

Б.Г. ИСКЕНДЕРОВ

# **АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И МЕТАБОЛИЗМ КАЛЬЦИЯ**

*Монография*

Пенза 2010

УДК 616.12–008.331.1:577.11

ББК 54.1  
И 86

Издание рекомендовано Ученым Советом ГОУ ДПО  
«Пензенский институт усовершенствования врачей МЗ и СР РФ»

Рецензенты:

Татарченко И.П. – заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики Пензенского института усовершенствования врачей, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор;

Струков В.И. – заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии Пензенского института усовершенствования врачей, д.м.н., профессор.

Искендеров Б.Г. – профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики Пензенского института усовершенствования, д.м.н., профессор

**И 86 Артериальная гипертензия и метаболизм  
кальция:** Монография. – Пенза, 2010. – 224 с.: ил.

В монографии подробно изложены современные и фундаментальные вопросы, касающиеся взаимосвязей эссенциальной артериальной гипертензии и клеточного и системного метаболизма кальция. Описаны клинико-патогенетические варианты артериальной гипертензии, ассоциированные с нарушениями метаболизма кальция. Большое внимание уделено практическим аспектам изучаемой проблемы, имеющей прикладное значение для клинической кардиологии. Представлены данные, описывающие роль нарушений метаболизма кальция в развитии артериальной гипертензии, remodelировании сердечно-сосудистой системы и прогнозе.

Монография предназначена кардиологам, педиатрам, патофизиологам и слушателям курсов повышения квалификации.

## ВВЕДЕНИЕ

Кальций является вторым элементом по вовлеченности в различные физиологические и биохимические процессы, происходящие в организме. Ему принадлежит важная роль в регуляции проницаемости клеточных мембран, электрогенезе нервной и мышечной тканей, в молекулярном механизме мышечного сокращения, пищеварительных и эндокринных желез, в активировании различных ферментативных систем, в том числе обеспечивающих свертывание крови и т.д. В связи с высокой биологической активностью ионов кальция у человека в процессе эволюции вырабатывалась довольно эффективная система регуляции кальциевого гомеостаза.

Паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин и витамин D – основные кальций-регулирующие гормоны. Однако и другие гормоны также влияют на метаболизм кальция: глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, гормон роста, инсулин и эстрогены. Кроме 4 органов, – паращитовидных желез, почек, кишечника и кости, каждый из которых является важными в гомеостазе кальция, внеклеточный кальций также рассматривается как 4-й кальцийтропный гормон.

Одним из важных физиологических процессов, связанных с тесным участием ионов кальция и кальций-регулирующих гормонов, является обеспечение контроля сосудистого тонуса и артериального давления. Эпидемиологические исследования выявляли, что потребление кальция обратно коррелирует с уровнем АД. Известны некоторые потенциальные механизмы, объясняющие влияние кальция на уровень АД, и связанные с изменением секреции кальций-регулирующих гормонов, включая ПТГ и паратиреоидный гипертензивный фактор.

Низкий ренин плазмы, чувствительность к пищевой соли и измененный метаболизм кальция – предикторы гипотензивного ответа на дополнительное поступление кальция. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и кальций-регулирующие гормоны, особенно метаболиты витамина D, работают

скоординированно через изменение распределения кальция между внутри- и внеклеточным пространствами.

В системной регуляции гомеостаза кальция важную роль играют кальций-зависимые рецепторы, которые выделены в паращитовидных железах (ингибируют секрецию ПТГ), гладкомышечных клетках сосудов, кардиомиоцитах, эндотелиальных клетках сосудов, а также в паращитовидных железах, почках, кишечнике, костях и периваскулярных нервах адвентиции.

Одним из важных эффектов кальций-зависимых рецепторов – это регуляция сосудистого тонуса и АД, которое осуществляется через модуляции гомеостаза кальция. Показано, что стимуляция этих рецепторов вызывает продукцию оксида азота, являющегося мощным вазодилататором. Кальций-зависимые рецепторы играют важную роль во внеклеточном гомеостазе кальция, регулируя темп секреции ПТГ и скорость реабсорбции кальция почками. Также установлено, что кальций-зависимые рецепторы сосудистого эндотелия активируют калиевые каналы, результатом которого является калий-индуцированная гиперполяризация ГМК сосудов. Все это показывает, что кальций-зависимые рецепторы могут играть физиологическую роль в модуляции АД.

Кроме того, повышенная экспрессия в сердце протеина, содержащего кальций-зависимые рецепторы, отмечена и во время ишемии и реперфузии миокарда. Также другими исследованиями показано значение экспрессии кальций-зависимых рецепторов и их сигнальных механизмов в понимании физиологии и патофизиологии сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, доказано, что кальций-зависимые рецепторы, выделенные из различных типов кровяных сосудов, могут участвовать в регуляции уровня АД. В частности, внеклеточная концентрация ионов кальция вызывает вазодилатацию изолированных сосудов, аналогично влиянию потребляемого пищевого кальция на АД. Также показано, что кальциймиметики – агонисты кальций-зависимых рецепторов оказывают благоприятное прогностическое влияние на сердечно-сосудистую систему при вторичном гиперпаратиреозе. Поэтому

исключительно важная роль кальций-зависимых рецепторов как модулятора АД может стать приоритетным направлением в кардиологии. Дальнейшие исследования могут способствовать выявлению точных механизмов регуляции сосудистого тонуса и АД с участием кальций-зависимых рецепторов.

В заключение следует отметить, что наличие кальций-зависимых рецепторов в структурах сердечно-сосудистой системы делает кальций основным посредником – мессенджером модуляции этой системы.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АК	– антагонисты кальция
АРП	– активность ренина плазмы
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГЛЖ	– гипертрофия левого желудочка
ГМК	– гладкомышечные клетки
ГПТ	– гиперпаратиреозидизм
ДАД	– диастолическое АД
ДДЛЖ	– диастолическая дисфункция ЛЖ
ИМТ	– индекс массы тела
ИММЛЖ	– индекс ММЛЖ
КГЛЖ	– концентрическая ГЛЖ
КР ЛЖ	– концентрическое ремоделирование ЛЖ
КТ	– кальцитонин
КДО	– конечный диастолический объем
КИМ	– комплекс интима-медиа
ЛЖ	– левый желудочек
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
ПА	– плечевая артерия
ПГА	– первичный гиперальдостеронизм
ПТГ	– паратиреоидный гормон
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	– систолическое АД
СМАД	– суточное мониторирование АД
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ТМДП	– трансмитральный диастолический поток
ЭГЛЖ	– эксцентрическая ГЛЖ
ЭЗВД	– эндотелийзависимая вазодилатация
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ФВ	– фракция выброса
CaR	– кальций-зависимые рецепторы
[Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub>	– ионизированный кальций
NO	– оксид азота

# РАЗДЕЛ 1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ КАЛЬЦИЯ И НАРУШЕНИЯ ЕГО МЕТАБОЛИЗМА

## 1.1. Кальций – важнейший биоэлемент и факторы, влияющие на его метаболизм

Кальций – химический элемент II группы (обозначает «известь», «мягкий камень» от латинского слова *calcis*), один из наиболее распространенных на Земле элементов. Соединения кальция находятся практически во всех животных и растительных тканях. Из-за высокой химической активности кальций в свободном виде в природе не встречается.

Кальций – наиболее распространенный элемент в организме. До 99% кальция, имеющегося в организме, сосредоточено в костях скелета, около 1% - в составе всех органов, тканей и биологических жидкостей. Роль кальция как структурного материала известна в течение столетий. Доисторический человек тоже страдал от остеопороза.

Кальций – не только структурный компонент костной ткани. Ионы кальция играют ключевую роль в мышечном сокращении, увеличивают проницаемость мембраны клеток для ионов калия, влияют на натриевую проводимость клеток, на работу ионных насосов, способствуют секреции гормонов, участвуют в каскадном механизме свёртывания крови [Долгих В.Т., 2002]. Кроме этого, ионы кальция служат важнейшими посредниками (мессенджер) во внутриклеточной передаче различных сигналов. Концентрация кальция внутри клеток зависит от его концентрации во внеклеточной жидкости.

Кальций влияет на функцию эндокринных желез (особенно околощитовидных), оказывает противовоспалительное и десенсибилизирующее действие, находится в биологическом антагонизме с ионами натрия и калия. Кальций необходим для нормальной возбудимости нервной системы, сократимости мышц, является активатором многих ферментов и гормонов.

Кальций обладает высокой биологической активностью, выполняет в организме многообразные функции. Основные функции кальция в организме:

- структурная (кости, зубы);
- сигнальная (внутриклеточный вторичный мессенджер-посредник);
- ферментативная (кофермент факторов свертывания крови);
- нейромышечная (контроль возбудимости, выделение нейротрансмиттеров, инициация мышечного сокращения).

### ***Потребность организма человека в кальции***

Суточная потребность кальция составляет у взрослых 0,8–1 г в сутки. Кальций является важной составляющей частью организма; его общее содержание в организме человека составляет около 1,4% (1000 г на 70 кг массы тела). Организм новорожденного содержит 30 г кальция, количество которого увеличивается к периоду взрослой жизни до 1000–1200 г. Чтобы накопить это количество, ежедневно в течение детства от рациона должно оставаться приблизительно от 100 до 150 мг кальция. Пик достигается к половой зрелости: 200 мг для женщин и 280 мг для мужчин. Затем происходит снижение 10–30 мг в день (в период зрелости). Способность удерживать определенный уровень кальция теряется (становится отрицательной) у женщин после менопаузы и у мужчин к 65-летнему возрасту.

Баланс кальция положителен во время беременности и отрицателен в период кормления грудью. Потребность в кальции повышается у беременных и кормящих грудью женщин, спортсменов, при обильном потоотделении, лечении кортикостероидами и анаболическими стероидами.

Существуют дискуссии относительно того, увеличивается ли потребность в кальции при старении. Имеются данные, что остеопороз является следствием повышения экскреции кальция с мочой при сниженной абсорбции. Кроме того, вторичный



гиперпаратиреозидизм (ГПТ) ведет к увеличенному обмену веществ в кости и возрастной потере костной массы.

Рекомендуемые потребности основаны на количестве диетического кальция, необходимого для восполнения потерь с кишечным секретом, мочой и потом, учитывая эффективность кишечного всасывания. Больше всего кальция (120 мг%) содержится в молоке и молочных продуктах, например в сыре около 1000 мг% (мг% – это миллиграмм вещества на 100 г продукта, условно принимаемого за 100%). Почти 80% всей потребности человека в кальции удовлетворяется молочными продуктами. Источниками кальция также являются орехи, соевый творог, фасоль, хрен, зелень петрушки, репчатый лук, урюк, курага, яблоки, сушеные персики, груши и сладкий миндаль. В продуктах питания кальций содержится, главным образом, в виде трудно растворимых солей (фосфатов, карбонатов, оксалатов).

Кальций нетоксичен. Летальная доза для человека не определена. Какие-либо неблагоприятные эффекты от приема пищевых добавок кальция, обеспечивающих поступление до 2400 мг в сутки, кроме запора у некоторых лиц, не обнаружены. Клинические проявления передозировки кальцием могут наступить при регулярном потреблении более 2,5 г кальция в сутки. При применении больших доз кальция необходимо учитывать эффект, оказываемый добавками кальция на абсорбцию железа.

Ежедневное потребление более чем 2400 мг кальция может нарушать функцию почек. Добавка кальция к пище не приводит к повышенному риску для формирования камней у здоровых взрослых, но может способствовать этому у пациентов с абсорбтивной или почечной гиперкальциемией, первичным ГПТ и саркоидозом.

### ***Составные компоненты пищи, влияющие на биодоступность кальция***

Лактоза увеличивает всасывание кальция. Эти данные получены для младенцев. Не ясно, улучшает ли лактоза абсорбцию кальция из молочных продуктов у взрослых. Более

высокая распространенность остеопороза у людей с непереносимостью лактозы скорее связана с низким потреблением молочных продуктов, а не с эффектом лактозы на всасывание кальция.

Пищевая клетчатка и щавелевая кислота снижает всасывание кальция. Гемицеллюлоза подавляет всасывание кальция. Фитиновая кислота (составная часть растений) связывает кальций. Всасывание из капусты кальция столь же высоко, как из молока.

Жир пищи не оказывает влияния на баланс кальция у здоровых лиц. Но, при наличии мальабсорбции жира (стеаторреи) кальций преципитируется с жирными кислотами, формируя нерастворимые мыла в просвете кишечника. Диета, богатая белком, индуцирует кальцийурию. Кальцийурия служит причиной отрицательного баланса кальция, но, она не приводит к компенсаторному увеличению абсорбции кальция в кишке.

Ни уровень фосфора в пище, ни соотношение кальций/фосфор не влияют на всасывание кальция у людей. Напротив, длительное, непрерывное поступление с пищей большего количества фосфора приводит к гиперпаратиреоидизму и вторичной резорбции костей.

### ***Метаболизм кальция в организме***

Суточная потребность организма в кальции (800–1500 мг) обычно покрывается за счет поступления пищи. Биоусвояемость кальция из пищевых продуктов составляет 25–40%.

Из 800 мг кальция, потребляемых ежедневно, приблизительно 25–40% абсорбируются и поступают в обновляемый кальциевый пул. Этот пул состоит из небольшого количества кальция в биологических жидкостях и составляет 1% от общего количества кальция в организме. Остальные 99% кальция находятся в костях и зубах. У взрослого человека внеклеточный пул кальция обновляется 20–30 раз в сутки, тогда как кость обновляет его каждые 5–6 лет.

Почки фильтруют приблизительно 8,6 г/сут, почти все количество его повторно абсорбируется и лишь от 100 до 200 мг

экскретируется с мочой. Всасывание кальция кишечником, реабсорбция почкой и обновление в кости непосредственно регулируется гормоном паращитовидной железы, кальцитонином и витамином D.

Уровень кальция сыворотки тщательно регулируется (составляет около 2,5 ммоль/л), чтобы сохранить внеклеточную концентрацию кальция и, таким образом, обеспечить нормальную нейромышечную и гормональную функцию. Абсорбция кальция зависит от его взаимодействия с другими компонентами пищи и таких факторов, как действие кальцийрегулирующих гормонов и физиологическое состояние организма.

Растворимость солей кальция увеличивается в кислой среде желудка, но растворенные ионы до некоторой степени повторно связываются и преципитируются в тощей и подвздошной кишке, где pH ближе к нейтральному. В желудочно-кишечном тракте компоненты пищи (глюкоза, жирные кислоты, фосфор и оксалаты) связываются с кальцием, образуя комплексы. Желудочная кислотность оказывает небольшой эффект на абсорбционную способность кальция, применяемого с пищей. Вообще, всасывание кальциевых добавок улучшается, если они принимаются вместе с пищей. Возможно, это происходит потому, что пища стимулирует желудочную секрецию и моторику, и пищевые источники кальция становятся более измельченными и растворимыми.

Существует 2 способа всасывания кальция в кишечнике. Один – активный трансцеллюлярный процесс, который происходит главным образом в 12-перстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. Он регулируется витамином D. На активное всасывание кальция воздействует физиологическое состояние организма (беременность и кормление грудью), гиповитаминоз D, возраст. Другой путь всасывания кальция – пассивный и независим от витамина D и происходит на всем протяжении тонкой кишки. В этом случае количество абсорбируемого кальция зависит от его содержания в

рационе. Большая часть абсорбции кальция происходит в подвздошной кишке (4% – 8 мг в день).

Кальций экскретируется в равных количествах с мочой и кишечным секретом. Потеря кальция через кожу составляет лишь около 15 мг в день, хотя она существенно увеличивается при выраженном потоотделении. Приблизительно, 150 мг в день кальция поступают в просвет кишки при секреции кишечного сока и с желчью, но приблизительно 30% абсорбируются так, что минимальная фекальная экскреция кальция составляет 100 мг/день. Экскреция кальция с мочой составляет от 100 до 240 мг/день и очень изменчива у здоровых людей. 99,8% его подвергаются реабсорбции.

Поскольку основная часть кальция организма находится в кости, скелет – главное депо кальция. Отрицательный баланс кальция на непродолжительное время приводит к безопасной мобилизации его из кости. В дальнейшем хроническое истощение скелетного кальция способствует развитию остеопороза.

## 1.2. Индикаторы биоэлементного статуса кальция

Статус кальция трудно оценить клинически и биохимически. Общий и ионизированный кальций сыворотки жестко регулируется. Низкий уровень его обычно объясним снижением сывороточного альбумина, а не дефицитом кальция.

Лабораторные данные не являются доказательством диетического дефицита кальция, если они не нормализуются при дополнительном его поступлении с пищей. Дефицит витамина D, заболевания костей, гормональные расстройства могут приводить к подобным биохимическим изменениям.

### *Дефицит кальция в организме*

Заболевания, связанные с нарушением метаболизма кальция, могут быть классифицированы следующим образом:

- ✓ Заболевания, при которых имеет место чрезмерная или сниженная абсорбция кальция;

- ✓ Заболевания, сопровождающиеся повышенной потребностью в кальции;
- ✓ Заболевания, при которых добавка кальция может предупреждать их возникновение или клиническое проявление.

Наиболее важные клинические ситуации, при которых развиваются дефицит кальция [Peterlink M., Cross H.S., 2005]:

**1. Кишечная мальабсорбция.** Многие расстройства функции кишечника характеризуются мальабсорбцией кальция, также как и дефицитом витамина D и остеомалацией. Истощение кальция и витамина D объясняется мальабсорбцией, стеатореей, неадекватным их потреблением или комбинацией этих причин.

**2. Идиопатическая гиперкальциемия и кальциевый нефролитиаз.** У большинства пациентов с кальциевыми камнями в почке имеется идиопатическая гиперкальциемия. Приблизительно в 90% случаев она характеризуется повышением активной абсорбции кальция, нормальным содержанием кальция и паратиреоидного гормона в сыворотке и повышением в сыворотке метаболитов витамина D. Повышение уровня производных витамина D может быть первичным дефектом, и связано оно с усиленной фильтрацией фосфата почками. При кальциевом нефролитиазе наблюдается более низкое содержание минерала в кости. Лечение мочекаменной болезни диетой с низким содержанием кальция не предупреждает камнеобразование и способствует остеопорозу.

**3. Нарушение кишечной абсорбции.** Чрезмерное кишечное всасывание и гиперкальциемия наблюдаются при саркоидозе и при первичном ГПТ (из-за увеличенной экстраренальной продукции метаболита витамина D). Ухудшение всасывания кальция вызвано редуцированным синтезом метаболитов витамина D при хронической почечной недостаточности и гипопаратиреоидизме.

**4. Артериальная гипертензия.** Адекватное потребление кальция обратно коррелирует с уровнем АД. Низкий ренин плазмы, чувствительность к пищевой соли и измененный метаболизм кальция – предикторы гипотензивного ответа на

дополнительное поступление кальция. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и кальций-регулирующие гормоны, особенно метаболиты витамина D, работают скоординированно через изменение распределения кальция между внутри- и внеклеточными пространствами.

### ***Основные причины дефицита кальция в организме:***

- ✓ Низкое содержание кальция в пищевых продуктах и воде.
- ✓ Нарушения абсорбции кальция в кишечнике (дисбактериоз, кандидоз, пищевые аллергии и т.д.).
- ✓ Избыточное поступление в организм фосфора, свинца, цинка, магния, кобальта, железа, калия и натрия.
- ✓ Недостаток кальциферолов (витамина D).
- ✓ Заболевания щитовидной железы.
- ✓ Дисфункция околощитовидных желез.
- ✓ Повышенная потребность в кальции в период роста, при беременности и лактации, в постменопаузу.
- ✓ Усиленный расход кальция в результате стрессорных воздействий, чрезмерного употребления кофеинсодержащих продуктов и курения.
- ✓ Усиленная потеря кальция в результате длительного применения мочегонных и слабительных средств.
- ✓ Заболевания почек, хронический панкреатит.
- ✓ Длительная иммобилизация больных.

### ***Основные проявления дефицита кальция в организме***

Последствия дефицита кальция могут проявляться как на уровне всего организма, так и его отдельных систем:

- ✓ Общая слабость, повышенная утомляемость.
- ✓ Боли, судороги в мышцах.
- ✓ Боли в костях, нарушения походки.
- ✓ Нарушения процессов роста.
- ✓ Гипокальциемия, гипокальциноз.
- ✓ Декальцинация скелета, деформирующий остеоартроз, остеопороз, деформация позвонков, переломы костей.
- ✓ Мочекаменная болезнь.

- ✓ Болезнь Кашина-Бека.
- ✓ Нарушения иммунитета.
- ✓ Аллергозы.
- ✓ Снижение свертываемости крови, кровоточивость.

### ***Повышенное содержание кальция в организме***

Токсическое действие кальция проявляется только при длительном приеме и обычно у лиц с нарушенным обменом этого биоэлемента (напр., при гиперпаратиреозе). Отравление может наступить при регулярном потреблении более 2,5 г кальция в сутки.

Основные причины избытка кальция в организме:

- ✓ Избыточное поступление кальция с пищей, лекарственными препаратами или БАД к пище.
- ✓ Нарушения метаболизма кальция, в том числе связанные с расстройствами регуляции.
- ✓ Гипервитаминоз витамина D.

### ***Основные проявления избытка кальция:***

- ✓ Подавление возбудимости скелетных мышц и нервных волокон, уменьшение тонуса гладких мышц.
- ✓ Гиперкальциемия и гиперкальцийурия.
- ✓ Повышение кислотности желудочного сока, гиперацидный гастрит, язвы желудка.
- ✓ Кальциноз, отложение кальция в органах и тканях (в коже, подкожной клетчатке, мышцах, стенках кровеносных сосудов, нервах, по ходу фасций, сухожилий и апоневрозов).
- ✓ Брадикардия, стенокардия, гиперкоагуляция.
- ✓ Подагра, нефрокальциноз, почечно-каменная болезнь.
- ✓ Увеличение риска развития дисфункции щитовидной и паращитовидных желез, аутоиммунного тиреоидита.
- ✓ Вытеснение из организма фосфора, магния, цинка, железа.

## ***Определение концентрации кальция в крови***

Основными показаниями для определения содержания кальция в крови являются:

- ✓ Клинические признаки нарушения кальциевого обмена, остеопороз, нарушение функции щитовидной и паращитовидной желез.
- ✓ Заболевания костного аппарата.
- ✓ Саркоидоз.
- ✓ Опухоли (чаще рак молочной железы и легкого) и метастазы с поражением костей.

## ***Коррекция недостатка и избытка кальция в организме***

Количество абсорбируемого из пищи кальция не всегда достаточно, чтобы восполнить потери с калом и мочой. Некоторые исследования баланса кальция у взрослых женщин показывают, что, в среднем, ежедневно необходимо 550 мг, чтобы предотвратить отрицательный баланс кальция. Люди пожилого возраста нуждаются даже в более высоком его поступлении, так как у них может быть нарушена абсорбция.

Потребление кальция в течение жизни может иметь существенное влияние на минеральную плотность кости в зрелом возрасте [Prentice A., 2000]. Более высокое содержание минерала в кости задерживает наступление времени, когда развиваются симптомы остеопороза.

Устранение дефицита кальция может быть достигнуто как изменениями в рационе питания, так приемом кальцийсодержащих БАД и лекарственных препаратов (рацион, богатый кальцием, фосфором, марганцем, белком и витаминами D, F). Дополнительное введение эстрогенов пожилым женщинам также способствует нормализации баланса кальция и минерализации костной ткани.

Установлено, что для восполнения недостатка кальция в организме наиболее эффективными является ряд его солей, а также окись кальция и комбинированные препараты или БАД солей кальция с витамином D<sub>3</sub>, эстрогенами, марганцем, бором.



Пищевые добавки кальция могут защищать от деминерализации кости тех женщин, чья обычная диета содержит мало кальция [Ricciotti H.A., 2008]. Добавки эффективны при поддержании скелетного кальция у женщин, находившихся более 6 лет в постменопаузе и не получавших эстрогены. Кальция цитрат-малат более эффективен, чем карбонат кальция. Но, никакая пищевая добавка не изменяет скорость потери минерала кости у тех женщин, которые исходно получали оптимальный уровень кальция с пищей, от 400 до 650 мг в день.

Как правило, избыток кальция связан с метаболическими, гормональными нарушениями, передозировкой препаратов кальция, а не с избыточным его потреблением с пищей или водой. В случае избыточного накопления кальция в организме необходимо отменить препараты, содержащие кальций, витамин D и, кроме симптоматических средств, применять антагонисты кальция: магний, фосфор, цинк, железо, фитиновую кислоту. Эти антагонисты могут замедлить усвоение кальция и частично вытеснить его из организма. В крайних случаях могут быть использованы комплексообразователи, например, ЭДТА.

Таким образом, кальций является важной составляющей частью организма, обладает высокой биологической активностью и выполняет в организме важные и многообразные функции.

## РАЗДЕЛ 2. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА КАЛЬЦИЯ

Концентрация кальция в плазме регулируется с высокой точностью: изменение её всего на 1% приводит в действие гомеостатические механизмы, восстанавливающие равновесие [Долгих В.Т., 2002].

Паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин и витамин D – основные кальций-регулирующие гормоны [Смирнов А.Н., 2005; Everett В.М., 2010]. Однако и другие гормоны также влияют на обмен веществ кости и метаболизм кальция: глюкокортикостероиды (ГКС), гормоны щитовидной железы, гормон роста, инсулин и эстрогены.

Избыток ГКС (при болезни Кушинга или использовании в терапии) приводит к потере кости, особенно трабекулярной, вызывая остеопороз [Коваль С.Н., 2006]. Главный эффект ГКС – подавление остеобластной деятельности, хотя они также нарушают функцию остеокластов. ГКС мешают транспорт кальция через энтероциты.

Гормоны щитовидной железы стимулируют резорбцию кости [Николаев А.С., Мазурина Е.М., Кузнецова Г.В., 2006; Berne R., Kutchai H., 1999]. И компактная, и трабекулярная кость разрушаются при гипертиреозидизме. Гипотиреозидизм мешает эффекту ПТГ по мобилизации кости, ведя к вторичному ГПТ. При этом увеличиваются и абсорбция кальция в тонкой кишке, и почечная его реабсорбция. Гормон роста стимулирует рост хряща и кости посредством факторов роста. Это также стимулирует активный транспорт кальция в кишке. Инсулин стимулирует остеобластную продукцию коллагена и непосредственно уменьшает почечную реабсорбцию кальция и натрия.

На метаболизм кальция в организме также оказывает влияние конкурентное взаимодействия кальция и других минералов. В частности, есть обратная взаимосвязь между потреблением с пищей фосфора и содержанием кальция в моче [Popovtzer M.M.,

Knochel J.P., Kumar R., 1996]. Фосфор увеличивает синтез ПТГ (уменьшающего экскрецию кальция мочой) и оказывает непосредственное влияние на почечный канальцевый транспорт кальция. Изменения содержания кальция в моче обычно сопровождаются изменениями содержания натрия [Демешко О.Н., Чурина С.К., 2003; Carruccio F.P., Kalaitzidis R., Dunecleft S., Eastwood J.B., 2000]. Эти два элемента сообща участвуют в механизмах реабсорбции в проксимальном отделе канальца.

Нормальные уровни эстрогена сыворотки необходимы для обеспечения оптимального баланса кости. Снижение уровня эстрогенов у постклимактерических женщин – главный фактор в развитии резорбции кости и остеопороза [Martini L., Wood R.J., 2002]. В кости были идентифицированы рецепторы эстрогена. Лечение эстрогенами в течение недель уменьшает резорбцию кости без изменений в сыворотке ПТГ, кальцитонина или метаболитов витамина D [Lips P., Duong T., Oleksik A., 2001]. Однако более длительная терапия эстрогенами вызывает увеличение синтеза ПТГ и витамина D, что приводит к улучшению кишечной абсорбции и почечной реабсорбции кальция. Тестостерон также ингибирует резорбцию кости. Остеопороз отмечается у взрослых мужчин с гипогонадизмом [Насонов Е.Л., 2002].

Следует отметить, что в обеспечении гомеостаза кальция и, следовательно, в его метаболизме важную роль играет и алиментарный фактор. Так, у одного и того же человека есть большие дневные колебания уровня кальция в моче благодаря кальцийуретическому эффекту пищевых продуктов (например, усвоенные углеводы и белок). На каждые дополнительные 50 г белка рациона теряются с мочой 60 мг кальция. Высокий уровень содержания фосфора в некоторых белках снижает кальцийуретический эффект белка [Martini L., Wood R.J., 2002]. Кальцийуретический эффект белка приводит к снижению почечной реабсорбции кальция, что не компенсируется увеличением его абсорбции в кишке. Следовательно, богатая белками диета у взрослых приводит к отрицательному балансу кальция. Кофеин также увеличивает потерю кальция с мочой.

## 2.1. Паратиреоидный гормон – центральное звено в регуляции метаболизма кальция

### 2.1.1. Синтез, секреция и метаболизм паратиреоидного гормона

Паратиреоидный гормон (ПТГ) синтезируется в паращитовидных железах в виде предшественника - препроПТГ, содержащего 115 аминокислот, и в дальнейшем превращается в проПТГ (90 аминокислот) и затем в зрелый секретируемый ПТГ (84 аминокислот). В печени, почках, костях и самых паращитовидных железах ПТГ метаболизируется с образованием С-концевого, N-концевого и срединного фрагментов.

ПТГ участвует в поддержании концентрации кальция в плазме крови взаимодействуя с костной, почечной и кишечной тканями [Смирнов А.Н., 2005; Berne R., Kutchai H., 1999]. Гормональной активностью обладает ПТГ и N-концевой фрагмент. Именно, эта часть молекулы ПТГ отвечает за связывание с рецепторами на клетках-мишенях. Роль С-концевого фрагмента точно не установлена.

По мере того, как препроПТГ синтезируются на рибосомах, происходит их перенос внутрь цистерн эндоплазматического ретикулума. Во время переноса путем отщепления аминокислотных остатков образуется проПТГ. Далее проПТГ транспортируется в аппарат Гольджи, где происходит ферментативное отщепление пропептида и образование конечного продукта – ПТГ. Этот процесс – последовательные стадии превращения в ПТГ называется процессингом. Из аппарата Гольджи ПТГ поступает в секреторные пузырьки (везикулы) и далее может:

- 1) накапливаться;
- 2) распадаться;
- 3) немедленно секретироваться.

Скорость секреции ПТГ зависит, прежде всего, от концентрации ионов кальция в сыворотке. На клетках паращитовидных желез имеются рецепторы кальция,

сопряженные с G-белками. Даже незначительное снижение концентрации кальция быстро стимулирует секрецию ПТГ. На секрецию влияют также изменения концентрации магния в крови и изменения запасов магния в тканях: повышение концентрации магния подавляет секрецию ПТГ. Транскрипция гена ПТГ и синтез препроПТГ контролируются  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

Секреция ПТГ находится в обратной зависимости от концентрации ионов кальция (в пределах от 4 до 10,5 мг% сыворотки) и магния в среде, а также от уровня иммунореактивного ПТГ в крови. Присутствие биологически активного ПТГ в сыворотке крови в случаях, когда уровень кальция достигает 10,5 мг% и более, служит признаком ГПТ [Lim P.O., Young W.F. McDonald T.M., 2001].

Существует также линейная зависимость между ПТГ и уровнем цАМФ в клетках паращитовидных желез [Старкова Н.Т., 2002; Tfelt-Hansen J., Brown E.M., 2005]. Вероятно, эта зависимость опосредована изменениями уровня кальция в клетках, поскольку между внутриклеточной концентрацией кальция и цАМФ существует обратная связь. В основе ее может лежать активирующий эффект кальция на фосфодиэстеразу через кальций/кальмодулин-зависимую протеинкиназу либо ингибирующий эффект (по аналогичному механизму) на аденилатциклазу. Фосфат не влияет на секрецию ПТГ.

В паращитовидных железах сравнительно мало накопительных гранул, и количество ПТГ в них может обеспечить максимальную секрецию лишь в течение 1,5 ч [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев Б.Ф., 2007]. Это составляет контраст со щитовидной железой, содержащей запас гормона на несколько недель. Таким образом, процессы синтеза и секреции ПТГ должны идти непрерывно.

Метаболизм (распад) ПТГ начинается спустя примерно 20 минут после синтеза проПТГ и на первоначальном этапе не зависит от концентрации кальция; распаду подвергаются молекулы гормона, находящиеся в секреторных везикулах [Розен В.Б., 1994]. Вновь образованный ПТГ либо немедленно секретруется, либо накапливается в везикулах для последующей

секреции. Процессы распада начинаются после того, как секреторные везикулы попадают в компартмент (отделение) накопления. В ходе протеолитического расщепления ПТГ образуются весьма специфические фрагменты, причем большое количество С-концевых фрагментов ПТГ поступает в кровь.

Большая часть новосинтезированного ПТГ подвергается протеолизу; в целом на один моль интактного ПТГ секретируются примерно два моля С-концевых фрагментов. Таким образом, ПТГ в крови представлен в основном этими молекулами. Биологическая роль С-концевых фрагментов ПТГ не выявлена, но возможно, что они удлиняют время существования гормона в кровотоке. Протеолиз ПТГ проходит в основном в паращитовидной железе [Старкова Н.Т., 2002].

В периферическом протеолизе секретированного ПТГ участвуют печень и почки [Смирнов А.Н., 2005]. После гепатэктомии фрагменты ПТГ 34-84 практически исчезают из крови, из чего следует, что печень служит основным органом, в котором они образуются. Роль почек состоит, по-видимому, в удалении из крови и экскреции этих фрагментов. Периферический протеолиз ПТГ протекает главным образом в купферовых клетках, выстилающих просвет синусоидов печени, с помощью фермента эндопептидазы. Этот фермент, который также является катепсином В, расщепляет ПТГ между 36-37 остатками; аналогично событиям в паращитовидной железе образовавшийся С-концевой фрагмент продолжает циркулировать в кровотоке, а N-концевой быстро распадается [Гарднер Д., Шобек Д., 2010].

Концентрация кальция в среде не влияет на скорость синтеза проПТГ, но скорость образования и секреции ПТГ значительно возрастает при снижении концентрации кальция (механизм обратной связи). Оказалось, что 80-90% синтезированного проПТГ не удастся обнаружить в виде ПТГ, накапливаемого в клетках либо в среде инкубации при проведении опытов *in vitro* [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев Б.Ф., 2007]. Поэтому был сделан вывод, что большая часть синтезированного проПТГ быстро распадается. Позднее было обнаружено, что скорость

процесса распада снижается при низких концентрациях кальция и увеличивается при высоких.

Таким образом, кальций влияет на продукцию ПТГ путем регуляции процесса распада проПТГ, а не синтеза. По-видимому, увеличение синтеза ПТГ в организме может произойти лишь в результате возрастания числа и размеров вырабатывающих ПТГ главных клеток паращитовидных желез.

**ПТГ-подобные пептиды** (гормоны) содержат не менее 130 (139-173) аминокислот, при этом 8 из первых 13 N-концевых аминокислот у ПТГ и ПТГ-подобных пептидов идентичны. Разные ПТГ-подобные пептиды образуются путем альтернативного сплайсинга. Их N-концевые фрагменты (30 аминокислот) идентичны N-концевому фрагменту ПТГ. Ген, кодирующий ПТГ-подобные пептиды, находится на 12-й хромосоме, тогда как ген ПТГ – на 11-й хромосоме. Полагают, что эти гены имеют общее происхождение. Сходство гормональной активности ПТГ и ПТГ-подобных пептидов объясняют идентичностью их N-концевых фрагментов. Различия ПТГ и ПТГ-подобных пептидов обусловлены, по-видимому, размерами C-концевых фрагментов: у ПТГ-подобных пептидов они значительно больше, чем у ПТГ. Специфические рецепторы ПТГ-подобных пептидов не обнаружены; они связываются с рецепторами ПТГ.

ПТГ-подобные пептиды связываются с рецепторами ПТГ в костях и почках, вызывая усиленную резорбцию костей, угнетение остеогенеза, повышенную канальцевую реабсорбцию кальция, фосфатурию и повышение уровня цАМФ в моче. Все это приводит к гиперкальциемии. ПТГ-подобные пептиды в крови выявляют примерно у 80% больных с паранеопластической гиперкальциемией. Эктопическая продукция ПТГ - редкость.

Роль ПТГ-подобных пептидов в минеральном обмене до конца не выяснена. Поскольку ПТГ-подобные пептиды в большом количестве содержатся в грудном молоке, считают, что они участвуют в метаболизме кальция и фосфора в молочных железах. ПТГ-подобные пептиды регулируют минеральный обмен и у плода. Показано, что уровень ПТГ-подобных пептидов

в сыворотке значительно повышен при синдроме Вильямса и, возможно, они участвуют в патогенезе этого синдрома.

ПТГ-подобные пептиды обнаружены во многих тканях. Высокая концентрация ПТГ-подобных пептидов в различных ГМК свидетельствует об их участии в регуляции мышечного сокращения. ПТГ-подобные пептиды выявляются в сыворотке у 60-80% больных с паранеопластической гиперкальциемией.

**ПТГ-релаксирующий протеин (PTH-RP)** обладает вазорелаксирующим эффектом и имеет отношение к регуляции тонуса сосудов почек и аорты. Отмечено увеличение уровня мРНК этого пептида вследствие инфузии ангиотензина II или солевой нагрузки; PTH-RP рассматривается как локальный регулятор сосудистого тонуса у гипертензивных крыс (Takahashi K. et al., 1995). Почечные сосуды животных с гидронефротическим синдромом высокочувствительны к ПТГ (Endlich K. et al., 1995). Кроме того, PTH-RP причастны к митоген-стимулируемой пролиферации клеток аорты. В клетках с нормальным функциональным циклом (но не в опухолевых клетках) уровень пептида значительно увеличивается в заключительной стадии клеточного цикла. Другой механизм экспрессии PTH-RP гена, стимулируемый ангиотензином II, работает независимо от клеточного цикла и имеет отношение к вазодилаторному эффекту пептида (Okano K. et al., 1995).

## 2.1.2. Роль ПТГ в минеральном гомеостазе

На центральную роль ПТГ в обмене кальция указывает следующее наблюдение: в процессе эволюции этот гормон впервые появляется у животных, пытающихся адаптироваться к наземному существованию [Хит Х., Пернэлл Д.К., 1985; Lips P., Duong T., Oleksik A. et al., 2001]. В основе физиологического механизма поддержания баланса кальция лежат долгосрочные эффекты ПТГ, который регулирует всасывание кальция в кишечнике путем стимуляции образования кальцитриола.

В случаях хронического дефицита кальция в пище его поступление путем всасывания в кишечнике оказывается



неадекватным потребностям и тогда включается сложная регуляторная система, в которой тоже участвует ПТГ. ПТГ восстанавливает нормальный уровень кальция во внеклеточной среде путем прямого воздействия на кости и почки и опосредованного (через стимуляцию синтеза кальцитриола) на слизистую кишечника (рис. 1). Таким образом, действие ПТГ направлено на повышение концентрации кальция в плазме крови.

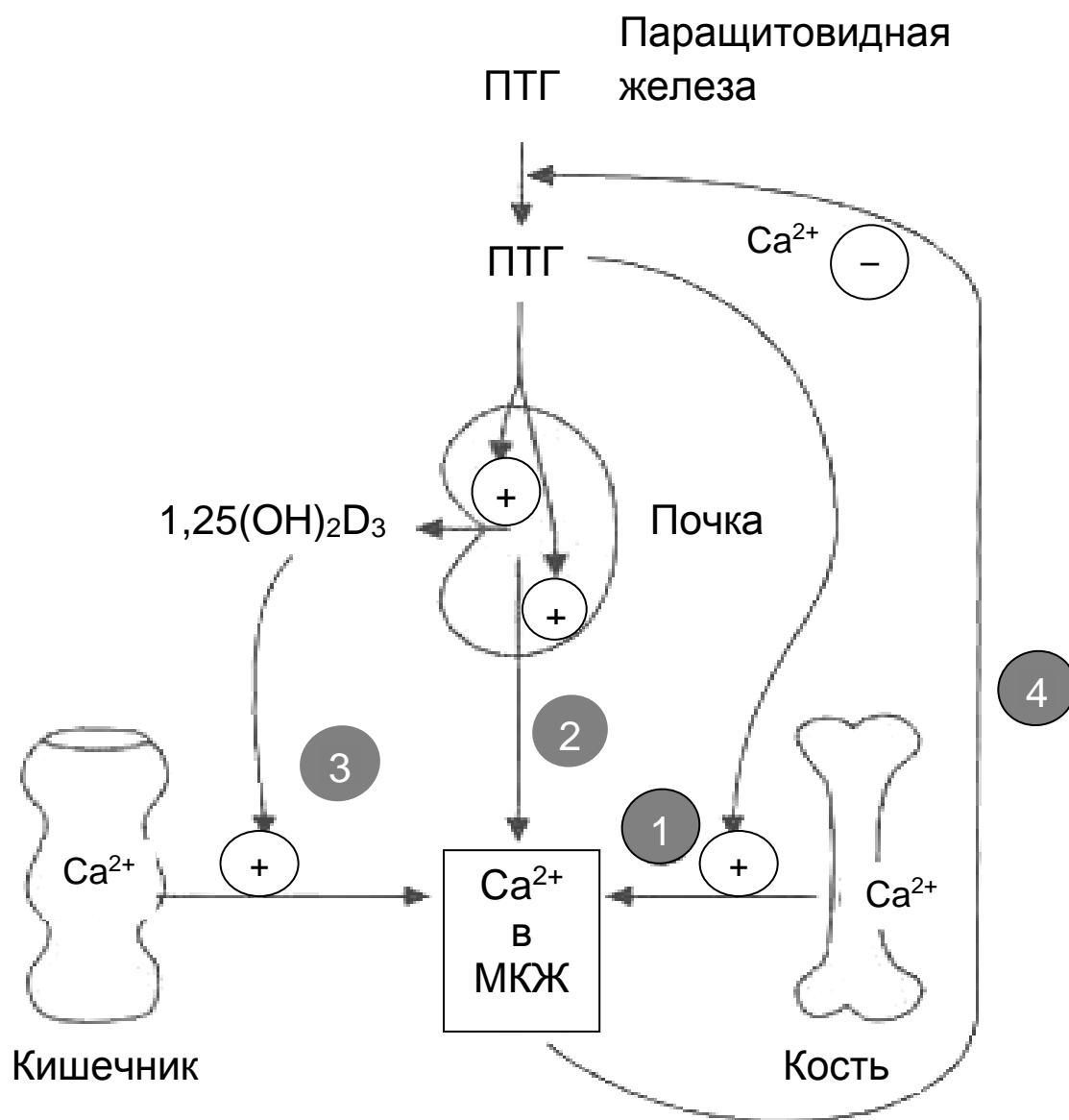


Рис. 1. Биологическое действие ПТГ. 1 – стимулирует мобилизацию кальция из кости; 2 – стимулирует реабсорбцию ионов кальция в дистальных канальцах почек; 3 – активирует образование кальцитриола,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в почках, что приводит к стимуляции всасывания кальция в кишечнике; 4 – повышает концентрацию кальция в межклеточной жидкости (МКЖ), тормозит секрецию ПТГ.

Парным кальцию ионом обычно является фосфат; кристаллы гидроксиапатита в костях состоят из фосфата кальция. Когда ПТГ стимулирует растворение минерального матрикса кости, фосфат высвобождается вместе с кальцием. ПТГ повышает также почечный клиренс фосфата. В итоге, суммарный эффект ПТГ на кости и почки сводится к увеличению концентрации кальция и снижению концентрации фосфата во внеклеточной жидкости. Очень важно, что тем самым предотвращается возможность перенасыщения плазмы крови кальцием и фосфатом.

### 2.1.3. Физиологические эффекты паратиреоидного гормона

Установлено, что ПТГ обладает следующими физиологическими эффектами:

1) повышает скорость растворения кости (вымывание как органических, так и неорганических компонентов), что обеспечивает переход кальция во внеклеточную жидкость;

2) снижает почечный клиренс, т. е. экскрецию кальция, тем самым способствуя повышению концентрации этого катиона во внеклеточной жидкости;

3) посредством стимуляции образования кальцитриола увеличивает эффективность всасывания кальция в кишечнике. Быстрее всего проявляется действие ПТГ на почки, но самый большой эффект дает воздействие на кости.

Таким образом, ПТГ предотвращает развитие гипокальциемии при недостаточности кальция в пище, но этот эффект осуществляется за счет вещества кости.

Главная функция ПТГ – поддержание постоянства концентрации кальция в крови. ПТГ стимулирует резорбцию костной ткани и тем самым усиливает поступление кальция в кровь. ПТГ снижает экскрецию кальция в почках и усиливает его всасывание в тонкой кишке. Помимо действия на костную ткань и почки, ПТГ действует и на другие органы: рецепторы ПТГ

обнаружены и во многих других тканях и органах. Это надо учитывать при оценке эффектов ПТГ.

**Рецепторы ПТГ.** Выделяют ген рецептора ПТГ-1 и ген рецептора ПТГ-2. ПТГ связывается с мембранным рецептором, представленным простым белком с молекулярной массой около 70 000. В клетках почек и кости рецепторы, по-видимому, идентичны; в клетках, не являющихся мишенями ПТГ, этот белок отсутствует. Взаимодействие гормона с рецептором инициирует типичный каскад событий: активация аденилатциклазы – увеличение содержания кальция в клетке – фосфорилирование специфических внутриклеточных белков киназами – активация определенных внутриклеточных ферментов или белков, определяющих, в конечном счете, биологическое действие гормона. Система, отвечающая за действие ПТГ, подобно системам других белковых и пептидных гормонов, является объектом понижающей регуляции количества рецепторов; кроме того, ей свойственен феномен «десенситизации», механизм которой связан не с увеличением содержания цАМФ, а с последующими реакциями каскада.

