblad S, Eriksson L, Johansson H*. Uraemic arterial disease: an experimental study with special reference to the effect of parathyroidectomy. *Scand J Urol Nephrol* 1979; 13: 161–169.

32. *Fensfeld AJ, Llach F*. Parathyroid gland function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1993; 43: 771–789.

33. *Fernandez-Reyes MJ, Auxiladora Bajo M, Robles P* et al. Mitral annular calcification in CAPD patients with a low degree of HPT. An analysis of other possible risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2090–2095.

34. *Fliser D, Franek E, Fode P* et al. Subacute infusion of physiologic doses of parathyroid hormone raises blood pressure in humans. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 933–938.

35. *Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD* et al. Clinical and echocardiographic disease in end-stage renal disease: prevalence, associations and prognosis. 1995; *Kidney Int* 47: 186–192.

36. *Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD* et al. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2024–2031.

37. *Forman MB, Virmani R, Robertson RM, Stone WJ*. Mitral annular calcification in chronic renal failure. 1984; *Chest* 85: 367–371.

38. *Fullkerson PK, Beaver BM, Aulseon JC, Graber HL*. Calcification of the mitral annulus: etiology, clinical associations, complications and therapy. *Am J Med* 1079; 66: 967–977.

39. *Gabor GE, Mohr BD, Goel PC, Coben B*. Echocardiographic and clinical spectrum of mitral annular calcification. *Am J Cardiol* 1976; 38: 836–842.

40. *Ganguly PK*. Catecholaminergic and cardiovascular disorders: pathophysiological considerations. *Am Heart J* 1989; 118: 868–872.

41. *Ganten D, Luft F.C., Kurokawa K.K.* Hormones, autocooids, neurotransmitters and growth factors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 1–4.

42. *Geiger H, Babner U, Meisner M* et al. Parathyroid hormone modulates the release of atrial natriuretic peptide during acute volume expansion. *Am J Nephrol* 1992; 12: 259–264.

43. *Geiger H, Bachner U, Palkovits M* et al. Is the effect of calcium diet or parathyroidectomy on the development of hypertension in spontaneous hypertensive rats mediated by atrial natriuretic peptide? *Kidney Int* 1988; 34: 93–97.

44. *Gokal R, Jakubowski C, King J* et al. Outcome in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis: 4-years analysis of a prospective multicentre study 1987; *dy. Lancet* 14: 1105–1109.

45. *Ha SK, Park HS, Kim SU* et al. Prevalence and patterns of left ventricular hypertrophy in patients with predialysis chronic renal failure. *J Korean Med Sci* 1998; 13(5): 488–494.

46. *Hara S, Ubara Y, Arisano K* et al. Relation between parathyroid hormone and cardiac function in long-term hemodialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21: 72–76.

47. *Harnett JD, Parfrey PS, Griffiths SM* et al. Left ventricular hypertrophy in end-stage disease. *Nephron* 1988; 48: 107–115.

48. *Harris D.C.H., Hammond WS, Burke TJ, Schrier R.W.* Verapamil protects against progression of experimental chronic renal failure. *Kidney Int* 1987; 31: 41–46.

49. *Helwig J.J., Musso M.J., Judes C., Nickols G.A.* Parathyroid hormone and calcium: interaction in the control of renin secretion in the isolated, nonfiltering rat kidney. *Endocrinology* 1991; 129: 1233–1242.

50. *Hsu C.H.* Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 641–649.

51. *Isales C.M., Barrett P.Q., Brines M, Bollag W, Rasmussen H.* Parathyroid hormone modulates angiotensin 11-induced aldosterone secretion from the adrenal glomerular cell. *Endocrinology* 1991; 129: 489–495.

52. *Jespersen B, Fogo-Andersen N, Brock A.* Parathyroid hormone in blood pressure and volume homeostasis in healthy subjects, hyperparathyroidism, liver cirrhosis and glomerulonephritis. A possible interaction with angiotensin 11 and atrial natriuretic peptide. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54: 531–541.

53. *Jespersen B, Petersen E.B., Charles P.* et al. Elevated angiotensin 11 and vasopressin in primary hyperparathyroidism. Angiotensin 11 infusion studies before and after removal of the parathyroid adenoma. *Acta endocrinol* 1989; 120: 362–368.

