

Факторы риска гипертрофии миокарда при хронической болезни почек

(Обзор литературы)

С.В. Бадаева

Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов, кафедра нефрологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета, г. Москва

The risk factors of left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease

Review

S. V. Badaeva

Ключевые слова: гипертрофия миокарда, хроническая болезнь почек, факторы риска.

Введение

Как и сердечно-сосудистая патология в целом, распространенность гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) при хронической болезни почек (ХБП) много превышает таковую в общей популяции. Если в общей популяции ее частота составляет 20% [83], то при ХБП она возрастает до 25–50% [77]. Более подробный анализ имеющихся на сегодняшний день исследований показывает, что частота ГЛЖ зависит от стадии ХБП. По данным ряда авторов, она выявляется у 20% больных при снижении СКФ до 60–50 мл/мин, несколько чаще (31–35%) – при снижении СКФ до 49–25 мл/мин и значительно чаще (42–45%) при дальнейшем ухудшении функции почек, снижении СКФ до 25–16 мл/мин [77, 102]. К началу диализа ГЛЖ выявляется у 75–85% больных, что соответствует распространенности этой патологии в популяции больных, получающих лечение ПГД и ПАПД [7, 49]. У реципиентов почечного трансплантата ГЛЖ выявляется в 50–70% случаев [61, 65].

По данным R.N. Foley и соавт., перед началом диализной терапии концентрическую ГЛЖ имеют 41% больных, дилатацию левого желудочка – 28%; систолическая дисфункция выявляется у 16% больных. И только у 15% пациентов не были обнаружены какие-либо эхокардиографические признаки патологии сердца [49].

Таким образом, проблема ГЛЖ требует активного изучения уже на ранней стадии додиализной ХПН в надежде на предупреждение высокой смертности на более поздних ее стадиях. В условиях повседневно увеличивающейся распространенности пациентов,

нуждающихся в ЗПТ, и ежегодного прироста количества таких больных предупреждение развития ГЛЖ является актуальной проблемой.

Современные представления о молекулярных и клеточных механизмах ремоделирования миокарда

На сегодняшний день формирование ГЛЖ рассматривается как компенсаторный механизм, состоящий в ремоделировании миокарда в ответ на перегрузку левого желудочка и направленный на поддержание в этих условиях достаточной насосной функции сердца. При стойкой продолжительной перегрузке ЛЖ ремоделирование миокарда может оказаться недостаточным для обеспечения состояния компенсации, вследствие чего развивается сердечная недостаточность.

Существуют различные варианты ремоделирования миокарда левого желудочка, что определяется типом его гемодинамической перегрузки. При хронической перегрузке давлением (повышение постнагрузки) развивается концентрический тип ремоделирования миокарда за счет добавления новых, параллельно расположенных саркомеров [5, 37, 53]. Как следствие, увеличивается толщина стенок ЛЖ без увеличения размеров его полости. Этот процесс сопровождается снижением эластичности и ухудшением расслабления левого желудочка в такой степени, что его диастолическое наполнение снижается, что приводит к дезадаптации.

Хроническая перегрузка объемом крови обуславливает развитие эксцентрического типа ремоделиро-

*Адрес для переписки: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. НИИТиО
Телефон: (499) 196-19-51
E-mail: savba@yandex.ru*

вания левого желудочка, проявляющегося его дилатацией без существенного утолщения стенок. Это возникает вследствие того, что увеличенный объем крови (повышение преднагрузки) в левом желудочке усиливает давление на его стенки, что приводит к изменению длины миоцитов с увеличением полости левого желудочка. В результате, соответственно закону Франка–Старлинга, обеспечивается сохранение или увеличение сердечного выброса [11, 15, 98]. На морфологическом уровне формирование эксцентрической гипертрофии левого желудочка характеризуется добавлением новых саркомеров, расположенных последовательно, в ряд, что и ведет к дилатации сердца. Напряжение стенки левого желудочка при его дилатации определяется законом Лапласа, согласно которому: $T = PD/4 \times TC$ (T – напряжение стенки, P – давление, D – внутренний диаметр ЛЖ, TC – толщина стенки). Соответственно этому закону для снижения напряжения стенки миокарда в условиях перегрузки давлением компенсаторно увеличивается толщина его стенок, т. е. развивается ГЛЖ. Она возникает за счет активации локальной PАС-системы, которая и запускает процессы, направленные на увеличение толщины стенки левого желудочка. Благодаря этому систолическое напряжение стенки левого желудочка не увеличивается, несмотря на повышение систолического давления в его полости. Такая гипертрофия, способствующая поддержанию нормального систолического миокардиального стресса, расценивается как адаптивная, пропорциональная повышенному систолическому давлению в полости левого желудочка [11, 15].

Как отмечено выше, развитие гипертрофии левого желудочка позволяет в течение длительного периода поддерживать нормальную систолическую функцию миокарда. Сократимость левого желудочка не нарушается до тех пор, пока не повышается систолическое напряжение его стенок.

Современные исследования продемонстрировали, что воздействие механических стимулов на миокард вызывает целый каскад последовательно возникающих изменений на молекулярном уровне [98]. Хроническая гемодинамическая перегрузка, увеличивая механическую нагрузку на миокард, индуцирует биохимические процессы, способствующие становлению и прогрессированию гипертрофии левого желудочка. Молекулярные основы гипертрофии миокарда являются универсальными, в том числе свойственны и ХПН.

Показано, что гемодинамическая перегрузка вызывает генетическое репрограммирование, то есть реактивацию в миокарде факторов роста, функционирующих в эмбриональном периоде, и ослабление экспрессии факторов генетической программы сердца взрослого человека [98].

Ответ миокарда на механическую стимуляцию представляется как ряд взаимосвязанных молекулярных изменений структур миокардиального матрикса, клеточной мембраны (мембранных рецепторов, трансмембранного транспорта), а также внутриклеточных структур миокардиоцитов и миокардиальных фибробластов. Воздействие механических стимулов на структуры миокарда приводит к изменению экспрессии различных миокардиальных генов.

Согласно последним исследованиям, одним из самых важных медиаторов гипертрофии миокарда является норэпинефрин, активирующий фосфолипазу С, которая, в свою очередь, вызывает экспрессию гена протеинкиназы С [74]. Воздействие протеинкиназы С на миокард изучено несколько подробнее. Ее активация приводит к фосфорилированию регуляторных миогенных белков, которые в нормальном взрослом сердце находятся в дефосфорилированном состоянии. Это означает, что клеточный цикл блокирован и кардиомиоциты, которые по современным представлениям являются терминально дифференцированными клетками, не могут делиться. Активация регуляторных белков вызывает экспрессию фетальных изоформ белка в фибробластах и миоцитах, что приводит к пролиферации сердечных фибробластов и к росту числа саркомеров в кардиомиоцитах. Эти процессы соответствуют сути гипертрофии миокарда. Со временем это приводит к прогормонированной клеточной смерти кардиомиоцитов – апоптозу. Однако на сегодняшний день закономерности динамики экспрессии различных генов остаются неясными. Следует отметить, что оценить роль генетических изменений, а также их первичность или вторичность очень сложно. Но вполне очевидно, что поскольку в процессе формирования и прогрессирования гипертрофии миокарда принимает участие множество белковых субстанций в виде гормонов, ферментов, рецепторов, внутриклеточных посредников, факторов транскрипции и т. п., уровень активности каждого из них может быть генетически детерминирован [70, 74, 96, 98].