**Влияние паратиреоидного гормона на кости.** ПТГ проявляет множественные эффекты на костную ткань, влияя, по-видимому, на разные типы ее клеток [Лоренс Р.Б., Мелтон Д.Л., 2000]. Суммарный эффект ПТГ – деструкция кости, сопровождающаяся высвобождением кальция, фосфора и элементов органического матрикса, в том числе продуктов распада коллагена. Клетками, ответственными за этот процесс, могут быть остеокласты, относительно которых доказано, что они разрушают кость при хронической стимуляции посредством ПТГ, либо остециты, которые тоже способны резорбировать кость.

ПТГ – один из главных регуляторов перестройки кости. Рецепторы ПТГ присутствуют на остеобластах и остеocyтах, но отсутствуют на остеокластах. Тем не менее, при повышении уровня ПТГ происходит активация остеокластов и усиливается резорбция костной ткани [Струков В.И., 2010]. Этот эффект ПТГ опосредуется остеобластами: под влиянием ПТГ они начинают усиленно секретировать ИФР-I и цитокины. Эти вещества, в свою

очередь, активируют остеокласты. Возрастание концентрации кальция в сыворотке наблюдается уже через 30-60 мин после усиления секреции ПТГ.

В низких концентрациях, вероятно соответствующих биологическим, ПТГ оказывает анаболический эффект и ответственен за перестройку кости. При воздействии этих концентраций ПТГ наблюдается увеличение числа остеобластов, возрастание активности щелочной фосфатазы, свидетельствующие о формировании новой костной ткани, и повышенное включение радиоактивной серы (в виде сульфата) в хрящ. В действии ПТГ на кость перmissive роль может играть кальцитриол.

Ионы кальция, видимо, служат внутриклеточным посредником ПТГ. Первое проявление эффекта ПТГ состоит в снижении концентрации кальция в перичеллюлярном пространстве и возрастании его внутри клетки. ПТГ-опосредованное увеличение внутриклеточного кальция стимулирует синтез РНК в клетках кости и высвобождение ферментов, участвующих в резорбции кости. Эти процессы, по-видимому, опосредованы присоединением кальция к кальмодулину. В отсутствие внеклеточного кальция ПТГ по-прежнему повышает концентрацию цАМФ, но уже не стимулирует резорбцию кости. Таким образом, для проявления стимулирующего действия ПТГ на резорбцию кости важным условием является парадоксальное увеличение входа ионизированного кальция в резорбирующие кость клетки.

При постоянно повышенном уровне ПТГ (при гиперпаратиреозе) резорбция костной ткани преобладает над ее образованием, что приводит к остеопении. Предполагают, что усиленная резорбция костной ткани при гиперпаратиреозе обусловлена не только секрецией факторов роста и цитокинов, но и ускоренной пролиферацией клеток-предшественников остеокластов (эти клетки несут рецепторы ПТГ). ПТГ стимулирует продукцию компонентов органического матрикса остеобластами. Поэтому при кратковременном периодическом введении ПТГ (в течение нескольких дней) проявляется его

анаболический эффект: образование костной ткани преобладает над резорбцией.

**Влияние ПТГ на почки.** ПТГ оказывает на почки целый ряд эффектов, а именно он влияет на транспорт ионов и регулирует синтез кальцитриола. В нормальных условиях свыше 90% кальция содержащегося в клубочковом фильтрате, подвергается реабсорбции. ПТГ увеличивает реабсорбцию кальция в дистальных извитых канальцах до 98% и более и тем самым снижает экскрецию кальция с мочой. Реабсорбция фосфата в норме составляет 75-90% в зависимости от диеты и некоторых других факторов; ПТГ тормозит реабсорбцию фосфата независимо от ее базального уровня. ПТГ ингибирует также транспорт ионов натрия, калия и бикарбоната. Эффект ПТГ на метаболизм кальцитриола осуществляется, видимо, через те же участки клеток, что и действие на минеральный обмен.

При вливании ПТГ наблюдается быстрое увеличение концентрации цАМФ в почечных клетках и выведение цАМФ с мочой. Этот эффект предшествует характерной для действия ПТГ фосфатурии и, очевидно, ответственен за нее. ПТГ-стимулируемая аденилатциклаза находится в клетках почечных канальцев, расположенных в кортикальных участках; она отличается от аденилатциклазы почек, стимулируемой кальцитонином, катехоламином и антидиуретическим гормоном. Внутриклеточные белки – рецепторы выявляются в щеточной каемке клеток, на люминальной поверхности канальцев. Следовательно, цАМФ, синтезированная под влиянием ПТГ, мигрирует от базолатеральной области клетки к ее поверхности, обращенной в просвет канальца, где и оказывает эффект на транспорт ионов.

Кальций, видимо, вовлечен в механизм действия ПТГ на почки. В самом деле, первый физиологический эффект введения ПТГ – снижение содержания кальция во внеклеточной жидкости и увеличение его внутри клетки. Однако эти сдвиги происходят после изменения внутриклеточной концентрации цАМФ, и поэтому в почках связь между током кальция в клетке и действием ПТГ не столь отчетлива, как в кости.

ПТГ подавляет канальцевую реабсорбцию фосфата и регулирует канальцевый транспорт бикарбоната и магния. Кроме того, ПТГ стимулирует синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  из  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в проксимальных извитых канальцах.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  усиливает всасывание кальция в тонкой кишке.

**Влияние ПТГ на слизистую кишечника.** ПТГ, по-видимому, не оказывает прямого эффекта на транспорт кальция через слизистую кишечника, но он служит решающим фактором регуляции биосинтеза кальцитриола и оказывает важное не прямое действие на кишки.

## 2.1.4. Патофизиология паратиреоидного гормона

Недостаток ПТГ приводит к **гипопаратиреозу**. Биохимические признаки этого состояния – сниженный уровень кальция и повышенный уровень фосфата в сыворотке крови. К числу симптомов относится высокая нейромышечная возбудимость, вызывающая (при умеренной тяжести) судороги и тетанические сокращения мышц. Тяжелая острая гипокальциемия ведет к тетаническому параличу дыхательных мышц, ларингоспазму, сильным судорогам и смерти. Длительная гипокальциемия сопровождается изменениями в коже, развитием катаракт и кальцификацией базальных ганглиев мозга.

Причиной гипопаратиреоза обычно служит случайное удаление или повреждение паратиреоидных желез при операциях на шее (вторичный гипопаратиреоз), но иногда болезнь возникает вследствие аутоиммунной деструкции паратиреоидных желез (первичный гипопаратиреоз).

При **псевдогипопаратиреозе** (наследственном заболевании) эндокринная железа продуцирует биологически активный ПТГ, но органы-мишени к нему резистентны, то есть он не оказывает эффекта, в результате возникают те же биохимические сдвиги, что и при гипопаратиреозе. Они сопряжены обычно с такими нарушениями развития как малый рост, укороченные пястные и плюсневые кости, задержка умственного развития. Псевдогипо-

паратиреоз связывают, в основном, с частичным дефицитом регуляторного Gs-белка аденилатциклазного комплекса.

**Гиперпаратиреоз (ГПТ)**, т.е. избыточная продукция ПТГ, возникает, как правило, вследствие аденомы паратиреоидных желез, но может быть обусловлен и их гиперплазией либо эктопической продукцией ПТГ злокачественной опухолью. Биохимические критерии ГПТ – повышенные уровни кальция и ПТГ и сниженный уровень фосфата в сыворотке крови. В запущенных случаях ГПТ можно наблюдать выраженную резорбцию костей скелета и различные повреждения почек, включая камни в почках, нефрокальциноз, частое инфицирование мочевых путей и снижение функции почек.

Вторичный ГПТ, характеризующийся гиперплазией паратиреоидных желез и гиперсекрецией ПТГ, можно наблюдать у больных с почечной недостаточностью. Считается, что развитие ГПТ у этих больных обусловлено снижением синтеза  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  из  $25\text{OHD}_3$  в патологически измененной паренхиме почек и, как следствие, нарушением всасывания кальция в кишечнике; это нарушение, в свою очередь, вызывает вторичное высвобождение ПТГ как компенсаторную реакцию организма, направленную на поддержание нормальных уровней кальция во внеклеточной жидкости.

### ***Определение содержания ПТГ в сыворотке***

При определении содержания ПТГ в сыворотке нужно учитывать следующее:

- 1) ПТГ метаболизируется в клетках-мишенях и потому исчезает из сыворотки быстрее, чем С-концевой фрагмент;
- 2) N-концевой фрагмент ПТГ в свободном виде в сыворотке не обнаруживается;
- 3) С-концевой фрагмент фильтруется в почечных клубочках и разрушается в эпителии проксимальных канальцев, поэтому его уровень в сыворотке повышается при почечной недостаточности;
- 4) ПТГ не фильтруется в почечных клубочках, поэтому его определение особенно информативно при почечной недостаточности.

Раньше для определения содержания ПТГ в сыворотке иммуноферментным методом использовали антитела к С-концевому фрагменту ПТГ. При этом нередко получали ложноположительные результаты: высокий уровень С-концевого фрагмента маскировал дефицит ПТГ. В последнее время используют двойной иммунорадиометрический метод, который позволяет точно измерить концентрацию ПТГ.

## 2.1.5. Резистентность к паратиреоидному гормону

Обнаружено 2 типа рецепторов ПТГ и ПТГ-подобных пептидов. Ген рецептора типа 1 (PTH-R1) локализуется на коротком плече 3-й хромосомы, а ген рецептора типа 2 (PTH-R2) - на длинном плече 2-й хромосомы. Оба гена клонированы. Передача сигнала от рецепторов ПТГ опосредуется белком Gs-альфа, ген которого локализуется в 20-й хромосоме.

При всех формах резистентности к ПТГ на фоне повышенного уровня ПТГ наблюдается гипокальциемия и гиперфосфатемия. Поэтому их обозначают общим термином псевдогипопаратиреоз и описано несколько его форм, и все они обусловлены внутренними нарушениями передачи сигнала ПТГ:

**1. При псевдогипопаратиреозе типа Ia** снижен синтез или нарушена активность субъединицы Gs-альфа; наблюдается резистентность не только к ПТГ, но и ко многим другим гормонам (в частности, к ТТГ, глюкагону, гонадотропным гормонам). Описаны двое больных из одной семьи, у которых имелась точечная мутация в одном из аллелей, кодирующих Gs-альфа.

**2. При псевдогипопаратиреозе типа Ib** сохраняется нормальная активность Gs-альфа, резистентность к другим гормонам отсутствует. Возможная причина: дефект рецептора ПТГ.

**3. При псевдогипопаратиреозе типа Ic** активность Gs-альфа не нарушена, но наблюдается резистентность к другим гормонам. Возможная причина: нарушение внутриклеточной передачи сигнала ПТГ на пострецепторном уровне. Для псевдогипопаратиреоза типов Ia и Ic характерен комплекс симптомов,



который принято называть наследственной остео дистрофией Олбрайта (лунообразное лицо, задержка роста, ожирение, брахидактилия, множественные очаги под кожного обызвествления или оссификации).

Также описано несколько очень редких форм (заболеваний) резистентности как к эндогенному, так и к экзогенному ПТГ либо с резистентностью только к эндогенному ПТГ. Генетические дефекты, характерные для разных типов псевдогипопаратиреоза, при этих заболеваниях не выявлены.

**Резистентность к ПТГ почек.** При этом заболевании чувствительность почечных канальцев к ПТГ снижена или отсутствует; чувствительность костной ткани к ПТГ не нарушена. В результате в почках не синтезируется  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , экскреция кальция усилена, а уровень ПТГ1-84 в сыворотке значительно повышен. При рентгенографии костей отмечаются признаки тяжелого гиперпаратиреоза: фиброзно-кистозный остит, кисты и бурые опухоли. Это заболевание называют также псевдогипогиперпаратиреозом.

**Гипопаратиреоз псевдоидиопатический.** При этом заболевании нарушена структура ПТГ. Клетки-мишени резистентны к эндогенному ПТГ, но чувствительны к экзогенному ПТГ.

**Резистентность к ПТГ костной ткани.** Описано заболевание костной ткани, при котором ее резистентность к ПТГ была обусловлена дефектом синтеза  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Кратковременное лечение кальцитриолом нормализует реакцию костной ткани на ПТГ, но не позволяет восстановить структуру костной ткани.

## 2.2. Роль кальцитриола в метаболизме кальция

Основная биологическая роль кальцитриола –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (активной формы витамина  $\text{D}_3$ ) – это стимуляция всасывания кальция и фосфата в кишечнике. Кальцитриол – единственный гормон, способствующий транспорту кальция против концентрационного градиента, существующего на мембране клеток кишечника. Поскольку продукция кальцитриола очень

строго регулируется, очевидно, что существует тонкий механизм, поддерживающий уровень кальция во внеклеточной жидкости, несмотря на значительные колебания в содержании кальция в пище. Этот механизм поддерживает такие концентрации кальция и фосфата, которые необходимы для образования кристаллов гидроксиапатитов, откладывающихся в коллагеновых фибриллах кости. При недостаточности витамина D<sub>3</sub> (кальцитриола) замедляется формирование новых костей и нарушается обновление (ремоделирование) костной ткани. В регуляции этих процессов участвует в первую очередь ПТГ, но при этом требуется также кальцитриол в небольших концентрациях. Кальцитриол также усиливает действие ПТГ на реабсорбцию кальция в почках.

### ***Кальцитриол: места накопления***

Кальцитриол – это во всех отношениях гормон. Как и другие стероидные гормоны, кальцитриол синтезируется из холестерина. Он образуется в сложной последовательности ферментативных реакций, которая включает перенос кровью молекул-предшественников, поступающих в различные ткани. Далее кальцитриол транспортируется в другие органы, где активирует определенные биологические процессы по механизму, сходному с механизмом действия стероидных гормонов.

Действие кальцитриола на клеточном уровне аналогично действию других стероидных гормонов. Показано, что он накапливается в ядре клеток кишечных ворсинок и крипт, а также остеобластов и клеток дистальных почечных канальцев. Кроме того, он был обнаружен в ядре клеток, в отношении которых и не предполагалось, что они являются клетками-мишенями кальцитриола; речь идет о клетках мальпигиевого слоя кожи и, семенников, плаценты, матки, грудных желез, тимуса, клетках-предшественниках миелоидного ряда. Связывание кальцитриола было обнаружено и в клетках паращитовидных желез, что указывает на возможное участие кальцитриола в регуляции обмена ПТГ.

## ***Кальцитриол: транспорт кальция и фосфата из кишечника***

При переносе ионов кальция и фосфата через слизистую кишечника необходимо:

- 1) захват и перенос через мембрану щеточной каемки и микроворсинок;
- 2) транспорт через мембрану клеток слизистой;
- 3) выведение через базальную латеральную мембрану во внеклеточную жидкость.

Совершенно очевидно, что кальцитриол активирует один или более из этих этапов, но конкретный механизм его действия не установлен. Предполагалось, что непосредственное участие в этом принимает кальций-связывающий белок (КСБ), но впоследствии было показано, что перенос кальция происходит через 1-2 часа после введения кальцитриола, т.е. задолго до увеличения концентрации КСБ в ответ на кальцитриол. Вероятно, КСБ, связывая кальций, защищает от него клетки слизистой в периоды активного транспорта этого иона. Некоторые исследователи продолжают поиски белков, могущих участвовать в транспорте кальция, тогда как другие считают, что этот процесс, в особенности начальное увеличение тока кальция, может быть опосредован изменением заряда мембраны. Обсуждается также роль метаболитов полифосфоинозитидов.

О действии кальцитриола на другие ткани известно мало. Ядерные рецепторы кальцитриола выявлены в клетках кости, причем показано, что обусловленное кальцитриолом увеличение концентрации кальция сопряжено с синтезом РНК и белка. Однако генные продукты, индуцируемые кальцитриолом, не идентифицированы; не известен также механизм связи между кальцитриолом и ПТГ в их действии на клетки кости.

Кроме того, установлена роль кальцитриола в клеточной дифференцировке, поскольку этот гормон способствует превращению клеток промиелоцитарной лейкемии в макрофаги. Поскольку, как предполагают, остеокласты либо являются родственными макрофагам клетками, либо непосредственно

происходят из них, вполне вероятно, что кальцитриол участвует в этом процессе, способствуя дифференцировке клеток кости.

### ***Кальцитриол: физиологическая роль***

Кальцитриол –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , как и ПТГ, регулирует перестройку костной ткани.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  – это главный стимулятор всасывания кальция в кишечнике. Благодаря действию  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  концентрация ионов кальция во внеклеточной жидкости поддерживается на уровне, необходимом для минерализации органического матрикса костной ткани. При дефиците  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  нарушается образование аморфного фосфата, кальция и кристаллов гидроксиапатита в органическом матриксе, что приводит к рахиту или остеомалации. Было установлено, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  усиливает резорбцию костной ткани. В опытах на культурах клеток паращитовидных желез показали, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  подавляет секрецию ПТГ.

Роль  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  окончательно не выяснена. Считается, что образование  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  – это главный способ катаболизма и экскреции производных витамина D. Кроме того, показано, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  участвует в перестройке кости.

### ***Гиперкальциемия и гипервитаминоз D***

**Патогенез.** При длительном лечении эргокальциферолом или холекальциферолом гиперкальциемия обычно обуславливается накоплением  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , но может быть вызвана одновременным избыточным потреблением пищевых продуктов, содержащих много кальция. Гипервитаминоз D описан также при употреблении молочных продуктов, обогащенных витамином D. При гипервитаминозе D уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке может в 5-10 раз превышать норму, а уровень  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  обычно нормальный или слегка повышен. Гиперкальциемия и гиперкальцийурия возникают вследствие действия  $25(\text{OH})\text{D}_3$  на рецепторы витамина D в тонкой кишке и, возможно, в костной ткани. Из-за накопления  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в мышцах и жировой ткани и медленного его высвобождения высокий уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в

сыворотке и проявления гипервитаминоза сохраняются на протяжении недель и месяцев после прекращения приема витамина D.

Риск гиперкальциемии повышен при приеме препаратов, более активных, чем эргокальциферол и холекальциферол. К ним относятся кальцифедиол, кальцитриол и синтетические препараты дигидротахистерол и альфакальцидол. В печени дигидротахистерол и альфакальцидол превращаются в гормонально активные вещества –  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  соответственно. Поскольку все перечисленные препараты метаболизируются быстро, продолжительность гиперкальциемии после прекращения их приема меньше, чем после прекращения приема эргокальциферола и холекальциферола.

**Лечение.** Отмена препаратов витамина D и ограничение потребления кальция с пищей. При тяжелой гиперкальциемии на несколько недель или месяцев назначают глюкокортикоиды (например, преднизолон внутрь 40-60 мг/сут). Кортикостероиды блокируют действие витамина D на тонкую кишку и кости.

## 2.3. Кальцитонин – один из регуляторов метаболизма кальция

Кальцитонин (КТ) – тиреоидный гормон, вовлеченный в регуляцию кальциевого гомеостаза. КТ – пептид, состоящий из 32 аминокислотных остатков, у человека секретируется парафолликулярными С-клетками щитовидной железы, реже паращитовидной железы или тимуса. Пептид высвобождается в кровь под влиянием повышенного уровня ионов кальция и способствует его снижению. КТ-зависимое снижение кальция происходит за счет его усиленного поглощения костной тканью. По этой причине КТ рассматривается как важный регулятор костного метаболизма. КТ тормозит поглощение кальция гастроинтестинальной тканью, а также участвует в центральной и периферической регуляции пищевого насыщения. Рецепторы КТ обнаружены также в лимфоцитах.

Для проявления биологической активности нужна вся молекула КТ целиком, включая N-концевую петлю, образованную с помощью цистеинового мостика. Существует огромная межвидовая вариабельность в аминокислотной последовательности кальцитонинов, но, несмотря на различия, они проявляют перекрестно-видовую биологическую активность, т.е. КТ одного вида животных биологически активен при введении животным других видов.

### ***Физиологическая роль кальцитонина***

Кальцитонин (КТ) – антагонист ПТГ и тормозит резорбцию костной ткани, снижая активность остеокластов. Кроме того, КТ стимулирует остеобласты, способствуя образованию костной ткани. КТ подавляет канальцевую реабсорбцию кальция в почках и, тем самым, усиливает его экскрецию.

КТ тормозит всасывание кальция в тонкой кишке. Это свойство КТ используется для лечения тяжелой гиперкальциемии и гиперкальциемических кризов. Скорость секреции КТ у женщин сильно зависит от уровня эстрогенов. При дефиците эстрогенов, обусловленном менопаузой или заболеванием яичников, секреция кальцитонина снижается, что способствует ускоренной резорбции костной ткани и приводит к остеопорозу.

### ***Регуляция секреции кальцитонина***

Секреция КТ усиливается при повышении концентрации кальция в крови и регулируется гастро-энтеро-панкреатическими гормонами, в частности гастрином. Уровни секреции КТ и ПТГ связаны обратной зависимостью и регулируются концентрацией ионизированного кальция (и, вероятно, магния) во внеклеточной жидкости. Секреция КТ возрастает пропорционально концентрации кальция при изменении последней в пределах от 9,5 до 15 мг%. Мощными стимуляторами секреции КТ служат глюкагон и пентагастрин, причем последний используется в качестве провоцирующего агента при диагностике модулярной тиреокарциномы.

## ***Механизм действия кальцитонина***

История изучения КТ уникальна и его роль в физиологии человека до сих пор не совсем ясна. Удаление щитовидной железы у животных не вызывает гиперкальциемии, а введение КТ здоровым испытуемым не приводит к заметному снижению кальция в крови.

Секреция ПТГ находится в обратной зависимости от концентрации ионов кальция и магния в среде, а также от уровня иммунореактивного ПТГ в крови. Как показано, между содержанием ПТГ в сыворотке крови и концентрацией кальция в ней существует линейная зависимость.

В тест-системах первичной мишенью КТ служит кость, где этот гормон тормозит резорбцию матрикса и тем самым снижает высвобождение кальция и фосфата. Этот эффект КТ не зависит от ПТГ. КТ увеличивает содержание цАМР в кости, влияя, по-видимому, на те клетки, которые не являются мишенями ПТГ.

КТ оказывает также значительный эффект на метаболизм фосфата. Он способствует входу фосфата в клетки кости и периостальную жидкость, снижая при этом выход кальция из костей в плазму крови. Этот вход фосфата может сопровождаться и входом кальция, судя по тому, что гипокальциемический эффект КТ зависит от фосфата. Такое действие КТ наряду с его способностью тормозить опосредованную остеокластами резорбцию костей позволяет объяснить эффективность применения данного гормона в борьбе с гиперкальциемией при раке.

## ***Патофизиология кальцитонина***

Клинические проявления недостаточности КТ не выявлены. Избыток КТ наблюдается при медуллярной тиреокарциноме (МТК), которая может быть спорадическим или семейным. Уровень КТ при МТК нередко в тысячи раз превышает норму, однако это очень редко сопровождается гипокальциемией. Хотя биологическое значение такого возрастания уровня КТ не понятно, сам по себе этот факт важен в диагностическом отношении. Измерение КТ в плазме крови, причем часто на фоне

провоцирующих секрецию агентов – кальция или пентагастрина, позволяет диагностировать это тяжелое заболевание на ранней стадии, когда оно поддается лечению.

### ***Кальцитонин: диагностическое значение***

Уровень КТ резко повышается при медуллярном раке щитовидной железы. Для оценки скорости роста опухоли и метастазов определяют базальный и стимулированный пентагастрином и кальцием уровень кальцитонина. Уровень кальцитонина возрастает и при раке легкого, раке толстой кишки, раке молочной железы, раке поджелудочной железы и раке желудка. Почечная недостаточность или желудочно-кишечное кровотечение также могут сопровождаться повышением уровня кальцитонина.

### ***Кальцитонин: применение при гиперкальциемии***

КТ быстро подавляет активность остеокластов и снижает канальцевую реабсорбцию кальция. Кроме того, он стимулирует остеобласты, усиливая захват кальция костной тканью. Уровень кальция снижается уже через 2-4 ч после введения препарата. Длительность действия КТ невелика – всего 6-8 ч. КТ назначают в/мышечно и подкожно. Начальная суточная доза: 6-8 ед/кг; максимальная суточная доза: 32 ед/кг. Дозу разделяют и вводят препарат каждые 6-12 ч. Нередко эффективность препарата снижается, если лечение продолжается более 3 сут. Иногда удается предупредить снижение эффективности КТ с помощью глюкокортикоидов (преднизолон внутрь, 30-60 мг/сут).

Комбинированное лечение кальцитонином и глюкокортикоидами позволяет добиться стойкого снижения уровня кальция на срок до нескольких недель. Имеются также препараты КТ в виде аэрозолей для интраназального введения и в виде ректальных свечей. Обычно КТ вызывает умеренное снижение уровня кальция в сыворотке. Главное достоинство КТ – низкая токсичность. Препарат особенно эффективен при гиперкальциемии, вызванной витамином D или длительной обездвиженностью.



## РАЗДЕЛ 3. НАРУШЕНИЯ КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

### 3.1. Роль пищевого кальция и кальцитропные гормоны в развитии артериальной гипертензии

Эссенциальная АГ является гетерогенным заболеванием с мультиэтиологией. Поэтому нет единственного фармакологического воздействия как универсальное средство в лечении этой патологии. Также неудивительно, что увеличение потребления кальция, обладающее превентивным или лечебным эффектом, не является универсальным средством.

Мета-анализ 42 различных исследований как у беременных женщин, так и у небеременных женщин показал, что увеличение потребления кальция от 1000 до 2000 мг/сут значительно снижает АД. Следует отметить, что влияние потребляемого кальция на АД имеет гетерогенный характер, который может быть обусловлен несколькими факторами, включая пороговый эффект кальция, составляющего 600–700 мг/день. Этот объем потребляемого кальция подтверждает его известный антигипертензивный эффект.

Другой фактор, определяющий эффект кальция на АД, связан с исходным уровнем АД в изучаемой популяции. Так, в группе гипертензивных пациентов использование кальциевых добавок к пище снижает систолическое АД в среднем на 3,86 мм рт.ст. и в группе нормотензивных лиц – на 0,15 мм рт.ст. Наконец, гетерогенный эффект кальция на АД может быть обусловлен потреблением пищевых добавок, содержащих в составе не только кальций, но и другие нутриенты, а также их взаимодействием. R. Reid et al. показано, что потребление исключительно препаратов кальция по сравнению с другими пищевыми добавками вызывает снижение АД в более чем 2 раза (рис. 2).

Эффекты пищевого кальция на регуляцию АД носит парадоксальный характер, то есть недостаточное потребление кальция в пище приводит к увеличению концентрации

внутриклеточного ионизированного кальция –  $[Ca^{2+}]_i$ , которое увеличивает тонус гладкомышечных клеток сосудов, периферическое сосудистое сопротивление и АД, наоборот, повышенное потребления кальция вызывает обратный эффект [Michael B.Z., 2001].

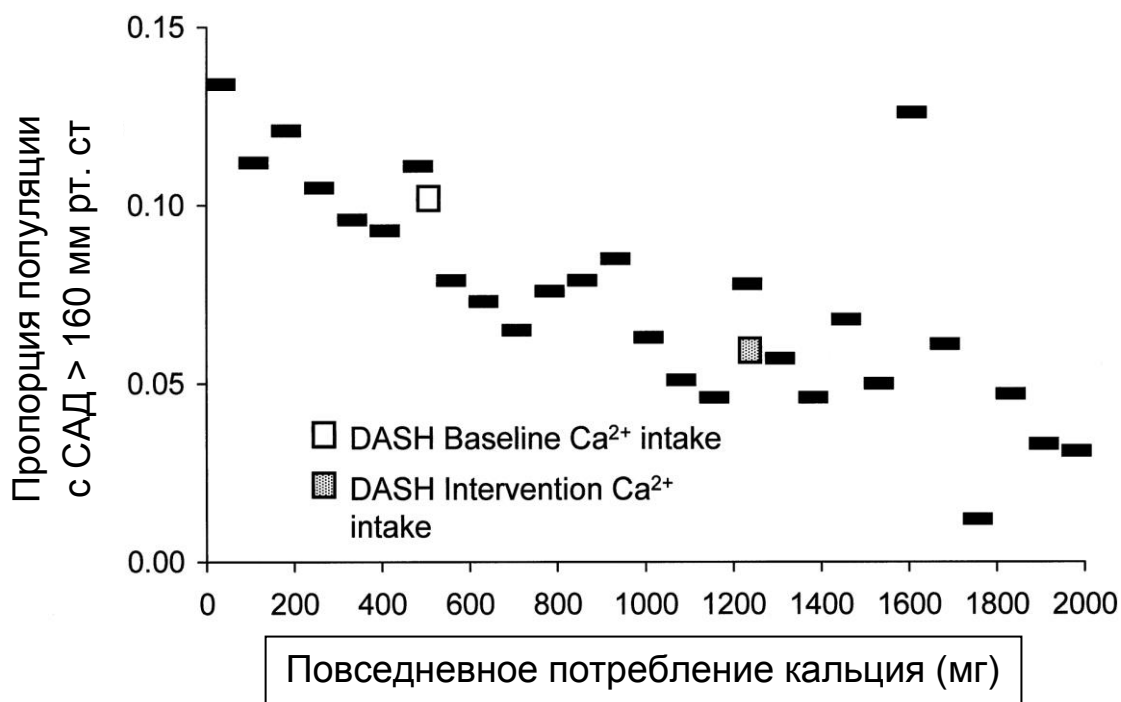


Рис. 2. Корреляция между потребляемым пищевым кальцием и уровнем систолического АД до и после комбинированной диеты с использованием кальциевых добавок. В результате применения комбинированной диеты количество пациентов с систолическим АД выше 160 мм рт.ст. уменьшается в 2 раза. (DASH – Dietary Administration Stop to Hypertension).

Мета-анализ различных по методологии исследований об изучении роли пищевого кальция в регуляции АД показал, что в эпидемиологических исследованиях и DASH-study средние величины снижения систолического АД выше, чем в контролируемых рандомизированных исследованиях (рис. 3).

Превентивный эффект кальция на АД может быть обусловлен влиянием кальцитропных гормонов на концентрацию  $[Ca^{2+}]_i$ . Так, активный метаболит витамина D –  $1,25(OH)_2D_3$  (кальцитриол) стимулирует входение  $[Ca^{2+}]_i$  в различные

клетки, включая ГМК сосудов. Этот эффект проявляется благодаря тому, что витамин D взаимодействует со специфическими рецепторами, расположенными на клеточных мембранах, а также влияет через ядерно-рецепторные медиаторные механизмы [Peterlink M., Cross H.S., 2005].

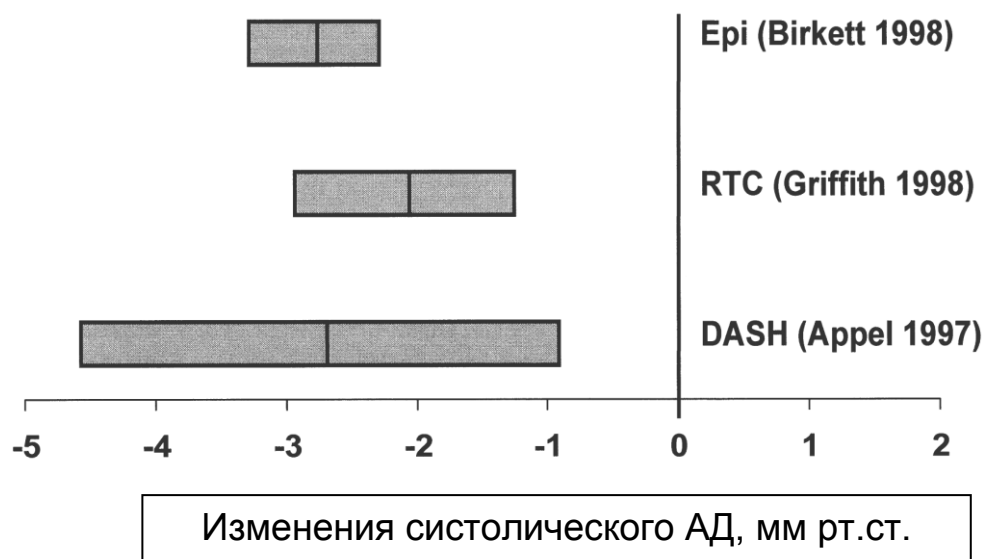


Рис. 3. Сравнение величин снижения АД в зависимости от количества потребления кальция в эпидемиологических (Epi.), контролируемых рандомизированных исследованиях (RTC) и DASH-study.

Как известно, витамин D<sub>3</sub> вызывает прессорный эффект, способствуя повышению вазоконстрикции и периферического сосудистого сопротивления [Li Y.C., Kong J., Wei M. et al., 2002]. Следовательно, низкий уровень кальция в диете, который стимулирует синтез витамина D<sub>3</sub>, сопровождается повышением АД, наоборот, повышенное потребление кальция снижает содержание витамина D<sub>3</sub> и, тем самым, уменьшает концентрацию кальция в ГМК, сосудистое сопротивление и АД (рис. 4).

Несмотря на то, что установлено преобладание концентрации ПТГ плазмы у больных АГ по сравнению с нормотензивными субъектами, в некоторых исследованиях это не подтвердился. Так, E.W. Young et al. для определения роли кальций-регулирующих гормонов в развитии АГ изучали реакцию паращитовидных желез на гипокальциемию, индуцируемую EDTA, и почечной фракции витамин D – 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в

зависимость от дефицита пищевого кальция у 16 гипертензивных и у 15 нормотензивных мужчин. Среднее АД в группе пациентов с АГ после отмены гипотензивных препаратов составило  $108 \pm 7$  мм рт. ст. и у норматензивных лиц –  $89 \pm 4$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ).

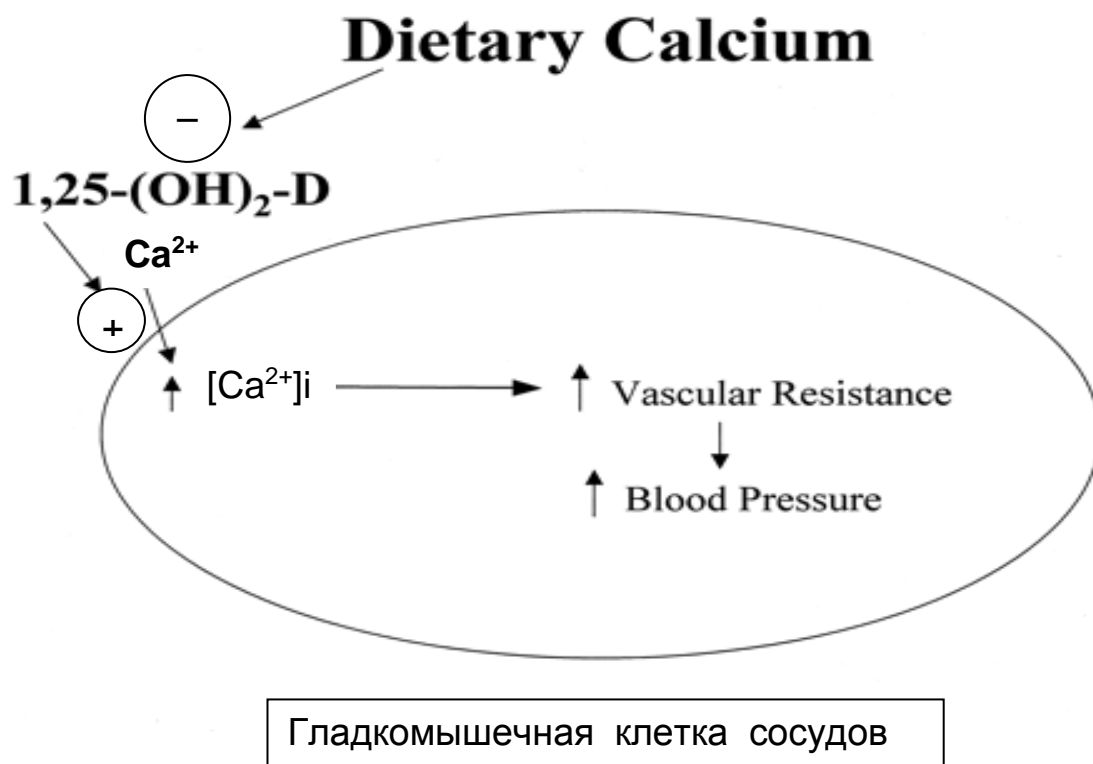


Рис. 4. Механизмы модуляции АД пищевым кальцием  
[по B.Z. Michael, 2001].

Исходные показатели в плазме креатинина, ионизированного кальция –  $[Ca^{2+}]_i$ , интактного ПТГ и  $1,25(OH)_2$  витамина  $D_3$ , экскреции кальция с мочой и клиренса креатинина в группах не различались. После инфузии EDTA в дозе 12,5 мг/кг/час концентрация  $[Ca^{2+}]_i$  в группе гипертоников снизилась от  $1,25 \pm 0,03$  до  $1,17 \pm 0,04$  ммоль/л и в группе норматензивных лиц – от  $1,26 \pm 0,04$  до  $1,18 \pm 0,04$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ). Содержание ПТГ в указанных группах, наоборот, увеличилось от  $36 \pm 9$  до  $91 \pm 30$  пг/мл и от  $40 \pm 14$  до  $85 \pm 28$  пг/мл соответственно ( $p > 0,05$ ).

Однако при продлении инфузии EDTA еще на 1 час (доза 25 мг/кг/час) концентрация  $[Ca^{2+}]_i$  продолжала снижаться: у гипертоников до  $1,01 \pm 0,05$  ммоль/л и у норматензивных лиц до  $1,03 \pm 0,06$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ). При этом уровни ПТГ плазмы

увеличились соответственно до  $150 \pm 58$  и  $130 \pm 32$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). В то же время, содержание  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в крови как до лечения, так и через 3 дня после ограничения потребления пищевого кальция в группах гипертензивных и нормотензивных субъектов достоверно не различалось.

Таким образом, максимально стимулированный уровень ПТГ у больных АГ оказался достоверно выше, чем у нормотензивных лиц, но без достоверных различий концентраций  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и клиренса креатинина. При эссенциальной АГ также выявлено нарушение регуляции синтеза ПТГ, проявляющееся увеличением секреторных возможностей (объемов) паращитовидных желез.

### 3.2. Взаимосвязь кальциевого и натриевого обмена при эссенциальной гипертензии

Связь между избыточным потреблением поваренной соли ( $\text{NaCl}$ ) и повышением АД была установлена во многих эпидемиологических исследованиях. При этом было показано, что только часть (22-58%) больных гипертонической болезнью (ГБ) реагируют повышением АД на избыточное потребление  $\text{NaCl}$  [Маслова Н.П., Баранова Е.И., Большакова О.О. и др., 2000; Saggat-Malik A.K., Markandu N.D., McGregor G.A. et al., 1996]. Механизмы этого феномена изучены недостаточно.

Обсуждается участие генетических факторов, нарушений экскреторной функции почек, гиперинсулинемии, нейрогенных и гуморальных систем регуляции АД. Чувствительность к  $\text{NaCl}$  наиболее характерна для лиц пожилого возраста, а также при сочетании АГ с ожирением, сахарным диабетом. У таких больных часто выявляются и нарушения кальциевого обмена: повышенная экскреция кальция и цАМФ с мочой, более низкий уровень  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  сыворотки крови, повышенные уровни ПТГ и витамина D, усиленная абсорбция кальция в кишечнике [McCarron D.A., 1989]. Такие нарушения кальциевого обмена могут являться результатом вторичной гиперфункции

паращитовидных желез при недостаточном поступлении экзогенного кальция или повышенных его потерях.

В настоящее время считается, что потребление NaCl является одним из важнейших диетических факторов, влияющих на гомеостаз кальция и определяющих экскрецию кальция с мочой, независимо от его абсорбции в кишечнике. Доказано, что увеличение потребления натрия на 100 ммоль приводит к увеличению экскреции кальция на 1 ммоль [Cappuccio F.P., Kalaitzidis R., Dunecleft S., Eastwood J.B., 2000].

В исследованиях на здоровых людях избыточное потребление NaCl приводит не только к усиленной экскреции кальция, цАМФ и гидроксипролина с мочой, но и к повышению уровня ПТГ, 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub> и остеокальцина. Также было установлено, что у больных АГ экскреция кальция выше, чем у здоровых людей, при одинаковом потреблении поваренной соли. В некоторых работах [Cirillo M., Ciacci S., Laurenzi M. et al., 1997; Cappuccio F.P., Kalaitzidis R., Dunecleft S., Eastwood J.B., 2000] у больных ГБ выявляется положительная корреляция между суточной экскрецией кальция с мочой, суточной экскрецией натрия и метаболическими признаками вторичного ГПТ. Хроническая гиперкальцийурия способствует к потере минеральной массы костей. Выявлена достоверная отрицательная корреляция между уровнем АД и минеральной плотностью костей: повышенное АД при этом предшествует потере костной массы [Cappuccio F.P., Meilahn E., Zmuda J.M., Cauley J.A., 1999]. Механизмы развития сочетанных изменений гомеостаза кальция и натрия неизвестны.

В 1989 г. был открыт новый пептид с выраженным гипертензивным действием – паратиреоидный гипертензивный фактор, который мог бы претендовать на эту роль [Resnik L.M., Lewanczuk R.Z., Pang P.K.T., Laragh J.H., 1993]. Синтез и секреция этого пептида осуществляются в паращитовидной железе в ответ на дефицит экзогенного кальция в пище и воде. Паратиреоидный гипертензивный фактор активирует медленные кальциевые каналы L-типа в гладкомышечных клетках сосудов и повышает концентрацию внутриклеточного кальция. В

настоящее время в литературе обсуждается роль этого фактора в патогенезе натрий- или объемзависимой формы гипертонической болезни [Sutherland S.K., Benishin C.G., 2004]. Имеются также немногочисленные сообщения о гипотензивном эффекте препаратов кальция при сольиндуцированном повышении АД.

О.Н.Демешко и соавт. исследовали влияние высокого потребления NaCl на некоторые показатели кальциевого обмена, а также влияние препаратов кальция на чувствительность к NaCl у больных ГБ. Авторами были выявлены различия в чувствительности больных к NaCl: чувствительными к нагрузке поваренной солью до лечения препаратами кальция больных составило 57,3%, после лечения препаратами кальция – 42,6% ( $p < 0,05$ ). Прирост среднего АД при проведении нагрузки NaCl до лечения препаратами кальция достоверно выше, чем после приема препаратов кальция.

Также показано, что прием препаратов кальция достоверно не влияет на содержание натрия в сыворотке крови и натрийурез. Однако концентрация общего кальция в сыворотке крови при нагрузке NaCl оказывается достоверно ниже по сравнению с его исходным уровнем. После курса лечения препаратами кальция не было обнаружено достоверных изменений уровня общего кальция сыворотки в зависимости от потребления NaCl.

Кроме того, суточная экскреция кальция с мочой достоверно возрастает при повышенном потреблении NaCl. Наоборот, превентивное лечение препаратами кальция достоверно снижает потери кальция с мочой. Избыточное потребление поваренной соли также сопровождается повышением внутриклеточного  $[Ca^{2+}]_i$  и натрия. Хотя, после лечения препаратами кальция концентрация  $[Ca^{2+}]_i$  и натрия достоверно снижается.

Не было обнаружено достоверных изменений в уровне ПТГ на фоне нагрузки NaCl, хотя после лечения препаратами кальция уровень ПТГ в плазме имел тенденцию к снижению ( $118 \pm 30$  и  $108 \pm 26$  пмоль/л). Следует отметить, что исходный уровень ПТГ у больных ГБ несколько превышает нормальные значения и, его снижение после курса лечения препаратами кальция, возможно, свидетельствует о наличии вторичного ГПТ, обусловленного

дефицитом экзогенного кальция, или повышенным его потерей с мочой. Активность ренина плазмы (АРП), как и ожидалось, была достоверно ниже в период избыточного потребления NaCl –  $1,16 \pm 0,80$  и  $2,01 \pm 1,55$  соответственно ( $p < 0,01$ ). Прием препаратов кальция не влиял на эти взаимоотношения.

В результате, выявлена положительная корреляция между приростом среднего АД и содержанием  $[Ca^{2+}]_i$  в эритроцитах ( $r = 0,46$ ;  $p < 0,05$ ), отрицательная корреляция – между приростом среднего АД и изменением концентрации общего кальция сыворотки ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,05$ ). Наличие отрицательной корреляции между концентрацией внутриклеточного  $[Ca^{2+}]_i$  и изменением концентрации общего кальция сыворотки ( $r = -0,66$ ;  $p < 0,01$ ) при нагрузке поваренной солью, по-видимому, может объяснить гипотензивный эффект препаратов кальция, наблюдаемый в эксперименте у спонтанно гипертензивных крыс при содержании их на диете с высоким содержанием NaCl.

Результаты исследований влияния пищевого кальция на уровень АД противоречивы. По некоторым данным, длительный хронический дефицит кальция в пище может приводить к повышению АД. Существует порог потребления кальция (400–500 мг/сут), ниже которого частота ГБ возрастает в несколько раз [Weinberger М.Н., 1996]. Результаты предшествующих исследований показали, что уровень общего и ионизированного кальция сыворотки у больных ГБ ниже, чем у здоровых людей [McCarron D.A., 1989], что связано с прямым действием кальция, а также с активностью ПТГ и/или  $1,25(OH)_2D_3$  на уровень АД.