54. *Jurden H.* Mitral valve calcification as an index of left ventricular dysfunction in patients with end-stage renal disease on peritoneal dialysis. *Chest* 1994; 105: 383–388.

55. *Kilav R.* PTH gene expression in hypophosphatemic rats. *J Clin Invest* (in press)

56. *Klaus G, May T, Hugel U* et al. Parathyroid hormone: prevents 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> induced down-regulation of the vitamin D receptor in grown plate chondrocytes «in vitro». *Kidney Int* 1997; 51: 45–51.

57. *Klin M, Smogorzewski M, NiZ.* et al. Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure: role of excess parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1996; 97: 2167–2173.

58. *Kraikinpanitch S, Lindeman R.D., Joenice AA* et al. Effect of azotemia and myocardial accumulation of calcium/ Miner Electrolyte Metab 1: 12–20, 1978.

59. *Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribac J.* Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997; 30: 1289–1294.

60. *Kurz P, Monier-Faugere M.C., Bognar B.* et al. Abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 1994; 46: 855–861.

61. *Lacour B, Roulet J-B, Liagre A.M.* et al. Serum lipoprotein disturbance in primary and secondary hyperparathyroidism and effect of parathyroidectomy/ *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 422–429.

62. *Lang R.M., Felner S.K., Neumann A, Busbinsky DA, Borow K.M.* Left ventricular contractility varies directly with blood ionized calcium. *Ann Intern Med* 1988; 108: 524–529.

63. *Lemmila S, Saba H, Virtanen V, Ala-Houhala I, Pasternack A.* Effect of intravenous calcitriol on cardiac systolic and diastolic function in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 1998; 18: 404–410.

64. *Levey A.S., Beto J.A., Coronado B.E.* et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from Here? *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853–906.

65. *Liang K, Oveisi F, Vasiri N.D.* Role of secondary hyperparathyroidism in the genesis of hypertriglyceridemia and VLDL receptor deficiency in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 626–630.

66. *Lind L, Hamni A, Litbell H.* et al. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens* 1995; 8: 894–901.

67. *Linder A, Charra B, Sherrard L, Scribner B.M.* Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697–701.

68. *Llach F, Massry S.G., Singer F.R.* Skeletal resistance of endogenous PTH in patients with early renal failure. A possible cause of secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 44: 1054–1058.

69. *London G.M., Druke T.B.* Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1678–1695.

70. *London G.M., Vernerejoul M, Fabiani F.* et al. Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1987; 32: 900–907.

71. *London G.M., Zins B, Pannier B.* et al. Vascular changes in hemodialysis patients in response to rHuEPO. *Kidney Int* 1989; 36: 878–882.

72. *Lopex-Hilker S, Dusso A.S., Rapp N.S.* et al. Phosphorus restriction reverses secondary hyperparathyroidism independent of changes in Ca<sup>2+</sup> and calcitriol. *Am J Physiol* 1990; 259: 432–437.

73. *Low I, Grutzmacher P, Bermann M, Scheppe W.* Echocardiographic findings in patient on maintenance hemodialysis patients substituted with rHuEPO. *Clin Nephrol* 1989; 31: 26–30.

74. *Maccarthy E.P., Jamasbita W, Hsu A, Oor B.S.* 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and rat vascular smooth muscle growth. *Hypertension* 1997; 13: 954–959.

75. *Maiorca R, Canearini G.C., Brunori G.* et al. Morbidity and mortality of CAPD and hemodialysis. *Kidney Int* 43(suppl.40): 1993; 4–15.

76. *Maiorca R, Vonesh E.F., Cancarini G.C.* et al. A six-year comparison of patients and technique survivals on CAPD and HD. *Kidney Int* 1988; 34: 518–524.

77. *Maiorca R, Vonesh E.F., Cavalli P.L.* et al. A multicenter selection – adjusted comparison of patients and technique survivals on CAPD and hemodialysis. *Perit Dial Int* 1991; 11: 118–127.