Внимание исследователей к генетическим детерминантам продиктовано тем, что изменения миокарда при ГЛЖ лишь отчасти могут быть объяснены с позиций увеличения гемодинамической нагрузки. Получены некоторые данные, согласно которым полиморфизм генов белков, регулирующих клеточный ответ на гипертрофические стимулы, при дальнейшем изучении может приоткрыть сложные процессы инициации гипертрофии миокарда [114, 131]. Структурный полиморфизм гена означает наличие часто встречающейся в популяции мутации, которая не приводит к значимым изменениям структуры белка, но оказывает влияние на их функциональную активность. Имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований весьма противоречивы и не позволяют сделать определенный вывод об ассоциации генетического полиморфизма с ремоделированием сердца. Весьма показательны в этом отношении данные относительно вклада полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в развитие ГЛЖ. G. Cannella с соавт. выявили роль полиморфизма гена АПФ в регрессии ГЛЖ у пациентов с терминальной стадией ХПН под влиянием гипотензивной терапии. На основании полученных данных эти авторы высказали мнение, что носители DD-генотипа имеют более стойкую, плохо поддающуюся регрессу ГЛЖ [35]. Противоположного мнения придерживаются C. Schanwell с соавт., по данным которых наличие этого же DD-генотипа АПФ обуславливает ГЛЖ, легко поддающуюся регрессу, тогда как в случае II генотипа АПФ ГЛЖ менее выражена, но не подвергается регрессу [114]. По результатам исследования A. Yildis во-

обще никакой связи между полиморфизмом гена АПФ и развитием ГЛЖ у диализных больных не существует [131].

Очевидно, что генетическая предрасположенность к ремоделированию сердечно-сосудистой системы может определяться множеством разных генов. В настоящее время изучается значение в развитии этой патологии структурного полиморфизма генов ренина, ангиотензиногена, альдостерона, а также ряда других. Несомненно, дальнейшее развитие молекулярной генетики и внедрение новых методов исследования позволят расширить молекулярно-генетические представления о гипертрофии миокарда.

Вклад медиаторов нейрогуморальной регуляции в ремоделирование миокарда

Объектом многих исследований по изучению ГЛЖ является РААС. Ангиотензин II признан гуморальным стимулятором, участвующим в реализации гипертрофического ответа на механическую стимуляцию. В экспериментальных работах продемонстрирован прямой гипертрофический эффект ангиотензина II [36, 86, 90, 108]. Помимо прямого пролиферативного эффекта по отношению к кардиомиоцитам, РААС, согласно многочисленным доказательствам, вовлекается в структурное ремоделирование немиоцитарного комплекса сердца. Считается, что основные эффекты ангиотензина II реализуются через 1-й тип рецепторов, но полагают, что и 2-й тип рецепторов может иметь значение в регуляции сердечно-сосудистого ремоделирования, так как их активация имеет антипролиферативное действие и индуцирует апоптоз клеток [124].

Подтверждением роли РААС служат кардиопротективные эффекты иАПФ, результатом которых является регрессия гипертрофии миокарда и предупреждение его фиброза [104, 105, 122]. В частности, G. Sanna а с соавт. продемонстрировали возможность регресса ГЛЖ у диализных пациентов при длительной терапии и-АПФ. Было выявлено, что иАПФ могут редуцировать ГЛЖ у пациентов с уремией независимо от снижения АД [33]. Авторы объясняют этот эффект улучшением комплаентности и эластичности крупных сосудов, что приводит к снижению конечного систолического давления и постнагрузки на ЛЖ. С другой стороны, иАПФ могут приводить к снижению массы миокарда и за счет негемодинамического влияния, поскольку активация РАС признается одним из главных гуморальных влияний на миокард. Необходимо отметить, что, несмотря на длительную терапию иАПФ и нормализацию ренина плазмы крови, удается достичь снижения ИММЛЖ, но не полной его нормализации [32, 33].

Помимо РААС, важнейшая роль в возникновении и прогрессировании ГЛЖ отводится симпатической нервной системе [41, 52]. Результаты экспериментальных исследований позволяют считать катехоламины «гормонами миокардиальной гипертрофии». Даже небольшое повышение концентрации норадреналина способно вызвать гипертрофию как в культуре изолированных кардиомиоцитов, так и при инфузии опытным животным [51].

Исследования последних лет позволили отнести к стимуляторам гипертрофии миокарда эндотелин-1, который, как показано в работах W.S. Collucci, также участвует в реализации гипертрофического ответа на гемодинамические стимулы [38].

Установлено, что при ХПН складывается ситуация избыточного синтеза эндотелина-1, что обусловлено дефицитом ингибирующего влияния на его синтез NO [39, 115]. Это, в свою очередь, обусловлено нарушением метаболизма и повышением уровня асимметричного диметиларгинина (АДМА), контролирующего активность эндотелиальной NO-синтазы. Возникающее таким образом снижение активности последней неизбежно приводит к дисбалансу в системе эндотелин-1 – оксид азота, что, как полагают, имеет важное значение в механизме ремоделирования сосудистой системы. В связи с этим интересны исследования, выявившие ассоциацию повышенной концентрации АДМА при ХПН как с высокой кардиоваскулярной летальностью, так и с увеличением массы миокарда [71].

Вторичный гиперпаратиреоз и дефицит кальцитриола как факторы риска ГЛЖ при ХБП

Гипертрофию ЛЖ в известной мере можно рассматривать как результат дисбаланса регуляторных систем: с одной стороны, способствующих ремоделированию миокарда, а с другой – угнетающих ее. К позитивным регуляторам гипертрофии, как мы видим из упомянутых выше исследований, относят ангиотензин II, эндотелин, катехоламины. К этому ряду относят также паратиреоидный гормон, гиперсекреция которого вызывает вторичный гиперпаратиреоз при ХПН.

В настоящее время имеются данные, позволяющие утверждать важную роль вторичного гиперпаратиреоза в развитии кардиоваскулярной патологии при ХПН. Показано, что повышение продукции гормона паращитовидных желез, возникающее уже на ранних стадиях снижения функции почек, играет существенную роль в возникновении ГЛЖ, нарушений систолической и диастолической функций ЛЖ, а также кальцификации структур сердца и сосудов [22, 29, 64, 123]. В частности, продемонстрировано, что содержание ПТГ в сыворотке крови у пациентов с ХПН в начальной, выраженной и терминальной стадии при наличии ГЛЖ статистически достоверно больше, чем у больных с ХПН аналогичной тяжести при отсутствии изменений миокарда ЛЖ [46, 77]. В качестве возможных механизмов, объясняющих роль паратиреоидного гормона в генезе ГЛЖ, приводят его стимулирующее влияние на внутрикардиальный фиброз и изменение экспрессии различных «кардиальных» генов [42]. K. Amann, E. Ritz рассматривают миокард в качестве «классического» органа-мишени паратиреоидного гормона [22, 29]. Их экспериментальные работы с очевидностью продемонстрировали многообразное влияние гормона на миокард, в частности увеличение внутриклеточного содержания кальция в кардиомиоцитах, снижение их инотропного статуса, увеличение частоты ритма сердца, уменьшение продолжительности жизни кардиомиоцитов. Авторы наряду с этим

отметили также неблагоприятное влияние избыточного количества паратиреоидного гормона на интрамиокардиальную коронарную циркуляцию: утолщение внутренней оболочки сосудов, ремоделирование средних и малых венечных артерий, нарушение перфузии миокарда [22, 24, 29]. Исследования ряда авторов допускают, что ПТГ играет важную роль в активации кардиального фиброза при ХПН [1, 19, 20, 24, 25, 29].

Однако экспериментальные данные не находят окончательного подтверждения в клинических исследованиях. В то время как одни авторы выявляют связь между массой миокарда и уровнем ПТГ, другие ее не обнаруживают [107, 110, 118]. В этой связи представляет особый интерес исследование Tromso IV, в котором на основании данных об уровнях паратиреоидного гормона сыворотки крови почти 3000 пациентов сделан вывод о том, что ПТГ является независимым предиктором ГЛЖ. При этом авторы установили нелинейный характер зависимости: значения массы миокарда резко повышались, начиная с 95-й перцентили уровня ПТГ [112]. Возможно, ПТГ оказывает дозозависимое прогипертрофическое влияние на миокард, так же как, по мнению M.J. Fernandez-Reyes, кальцифицирующий эффект ПТГ проявляется при повышении выше 450 пг/мл [45]. Таким образом, вполне очевидно, что обоснованные теоретические предположения о роли ПТГ в развитии ГЛЖ требуют дальнейшего изучения.