Эпидемиологические исследования показали, что препараты кальция обладают гипотензивным действием только в случае исходного его дефицита [Blackwood А.М., Carruccio F.P., Sagnella G.A. et al., 1999]. По данным С.К.Чуриной и соавт., препараты кальция, не обладая прямым гипотензивным действием, достоверно снижают прирост АД, вызванный избыточным потреблением NaCl, а также уменьшают количество солечувствительных гипертоников.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что недостаточное поступление кальция может быть одним из



факторов, способствующих развитию чувствительности к NaCl, тогда как избыточное потребление NaCl усугубляет нарушения кальциевого обмена у больных АГ. В пользу этой гипотезы говорит и тот факт, что натрий- или объемзависимая форма ГБ свойственна больным, у которых нарушения кальциевого обмена наиболее выражены. Избыточное потребление NaCl усугубляет эти нарушения за счет усиления экскреции кальция с мочой. Прием препаратов кальция нормализует уровень общего кальция в плазме, а также приводит к достоверному снижению потерь кальция с мочой (при нагрузке NaCl).

Причина высокого содержания натрия и кальция в эритроцитах части больных ГБ до настоящего времени не вполне ясна. Существует мнение о врожденном или приобретенном нарушении функции трансмембранных транспортных систем. Возможно, что причиной более высокого содержания натрия в клетках является угнетение активности Na, K-АТФазы. При высоком потреблении кальция наблюдается снижение сосудистой проницаемости, повышение активности Са-АТФазы и Na, K-АТФазы и снижение содержания внутриклеточного  $[Ca^{2+}]_i$  [Martini L., Wood R.J., 2002]. Также показано, что экзогенный кальций может снижать активность паратиреоидного гипертензивного фактора и влиять на механизмы, ответственные за повышение уровня внутриклеточного натрия и кальция.

Механизм снижения концентрации общего кальция в крови, с одной стороны, и возрастания внутриклеточного кальция при нагрузке NaCl, с другой, до конца не ясен. Предполагается стабилизирующее действие ионов кальция на клеточные мембраны, прямое влияние ПТГ и 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub> на концентрацию внутриклеточного  $[Ca^{2+}]_i$ .

Несмотря на гипотензивное действие препаратов кальция, в условиях *in vitro* повышение концентрации внеклеточного кальция прямо коррелирует с повышением концентрации внутриклеточного  $[Ca^{2+}]_i$ . Необходимо учитывать, что ПТГ, обладая мощным вазодилаторным действием, не может претендовать на эту роль. В этой связи представляет интерес изучение влияния паратиреоидного гипертензивного фактора на

сосудистый тонус, тем более его считают специфическим маркером солечувствительности [Oshima T., Matsuura H., Kido K. et al., 1989]. Выявлено, что паратиреоидный гипертензивный фактор влияет не только на сосудистый тонус и концентрацию внутриклеточного  $[Ca^{2+}]_i$ , но и снижает экскрецию  $Na^+$  и воды почками [Sutherland S.K., Benishin C.G., 2004].

Таким образом, у больных ГБ при высоком потреблении NaCl выявляются следующие нарушения кальциевого обмена: 1) более низкий уровень общего кальция сыворотки; 2) усиленный кальцийурез; 3) высокий уровень внутриклеточного кальция и натрия. Эти данные свидетельствуют о сопряжении нарушений кальциевого и натриевого обмена, взаимно усиливающих друг друга: избыточное потребление NaCl стимулирует потери кальция с мочой, что в свою очередь способствует развитию повышенной чувствительности к NaCl через еще не изученные механизмы. Препараты кальция, не обладая прямым гипотензивным действием, снижают чувствительность к NaCl. Диета с ограничением NaCl и обогащенная кальцием снижает потери кальция с мочой.

В исследовании, проведенном M.Gadallah et al., сравнивались показатели кишечной абсорбции кальция у больных эссенциальной АГ с нормальной функцией почек и у здоровых лиц после перорального приема или внутривенного вливания препаратов кальция. При этом между группами выявлено достоверное различие общего и ионизированного кальция в плазме, ПТГ и метаболитов витамина D –  $25(OH)D$  и  $1,25(OH)_2D_3$ . Также величина экскреции кальция с мочой оказалась достоверно выше, чем у здоровых лиц:  $195 \pm 33$  и  $107 \pm 13$  мг/сут ( $p < 0,05$ ). В сравниваемых группах уровень абсорбции кальция в кишечнике через 2 и 24 часа не различался.

Также выявлено, что у больных с низкой активностью ренина плазмы (АРП) через 2 часа после приема препаратов кальция уровень абсорбции кальция в кишечнике достоверно увеличивается. Однако концентрации общего и ионизированного кальция, ПТГ и  $1,25(OH)_2D_3$  в плазме крови у больных с низкой АРП не отличаются от таковых у больных с нормальной и

высокой АРП. Известно, что важным проявлением нарушения кальциевого обмена при эссенциальной АГ является гиперкальцийурия, которая у больных с низкой АРП наиболее выражена и, возможно, способствует увеличению витамин D–зависимой абсорбции кальция.

### 3.3. Взаимосвязь метаболизма кальция и солечувствительности при артериальной гипертензии

Известно, что больные очень чувствительные к приему дополнительного пищевого кальция являются солечувствительными [Демешко О.Н., Чурина С.К., 2003]. Прессорный эффект приема соли, регулируемый в большинстве случаев кальцитропными гормонами, которые стимулируют переход внеклеточного кальция в ГМК. Наоборот, солечувствительные пациенты очень зависимы от освобождения кальция из внутриклеточных «запасников» и менее зависимы или независимы от объема потребляемого пищевого кальция [Carruccio F.P., Kalaitzidis R., Duncclift S., Eastwood J.B., 2000].

В чем заключается механизм солеиндуцируемого повышения секреции кальцитропных гормонов? Выявлена антагонистическая взаимосвязь между почечной экскрецией натрия и кальция. Показано, что увеличение клубочковой фильтрации одного катиона вызывает усиление экскреции другого, то есть увеличение потребления поваренной соли усиливает кальциурию, обусловленную кальцитропными гормонами, и повышает концентрацию внутриклеточного  $[Ca^{2+}]_i$ , периферическое сосудистое сопротивление и АД [Popovtzer M.M., Knochel J.P., Kumar R., 1995; Li Y.C., Kong J., Wei M. et al., 2002]. Наоборот, повышение потребления кальция предупреждает развитие этих механизмов у солечувствительных пациентов. Это подтверждается и тем, что у гипертоников, особенно при наличии солечувствительности адекватное потребление кальция вызывает

увеличение почечных потерь кальция в 2 раза по сравнению с его экскрецией у нормотензивных или солерезистентных лиц.

Первичная потеря кальция, которая может быть обусловлена потреблением поваренной соли, вызывает транзитное падение в сыворотке крови ионизированного кальция и, следовательно, повышение секреции ПТГ (рис. 5).

В свою очередь, ПТГ активирует почечную  $1\alpha$ -гидроксилазу, что способствует увеличению образования витамина  $D_3$ , который оказывает влияние на ГМК сосудов, повышая периферическое сосудистое сопротивление и АД [Barletta G., De Feo M.L., Del Bene R. et al., 2000]. Однако увеличение потребления пищевого кальция, предупреждая повышение АД и содержания витамина  $D_3$ , может компенсировать почечные потери кальция. Таким образом, у больных АГ увеличение почечной потери кальция отмечается при повышенном потреблении натрия.

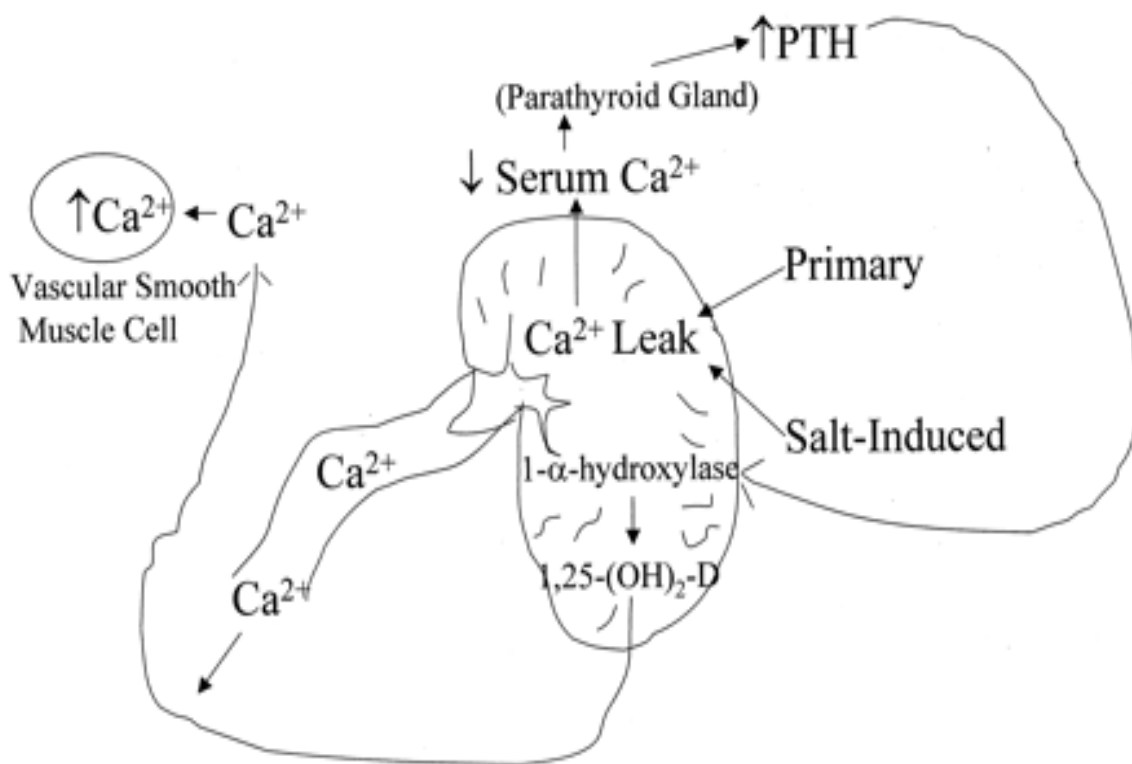


Рис. 5. Роль почечной потери кальция при эссенциальной АГ. РТН – ПТГ;  $Ca^{2+}$  Leak – выведение кальция (первичное – Primary; солеиндуцируемое – Solt-Induced); Vascular Smooth Muscle Cell – ГМК сосудов. [по Barletta G. et al., 2000].

Показано, что кальций оказывает существенное влияние на АД у лиц, потребляющих повышенное содержание натрия, и снижает систолическое АД на 26 мм рт. ст. при переходе от низкого содержания кальция к высокому содержанию его в рационе даже при сохранении повышенного потребления поваренной соли. В то же время, поваренная соль оказывает гипертензивный эффект у лиц с низким потреблением кальция.

Исключение одного из этих факторов у больных АГ демонстрировало снижение АД-ассоциированных заболеваний. В частности, показано, что увеличение потребления кальция в рационе от 400 мг до 1000 мг в день в течение 1 года вызывает уменьшение массы ЛЖ и регресс ГЛЖ против плацебо или с теми пациентами, у которых сопоставимый уровень АД контролировался атенололом [Melanson K.J., 2007].

### **3.4. Взаимосвязи метаболизма кальция, синтеза оксида азота и минеральной плотности костной ткани**

Данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что недостаток кальция в организме играет значительную роль в развитии многих хронических заболеваний, особенно у лиц пожилого возраста [Fujita T., 2000]. Одним из них является остеоартроз (ОА), который часто сочетается с АГ.

В.В. Коломиец и соавт. исследовали взаимосвязи метаболизма кальция, состояния костной ткани и синтеза NO у больных с АГ в сочетании с ОА (основная группа). Контрольную группу составили больных с АГ II стадии без ОА. По возрасту и давности АГ и по уровню общего кальция в плазме крови между основной и контрольной групп разницы несущественны:  $2,42 \pm 0,03$   $2,46 \pm 0,04$  ммоль/л соответственно. После проведения кальцийтолерантного (КТТ) теста путем перорального приема 0,25 ммоль лактата кальция на 1 кг массы тела прирост концентрации кальция в плазме крови в контрольной группе за 90 мин составил  $0,25 \pm 0,03$  ммоль/л и в основной группе –  $0,17 \pm 0,02$

ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о том, что у больных с АГ поступление кальция из кишечника во внеклеточную жидкость недостаточно, особенно выражено снижение кишечной абсорбции кальция при такой сопутствующей патологии, как остеопатоз.

Как известно, поступление кальция из кишечника во внеклеточную жидкость стимулирует механизмы регуляции обмена кальция (подавление продукции паратиреоидного гормона, повышение синтеза кальцитонина, переход кальция в обменный пул костной ткани и др.), которые снижают его концентрацию во внеклеточной жидкости. Также не было выявлено восстановления исходной кальциемии через 240 мин КТТ, а это свидетельствует о нарушении регуляции обмена кальция на уровне регуляторных и эфферентных систем и объясняется уменьшением синтеза основного регулятора кишечной абсорбции кальция –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Сниженное образование активного метаболита витамина  $\text{D}_3$  может быть обусловлено нарушением внутривисцеральной гемодинамики и ишемией почек, снижением активности  $1\alpha$ -гидроксилазы и чувствительности эндотелиоцитов кишечника к действию  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , возможно, и генетически обусловленным дефектом кишечного транспорта кальция.

У больных с ОА снижение кишечной абсорбции кальция возможно и благодаря применению нестероидных противовоспалительных препаратов. Дефицит витамина  $\text{D}_3$  играет важную роль в патогенезе ОА и развитии нарушений обмена кальция при этом заболевании. С возрастом отмечают снижение кишечной абсорбции витамина  $\text{D}_3$  и образования его в коже. Кроме того, недостаток витамина  $\text{D}_3$  при АГ с ОА приводит к усилению продукции деструктивных ферментов и снижает синтез матричных протеогликанов, что в свою очередь, вызывает потерю хрящевой ткани [Насонов Е.Л., 1998].

У больных АГ почечная экскреция кальция в первой фазе ККТ (0-120 мин) повышается почти в 2 раза: в контрольной группе – с  $2,32 \pm 0,39$  до  $4,59 \pm 0,48$  мкмоль/мин и в основной группе – с  $2,13 \pm 0,33$  до  $4,21 \pm 0,42$  мкмоль/мин ( $p < 0,001$ ). Важно

отметить, что в отличие от нормотензивных лиц у гипертоников во второй фазе КТТ (120-240 мин) почечная экскреция кальция не только не снижается, а продолжает возрастать. Повышенное выведение кальция с мочой является одним из звеньев нарушения метаболизма кальция при АГ [Kalaitzidis R. et al., 2000].

Сниженное потребление кальция с пищей и/или повышенная экскреция его почками приводит к дефициту внеклеточного кальция, что обуславливает органоспецифическую модуляцию активности кальций-чувствительных рецепторов. Ослабление воздействия на эти рецепторы вызывает изменения пролиферации, дифференцировки и функций клеток костной ткани, почек, кишечника, сосудистого эндотелия, поскольку витамин D<sub>3</sub> и внеклеточный кальций являются ключевыми регуляторами данных процессов на клеточном уровне [Peterlink M., 2005]. Нарушения метаболизма кальция приводят к развитию целого ряда патологических состояний, таких как АГ, артериолосклероз, дегенеративные заболевания суставов и остеопороз [Fujita T., 2000].

По данным, В.В.Коломиец и соавт., среди больных АГ минеральная плотность костной ткани (МПКТ) соответствовала возрастной норме в 52% случаев, остеопению выявили в 40% случаев и остеопороз – в 8% случаев. Однако у больных АГ в сочетании с ОА остеопороз был диагностирован у 32% больных и остеопения – у 44%, а у 24% пациентов изменений МПКТ не выявлено. Значение МПКТ в контрольной группе составило  $1,03 \pm 0,01$  г/см и в основной –  $0,93 \pm 0,03$  г/см ( $p < 0,05$ ). Нарушение метаболизма кальция при ОА проявляется в развитии системных изменений в костной ткани. Изучение связи между остеопорозом и ревматическими заболеваниями суставов вызывает большой интерес [Коваленко В.Н. и соавт., 2003; Hunter D.J. et al., 2003].

Одним из факторов развития и прогрессирования АГ является нарушение синтеза оксида азота (NO). Также установлено, что эндотелиальная NO-синтаза принимает активное участие в регуляции минерализующей активности остеобластов [Afzal F., 2004], а NO оказывает прямой ингибирующий эффект на остеокласт-зависимую резорбцию

костей [Wimalawansa S., 2000]. При ряде патологических заболеваний, в том числе при АГ и ОА, когда повышено образование свободных радикалов, а значит и супероксиданиона, большая часть NO разрушается, что приводит к снижению его биодоступности [Паливода С.Н., Черепок А.А., 2006].

Показано, что у больных АГ в сочетании с ОА содержание стабильных метаболитов NO в сыворотке крови достоверно ниже, чем при отсутствии ОА:  $37,6 \pm 1,7$  и  $44,1 \pm 2,1$  мкмоль/л соответственно ( $p < 0,05$ ). О нарушении синтеза NO также свидетельствует наличие эндотелиальной дисфункции у больных, степень выраженности которой была выше у больных АГ в сочетании с ОА. При проведении пробы с реактивной гиперемией после декомпрессии диаметр плечевой артерии в основной группе увеличился на  $7,2 \pm 0,9\%$ , а в контрольной группе –  $9,6 \pm 0,8\%$  ( $p < 0,05$ ). Более выраженное нарушение вазомоторной функции системных сосудов при АГ в сочетании с ОА может быть связано и с приемом этими больными нестероидных противовоспалительных препаратов, что приводит к ухудшению гемодинамических показателей в почках. Ишемия паренхимы почек обуславливает нарушения проантиоксидантного баланса и метаболизма NO [Топчий И.И., 2006].

Нарушение обмена кальция также оказывает негативное влияние на метаболизм NO. Так, при NO-зависимой АГ устранение дефицита кальция за счет его повышенного потребления вызывало не только снижение АД, но и улучшение функции эндотелия, связанное с увеличением гиперполяризации ГМК сосудов и их чувствительности к NO, снижением продукции супероксиданиона и вазоконс-трикторных простаноидов [Jolma P., 2000; Kalliovalkalma J., 2000].

Н.Н.Картамышевой и соавт. также установили роль сосудистой дисфункции в патогенезе остеопении при нефрогенной АГ у детей. При этом у больных определялись уровни маркера костеобразования остеокальцина в сыворотке, маркера костной резорбции С-телопептида, маркера сосудистой дисфункции – молекулы сосудистой клеточной адгезии-1. Обнаружено значительное повышение уровня молекулы



сосудистой клеточной адгезии-1 и снижение уровней маркеров костного ремоделирования, что свидетельствует об участии сосудистой дисфункции в подавлении костного метаболизма.

Таким образом, показано, что у больных АГ в сочетании с остеоартрозом более выражено снижение кишечной абсорбции кальция и минеральной плотности костной ткани, увеличение экскреции кальция с мочой. Также у данной категории больных нарушение синтеза NO ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией и низким содержанием его конечных метаболитов в сыворотке крови, что оказывает негативное влияние на обмен кальция и способствует прогрессированию системных изменений костной ткани.

### **3.5. Влияние антагонистов кальция на уровень паратиреоидного гормона в крови**

Известно, что секреция ПТГ регулируется внеклеточным содержанием кальция, т.е. при снижении кальция усиливается секреция гормона и, наоборот. Это означает, что между гормональной активностью паращитовидных желез и содержанием кальция в крови существует двунаправленная обратная связь. Следствием гиперсекреции ПТГ является мобилизация кальция из костных депо.

Ранее нами показано, что гипотензивная эффективность антагонистов кальция, их влияние на структурно-функциональное состояние сердца и сосудов коррелирует с содержанием ПТГ в крови. Известно, что антагонисты кальция блокируют медленные потенциалзависимые кальциевые каналы и уменьшают внутриклеточное содержание ионов кальция. Поэтому изучение влияния антагонистов кальция на гормональную активность паращитовидных желез через изменение плазменной концентрации этих ионов представляет интерес. В литературе дискутируется вопрос о влиянии антагонистов кальция на регуляцию кальциевого обмена, особенно их влияние на минерализацию костей.

С этой целью изучали динамику ПТГ и кальция в крови, суточного кальцийуреза на фоне терапии антагонистами кальция (табл. 1). Показано, что на фоне моно- и комбинированной терапии верапамилом ретард и амлодипином достоверно уменьшается содержание ПТГ в крови. Особенно выражено снижение ПТГ при терапии амлодипином и комбинированной терапии, хотя различие между группами оказалось статистически незначимым. При монотерапии верапамилом ретард содержание ПТГ уменьшается в среднем на 11,2% ( $p<0,05$ ), амлодипином – на 15,3% ( $p<0,01$ ) и комбинированной терапии – на 15,7% ( $p<0,01$ ).

Таблица 1.

Динамика показателей кальциевого обмена при моно- и комбинированной терапии верапамилом ретард и амлодипином у больных ГБ ( $M \pm m$ )

Схемы терапии (группы)	Этапы исследования	ПТГ, (пг/мл)	Общий кальций плазмы, (ммоль/л)	Кальций-урия, (ммоль/л)	Суточный кальций-урез, (ммоль/сут)
Верапамил ретард	Исход	30,3±1,2	2,43±0,06	5,50±0,15	6,54±0,16
	Лечение	26,9±1,0	2,55±0,07	4,86±0,13	5,92±0,15
p		< 0,05	нд	< 0,05	< 0,05
Амлодипин	Исход	31,4±1,1	2,41±0,06	5,65±0,13	6,68±0,15
	Лечение	26,6±1,2	2,56±0,07	4,82±0,15	5,73±0,18
p		< 0,01	нд	< 0,01	< 0,01
Амлодипин + Верапамил ретард	Исход	30,6±1,3	2,44±0,05	5,59±0,14	6,72±0,16
	Лечение	25,8±1,1	2,63±0,06	4,69±0,13	5,70±0,18
p		< 0,01	нд	< 0,01	< 0,01

Примечание. \* – достоверность различий (p) показателей до и после лечения: \* –  $p<0,05$  и \*\* –  $p<0,01$ . нд – недостоверно.

Независимо от вида терапии содержание кальция в крови увеличилось недостоверно ( $p>0,05$ ): при терапии верапамилом ретард в среднем на 4,9%; амлодипином на 6,2% и комбинированной терапии на 7,8%. Возможно, это объясняется

увеличением диуреза под влиянием терапии, что способствует усилению кальцийурии и суточного кальцийуреза. Так, суточный диурез достоверно увеличился на фоне монотерапии амлодипином и комбинированной терапии: в среднем на 12,2 и 14,3% соответственно ( $p<0,05$ ). Особенно уменьшение кальцийурии и суточного кальцийуреза выражено при монотерапии амлодипином (на 14,7 и 14,2% соответственно;  $p<0,01$ ) и комбинированной терапии (16,1 и 15,2% соответственно;  $p<0,01$ ).

На фоне терапии наиболее выраженное снижение содержания ПТГ в крови отмечалось у больных 2-й и 3-й групп (табл. 2). При этом сохраняется закономерность динамики содержания ПТГ в зависимости от вида терапии.

Таблица 2.

Динамика ПТГ на фоне моно- и комбинированной терапии верапамил ретард и амлодипин в зависимости от исходного уровня ПТГ плазмы у больных ГБ ( $M\pm m$ )

Схемы терапии (группы)	Этапы исследования	Уровни ПТГ плазмы		
		1-я группа, 0–25 пг/мл	2-я группа, 26–50 пг/мл	3-я группа, $\geq 51$ пг/мл
Верапамил ретард	Исход	16,9 $\pm$ 0,5	38,3 $\pm$ 1,2	57,9 $\pm$ 1,6
	Лечение	16,4 $\pm$ 0,5	34,2 $\pm$ 1,1	48,6 $\pm$ 1,5
p		нд	$< 0,05$	$< 0,01$
Амлодипин	Исход	16,4 $\pm$ 0,5	39,1 $\pm$ 1,3	58,3 $\pm$ 1,6
	Лечение	16,0 $\pm$ 0,6	34,4 $\pm$ 1,2	47,7 $\pm$ 1,6
p		нд	$< 0,05$	$< 0,01$
Амлодипин + Верапамил ретард	Исход	16,7 $\pm$ 0,4	39,5 $\pm$ 1,2	59,0 $\pm$ 1,7
	Лечение	16,1 $\pm$ 0,6	32,7 $\pm$ 1,0	48,1 $\pm$ 1,5
p		нд	$< 0,01$	$< 0,01$

Примечание. \* – достоверность различий (p) показателей до и после лечения: \* –  $p<0,05$  и \*\* –  $p<0,01$ . нд – недостоверно.

Так, в 1-й группе при всех видах терапии снижение ПТГ было статистически незначимым. Во 2-й группе при монотерапии верапамилом ретард содержание ПТГ в крови снизилось в среднем на 10,7% ( $p < 0,05$ ), амлодипином – на 12,0% ( $p < 0,05$ ) и комбинированной терапии – на 17,2% ( $p < 0,01$ ). Более выраженное уменьшение содержания ПТГ наблюдалось у больных 3-й группы: при монотерапии верапамилом ретард в среднем на 16,1% ( $p < 0,01$ ); амлодипином на 18,5% ( $p < 0,01$ ). Следовательно, между исходным содержанием ПТГ в крови и его динамикой на фоне терапии выявлена обратная корреляция:  $r = -0,64$  ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, при лечении антагонистами кальция увеличивается содержание кальция в крови, вызванное блокадой медленных кальциевых каналов, что приводит к снижению секреция ПТГ и уменьшению суточного кальцийуреза. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что конечный эффект терапии антагонистами кальция зависит от исходного состояния кальций-регулирующей функции паращитовидных желез. Так как, при «кальций-зависимом» варианте ГБ имеет место повышенная секреция ПТГ, поэтому можно ожидать снижение секреции ПТГ под влиянием антагонистов кальция, что отражается на высокой гипотензивной эффективности этого класса препаратов.

Учитывая характер изменений содержания ПТГ и кальция в крови, а также суточного кальцийуреза при терапии антагонистами кальция нами предложена схема взаимодействия паращитовидных желез и этих препаратов (рис. 6). Поскольку регуляция обмена кальция, участвующего во многих биологических процессах, носит многофакторный и многоуровневый характер, то результаты этого взаимодействия в каждом конкретном случае могут отличаться.

Как видно, антагонисты кальция, блокируя медленные кальциевые каналы, уменьшают поступление ионов кальция из внеклеточного пространства в миоплазму и, тем самым, устраняют явление «кальциевого парадокса». При этом повышение содержания кальция в плазме крови, по механизму

обратной связи, подавляет гормональную активность паращитовидных желез. В результате этого, снижается мобилизация кальция из костей, т.е. деминерализация их, и суточный кальцийурез, что может обладать профилактическим эффектом в отношении остеопороза.

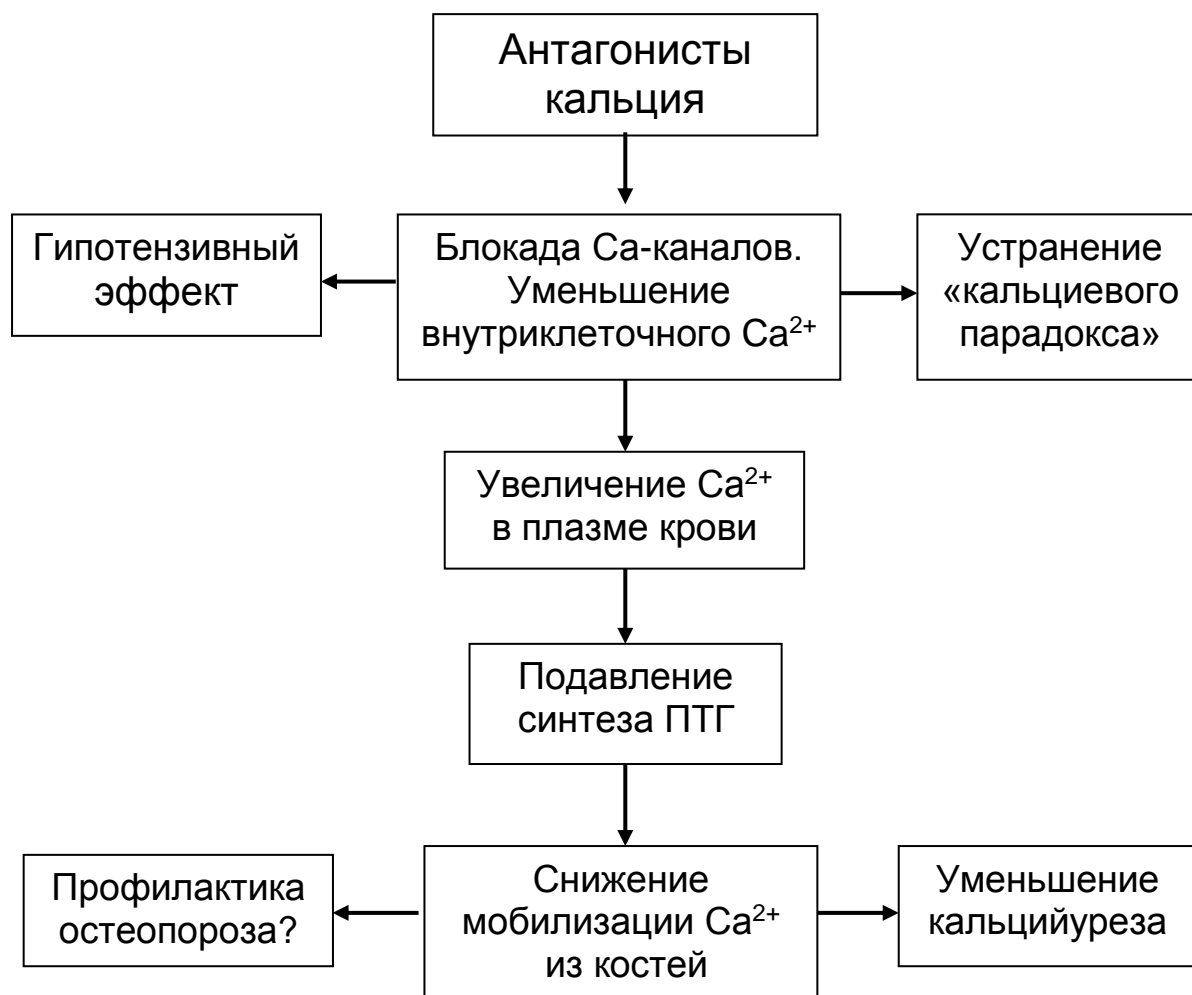


Рис. 6. Взаимодействие антагонистов кальция и паращитовидных желез у больных эссенциальной гипертензией (адаптировано автором из М.С. Кушаковского, 2002).

Известно, что с возрастом, особенно у женщин снижается минерализация костей, что приводит к развитию остеопороза, и поэтому представляет интерес изучение влияния терапии АК на функциональное состояние паращитовидных желез в зависимости от пола и возраста. С этой целью нами в группах мужчин и женщин, страдающих АГ, исследовалась динамика содержания ПТГ в крови на фоне терапии АК в разных

возрастных категориях. Для достаточного количества выборки больных, которым проводилась моно- и комбинированная терапия, объединяли в общую группу (табл. 3).

Таблица 3.

Сравнение динамики содержания ПТГ плазмы с учетом возрастно-полового признака на фоне антигипертензивной терапии антагонистами кальция ( $M \pm m$ )

Возраст, годы	Женщины (n=44)		Мужчины (n=51)	
	исход	лечение	исход	лечение
$\leq 40$	$28,1 \pm 1,0$	$25,0 \pm 0,8$	$29,0 \pm 0,9$	$24,3 \pm 0,8$
41-49	$31,4 \pm 0,8$	$27,4 \pm 1,1^*$	$31,2 \pm 0,9$	$27,5 \pm 1,0^*$
50-59	$34,3 \pm 1,1$	$27,2 \pm 0,9^{**}$	$30,8 \pm 1,2$	$26,2 \pm 0,8^*$
60-69	$35,6 \pm 1,1$	$26,5 \pm 0,8^{***}$	$31,4 \pm 0,9$	$26,0 \pm 0,8^{**}$

Примечание. \* – достоверность различий показателей до и после терапии: \*\* –  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ .

Выявлено, что у больных в возрасте до 60 лет в исходном состоянии содержание ПТГ у мужчин и женщин практически не отличается. Однако у женщин старше 60 лет по сравнению с возрастом до 50 лет содержание ПТГ составило в среднем на 19,9% ( $p < 0,01$ ) больше, а также было достоверно выше, чем у мужчин во всех возрастных категориях.

Необходимо отметить, что на фоне терапии антагонистами кальция достоверное снижение содержания ПТГ как у мужчин, так и у женщин наблюдается в возрасте старше 40 лет и особенно выраженный характер у женщин старше 60 лет: в среднем на 25,6% ( $p < 0,001$ ). Достоверное различие величины снижения ПТГ у мужчин и женщин отмечается в возрасте старше 50 лет. Так, в группе 50-59 лет величина снижения ПТГ в крови у женщин оказалась выше, чем у мужчин:  $7,1 \pm 0,6$  и  $4,6 \pm 0,5$  пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). В группе больных 60-69 лет различие

величин снижения ПТГ было более выраженным и составило у женщин  $9,1 \pm 0,8$  и у мужчин –  $5,4 \pm 0,5$  пг/мл ( $p < 0,01$ ).

В заключение следует отметить, что выраженность изменений содержания ПТГ в крови на фоне терапии антагонистами кальция зависит от исходного функционального состояния паращитовидных желез, а также от пола и возраста больных гипертонической болезнью.

## РАЗДЕЛ 4. КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МЕТАБОЛИЗМА КАЛЬЦИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

### 4.1. Потенциалзависимые кальциевые каналы – важный фактор обеспечения клеточного гомеостаза кальция

Различают два основных механизма проникновения ионов кальция через клеточную мембрану: а) потенциал-зависимые кальциевые каналы; б) рецептор-зависимые кальциевые каналы. В первом случае, ионы кальция проникают внутрь клетки через клеточную мембрану, как только ее потенциал снижается ниже критического уровня, то есть во время деполяризации мембраны, во втором – трансмембранный ток ионов кальция стимулируется взаимодействием клеточных рецепторов со специфическими агонистами [Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 1997; Smajilovic S., Tfelt-Hansen J., 2008].

В сердечной мышце и ГМК сосудов сокращение зависит в основном от ионов кальция, которые высвобождаются в цитозол из саркоплазматического ретикулума. Однако, в отличие от скелетных мышц, для высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулума в кардиомиоцитах и ГМК сосудов требуется поступление некоторого количества (до 15% от внутриклеточного содержания кальция) внеклеточного кальция [Berne R., Kutchai H., 1999].

Большая часть внеклеточных ионов кальция проникает через сарколемму кардиомиоцитов и ГМК сосудов по специализированным каналам, обладающим определенной избирательностью для этих ионов. Кальциевые каналы открываются только тогда, когда произойдет частичная деполяризация клеточных мембран, т.е. во время потенциала действия, и поэтому их называют потенциал-зависимыми каналами [Сперелакиса Н., 1988].



По рецептор-зависимым каналам ионы кальция проникают внутрь ГМК после связывания норадреналина и ангиотензина II со специфическими рецепторами на мембранах этих клеток [Tfelt-Hansen J., Brown E.M., 2005]. Следовательно, в гладкомышечных клетках ионы кальция могут поступать в цитозол как по потенциал-зависимым, так и по рецептор-зависимым кальциевым каналам. Это имеет значение для понимания сходства и различия в клеточных механизмах действия двух типов вазодилататоров – АК, с одной стороны, и блокаторов альфа<sub>1</sub>-адренергических рецепторов и антагонистов ангиотензиновых рецепторов, с другой стороны [Molostvov G, James S, Fletcher S, et al., 2007].

В кардиомиоцитах основной путь проникновения внеклеточных ионов кальция в клетку – это потенциал-зависимые кальциевые каналы. Рецептор-зависимых кальциевых каналов в кардиомиоцитах нет, однако агонисты бета-адренергических рецепторов опосредованно, через активацию Gs-белка и аденилатциклазы, могут стимулировать потенциал-зависимые кальциевые каналы [Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 1997; Chattopadhyay N., Brown E.M., 2006]. Соответственно, блокаторы бета-адренорецепторов могут в определенной мере тормозить функцию потенциал-зависимых кальциевых каналов. Отсюда становится понятным сходство многих кардиальных эффектов бета-адреноблокаторов и таких антагонистов кальция, как верапамил и дилтиазем [Grossman E., Messerli F.H., 2002].

Различают несколько типов потенциал-зависимых кальциевых каналов: L (long acting – длительно действующие); Т (transient – преходящие); N (neuronal – нейронные); Р (в клетках Пуркинье мозжечка) и R (в эндотелиальных клетках). Каналы L и Т типов впервые были обнаружены в сердечной мышце и гладкой мускулатуре сосудов, тогда как каналы N-типа в мембранах нейронов [Rossier M.F., Lesouhaitier O., Perrier E. et al., 2003].

Согласно современным представлениям функциональная активность скелетных, сердечной и гладких мышц определяется состоянием сократительных и регуляторных белков, белков транспортирующих кальций и регулирующих его

внутриклеточную концентрацию, а также обеспечивающих протекание реакций энергетического обмена [Филимонов В.И., 2000]. Как известно, во внеклеточной жидкости концентрация ионов кальция составляет от  $1,5$  до  $2,3 \times 10^{-3}$  М, в цитозоле она намного ниже –  $1-3 \times 10^{-7}$  М. Таким образом, на уровне клеточных мембран существует 10 000-кратный градиент концентрации кальция. В этом случае не только благодаря градиенту концентрации ионов кальция, но и за счет деполяризации клеточных мембран ионы кальция поступают в клетку путем диффузии через потенциал-зависимые ионные каналы.

Потенциал-зависимый ионный канал состоит из устья, селективного фильтра, активационных и инактивационных ворот, состояние которых позволяет или не позволяет ионам проходить через канал, и сенсора напряжения, управляющего работой ворот (рис. 7). Он может находиться в трех состояниях - покоя, активации и инактивации, и является селективным для каждого сорта ионов. Характерной чертой их является способность активироваться и инактивироваться под влиянием трансмембранного электрического поля, т.е. в ответ на изменение трансмембранного потенциала, происходит изменение конформации потенциалуправляемого канала. В результате, сначала смещаются активационные ворота, и это переводит канал из состояния покоя в состояние активации. В этом состоянии через канал проходят ионы кальция. Следующее за этим изменение трансмембранного потенциала приводит к закрытию инактивационных ворот, что переводит канал из активированного состояния в инактивированное состояние.

Из клетки во внеклеточную среду ионы кальция транспортирует Са-АТФ-аза, локализованная в плазматической мембране клеток, против его концентрационного градиента. Мышечные клетки содержат вторую, отличающуюся от Са-АТФ-азы, транспортирующую кальций из цитозоля в полость саркоплазматического ретикулума, внутриклеточной структуры, которая накапливает и хранит ионы кальция, также против градиента концентрации. По градиенту кальций выходит из

саркоплазматического ретикулума в цитозоль благодаря диффузии через ионные каналы [Сперелакиса Н., 1988].

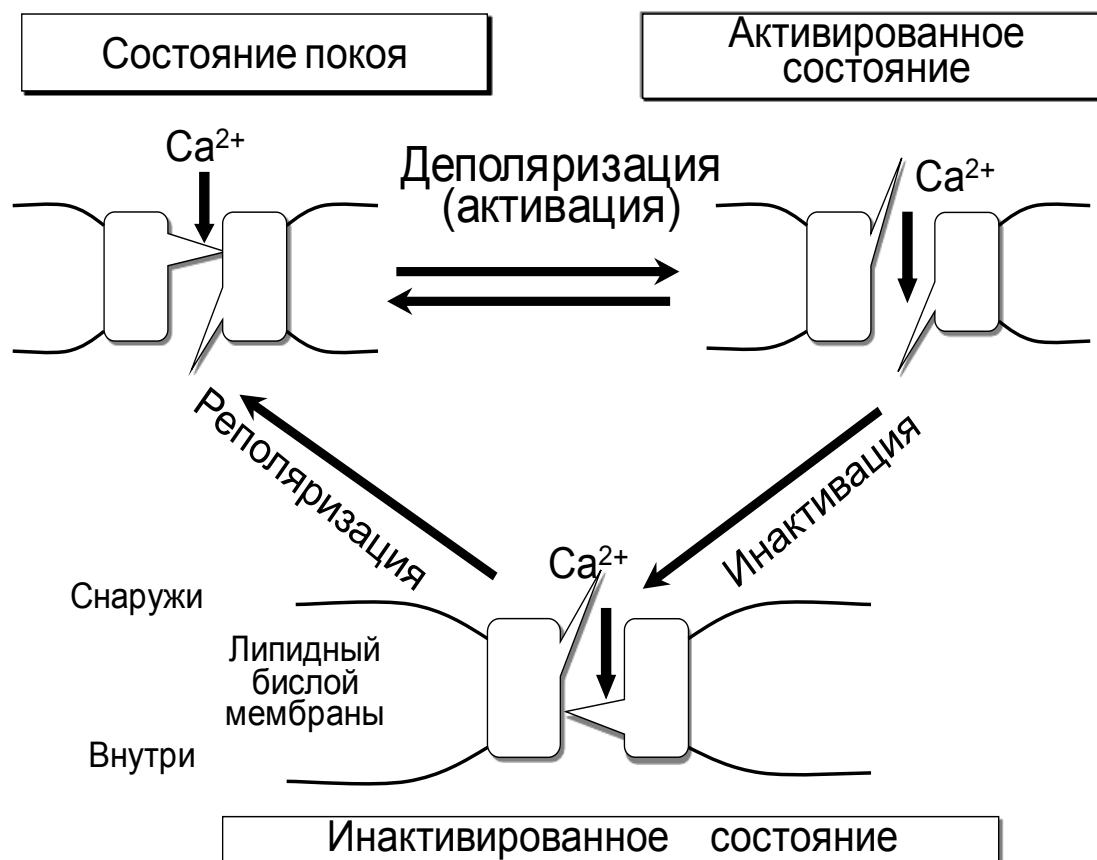


Рис. 7. Схематическое изображение потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа миоцитов.

Внутриклеточная концентрация ионов кальция регулирует взаимодействие между актином и миозином в ГМК сосудов. Повышенная внутриклеточная концентрация ионов кальция, которая вызывает сокращение, может наступать за счет поступления кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы (электромеханическое сопряжение) и рецептор-управляемые кальциевые каналы (фармакомеханическое сопряжение) в сарколемме, так же как и через высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума. ГМК сосудов расслабляются, когда свободный внутриклеточный кальций закачивается обратно в саркоплазматический ретикулум и откачивается из клетки кальциевым насосом, расположенным в

клеточной мембране [Berne R., Kutchai H., 1999; Bagby S.P., 2006].

В широком смысле антагонисты кальция называют вещества, которые противодействуют эффектам ионов кальция, влияя либо на прохождение этих ионов через мембрану клеток, либо на связывание или их высвобождение из саркоплазматического ретикулума [Grossman E., Messerli F.H., 2002]. Поэтому можно говорить о трех основных группах антагонистов кальция: 1) вещества, которые стимулируют аденилатциклазу. Образующийся под влиянием аденилатциклазы цАМФ увеличивает активность кальциевого насоса в саркоплазматическом ретикулуме, что ведет к связыванию ионов кальция и снижению концентрации их во внутриклеточной жидкости; 2) ингибиторы кальмодулина, который является медиатором действия ионов кальция внутри ГМК; 3) ингибиторы входа внеклеточных ионов кальция через клеточную мембрану [Eisenberg M.J., 2004].

Установлено, что у пациентов с пограничной АГ и эссенциальной АГ уровни  $[Ca^{2+}]_i$  в тромбоцитах достоверно выше, чем у лиц с нормальным АД. Также выявлена тесная корреляция между концентрацией  $[Ca^{2+}]_i$  в тромбоцитах с показателями систолического и диастолического АД:  $r = 0,88$  и  $r = 0,93$  соответственно ( $p < 0,001$ ). Показано, что антигипертензивная терапия антагонистами кальция, бета-адреноблокаторами и диуретиками приводит к снижению уровня  $[Ca^{2+}]_i$ , и это коррелирует со снижением АД ( $p < 0,001$ ). Внутриклеточная концентрация  $[Ca^{2+}]_i$  в тромбоцитах, возможно, определяется теми же гуморальными или фармакологическими факторами, которые определяют уровень АД.

Длительное активное поддержание высокого тонуса гладких мышц сосудистой стенки биологически нерентабельно. Если вазоконстрикция продолжается длительно, то развивается пролиферация интимы и медиа сосудистой стенки с гипертрофией матрикса, который нарабатывается фибробластами, в результате стимуляции факторов роста и экспрессии ответствующих генов. Соотношения толщины стенки сосуда и его просвета изменяются, он утрачивает способность

расширяться до бывшего уровня и все эффективнее ограничивает кровоток. Достаточная перфузия становится возможной только при повышенном АД. Таким образом, ремоделирование сосудов, способствуя хронизации АГ, превращается в важнейшее звено патогенеза ГБ. Именно ремоделирование артериального русла интегрирует отдельные ситуационные повышения АД в первично хроническую болезнь [Гогин Е.Е., 1998; Шляхто Е.В., Моисеева О.М., 2002].