78. *Mak R.N.K.* 1,25 Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> corrects insulin and lipid abnormalities in uremia. *Kidney Int* 1998; 53: 1353–1357.

79. *Mall G, Rambausk M, Neumeister A.* et al. Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia-implications for cardiac compliance. *Kidney Int* 1988; 33: 804–811.

80. *Massimetti C, Botti M, Capezzuto A.* et al. Effects of pharmacological correction of secondary hyperparathyroidism (HPT 11) on cardiac function in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*

- 1994; 9: 911–912.
81. *Massry S.G., Smogorzewski M.* The mechanisms responsible for the PTH induced rise in cytosolic calcium in various cells are not uniform. *Miner Electrolyte Metab* 1982; 7: 151–156.
82. *Mazzafarro S., Coen G., Bandini S.* et al. Role of ageing, chronic renal failure and dialysis in the calcification of mitral annulus. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 335–340.
83. *Milliner D.S., Zinsmeister A.R., Lieberman E., Landing B.* Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1990; 38: 931–936.
84. *Mitsubashi T., Morris R.C., Ives H.E.* 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> modulates growth of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1991; 87: 1889–1895.
85. *Nair C.K., Thomson W., Ryschon K.* et al. Long-term follow-up of patients with echocardiographically detected mitral annular calcium and comparison with age-and-sex-matched control subjects. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1213–1214.
86. *National Kidney Foundation Task Force on cardiovascular disease: controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease.* *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (suppl. 3): 1–199.
87. *Naveh-Manly T., Marx R., Kesbet E.* et al. Regulation of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptor gene expression by 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in the parathyroid in vivo. *J Clin Invest* 1990; 86: 1968–1975.
88. *Nyby M.B., Hino T., Berger M.E.* et al. Desensitization of vascular tissue to parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein. *Endocrinology* 1995; 136: 2497–2504.
89. *Ongino K., Burkhoff D., Bole Ziklan J.P.* The hemodynamic basis for the effects of PTH and PTHrP. *Endocrinology* 1995; 136: 3024–3030.
90. *Pang P.K., Benisbin C.G., Lewanczuk R.Z.* Parathyroid hypertensive factor, a circulating factor in animal and human hypertension. *Am J Hypertension* 1991; 4: 472–477.
91. *Parfrey P.S., Harnett J.D., Barre P.E.* The natural history of myocardial disease in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 2–12.
92. *Park C.W., Ob Y.S., Shin Y.S.* et al. Intravenous calcitriol regress myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Amer J Kidney Dis* 1999; 33(1), 73–81.
93. *Perna A.F., Smogorzewski M., Massry S.G.* Verapamil reverse PTH – or CRF-induced abnormal fatty acid oxidation in muscle. *Kidney Int* 1988; 34: 774–778.
94. *Pillai S., Birkle D.D., Su M.J.* et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> upregulates the phosphatidyl-inositol signalling pathway in human keratinocytes by increasing phospholipase C level. *J Clin Invest* 1995; 96: 602–607.
95. *Pizzarelli F., Fabrizi F., Postorino M.* et al. Parathyroidectomy and blood pressure in hemodialysis patients. *Nephron* 1993; 63: 384–389.
96. *Portalle A.A.* Effects of dietary phosphorus on circulations of 1,25 dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with insufficiency. *J Clin Invest* 1984; 73: 1580–1589.
97. *Qing D.P., Ding H., Vadgama J.* et al. Elevated myocardial cytosolic calcium impairs insulin-like growth factor-1 stimulated protein synthesis in CRF. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 84–92.
98. *Rambausek M., Ritz E., Mall G.* et al. Myocardial hypertrophy in rats with renal insufficiency. *Kidney Int* 1985; 28: 775–782.
99. *Ritz E., Stefanski A., Rambausek M.* The role of the parathyroid glands in the uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1995; 26(5), 808–813.