В свете неоднозначных клинических результатов прогипертрофического влияния ПТГ в последние несколько лет большое внимание уделяется изучению другого кальцийрегуляторного гормона – кальцитриола. В настоящее время широко обсуждается влияние дефицита витамина D на формирование ГЛЖ при ХПН.

Экспериментальные исследования позволяют получить ряд доказательств в пользу этой гипотезы и, более того, продемонстрировали антипролиферативную активность кальцитриола. Механизмы, посредством которых происходит влияние этого гормона на миокард, в настоящее время интенсивно изучаются. R.U. Simpson с соавт. в опытах на крысах продемонстрировал, что дефицит D-гормона приводит к увеличению инотропной функции миокарда и индуцирует его гипертрофию [117]. Морфометрический анализ миокарда желудочков в этом исследовании выявил гиперплазию и гипертрофию кардиомиоцитов при дефиците кальцитриола. Более того, последние исследования этой же группы авторов продемонстрировали, что D-гормон прямо ингибирует созревание миоцитов и для осуществления этого эффекта необходима активация протеинкиназы C (PKC) [74, 96].

Помимо прямого гипертрофического эффекта описывают опосредованное влияние D-гормона на миокард. Экспериментальные работы Y.C. Li с соавт. выявили гиперактивность системной и локальной PАС у мышей с дефицитом рецепторов к витамину D, ведущую к повышению артериального давления и гипертрофии миокарда. При дефиците кальцитриола увеличиваются концентрация циркулирующего ангиотензина II и кардиальная экспрессия ренина, ангиотензиногена и ангиотензинового рецептора 1-го типа, что приводит к значимому увеличению массы миокар-

да [130]. Это позволяет считать кальцитриол «эндокринным ингибитором» PАС.

Еще ранее в работах R.E. Weishaar и R.U. Simpson было продемонстрировано, что дефицит кальцитриола способствует миокардиальному фиброзу [127].

Помимо перечисленных эффектов было установлено также, что кальцитриол является супрессором синтеза и секреции кардиомиоцитами предсердного натриуретического пептида, обладающего, помимо прочих, гипертрофическим и фибротическим эффектами [128]. Дефицит кальцитриола и экспрессия предсердного натриуретического пептида могут вносить свой прогипертрофический вклад в ремоделирование миокарда при ХПН [78].

За результатами приведенных экспериментальных работ прослеживается сложное взаимоотношение рецепторов к витамину D (VDR) и кальцитриола. Было выявлено, что замедление процессов гипертрофии кардиомиоцитов коррелирует с количеством внутриклеточных рецепторов к витамину D в сердечной мышце [130]. Примечательно, что эти рецепторы локализованы в ядре и связывание с ним кальцитриола приводит к трансформации рецептора и запускает цепь внутриклеточных событий, приводящих к активации транскрипции генов посредством изменения фосфорилирования белков. Иными словами, образовавшийся комплекс индуцирует синтез РНК, комплементарной ДНК-матрице. Посредством запуска синтеза новых белков, реализующих соответствующие физиологические и биомеханические реакции, D-гормон оказывает свое влияние на кардиомиоцит [14, 94]. Клинические исследования, выявляющие плейотропные эффекты D-гормона при ХПН, крайне немногочисленны и подтверждают вероятность регрессии ГЛЖ у больных с ХПН при лечении кальцитриолом. Продемонстрировано значительное снижение индекса массы левого желудочка, сопровождающееся уменьшением плазменных концентраций ПТГ, Анг II и предсердного натриуретического гормона при внутривенном введении КТ, и кардиоваскулярной летальности при пероральном его приеме и парентеральном введении [95, 103]. Однако эти данные получены на немногочисленной группе больных, для их подтверждения требуется дальнейшее изучение влияния на миокард дефицита витамина D у больных с ХПН.

Роль артериальной гипертензии как важного гемодинамического фактора ремоделирования миокарда при ХБП

Известно, что артериальная гипертензия весьма характерна для больных с ХБП, причем ее частота возрастает по мере снижения функции почек, так что в терминальной стадии АД повышено практически у всех больных [8, 31]. Патогенетический вклад АД в формирование ГЛЖ связан с тем, что она приводит к увеличению постнагрузки на миокард. В многочисленных клинических исследованиях прослежена четкая связь между частотой ГЛЖ и ее выраженностью, с одной стороны, и степенью артериальной гипертензии – с другой [3, 77, 93]. A. Levin с соавт. установили, что у больных с ХПН повышение систолического АД

на каждые 5 мм рт. ст. увеличивает риск развития ГЛЖ на 3% [77]. О значении артериальной гипертензии свидетельствуют и исследования R.N. Foley с соавт., в которых при поправке на возраст, наличие диабета, ИБС, уровень гемоглобина и альбумина крови повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. независимо ассоциировалось с наличием концентрической ГЛЖ и развитием *de novo* сердечной недостаточности и ишемии миокарда [50].

Значение АГ как фактора риска ГЛЖ особенно демонстративно выступает в исследованиях, в которых осуществлялось суточное мониторирование АД. Предполагают, что дисрегуляция суточного ритма АД, т. е. отсутствие или его недостаточное снижение в ночное время, как и вариабельность АД, играет несомненную роль в формировании ГЛЖ [6, 43]. Такая точка зрения, однако, разделяется не всеми авторами, и этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Еще более тесная корреляционная связь выявлена между массой миокарда ЛЖ и среднесуточным систолическим и среднесуточным диастолическим АД в сравнении с их офисными значениями [6, 43]. G. Cannella с соавт. обнаружили, что у половины больных с ХБП, классифицированных как нормотоники при амбулаторном измерении АД, при проведении СМАД ими не оказались. Интересно, что масса миокарда у этих пациентов была на 25% больше, чем у пациентов, которые были расценены как нормотоники обоими методами измерения АД. Автор считает целесообразным проведение Эхо-КГ-исследования и у пациентов с нормальным уровнем АД с целью диагностики ГЛЖ [34].

В последние 10 лет большое внимание уделяется возможности регресса ГЛЖ у больных с ХБП в условиях эффективного контроля АД. В основном исследования проводились в терминальной стадии ХПН, и результаты большинства из них демонстрируют положительное влияние гипотензивной терапии на миокард. Первые публикации по этому поводу появились в 1993 г. и принадлежат G. Cannella и соавт., показавшим, что при строгом контроле АД на протяжении 5 лет происходит регрессия ГЛЖ. И хотя этим пациентам одновременно проводилась коррекция анемии, оказалось, что снижение АД явилось самым важным предиктором уменьшения массы миокарда [32]. Вместе с тем не всегда при ХБП выявляется связь между массой миокарда ЛЖ и АД, что может быть связано с преобладающим влиянием таких факторов, как возраст больных, фосфорно-кальциевые нарушения и др. [113]. С учетом исследований J. Hüting [65], который выявил увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ у пациентов-нормотоников, можно сделать вывод, что хотя АГ и является одним из самых значимых и рано проявляющих свое действие факторов, ее коррекция недостаточно для предотвращения развития гипертрофии миокарда у больных с ХБП. Более того, будучи уже сформированной, ГЛЖ при ХБП не всегда подвергается регрессу в условиях эффективной гипотензивной терапии. Так, в наблюдениях E. Paoletti и соавт. пациенты с эксцентрическим типом ГЛЖ имели стойкую ГЛЖ, несмотря на коррекцию АГ, что отразилось на частоте возникновения неблагоприятных кардиоваскулярных осложнений на протяжении 3 лет наблюдения [101].