Несмотря на многочисленные исследования, патогенез ГБ к настоящему времени остается до конца не выясненным. Одной из концепций патогенеза ГБ, в том числе ремоделирования сосудистого русла, является теория генетически детерминированного нарушения катион-транспортной функции клеточных мембран, изменение активности которой ведет к перегрузке клеток натрием и кальцием, что вызывает гипертонус сосудов и способствует развитию АГ (Гогин Е.Е., 2004). Механизмы этого феномена изучены недостаточно. Обсуждается участие генетических факторов, нарушений экскреторной функции почек, гиперинсулинемии, нейрогенных и гуморальных систем регуляции АД [Чазов Е.И., 1999].

У таких больных часто выявляются нарушения кальциевого обмена: повышенная экскреция кальция и цАМФ с мочой, более низкий уровень ионизированного кальция сыворотки крови, повышенные уровни ПТГ и витамина D, усиленная абсорбция кальция в кишечнике [Кушаковский М.С., 2002]. Такие нарушения кальциевого обмена могут являться результатом вторичной гиперфункции паращитовидных желез при недостаточном поступлении экзогенного кальция или повышенных его потерях [Cappuccio F.P., Kalaitzidis R., Duneclift S. et al., 2000].

## 4.2. Кальций-зависимые рецепторы и их роль в регуляции артериального давления

### 4.2.1. Выделение кальций-зависимых рецепторов в сердечно-сосудистой системе

Кальций-зависимые рецепторы (CaR) были клонированы в 1993 году из бычьих паращитовидных желез [Brown E.M., Gamba G., Riccardi D. et al., 1993]. В дальнейшем, эти рецепторы выявлялись в тканях и клетках различного типа. Они относятся к С суперсемейству G протеин-ассоциированных рецепторов, которые также известны как 7 трансмембранные рецепторы.

Лиганды CaR делятся на агонисты I типа, которые являются прямыми агонистами, и II типа, влияющего как аллостерический модулятор, и меняющий аффинность рецепторов на кальций и другие катионы. Современные кальциймиметики являются агонистами II типа, которые положительно влияют на CaR.

Наиболее важная функция CaR является системная регуляция гомеостаза кальция. В паращитовидных железах CaR ингибируют секрецию ПТГ, который является ключевым кальций-регулирующим гормоном. Кроме того, CaR выявлены также в почках, костях и кишечнике, которые вместе паращитовидными железами являются основным кальций-регулирующим органом.

Одним из важных эффектов CaR – это регуляция сосудистого тонуса и АД, которое осуществляется через модуляции гомеостаза кальция. Кальций-зависимые рецепторы имеют 3 структурных домин: большой; внеклеточный, состоящий примерно из 600 аминокислот, и 7 трансмембранных и внутриклеточного домина, каждая из них содержит около 200 аминокислот. Рецептор имеет гомодимерик конфигурацию, который необходим для их нормальной функции. Основным кальций-воспринимающим звеном является внеклеточный домин рецептора, но трансмембранный домин также участвует в восприятии (сенсинг) кальция [Ray K., Northup J., 2002].

Кроме ионов кальция, на CaR влияют много другие катионы, натуральные полиамины и несколько антибиотиков [Tfelt-Hansen J., Brown E.M., 2005]. Эти рецепторы также чувствительны к изменениям ионного состава и pH среды. Положительными аллостерическими модуляторами, кроме кальция, являются L-аминокислоты и небольшое количество лекарств, называемых как «кальциймиметиками» [Conigrave A.D., Franks A.H., Brown E.M., Quinn S.J., 2002]. Лекарства, которые обладают отрицательным модулирующим эффектом на CaR, называются кальцийлитиками.

Повышение внеклеточной концентрации кальция или другие агонисты CaR активируют эти рецепторы, которое, в свою очередь, приводит к активации многих сигнальных путей. Природа и выбор сигнальных путей зависят от типа клеток, в которых выявляются эти рецепторы. CaR, как и другие G-протеин-связанные рецепторы, влияют в основном через G-протеин.

Эти рецепторы выявляются в двух основных компонентах сердечно-сосудистой системы: сердце и сосуды [Smajilovic S., Tfelt-Hansen J., 2007]. Активация CaR в кардиомиоцитах вызывает повышение внутриклеточной концентрации кальция и инозитолфосфата. CaR локализованы в эндотелии эндокарда, микроциркуляторном русле миокарда и сердечных фибробластах.

Показано, что активация CaR кардиомиоцитов вызывает подавление синтеза ДНК, без оказания влияния на количество кардиомиоцитов, свидетельствующее о том, что CaR могут быть защитой против развития гипертрофии миокарда [Matturri L., Milei J., Grana D.R., Lavezzi A.M., 2002]. Кроме того, повышенная экспрессия в сердце протеина, содержащего CaR, выявлялась и во время ишемии и реперфузии миокарда. Также другими исследованиями показано значение экспрессии CaR и их сигнальных механизмов в понимании физиологии и патофизиологии сердца.

Наличие CaR также установлено в сосудах различного типа. Так, CaR-протеин был выявлен в периваскулярных нервах мезентеральных, коронарных и мозговых артерий. Позже CaR выявлены и в эндотелиальных клетках сосудистой стенки. Показано, что стимуляция CaR вызывает продукцию NO,

который является мощным вазодилататором. Однако другие исследователи не могли выявить CaR в ГМК аорты [Klein G.L., Enkhbaatar P., Traber D.L. et al., 2008].

В целом, можно констатировать, что CaR содержатся в периваскулярных нервах адвентиции, также как в эндотелиальных клетках и, конечно, в ГМК сосудов.

#### 4.2.2. Роль кальций-зависимых рецепторов в метаболизме кальция

Гомеостаз кальция в основном регулируется с тремя кальцийтроными гормонами: ПТГ, кальцитонин и  $1,25(\text{OH})_2$  витамин  $\text{D}_3$  (кальцитриол). Обратная корреляция между внеклеточной концентрацией кальция и секрецией ПТГ и прямая корреляция между внеклеточным кальцием и секрецией кальцитонина обеспечивается за счет CaR [Brown E.M., MacLeod R.J., 2001]. Эти рецепторы, выделенные из паращитовидных желез и почек, играют важную роль в гомеостазе кальция. Снижение концентрации кальция в плазме вызывает опосредованное CaR увеличение секреции ПТГ из клеток паращитовидных желез. В результате увеличения секреции ПТГ усиливается реабсорбция кальция в дистальных почечных канальцах и резорбция костей, что ведет к повышению внеклеточной концентрации кальция [Chattopadhyay N., Brown E.M., 2006]. Кроме того, сопутствующая гипокальциемия также снижает высвобождение кальцитонина С-клетками щитовидной железы, регулируемое CaR и, тем самым, тормозит эффект кальцитонина, ингибирующий резорбцию костей. Оба фактора – ПТГ и низкий уровень внеклеточной концентрации кальция индуцируют синтез  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  в клетках проксимальных почечных канальцев. Этот активный метаболит витамина D стимулирует кишечную абсорбцию кальция. В результате этих процессов возникает гиперкальциемия.

В почках CaR выявляются во многих сегментах нефрона. Вкратце, функции CaR только для нефрона заключаются в следующем: 1) ослабление ингибирующего эффекта ПТГ в



отношении реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах; 2) подавление почечной экскреции кальция в кортикальных сегментах петли Генли; 3) снижение концентрационной функции мочи в медуллярных собирательных мочевых трубочках. Позже CaR были выявлены в юкстагломерулярных клетках и показано, что они способны подавлять секрецию ренина, образование ангиотензин-превращающего фермента и вазоконстрикторное действие ангиотензина II [Ortiz-Capisano M.C., Ortiz P.A., Garvin J.L. et al., 2007].

Кроме паращитовидных желез и почек, были установлены еще 2 органа, участвующих в обеспечении гомеостаза кальция в организме. В исследованиях *in vitro* сообщалось о наличии кальций-зависимых рецепторов в клетках костей и кишечнике [Brown E.M., McLeod R.J., 2001]. Кроме 4 органов, имеющих CaR, каждый из которых является важным в гомеостазе кальция, внеклеточный кальций можно рассматривать как 4-й кальцийтропным гормоном или «первым мессенджером».

#### 4.2.3. Роль кальций-зависимых рецепторов в регуляции артериального давления

Кальций-зависимые рецепторы (CaR) играют важную роль во внеклеточном гомеостазе кальция, регулируя темп секреции ПТГ и скорость реабсорбции кальция почками [Smajilovic S., Tfelt-Hansen J., 2008]. Очень мало исследований, посвященных изучению взаимосвязей гомеостаза кальция и АД. Впервые практикующий врач У.Эдисон почти 80 лет назад демонстрировал, что потребление кальциевых добавок снижает АД у гипертоников. На животных также установлено, что паратиреоидэктомия и повышенное потребления пищевого кальция предупреждает развитие АГ. Кроме того, эпидемиологические исследования показали, что потребления кальция обратно коррелирует с уровнем АД. Известны некоторые потенциальные механизмы, объясняющие влияние кальция на уровень АД, и связанные с изменением секреции кальций-

регулирующих гормонов, включая ПТГ и паратиреоидный гипертензивный фактор [Resnick L.M., 1999].

Однако мало работ или практически отсутствуют данные доказывающие, что изменения внеклеточной концентрации кальция могут влиять на уровень АД через CaR [Drueke T.B., 2004]. Хотя давно известно, что внеклеточная концентрация кальция может индуцировать релаксацию изолированной артерии, снижая ее реактивность. Выявлено, что повышение внеклеточной концентрации кальция вызывает расслабление сосуда даже после его констрикции, индуцированной норэпинефрином.

R.D. Bukoski et al. выявили, что релаксация изолированной артерии под влиянием повышенной концентрации внеклеточного кальция связана с активацией CaR в периваскулярных нервах, результатом которой является высвобождение гиперполяризующего вазодилатирующего фактора – Cannabinoid (рис. 8). Позже показано, что внеклеточные ионы кальция, магний и неомицин (все являются агонистами CaR) вызывают расслабление изолированных мелких подкожных артерий, из которых выделены CaR.

Кроме того, вазорелаксирующий эффект агонистов кальций-зависимых рецепторов продемонстрирован на фоне подавления функции эндотелия сосудистой стенки индометацином. Этот эффект особенно выражен в интактных сосудах. Показано, что стимуляция CaR специфическим положительным модулятором – Calindol вызывает эндотелийзависимую гиперполяризацию ГМК сосудов [Weston A.H., Absi M., Ward D.T. et al., 2005].

Также установлено, что CaR активируют различные ионные каналы в головном мозге, включая неспецифические катионные каналы и кальций-чувствительные калиевые каналы. Кроме того, CaR сосудистого эндотелия активируют кальций-зависимые калиевые каналы, результатом которого является калий-индуцированная гиперполяризация ГМК сосудов. Все эти результаты показывают, что CaR могут играть физиологическую роль в модуляции АД. Эта гипотеза подтверждается некоторыми исследованиями *in vivo*.

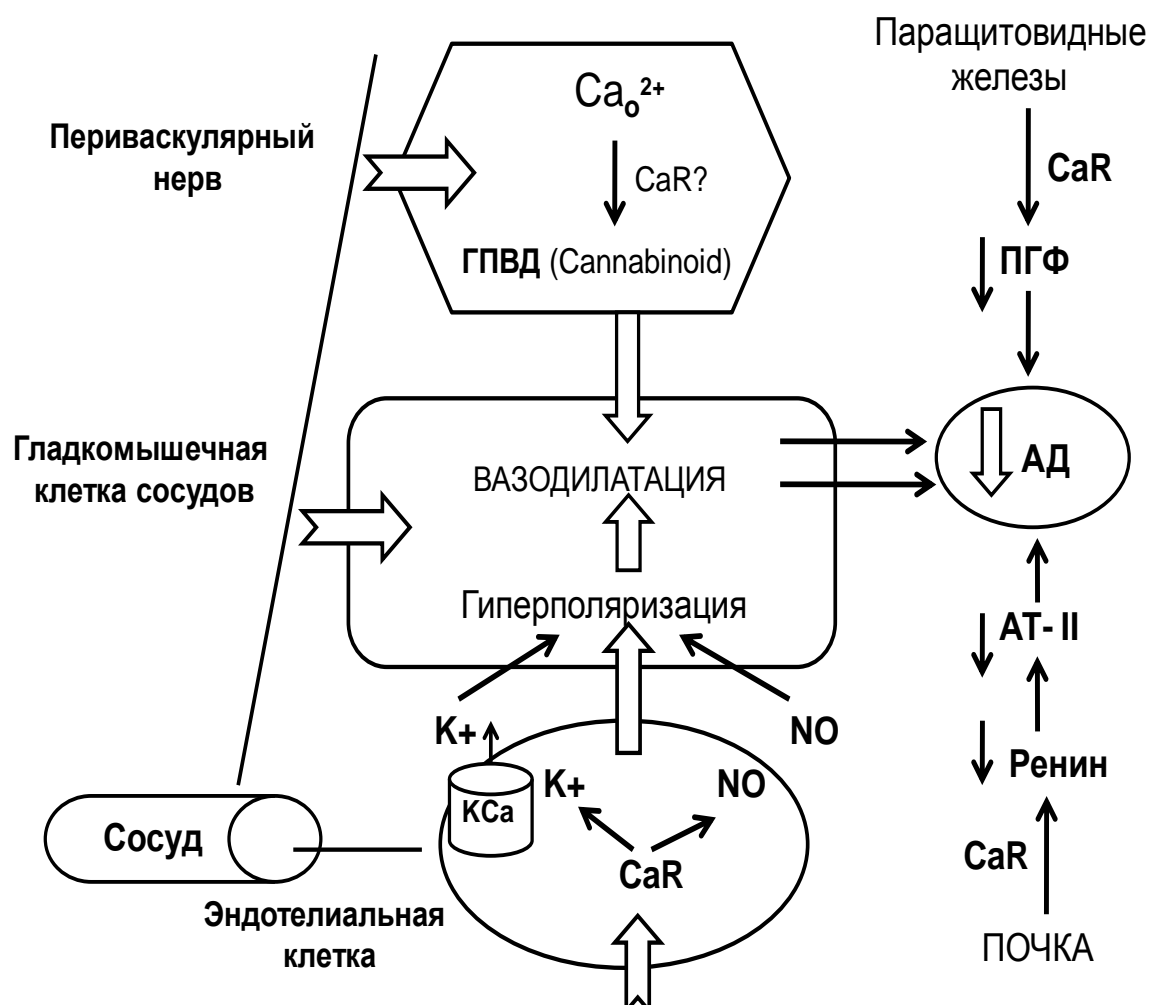


Рис. 8. Схематическое изображение возможных эффектов кальций-зависимых рецепторов на АД. CaR – кальций-зависимые рецепторы; ПГФ – паратиреоидный гипертензивный фактор; АТ-II – ангиотензин-II;  $Ca_o^{2+}$  – внеклеточный кальций. ГПВД – гиперполяризующий вазодилататор.

Также выявлено, что гипотензивный эффект кальциймиметика зависит от сохранности (наличия) паращитовидных желез, прямых эффектов кальциймиметика и влияния обоих этих факторов через CaR и/или другие механизмы, а также не исключается роль кровяных сосудов [Tfelt-Hansen J., Brown E.M., 2005]. Кроме того, в этот процесс может быть также вовлечена ренин-ангиотензиновая система, поскольку в эксперименте установлено, что активация CaR вызывает подавление секреции ренина. Однако при введении

кальциймиметика изменений активности АПФ и уровня альдостерона в плазме крови не отмечалось.

Показано, что наряду с длительным гипотензивным эффектом кальциймиметики могут вызвать и острую гипертензию как у нормальных, так и уремических животных [Odenwald T., Nakagawa K., Hadtstein C. et al., 2006]. Таким образом, кальциймиметики могут стать причиной развития АГ. Механизмы действия кальциймиметиков и кальция на АД очевидны, однако они могут быть связаны как с прямыми эффектами CaR на эндотелиальные клетки и периваскулярные нервы, так и косвенно через почки или паращитовидные железы.

Таким образом, доказано, что CaR, выделенные из различных типов кровяных сосудов, и результаты исследований, могут участвовать в регуляции уровня АД. В частности, внеклеточная концентрация ионов кальция вызывает вазодилатацию изолированных сосудов, аналогично влиянию потребляемого пищевого кальция на АГ. Показано, что кальциймиметики – агонисты CaR оказывают благоприятное прогностическое влияние на сердечно-сосудистую систему у больных с уремическим вторичным ГПТ [Cunningham J., Danese M., Olson K. et al., 2005]. Поэтому исключительно важная роль CaR как модулятора АД может стать приоритетным направлением в кардиологии. Дальнейшие исследования могут способствовать выявлению точных механизмов регуляции сосудистого тонуса и АД с участием CaR.

В заключение следует отметить, что расширение клинического применения кальциймиметиков в лечении гиперпаратиреозидизма и потенциальное использование кальцийлитиков в лечении остеопороза позволяют понять важную роль кальций-зависимых рецепторов в физиологии кровообращения. Наличие кальций-зависимых рецепторов в структурах кардиоваскулярной системы делает кальций основным посредником – мессенджером модуляции этой системы.

## РАЗДЕЛ 5. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НАРУШЕНИЕМ МЕТАБОЛИЗМА КАЛЬЦИЯ

### 5.1. Генетически детерминированная мембранопатия – патогенетическая основа кальций-зависимой гипертонической болезни

В силу сложности и неполной изученности механизмов регуляции АД сохраняется постоянный интерес к выяснению патогенетических механизмов развития и прогрессирования АГ. В этой ситуации вполне продуктивным представляется путь систематизации данных о механизмах регуляции АД, выявления наиболее вероятных их поломок и описания их взаимоотношений в пределах конкретных клинико-патогенетических вариантов АГ [Бойцов С.А., 2004]. В то же время сложность верификации клинико-патогенетических вариантов АГ у конкретного больного вследствие часто встречающихся сочетаний и схожести нарушений механизмов регуляции АД оправдывает концепцию по созданию универсальной схемы патогенеза эссенциальной АГ или гипертонической болезни.

В наибольшей степени нарушения регуляции обмена кальция как причины развития АГ были изучены Ю.В. Постновым и С.Н. Орловым, которые сформулировали "мембранную" теорию гипертензии. Суть данной концепции заключается в том, что у больных АГ имеется генетически обусловленный дефект плазматических мембран, вызывающий нарушение трансмембранного транспорта кальция. Следствием этого является накопление кальция в цитозоле с последующим повышением контрактильности гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов, усиление активации симпатико-адреналовой системы, повышение секреции кортизола и инсулина. Все эти процессы закономерно ведут к повышению АД с

одновременными морфологическими изменениями сосудов и сердца. Как уже говорилось, подтверждением значимости этих механизмов является многократно доказанный эффект блокаторов кальциевых каналов.

Большой вклад в развитие идей о клинко-патогенетическом профилировании больных АГ внес М.С.Кушаковский, описавший гиперадренергический, гипергидратационный, ангиотензин-зависимый, кальцийзависимый и цереброишемический клинко-патогенетические варианты АГ. Кроме того, во все современные классификации включены варианты АГ как "АГ у пожилых" и АГ при метаболическом сердечно-сосудистом синдроме.

С учетом известных и основополагающих механизмов развития эссенциальной артериальной гипертензии (гипертонической болезни) на основе теории нарушений катионотранспортной функции мембран ГМК сосудов нами предпринята попытка представить возможные этапы развития так называемой кальций-зависимой формы заболевания (рис. 9). Несмотря на наличие большой доказательной базы «мембранного механизма» развития эссенциальной гипертензии, в том числе экспериментальных данных о возможности воспроизведения кальций-зависимой формы заболевания, до сих пор остаются сомнения о самостоятельной роли данного патогенетического механизма развития артериальной гипертензии.

Возможно, это объясняется тем, что нарушения регуляции кальциевого обмена ассоциируются с основными патогенетическими механизмами развития и прогрессирования системной АГ, такие как РААС и нейрогуморальная активация. Если участие указанных механизмов в регуляции системного метаболизма кальция менее очевидно, то в регуляции клеточного метаболизма кальция их роль не вызывает сомнений. Подтверждением этого является то, что большинство классов антигипертензивных препаратов (антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы, альфа-адреноблокаторы, тиазидные диуретики, возможно ИАПФ) через различные механизмы способствуют уменьшению концентрации внутриклеточного кальция и, тем самым, оказывают подобный антагонистам кальция эффект. Это

является одним из механизмов действия указанных препаратов, участвующих в реализации их гипотензивного действия.

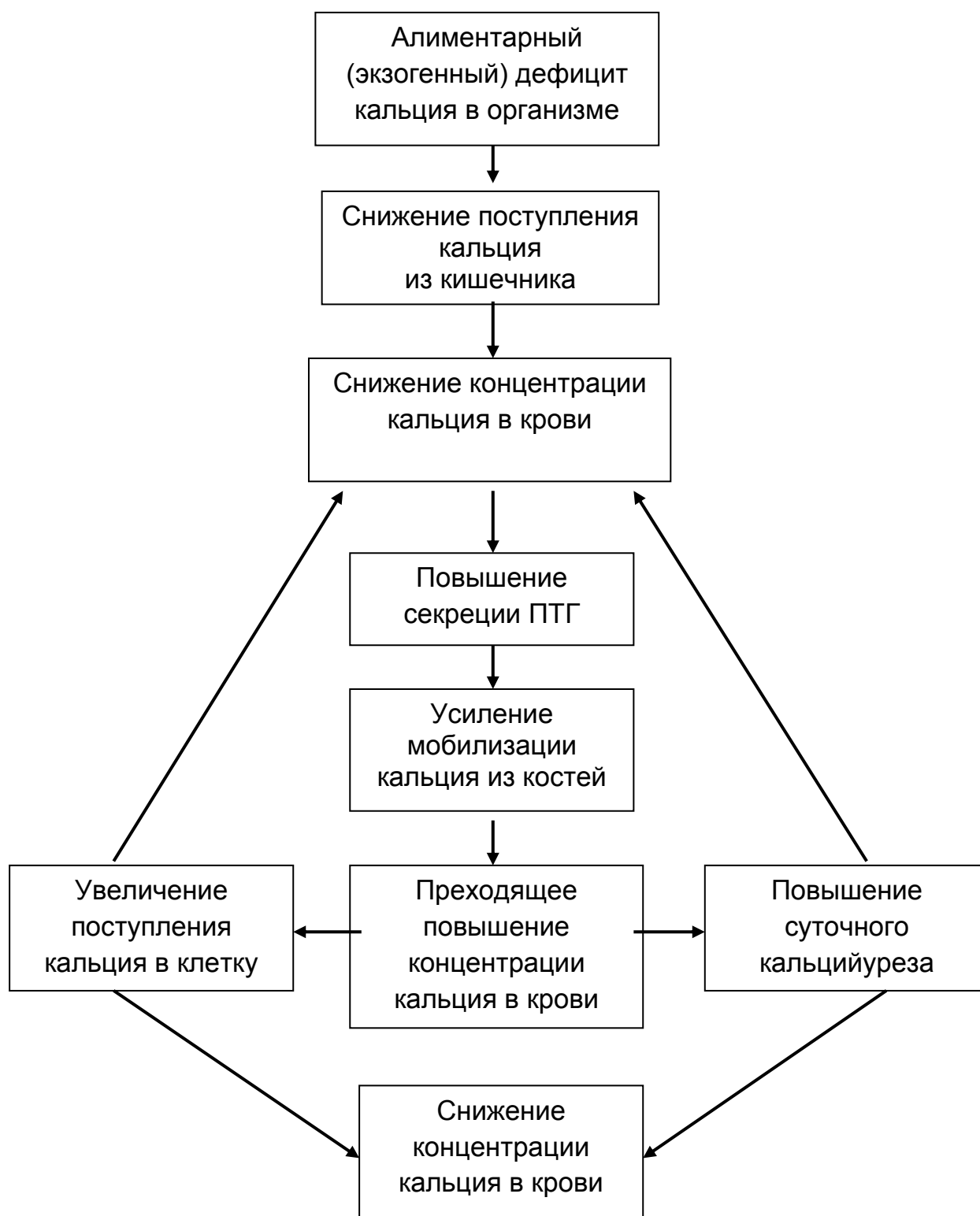


Рис. 9. Механизмы развития кальций-зависимой артериальной гипертензии (адаптировано автором из М.С.Кушаковского, 2002).

Таким образом, механизмы, обеспечивающие гомеостаз клеточного кальция, являются фундаментальными и универсальными. Поэтому данное положение, возможно, не способствует тому, чтобы кальций-зависимую форму гипертонической болезни рассматривать как самостоятельный и полноценный вариант заболевания.

Накоплены доказательства присутствия в тканях при эссенциальной АГ дисбаланса энергопродукции и энергопотребления с недостатком восполнения энергии в клетках и дефицитом последней [Pisarenko O.I., Studneva I.M., Postnov A.Y., Postnov Y.V., 2000]. Источник указанных отклонений – в нарушении АТФ-синтетической функции митохондрий клеток, причиной которых является их кальциевая перегрузка вследствие избыточно поступающего в митохондрии цитозольного кальция и развивающейся недостаточности mPT пор, выводящих кальций из матрикса этих органелл.

При эссенциальной АГ ткань головного мозга испытывает дефицит энергообразования, исходно не обусловленный недостаточностью кровоснабжения мозга по типу ишемии. Упомянутый дефицит энергии связан с нарушением способности митохондрий клеток головного мозга синтезировать АТФ в результате кальциевой перегрузки последних.

Механизм, опосредующий развитие системной АГ, включает в число наиболее значимых активирование вазомоторных центров стволовой части мозга, а также другие системы, влияющие на сосудистый тонус и периферическое сосудистое сопротивление. К этим относится, в частности, избыточная (в условиях кальциевой перегрузки) продукция митохондриями окислительных радикалов, нейтрализующая вазорелаксирующее влияние NO. Необратимость АГ обеспечивается структурным ремоделированием сосудов «сопротивления», в частности разреженностью капиллярной сети в органах-мишенях.

По мнению Ю.В. Постнова, нарушенная мембранная регуляция клеточного кальция и кальциевая перегрузка митохондрий – причина снижения АТФ-продуцирующей функции митохондрий. Автором также впервые предпринята



попытка теоретического обоснования ключевой роли дефицита клеточного энергообразования в развитии эссенциальной гипертензии.

Наиболее вероятной причиной подавления митохондриального синтеза АТФ является перегрузка этих органелл кальцием, источником которой может служить избыток цитозольного кальция, образующийся вследствие нарушенной мембранной регуляции этого иона [Постнов Ю.В., 2001].

Это подтверждается давно установленным фактом почти двукратного превышения величины пула митохондриального кальция в адипоцитах крыс SHR и у больных с эссенциальной АГ по сравнению с соответствующим контролем. Перегрузка митохондрий кальцием и как следствие разобщение процессов окисления и фосфорилирования связана с недостаточностью выведения кальция из матрикса этих органелл.

До последнего времени полагали, что ионы кальция, поступающие в матрикс из цитозоля, покидают его через систему  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмена во внутренней мембране митохондрий в соотношении 2:1 соответственно. Оказалось, однако, что эта система действует медленно, легко насыщается и не в состоянии обеспечить эффективное выведение кальция при интенсивном его поступлении в матрикс.

Другой путь выведения кальция из митохондрий был найден позднее [Szabo I., Zoratti M., 1992]. Он эффективно действует при усиленном поступлении иона в клетку (следовательно, в матрикс органелл), одновременно выполняя важную роль в механизме действия кальция как мессенджера в системе проведения сигнала в клетке [Ichas F., Jonaville L.S., Mazat J.P., 1997]. Этот более мощный путь выведения кальция из матрикса осуществляется через mPT поры – потенциалзависимые, проницаемые для ионов каналы, открытию которых способствуют, в частности, деполяризация мембраны, аккумуляция кальция или наличие в матриксе окисляющих агентов. Особенностью mPT пор является блокирование их циклоспорином, применение которого в клинике с целью подавления тканевого иммунитета осложняется системной АГ [Zini R., Simon N., Morin C. et al., 1996]. Эта

особенность проливает свет на роль mPT пор в механизме развития кальциевой перегрузки органелл, супрессии синтеза в них АТФ и отношения этих нарушений к АГ.

В то же время кажется вероятным, что механизм воздействия различных групп гипотензивных лекарственных средств, основу которого составляет нормализация уровня цитозольного кальция, уменьшая вход ионов кальция в матрикс митохондрий и снижая перегрузку mPT каналов и, тем самым, улучшает процесс энергообразования в митохондриях.

Таким образом, наличие проявлений энергетического дефицита в клетках различных тканей при эссенциальной АГ делает обоснованным предположение о причинной связи этой формы патологии с недостатком энергии на клеточном уровне. Источник указанных отклонений – в нарушении АТФ-синтетической функции митохондрий клеток, причиной которых являются измененная мембранная регуляция внутриклеточного распределения кальция и кальциевая перегрузка митохондрий в связи с недостаточностью выведения кальция из митохондриального матрикса. Недостаточность энергообразования в клетках ткани головного мозга может явиться основой нейрогенного компонента патогенеза гипертонической болезни путем влияния на функцию вазомоторных центров ствола головного мозга и активирования эфферентного отдела симпатической нервной системы, снабжающей кровообращение.

## **5.2. Дефицит кальция во время беременности – фактор риска развития гестационной артериальной гипертензии**

### **5.2.1. Потребности беременной женщины в кальции и профилактика его дефицита**

Потребность организма женщины в кальции во время беременности увеличивается примерно на 300 мг в день. Также наблюдается повышение экскреции кальция с мочой, которое еще больше увеличивает потребность женщины в кальции. Эти потребности обычно перекрываются увеличением абсорбции

кальция из пищи. В недавно сформулированных рекомендациях (Совет по питанию национальной медицинской академии США) потребность в кальции составляет 1000 мг в день у женщин в возрасте от 19 до 50 лет и 1300 мг в возрасте до 18 лет, независимо от беременности.

Растущему плоду в избыточном количестве нужен кальций как для роста костей, так и для формирования нервной системы, сердца и мышц, регуляции ритма сердца и процесса свертывания крови [Николаев А.С., Мазурина Е.М., Кузнецова Г.В. и др., 2006]. Кальций необходим для полноценной работы почек, активно влияет на уровень холестерина крови. Подсчитано, что 13 мг кальция в час и 300 мг в день проходит через плаценту плода, при рождении он должен накопить до 25000 мг кальция. Физиологически протекающая беременность в силу функциональной перестройки эндокринной системы сопровождается изменением всех видов обмена, в том числе минерального, создаются предпосылки к нарушению фосфорно-кальциевого гомеостаза. Недостаток в организме кальция может привести к развитию токсикозов, остеопороза и нейровегетативных нарушений.

Как известно, организм беременной женщины также испытывает повышенную потребность в витаминах, в том числе и в витамине D<sub>3</sub>, что обусловлено его усиленной утилизацией развивающимся плодом. При этом происходит перераспределение витаминов в организме будущей матери с образованием витаминных депо в плаценте. Существует прямая зависимость между содержанием витамина D<sub>3</sub> в плаценте и показателями кальций-фосфорного обмена у беременных женщин. Положение усугубляется, если мать вскармливает ребенка грудью. Известно, что у кормящих матерей в течение первых 6 мес. после родов наблюдается снижение содержания минеральных компонентов в позвоночнике.

Исследования показали, что в 17% наблюдений при неосложненной беременности за 2-3 мес. до родов появляются неспецифические симптомы кальциевой нехватки (парестезии, судорожные подергивания мышц, боли в костях, остеомалация,

изменения походки и др.). У беременных с гестозом указанные симптомы встречаются чаще, приблизительно в половине наблюдений. Положение ухудшается при нерациональном питании, неблагоприятных климатических условиях (в весенне-зимний период года наблюдаются более низкие концентрации метаболитов витамина D и кальция в крови, чем летне-осенний).

В проблеме изучения влияния дефицита кальция на течение беременности в настоящее время выделяют еще один интересный аспект: связь артериальной гипертензии беременных и дефицит кальция. Артериальная гипертензия, обусловленная беременностью, осложняет течение, примерно каждой десятой беременности и является основным фактором риска детской и материнской смертности, а также тяжелых осложнений. Существуют доказательства, позволяющие говорить о положительном действии добавлении кальция и рацион для профилактики и лечения гестационной АГ [Ritchie L.D., King J.C., 2000]. Несмотря на то, что механизм действия дефицита кальция на возникновение гестационной АГ до конца не ясен, имеются указания об эффективности применения препаратов кальция для лечения этого состояния.

Кальций D<sub>3</sub> Никомед содержит в одной таблетке 1250 мг карбоната кальция (500 мг кальция элемента) и 200 МЕ витамина D<sub>3</sub> (холекальциферола). Применение данного препарата в дозе 2500 мг карбоната кальция и 400 МЕ витамина D<sub>3</sub> в сутки обеспечивает достаточное поступление в организм кальция и витамина D способствует предотвращению потери костной массы. На фоне его применения у беременных уменьшаются или купируются симптомы кальциевой недостаточности. Препарат не вызывает побочных эффектов, безопасен во время беременности. Прием препаратов кальция (1000 мг/сут элементарного кальция) в сочетании с витамином D<sub>3</sub> (400 МЕ/сут) во время беременности патогенетически обоснован, благотворно влияет на показатели кальций-фосфорного обмена у матери, плода и новорожденного. Рекомендуемые дозы препарата не влияют на раннее зарастание родничка у детей, так как являются физиологически подобранными, при этом прием витамина D<sub>3</sub> помимо

вышеуказанных причин является и мерой профилактики рахита у детей первого года жизни.

Профилактика остеопенических осложнений во время беременности является эффективным подходом к проблеме остеопороза у женщин в постменопаузе, и заключается в достаточном потреблении кальция с раннего возраста и обеспечении солями кальция в периоды беременности и лактации.

Таким образом, изучение патогенеза нарушений фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма у беременных женщин позволит выработать оптимальные пути профилактики и коррекции данных нарушений.

### 5.2.2. Кальций в пище и артериальная гипертензия, обусловленная беременностью

АГ, обусловленная беременностью, осложняет течение примерно каждой десятой беременности и является основным фактором риска детской и материнской смертности, а также тяжелых осложнений [Ritchie L.D., 2000]. АГ, обусловленная беременностью включает в себя такие заболевания, как гестационная АГ, преэклампсия и эклампсия. Гестационная АГ характеризуется чрезмерным повышением АД и обычно развивается после 20 недель беременности. Для того чтобы диагностировать преэклампсию, у пациентки должны быть отеки, протеинурия и АГ. Если дело доходит до эклампсии, то могут возникнуть угрожающие жизни судороги и кома. АГ, обусловленная беременностью, также может привести к преждевременным родам и рождению недоношенных детей.

Результаты эпидемиологических исследований у небеременных взрослых пациенток позволяют предположить, что количество кальция в пище может играть определенную роль в возникновении, профилактике и лечении ГБ. Например, в исследовании «Диета для Гипертоника» (DASH) диета, состоявшая из 8-10 порций фруктов и овощей и 3 порций нежирных молочных продуктов, позволила снизить систолическое и диастолическое АД на 5,5 и 3,0 мм рт.ст.

соответственно, по сравнению с обычной американской диетой – мало фруктов и овощей, много жирного (рис. 10). Несмотря на то, что специфических нутриентов, ответственных за это, в исследовании DASH не выявлены, вероятно, речь идет о кальции.

Мета-анализ 33 рандомизированных, контролируемых клинических исследований с участием 2412 пациентов показал, что добавление к рациону 1000-2000 мг кальция в сутки вызывает достоверное снижение систолического АД [Bucher H.C., Cook R.J., Guyatt G.H. et al., 1996]. Несмотря на то, что действие кальция на АД в общей популяции весьма умеренно, добавление его в рацион может быть особенно эффективным в некоторых подгруппах больных, а именно при натрийзависимой форме гипертонической болезни (минералокортикоидная АГ), при дефиците кальция в рационе, а также у женщин с АГ, обусловленной беременностью.

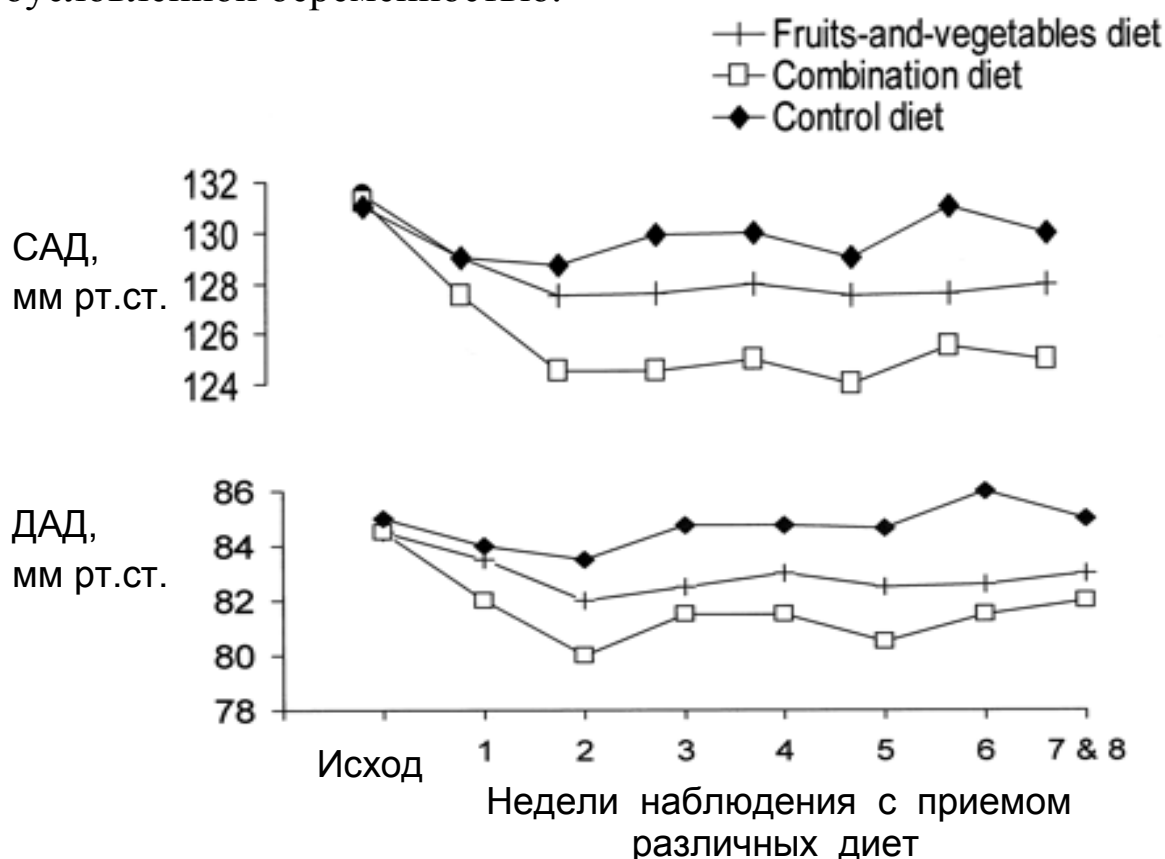


Рис. 10. Средние величины систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) в исходном состоянии и на фоне различных диет в течение недели (DASH Study). Combined diet – (кальциевые пищевые добавки + диета, богатая овощами и фруктами). Control diet – контрольная диета.

## 5.3. Дефицит кальция в период гестации у матери – предиктор развития артериальной гипертензии у потомства

### 5.3.1. Метаболизм кальция во время беременности

Патогенез АГ, обусловленной беременностью, до сих пор окончательно не расшифрован, однако при этом состоянии отмечаются определенные изменения метаболизма кальция. Возможно, что в сыворотке уменьшается концентрация активного метаболита витамина D –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , ионизированного кальция сыворотки и экскреция кальция с мочой. Являются ли эти биохимические сдвиги причиной или следствием АГ, обусловленной беременностью или тем и другим сразу, неясно. У беременных с АГ, обусловленной беременностью, абсорбция кальция не измерялась.

Однако данные эпидемиологических исследований позволяют предположить, что имеется отрицательная корреляция между количеством кальция в пище и частотой АГ, обусловленной беременностью, в определенных популяциях. Например, в сельских районах Гватемалы, несмотря на плохое социально-экономическое положение и низкое количество белка в пище, частота эклампсии очень низка (менее 0,4 случая на 1000 родов). Количество кальция в пище этой популяции достаточно велико (примерно 1100 мг/сутки), поскольку они едят много блюд из лайма. В противоположность этому, в Колумбии и в Индии, где количество кальция в пище колеблется от 250 до 350 мг/сутки, частота эклампсии намного выше (1,6 и 12,0 на 1000 родов соответственно).

Выявлена связь между частотой гестационной АГ и суточной дозой потребляемого кальция. Интересно, что для преэклампсии такой связи установить не удалось. Предполагается, что женщины с гестационной АГ представляют собой гетерогенную группу, некоторые могут быть отнесены к группе легкой

преэклампсии, а у других это просто гипертоническая болезнь, впервые выявленная во время беременности. Именно, последняя группа может быть наиболее отзывчива на назначение кальция.

Другая биохимическая аномалия, наблюдающаяся у беременных с АГ, – это увеличение концентрации свободного кальция внутри клетки. Например, по сравнению с контрольной группой, в которой АД было нормальным, у женщин с преэклампсией была увеличена концентрация свободного кальция в эритроцитах и тромбоцитах. Однако не все исследования позволили обнаружить изменения в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС).

Биохимические механизмы, ответственные за повышение концентрации внутриклеточного кальция и снижение концентрации внеклеточного кальция, в настоящее время неясны. Предполагается, что основную роль в транспорте катионов играет ПТГ. К сожалению, исследования концентрации ПТГ при нормально протекающей беременности и при АГ, обусловленной беременностью, оказались малоинформативными. Это связано с разными причинами: дизайном этих исследований, методами определения ПТГ и количеством кальция в пище. Например, у беременных с нормальным АД концентрация ПТГ практически не отличалась от таковой у небеременных женщин, т.е. была выше, ниже или одинаковой. У женщин с АГ, обусловленной беременностью, концентрация ПТГ оказывалась ниже или такой же, как и у здоровых беременных. В настоящее время механизмы положительного действия кальциевых пищевых добавок на АД остаются нераскрытыми.

Проводились многочисленные клинические исследования у беременных с целью оценки влияния пищевых добавок с кальцием на частоту АГ, обусловленной беременностью, и исход беременности. Мета-анализ 14 рандомизированных, контролируемых исследований с участием 2549 женщин показал, что у женщин, потребляющих дополнительный кальций в дозе 2000 мг в сутки, по сравнению с плацебо достоверно снижается риск возникновения гестационной АГ и преэклампсии. Возможно, что гипотензивный эффект пищевых добавок с кальцием может быть



гораздо выше в группе больных АГ, обусловленной беременностью. Эта гипотеза получила свое подтверждение в рандомизированном, контролируемом клиническом исследовании, в которое были включены как нормотензивные беременные, так и беременные с АГ. Показано, что пищевые добавки с кальцием (1000 мг/день) значительно снижают диастолическое АД только в группе больных с АГ.

Мета-анализ результатов исследований также показал, что беременные женщины с АГ и преэклампсией в большинстве случаев потребляли кальций ниже рекомендуемых цифр в 1000-1300 мг/день. Это, также зависело от этнической принадлежности женщин и низкого социально-экономического статуса.

Однако в другом многоцентровом исследовании профилактики эклампсии или АГ, обусловленной беременностью, не было установлено положительного эффекта от добавления к рациону 2000 мг кальция в сутки, у беременных разного этнического происхождения и социально-экономического статуса, у которых среднее потребление кальция было меньше 1100 мг в сутки. Возможно, это объясняется тем, что добавление кальция к рациону эффективно только у тех, у кого мало кальция в рационе, а также имеет значение возрастные различия обследованных.

В нескольких исследованиях обследовались беременные подросткового возраста, у которых потребность в кальции превосходит таковую у взрослых вследствие продолжающейся минерализации костей. Эту гипотезу подтверждают результаты рандомизированного и контролируемого исследования, которое было проведено в Эквадоре, с участием 260 беременных девочек-подростков (возраст менее 17,5 года, среднее потребление кальция менее 600 мг/день). Им назначали дополнительно по 2000 мг/сут кальция или плацебо. Добавление кальция приводило к достоверному снижению систолического АД на 9,1 мм рт.ст. и диастолического АД – 6,0 мм рт.ст. Однако, в исследовании по профилактике эклампсии даже у самых молодых (в возрасте от 12 до 16 лет, n = 665) добавление кальция в рацион не давало никакого положительного воздействия на АД.

### 5.3.2. Как добавление кальция в рацион матери влияет на потомство?

Прием кальцийсодержащих добавок во время беременности благоприятно влияет на уровень АД у потомства. Оказалось, что у таких детей уровень АД ниже, чем у малышей, чьи матери не принимали препараты кальция. По мнению D.C. Hatton, «внутриутробное "программирование"» достаточно сильно влияет на состояние здоровья у взрослых, особенно на состояние сердечно-сосудистой системы. Предполагается, что различия уровней АД у детей сохраняются и во взрослом состоянии". Автором проводилась сравнительная оценка в двух группах беременных женщин: 1-я группа женщин принимала по 2000 мг/сут кальция, начиная со второго триместра; 2-я группа – плацебо. У 260 детей участниц исследования уровень АД измерялся в возрасте 3 месяцев, у 57 – в возрасте 2 лет. У малышей, чьи матери принимали кальций, уровень систолического АД был в среднем на 2,2 мм рт.ст. ниже, чем у потомства матерей, получавших плацебо. В возрасте 2 лет эти различия увеличились до 4,8 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). Диастолическое АД также было несколько ниже в группе вмешательства.