100. *Roca Cusachs A., Di Pette D.J., Nickols G.A.* Regional and systemic haemodynamic effects of PTH-rP: preservation of cardiac and coronary and renal flow with reduced blood pressure. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 90: 72–78.
101. *Rostand S.G., Sanders P.C., Rutsky E.A.* Cardiac calcification in uremia. *Contrib Nephrol* 1993; 106: 26–29.
102. *Sato S., Ohta M., Kawaguchi Y.* et al. Effects parathyroidectomy on left ventricular mass in patients with hyperparathyroidism. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21: 67–71.
103. *Schleiffer R.* Involvement of PTH in genetic models of hypertension. *J Endocrinol Invest* 1992; 15: 87–95.
104. *Schleiffer R., Pernot F., Jones R.* Endothelium is a target organ of parathyroid secretions in genetic hypertensive rats. *Horm Metab Res* 1995; 27: 16–18.
105. *Schluter K.D., Piper H.M.* Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1992; 263: 1739–1746.
106. *Sbane E., Mancini D., Aaronson K.* et al. Bone mass, vitamin D deficiency and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med* 1997; 103: 197–207.
107. *Silberberg J.S., Rabal D.P., Patton R., Sniderman A.D.* Role of anemia in the pathogenesis of LVH in ESRD. *Am J Cardiol* 1989; 64: 222–224.
108. *Silver J., Naveh-Manly T., Mayer H.* et al. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid gene transcription in vivo in rat. *J Clin Invest* 1986; 78: 1296–1301.
109. *Smogorzewski M.* PTH, chronic renal failure and myocardium. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21: 55–62.
110. *Smogorzewski M., Massry S.G.* Uremic cardiomyopathy role of parathyroid hormone. *Kidney Int (suppl.)* 1997; 62, 12–14.
111. *Smogorzewski M., Zayed M., Zhang Y.* Parathyroid hormone increases cytosolic calcium concentration in adult rat cardiac myocytes. *Amer J Physiol* 1993; 264: 2006–2012.
112. *Somers V.K., Anderson E.A., Mark A.L.* Sympathetic neural mechanisms in human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 96–105.
113. *Stefenelli T., Mayr H., Bergler-Klein J.* et al. Primary hyperparathyroidism: incidence of cardiac abnormalities and partial reversibility after successful parathyroidectomy. *Am J Med* 1993; 95: 197–202.
114. *Stephen G., Rostand S.G., Tilman B.* Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 383–392.
115. *Symons G., Fortune F., Greenbaum R.A., Dandona P.* Cardiac hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, and hyperparathyroidism – an association. *Br Heart J* 1985; 54: 539–542.
116. *Terman D.S., Alfrey A.C., Hammond W.S.* et al. Cardiac calcification in uremia: a clinical, biochemical and pathological study. *Am J Med* 1971; 50: 744–755.
117. *Thuraisingham R.C., Tucker B., Lipkin G.W.* et al. Left ventricular hypertrophy in early renal failure. RA-BAPN, oct., 859, 1993 (abstract).
118. *Gi H., Fukagawa M., Jamato H.* et al. Prevention of enhanced parathyroids hormone secretion, synthesis and hyperplasia by mild dietary phosphorus restriction in early chronic renal failure in rats: possible direct role of phosphorus. *Nephron (in press)*.
119. *Tian J., Smogorzewski M., Kedes L., Massry S.G.* PTH – PTHrP receptors mRNA in downregulated in chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1994; 14: 41–46.
120. *Virtanen V.K., Saba H.H.T., Groundstrom K.W.E., Seppala E.S., Pasternack A.I.* Calcium infusion and left ventricular diastolic function in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 384–388.
121. *Waller B.F., Roberts W.C.* Cardiovascular disease in the very elderly. *Am J Cardiol* 1983; 51: 403–421.
122. *Watson K.E., Abrolat M.L., Malone L.L.* et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; 96: 1755–1760.
123. *Weisbaaer R.E., Kim S.M., Saunders D.E., Simpson R.U.* Involvement of vitamin D with cardiovascular function: effects on physical and morphological properties. *A J Physiol* 1990; 258: 134–142.
124. *Wu J., Garami M., Cao L., Gardner D.G.* 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> suppresses expression and secretion of atrial natriuretic peptide from cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1995; 268: 1108–1113.
125. *Zabavi I., Chagnac A., Djaldetti M., Levy J.* Effect of verapamil on uremic myocardial disease in the rat. *J Submicrosc Cytc* 1985; 17: 637–644.