Обобщая данные клинических исследований, выполненных у пациентов на различных стадиях ХПН, можно сказать, что и в начальных стадиях ХПН, так же как и в терминальной стадии ХПН, артериальная гипертензия является основным фактором риска развития ГЛЖ. Из литературных данных следует также, что, с учетом возможности регресса ГЛЖ при эффективной коррекции АД, особенно важным является вопрос подбора адекватной терапии, желательнее с применением иАПФ. Однако с учетом противоположных данных об отсутствии регресса ГЛЖ при снижении артериального давления можно утверждать, что только коррекция АГ недостаточно для достижения этой цели. Таким образом, АГ является важнейшим, но не единственным фактором риска ГЛЖ.

Роль нефрогенной анемии в ремоделировании миокарда

Другим известным фактором, коррекция которого при ХБП может приводить к обратному развитию ГЛЖ, признают нефрогенную анемию.

Ренальная анемия может возникать на ранних стадиях ХБП. К настоящему времени доказано, что она вызывает серьезные структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы, крайним проявлением которой является анемический кардиоренальный синдром [116].

Анемия, частота и выраженность которой увеличиваются по мере прогрессирования ХБП, обуславливает снижение общего периферического сопротивления сосудов вследствие гипоксического вазодилатации. Это способствует активации симпатической нервной системы, ведущей к увеличению ударного объема и частоты сокращений сердца. Усиление симпатической активации приводит к снижению почечного кровотока и активации РААС, самостоятельное значение которой в формировании ГЛЖ было рассмотрено выше. Задержка жидкости, обусловленная активацией РААС, приводит к увеличению минутного объема, следствием чего является перегрузка ЛЖ и формирование эксцентрической ГЛЖ. Прогрессирование последней лежит в основе развивающейся хронической сердечной недостаточности, на фоне которой усугубляется анемия, замыкая сформировавшийся порочный круг.

Неблагоприятное прогностическое значение анемии в отношении кардиоваскулярной патологии на сегодняшний день бесспорно. В многочисленных исследованиях показано, что анемия является независимым фактором риска ГЛЖ. У больных с ХПН обнаружена обратная связь между тяжестью анемии и массой миокарда ЛЖ. По данным A. Levin, на каждые 10 г/л снижения гемоглобина риск развития ГЛЖ увеличивается на 6% [79]. R.N. Foley и соавт. установили, что в терминальной стадии ХПН такое снижение (на 10 г/л) при поправке на возраст, САД, концентрацию альбумина независимо ассоциировалось с развитием дилатации ЛЖ и развитием *de novo* сердечной недостаточности [47].

Значение анемии как фактора риска ГЛЖ подтверждается и данными о благоприятных кардиоваскулярных эффектах коррекции анемии у пациентов с ХБП.

G.M. London и соавт. [87] показали, что повышение гематокрита до уровня 40% ассоциировалось со значительным уменьшением ИММЛЖ. При этом регрессия ГЛЖ была более заметной по сравнению с эффектом, наблюдавшимся в случаях, когда гематокрит не достигал 30%. Уменьшение ИММЛЖ в условиях лечения анемии наблюдали и другие исследователи [7, 9].

Исследования, проводимые в настоящее время, направлены на уточнение оптимального «целевого» уровня гемоглобина, при котором риск кардиоваскулярных осложнений при ХПН минимизируется. Согласно результатам некоторых из них, хотя полной нормализации массы миокарда не происходит, тем не менее полная коррекция анемии позволяет замедлить прогрессирование ГЛЖ [97].

Роль артериосклероза и фиброза миокарда в механизме формирования ГЛЖ

Постнагрузка на левый желудочек определяется сердечным выбросом и периферическим сосудистым сопротивлением. Последнее может возрастать при артериосклерозе, раннее развитие которого свойственно больным с ХБП [28, 85]. Особое усиление постнагрузки, однако, связано со склерозом стенок аорты и крупных артерий эластического типа.

Под ремоделированием сосудистой стенки понимается адаптивная модификация ее функции и морфологии. При этом функциональные изменения связаны с вазоконстрикторными реакциями сосудов в ответ на трансмуральное давление и нейрогуморальную регуляцию, а морфологические – с изменением структуры сосудистой стенки [54].

Значительные изменения архитектоники сосудистой стенки были продемонстрированы как при экспериментальной уремии, так и у больных с терминальной ХПН [27, 68, 81, 82]. Эти изменения состоят в фиброэластическом утолщении интимы, кальцификации эластической пластины, что ассоциируется с повышением содержания кальция и расширением экстрацеллюлярного матрикса, а также с увеличением количества коллагена при относительном уменьшении содержания эластических волокон [27].

По данным G.M. London и соавт., такого рода неатероматозное ремоделирование сосудистой стенки нарушает демпфирующую функцию артерий, направленную на обеспечение непрерывности кровотока в условиях диастолического наполнения левого желудочка благодаря формированию в артериях эластического типа так называемой волны отражения [84, 85]. Формируясь в диастолу, она обеспечивает возврат части объема крови, поступившего в аорту и крупные артерии, способствуя тем самым непрерывности коронарного кровотока в диастолическую фазу сердечного цикла. При снижении эластических свойств время формирования волны отражения сокращается, вследствие чего часть объема крови, поступившей во время систолы в аорту и крупные артерии раньше обычного, т. е. еще до окончания фазы систолического изгнания, достигает восходящего отдела аорты, что ведет к увеличению постнагрузки левого желудочка и усилению потребления кислорода миокардом. Экспериментальные исследования продемонстрировали,

что хроническая ригидность стенки аорты непосредственно снижает субэндокардиальный кровоток и кардиальную трансмуральную перфузию [126].

Значение нарушения демпфирующей функции артерий в формировании ГЛЖ было многократно доказано исследованиями G. London и соавт. В частности, эти авторы продемонстрировали тесную связь между скоростью пульсовой волны, отражающей степень ригидности сосудистой стенки, и ИММЛЖ [84].

Ремоделирование артерий, как и ремоделирование миокарда, имеет многофакторную природу. Некоторые из этих факторов, такие, как возраст, пол, артериальное давление, неспецифичны для ХПН, тогда как перегрузка объемом, как это обсуждалось выше, более специфичны для уремии. Как и при ремоделировании миокарда, огромную роль в механизме ускоренного развития артериосклероза играют нейрогуморальные медиаторы – ангиотензин II, катехоламины, эндотелин, которые оказывают не только вазоактивное, но и гипертрофическое, профибротическое влияние на стенку сосудов [67, 89].

Для ХПН характерен оксидантный стресс, который, помимо прочего, играет большую роль в механизме ремоделирования сосудов. Избыток оксидантов способствует пролиферации гладкомышечных клеток, что сопровождается утолщением медиального слоя сосудистой стенки. Одновременно нарушается состав внеклеточного матрикса и структура артериальной стенки в целом [66]. В экспериментальных работах было продемонстрировано, что в условиях уремии и связанного с ней преобладания оксидантов над антиоксидантами происходит реакция взаимодействия супероксид-аниона и NO с образованием высокотоксичного пероксинитрита. Последний вызывает повреждение белков и липидов клеточных мембран, повреждает сосудистый эндотелий. При этом NO, легко проходя через мембраны клеток и оказавшись внутри клетки, повреждает ДНК клетки-мишени путем ее дезаминирования [44, 73].

Избыток реактивных форм кислорода, таким образом, способствует развитию эндотелиальной дисфункции. Помимо этого, эндотелиальная дисфункция может возникать вследствие усиления кровотока и трансмурального давления или в результате хронического воспаления и гипергомоцистеинемии [132]. Как предполагает G.M. London, при ХПН существует взаимосвязь между структурными изменениями артерий и дисфункцией эндотелия, поскольку нарушения структуры сосудистой стенки сочетаются с ослаблением постшемической вазодилатации [88].

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена и гиперпаратиреоз также являются факторами повышения ригидности артерий. Установлено, что скорость пульсовой волны в аорте коррелирует с кальцинозом меди проводящих артерий [57] и повышением произведения кальция–фосфор [111]. T. Kawagishi и соавт. выявили связь между высокой концентрацией фосфора крови и утолщением меди и интимы сонных артерий, а гиперпаратиреоз, по данным этого автора, явился фактором риска утолщения стенки бедренных артерий [69].