Известно, что кальций участвует в регуляции АД. В ряде исследований было продемонстрировано, что прием матерями препаратов кальция положительно влияет на уровень АД у детей [Roseboom T.J., van der Meulen J.H., van Montfrans G.A. et al., 2001]. В частности, в одном исследовании этот благоприятный эффект был прослежен до 9-летнего возраста у детей с избыточным весом. Точный механизм этого эффекта пока неясен, но авторы предполагают, что основная роль принадлежит гормонам, регулирующим кальциевый обмен.

Показано, что нарушения кальциевого обмена у беременных играет важную роль в развитии преэклампсии и гестационной АГ [Atallah A.N., Hofmeyr G.J., Duley L., 2002]. Установлено, что увеличение ионизированного внутриклеточного кальция, определяющего сократимость (тонус) ГМК сосудов, является патогенетическим фактором развития гестационной АГ [Bakker

R., Rifas-Shiman S.L., Kleinman K.P., 2008]. Также выявлена обратная корреляция между количеством потребляемого кальция и вероятностью развития гестационной АГ. Однако трудно отличить изолированный эффект кальция от эффектов других минералов, входящих в состав минеральных добавок. Предполагаемые механизмы, благодаря которым кальциевые добавки вызывают снижение АД, возможно, связаны с изменениями уровня ПТГ, ренин-ангиотензиновой системы и содержания кальция.

Повышенное потребление кальция приводит к снижению АД у беременных женщин и у детей, рожденных от этих матерей, особенно у женщин, которые до этого меньше употребляли кальций в пищу [Adair L.S., Kuzawa C.W., Borja J., 2001; Ricciotti H.A., 2008]. Также показано, что величина потребляемого кальция во время беременности обратно коррелирует с уровнем АД у потомства [Atallah A.N., Hofmeyr G.J., Duley L., 2002]. Таким образом, установлено, что адекватное потребление кальция беременными женщинами может предупредить развитие АГ и ее осложнений в следующем поколении [Roseboom T.J., van der Meulen J.H., van Montfrans G.A. et al., 2001].

M.W.Gillman et al. изучали влияние приема во втором триместре беременности пищевых кальциевых добавок ( $1230 \pm 486$  мг/сут в виде кальциевых добавок, суммарно  $1494 \pm 523$  мг/сут) и кальция, содержащегося в пище ( $264 \pm 191$  мг/сут), на уровень АД и формирование веса в детстве. В исследования включали первородящих женщин в возрасте моложе 22 лет. И через 6 месяцев после родов измеряли АД и антропометрические показатели у матери и ребенка. Дальнейшие наблюдения через 6 месяцев после родов показали, что на каждое 500 мг дополнительное потребление кальция во время беременности снижается систолическое АД на 3 мм рт.ст. ( $p = 0,006$ ). Однако у беременных, получающих кальций только в пище, снижение АД через 6 месяцев после родов с интервалами на 1,5 месяца было недостоверным (рис. 11).

Кроме того, корреляции между уровнем АД и потребляемым матерью витамином D или натрием не выявлено. Корреляция

между потреблением кальция в первом триместре беременности и уровнем АД у потомства также была недостоверной. У женщин, получающих пищевые добавки кальция во время гестации, выявлена слабая прямая корреляция между количеством потребляемого кальция и весом новорожденного – в среднем 3510 мг ( $r = 0,02$ ).

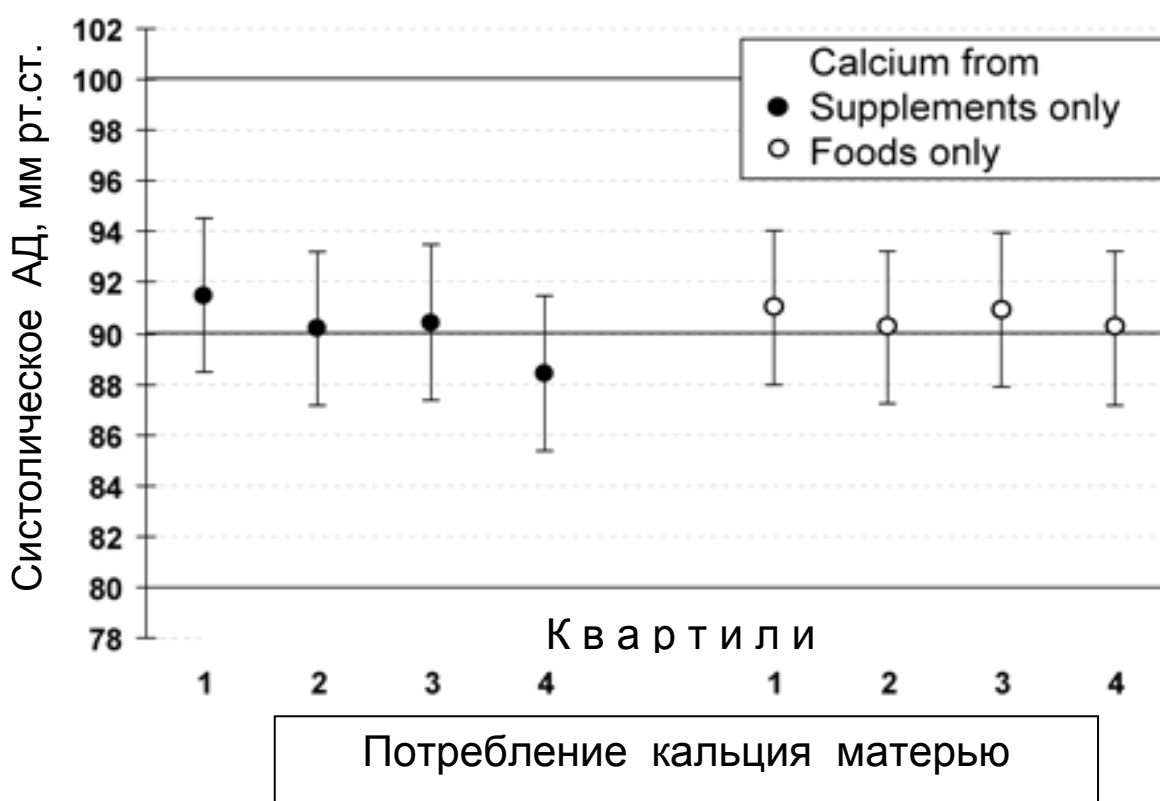


Рис. 11. Динамика систолического АД у детей в течение 6 мес. после рождения по квартилям, чьи матери во втором триместре беременности принимали кальциевые добавки к пище (темные кружочки) или получали кальций в составе пищи (светлые). [по M.W. Gillman et al., 2004].

Мета-анализ, проведенный Н.А. Ricciotti et al., был нацелен на изучение исхода беременности. По сравнению с плацебо добавление в рацион кальция не приводило к достоверному снижению преждевременных родов. Аналогичным образом, хотя и намечалась тенденция к уменьшению частоты оперативного родоразрешения, внутриутробной задержки роста плода и перинатальной смертности в группе, получавшей кальций, статистически достоверных различий по этим показателям в двух группах получено не было. Одно из возможных объяснений того,

что гипотензивный эффект никак не изменяет исход беременности, – это малое число исследований (всего 5), изучающих влияние добавления кальция в рацион на исход беременности.

Однако в другом исследовании по профилактике эклампсии обнаружило, что добавление кальция в рацион влияет на частоту преждевременных родов, рождения недоношенных для гестационного возраста детей и перинатальную смертность. Вероятнее всего, что кальций снижает степень АГ и протеинурии без какого-то действия на сократимость матки.

Недавно было сделано предположение о том, что диета матери во время беременности может оказывать долговременное влияние на АГ у потомства. Для изучения этой гипотезы J.M.Belizan et al. провели исследование, в которое был включен 591 ребенок, чьи матери участвовали в исследовании по добавлению кальция в рацион за 7 лет до их рождения. В группе детей, чьи матери получали кальций, систолическое АД было достоверно ниже, чем в той группе, чьи матери получали плацебо. Риск высокого систолического АД в группе, чьи матери получали кальций, был достоверно ниже, чем в группе плацебо.

Установлено, что происходящие во внутриутробной жизни плода изменения оказывают влияние на долгосрочной перспективе на кардиоваскулярный риск. Одним из таких факторов является диета беременной женщины, поскольку это единственный способ поступления продуктов (нутриентов) в организм плода. В этой связи представляет особый интерес потребление кальция во время гестации, влияющее на уровень АД, и являющееся важным кардиоваскулярным фактором риска.

В заключение, следует отметить, что существуют доказательства, позволяющие говорить о положительном действии добавления кальция в рацион для профилактики и лечения АГ, обусловленной беременностью [Harding J.E., 2001; Fuentes R.M., Notkola I.L. et al., 2002]. Однако в этой области до сих пор существуют многочисленные противоречия. Пока не известны механизмы, через которые кальций способен снижать АД. Нет достоверных доказательств того, что добавление кальция

в пищу будет полезным всем беременным. Однако у группы высокого риска, например беременные-подростки, и тех, у кого высока вероятность развития АГ, обусловленной беременностью, применение пищевых добавок с кальцием может оказаться полезным [Gillman M.W., 2005; Bagby S.P., 2006]. Для выявления тех групп, кому необходим дополнительный прием кальция, нужны дополнительные исследования. Также требует уточнения нарушения всасывания кальция у женщин с АГ, обусловленной беременностью, и сроков когда нужно дополнительно назначать кальций: на ранних сроках беременности, когда начинаются изменения кальциевого гомеостаза, или в середине беременности, когда проводится большинство клинических исследований.

## 5.4. Климактерическая артериальная гипертензия

### 5.4.1. Нарушения метаболизма кальция в климактерическом периоде

C. Mendoza et al. проводили сравнительную оценку некоторых половых гормонов (ФСГ, лютеиновый гормон, эстрадиол) и показателей, характеризующих метаболизм кальция (ПТГ, кальцитонин, витамин  $D_3$  –  $1,25(OH)_2D_3$ , общий и ионизированный кальций сыворотки), у 20 здоровых женщин, находящихся в постменопаузе, и у 20 женщин – в пременопаузе. Показано, что снижение уровня эстрадиола ассоциируется с существенным уменьшением содержания  $1,25(OH)_2D_3$  сыворотки. Это, возможно, является результатом более низкой концентрации белка, связанного с витамином D, который чрезвычайно чувствителен к изменениям уровня эстрогена. Уровни ПТГ плазмы в обеих группах оказались идентичными, что мог бы быть объяснен повышенным уровнем ионизированного кальция у женщин в постменопаузе и сниженной чувствительностью паращитовидной железы к блокирующему действию ионов кальция.

P.G. Massé et al. показано, что отрицательные эффекты дефицита эстрогена на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и остеогенез в ранней менопаузе выявляются независимо от эффекта главных кальцитропных гормонов – ПТГ, кальцитонина,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Потеря костной массы у женщин в пременопаузе встречается нередко. Частота выявления остеопении в пре- и постменопаузе зависит от использованного критерия и выбранных анатомических структур костей.

Изучая особенности кальциевого обмена у женщин в постменопаузе, Н. Kanovitch et al. выявили наличие антагонизма между эстрадиолом и ПТГ. Показано, что эстрадиол имеет способность понижать кальций сыворотки, а также фиксировать кальций в костной ткани. Несмотря на то, что механизм этого действия эстрогена на метаболизм кальция был определен многочисленными авторами, но некоторые вопросы все еще не ясны: например, взаимодействие между эстрогеном и кальцитонином.

Как известно, ПТГ увеличивает реабсорбцию костной ткани и повышает уровень кальция сыворотки. После менопаузы постепенное сокращение секреции эстрадиола приводит к развитию менопаузального остеопороза. Также показано, что применение эстрогенов женщинами после менопаузы оказывает профилактический эффект в отношении скрытой карциномы груди или шейки матки.

### 5.4.2. Связь артериальной гипертензии и климактерия

Известно, что частота АГ в популяции зависит от возраста и пола. До наступления менопаузы АГ в женской популяции встречается реже, с утратой фертильности ее распространенность увеличивается и впоследствии превышает аналогичный показатель у мужчин-ровесников [Сметник В.П., Кулакова В.И., 2001]. Одной из основных причин значительного роста распространенности АГ у женщин старше 50 лет является наступление менопаузы. По данным эпидемиологических

исследований, у женщин после 49-53 лет в течение последующих 4-5 лет частота АГ удваивается и в климактерическом периоде составляет более 50%. С каждым последующим десятилетием жизни частота смерти женщин от ССЗ возрастает в 3-5 раз [Коваль С.Н., 2003].

В последние годы опровергнута распространенная ранее точка зрения о меньшей опасности АГ у женщин [Messerli F., 1996]. В докладе Американской ассоциации кардиологов «Сердечно-сосудистые заболевания у женщин» приведены данные о том, что ССЗ служат наиболее частой причиной смерти пожилых женщин. Эти болезни ежегодно становятся причиной смерти 250 тыс. американских и 76 тыс. английских женщин и уносят больше жизней, чем злокачественные новообразования, несчастные случаи и сахарный диабет, вместе взятые. Наиболее возможной причиной этого является высокая частота АГ у женщин, которая повышает риск развития ИБС в 3 раза, мозгового инсульта – в 7 раз.

Общеизвестно, что возраст является мощным фактором риска развития АГ как у мужчин, так и у женщин. Мнения исследователей о значении менопаузы в формировании АГ у женщин разноречивы [Reckelhoff J.F., 2001; Fisman E.Z., Tenenbaum A., Pines A., 2002]. Однако стандартизованное по возрасту обследование, проведенное J. Staessen et al., убедительно показало, что наступление менопаузы является фактором риска повышения АД независимо от возраста. Кроме того, выявлено, что для женщин в постменопаузе характерны не только большая частота АГ, но и более быстрое прогрессирование заболевания, чем у женщин в пременопаузе.

Климакс (климактерий или климактерический период) – это физиологический период жизни женщины, когда на фоне возрастных изменений организма преобладает старение репродуктивной системы, которое выражается в прекращении детородной, а затем и менструальной функции. Выделяют следующие периоды в климактерии: пременопаузу, менопаузу, постменопаузу [Подзолков В.И., Можарова Л.Г, Хомицкая Ю.В., 2007]. Гормональные изменения определяются существенным



снижением уровня эстрогенов и прогестерона на фоне относительного преобладания андрогенов, усилением секреции гонадотропных гормонов [Репина М.А., 1999].

АГ, представляя собой одно из клинических последствий снижения выработки половых гормонов в организме женщин, развивается уже на начальных стадиях климактерия, но особого распространения достигает в постменопаузе [Barbagallo M., Shan J., Pang P.K., Resnick L.M., 1995].

Одним из самых распространенных клинко-патогенетических вариантов АГ у женщин в постменопаузальном периоде является АГ, протекающая в рамках так называемого менопаузального метаболического синдрома [Сметник В.П., Шестакова И.Г., 2003]. Основное проявление этого синдрома – увеличение массы тела после менопаузы с формированием абдоминального ожирения. Установлено, что после менопаузы примерно у 60% женщин происходит быстрое увеличение массы тела.

Выключение репродуктивной функции приводит к нейроэндокринным нарушениям, которые определяют некоторые особенности течения АГ в пери- и постменопаузе:

- 1) дебют стойкого повышения АД приходится, как правило, на перименопаузу;
- 2) гиперкинетический тип гемодинамики, характерный для АГ у женщин в пременопаузе, в постменопаузе сменяется гипокинетическим типом;
- 3) отмечается повышенная чувствительность к хлориду натрия и существенный прирост общего периферического сосудистого сопротивления;
- 4) повышенная реактивность сосудов на норадреналин вызывает чрезмерный рост АД в ответ на психоэмоциональный стресс, а нарушение регуляции выброса катехоламинов определяет высокую вариабельность АД в течение суток;
- 5) АГ потенцирует клинику климактерического синдрома;
- 6) зачастую АГ сопровождается ММС;

- 7) к характеристикам АГ в постменопаузе также относят быстрое развитие поражения органов-мишеней и большую частоту осложнений.

Все симптомы климактерического синдрома делятся на три группы [Fisman E.Z., Tenenbaum A., Pines A., 2002]: вегетативно-сосудистые, психоэмоциональные и обменно-эндокринные. К клиническим особенностям течения АГ у женщин в постменопаузе относятся высокая суточная вариабельность АГ, увеличение частоты патологических суточных профилей АД с недостаточным ночным снижением АД и быстрое повышение АД в утренние часы, что сопряжено с высоким риском нарушений мозгового и коронарного кровообращения. Кроме того, нередко отмечается кризовое течение заболевания с выраженной вегетативной симптоматикой, а также полиморфизм жалоб и большая частота астеноневротических проявлений.

### 5.4.3. Кардиоваскулярные эффекты эстрогенов и патогенез артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе

В многочисленных исследованиях продемонстрирована целая серия положительных эффектов эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Наиболее доказано их благоприятное влияние на вазоактивные нейрогуморальные факторы:

- 1) снижение активности симпатической нервной системы и чувствительности бета-адренорецепторов;
- 2) стимуляция выработки эндотелием оксида азота и простациклина;
- 3) уменьшение образования ангиотензина II и экспрессии рецепторов 1 типа к нему, снижение уровня эндотелина-1 и активности АПФ.

Эстрогены также положительно воздействуют на показатели гемостаза и вызывают снижение агрегационной активности тромбоцитов, уровней ингибитора активатора плазминогена-1,

фактора Виллебранда, плазминогена, антитромбина III и фибриногена [Репина М.Л., 2001]. Кроме того, эстрогены обладают антиатерогенным и натрийуретическим действием.

Механизмы вазодилатирующего действия эстрогенов различаются в зависимости от их дозировок: прямое действие через ГМК сосудов обнаруживается при применении высоких доз, а при низких дозах вазодилатация опосредуется, прежде всего, за счет изменения активности эндотелиальных факторов – повышения образования оксида азота, простациклина, снижения синтеза эндотелина-1 и тромбоспандина-2 [Коваль С.Н., 2003].

Кроме того, эстрогены оказывают эндотелийнезависимый сосудорелаксирующий эффект, подавляя ток кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов и снижая чувствительность сосудистой стенки к различным прессорным агентам [Mercuro G., Zoncu S., Saiu F. et al., 2004]. Прогестерон также влияет на тонус артериол, действуя подобно антагонистам кальция. Этот гормон угнетает вход ионов кальция в ГМК, блокируя L-кальциевые каналы. Наряду с этим прогестерон снижает реабсорбцию натрия вследствие антиальдостеронового действия на уровне почечных канальцев, из чего следует, что выключение гормональной функции яичников может способствовать развитию АГ и определять особенности патогенеза менопаузы [Чукаева И.И., Шургая М.А., 2006; Rosenthal T., Oparil S., 2000].

В последние годы накоплены данные о положительном влиянии эстрогенов на компоненты сосудистой стенки: торможение процессов фиброобразования сосудистой стенки (снижение синтеза коллагена и эластина в ГМК), уменьшение миграции и пролиферации ГМК и экспрессии адгезивных молекул, снижение факторов воспаления (С-реактивный протеин, фактор некроза опухолей- $\alpha$ ), торможение апоптоза эндотелиальных клеток.

Еще одним важным аспектом действия эстрогенов является их влияние на показатели углеводного обмена – на улучшение чувствительности тканей к инсулину и снижение продукции самого инсулина. Данные сдвиги происходят параллельно с

улучшением параметров липидного спектра крови и снижением уровня гомоцистеина [Терещенко С.Н., Ускач Т.М., Косицына И.В., 2005].

Вместе с тем, для эстрогенов описан ряд эффектов, которые направлены на задержку натрия и жидкости в организме – увеличение уровня ангиотензиногена в печени с повышением образования ангиотензина I и II; индукция синтеза альдостерона. Однако в физиологических условиях у здоровых женщин в репродуктивном периоде указанным эффектам противодействует антиминералокортикоидная активность прогестерона [Сметник В.П., 2002].

С учетом вышеизложенного, основным патогенетическим механизмом АГ у женщин в постменопаузе является дефицит эстрогенов, прежде всего, снижение концентрации 17В-эстрадиола и, связанное с этим исчезновение защитного действия данных гормонов на сердечно-сосудистую систему [Коваль С.Н., 2003]. К прямым последствиям дефицита эстрогенов, которые имеют первостепенное значение для развития АГ, относятся:

- 1) снижение выработки мощных вазодилатирующих и антиагрегантных факторов (оксида азота и простациклина);
- 2) активация местной (тканевой) ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной системы;
- 3) задержка в организме поваренной соли;
- 4) формирование инсулинрезистентности и обусловленной ею гиперинсулинемии.

В свою очередь, гиперинсулинемия способствует развитию АГ, вызывая увеличение реабсорбции натрия в почках, задержку внутриклеточной жидкости, повышение концентрации натрия и кальция в ГМК артериол, их чувствительности к прессорным агентам, активацию пролиферации кардиомиоцитов и ГМК сосудов с формированием их ремоделирования.

Инсулинрезистентность является ключевым фактором формирования нарушений углеводного и пуринового обмена, липидного метаболизма, свертывающей системы крови, которые

вовлечены в патогенез АГ и способствуют развитию сердечно-сосудистых осложнений.

В основе патогенеза АГ, возникающей в перименопаузе, лежит гипоестрогения, которая приводит к развитию менопаузального метаболического синдрома и сопровождается повышением возбудимости гипоталамо-гипофизарных структур, нарушением центральной и периферической регуляции сосудистого тонуса. Угасанию репродуктивной функции сопутствует комплексная вегетативно-гормонально-гуморальная перестройка. Инволютивные изменения в гипоталамусе вызывают нарушения синтеза и выброса нейропептидов (люлиберина, тиреолиберина, кортико-либерина и др.), которые участвуют в регуляции секреции тропных гормонов гипофиза, деятельности сердечно-сосудистой и респираторной систем, а также в формировании эмоционально-поведенческих реакций.

В механизмы повышения АД у женщин климактерического, в том числе и постменопаузального, периода вовлечены и такие факторы, как нарушение социально-психологической адаптации с развитием депрессии, появлением или усугублением привычки к курению, повышением потребления алкоголя.

Один из механизмов развития АГ и возникновения ее осложнений – уменьшение эластичности аорты, сонной артерии и других крупных сосудов, что приводит к нарушению процессов сокращения и расслабления стенок артерий при сердечных сокращениях, увеличению постнагрузки на сердце, развитию ГЛЖ, дилатации полостей сердца и сердечной недостаточности [Баранова Е.И., Маслова Н.П., 2000].

Кроме того, менопауза может быть толчком к развитию натрийзависимой формы АГ, даже у женщин, в прошлом не чувствительных к воздействию солей. Известно, что приблизительно у 50% пациенток в постменопаузе отмечается такая форма заболевания [Reckelhoff J.F., 2001]. По-видимому, это обусловлено некоторым повышением концентрации альдостерона и резким снижением концентрации прогестерона, обладающего антиминералокортикоидным действием на уровне собирательных протоков почек. О преобладании альдостерона у

женщин АГ в постменопаузе свидетельствует большая величина коэффициента альдостерон/прогестерон по сравнению с женщинами в репродуктивном периоде ( $149 \pm 10$  и  $17 \pm 4$  соответственно;  $p < 0,001$ ).

Значимыми факторами прогрессирования АГ являются: 1) повышение агрегации тромбоцитов; 2) активизация свертывающей системы крови; 3) повышение в крови уровня гомоцистеина в условиях дефицита эстрогенов.

Таким образом, патогенетические механизмы развития АГ и, следовательно, клинические варианты течения заболевания у женщин в постменопаузе различны, что определяет многообразие поражений органов-мишеней и сопутствующих состояний, имеющие важное значение для дифференцированного подхода к выбору терапии.

## **5.5. Минералокортикоидная артериальная гипертензия: связь гиперпаратиреозидизма и гиперальдостеронизма**

### **5.5.1. Кальциевый парадокс альдостеронизма и роль паращитовидных желез**

Гиперкальцийурия и гипермагниурия, которые сопровождают альдостеронизм, приводят к падению в плазме внеклеточной концентрации ионов кальция и магния. Вопреки этим потерям и снижению внеклеточных концентраций этих катионов, общая внутриклеточная и цитозольная концентрация свободного кальция оказывается увеличенной и индуцируется оксидативный стресс. В этот процесс вовлекаются различные ткани, включая моноклеарные клетки плазмы крови. Одновременно повышение уровня ПТГ в плазме и снижение минеральной плотности костной ткани под влиянием альдостерон+NaCl терапии (AldoST – Aldosterone salt therapy) приводит нас к гипотезе, что «кальциевая нагрузка» и нарушение

окислительного процесса происходят благодаря вторичному гиперальдостеронизму.

A.Vidal et al. изучали эффекты AldoST-терапии с добавлением кальция или без него, а также с предшествующей паратиреоидэктомией и выявили:

1) гиперкальцийурия и гипермагниурия, а также падение их концентраций в плазме крови, которые появляются в результате AldoST-терапии, не происходят на фоне применения кальциевых добавок или при сочетании этой терапии с паратиреоидэктомией;

2) достоверное повышение в плазме крови ПТГ, связанное с AldoST-терапией, предотвращается паратиреоидэктомией с применением кальциевых добавок или без них;

3) достоверное увеличение содержания кальция в моноклеарных клетках периферической крови, образование  $H_2O_2$  и концентрации  $[Ca^{2+}]_i$  в кардиомиоцитах и скелетных мышцах, а также снижение в костной ткани ионов кальция и магния,  $\alpha$ -1 антипротеиназной активности плазмы, вызываемое AldoST-терапией, благодаря паратиреоидэктомии отменяются;

4) активация  $gp91^{phox}$  в правом и левом желудочках на фоне 4-недельной AldoST-терапии после паратиреоидэктомии ослабляется.

AldoST-терапия способствует развитию вторичного гиперпаратиреоидизма (ГПТ) и стимулирует секрецию кальцитропных гормонов. В результате, возникает «кальциевая нагрузка» различных тканевых клеток («кальциевый парадокс») и оксидативный стресс. Вторичный ГПТ также играет пусковую роль в провоспалительном сосудистом процессе.

Как известно, альдостеронизм является хроническим состоянием, сопровождающимся увеличением концентрации альдостерона в плазме крови в зависимости от потребления пищевого натрия, и характеризуется оксидативным и нитросативным стрессом, активацией иммунных клеток, сосудистым ремоделированием и потерей костной ткани.

Недавно выявлены механизмы, ответственные за ремоделирование сосудов при AldoST-терапии. При этом большое значение придается на повышение АД. Этот тезис базируется на различных данных:

1) Системная АГ вызывает гемодинамическую перегрузку левого желудочка и аорты, а через короткое время левого предсердия, правого желудочка и легочных артерий. Также происходит поражение стенок коронарных артерий, аорты, легочных артерий и других крупных сосудов за счет поражения сосудов (*vasovasorum*), питающих их стенок. Это не вызывает повышения уровня АД, обусловленного окклюзией абдоминальной аорты ниже почечных артерий, без развития ишемии почек и активации РААС.

2) В случае добавления к лечению спиронолактона – антагониста альдостероновых рецепторов в малой дозе, не вызывающей депрессорное действие, поражения сосудов не наблюдается, несмотря на то, что препарат не предупреждает AldoST-индуцированное повышение АД. При использовании спиронолактона в большой дозе, оказывающей гипотензивный эффект, вазопротективный эффект на фоне AldoST-терапии наиболее выражен.

3) Несмотря на то, что неспецифические вазоактивные препараты предупреждают повышение АД, однако они не защищают сосуды от поражения. АГ также становится причиной оксидативного стресса со стороны левого желудочка и аорты. Такие же данные получены в отношении правого желудочка и посткапиллярных венул у нормотензивных лиц. Кроме того, по сравнению с повышением АД, вызванным введением норэпинефрина, при этом нарушения окислительно-восстановительного процесса не отмечалось.

Таким образом, выявлены различные механизмы AldoST-индуцированного ремоделирования сосудов и оксидативного стресса, которые в большей степени обусловлены циркулирующими активными иммунными клетками, чем гемодинамическими факторами.



На фоне AldoST-терапии в течение 6 недель выявлено увеличение экскреции кальция с мочой выше контрольных уровней (рис. 12). AldoST-терапия с добавлением диетического кальция или AldoST-терапия в сочетании с паратиреоидэктомией и потреблением кальциевых добавок не меняют повышенные потери кальция, индуцируемые AldoST-терапией.

Также показано, что на фоне AldoST-терапии по сравнению с контрольной группой достоверно снижается содержание ионизированного внеклеточного кальция в плазме крови (рис. 12). Несмотря на прием кальциевых пищевых добавок, на фоне AldoST-терапии концентрации кальция также снижается. Наконец, если AldoST-терапии предшествует паратиреоидэктомия, тогда еще больше снижается концентрация кальция в плазме, что становится достоверно ниже, чем при интактных паращитовидных железах.

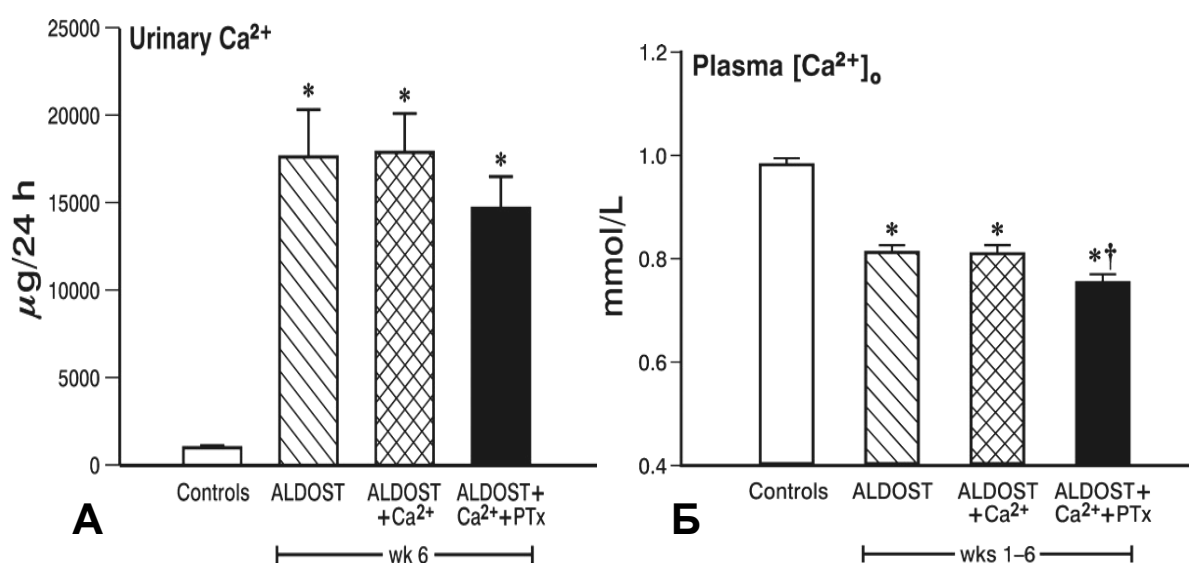


Рис. 12. Суточная кальцийурия (А) и содержание внеклеточного ионизированного кальция  $[\text{Ca}^{2+}]_o$  в плазме (Б) в контрольной группе и через 6 недель лечения: Aldo+NaCl (AldoST); AldoST + кальциевые добавки ( $\text{Ca}^{2+}$ ); AldoST +  $\text{Ca}^{2+}$  + паратиреоидэктомия (PTx). \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем; † –  $p < 0,05$  по сравнению с AldoST и AldoST +  $\text{Ca}^{2+}$ . [A.Vidal et al., 2006].

Такое чрезмерное снижение содержания кальция в плазме может быть связано с меньшим потреблением кальция в пище и снижением запасов витамина D. После паратиреоидэктомии,

возникающее подавление мобилизации кальция из костей и снижение ПТГ-индуцированного образования метаболитов витамина D<sub>3</sub> в почках, который способствует увеличению кишечной абсорбции кальция, в конечном итоге, приводят к зависимости от потребления пищевого кальция.

Снижение уровня ПТГ в плазме крови является важным детерминантом, определяющим интенсивность секреции ПТГ. На фоне AldoST-терапии в течение 1-6 недель и независимо от потребления кальциевых добавок повышение ПТГ в случае проведения предшествующей паратиреоидэктомии не отмечается (рис. 13). Кроме того, при AldoST-терапии независимо от потребления пищевых кальциевых добавок достоверно увеличивается свободный кальций в цитозоле. ПТГ вызывает кальциевую перегрузку лимфоцитов, и моноцитов, которая предупреждается путем блокады трансмембранных кальциевых каналов. Показано, что паратиреоидэктомия предупреждает повышение цитозольного кальция –  $[Ca^{2+}]_i$ , индуцированное AldoST.

Также показано, что оксидативный и нитросативный стрессы, вызываемые перегрузкой клеток кальцием, сопровождаются достоверным увеличением образования H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в течение первых двух недель независимо от потребления кальциевых добавок и сохраняется после 4 недель и может быть предупрежден или устранен с помощью блокады медленных кальциевых каналов. Паратиреоидэктомия предупреждает развитие оксидативного стресса в мононуклеарных клетках периферической крови. Наличие оксидативного и нитросативного стресса также проявляется в снижении  $\alpha 1$ -антипротеазной активности плазмы крови на фоне AldoST-терапии. В отличие от паратиреоидэктомии прием кальциевых добавок не предупреждает снижение  $\alpha 1$ -антипротеазной активности плазмы.

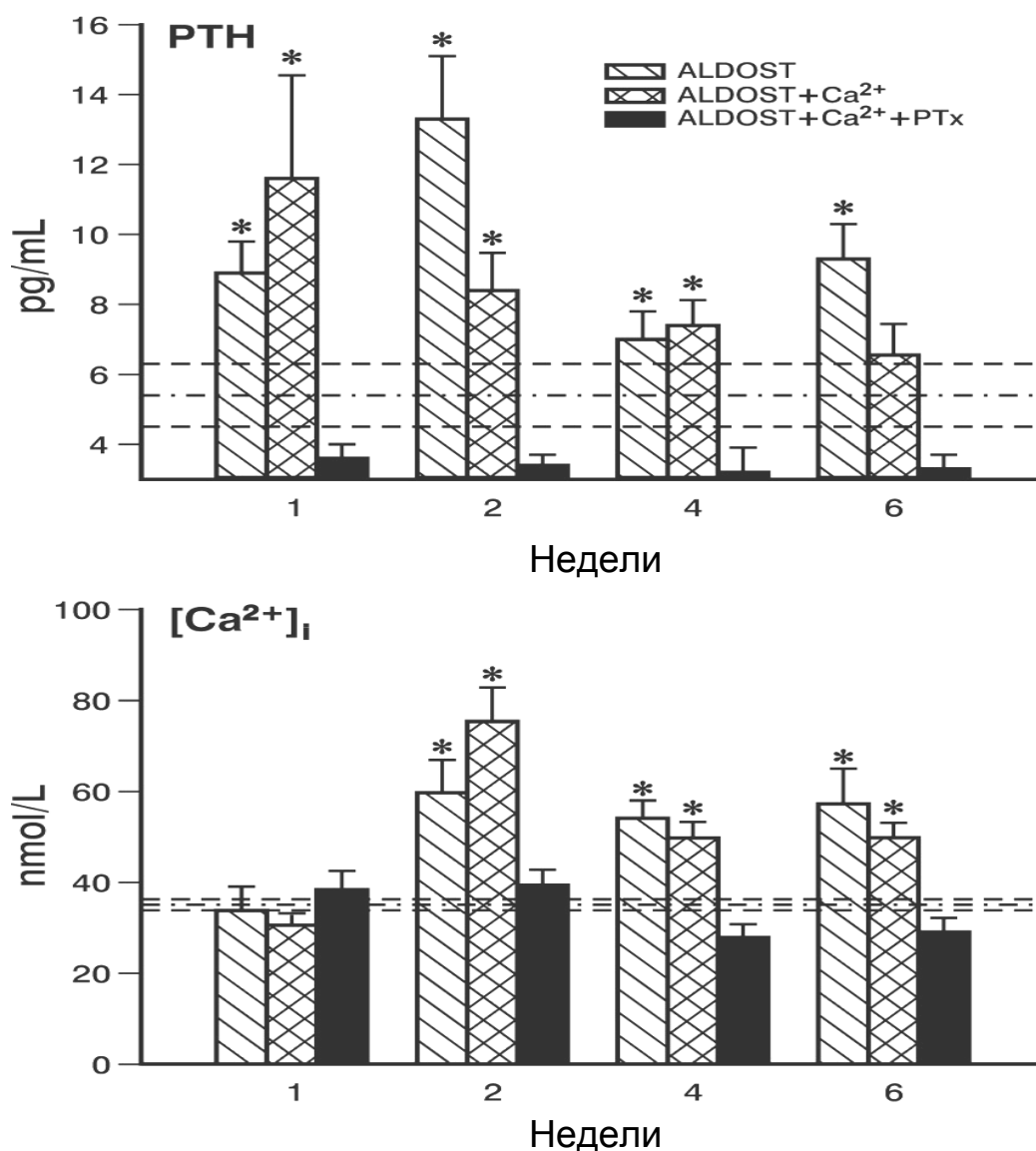


Рис. 13. Повышение уровня ПТГ в плазме крови (А) и концентрации свободного кальция в цитозоле мононуклеарных клеток периферической крови – [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> (Б), вызванное AldoST-терапией в сочетании с потреблением кальция или без него в течение 1-6 недель. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой. Пунктирные и штрихпунктирные линии обозначают  $M \pm SD$  для контрольной группы. [A.Vidal et al., 2006].

Снижение концентрации кальция в большеберцовой кости через 4 и 6 недель на фоне AldoST-терапии ассоциируется с ПТГ-индуцированной резорбцией кости (рис. 14). Потребление кальциевых добавок не предупреждает потери кальция костной тканью. С другой стороны, паратиреоидэктомия и потребление кальциевых добавок предупреждает потери кальция большеберцовой костью.

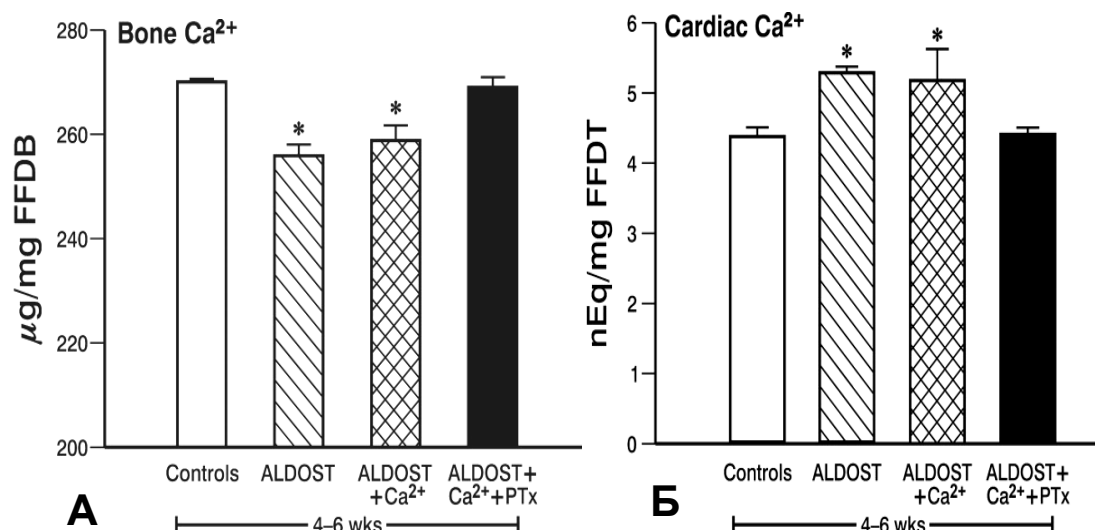


Рис. 14. **А** – снижение концентрации кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) в костной ткани, вызванное AldoST-терапией и AldoST-терапией в сочетании с приемом кальция, предупреждается паратиреоидэктомией в сочетании с кальциевой диетой. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой. **Б** – повышение концентрации кальция в миокарде ( $\text{Ca}^{2+}$ ), вызванное AldoST-терапией и приемом кальциевых добавок, предупреждается паратиреоидэктомией [Vidal A., 2006].

Аналогичная ситуация наблюдается в отношении концентрации кальция в миокарде. Так, превентивная паратиреоидэктомия предупреждает повышение внутри- и внеклеточное, а также общее содержание кальция в миокарде.

В других работах также выявлено повышение концентрации кальция в ГМК сосудов и тромбоцитах при хронической минералокортикоид-солевой (AldoST) терапии. Кальциевая нагрузка клеток, несмотря на усиление кальцийурии и уменьшение внеклеточного кальция, получило название «кальциевый парадокс». Очевидно, что повышение общего внутриклеточного кальция не может происходить без участия кальций-связывающего протеина и увеличения содержания свободного кальция.

Показано, что операция паратиреоидэктомия предупреждает развитие «кальциевого парадокса» в миоцитах и других тканях. Блокада кальциевых каналов также предупреждает «кальциевый парадокс» у больных, имеющих вторичный ГПТ.

Кальцитропные гормоны (ПТГ и эндотелин-1), секретируемые паращитовидными железами, способны вызвать «кальциевый парадокс». Однако паратиреоидэктомия не позволяет различить, один или оба гормона вызывают «кальциевый парадокс».

На основании выше изложенного можно делать некоторые клинические выводы:

1) увеличенная экскреция кальция с мочой, сниженная концентрация кальция в плазме, повышенные уровни ПТГ и свободного ионизированного цитозольного кальция выявляются у больных с низкорениновой эссенциальной гипертензией [Fujita T., Palmieri G.M., 2000];

2) избыточное потребление пищевого натрия, которое подавляет секрецию ренина и увеличивает содержание циркулирующего альдостерона, может привести к развитию вторичного ГПТ, сопровождаемого гиперкальциемией,

3) показано, что парадоксальная перегрузка клеток кальцием, встречаемая при альдостеронизме и вторичном ГПТ, может быть эффективно предотвращена с помощью блокаторов кальциевых каналов, способствующих снижению АД и профилактике оксидативного стресса [Chokar V.S., Sun Y., Bhattacharya S.K. et al., 2005]. Эти препараты также предупреждают активацию иммунных клеток, наблюдаемых при вторичном ГПТ и хронической почечной недостаточности;

4) кроме того, развитие вторичного ГПТ, остеопения и остеопороз выявляются у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Также сообщалось о возникновении гиповитаминоза D при ХСН. Это, возможно, связано с недостатком солнечного света, и является хроническим, симптоматическим состоянием, которое может компрометировать гомеостаз кальция;

5) цитокиновый профиль первичного и вторичного ГПТ, т. е. повышение циркулирующих в крови интерлейкина-6 и  $\alpha$ -фактора некроза опухоли, имеет сходство с провоспалительным фенотипом при ХСН [Rocha R., Rudolph A.E., Friedrich G.E. et al., 2002];

б) петлевые диуретики, часто применяемые у больных с ХСН, чрезмерно увеличивают экскрецию кальция и магния, вызывая альдостеронизм. Таким образом, петлевые диуретики способствуют увеличению содержания в плазме ПТГ и снижению минерализации костей. С другой стороны, комбинация тиазидного диуретика и спиронолактона предотвращает повышенные потери костной ткани [Virdis A., Neves M.F., Amiri F. et al., 2002]. Также выявлено негативное влияние калийуретиков на заболеваемость и смертность у больных с ХСН. С другой стороны, антагонисты альдостероновых рецепторов снижают заболеваемость и смертность, в случае их добавления к ингибиторам АПФ и петлевым диуретикам.

### 5.5.2. Связь первичного альдостеронизма и вторичного гиперпаратиреозидизма, вызванного дефицитом витамина D

Отношения между витамином D, ПТГ и АГ достаточно изучены. Однако связь первичного альдостеронизма с дефицитом витамина D требует уточнения. В работе D.N.Ph.Nguyen et al. показана провоцирующая роль дефицита витамина D в отношении вторичного ГПТ, сочетающегося с альдостеронизмом. На наличие альдостеронизма указывала АГ, постоянная гипокалиемия, метаболический алкалоз, низкая активность ренина плазмы (АРП), высокие уровни альдостерона в плазме крови и высокое отношение альдостерон/ренин (табл. 4). Кроме того, уровни альдостерона и ренина не были изменены после добавления к лечению со спиролактоном ингибитора АПФ. Также выявлялся дефицит витамина D и вторичный ГПТ.

Как известно, применение пищевых добавок витамина D снижает АД у пациентов с эссенциальной АГ, и лечение с  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  также уменьшает АРП и уровни ангиотензина II, особенно у пациентов с гиперсекрецией ПТГ [Kimura Y., Kawamura M., Owada M. et al., 1999]. Кроме того, показано, что недостаток рецепторов витамина D способствует повышению

секреции ренина и образованию циркулирующего в плазме ангиотензина II, развитию АГ и вызывает повышенное потребление воды [Li Y.C., Kong J., Wei M., 2002]. ПТГ также вызывает стойкое повышение АРП.

Таблица 4.

Лабораторные показатели до и после лечения с витамином D<sub>3</sub>

Показатели	Нормальные значения	Исход	Лечение	
			через 1 мес.	через 3 мес.
Калий, мэкв/л	3,7 - 4,5	3,0	4,6	3,8*
ПТГ, пг/мл	10 - 65	114	53	50
25(ОН)D, нг/мл	20 - 57	< 5	—	15
Ренин, нг/мл/час	0,5 - 3,3	0,9	0,7	0,9
Альдостерон, нг/мл	4 - 31	61,8	56,3	40,2
Кальций, мг/дл	8,4 - 10,2	8,7	9,2	9,4
[Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> , мг/дл	4,5 - 5,3	4,3	4,3	4,7
Фосфор, мг/дл	2,5 - 4,6	3,5	3,9	—
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	38 - 126	191	133	113

Примечание: \* — достоверность различия через 2 мес. после прекращения приема спиронолактона и калиевых добавок.

В клинике введение ПТГ увеличивает АРП без изменения концентрации [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>, что указывает на прямое влияние ПТГ на юкстагломерулярный аппарат [Grant F.D., Mandel S.J., Brown E.M. et al., 1992]. Также установлено, что у пациентов с первичным ГПТ снижается АД и содержание альдостерона в плазме после паратиреоидэктомии.

Роль ПТГ в продукции альдостерона известна. В эксперименте радиографическим методом установлено нахождение ПТГ-связывающих участков в коре надпочечников, а также присутствие рецепторов ПТГ/ПТГ-связывающего пептида — мРНК в надпочечниках. Выявлена ответная реакция клеток надпочечника на стимуляцию ПТГ. Кроме того, ПТГ как отдельно, так и в комбинации с ангиотензином II стимулирует секрецию альдостерона клубочковыми клетками надпочечников [Isales C.M., Barrett P.Q., Brines M. et al., 1991].

Присутствие первичного альдостеронизма на фоне ГПТ, обусловленного дефицитом витамина D, свидетельствует о провоцирующей роли ГПТ в отношении первичного альдостеронизма. В то же время, случайное сочетание этих двух заболеваний также не исключается.

### 5.5.3. Минералокортикоидные артериальные гипертензии

В патогенезе минералокортикоидной АГ основное значение имеет избыточный синтез минералокортикоида альдостерона – гиперальдостеронизм. Гиперальдостеронизм любого генеза (первичный и вторичный) сопровождается повышением АД вследствие увеличения почечной реабсорбции натрия (рис. 15).

**Первичный гиперальдостеронизм (ПГА)** – клинический синдром, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона в корковом слое надпочечников, при котором секреция альдостерона полностью или частично автономна по отношению к ренин-ангиотензиновой системе, что обуславливает возникновение низкорениновой гипокалиемической АГ.

Различают несколько этиологических форм ПГА: альдостеронпродуцирующая аденома (синдром Конна); аденокортикальная карцинома; первичная надпочечниковая гиперплазия; идиопатическая двусторонняя надпочечниковая гиперплазия (ИГА). Кроме того, ПГА классифицируются по патофизиологическому принципу: на 1) ангиотензин II-нечувствительные формы (синдром Конна, аденокортикальная карцинома, односторонняя надпочечниковая гиперплазия; глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм); 2) ангиотензин II-чувствительные формы (ИГА и редкие случаи синдрома Конна). Эта классификация очень важна при решении вопроса о назначении при ПГА препаратов, непосредственно влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).



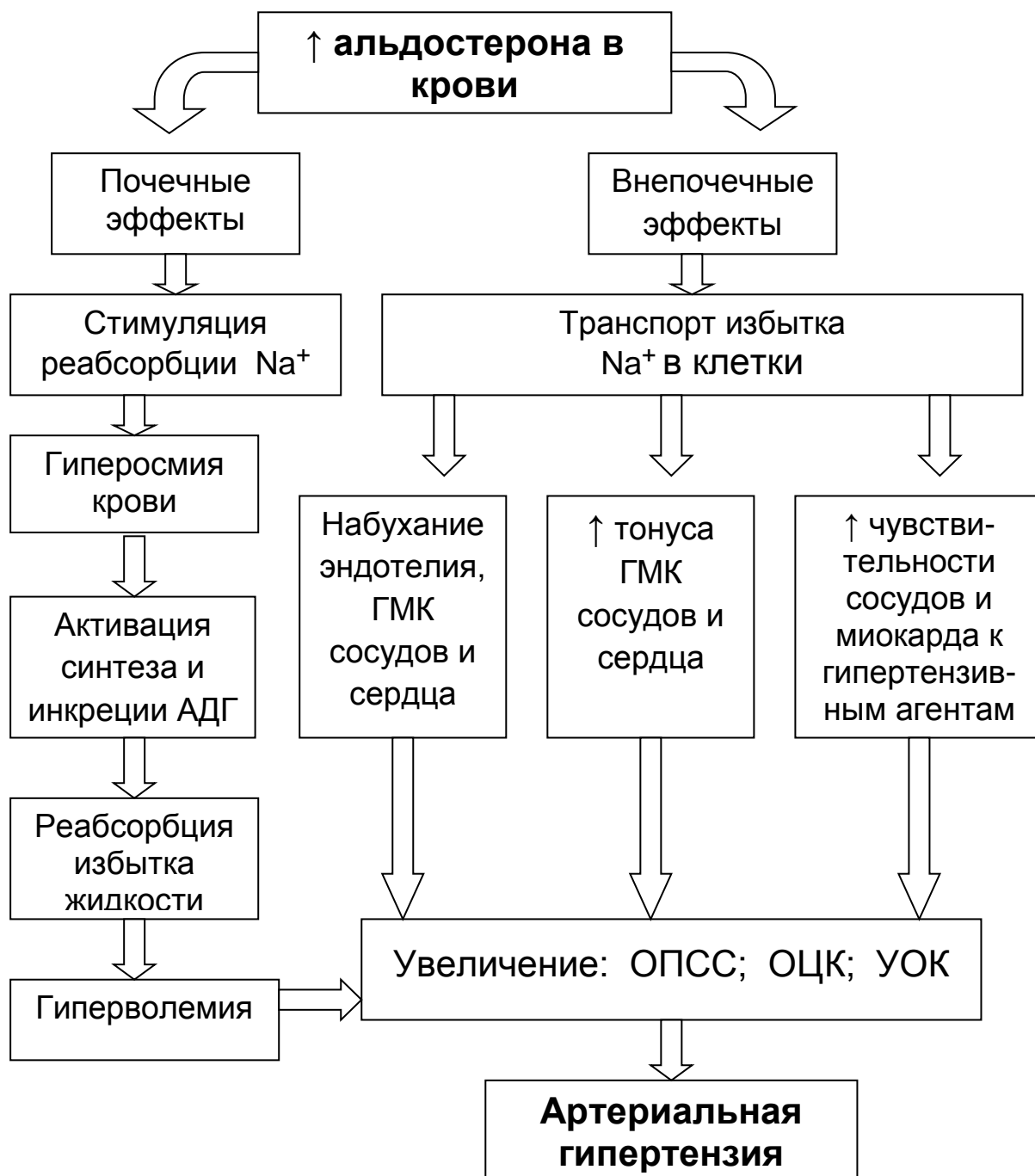


Рис. 15. Общие звенья патогенеза АГ при гиперальдостеронизме. АДГ – антидиуретический гормон; ГМК – гладкомышечные клетки; ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; ОЦК – объем циркулирующей крови; УОК – ударный объем крови.

По современным данным, распространенность ПГА составляет 0,4–15% от всех АГ и 4–30% от симптоматических АГ [Fardella С.Е., Mosso L., Gomez-Sanchez С., 2000].

**Клиническая картина ПГА** определяется тремя основными синдромами. Единственным практически постоянным синдромом

ПГА является АГ, ее частота составляет от 75 до 98% [Foo R., O`Shaughnessy K.M., Brown M.J., 2001]. Нейромышечный синдром (мышечная слабость, судороги, парестезия) встречается в 38-75%, почечный синдром (полиурия, полидипсия, никтурия) – в 50-70% [Nishikawa T., Omura M., 2000]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что отсутствие у больного других клинических симптомов ПГА, помимо АГ, не должно быть основанием для отказа от дальнейшего обследования. Углубленное обследование для выявления ПГА следует проводить больным с дебютом АГ в молодом возрасте, с тяжелой и резистентной к терапии АГ.

**Диагностика ПГА** складывается из лабораторного подтверждения низкоренинового гиперальдостеронизма и определения его нозологической формы. В течение длительного времени постоянным симптомом ПГА считали гипокалиемию. В настоящее время показано, что нередко (30–80%) ПГА протекает с нормальным уровнем калия в сыворотке [Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Соловьева Н.А. и др., 2002].

Важным является определение концентрации альдостерона в плазме и АРП [Fardella C.E., Mosso L., Gomez-Sanchez C., 2000]. Для выявления ПГА важно не столько определение абсолютной концентрации альдостерона в плазме (КАП) и АРП, сколько их отношение (КАП/АРП). Диагноз ПГА подтверждается, если отношение КАП/АРП выше 50. Если это отношение находится в пределах 25-50, то проводят функциональные пробы с физиологическим раствором NaCl, фуросемидом, ортостатической нагрузкой и каптоприлом.

Важно отметить, что исследуемые показатели (КАП и АРП) могут зависеть от приема лекарств, влияющих на РААС: бета-адреноблокаторы, ИАПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, диуретики и антагонисты кальция дигидропиридинового ряда. На гормональную диагностику ПГА могут повлиять и сопутствующие заболевания, приводящие к повышению АРП: стеноз почечных артерий; феохромоцитома; развитие нефропатии, обусловленной АГ [Павленко А.К., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., 2001].

Неотъемлемым этапом определения нозологической формы ПГА является топическая диагностика с применением различных методов визуализации (ультразвуковое исследование, КТ, МРТ), а также селективная флебография.

**Характер АГ и поражение органов-мишеней при ПГА.** При этом АГ носит весьма разнообразный характер: от злокачественной, резистентной к традиционной гипотензивной терапии, до умеренной и мягкой, поддающейся коррекции небольшими дозами гипотензивных препаратов. Описаны также случаи ПГА, протекающие с нормальным АД. Считается, что чем выше концентрация альдостерона плазмы, тем выше значения АД, и более злокачественное течение имеет АГ [Калинин А.П., Тишенина Р.С., Богатырев О.П. и др., 2000]. АГ может носить как кризовый характер (до 50%), так и постоянную форму [Подзолков В.И., Родионов А.В., 2004]. Недостаточное ночное снижение АД (тип нон-диппер), как правило, сочетается с более высоким кардиоваскулярным риском.

При ПГА наряду с развитием неспецифических изменений органов-мишеней, характерных для любой АГ, избыток альдостерона оказывает прямое повреждающее влияние на миокард, сосуды и почки. Также существует высокий риск развития специфического осложнения ПГА – альдостерон-индуцированной гипертрофии сердца. ГЛЖ при ПГА развивается раньше и к тому же масса миокарда ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ достигают больших размеров, чем у больных с эссенциальной АГ [Mosso L., Fardella C., Montero J., 1999]. Кроме того, при ПГА наиболее выражено нарушение диастолической функции ЛЖ. Известно, что длительное воздействие высоких концентраций альдостерона вызывает фиброзные изменения в миокарде. Показано, что ремоделирование сосудов при ПГА наиболее выражено, чем при АГ, это обусловлено как собственно АГ, так и прямым повреждающим воздействием альдостерона [Foo R., O'Shaughnessy K.M., Brown M.J., 2001].

Наряду с наличием в почке неспецифических изменений, характерных для АГ (артериолосклеротический нефросклероз)

описывают специфические для ПГА изменения – “гипокалиемическую почку” (повреждение эпителия канальцев почки вследствие гипокалиемии и метаболического алкалоза, который приводит к межуточному воспалению с иммунным компонентом и склерозу интерстиции).

**Тактика лечения ПГА** зависит от его нозологической формы. При наличии аденомы надпочечников показано хирургическое лечение. На данный момент не существует единых общепринятых схем медикаментозного лечения. Однако не вызывает разногласий, что основным препаратом для коррекции АД при ПГА является антагонист альдостерона спиронолактон, блокирующий минералокортикоидные рецепторы клеток канальцев нефрона. В большинстве случаев спиронолактон назначается в дозе 150–200 мг в сутки. Проведение комбинированной терапии позволяет снизить дозу спиронолактона до минимально необходимой [Калинин А.П., Тишенина Р.С., Богатырев О.П. и др., 2000].

Опубликованы результаты нескольких исследований антагонистов кальция (АК) при ПГА; их результаты достаточно противоречивы. Большинство авторов отмечают, что на фоне терапии АК у больных ПГА происходит снижение АД [Lim P.O., Young W.F., McDonald T.M., 2001]. Применение АК представляется патогенетически обоснованным, так как эти препараты прерывают поступление кальция в клетки и, тем самым, блокируют стимулирующее действие ангиотензина II на синтез альдостерона.

Некоторые авторы предлагают в комбинированном лечении больных с альдостеронпродуцируемой аденомой (АПА) назначать ИАПФ. Эта рекомендация кажется неоправданной, так как АГ протекает с низкой АРП, подавляющее большинство АПА не чувствительны к ангиотензину II, следовательно, ренин-ангиотензиновый механизм регуляции АД у этих больных подавлен по механизму отрицательной обратной связи.

**Вторичный гиперальдостеронизм** развивается при патологических состояниях со стороны других органов и систем (сердечной, почечной и печеночной недостаточности).

## РАЗДЕЛ 6. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ОБМЕН КАЛЬЦИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

(собственные исследования)

### 6.1. Гипертрофия левого желудочка и уровень паратиреоидного гормона

Известно, что уровень ПТГ в плазме крови обратно коррелирует с содержанием внеклеточного кальция [Смирнов А.Н., 2005; Berne R., Kutchai H., 1999]. Таким образом, падение уровня кальция плазмы вызывает синтез и выброс ПТГ, тогда как увеличение кальция плазмы оказывает тормозящее влияние на секрецию ПТГ. В свою очередь, ПТГ повышает уровень кальция плазмы, вызывая высвобождение кальция из костей, увеличивает поглощение кальция из тонкой кишки и уменьшает ренальные потери кальция [Chokar V.S., Sun Y., Bhattacharya S.K. et al., 2005].

Помимо этих классических органов-мишеней, ПТГ может оказывать влияние и на другие ткани организма. Известно, что ПТГ-рецепторы имеются и в сердце, и *in vitro* ПТГ индуцирует гипертрофию кардиомиоцитов [Sutherland S.K., Benishin C.G., 2004]. Клинические наблюдения также подтвердили, что повышенные уровни ПТГ плазмы способствуют развитию ГЛЖ [Nappi S., Saha H., Virtanen V. et al., 2000; Saleh F.N., Schirmer H., Sundsfjord J., Jorde R., 2003]. В частности, у пациентов с терминальной стадией заболеваний почек, первичным и вторичным ГПТ выявлена тесная взаимосвязь между массой миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и уровнем ПТГ плазмы.

В эпидемиологическом исследовании Tromsø study, проведенном в г. Трумсё (Северная Норвегия), изучалась связь между уровнем ПТГ плазмы и частотой выявления ГЛЖ, которая в данном исследовании определялась как отношение ММЛЖ к росту [Saleh F.N., Schirmer H., Sundsfjord J., Jorde R., 2003]. Из 27 000 участников, первоначальных включенных в исследование, у 2700 пациентов в возрасте старше 24 лет анализировались

результаты повторных исследований. Нормальными значениями ПТГ плазмы считали 1,1–6,8 пмоль/л у лиц моложе 50 лет и 1,1–7,5 пмоль/л у лиц старше 50 лет. Нормальный диапазон колебания кальция в плазме составил 2,2–2,6 ммоль/л. Участники исследования были распределены на 3 группы: группа «А» – участники без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), клапанной болезни сердца и не принимающие гипотензивные лекарства (практически здоровые субъекты); группа «В» – пациенты с ССЗ, но без клапанной болезни и не принимающие гипотензивные лекарства; группа «С» – остальные участники.

Сравнение средних значений ММЛЖ, ПТГ, ИМТ и систолического АД в зависимости от пола и возраста в группе «А» показало, что независимо от пола с возрастом закономерно увеличиваются все изучаемые (табл. 5). Средний возраст мужчин и женщин составил  $57,5 \pm 10,8$  и  $58,7 \pm 11,0$  лет соответственно.

Таблица 5.

Сравнение средних значений ММЛЖ, ПТГ, ИМТ и систолического АД (САД) в зависимости от возраста и пола участников группы «А» [Tromsø study, 2003]

Возраст (лет)	n	ММЛЖ (г/м)	ПТГ (пмоль/л)	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	САД (мм рт. ст.)
Мужчины					
< 40	90	$98,1 \pm 21,4$	$2,11 \pm 1,05$	$24,7 \pm 2,6$	$130,2 \pm 11,8$
40–49	109	$107,4 \pm 24,7$	$2,26 \pm 1,20$	$27,0 \pm 3,1$	$131,6 \pm 12,0$
50–59	357	$109,7 \pm 26,1$	$2,64 \pm 1,09$	$26,3 \pm 3,1$	$135,6 \pm 17,1$
60–69	312	$107,6 \pm 31,9$	$2,99 \pm 1,51$	$25,3 \pm 3,1$	$139,7 \pm 19,1$
> 69	112	$112,4 \pm 29,8$	$3,01 \pm 1,35$	$24,7 \pm 3,3$	$149,0 \pm 19,4$
Женщины					
< 40	98	$74,9 \pm 17,7$	$1,93 \pm 1,02$	$23,3 \pm 3,4$	$118,6 \pm 9,7$
40–49	84	$77,0 \pm 18,7$	$2,12 \pm 0,93$	$24,0 \pm 3,2$	$122,4 \pm 14,1$
50–59	344	$83,8 \pm 21,4$	$2,46 \pm 1,17$	$25,7 \pm 4,1$	$131,6 \pm 16,8$
60–69	413	$88,6 \pm 24,0$	$2,73 \pm 1,21$	$25,4 \pm 4,0$	$140,7 \pm 20,6$
> 69	121	$90,2 \pm 24,8$	$2,85 \pm 1,23$	$25,8 \pm 4,0$	$150,6 \pm 19,4$

Выявлены достоверные корреляции ММЛЖ с уровнем ПТГ ( $p<0,001$ ), полом ( $p<0,001$ ), наличием сердечно-сосудистого заболевания ( $p<0,001$ ) и/или клапанной болезни сердца ( $p<0,001$ ), возрастом ( $p<0,05$ ), ИМТ ( $p<0,001$ ), приемом гипотензивных препаратов ( $p<0,001$ ) и систолическим АД ( $p<0,001$ ), которые являются основными предикторами ГЛЖ (табл. 6).

При наличии ГЛЖ также обнаруживаются статистически значимые взаимосвязи уровня ПТГ с полом ( $p<0,02$ ), наличием сердечно-сосудистых заболеваний ( $p<0,05$ ) и клапанной болезни сердца ( $p<0,001$ ), приемом гипотензивных препаратов ( $p<0,001$ ). Достоверная корреляция ПТГ с возрастом выявлена только у мужчин ( $p<0,02$ ). Среди женщин уровень ПТГ оказался достоверно высоким в возрасте моложе 60 лет. Кальций сыворотки не было достоверным предиктором ГЛЖ. Кроме того, уровни ПТГ плазмы были несколько выше зимой, чем в летние месяцы, хотя это не повлияло на результаты.

Таблица 6.

Сравнение возраста, ПТГ, ИМТ и систолического АД (САД) по квартилям ММЛЖ у мужчин и женщин (группа А)  
[Tromsø study, 2003]

Квартили ММЛЖ (г/м)	n	Возраст (лет)	ПТГ (пмоль/л)	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	САД (мм рт.ст.)
Мужчины					
1 (< 88,7)	244	56,1±11,7	2,56±1,24	24,3±2,0	132,3±15,8
2 (88,8–105,3)	246	56,0±11,4	2,60±1,20	25,3±2,8	134,3±15,9
3 (105,4–122,9)	245	56,9±9,9	2,70±1,22	26,0±2,8	138,1±17,2
4 (> 122,8)	245	58,7±9,9	2,95±1,53	27,4±3,2	145,2±19,9
Р для тенденции		< 0,004	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Женщины					
1 (< 69,6)	265	55,2±12,0	2,31±1,06	23,1±3,0	127,7±17,3
2 (69,7–82,4)	264	56,9±11,7	2,56±1,15	24,4±3,3	132,1±18,8
3 (82,5–96,8)	266	59,1±10,0	2,47±1,10	25,8±3,8	136,8±18,1
4 (> 96,8)	265	61,2±9,1	2,81±1,39	27,5±4,4	144,7±21,7
Р для тенденции		< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,001

У лиц, имеющих верхний уровень диапазона ПТГ, величина скорректированной ММЛЖ оказалась на 12–17% выше по сравнению с уровнем до 10% нижнего диапазона. Этот эффект не зависел от уровня кальция плазмы. Если эти параметры рассматривать отдельно с уровнем ПТГ в пределах  $\pm 2SD$  от среднего арифметического значения, то связь ПТГ и ММЛЖ оказывается недостоверной.

Частотное распределение участников в группе «А» в зависимости от величины ММЛЖ показывает, что более чем у половины женщин и мужчин ММЛЖ составляет соответственно менее 80 и более 100 г/м (рис. 16).

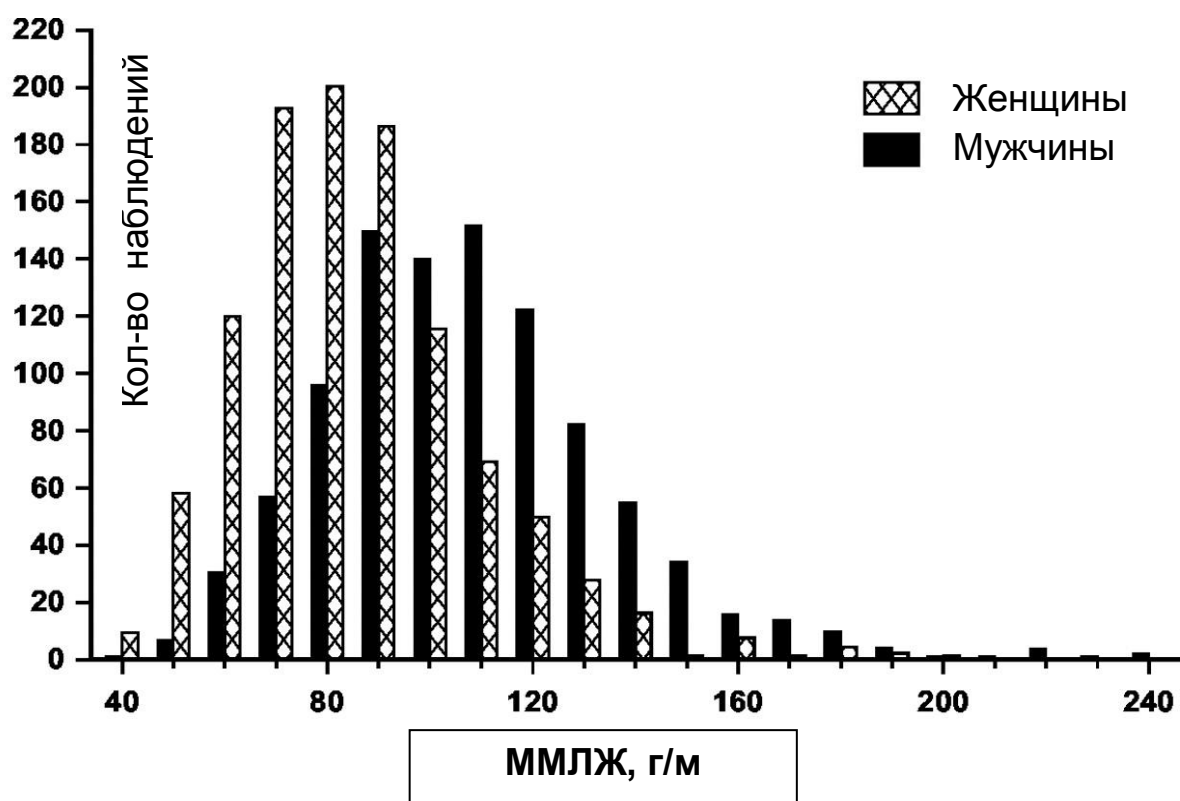


Рис. 16. Частотное распределение ММЛЖ/м у 980 мужчин и 1060 женщин в группе А. [Tromsø study, 2003].

В случае распределения больных по уровню ПТГ плазмы на квартили выявлено, что с повышением уровня ПТГ как у мужчин, так и у женщин закономерно увеличиваются показатели возраста, скорректированных и нескорректированных значений ММЛЖ, ИМТ и систолического АД (табл. 7).



Таблица 7.

Сравнение возраста, значений ММЛЖ, ИМТ и систолического АД (САД), по квартилям уровня ПТГ плазмы у мужчин и женщин (группа А) [Tromsø study, 2003]

Квартили ПТГ (пмоль/л)	Возраст (лет)	Нескорр. ММЛЖ (г/м)	Скорр. ММЛЖ (г/м)	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	САД (мм рт.ст.)
Мужчины					
1 (< 1,9)	52,4±12,4	103,8±25,6	104,7±12,1	25,4±2,9	133,9±15,5
2 (1,9–2,4)	57,3±9,3	108,7±27,5	107,7±12,0	25,8±3,2	136,3±17,0
3 (2,5–3,3)	58,6±9,8	107,1±27,0	108,0±13,9	25,6±3,0	137,8±18,3
4 (> 3,3)	60,0±9,5	112,8±31,6	111,5±14,2	26,1±3,4	142,2±19,7
Р для тенденции	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,05	< 0,001
Женщины					
1 (< 1,8)	54,2±12,4	82,0±21,6	82,0±10,0	24,5±3,6	131,2±17,9
2 (1,8–2,3)	56,8±11,1	82,7±21,2	84,0±11,2	25,1±4,1	132,2±19,5
3 (2,4–3,1)	60,1±9,4	86,9±24,3	86,0±10,6	25,4±3,8	137,0±21,3
4 (> 3,1)	61,5±9,2	88,7±23,5	88,2±11,1	25,9±4,3	141,5±20,1
Р для тенденции	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание: ММЛЖ корректировалась по возрасту, ИМТ и САД.

Показано, что ИМТ высокодостоверно предсказывает ММЛЖ как у мужчин, так и у женщин. Далее следует систолическое АД (табл. 8). Кроме того, ПТГ также достоверно предсказывает ММЛЖ у мужчин старше 59 лет и у женщин моложе 60 лет ( $p < 0,05$ ).

Таблица 8.

Стандартизированные регрессии  $\beta$  и t-коэффициента для корреляционных связей ПТГ, возраста, ИМТ и САД с величиной ММЛЖ в качестве зависимой переменной у мужчин и женщин [Tromsø study, 2003]

Переменные показатели	Группа А всех возрастов		Группа А < 60 лет		Группа А > 59 лет		Группа В всех возрастов	
	β	t	β	t	β	t	β	t
Мужчины								
ПТГ	0,06	2,17	− 0,01	− 0,15	0,12	2,73	0,23	2,74
Возраст	0,05	1,67	0,10	2,41	0,06	1,48	0,11	1,24
ИМТ	0,34	11,96	0,32	8,11	0,36	8,45	0,40	4,73
САД	0,25	8,43	0,19	4,81	0,29	6,67	0,00	− 0,04
n	980		526		454		119	
Скорр. R <sup>−2</sup>	0,224		0,183		0,277		0,196	
Женщины								
ПТГ	0,04	1,53	0,08	2,07	0,00	0,11	− 0,07	− 0,62
Возраст	0,06	1,85	0,02	0,47	− 0,02	− 0,37	0,12	1,07
ИМТ	0,36	12,49	0,33	7,36	0,40	10,09	0,22	1,93
САД	0,18	5,68	0,16	3,45	0,18	4,28	0,17	1,52
n	1060		496		564		78	
Скорр. R <sup>−2</sup>	0,230		0,194		0,222		0,057	

Примечание. Значения  $t > 1,96$ ;  $> 2,58$  и  $> 3,29$  соответствуют  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  соответственно.

Выявлено, что скорректированное значение ММЛЖ у мужчин резко увеличивается при уровне ПТГ выше 95 перцентилей и у женщин – выше 98 перцентилей (рис. 17). При этом показано, что у мужчин и женщин с уровнем ПТГ, соответствующем 5 и 2% верхнего диапазона, различия ММЛЖ по сравнению с остальной частью выборки независимо от пола достоверны ( $p < 0,05$ ).

Это не связано с ковариативными изменениями кальция плазмы, так как при соответствующих уровнях ПТГ у мужчин и женщин концентрация кальция плазмы составила  $2,35 \pm 0,13$  и  $2,39 \pm 0,20$  ммоль/л соответственно. У остальной части мужской и женской выборки кальций плазмы составил  $2,37 \pm 0,10$  и  $2,38 \pm 0,11$  ммоль/л. Как видно, различия недостоверны. Выявленная взаимосвязь между ММЛЖ и ПТГ не может быть объяснена как начальное проявление первичного ГПТ. Поскольку среди мужчин с предельно верхними уровнями ПТГ лишь в 5,4% случаев и среди женщин в 18,2% случаев содержание кальция плазмы превышало 2,50 ммоль/л.

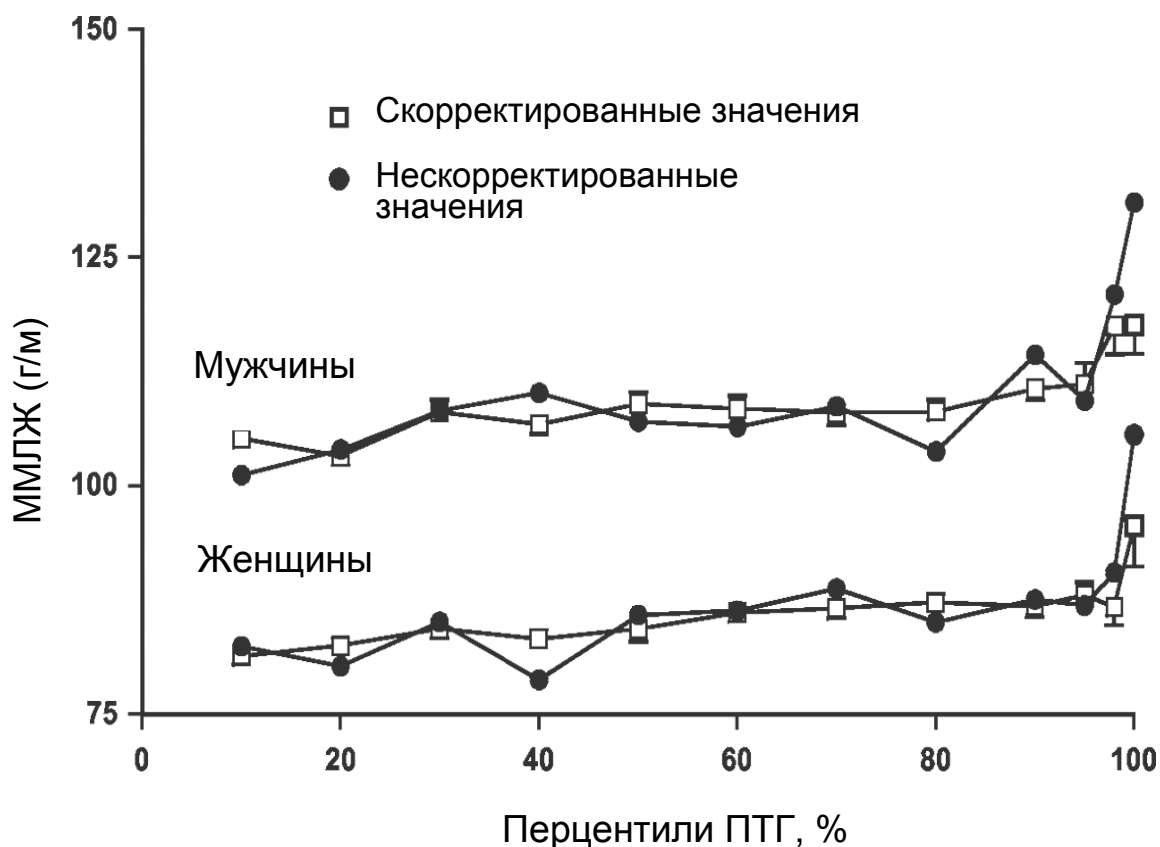


Рис. 17. Средние значения нескорректированного и скорректированного ММЛЖ (с возрастом, ИМТ и уровнем систолического АД) с учетом уровня ПТГ плазмы согласно перцентилям в группе А. [Tromsø study, 2003].

В диапазоне от 2,5 до 97,5 перцентилей ПТГ не было значительным предиктором ММЛЖ независимо от пола.

Наоборот, при величине ММЛЖ выше 97,5 перцентилей (173,7 г/м для мужчин и 139,5 г/м для женщин) уровень ПТГ плазмы по сравнению с остальными участниками группы был достоверно выше:  $4,01 \pm 2,38$  против  $2,67 \pm 1,26$  пмоль/л для мужчин и  $2,91 \pm 1,42$  против  $2,53 \pm 1,18$  пмоль/л для женщин ( $p < 0,01$ ). Однако линейной корреляции ММЛЖ с возрастом, ИМТ и кальцием плазмы не выявлено.

В группе «В» участников средний возраст мужчин составил  $63,8 \pm 7,9$  лет и женщин –  $66,6 \pm 6,8$  лет. Достоверная корреляция ММЛЖ со значениями ИМТ и ПТГ выявлена только у мужчин. В группе «С» средний возраст участников исследования у мужчин составил  $64,6 \pm 7,4$  лет и у женщин –  $65,4 \pm 8,1$  лет. Только у мужчин ММЛЖ достоверно коррелировал с уровнем ПТГ плазмы ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в группе здоровых участников ИМТ и систолическое АД, как ожидалось, являются важнейшими предикторами ГЛЖ. Также выявлена корреляция ММЛЖ и ПТГ плазмы у мужчин старше 59 лет и у женщин моложе 60 лет. Это, возможно, объясняется тем, что у мужчин в старших возрастах уровни ПТГ плазмы выше. Кроме того, лица с повышенным уровнем ПТГ в течение длительного времени подвергаются возможным негативным воздействиям ПТГ, чем молодые субъекты. Однако у женщин отмечен обратный эффект возраста.

Как показано, корреляция ПТГ и ММЛЖ нелинейная (рис. 17). Лишь при уровне ПТГ выше 95 перцентилей выявляется достоверная корреляция между ММЛЖ и ПТГ. Если исключить 2,5% нижних и 97,5% верхних значений ПТГ, то корреляция между ММЛЖ и ПТГ окажется недостоверной. Соответственно, если ПТГ является важным причинно-следственным фактором для ГЛЖ, то должно быть продемонстрирована более тесная связь. Однако в верхнем диапазоне ПТГ величина ММЛЖ была выше лишь на 14% по сравнению с нижним уровнем диапазона как у мужчин, так и у женщин.

Кроме того, при наличии ГЛЖ (ММЛЖ выше 97,5 перцентилей) уровни ПТГ выше 97,5 перцентилей выявлены у 33,3% мужчин и только у 3,8% женщин. Таким образом,

существенно повышенный уровень ПТГ плазмы, если могут быть предиктором развития ГЛЖ, то скорее это возможно у мужчин.

Вместе ИМТ уровни ПТГ также является значительным предиктором развития ГЛЖ у мужчин, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (группа В). Сами эти заболевания служат серьезными предикторами ГЛЖ, а другие факторы риска имеют меньшее значение. В связи с этим систолическое АД в этой группе достоверно не предсказывала ГЛЖ, однако ПТГ имел наибольшее значение как предиктор ГЛЖ.

Ранее также сообщалось о корреляционных связях ПТГ и ГЛЖ, но только на фоне болезней. Так, R.Jorde et al. у больных АГ выявили достоверные корреляции между ИММЛЖ и ПТГ после надежной коррекции систолического и диастолического АД. Однако в этом исследовании не учитывались влияние ИМТ. Наличие корреляции ПТГ и ГЛЖ также показано у больных с терминальной стадией заболеваний почек и вторичным ГПТ.

Также выявлен регресс ГЛЖ и улучшение сократимости миокарда после паратиреоидэктомии у больных, находящихся на гемодиализе. В исследовании C.W. Park et al. аналогичный эффект получен в результате внутривенного введения кальцитриола. T. Stefanelli et al. выявили, что при первичном ГПТ уровень ПТГ высоко достоверно коррелирует с ГЛЖ, чем у здоровых лиц. Это, возможно, объясняется тяжелым течением заболевания и высоким содержанием кальция плазмы в данном исследовании. Однако G. Barletta et al. в подобном случае достоверных различий изучаемых параметров не обнаружили. Необходимо отметить, что высокие уровни кальция в плазме являются наиболее вредным медиатором у больных с первичным ГПТ и, это менее выражено при вторичном ГПТ. Несмотря на это, справедливо положение о том, что высокие уровни ПТГ плазмы ассоциируются с увеличенной массой миокарда ЛЖ.

В исследованиях *in vitro* показано, что ПТГ обладает хроно- и инотропным, гипертрофическим эффектом на сердце. M. Bogin et al. на изолированных папиллярных мышца сердца крысы показано, что ПТГ способствует росту и оказывает

положительное инотропное действие, участвует в образовании энергии в кардиомиоцитах.

Так как, нередко повышенные уровни ПТГ плазмы связаны с вторичным ГПТ, который также вызван дефицитом витамина D и/или кальция, целесообразно проведение клинических исследований с использованием витамина D или кальция у пациентов с ГЛЖ и вторичным ГПТ.

Из этого, также можно делать вывод о том, что при необъяснимых эпизодах ГЛЖ независимо от содержания кальция плазмы и вторичного ГПТ необходимо измерять содержание ПТГ в плазме крови. Наконец, важно отметить, что и у здоровых субъектов выявлена корреляция ПТГ и ММЛЖ. Результаты исследований свидетельствуют о том, что значительно повышенный уровень ПТГ может стать предвестником для патофизиологических процессов, лежащих в основе ССЗ.

Выявлено, что недостаточное потребление кальция в диете способствует возникновение АГ и ГЛЖ в группе животных, имеющих нарушения кальциевого обмена – низкое содержание внеклеточного кальция. Данная ситуация полностью меняется после увеличения потребления кальция – уменьшается ГЛЖ и АГ. Также показано, что у пациентов пограничной АГ, сочетающейся с ГЛЖ, кальциевые добавки способствуют их обратной динамике [Bagby S.P., 2006]. Это подтвердило гипотезу о том, что увеличение потребления кальция подавляет развитие и/или прогрессирование АГ и ГЛЖ у пациентов пограничной АГ [Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E. et al., 1997].

Таким образом, прием кальциевых добавок снижает систолическое АД особенно при пограничной АГ. Кроме того, кальций влияет на морфологию сердечной мышцы. Так, толщина стенок ЛЖ и межжелудочковой перегородки у пациентов пограничной АГ, потребляющих повышенное содержание кальция, меньше, чем у пациентов, потребляющих обычную или низкокальциевую диету. Предполагается, что диетический кальций, даже не снижая систолическое АД, может предупредить развитие ГЛЖ или вызвать ее регресс.

## 6.2. Структурно-геометрическое состояние сердца и уровень паратиреоидного гормона

Известно, что ремоделирование сердца и сосудов при АГ значительно повышает риск сосудистых осложнений и смертность от них, а также определяет тактику антигипертензивной терапии. Поэтому одной из главных целей терапии АГ является профилактика и/или устранение поражения органов-мишеней. В связи с этим важно изучение корреляционных связей уровня ПТГ с показателями структурно-функционального ремоделирования ЛЖ и плечевой артерии, а также суточным профилем АД [Smajilovic S., Tfelt-Hansen J., 2007].

Известно, что ГЛЖ выявляется не у всех больных АГ и ее развитие не всегда зависит от давности, стойкости и выраженности АГ. Также, несмотря на одинаковый гипотензивный эффект фармакотерапии, не во всех случаях отмечается регресс ГЛЖ. В этих процессах играют роль также другие механизмы: миокардиальный фиброз, гормональные, электролитные, нейрогуморальные факторы и т.д. (Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И., 2000; Коломиец Н.М., Бакшеев В.И., 2003; Genant H.K., Cooper C., Poor G. et al., 2001).

Исходя из теоретических предпосылок о роли ионов кальция в генезе ГБ и учитывая практический опыт успешного применения АК в лечении АГ, нами изучались взаимосвязи ремоделирования сердца и уровня ПТГ, секретируемого паращитовидными железами у больных ГБ [Искендеров Б.Г., Люсов В.А., Бурмистрова Л.Ф. и др., 2007]. В исследование включали больных, не имеющих собственной патологии щитовидной и паращитовидных желез, а также нарушений фосфорно-кальциевого обмена, включая хроническую почечную недостаточность и онкологические состояния. Содержание ПТГ плазмы колебались от 0 до 78 пг/мл. Состояние паращитовидных желез с уровнем ПТГ выше 51 пг/мл и без симптомов ГПТ расценили как субклиническая гиперфункция.

Среди больных ГБ у 61,1% больных была ГЛЖ, из них у 79,5% диагностировали концентрическую и у 20,5% -

эксцентрическую ГЛЖ (КГЛЖ, ЭГЛЖ). Кроме того, в 15,8% случаев выявлялось концентрическое ремоделирование ЛЖ и в 23,1% случаев – нормальная геометрия ЛЖ. Необходимо отметить, что у всех больных с эксцентрической ГЛЖ конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ и его индекс не превышали нормативные показатели.

Выявлено, что у больных с нормальной геометрией ЛЖ показатели, характеризующие кальциевый обмен, достоверно ниже, чем у больных с ремоделированием ЛЖ (табл. 9). У включенных в исследование больных максимальные уровни ПТГ и общего кальция в крови, суточного кальцийуреза выявлялись у больных, имеющих концентрический тип ГЛЖ. При этом содержание ПТГ в крови по сравнению с нормальной геометрией ЛЖ была в 2,5 раза выше:  $56,5 \pm 2,4$  и  $22,6 \pm 0,7$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). В группе больных, имеющих ГЛЖ, содержание ПТГ плазмы по сравнению с нормальной геометрией ЛЖ оказалось в 2 раза выше (рис. 18). В группах больных с концентрическим ремоделированием и нормальной геометрией ЛЖ различие показателей кальциевого обмена также достоверно.

Таблица 9.

Сравнение показателей кальциевого обмена в зависимости от структурно-геометрического состояния ЛЖ у больных ГБ ( $M \pm m$ )

Показатели	НГ ЛЖ (n = 22)	КР ЛЖ (n = 15)	КГЛЖ (n = 45)	ЭГЛЖ (n = 13)
ПТГ, пг/мл	$22,6 \pm 0,7$	$33,1 \pm 1,2^{**}$	$56,5 \pm 2,4^{***}$	$52,8 \pm 2,2^{***}$
Кальций в крови, ммоль/л	$2,19 \pm 0,08$	$2,40 \pm 0,11^{*}$	$2,68 \pm 0,13^{**}$	$2,59 \pm 0,12^{**}$
Кальцийурия, ммоль/л	$3,83 \pm 0,14$	$6,07 \pm 0,21^{**}$	$8,21 \pm 0,25^{***}$	$8,08 \pm 0,23^{***}$
Кальцийурез, ммоль/сут	$5,38 \pm 0,16$	$7,82 \pm 0,22^{**}$	$9,54 \pm 0,27^{***}$	$9,09 \pm 0,28^{***}$
Диурез, л/сут	$1,42 \pm 0,16$	$1,37 \pm 0,13$	$1,29 \pm 0,14$	$1,19 \pm 0,21$

В зависимости от выраженности ремоделирования ЛЖ концентрация кальция в крови различалась достоверно. Так, по



мере увеличения ММЛЖ, закономерно повышается концентрация кальция: от  $2,19 \pm 0,08$  пг/мл при нормальной геометрии ЛЖ до  $2,68 \pm 0,13$  пг/мл при концентрическом ГЛЖ.

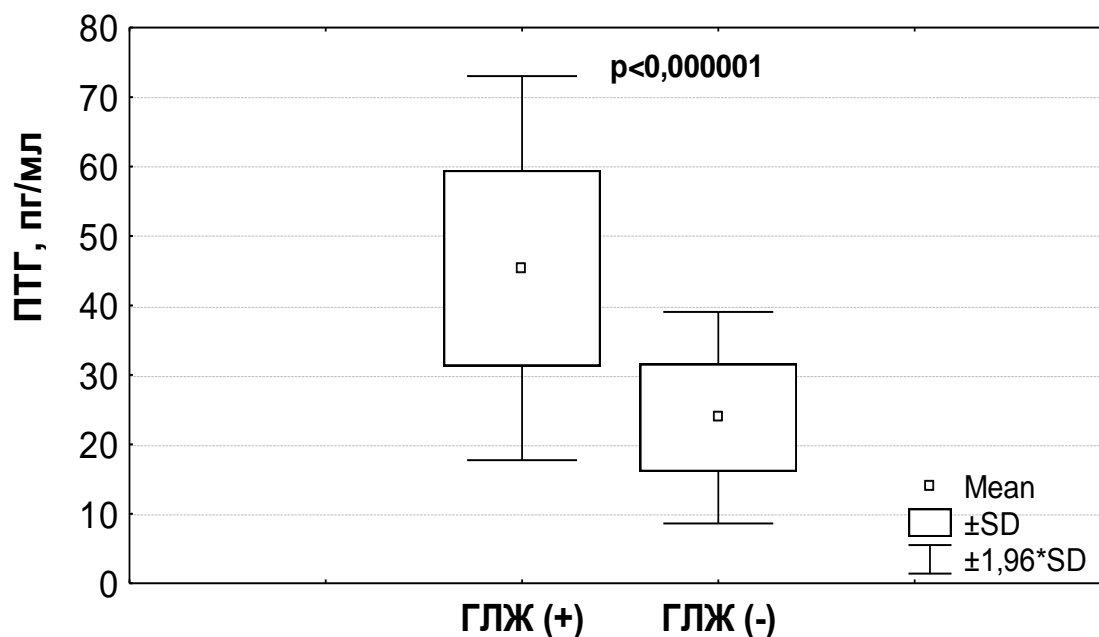


Рис. 18. Сравнение содержания в крови ПТГ в зависимости от наличия ГЛЖ у больных ГБ.