Фиброз миокарда желудочков – важнейший фактор риска ухудшения функции сердца. Фиброз явля-

ется детерминантой жесткости миокарда и его диастолической дисфункции, благоприятствует также и аритмогенности [20, 129]. Сеть коллагена в миокарде имеет значение для развития гомогенного сокращения сердца и поддержания параллельной организации миофибрилл. Клинические и патолого-анатомические исследования показывают, что кардиальный фиброз даже более характерен для ХПН, чем для больных с АГ и СД [19, 91, 92, 99]. Иммуногистологический анализ демонстрирует значительное увеличение PCNA-позитивных интерстициальных клеток в миокарде при экспериментальной ХПН [24, 27]. Преобладание экспрессии фактора роста TGF- β и компонентов матрикса – интегрин-В и ламинина у животных с уремией в сравнении с контрольной группой является подтверждением клинических наблюдений [92]. В развитии фиброза, как показано в эксперименте, играют роль различные гормоны, такие, как катехоламины, альдостерон, ангиотензин II, эндотелин [39, 51].

Уремические токсины как факторы риска ГЛЖ

По мере появления новых сообщений, проясняющих разнообразие кардиотропные или кардиотоксические эффекты тех или иных веществ, миокард при ХПН представляется органом-мишенью сочетанного их воздействия. В настоящее время большое значение придается изучению воздействия уремических токсинов. К ним относят вещества с известной структурой, концентрация в крови которых повышена при ХПН, что во многом объясняет те или иные проявления уремии [8]. К уремическим токсинам относят паратиреоидный гормон, гомоцистеин, АДМА. Их влияние на миокард в той или иной мере уже было отмечено выше. Не менее значимое влияние на миокард, по-видимому, оказывают и провоспалительные цитокины, концентрация которых увеличена у пациентов с ХПН [72, 80, 119, 125].

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6 могут способствовать ремоделированию левого желудочка [63, 100] и индукции апоптоза кардиомиоцитов [75]. Выяснилось также, что миокард сам обладает способностью к экспрессии и синтезу ФНО- α , гиперэкспрессия которого вызывает гипертрофию и дилатацию ЛЖ, формирующуюся вследствие фиброза миокарда и апоптоза кардиомиоцитов. Так, С.М. Dollery и соавт. были получены данные, подтверждающие ремоделирование ЛЖ под воздействием ФНО- α , обусловленное деградацией фибриллярного коллагенового матрикса [40]. Имеются сообщения, что ИЛ-1 β также вызывает гипертрофию кардиомиоцитов и что участие его опосредовано индукцией фетальных генов [120].

Четкое представление о механизмах, опосредующих эффекты провоспалительных цитокинов на миокард, пока не сформулировано. Этот вопрос находится в стадии интенсивного изучения. В этом отношении представляет интерес способность провоспалительных цитокинов стимулировать синтез NO в кардиомиоцитах путем индукции индуцибельной NO-синтазы (iNOS). Отмечено, что активация iNOS приводит к более продолжительной по времени и значительно превосходящей по количеству продукции NO

в сравнении с таковой при активации эндотелиальной NO-синтазы. Синтезированный в кардиомиоцитах NO оказывает прямое токсическое действие на миокард и, активируя процессы интерстициального роста и фиброза, способствует ремоделированию сердца [55, 58].

Помимо экспериментальных работ имеются клинические исследования, демонстрирующие связь повышенной концентрации цитокинов у ГД-пациентов с массой миокарда ЛЖ [72, 80, 119, 125].

Таким образом, локальная и системная экспрессия провоспалительных цитокинов, наряду с ангиотензином, эндотелином, катехоламинами, может участвовать в ремоделировании миокарда. Их сложное взаимодействие в условиях ингибции противодействующих систем требует дальнейшего пристального изучения.

Клинических исследований о влиянии цитокинов на миокард у больных в преддиализный период в доступной литературе найти не удалось.

Гипертрофия миокарда левого желудочка – неблагоприятный фактор и причина высокой смертности больных с ХБП. Период декомпенсации

В период компенсации ГЛЖ не сопровождается какими-либо серьезными изменениями в работе сердца. Как отмечено выше, переход от компенсаторной гипертрофии миокарда к декомпенсации – закономерное явление при сохраняющейся перегрузке сердца. При этом гипертрофия миокарда сопровождается снижением плотности капилляров, снижением коронарного резерва, недостаточностью субэндокардиальной перфузии и, наконец, гибелью миоцитов и миокардиальным фиброзом.

К наиболее ранним признакам нарушения функции гипертрофированного левого желудочка относят замедление его диастолического наполнения за счет снижения податливости гипертрофированной стенки. Показано, что именно в диастолу происходят наиболее ранние нарушения функции сердца, предшествующие систолической дисфункции [2, 10, 13, 76]. В этой стадии сократительная способность миокарда сохранена или даже повышена за счет увеличения диаметра и длины саркомеров.

При прогрессировании ГЛЖ изменяется механика сокращения, что связано с заменой быстрого V1-изоэнзима миозина на более медленный V3-изоэнзим, а также со снижением активности АТФ-азы актина и миозина, замедлением работы кальциевого насоса [56, 106]. В конечном итоге нарушается электрическая активность и появляются механические нарушения сокращения миокарда.

Диастолу разделяют на четыре фазы: изоволюмического расслабления, быстрого наполнения, медленного наполнения и систолы предсердий. Поступление крови в желудочек осуществляется в две фазы – быстрого и медленного наполнения в позднюю диастолу, заканчивающуюся систолой предсердий [2, 98]. В первой фазе происходит выравнивание давления между предсердием и желудочком, что зависит от давления в самом предсердии и скорости расслабления миокар-

да желудочка. Наполнение желудочка в фазу медленного расслабления определяется жесткостью его стенки, сократительной способностью, давлением в предсердии, пред- и постнагрузкой, ЧСС, состоянием перикарда. В снижении податливости гипертрофированной стенки при ГЛЖ важную роль играют миокардиальный фиброз, изменение релаксации гипертрофированных кардиомиоцитов, дилатация ЛЖ [4, 12, 87]. Диастолическая дисфункция ЛЖ приводит к гемодинамической перегрузке левого предсердия, происходит его дилатация, изменяется эктопическая активность в виде суправентрикулярных нарушений ритма – экстрасистолии, пароксизмальной мерцательной аритмии. В результате повышения конечного диастолического давления в левом желудочке нарушается его функциональная адаптация к возрастающей нагрузке.

Диастолическую дисфункцию ЛЖ выявляют у 30–40% больных в начальных стадиях ХБП и у 53–68% – с ХБП в тяжелой и терминальной стадиях [15, 16, 30]. Получены клинические и экспериментальные доказательства нарушений при ХБП различных компонентов диастолической функции ЛЖ – диастолического наполнения, расслабления и жесткости. При этом установлена значимая положительная корреляция между индексом массы миокарда ЛЖ и выраженностью его диастолической дисфункции [4, 17, 76].

Снижение систолической функции ЛЖ, проявляющееся уменьшением фракции выброса и скорости укорочения волокон миокарда ЛЖ, отмечено у 15–18% больных с ХПН, и у части этих больных нарушения систолической функции обусловлены ГЛЖ [60].

Важным следствием развития ГЛЖ является также нарушение коронарной микроциркуляции за счет снижения относительной плотности мелких сосудов и капилляров гипертрофированного миокарда. Внимание исследователей к этой проблеме впервые было обращено еще в 1984 г., когда S.G. Rostand указал на кардиальную ишемию у уремических больных на фоне полной проходимости коронарных артерий [109]. Это стимулировало интерес к изучению структурных и функциональных изменений интрамуральных артерий миокарда. Известно, что обеспечение миокарда кислородом зависит от расстояния между кардиомиоцитом и капилляром. При снижении продольной плотности последних соответственно в миокарде возникает дефицит кислорода. При ХПН неангиогенез, необходимый при нарастании массы миокарда и обеспечивающий адекватную капилляризацию миокарда при ГЛЖ, ингибирован, что находит подтверждение в экспериментальных работах и при аутопсиях пациентов с ХПН [18, 20, 25, 121]. Механизмы, которые ингибируют неангиогенез при ХПН, в настоящее время не выяснены.