Повышенная экскреция кальция почками – кальцийурия и суточный кальцийурез у больных с ГЛЖ и концентрическим ремоделированием ЛЖ свидетельствует о повышенной секреции ПТГ. В частности, при нормальной геометрии ЛЖ значения кальцийурии и суточного кальцийуреза были почти в 1,5 раза меньше, чем при концентрическом ремоделировании ЛЖ. При концентрической и эксцентрической ГЛЖ эти показатели превосходят таковые при концентрическом ремоделировании ЛЖ. Однако различие показателей кальцийурии и суточного кальцийуреза при различных типах ГЛЖ не было достоверным.

Известно, что повышение уровня ПТГ плазмы вызывает увеличение поступления ионизированного кальция в клетку, что усиливает сократительность ГМК артериол и кардиомиоцитов, вызывая гипертрофию сосудистой стенки и миокарда [Nuzzo V., Tauchmanova L., Fonderico F. et al., 2002; Hagström E., Hellman P., Larsson T.E. et al., 2009]. При эксцентрической ГЛЖ уровни ПТГ

и кальция плазмы, суточного кальцийуреза были ниже, чем при концентрической ГЛЖ. Это, возможно, объясняется напряженностью кальций-регулирующих систем и их истощением [Alsafwah S., Laguardia S.P., Arroyo M. et al., 2007].

Для изучения взаимосвязей структурно-функциональных показателей сердца и уровня ПТГ плазмы больных разделили на 3 группы: 1-я группа – уровень ПТГ от 0 до 25 пг/мл; 2-я группа – от 26 до 50 пг/мл и 3-я группа – выше 51 пг/мл. При этом средние величины САД и ДАД в группах практически не отличаются, что объясняется однородным составом больных АГ (табл. 10).

Таблица 10.

Сравнение эхокардиографических показателей в зависимости от содержания ПТГ в крови у больных с ГБ ( $M \pm m$ )

Показатели	Содержание ПТГ в крови		
	1-я группа, (n = 34)	2-я группа, (n = 42)	3-я группа, (n = 19)
САД, мм рт.ст	173,0 $\pm$ 6,4	171,9 $\pm$ 6,8	170,6 $\pm$ 6,3
ДАД, мм рт.ст	105,2 $\pm$ 4,1	106,5 $\pm$ 3,9	107,2 $\pm$ 4,2
КДО, мл	148,6 $\pm$ 5,3	146,7 $\pm$ 5,5	152,4 $\pm$ 4,9
КСО, мл	69,4 $\pm$ 3,0	68,2 $\pm$ 3,4	67,0 $\pm$ 3,1*
ФВ, %	60,4 $\pm$ 2,5	62,5 $\pm$ 2,7	63,2 $\pm$ 2,6
ТЗСЛЖ, мм	9,21 $\pm$ 0,03	10,52 $\pm$ 0,04*	11,61 $\pm$ 0,04***+
ТМЖП, мм	10,03 $\pm$ 0,04	10,85 $\pm$ 0,03*	11,92 $\pm$ 0,04**+
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	134,7 $\pm$ 4,6	152,9 $\pm$ 5,5*	163,2 $\pm$ 5,8**
ОТС, усл.ед.	0,43 $\pm$ 0,03	0,46 $\pm$ 0,04	0,50 $\pm$ 0,03**
ЛП, мм	35,6 $\pm$ 1,5	38,5 $\pm$ 1,6	40,8 $\pm$ 1,4*

Примечание: \* – достоверность различий показателей по сравнению с 1-й группой; (+) – различие между 2-й и 3-й группами. \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ; (+) –  $p < 0,05$ .

Однако показатели эхокардиограммы в группах отличались достоверно, особенно выраженное различие имели 1-я и 3-я группы. Величины ТМЖП и ТЗСЛЖ, по мере повышения

содержания ПТГ, закономерно увеличиваются и при этом выявляются достоверные различия между группами. Менее выраженное различие имеет показатель ИММЛЖ. Величины ИММЛЖ достоверно различались у больных 1-й и 2-й групп (на 13,5%;  $p < 0,05$ ), а также у больных 1-й и 3-й групп (на 21,2%;  $p < 0,01$ ). Несмотря на то, что содержание ПТГ в крови в 2-й и 3-й группах отличается достоверно, однако различие величины ИММЛЖ в этих группах недостоверно. Индекс ОТС в 3-й группе был достоверно выше (на 16,3%;  $p < 0,01$ ), чем в 1-й группе.

Максимальный диаметр левого предсердия (ЛП) в 3-й группе оказался наибольшим и по сравнению с 1-й группой составил в среднем на 14,6% ( $p < 0,05$ ) больше. Это, возможно, объясняется диастолической дисфункцией ЛЖ (ДДЛЖ), обусловленной увеличенной массой миокарда ЛЖ, повышением сократимости миофибрилл в результате усиленной секреции ПТГ и увеличения внутриклеточного кальция [Nilsson I.L., Yin L., Lundgren E., 2002; Walker M.D., Fleischer J.B., Di Tullio M.R. et al., 2010].

Показатели, характеризующие размеры полости ЛЖ – КСО и КДО, в группах достоверно не отличались, что, возможно, объясняется жестким отбором больных на исследование, т.е. отсутствие у них застойной ХСН. Различие фракции выброса (ФВ) в зависимости от уровня ПТГ недостоверно, хотя в 3-й группе величина ФВ оказалась наибольшей.

При однофакторном корреляционном анализе выявлены взаимосвязи показателей кальциевого обмена и структурно-функционального состояния сердца (табл. 11). При этом показатели ТЗСЛЖ, ТМЖП и ИММЛЖ достоверно коррелировали с содержанием ПТГ, кальцийурией и суточным кальцийурезом. Для данной выборки больных, не имеющих выраженной сердечной недостаточности, показатели ФВ и КДО коррелировали с уровнем ПТГ и кальцийурией недостоверно.

Также отмечена прямая достоверная корреляция между ИММЛЖ и содержанием ПТГ (рис. 19). Аналогичные закономерности выявлены между максимальным размером левого предсердия (ЛП) и показателями кальциевого обмена.

Показатели КДО и ФВ левого желудочка ни с одним показателем кальциевого обмена не имел достоверной корреляции.

Таблица 11.

Сравнение индексов корреляции (r) между показателями структурно-функционального состояния и кальциевого обмена

Показатели	КДО	ТЗСЛЖ	ТМЖП	ФВ	ИММЛЖ	ЛП
ПТГ	0,21	0,69	0,61	0,21	0,54	0,49
p	> 0,05	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,01	< 0,01
Кальций крови	0,19	0,32	0,28	0,14	0,36	0,38
p	> 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Кальцийурия	0,18	0,67	0,61	0,17	0,52	0,46
p	> 0,05	< 0,001	< 0,01	> 0,05	< 0,01	< 0,01
Суточный кальцийурез	0,20	0,72	0,56	0,19	0,58	0,52
p	> 0,05	< 0,001	< 0,01	> 0,05	< 0,01	< 0,01

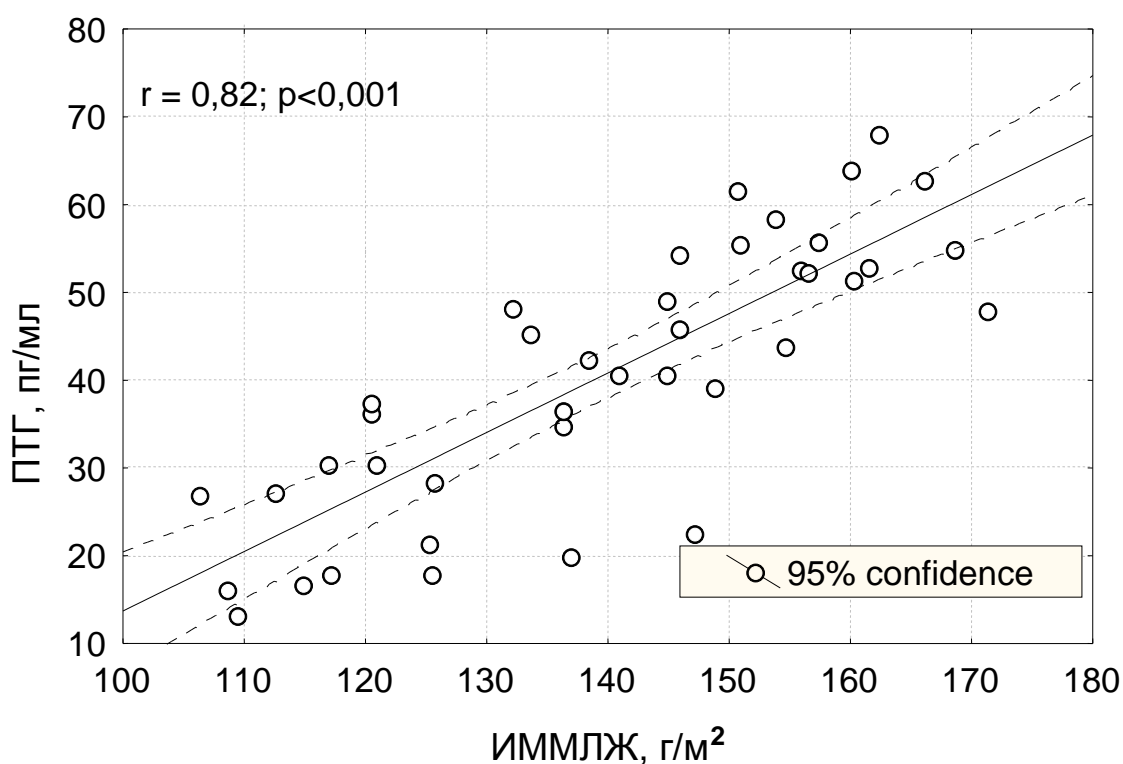


Рис. 19. Корреляционная связь между содержанием ПТГ в крови и ИММЛЖ у больных ГБ.

Изучение корреляционных связей эхокардиографических показателей и ПТГ в зависимости от его концентрации в крови показало, что в 3-й группе отмечается более выраженная корреляция, чем в 1-й группе.

Таким образом, повышенная секреция ПТГ ассоциируется с гипертрофией стенок ЛЖ и увеличением ИММЛЖ. Также выявлена достоверная прямая корреляция размера левого предсердия с показателями ПТГ, кальцийурии и суточного кальцийуреза, что, возможно, является следствием диастолической дисфункции ЛЖ.

### **6.3. Связь диастолической функции левого желудочка и содержания паратиреоидного гормона**

Известно, что ионы кальция играют центральную роль в регуляции сокращения и расслабления миокарда. У больных с нарушенной диастолической функцией ЛЖ было отмечено удлинение времени подъема содержания ионов кальция во время расслабления, замедление их поступления в сократительный аппарат и снижение скорости обратного захвата во время реполяризации. Это приводит к замедлению расслабления миокарда (Мазур Н.А., 2002).

Также известно, что диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ) может предшествовать развитию ГЛЖ и хронической сердечной недостаточности [Кушаковский М.С., 2002]. Поэтому представляет большой интерес изучение взаимосвязи функционального состояния паращитовидных желез и диастолической функции ЛЖ для выбора дифференцированной фармакотерапии АГ.

Мы располагаем собственными данными относительно изучения корреляции показателей кальциевого обмена и показателей диастолической функции ЛЖ у больных АГ. Так, при сравнительном анализе выявлено, что при классическом типе диастолической ДДЛЖ содержание ПТГ в крови в 2 раза выше, чем при нормальной диастолической функции (табл. 12). Кроме

того, содержание общего кальция в крови при I и II типах ДДЛЖ по сравнению с нормальной диастолической функцией ЛЖ была выше: в среднем на 22,2 и 18,6% соответственно ( $p<0,01$ ). Показатели кальцийурии и суточного кальцийуреза при ДДЛЖ были в 1,5-2 раза выше, чем при сохранной диастолической функции ЛЖ.

Таблица 12

Сравнение показателей кальциевого обмена с учетом ДДЛЖ у больных ГБ ( $M \pm m$ )

Показатели	Нормальная функция диастолы	Типы ДДЛЖ	
		I тип	II тип
ПТГ, пг/мл	$19,3 \pm 0,6$	$43,5 \pm 1,6^{***}$	$40,2 \pm 1,4^{***}$
Общий кальций плазмы, ммоль/л	$2,21 \pm 0,08$	$2,70 \pm 0,09^{**}$	$2,62 \pm 0,09^{**}$
Кальцийурия, ммоль/л	$4,43 \pm 0,13$	$7,48 \pm 0,22^{***}$	$7,25 \pm 0,25^{**}$
Кальцийурез, ммоль/сут	$5,49 \pm 0,15$	$9,30 \pm 0,31^{***}$	$8,97 \pm 0,28^{**}$

Необходимо отметить, что независимо от типа ДДЛЖ показатели кальциевого обмена различались недостоверно. Однако при псевдонормальном типе по сравнению с I типом содержание ПТГ в крови было выше в среднем на 7,6 % ( $p>0,05$ ), общего кальция в крови – на 2,9% ( $p>0,05$ ), кальцийурия – на 6,6 % ( $p>0,05$ ) и суточный кальцийурез – на 7,7 % ( $p>0,05$ ).

Также изучали роль ГЛЖ в развитии ДДЛЖ, их связь с показателями кальциевого обмена (рис. 20). С этой целью больные были разделены на 2 группы: 1-я группа – больные с ДДЛЖ и нормальным ИММЛЖ; 2-я группа – больные с ДДЛЖ и ГЛЖ. Как видно, в 1-й группе содержание ПТГ по сравнению со 2-й группой почти в 2,5 раза меньше ( $p<0,001$ ).

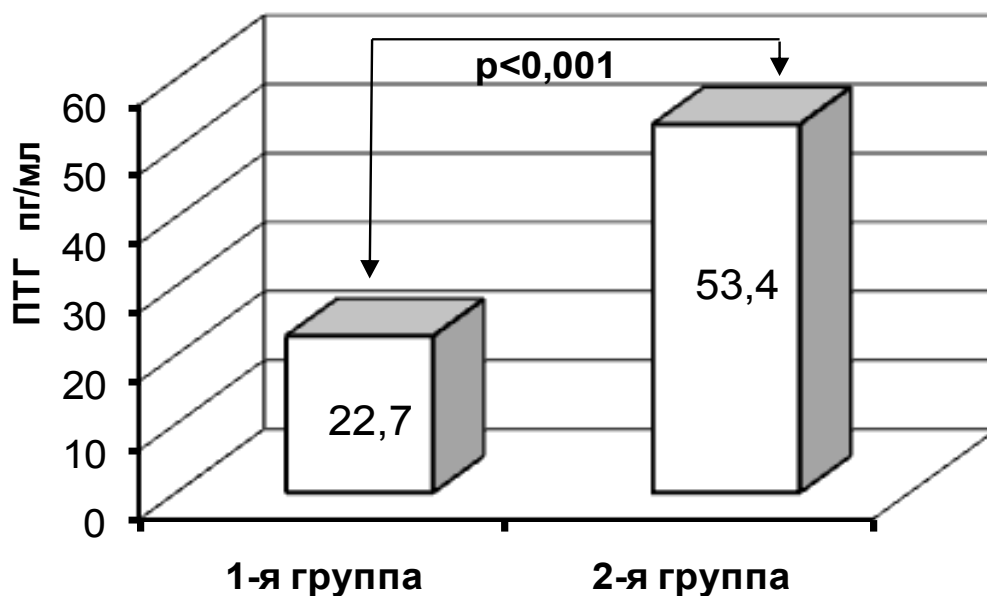


Рис. 20. Сравнение содержания ПТГ в крови при наличии ДДЛЖ с ГЛЖ (2-я группа) и без нее (1-я группа)

Кроме того, во 2-й группе, т.е. при сочетании ГЛЖ и ДДЛЖ концентрация общего кальция в крови, уровни кальцийурии и суточного кальцийуреза оказались достоверно выше (на 16,5; 16,9 и 15,6% соответственно;  $p < 0,01$ ), чем в группе больных с ДДЛЖ, но без ГЛЖ (рис. 21).

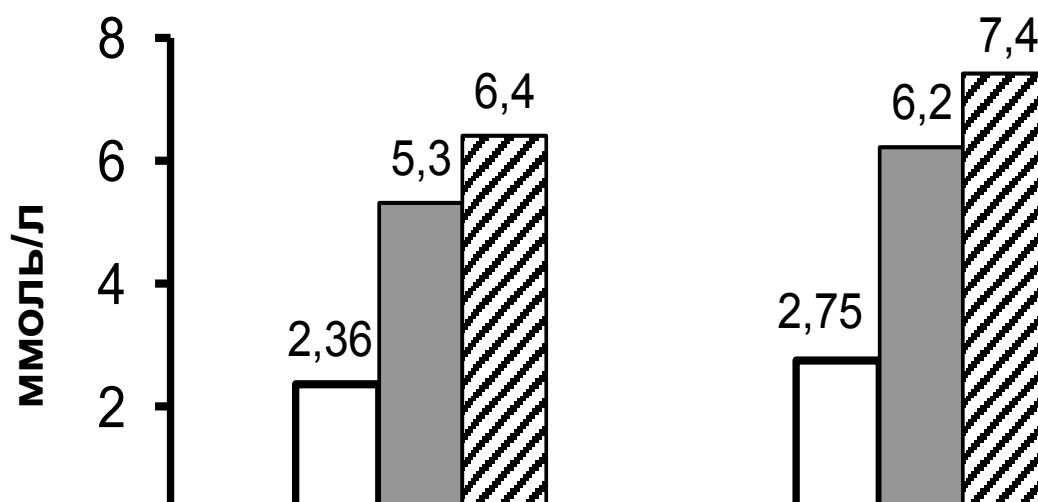


Рис. 21. Сравнение показателей кальция в крови ( $Ca^{2+}$ ), кальцийурии (КУ) и суточного кальцийуреза (СКУ) у больных с ДДЛЖ в сочетании с ГЛЖ и без нее.

Таким образом, ДДЛЖ, сочетающаяся с ГЛЖ, в отличие от изолированной ДДЛЖ, ассоциируется с выраженной функциональной активностью паращитовидных желез и достоверным увеличением показателей обмена кальция.

Изучение показателей трансмитрального диастолического потока (ТМДП) в зависимости от содержания ПТГ в крови свидетельствует о том, что во всех трех группах имеет место нарушение диастолической функции ЛЖ (табл. 13). Более выраженные патологические отклонения обнаружены у больных 3-й группы (уровень ПТГ в крови выше 51 пг/мл). Больные 2-й группы (ПТГ 26-50 пг/мл) имели промежуточные показатели ТМДП. Показатели ТМДП у 87,7% больных соответствуют ДДЛЖ, вызванной нарушением активной релаксации миокарда (I тип или классический тип). Индивидуальный анализ показателей ТМДП выявил наличие у 12,3% больных псевдонормального типа.

Таблица 13.

Динамика показателей ТМДП в зависимости от содержания ПТГ в крови у больных ГБ ( $M \pm m$ )

Показатели	Содержание ПТГ в плазме крови		
	0 – 25 пг/мл	26 – 50 пг/мл	$\geq 51$ пг/мл
Ve, см/с	$92,3 \pm 3,1$	$83,5 \pm 2,7^*$	$74,5 \pm 2,8^{**+}$
Va, см/с	$94,6 \pm 2,5$	$108,4 \pm 3,3^*$	$113,1 \pm 3,6^{**}$
Ve/Va	$0,95 \pm 0,04$	$0,79 \pm 0,04^{**}$	$0,70 \pm 0,03^{***+}$
IVRT, мс	$88,7 \pm 2,3$	$101,9 \pm 3,6^{**}$	$115,3 \pm 3,4^{***+}$
DT, мс	$193,1 \pm 6,2$	$212,4 \pm 6,8^*$	$218,0 \pm 6,6^*$

Необходимо отметить, что между показателями 1-й и 2-й групп, а также между 1-й и 3-й групп выявлены статистически достоверные различия. Так, во 2-й группе по сравнению с 1-й группой показатели максимальной скорости быстрого кровенаполнения (Ve) и отношения Ve/Va были соответственно на 9,5% ( $p < 0,05$ ) и 16,8% ( $p < 0,01$ ) меньше, а максимальная



скорость медленного кровенаполнения ( $V_a$ ), наоборот, в среднем – на 14,6% ( $p < 0,05$ ) больше. Также у больных 2-й группы по сравнению с 1-й группой отмечалось достоверное увеличение интервальных показателей ТМДП – времени изоволюмического расслабления (IVRT) и времени замедления потока в фазе быстрого кровенаполнения ЛЖ (DT): в среднем на 14,9% ( $p < 0,01$ ) и 9,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Различия показателей диастолической функции ЛЖ у больных 3-й группы по сравнению с 1-й группой оказались более выраженными, чем во 2-й группе. Между 2-й и 3-й группами достоверное различие отмечено у показателей  $V_e$ ,  $V_e/V_a$  и IVRT: 10,8; 11,4 и 13,2% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у больных ГБ по мере увеличения содержания ПТГ в крови отмечаются закономерные сдвиги показателей ТМДП, свидетельствующие о прогрессировании ДДЛЖ. Для определения порогового уровня ПТГ в крови, ассоциированного с эхокардиографическими критериями ДДЛЖ, нами сравнивались показатели диастолической функции ЛЖ в общей и изучаемых группах (табл. 14).

Таблица 14.

Сравнение динамики ( $\Delta$ ) показателей ТМДП в общей группе и в сравниваемых группах с учетом содержания ПТГ в крови ( $M \pm m$ )

Показатели	Общая группа	$\Delta$ по сравнению с общей группой		
		1-я группа	2-я группа	3-я группа
ПТГ, пг/мл	$37,2 \pm 1,5$	$16,1 \pm 0,5$	$39,7 \pm 0,9$	$58,4 \pm 2,0$
$V_e$ , см/с	$84,0 \pm 2,6$	$8,3 \pm 0,4^*$	$-0,5 \pm 0,0$	$-9,5 \pm 0,3^*$
$V_a$ , см/с	$101,7 \pm 3,2$	$-7,1 \pm 0,3$	$6,7 \pm 0,3$	$11,4 \pm 0,4^*$
$V_e/V_a$	$0,85 \pm 0,03$	$0,10 \pm 0,01^*$	$-0,06 \pm 0,01$	$-0,15 \pm 0,06^{**}$
IVRT, мс	$96,3 \pm 2,1$	$-7,6 \pm 0,2^*$	$5,6 \pm 0,3$	$19,0 \pm 0,7^{**}$
DT, мс	$203,4 \pm 6,5$	$10,3 \pm 0,5$	$3,0 \pm 0,2$	$14,6 \pm 0,4$

Примечание. \* – достоверность различий ( $p$ ) показателей по сравнению с общей группой больных: \* –  $p < 0,05$  и \*\* –  $p < 0,01$ .

В общей группе содержание ПТГ в крови составило  $37,2 \pm 1,5$  пг/мл. Как видно, у больных 2-й группы по сравнению с общей группой больных показатели ТМДП достоверно не различаются. В то же время, в 1-й группе показатели  $V_e$  и  $V_e/V_a$  были достоверно выше, чем в общей группе: в среднем на  $8,3 \pm 0,4$  см/с ( $p < 0,05$ ) и  $0,10 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$ ) соответственно, наоборот, показатели IVRT – на  $7,6 \pm 0,2$  мс меньше ( $p < 0,05$ ). Наиболее выраженные сдвиги показателей по сравнению с общей группой выявлены в 3-й группе. Так, выявлено достоверное уменьшение  $V_e$  и  $V_e/V_a$  (в среднем на 12,8%;  $p < 0,05$  и 21,4%;  $p < 0,01$  соответственно), а также увеличение  $V_a$  и IVRT: в среднем на 11,2% ( $p < 0,05$ ) и 16,4% ( $p < 0,01$ ) соответственно.

Полученные данные подтверждаются и при индивидуальном анализе диастолической функции ЛЖ с учетом содержания ПТГ. Так, показано, что среди больных с нормальной функцией диастолы у 8 (66,7%) содержание ПТГ составило 0-25 пг/мл и у 4 (33,3%) – 26-50 пг/мл. В группе больных с псевдонормальным типом ДДЛЖ у 6 (40%) содержание ПТГ составило от 26 до 50 пг/мл и у 9 (60%) было выше 50 пг/мл (рис. 22). Таким образом, по мере повышения содержания ПТГ в крови увеличивается выраженность ДДЛЖ.

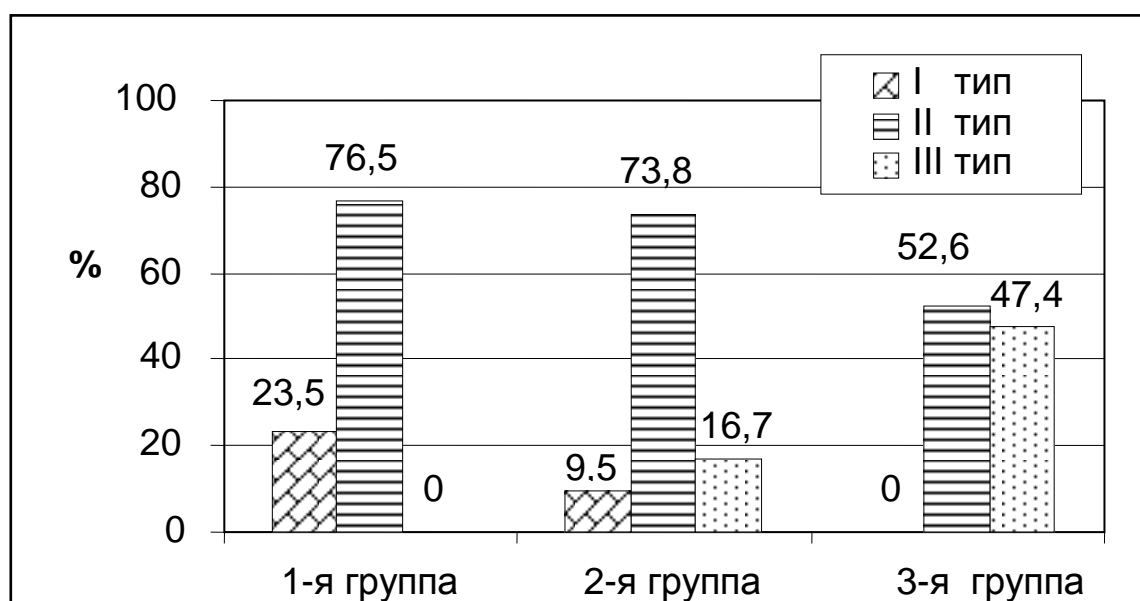


Рис. 22. Распределение больных в зависимости от состояния диастолической функции ЛЖ и уровня ПТГ в крови.

Кроме того, выявлены корреляции показателей кальциевого обмена и ТМДП (табл. 15). Показано, что показатели  $V_e$  и  $V_e/V_a$  имели обратную корреляцию с показателями кальциевого обмена, показатели  $V_a$ , IVRT и DT – прямую корреляцию.

Таблица 15.

Усредненные корреляционные индексы ( $r$ ) между показателями кальциевого обмена и трансмитрального диастолического потока

Показатели	$V_e$	$V_a$	$V_e/V_a$	IVRT	DT
ПТГ	- 0,61	0,68	- 0,71	0,74	0,38
$p$	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,05
Кальций в крови	- 0,49	0,52	- 0,47	0,55	0,19
$p$	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	> 0,05
Кальцийурия	- 0,54	0,49	- 0,66	0,62	0,33
$p$	< 0,01	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,05
Суточный кальцийурез	- 0,56	0,64	- 0,69	0,74	0,29
$p$	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,05

В частности, отмечена прямая корреляция ПТГ с максимальной скоростью медленного кровенаполнения ЛЖ ( $V_a$ ) и временем изоволюмического расслабления (рис. 23):  $r = 0,68$  ( $p < 0,001$ ) и  $r = 0,70$  ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Также отмечена высоко достоверная обратная корреляция суточного кальцийуреза с показателями  $V_e/V_a$  ( $r = - 0,69$ ;  $p < 0,001$ ) и прямая корреляция – с  $V_a$  и IVRT:  $r = 0,64$  ( $p < 0,001$ ) и  $r = 0,74$  ( $p < 0,001$ ) соответственно. Слабая корреляция показателей кальциевого обмена наблюдалась с показателем DT. Однако показатель DT коррелировал с содержанием кальция в крови недостоверно ( $r = 0,19$ ;  $p > 0,05$ ).

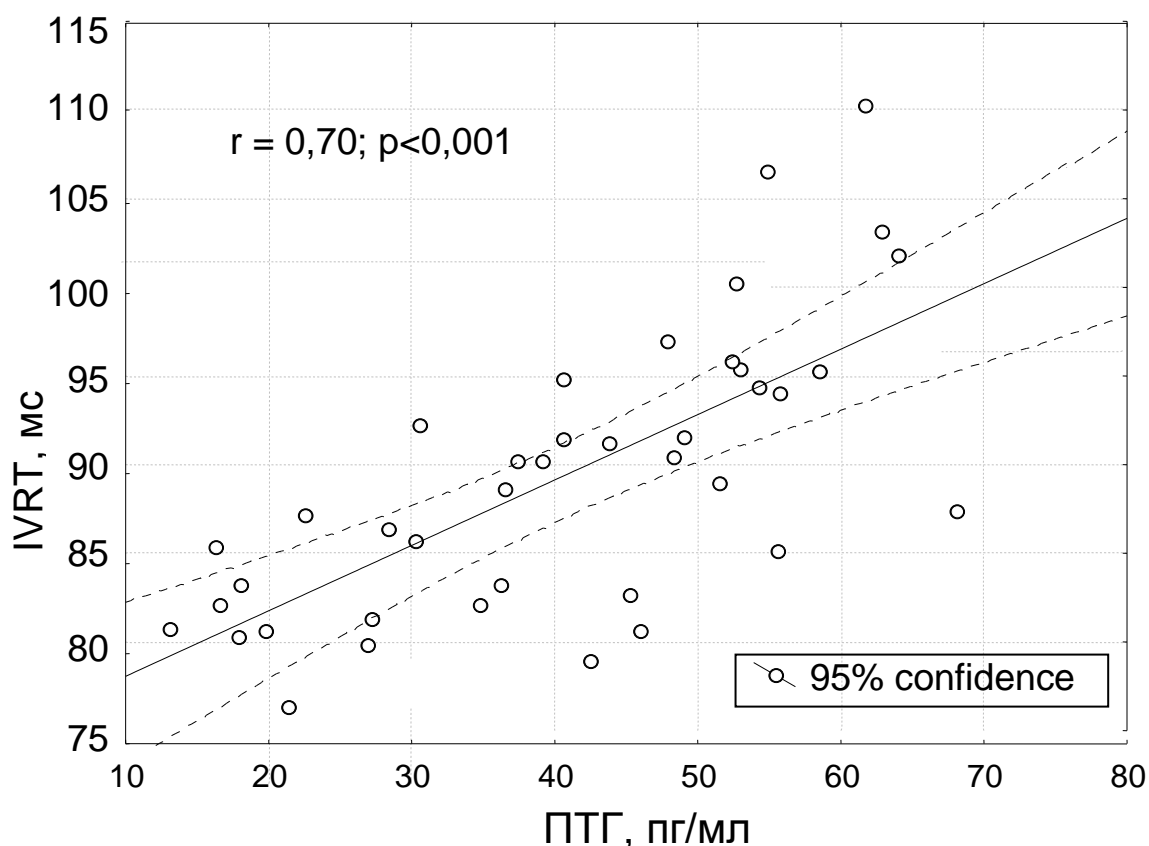


Рис. 23. Корреляционная связь между содержанием ПТГ в крови и временем изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT).

Таким образом, выявленные достоверные корреляционные связи подтверждает роль повышенной секреции ПТГ в развитии ДДЛЖ, и коррелирует с выраженностью структурно-функционального ремоделирования сердца.

#### 6.4. Корреляция уровня паратиреоидного гормона и сосудистого ремоделирования

Известно, что при артериальной гипертензии стенка резистивных сосудов становится «плацдармом» для большинства патогенетических механизмов, лежащих в основе стабилизации и прогрессирования АГ, а также развития сосудистых осложнений (Чазова И.Е., Остроумова О.Д., Бойцов С.А., 2004). В результате утолщения сосудистой стенки, которое приводит к увеличению соотношения толщины стенки мелких сосудов к их диаметру,

снижается плотность микроциркуляторного русла в органах-мишенях и развивается эндотелиальная дисфункция (Новиков В.И., 2001). Поэтому, одним из важных аспектов антигипертензивной терапии является достижение регресса ремоделирования сосудистой стенки, имеющее большое прогностическое значение (Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др., 2001).

Артериальная ригидность является сильным и ранним предиктором кардиоваскулярных заболеваний [Kosch M., Hausberg M., Vormbrock K. et al., 2000]. Поэтому представляет интерес изучение влияния первичного асимптомного ГПТ на нарушение функции сосудов. Обычно изучение функции сосудов затрагивает определение сосудистой реактивности, которое отражает состояние мелких сосудов, или функции эндотелия, и изучение сосудистой податливости и емкостной сопротивляемости, характеризующие функции крупных сосудов [Neunteufl T., Katzenschlager R., Abela C. et al., 2008].

M.R.Rubin et al. изучали артериальную ригидность у больных с асимптомным первичным ГПТ (содержание кальция и ПТГ плазмы  $2,66 \pm 0,2$  ммоль/л и  $89 \pm 39$  пг/мл соответственно) в сравнении с контрольной группой. Артериальную ригидность определяли путем исследования лучевой артерии с помощью неинвазивного метода – вычисления индекса аугментации (AIx). Индексы аугментации измеряли между первым и вторым пиками систолического давления, которые коррелировали с увеличением кардиоваскулярного риска.

Показано, что 15% изменений индекса аугментации объясняется только наличием первичного ГПТ. Также выявлено, что наличие первичного ГПТ по сравнению с возрастом, диабетом, курением, АГ, гиперлипидемией и полом является наиболее сильным предиктором увеличения индекса аугментации.

Анализ пульсовой волны выявил высокое значение индекса аугментации у пациентов с первичным ГПТ по сравнению с контрольной группой:  $28 \pm 10$  и  $25 \pm 10\%$  соответственно. В случае коррективки факторов, влияющих на индекс аугментации,

различие оказалось недостоверным. Кроме того, наличие первичного ГПТ являлось независимым предиктором увеличения индекса аугментации ( $p < 0,03$ ). Также в субпопуляции с асимптомным первичным ГПТ показано, что заболевание является независимым предиктором индекса аугментации.

Изучение структурных показателей каротидной артерии с помощью ультразвукового исследования показало, что толщина комплекса интима-медиа (КИМ) у пациентов с первичным ГПТ была достоверно выше, чем в контрольной группе:  $1,6 \pm 0,5$  и  $0,68 \pm 0,3$  мм соответственно. В популяции, имеющей нормальные уровни кальция в плазме, по сравнению с его высоким содержанием влияния первичного ГПТ на толщину КИМ не выявлено [Rubin M.R., Maurer M.S., McMahon D.J. et al., 2010].

Выявлено, что и при учете основных сердечно-сосудистых факторов риска диагноз первичного ГПТ служит независимым предиктором увеличения индекса аугментации, являющегося ранним признаком артериальной ригидности [Rubin M.R., Maurer M.S., McMahon D.J. et al., 2010]. Корреляции показателей артериальной ригидности и активности паращитовидных желез, т. е. уровня ПТГ плазмы и МПКТ свидетельствуют о причинно-следственной связи асимптомного ГПТ с кардиоваскулярными нарушениями.

Важно отметить, что выявленная корреляция наблюдается при «нормальном» диапазоне уровня ПТГ плазмы. Однако при гиперкальциемии уровни ПТГ были явно повышенными [Neunteufl T., Katzenschlager R., Abela C. et al., 2008]. Поэтому неизвестно, влияет ли ПТГ на сосудистое русло независимо от уровня кальция в плазме или нет. Требуется проведение дальнейших исследований для уточнения роли асимптомного первичного ГПТ в поражении сосудистой системы [Tordjman K.M., Yaron M., Izkhakov E. et al., 2010].

Нами анализировались взаимосвязи сосудистого ремоделирования и функционального состояния паращитовидных желез у больных АГ без проведения антигипертензивной терапии. Сравнительная оценка структурно-функциональных показателей плечевой артерии (ПА), выбранной

для изучения ремоделирования сосудистой стенки и эндотелиальной функции, в зависимости от содержания ПТГ в крови выявила некоторые различия (табл. 16). Показано, что по мере увеличения содержания ПТГ в крови усугубляются признаки ремоделирования ПА. Так, толщина КИМ в 3-й группе достоверно больше, чем в 1-й и 2-й группах: в среднем на 31,9 и 56,5% соответственно. Достоверное различие величины ЭЗВД по сравнению с 1-й группой выявлено только с больными 3-й группы: в среднем на 15,5% ( $p<0,05$ ).

Таблица 16.

Сравнение структурно-функциональных показателей плечевой артерии с учетом содержания ПТГ в крови у больных АГ ( $M\pm m$ )

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Толщина КИМ, мм	0,69 $\pm$ 0,02	0,91 $\pm$ 0,02**	1,08 $\pm$ 0,03***+
Диаметр ПА, мм	6,58 $\pm$ 0,21	6,02 $\pm$ 0,18*	5,44 $\pm$ 0,17***+
ЭЗВД, %	5,69 $\pm$ 0,17	5,34 $\pm$ 0,16	4,81 $\pm$ 0,14**
ЭНЗВД, %	16,8 $\pm$ 0,5	16,1 $\pm$ 0,6	15,0 $\pm$ 0,5*
Индекс С/П	0,107 $\pm$ 0,004	0,153 $\pm$ 0,005**	0,196 $\pm$ 0,007***++
V <sub>max</sub> , м/с	0,61 $\pm$ 0,03	0,67 $\pm$ 0,04*	0,73 $\pm$ 0,03***+

Примечания:  $p_{1-2}$  – достоверность различий показателей между 1-й и 2-й группами;  $p_{1-3}$  – между 1-й и 3-й группами и  $p_{2-3}$  – между 2-й и 3-й группами. Различие между 2-й и 3-й группами: (+) –  $p<0,05$  и (++) –  $p<0,01$

Кроме того, отмечена высоко достоверная обратная корреляция суточного кальцийуреза с показателями  $V_e/V_a$  ( $r = -0,69$ ;  $p<0,001$ ) и прямая корреляция – с  $V_a$  и IVRT:  $r = 0,64$  ( $p<0,001$ ) и  $r = 0,74$  ( $p<0,001$ ) соответственно. За исключением содержания кальция в крови, показатели кальциевого обмена имели достоверную корреляцию с показателем DT.

Наоборот, по мере повышения содержания ПТГ, отмечается прогрессирующее уменьшение диаметра ПА. Так, величина диаметра ПА в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й группами была меньше в среднем на 17,3 ( $p<0,01$ ) и 9,6% ( $p<0,05$ ) соответственно. Кроме того, во 2-й группе диаметр ПА оказался

в среднем на 9,3% ( $p < 0,05$ ) меньше, чем в 1-й группе. По мере повышения содержания ПТГ увеличивается линейная скорость кровотока, которая имела достоверное различие между группами.

Интегральный показатель ремоделирования сосудов – отношение толщины стенки к диаметру просвета ПА (С/П) в сравниваемых группах различался достоверно. Так, величина этого показателя во 2-й и 3-й группах было достоверно выше, чем в 1-й группе: соответственно в 1,5 и 2 раза. Это обусловлено утолщением стенки сосуда и уменьшением его просвета, вызванным гипертрофией сосудистой стенки и вазоконстрикцией. Подтверждением этого является нарастающая эндотелиальная дисфункция, т.е. снижение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) по мере повышения содержания ПТГ в крови (рис. 24).

Средние показатели ЭЗВД в изучаемых группах по сравнению с интактными сосудами уменьшились более чем в 2 раза. Достоверное различие этого показателя выявлено между 1-й и 3-й группами и составило в среднем 15,5% ( $p < 0,01$ ). Однако индивидуальный анализ показателя ЭЗВД у больных АГ выявил сохранность нормальной функции эндотелия у некоторых из них.

Известно, что тонус (сопротивляемость) сосудистой стенки зависит не только от функции эндотелия, но также определяется другими патогенетическими механизмами, определяющими эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНЗВД). Необходимо отметить, что достоверное различие показателей ЭНЗВД выявлено между 1-й и 3-й группой больных и составило в среднем на 10,7% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, увеличение содержания ПТГ в крови ассоциируется с уменьшением как ЭЗВД, так и ЭНЗВД, что требует применения периферических вазодилататоров с различным фармакологическим механизмом действия, позволяющим потенцировать эффективность антигипертензивной терапии.



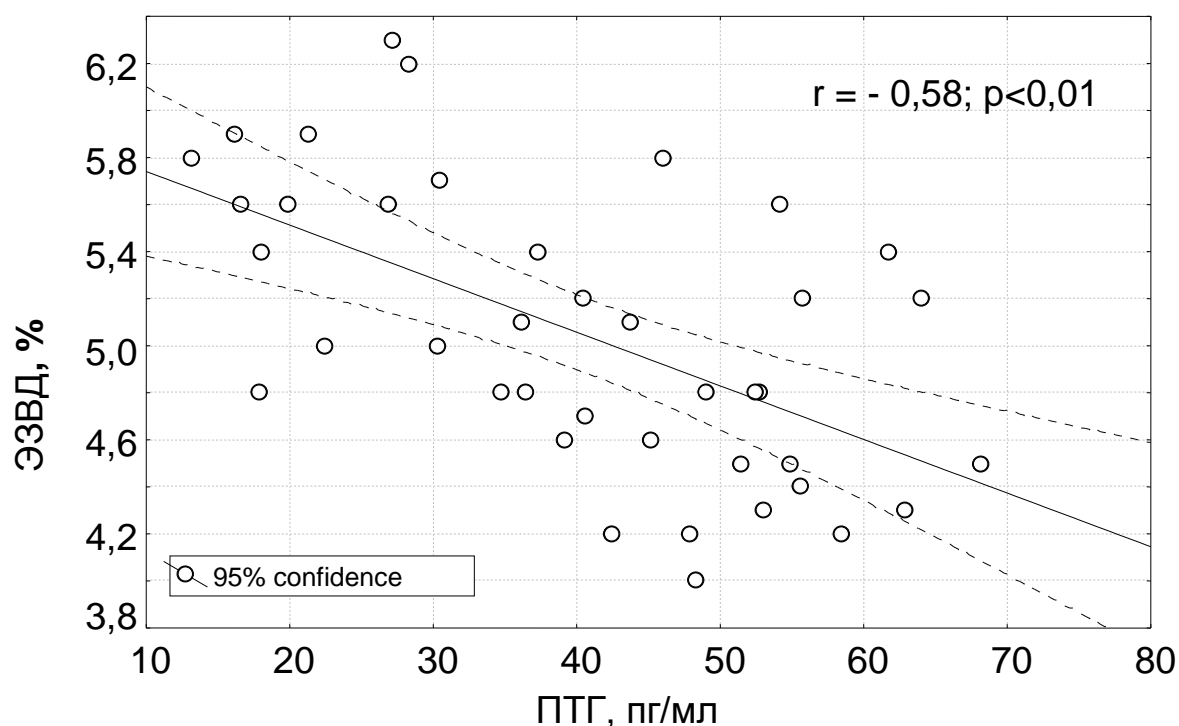


Рис. 24. Корреляционная связь между содержанием ПТГ в крови и показателем ЭЗВД у больных ГБ.

Сравнительная оценка показателей кальциевого обмена в зависимости от состояния вазодилатирующей функции эндотелия у больных с АГ показала, что при наличии эндотелиальной дисфункции кальций-регулирующая функция паращитовидных желез по сравнению с больными, имеющими нормальную эндотелиальную функцию, повышена (табл. 17).

Так, достоверно повышено содержание ПТГ и кальция в крови: почти в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ) и на 13,6% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Кроме того, показатели кальцийурии и суточного кальцийуреза оказались достоверно больше, чем в группе больных с нормальной функцией эндотелия: в среднем на 18,6 и 18,0% соответственно ( $p < 0,01$ ). Возможно, причиной гипертрофии стенки сосудов и снижения вазодилатирующей способности эндотелия у больных АГ является повышенная концентрация ионов кальция в гладкомышечных клетках резистивных сосудов, вызванная гиперфункцией паращитовидных желез и усиленной мобилизацией кальция из костного депо.

Таблица 17.

Сравнение показателей кальциевого обмена в группах больных с эндотелиальной дисфункцией ПА и без нее ( $M \pm m$ )

Показатели	Нормальная функция эндотелия ПА	Дисфункция эндотелия ПА	p
ПТГ, пг/мл	$31,2 \pm 1,3$	$56,7 \pm 2,4$	$< 0,001$
Кальций в крови, ммоль/л	$2,28 \pm 0,64$	$2,59 \pm 0,67$	$< 0,05$
Кальцийурия, ммоль/л	$6,25 \pm 0,18$	$7,41 \pm 0,23$	$< 0,01$
Суточный кальцийурез, ммоль/сут	$7,43 \pm 0,21$	$8,87 \pm 0,26$	$< 0,01$

Как видно (рис. 25), у больных АГ выявляемость эндотелиальной дисфункции сосудов при наличии ГЛЖ достигает 92,5 %, а у больных без признаков ремоделирования ЛЖ эндотелиальная дисфункция диагностировалась в 79,8% случаев. Это свидетельствует об отсутствии полного параллелизма между сердечным и сосудистым ремоделированием. Необходимо отметить, что у 20,2% больных АГ сохраняется нормальная функция сосудистого эндотелия.