Ишемию миокарда усугубляет и перестройка стенок интрамуральных артерий. Трансформация интрамуральных венечных артерий представляет важный компонент процесса гипертрофии миокарда у больных с ХПН [19, 21, 23, 26, 122]. Гипертрофия гладкомышечных клеток стенки венечных артерий и пролиферация эндотелиальных клеток способствуют уменьшению просвета интрамуральных артерий, снижению коронарного резерва, обуславливают дефицит коронарного кровоснабжения. Определенную роль в

возникновении изменений интрамуральной коронарной циркуляции играет накопление коллагена в структурах стенки сосудов [20, 25, 35]. Допускают, что важным разрешающим фактором в генезе этих структурных изменений может являться вторичный гиперпаратиреоз [22, 24].

По современным представлениям, ведущими механизмами коронарных нарушений при ГЛЖ, наряду с ускорением процессов атерогенеза в венечных сосудах большого и среднего диаметра, являются заболевания малых венечных артерий, нарушения коронарного вазодилататорного резерва и изменения ауторегуляции коронарной перфузии [30, 77, 106]. Так, установлена более высокая частота нарушений коронарного кровообращения и их выраженность у больных с ХПН при наличии ГЛЖ по сравнению с таковой у пациентов с ХПН, но без ГЛЖ [17].

Как при ХПН, так и при сохранной функции почек ГЛЖ играет важную роль в повышении эктопической активности ЛЖ. Отмечена более высокая частота желудочковых нарушений ритма у пациентов с ХБП и ГЛЖ по сравнению с таковой у больных с ХБП без признаков ГЛЖ [17, 48, 60]. У первых чаще, чем у пациентов с ХБП без ГЛЖ, выявляют опасные желудочковые аритмии высоких градаций [17, 60]. Тесная корреляция ГЛЖ с риском внезапной смерти может быть обусловлена повышенной эктопической активностью ЛЖ у таких больных. Высокую частоту желудочковых нарушений ритма у пациентов с ГЛЖ связывают с электрофизиологическими нарушениями, возникающими вследствие процессов ремоделирования кардиомиоцитов и коллагенового матрикса миокарда [17, 22, 48].

В завершение обзора следует еще раз отметить, что ремоделирование миокарда подразумевает комплекс изменений (от биохимического до макроскопического уровня), который приводит к регионарным и глобальным изменениям размеров и формы левого желудочка, толщины и структуры миокарда. Этот процесс включает преобразование каждого из его компонентов – кардиомиоцитов, интрамуральных коронарных артерий, интерстиция. Прогрессирование ГЛЖ приводит к нарушениям систолической и диастолической функции ЛЖ, патологическим изменениям коронарной гемодинамики и электрической активности сердца. Эти патофизиологические процессы оказывают существенное влияние на прогноз и на определенном этапе своего развития могут явиться причиной летального исхода. Появление ГЛЖ у больных с ХБП ассоциируется с увеличением риска возникновения инфаркта миокарда, внезапной смерти, СН и сердечно-сосудистой летальности по сравнению с таковым у пациентов без ГЛЖ [17, 30, 35, 48, 57, 59, 62, 76].

Резюме

Таким образом, в современной литературе достаточно широко освещена эпидемиология ГЛЖ, что позволяет сделать вывод о ее раннем формировании, задолго до ЗПТ. При этом частота ГЛЖ превышает таковую в общей популяции. Во многом это обусловлено влиянием дополнительных факторов риска, специаль-

но присущих ХБП. При этом роль гемодинамических механизмов, как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях изучена более подробно. В то же время имеющиеся представления о влиянии на миокард так называемых «уремических» токсинов базируются в основном на теоретических предположениях и экспериментальных данных, тогда как их подтверждений в клинических исследованиях пока не получено.

Особенно актуальны на сегодняшний день поиски механизмов воздействия на миокард таких гуморальных факторов, как ПТГ и витамин D. Находящиеся между собой в тесной взаимосвязи и оказывающие как прямой, так и многочисленные опосредованные эффекты на миокард, они вызывают большой интерес исследователей. Поскольку экспериментально установленные кардиотропные эффекты ПТГ не находят веских подтверждений в клинических исследованиях, в последние несколько лет эти поиски направлены в отношении витамина D.

Вышеприведенные данные подтверждают влияние большого количества прогипертрофических факторов на миокард при ХБП, комплексное воздействие которых в конечном итоге и определяет высокую смертность этих пациентов.

Литература

1. Барабанова Т.А., Пенчук Н.А. Миокард, паратиреоидный гормон и хроническая почечная недостаточность. *Нефрология* 1998; 2: 88–94.
2. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. *Сердечная недостаточность* 2000; 1: 40–44.
3. Волгина Г.В. Механизмы формирования структурно-функциональных нарушений миокарда у больных с конечной стадией заболеваний почек: Дисс. ... д. м. н. М., 2003.
4. Жаринов О.И., Антоненко Л.Н. Нарушения расслабления миокарда: патогенез и клиническое значение. *Кардиология* 1995; 8: 57–60.
5. Карпов Р.С., Пузырев К.В., Павлюкова Е.Н., Степанов В.А. Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка. *Кардиология* 2001; 6: 25–30.
6. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1997: 32.
7. Милованова Л.Ю., Николаев А.Ю., Козлова Т.А., Сафонов В.В., Милованов Ю.С. Прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2004; 6 (1): 54–58.
8. *Нефрология: руководство для врачей*. Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина, 2000: 688.
9. Николаев А.Ю., Козловская Л.В. Эритропоэтин: применение на ранней и диализной стадиях хронической почечной недостаточности. *Consilium Medicum* 2001; 3: 7.
10. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Методические аспекты применения доплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка. *Сердечная недостаточность* 2000; 2: 66–70.
11. Рязанов А.С., Смирнова М.Д., Юренин А.П. Гипертрофия миокарда левого желудочка. *Вопросы патогенеза*. Тер. арх. 2000; 2: 672–677.
12. Сторожак Г.И., Томили娜 Н.А., Шило В.Ю., Гендлин Г.Е. Сердечная недостаточность у больных с хронической почечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность* 2005; 6 (3): 4–8.
13. Томили娜 Н.А., Волгина Г.В., Бикбов Б.Т., Ким И.Г. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2003; 5 (1): 15–24.
14. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М.: МИА, 2002: 251–252.
15. Шмидт Р. Физиология человека. М.: Мир, 1996.
16. Шутов А.М., Кондратьева Е.С., Ивашкина Т.Н., Кондратьева Н.И. Анемия и диастолическая дисфункция левого желудоч-

ка у больных с диализной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2001; 3 (4): 422–426.

17. Abe S, Yoshizawa M, Yamamoto Y. Arrhythmia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (7): 973.
18. Agoda L.Y., Eggers P.W. Renal replacement therapy in the United States: data from the United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1995; 25 (1): 119–133.
19. Amann K, Breitbart M, Ritz E, Mall G. Myocyte capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1018–1022.
20. Amann K, Gross M.L., London G.M. et al. Hyperphosphataemia – a silent killer of patient with renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2085–2087.
21. Amann K, Neuss R, Ritz E. et al. Changes of vascular architecture independent of blood pressure in experimental uremia. *Am J Hypertens* 1995; 8: 409–417.
22. Amann K, Ritz E. Cardiac structure and function in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 102–106.
23. Amann K, Schwartz U, Tornung J, Stein G, Ritz E. Some cardiac abnormalities in renal failure. In: Grunfeld J.P., Bach J.F., Kreis H. (eds.) *Actualités nephrologiques Jean Hamburger. Hôpital Necker. Paris: Medicine-Sciences Flammarion, 1997: 1–15.*
24. Amann K, Tornung J, Flechtenmacher C, Nabokov A, Mall G, Ritz E. Blood pressure independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uremia – evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2043–2048.
25. Amann K, Tornung J, Nichols C, Ronenberg G, Zeier M, Mall G, Ritz E. Hypertrophy or hyperplasia? Wall thickening of intramyocardial arteries in experimental renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 128.
26. Amann K, Wiest G, Zimmer G, Gretz N, Ritz E, Mall G. Reduced capillary density in the myocardium of uremic rats – a stereological study. *Kidney Int* 1992; 42: 1079–1085.
27. Amann K, Wolf F, Nicholas C. et al. Aortic changes in experimental renal failure: Hyperplasia or hypertrophy of smooth muscle cells? *Hypertension* 1997.
28. Amann K, Kronenberg G, Geblen F, Wessels S, Orth S.R. Cardiac remodeling in experimental renal failure – an immunohistochemical study. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1958–1966.
29. Amann K, Ritz E, Wiest G, Mall G. The role of parathyroid hormone in the genesis of interstitial cell activation of cardiac fibroblasts in uremia. *Journal of the ASN* 1994; 4: 1814–1819.
30. Brown J.H. Pretransplant management: cardiovascular disease and bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 14–19.
31. Buckalew V.M., Berg R.L., Wang S.R., Porush J.G., Rauch S, Sulman G. Prevalence of hypertension in 1795 subjects with chronic renal disease: the Modification Diet in renal Disease Study baseline cohort. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 811–821.
32. Camella G, Paoletti E, Delfino R. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialysed uremic patients on long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1993; 44: 881–886.
33. Camella G, Paoletti E, Delfino R. et al. Prolonged therapy with ACE-inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialysed uremic patients independently from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 659–664.
34. Camella G, Paoletti E, Ravera G. et al. Inadequate diagnosis and therapy of arterial hypertension as causes of left ventricular hypertrophy in uremic dialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 260.
35. Camella G. Clues for understanding the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in chronic uremia. *Int J Artif Organs* 1998; 21: 378–383.
36. *Cardio Renal Anemia Syndrome*. Edit by H. Hampf. 2000: 138.
37. Cohn J.N. Structural basis for heart failure: ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995; 91: 2504–2507.
38. Collucci W.S. Myocardial endothelin. Does it play a role in myocardial failure? *Circulation* 1996; 93: 1069–1072.
39. Demuth K, Blacer J, Guerin A, Benoit M.O. et al. Endothelin and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 375–383.
40. Dollery C.M., McEwan J.D., Henney A.M. Matrix metalloproteinase and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995; 77: 863–868.
41. Drau V.J. 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.
42. Druke T., Fleure J.Y. et al. Effect of parathyroidectomy on left ventricular function in hemodialysis patients. *Lancet* 1980; 1: 112–114.

43. Ertuck S, Ertug AE, Ates K. et al. Relationship of ambulatory blood pressure monitoring data to echo-cardiographic findings in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2050–2054.
44. Ferdinandy P, Schultz R. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite in myocardial ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 532–542.
45. Fernandez-Reyes M.J., 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.
46. 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.
47. Foley RN, Parfrey PS, Harnett J.D., Kent G.M., Murray D.C. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53–61.
48. Foley RN, Parfrey PS, Harnett J.D., Kent G.M., Murray D.C. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2024–2031.
49. Foley RN, Parfrey PS, Harnett J.D. et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186–192.
50. Foley RN, Parfrey PS, Harnett J.D. et al. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379–1385.
51. Ganguly P.K. Catecholamines and cardiovascular disorders: pathophysiological considerations. *Am Heart J* 1989; 118: 868–872.
52. Ganten D, Luft F.C., Kwokawa K.K. Hormones, autoids, neurotransmitters and growth factors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 1–4.
53. Gerdes AM, Capasso J.M. Structural remodeling and mechanical dysfunction of cardiac myocytes in heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 849–856.
54. Gibbons G.H., Dzau V.J., Owens G.K. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1998; 33: 1431–1438.
55. Gibbons G.H. Endothelial function as a determination of vascular function and structure: a new therapeutic target. *Am J Cardiol* 1997; 79: 3–8.
56. Greaves S.C., Gamble G.D., Collins J.E. et al. Determination of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1994; 25 (5): 768–776.
57. Guerin AP, Pannier B, Marchais S.J. et al. Arterial remodeling and cardiovascular function in end-stage renal failure. In *Advances in nephrology* 1998; 27: 105–109.
58. Habib F.M., Springall D.R., Davies G.J. Tumor necrosis factor and inducible nitric oxide synthase in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1996; 347: 1151–1155.
59. Harnett J.D., Foley RN, Kent G.M. Congestive heart failure in dialysis patients: Prevalence, incidence, prognosis, and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47: 884–890.
60. Harnett J.D., Parfrey P.S., Griffiths S.N. et al. Left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron* 1994; 48: 105–115.
61. Hernandez D., Lacalzada J., Ruffino M. et al. Prediction of left ventricular mass changes after renal transplantation by polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. *Kidney Int* 1997; 51: 1205–1211.
62. Herzog C.A. Acute myocardial infarction in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1999; Suppl. 71: 130–133.
63. Hirota H, Yoshida K, Kishimoto T, Taga T. Continuous activation of gp130 a signal-transduction receptor component for interleukin 6-related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice. *Proc Natl Acad USA* 1995; 92: 4862–4866.
64. Horl W.H., Riegel W. Cardiac depressant in renal disease. *Circulation* 1993; 87; Suppl. IV: 77–82.
65. Hüting J. Course of left ventricular hypertrophy and function in end-stage renal disease after renal transplantation. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1481–1484.
66. Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death and survival. *Circ Res* 2000; 87: 179–190.
67. Jackson C.L., Schwartz S.M. Pharmacology of smooth muscle cell replication. *Hypertens* 1992; 20: 713–736.
68. Joannides R, Bakkali E.H., Le Roy F. et al. Altered flow-dependent vasodilatation of conduit arteries in maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2623–2628.
69. Kawagishi T., Nishizawa Y., Konishi T. et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995; 48: 820–826.
70. Kerkela R., Force T. Recent insights into cardiac hypertrophy and left ventricular remodeling. *Curr Heart Fail Rep* 2006; 3 (1): 14–18.
71. Kielstein J.T., Zoccali C. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor and a uremic toxin coming of age? *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (2): 186–202.
72. Kimmek P.L., Phillips T.M., Simmens S. et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 236–244.
73. Kojda T., Harrison D. Interaction between NO and reactive oxygen species: pathophysiological importance in atherosclerosis, hypertension, diabetes and heart failure. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 562–571.
74. Konhilas J.P., Leinwand L.A. Partnering up for cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2006; 98 (8): 985–987 and *Comment Circ Res* 2006; 98 (8): 1089–1097.
75. Krown K.A., Page M.T., Nguyen C. et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes: involvement of thapsigargin signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest* 1996; 98: 2854–2865.
76. Kuz K., Dimitrov Y., Muller S. et al. Uraemic cardiomyopathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13; Suppl. 4: 39–43.
77. Levin A, Singer J, Thompson C.R. et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347–354.
78. Levin E.R., Gardner D.G., Sampson W.K. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321–328.
79. Levin A, Thompson C.R., Eitber J. et al. Left ventricular mass increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1998; 34: 125–134.
80. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit H.M., Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *New Engl J Med* 1990; 323: 236–241.
81. Levy B.I., El Fertak L., Pieddeloup C. et al. Role of the endothelium in the mechanical response of the carotid arterial wall to calcium blockade in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *J Hypertens* 1993; 11: 57–63.
82. Levy B.I., Benessiano J., Poitevin P., Safar M.E. Endothelium-dependent mechanical properties of carotid artery in WKY and SHR: role of angiotensin converting enzyme inhibition. *Circ Res* 1990; 66: 321–328.
83. Levy D, Garrison R.G., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass index in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 22: 1561–1566.
84. London G. Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16; Suppl. 2: 3–6.
85. London G.M., Geerin AP, Marchais S. et al. Cardiac and arterial interaction in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 600–608.
86. London G.M. Heterogeneity of left ventricular hypertrophy – does it have clinical implications? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 17–19.
87. London G.M., Fabiani F. Left ventricular dysfunction in end-stage renal disease: echocardiographic insights. In: *Cardiac dysfunction in chronic uremia*. Eds. P.S. Parfrey, J.D. Harnett. Basel: Kluwer Acad Publ, 1992: 117–137.
88. London G.M., Pannier B, Guerin AP. Cardiac hypertrophy, aortic compliance and wave reflection in end-stage renal disease: comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2789–2796.
89. Lyall F, Morton J.J., Lever A.F., Cragoe E.J. Angiotensin II activates Na-H exchange and stimulates growth in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens* 1988; 6; Suppl. 14: 438–441.
90. Malik F.S., Lavie C.J., Mehra M.R. Renin-angiotensin system: Genes to bedside. *Am Heart J* 1997; 134: 514–526.
91. Mall G., Huiber W., Schneider J., Lundin P., Ritz E. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uremic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 39–44.
92. Mall G., Rambausek M., Neumeister A, Kollmar S, Vetterlein F, Ritz E. Myocardial interstitial fibrosis in experimental uremia – implication for cardiac compliance. *Kidney Int* 1988; 33: 804–811.
93. Marabotti C., Ebert A.G., Palombo C. et al. Causal, ambulatory and stress blood pressure: relationship with left ventricular mass and filling. *Int J Cardiol* 1991; 31: 89–96.
94. McKnight S.L. Molecular zippers in gene regulation. *Sci Am* 1991; 267: 54–64.

95. *Mizzani M, Ayus J.C.* Control of hyperparathyroidism by short daily dialysis with concomitant use of high dose vitamin D analogue (paricalcitol). *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 73.
96. *Molkenin J.D., Dorn G.W.* Cytoplasmic signaling pathways that regulate cardiac hypertrophy. *Anna Rev Physiol* 2001; 63: 391–426.
97. *Murphy S.W., Foley R.N., Parfrey P.S.* Screening and treatment for cardiovascular disease in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 184–199.
98. *Opie L.H.* Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Ed. D. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow, Braunwald E. 7th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2005: 457–490.
99. *Otting J., Amann K., Ritz E., Nichols C., Mall G.* Arteriolar wall thickening, capillary rarefaction and interstitial fibrosis in the heart of rats with renal failure: the effect of ramipril, nifedepine and monoxinidine. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 665–675.
100. *Pagani F.D., Baker L.S., His C.* et al. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor- α in conscious dogs. *J Clin Invest* 1992; 90: 388–398.
101. *Paoletti E., Bellino D., Cassottana P.* et al. Left ventricular hypertrophy in non-diabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (2): 320–327.
102. *Parfrey P.S., Foley R.N., Harnett J.T., Kent G.M., Murray D., Barre P.E.* Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transpl* 1996; 11: 1277–1285.
103. *Park C.W., Obay S., Shin Y.S.* et al. Intravenous calcitriol regress myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (1): 73–81.
104. *Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R.* et al. Effect of Losartan compared with Captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–1587.
105. *Pitt B., Segal R., Martinez F.A.* et al. Randomised trial of Losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997; 349: 747–752.
106. *Raine A.E.* Hypertension and ischaemic heart disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transpl* 1995; 10; Suppl. 1: 95–100.
107. *Rambausek M., Ritz E., Mall G.* et al. Myocardial hypertrophy in rats with renal insufficiency. *Kidney Int* 1985; 28: 775–782.
108. *Ritz E., Lippert J., Keller C.* Hypertension, cardiovascular complications and survival in diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transpl* 1995; 10; Suppl. 7: 43–46.
109. *Rostand S.G., Rirk K.A., Rutsky E.A.* Dialysis-associated ischemic heart disease: insights from coronary angiography. *Kidney Int* 1984; 25: 653–659.
110. *Rostand S.G., Sanders P.S., Rutsky E.A.* Cardiac calcification in uremia. *Contrib Nephrol* 1993; 106: 26–29.
111. *Saito Y., Shira K., Uscino J.* et al. Effect of nifedepine administration on pulse wave velocity of chronic hemodialysis patients 2-year trial. *Cardiovasc Drug Ther* 1990; 4: 987–990.
112. *Saleh F.N.* et al. Tromso IV. *Eur Heart J* 2003; 24: 2054–2060.
113. *Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C., Coresh J., Cullerton B., Lee Hamm L., McCullough P.A.* Kidney Disease as risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2003; 108: 2154–2169.
114. *Schanwell C., Ivens K., Leschke M.* et al. Impact of ACE-genotype on LV hypertrophy and diastolic function in patients after kidney transplantation. *Eur Heart J* 2000; 21: 179.
115. *Shunkert H., Orzechowski H.D., Backer W.* et al. The cardiac endorelin system in established pressure overload left ventricular hypertrophy. *J Mol Med* 1999; 77: 623–630.
116. *Silberberg J.S., Rabal D.P., Patton R., Sanidernan A.D.* Role of anaemia in the pathogenesis of LVH in ESRD. *Am J Cardiol* 1989; 64: 222–224.
117. *Simpson R.U.* Evidence for a specific 1.25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in rat heart. *Circulation* 1983; 68: 239.
118. *Stefenelli T., Mayr H., Bergel-Klein J.* et al. Primary hyperparathyroidism: parathyroidectomy. *Am J Med* 1993; 95: 197–202.
119. *Stephen G., Rostand S.G., Tilman B.* Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidn Op Int* 1999; 56: 383–392.
120. *Tbaik C.M., Calderone A., Takaisbi N., Gollucci W.S.* Interleukin-1 β modulates the growth and neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* 1995; 96: 1093–1099.
121. *Tonelli M., Bobm C., Pandeya S., Gill J., Levine A., Kiberd B.* Cardiac Risk Factors and the of Cardioprotective Medications in Patients With Chronic Renal Insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (3): 484–489.
122. *Torning J., Amann K., Ritz E.* et al. Arteriolar wall thickening, capillary rarefaction and interstitial fibrosis in the heart of rats with renal failure: the effect of ramipril. Nifedepine and monoxinidine. *Journal of the ASN* 1996; 7: 667–675.
123. *Tsukamoto Y.* Pathophysiology and treatment if secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transpl* 1995; 10: 22–24.
124. *Unger T.* The angiotensin type 2 receptor: variations on an enigmatic theme. *J Hypertens* 1999; 17: 1775–1786.
125. *Vanholder R., Argiles A., Baurmeister U.* et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs* 2001: 695–725.
126. *Watanabe H., Obtuska S., Kakibana M., Ugisbita Y.* Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Col Card* 1993; 21: 1497–1506.
127. *Weisbaa R.E., Simpson R.U.* Vitamin D₃ and cardiovascular function in rats. *J Clin Invest* 1987; 79: 1706–1712.
128. *Wu J., Garami M., Li Q., Gardner D.G.* 1.25(OH)₂D₃ suppress expression and secretion of atrial natriuretic peptide from cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1995; 268: E1108–1113.
129. *Wu T.G., Ong J.J., Huang C., Lee J.J.* et al. Characteristics of wave fronts during ventricular fibrillation in human hearts with dilated cardiomyopathy: role of increased fibrosis in the feneration of reentry. *J Am Card* 1998; 32: 187–196.
130. *Xiang W., Kong J., Chen S., Li Y.C.* Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the system and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 125–132.
131. *Yildis A., Akkaya V., Hatemy A.C.* et al. No association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Nephron* 2000; 84: 130–135.
132. *Yosbizumi M., Kuribara H., Sugiyama T., Takaku F.* et al. Hemodynamic shear stress stimulates endothelin production by cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Communications* 1989; 161: 859–864.