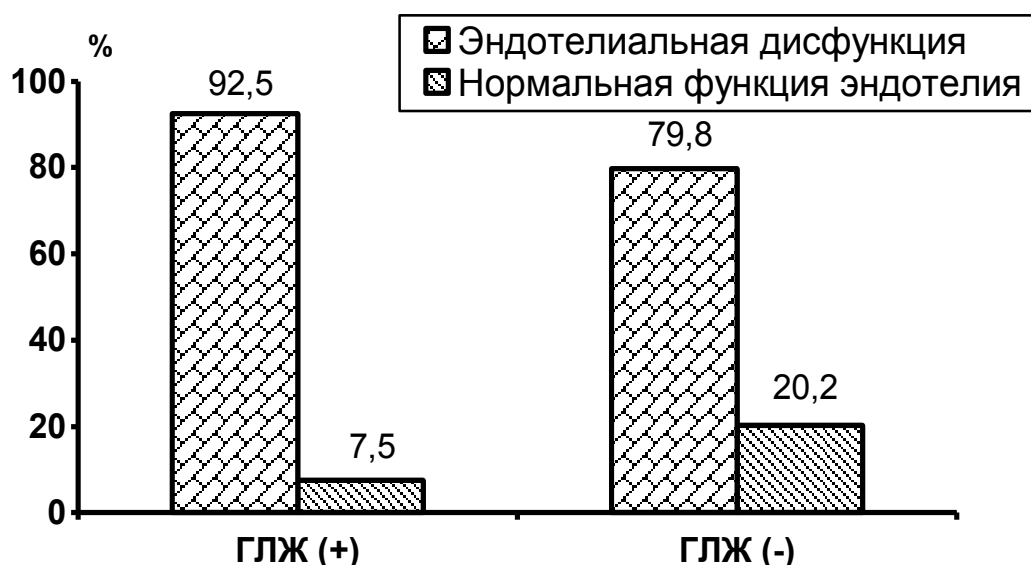


Рис. 25. Распределение больных с учетом эндотелиальной функции сосудов при наличии и отсутствии ГЛЖ.

Для понимания общих механизмов поражения сердца и сосудов, а также адаптационных факторов при АГ важно изучение взаимосвязей ремоделирования сосудистой стенки и ЛЖ, сравнивая показатели структурно-функционального состояния ПА при разных геометрических типах ЛЖ (табл. 18).

Таблица 18.

Сравнение структурно-функциональных показателей ПА при различных типах ремоделирования левого желудочка ( $M \pm m$ )

Показатели	НГ ЛЖ (n = 22)	КР ЛЖ (n = 15)	КГЛЖ, (n = 45)	ЭГЛЖ, (n = 13)
Толщина КИМ, мм	$0,78 \pm 0,02$	$0,86 \pm 0,03^*$	$0,95 \pm 0,03^{**}$	$0,93 \pm 0,02^{**}$
Диаметр ПА, мм	$4,64 \pm 0,19$	$4,58 \pm 0,21$	$4,07 \pm 0,18^{**}$	$4,14 \pm 0,20^*$
Индекс С/П,	$0,18 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,02$	$0,25 \pm 0,04^{**}$	$0,23 \pm 0,03^{***}$
ЭЗВД, %	$6,11 \pm 0,28$	$5,43 \pm 0,26^{**}$	$4,96 \pm 0,15^{**}$	$5,01 \pm 0,16^{**}$
ЭНЗВД, %	$19,2 \pm 0,6$	$18,5 \pm 0,5$	$17,4 \pm 0,5^*$	$17,5 \pm 0,6$
V <sub>max</sub> , м/с	$0,59 \pm 0,03$	$0,65 \pm 0,04^*$	$0,71 \pm 0,03^{**}$	$0,68 \pm 0,04^{**}$

Примечание. \* – достоверность различий показателей (p) по сравнению с нормальной геометрией ЛЖ: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  и \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Выявлено, что при нормальной геометрии ЛЖ по сравнению с ГЛЖ ухудшение структурно-функционального состояния ПА менее выражено. У больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ толщина КИМ и ЭЗВД были достоверно меньше, чем у больных с нормальной геометрией ЛЖ: в среднем на 10,3 и 12,8% соответственно ( $p < 0,01$ ). Независимо от типа ГЛЖ все показатели по сравнению с нормальной геометрией ЛЖ имели достоверное различие. Значительные структурно-функциональные изменения ПА выявлены у больных с концентрическим типом ГЛЖ. Различие показателей при разных типах ГЛЖ недостоверно.

Также у больных с концентрической ГЛЖ толщина КИМ и отношение стенка/просвет (С/П) составили в среднем на 10,5% ( $p < 0,01$ ) и 19,0% ( $p < 0,001$ ) больше, а диаметр ПА и ЭЗВД, наоборот, на 11,1% ( $p < 0,01$ ) и 8,7% ( $p < 0,05$ ) меньше, чем при

концентрическом ремоделировании ЛЖ. По сравнению с концентрическим ремоделированием ЛЖ у больных с эксцентрической ГЛЖ диаметр ПА и величина ЭЗВД оказались достоверно меньше (в среднем на 9,6 и 10,7% соответственно;  $p < 0,05$ ), а индекс С/П и величина КИМ достоверно больше: в среднем на 10,7 и 8,1% соответственно ( $p < 0,05$ ).

Максимальная линейная скорость кровотока ( $V_{\max}$ ) коррелирует с геометрическим типом ЛЖ и, по мере уменьшения диаметра ПА и утолщения сосудистой стенки, прогрессивно увеличивается при концентрическом ремоделировании ЛЖ в среднем на 10,2% ( $p < 0,05$ ), концентрической и эксцентрической ГЛЖ на 20,3 и 15,3% ( $p < 0,01$ ) соответственно. Также при концентрической ГЛЖ величина  $V_{\max}$  превышала таковую у больных с концентрическим ремоделированием ЛЖ в среднем на 9,2% ( $p < 0,05$ ). Величины ЭЗВД в зависимости от геометрического состояния ЛЖ достоверно не различались.

Также показано, что ИММЛЖ прямо коррелирует с толщиной КИМ ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,002$ ). Выявлена обратная корреляция ИММЛЖ с величиной ЭЗВД (рис. 26):  $r = -0,54$  ( $p < 0,01$ ).

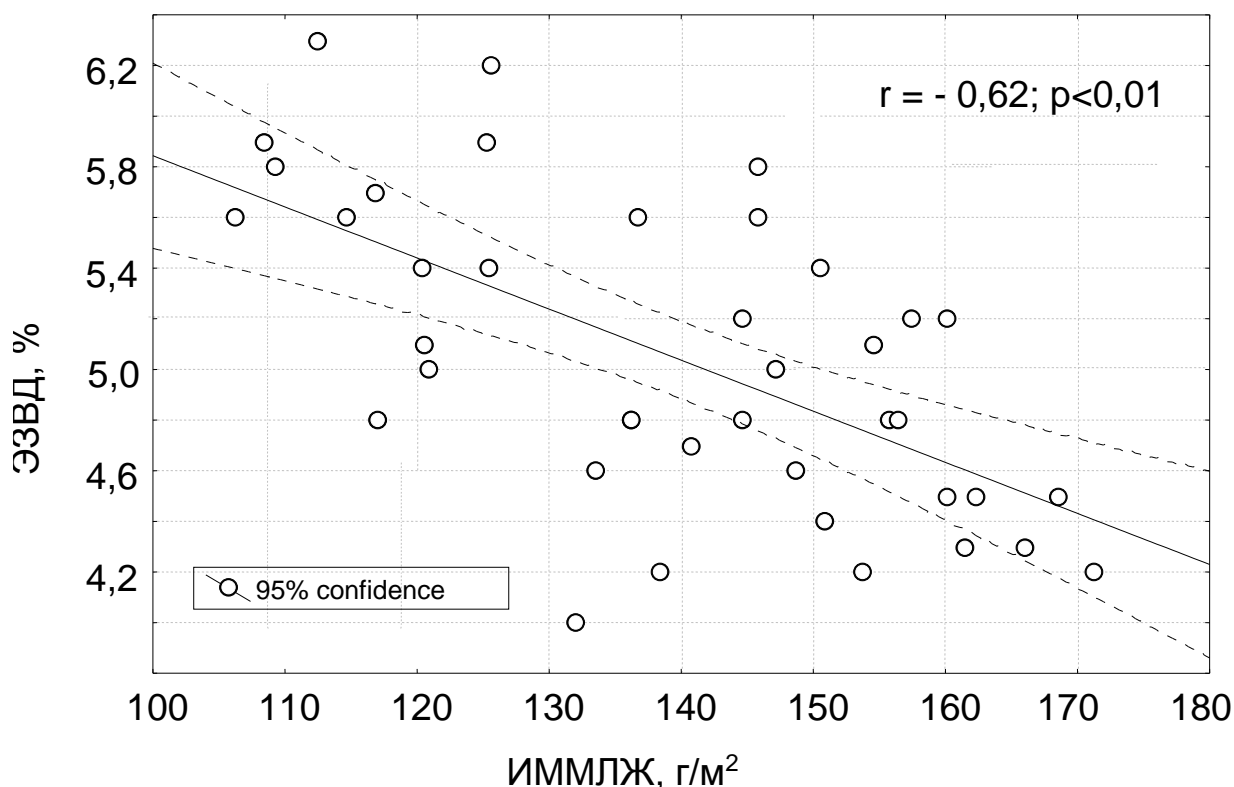


Рис. 26. Корреляционная связь между ИММЛЖ и ЭЗВД плечевой артерии.

В группе больных с ГЛЖ, показатель ОТС прямо коррелируется с толщиной КИМ ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ) и  $V_{\max}$  ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ). Выявленные корреляционные связи свидетельствуют о наличии однотипных структурных изменений сердца и сосудов при системной АГ, которые способствуют нарушению растяжимости сосудистой стенки (эндотелиальная дисфункция) и расслабления миокарда ЛЖ (диастолическая дисфункция).

Также анализировали корреляционные связи показателей ПА и кальциевого обмена (табл. 19). Выявлены высоко достоверные корреляции содержания ПТГ в крови с толщиной КИМ ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,001$ ) и ЭЗВД ( $r = -0,68$ ;  $p < 0,001$ ). Кроме того, диаметр ПА, индекс С/П и  $V_{\max}$  достоверно коррелировали с содержанием ПТГ и кальция в крови, суточным кальцийурезом.

Таблица 19

Сравнение индексов корреляции ( $r$ ) между показателями  
плечевой артерии и кальциевого обмена

Показатели	Толщина КИМ	Диаметр ПА	Индекс С/П	$V_{\max}$	ЭЗВД	ЭНЗВД
ПТГ	0,65	- 0,42	0,51	0,39	- 0,68	- 0,19
p	< 0,001	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,001	> 0,05
Кальций в крови	0,54	- 0,36	0,44	0,37	- 0,55	- 0,23
p	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,01	> 0,05
Суточный кальцийурез	0,52	- 0,45	0,50	0,39	- 0,53	- 0,14
p	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,05	< 0,01	> 0,05

Таким образом, выявлены значимые корреляции показателей кальциевого обмена и ремоделирования ПА. Показано, что повышенные уровни ПТГ и общего кальция в крови, суточного кальцийуреза у больных АГ ассоциируются со снижением ЭЗВД, утолщением стенки ПА и уменьшением диаметра его просвета, а также ускорением линейной скорости кровотока. Также

выявлены корреляционные связи показателей структурно-функционального ремоделирования сердца и сосудов.

## 6.5. Взаимосвязь ремоделирования сердца и минеральной плотности костной ткани

Известно, что остеопороз является независимым фактором риска кардиоваскулярных событий [Насонов Е.Л., 2002]. Снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) увеличивает риск общей смерти на 41%, сердечно-сосудистой смертности – на 106%, причем при многовариантном анализе МПКТ была наиболее мощным предиктором смерти от сердечно-сосудистых причин, особенно среди женщин [Маличенко С.Б., Колосова И.Р., 2004].

Обсуждается роль остеопенического синдрома как независимого фактора риска кардиоваскулярных событий [Насонов Е.Л., 2002]. При остеопорозе и ССЗ наблюдаются однотипные изменения гормональных систем, регулирующих кальциевый обмен: увеличение секреции ПТГ, снижение уровня витамина D, эстрогенов, повышение уровня ангиотензина II. Недавно показана роль ангиотензина II в усилении резорбции костной ткани [Мальченко С.Б., 2005].

Как известно, аугментация пульсовой волны связана с периферическим отражением начальной волны, генерируемой выбросом желудочка, и является показателем жесткости сосудов эластического типа [Walker M.D., Fleischer J., Rundek T. et al., 2009]. Это – фактически эхо пульсовой волны, возвращающейся в поздней диастоле, когда артерии особенно растяжимы и скорость пульсовой волны невысокая. Отраженная волна, возвращаясь в ранней фазе систолы, прогрессивно увеличивает жесткость артерии и скорость распространения аортальной волны.

Показано (рис. 27), что индекс аугментации прямо коррелирует с высоким уровнем ПТГ плазмы ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ) и низкой МПКТ ( $r = - 0,33$ ;  $p < 0,05$ ). Однако между индексом аугментации и содержанием кальция в плазме и моче,

являющимся маркерами реорганизации костной ткани и МПКТ, достоверной корреляции не выявлено.

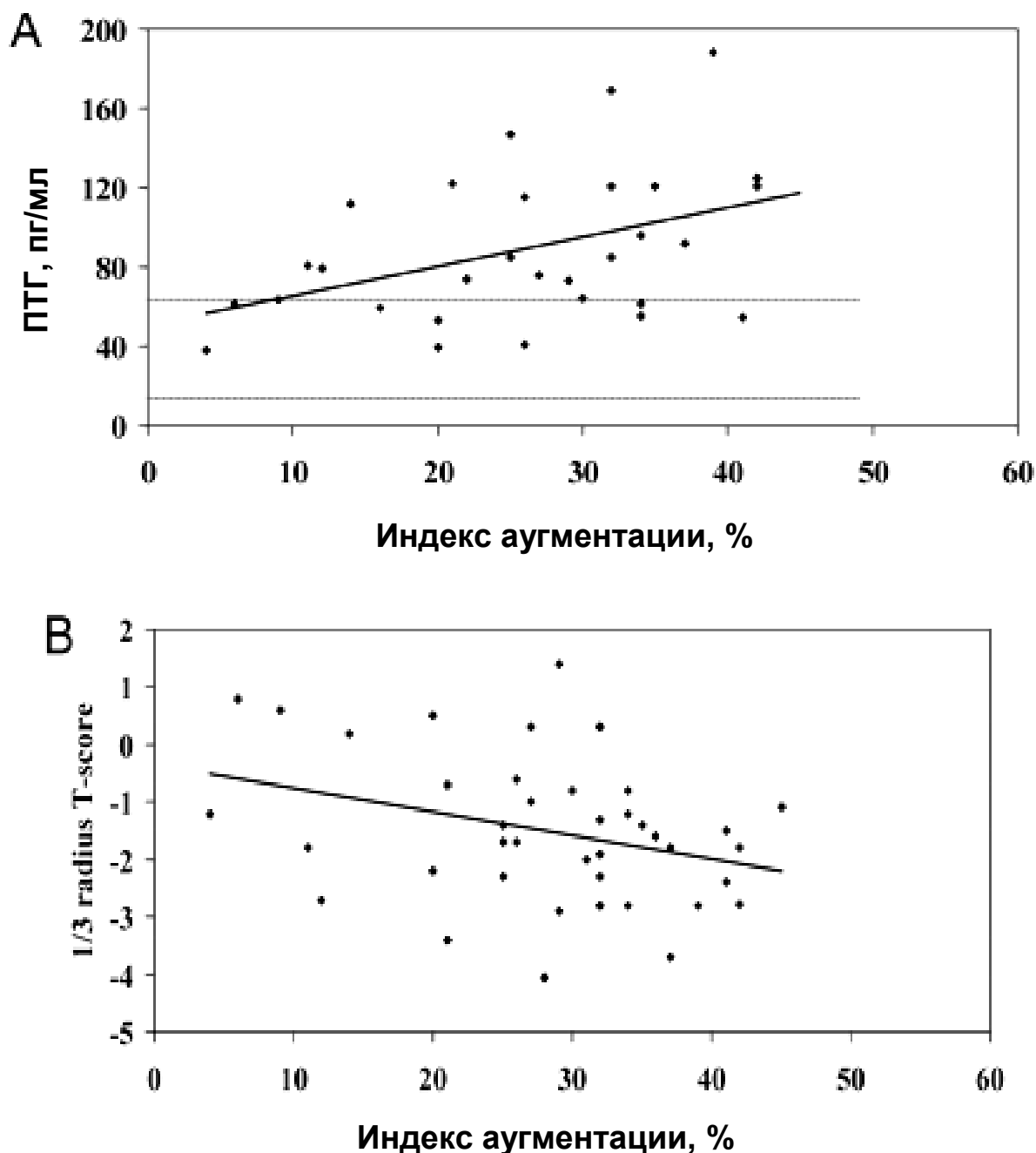


Рис. 27. Корреляционные связи индекса аугментации с уровнем ПТГ плазмы **(А)** и минеральной плотности дистальной 1/3 лучевой кости по Т-шкале **(В)**. [M.R.Rubin et al., 2010]

Н.Ю. Хозяинова и соавт. изучали взаимосвязи показателей структурного ремоделирования сердца с МПКТ у больных ГБ. Выявлено, что среди лиц с нормальной МПКТ преобладали мужчины (65,3%), среди лиц с остеопенией и остеопорозом –

женщины: 67,9 и 81,5% соответственно. Кроме того, только у 16,5% женщин с ГБ климактерического периода МПКТ была в норме, у 24% выявлены признаки остеопении. Среди мужчин преобладали лица, имеющие нормальную МПКТ (31%).

Кроме того, выявлены различия показателей структурно-геометрического ремоделирования сердца у мужчин и женщин в зависимости от МПКТ. Так, в группе мужчин с ГБ не выявлено достоверной корреляции МПКТ с показателями ремоделирования сердца. Однако в группе женщин климактерического периода с ГБ обнаружена статистически значимая корреляция снижения МПКТ с выраженностью ремоделирования сердца, в частности, с показателями ИММЛЖ и относительной толщины стенок ЛЖ:  $r = -0,49$  ( $p=0,001$ ) и  $r = -0,62$  ( $p=0,0001$ ) соответственно. Это свидетельствует о том, что у женщин климактерического периода с ГБ снижение МПКТ ассоциируется концентрическим ремоделированием сердца. Также выявлена слабо достоверная корреляция между МПКТ и систолическим и диастолическим АД, длительностью АГ и возрастом пациентов, что отражает взаимосвязь физиологических и гемодинамических детерминантов при наличии остеопенического синдрома при ГБ.

Таким образом, у пациенток климактерического периода с ГБ снижение МПКТ целесообразно рассматривать как прогностический маркер неблагоприятного концентрического ремоделирования сердца. Также дополнение алгоритма обследования женщин климактерического периода АГ оценкой МПКТ дает возможность уточнить степень индивидуального суммарного сердечно-сосудистого риска.

## 6.6. Связь суточного ритма артериального давления и состояния кальциевого обмена

Учитывая наличие причинно-следственных связей кальциевого обмена и эссенциальной АГ, представляет большой интерес изучение корреляционных связей показателей кальциевого обмена и суточного профиля АД по данным суточного мониторирования АД – СМАД [Morris L., Smerdely P.,



Howes L.G., 1997]. В исходном состоянии из 95 больных АД у 53,7% был суточный профиль АД типа диппер, у 31,6% больных – нон-диппер и у 14,7% больных – найт-пикер. Выявлено, что при патологических типах суточного профиля АД (нон-диппер и найт-пикер) показатели кальциевого обмена характеризуют повышенную кальций-регулирующую функцию паращитовидных желез. Так, при суточных ритмах АД типа нон-диппер и найт-пикер по сравнению с типом диппер показатели ПТГ и кальция в крови, кальцийурии и суточного кальцийуреза достоверно выше. В частности, содержание ПТГ при патологических типах суточного профиля АД было в 2 раза выше, чем при типе диппер.

Следует отметить, что различия суточного кальцийуреза, в основном, обусловлены уровнем кальцийурии, поскольку в сравниваемых группах суточный диурез почти не отличается. Это, вероятно, вызвано усиленной реабсорбцией кальция в дистальных почечных канальцах у больных с типами нон-диппер и найт-пикер.

За исключением концентрации кальция в крови, остальные показатели у больных с суточным профилем АД типа найт-пикер оказались достоверно ниже, чем у больных с типом нон-диппер (табл. 20): ПТГ в среднем на 16,7% ( $p < 0,05$ ); кальцийурия на 21,3% ( $p < 0,01$ ) и суточный кальцийурез на 15,9% ( $p < 0,05$ ). Концентрация кальция в крови при типе нон-диппер была недостоверно выше, чем при типе найт-пикер: в среднем на 8,4% ( $p > 0,05$ ). Концентрация кальция в крови при типе найт-пикер по сравнению с типом диппер была недостоверно выше ( $p > 0,05$ ).

Индивидуальные величины ПТГ при типе диппер колебались от 0 (нуля) до 27 пг/мл; нон-диппер – от 35 до 78 пг/мл и найт-пикер – от 26 до 49 пг/мл. Аналогичные изменения выявлены и в отношении кальцийурии и суточного кальцийуреза. Колебания концентрации кальция в крови в зависимости от типа суточного профиля АД были менее значительными. Сравнительная оценка показателей кальциевого обмена в зависимости от типа суточного профиля АД показала отсутствие существенных различий среднесуточных величин САД и ДАД в группах.

Таблица 20.

Содержания ПТГ и кальция в крови, суточного кальцийуреза при различных типах суточного профиля АД ( $M \pm m$ )

Показатели	Диппер (n = 51)	Нон-диппер (n = 30)	Найт-пикер (n = 14)
ПТГ, пг/мл	21,3 $\pm$ 0,7	54,6 $\pm$ 2,2***	38,0 $\pm$ 2,5***+
Кальций, ммоль/л	2,20 $\pm$ 0,09	2,63 $\pm$ 0,11**	2,41 $\pm$ 0,21*
Кальцийурия, ммоль/л	3,26 $\pm$ 0,10	6,81 $\pm$ 0,22***	6,39 $\pm$ 0,19***++
Суточный кальцийурез, ммоль/сут	3,97 $\pm$ 0,12	7,56 $\pm$ 0,24***	7,42 $\pm$ 0,23***+
Суточный диурез, л	1,360 $\pm$ 0,115	1,207 $\pm$ 0,106	1,278 $\pm$ 0,115

Примечание. \* – достоверность различий по сравнению с группой диппер; (+) – достоверность различий между группами нон-диппер и найт-пикер: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ; (+) –  $p < 0,05$  и (++) –  $p < 0,01$ .

Изучение корреляционных связей выявило наличие высокодостоверной прямой корреляции ПТГ со среднесуточными величинами САД и ДАД:  $r = 0,72$  ( $p < 0,001$ ) и  $r = 0,59$  ( $p < 0,01$ ) соответственно (табл. 21). Содержание ПТГ в крови также прямо коррелировало с индексом времени (ИВ) «нагрузки давлением» – ИВ<sub>САД</sub> и ИВ<sub>ДАД</sub>:  $r = 0,53$  ( $p < 0,01$ );  $r = 0,49$  ( $p < 0,01$ ) соответственно. Кроме того, содержание ПТГ обратно коррелирует со степенью ночного снижения (СНС) САД и ДАД:  $r = -0,61$  ( $p < 0,01$ ) и  $r = -0,54$  ( $p < 0,01$ ) соответственно.

Концентрация кальция в крови имела прямую корреляцию со среднесуточными величинами САД, ДАД, ИВ<sub>САД</sub> и ИВ<sub>ДАД</sub>. Однако корреляция уровня кальция в крови с показателями СНС<sub>САД</sub> и СНС<sub>ДАД</sub>, а также суточной вариабельностью САД и ДАД была недостоверной ( $p > 0,05$ ). Кроме того, выявлены достоверные корреляционные связи кальцийурии и суточного кальцийуреза с показателями СМАД.

Учитывая корреляционные связи ПТГ, кальцийурии и кальцийуреза с такими показателями СМАД как степень ночного снижения АД и вариабельность АД, можно предположить

влияние циркадного ритма активности ПТГ на суточные колебания АД, особенно если учесть короткий период распада этого гормона.

Таблица 21.

Сравнение среднеарифметических корреляционных индексов (r) между показателями СМАД и кальциевого обмена

Показатели	ПТГ	Кальций в крови	Кальций-урия	Суточный кальцийурез
САД	0,72	0,33	0,59	0,63
p	< 0,001	< 0,05	< 0,01	< 0,001
ДАД	0,59	0,29	0,52	0,55
p	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01
ИБ <sub>САД</sub>	0,53	0,37	0,55	0,68
p	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,001
ИБ <sub>ДАД</sub>	0,49	0,31	0,38	0,61
p	< 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,01
Вар. САД	– 0,36	– 0,21	0,34	0,37
p	< 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Вар. ДАД	– 0,34	– 0,18	0,32	0,34
p	< 0,05	> 0,05	< 0,05	< 0,05
СНС <sub>САД</sub>	– 0,61	– 0,25	– 0,64	– 0,59
p	< 0,01	> 0,05	< 0,01	< 0,01
СНС <sub>ДАД</sub>	– 0,54	– 0,23	– 0,58	– 0,52
p	< 0,01	> 0,05	< 0,01	< 0,01

Таким образом, у больных ГБ, ассоциированной с субклинической гиперфункцией ПТГ, преимущественно диагностируются патологические суточные ритмы АД – нон-диппер и найт-пикер. Выявленные корреляционные связи показателей кальциевого обмена и СМАД свидетельствуют о том, что выраженность и стойкость артериальной гипертензии, суточная вариабельность АД зависят также от состояния регуляции обмена кальция в организме.

## 6.7. Кардиоваскулярные эффекты паратиреоидного гормона у нормотензивных пациентов с мягким гиперпаратиреозом

Необходимо отметить, что в некоторых исследованиях линейной корреляции между уровнем АД и ПТГ плазмы не выявлено. Это позволяет предположить, что у больных с асимптомным первичным ГПТ выявляемые нарушения кардиоваскулярных функций, возможно, не обусловлены повышенным уровнем АД и развитием АГ.

F. Lumachi et al. изучали взаимосвязи между кальцием сыворотки, ПТГ и АД у пациентов с первичным ГПТ. Возраст пациентов составил от 23 до 82 лет и в среднем – 59 лет. Пациенты, принимающие гипотензивные и/или гормональные препараты из исследования исключались. Все пациенты были подвергнуты успешной паратиреоидэктомии.

При ретроспективном анализе между мужчинами и женщинами уровни систолического и диастолического АД (САД, ДАД) не различались:  $143,3 \pm 19,1$  против  $145,4 \pm 17,1$  мм рт. ст. и  $87,1 \pm 12,3$  против  $88,4 \pm 9,9$  мм рт.ст. соответственно. Гендерного различия по основным биохимическим параметрам также не отмечалось. Достоверные ( $p < 0,01$ ) корреляции выявлены уровнем кальция в плазме с ПТГ ( $r = 0,39$ ); возраста с САД и ДАД ( $r = 0,61$ ;  $r = 0,48$  соответственно); индекса массы тела с САД и ДАД ( $r = 0,45$  и  $0,36$  соответственно). Однако уровни кальция и ПТГ плазмы с уровнями САД и ДАД коррелировали недостоверно. По мнению авторов, у пациентов с первичным ГПТ уровни АД нужно рассматривать как независимая переменная, главным образом, связанная с возрастом и индексом массы тела.

Кардиоваскулярные функции при первичном ГПТ привлекают большое внимание. Это объясняется тем, что ГПТ нередко ассоциируется с АГ, ГЛЖ, отложением кальция в миокарде и клапанах сердца, нарушениями сердечного ритма [Andersson P., Rydberg E., Willenheimer R., 2004]. Частое выявление АГ как осложнение первичного ГПТ и включение

больных-гипертоников в большинство клинических исследований доказали патогенетическую роль повышение уровня ПТГ в развитии структурно-функциональных изменений кардиоваскулярной системы. Однако это положение базируется в основном на результатах обследования пациентов с ГПТ, проявляющегося клиническими симптомами, имеющих широкий диапазон колебания плазменного кальция и/или вторичное поражение почек гиперкальциемией. Такая неоднородность популяции, несомненно, оказывает влияние на частоту выявления и патогенез сердечно-сосудистых поражений [Saleh F.N., Schirmer H., Sundsfjord J, Jorde R., 2003].

Изменения в клиническом спектре первичного ГПТ в предшествующий период привели к тому, что увеличилась частота асимптомного или мягкого ГПТ. В связи с этим показана необходимость изучения потенциальных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, обусловленных увеличением циркулирующего в крови ПТГ и при нормально-повышенном уровне кальция в плазме. Однако исследований, посвященных изучению выраженности и темпов развития кардиоваскулярных нарушений при асимптомном ГПТ, которые изучались бы при длительном клиническом наблюдении, неизвестно.

Учитывая теоретические предпосылки о роли гиперкальциемии и/или хронически повышенных уровней ПТГ в регуляции артериального тонуса, представляет интерес оценка состояния гемодинамики и механических артерий у пациентов с первичным ГПТ и умеренной гиперкальциемией.

G. Barletta et al., у нормотензивных больных, страдающих асимптомным первичным ГПТ, изучали структурно-функциональные параметры сердца и сосудов, вариабельность ритма сердца (BPC) в покое и во время тилт-теста. Из исследования исключались пациенты с кардиоваскулярными и ренальными осложнениями. У включенных в исследование пациентов отмечены стабильно высокие уровни кальция в крови (2,62–3,15 ммоль/л), повышение ПТГ плазмы (65–993 пг/мл) и остеопения/остеопороз, то есть имели место показания для паратиреоидэктомии. Поэтому до и через 6 мес. после операции

сопоставлялись изучаемые показатели. Кроме того, у здоровых добровольцев были изучены острые кардиоваскулярные эффекты, динамика показателей ВРС и QT на в/в введение ПТГ.

*Динамика показателей кардиогемодинамики.* После паратиреоидэктомии отмечена нормализация всех биохимических показателей (табл. 22). Исходно нормальные уровни САД и ДАД после операции не изменились. Кроме того, ИММЛЖ у всех пациентов был в пределах нормы. За исключением показателя времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT), который у пациентов с ГПТ был укорочен, остальные показатели в основной и контрольной группах существенно не различались. После операции нормализации показателя IVRT не отмечено.

Таблица 22.

Сравнение показателей в контрольной и основной группах до и после паратиреоидэктомии [по G. Barletta et al., 2000].

Показатели	Здоровые лица (n = 20)	Пациенты с первичным ГПТ (n = 14)	Паратиреоидэктомиро- ванные (n = 10)	
			До операции	После операции
Общий кальций, ммоль/л	2,37±0,18	2,88±0,26*	2,89±0,36*	2,30±0,09**
[Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> , ммоль/л	1,20±0,04	1,49±0,11*	1,5±0,17*	1,21±0,02**
ПТГ, пг/мл	48 ± 9	215±1881*	193±341*	49±152**
САД, мм рт.ст.	135 ± 9	136 ± 10	137 ± 10	138 ± 10
ДАД, мм рт.ст.	76 ± 5	77 ± 7	77 ± 7	78 ± 8
Среднее АД, мм рт.ст.	96 ± 6	96 ± 10	96 ± 10	97 ± 10
АРП, пг/мл/час	0,80±0,65	0,85±0,49	0,77 ± 0,5	0,58±0,44

Примечание. \* – достоверность различий по сравнению с контрольной группой (\* – p<0,01). \*\* – достоверность различий до и после операции (\*\* – p<0,01). Нормальные значения общего кальция 2,2–2,7 ммоль/л; ионизированного кальция – [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 1,2–1,3 ммоль/л; ПТГ 10–70 пг/мл и АРП 1,1–2,4 пг/мл/час.

Диаметр просвета и толщина КИМ плечевой и каротидной артерий, уровни АД у здоровых лиц и пациентов с первичным ГПТ не различались. У пациентов с ГПТ отмечалась сниженная эластичность и повышенная жесткость обеих артерий по сравнению со здоровыми лицами. После паратиреоидэктомии ни один из структурных показателей сосудов существенно не изменились.

*Вариабельность ритма сердца (BPC).* Временные и спектральные показатели BPC в сравниваемых группах отличались недостоверно (табл. 23). По сравнению со здоровыми лицами, у пациентов с ГПТ коэффициент LF/HF не имел циркадного ритма.

Таблица 23.

Показатели BPC и динамика интервала QT у здоровых лиц, пациентов с первичным ГПТ и в подгруппе оперированных

Показатели	Здоровые лица	Пациенты с первичным ГПТ	Паратиреоид-эктомированные	
			До операции	После операции
pNN50 (%)	11,6 ± 13,9	8,9 ± 1,0	8,53 ± 7	4,96 ± 3
LF/HF (за 24 ч)	4,21 ± 1,8	3,75 ± 1,9	4,45 ± 2	4,72 ± 1
LF/HF (08 – 12 ч)	5,24 ± 2,65	4,23 ± 1,7	4,86 ± 2	6.10 ± 1
LF/HF (0 – 04.00 ч)	2,83 ± 1,62*	3,41 ± 1,5*	4,72 ± 0,5	3,7 ± 11*
QT end (мс)	368 ± 31,5	375 ± 10	391 ± 37	397 ± 26
Наклон (Slope)	0,17 ± 0,09	0,18 ± 0,01	0,19 ± 0,03	0,23 ± 0,07
Стандартное отклонение (SD)	22,0 ± 13,5	25 ± 2	31 ± 10	32 ± 10
QT apex (мс)	283 ± 27	289 ± 7	296 ± 20	307 ± 19
Наклон (Slope)	0,19 ± 0,36	0,18 ± 0,01	0,18 ± 0,02	0,20 ± 0,01
Стандартное отклонение (SD)	24 ± 9	22 ± 2	23 ± 2	18 ± 6

Примечание. «Slope» и «SD» от регрессии QT/RR. \* – p<0,001 по сравнению с LF/HF (08.00–12.00 ч). Данные представлены в виде M± SD.

Анализ индивидуальных данных показал, что коэффициент LF/HF в половине случаев не изменился. Несмотря на отсутствие ритма LF/HF в период день-ночь, в ночное время этот коэффициент оказался выше по сравнению с нормальным циркадным ритмом:  $4,43 \pm 0,81$  и  $2,36 \pm 1,02$  ( $p < 0,05$ ). У пациентов с ГПТ, подвергшихся паратиреоидэктомии, циркадный ритм LF/HF нормализовался.

Различия величин скорректированного интервала QT у пациентов первичным ГПТ и у здоровых лиц были недостоверны:  $349 \pm 90$  и  $343 \pm 90$  мс ( $p > 0,05$ ). Дисперсия интервала QT в сравниваемых группах также была сопоставимой. Корреляция исходных показателей ПТГ и кальция плазмы с показателями ВРС и дисперсии интервала QT была недостоверной. После паратиреоидэктомии показатели QTарех и QTend увеличились недостоверно.

*Кардиоваскулярные функции и растяжимость каротидной артерии на фоне введения ПТГ.* Исходные объемы предсердий и желудочков, толщина МЖП и задней стенки ЛЖ, ФВ и показатели диастолической функции в группах плацебо и на фоне введения ПТГ существенно не различались (табл. 24).

По сравнению с плацебо тилт-тест вызвал следующие изменения: 1) уменьшение объемов предсердий, КДО ЛЖ и систолической фракции кровотока в легочной вене; 2) увеличение удельного периферического сосудистого сопротивления. Показатели ФВ, СИ и отношение Е/А не изменились. Эта физиологическая реакция сердечно-сосудистой системы и системной гемодинамики на пассивный тилт-тест не изменилась введением ПТГ. Растяжимость каротидной артерии после тилт-теста и введения ПТГ не различалось. Кроме того, коэффициент LF/HF увеличился после тилт-теста в фазе плацебо, но не изменился после инфузии ПТГ и, в результате, различие между плацебо и введением ПТГ было достоверным.



Таблица 24.

Показатели кардиогемодинамики до и после тилт-теста у здоровых добровольцев в условиях плацебо и на фоне введения ПТГ [M.D.Walker et al., 2009]

Показатели		Плацебо	ПТГ	ANOVA
ОПП, мл/м <sup>2</sup>	Исход	15,53 ± 1,95	15,95 ± 1,94	F = 1,986
	Тилт-тест	11,04 ± 1,34	10,34 ± 1,42	p > 0,05
		p > 0,05	p = 0,008	
ОЛП, мл/м <sup>2</sup>	Исход	14,84 ± 1,61	13,73 ± 1,65	F = 0,066
	Тилт-тест	7,84 ± 1,73	6,33 ± 1,32	p > 0,05
		p = 0,003	p = 0,010	
Индекс КДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	Исход	63,37 ± 4,95	62,37 ± 6,52	F = 0,895
	Тилт-тест	50,80 ± 3,71	54,02 ± 5,80	p > 0,05
		p = 0,041	p = 0,0001	
ФВ ЛЖ, %	Исход	71 ± 4	75 ± 3	F = 0,009
	Тилт-тест	66 ± 3	68 ± 3	p > 0,05
		p > 0,05	p > 0,05	
ЧСС, уд/мин	Исход	70 ± 4	74 ± 5	F = 0,417
	Тилт-тест	85 ± 6	82 ± 6	p > 0,05
		p > 0,05	p > 0,05	
Среднее АД, мм рт. ст.	Исход	78 ± 5	82 ± 3	F = ,354
	Тилт-тест	93 ± 3	93 ± 2	p > 0,05
		p > 0,05	p > 0,05	
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	Исход	3,15 ± 0,34	3,34 ± 0,18	F = 0,001
	Тилт-тест	2,82 ± 0,17	2,92 ± 0,17	p > 0,05
		p > 0,05	p > 0,05	
УПСС, дин·с·см <sup>-5</sup> ·м <sup>2</sup>	Исход	2062 ± 191	1980 ± 103	F = 0,081
	Тилт-тест	2671 ± 147	2574 ± 117	p > 0,05
		p = 0,033	p = 0,027	
Е/А (митральный)	Исход	1,43 ± 0,11	1,40 ± 0,18	F = 0,001
	Тилт-тест	1,01 ± 0,11	1,02 ± 0,10	p > 0,05
		p = 0,013	p = 0,030	
IVRT, мс	Исход	74 ± 6	62 ± 5	F = 1,600
	Тилт-тест	80 ± 5	84 ± 9	p > 0,05
		p > 0,05	p > 0,05	

Примечание: ОПП и ОЛП - объемы правого и левого предсердия; УПСС - удельное периферическое сосудистое сопротивление.

Таким образом, показано, что асимптомный первичный ГПТ, сочетающийся с умеренной гиперкальциемией, вызывает минимальные изменения кардиоваскулярной системы или они

вовсе отсутствует. У данной категории механические свойства каротидной артерии по сравнению со здоровыми лицами и паратиреоидэктомизированными пациентами не отличаются [Walker M.D., Fleischer J., Rundek T. et al., 2009]. Точно так же введение ПТГ не изменяло показатели системной гемодинамики или механические свойства каротидной артерии по сравнению со здоровыми лицами. В то же время, внутривенное введение ПТГ вызывает кратковременное вазодилатирующее, положительное ино- и хронотропное эффекты.

Кроме того, паратиреоидэктомия восстанавливает физиологический ритм вагосимпатического баланса. Напротив, кратковременное введение ПТГ в отсутствие гипотензивного ответа, предотвращает физиологическое увеличение отношения LF/HF в ответ на тилт-тест. Это свидетельствует о том, что гиперкальциемия и хронически повышенный уровень ПТГ являются причинами увеличения симпатической стимуляции сердечного ритма. Также выявлено, что при первичном ГПТ введение кальция вызывает более выраженный выброс катехоламинов, чем у здоровых лиц и пациентов с АГ. Показано, что после паратиреоидэктомии введение кальция не вызывает повышения уровня норэпинефрина в плазме. Это указывает на пусковую роль ПТГ в стимуляции выброса норэпинефрина, вызванного острой гиперкальциемией.

Выявлено, что у пациентов с первичным ГПТ динамика интервалов QT также зависит от выраженности гиперкальциемии. Так, при умеренной гиперкальциемии величины интервалов QT по сравнению со здоровыми лицами не отличаются [Barletta G., Vecchiarino S., 2000]. Однако при выраженной гиперкальциемии выявляется укорочение интервала QT, а также изменения скорректированного интервала QT.

В заключение следует отметить, что у большинства нормотензивных пациентов первичным ГПТ и умеренной гиперкальциемией функции сердечно-сосудистой системы в норме. Ранее описанные кардиоваскулярные нарушения, возможно, связаны с длительным периодом наблюдений и/или более высокими уровнями гиперкальциемии, наличием АГ или

другими неизвестными факторами [Tordjman K.M., Yaron M., Izkhakov E. et al., 2010]. Возникновение умеренных отклонений в период диастолического расслабления ЛЖ и в вегетативном контроле сердечного ритма, возможно, определяется умеренной симпатической гиперактивацией, выявляемой у пациентов с асимптомным ГПТ [Walker M.D., Fleischer J.B., Di Tullio M.R. et al., 2010]. Значение этих нарушений должно быть оценено в долгосрочной перспективе с учетом роли генетического фактора, ассоциированного с кардиоваскулярным риском, и различных гуморальных факторов.

## РАЗДЕЛ 7. РОЛЬ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ В ГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

### 7.1. Связь кальциевого обмена и инсулино- резистентности

М. Sánchez et al. изучали эффект перорального приема кальциевых добавок на АД, обмен кальция и инсулинорезистентность у больных ГБ. После 4 недель приема стандартной диеты, содержащей 500 мг в день кальция, 20 гипертоников, не страдающих сахарным диабетом, рандомизировали на 2 группы: 1-я группа в течение 8 недель получала перорально кальциевые добавки, содержащие 1500 мг кальция в день и 2-я группа – плацебо. Авторы сравнивали уровни АД (по данным СМАД) через 4 недели после приема диеты с низким содержанием кальция (500 мг/день) и через 8 недель на фоне приема кальциевых добавок. Также определяли содержание кальций-регулирующих гормонов [в моче гидроксипролин, в плазме крови остеокальцин, ПТГ и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ], концентрацию свободного кальция в тромбоцитах, глюкозы и инсулина в плазме крови, индекс инсулиночувствительности.

Выявлено, что при лечении повышенными дозами кальция ( $\approx 2000$  мг/день) достоверно снижается содержание остеокальцина, ПТГ (от  $4,20 \pm 0,38$  до  $3,30 \pm 0,36$  мг/л;  $p = 0,0003$ ) и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (кальцитриола). Также отмечено достоверное уменьшение содержания свободного кальция в тромбоцитах (в среднем на 25% от исходного значения), плазменного уровня инсулина и достоверное увеличение индекса инсулиночувствительности. Ни один из этих параметров достоверно не отличался в режиме потребления низкого содержания кальция ( $\approx 500$  мг/день) по сравнению с исходным состоянием. Кроме того, после 8 недель перорального приема кальциевых добавок и на фоне плацебо, по данным СМАД и

офисного измерения АД, значения систолического и диастолического АД не различались.

Однако во многих других исследованиях установлен антигипертензивный эффект приема кальциевых добавок у гипертензивных больных [Демешко О.Н., Чурина С.К., 2003; Griffith L.E., Guyatt G.H., Cook R.J. et al., 1999; McCarron D.A., Reusser M.E., 1999; Gillman M.W., Rifas-Shiman S.L., Kleinman K.P., 2004]. В то же время, влияние кальция на уровень АД зависит от различных факторов, что определяет гетерогенность этого эффекта. В частности, солечувствительные пациенты с низкорениновой АГ более подвержены к гипотензивному эффекту потребления кальция [Carruccio F.P., Kalaitzidis R., Duneclift S., Eastwood J.B., 2000]. Наоборот, солечувствительность, сочетающаяся с нормо- или гиперрениновой активностью плазмы, не зависит от изменений содержания потребляемого кальция. Также называют и некоторые другие механизмы влияния кальция на АД: натрийуретический эффект; снижение секреции кальций-регулирующих гормонов, которые обладают вазоактивным действием; уменьшение внутриклеточной концентрации кальция –  $[Ca^{2+}]_i$ , вызывающее вазорелаксацию [Chiu K.C., Chu A., Go V.L., Saad M.F., 2004].

В других исследованиях показано наличие корреляции между нарушением внутриклеточного метаболизма кальция, инсулинорезистентности и АГ [Duner E., Di Virgilio F., Trevisan R., 1997; Chiu K.C., Chuang L.M., Lee N.P. et al., 2000]. Также установлено, что «оптимальные» концентрации внутриклеточного  $[Ca^{2+}]_i$  необходимы для максимального клеточного эффекта инсулина. Выявлено, что повышение внутриклеточного  $[Ca^{2+}]_i$  у больных АГ может влиять на действие инсулина на мышечные клетки, и частично на их резистентность к инсулину.

Таким образом, снижение внутриклеточной концентрации  $[Ca^{2+}]_i$ , вызываемое потреблением кальциевых добавок, может улучшить клеточный метаболизм инсулина и частично корригировать инсулинорезистентность. Кроме того, предполагается наличие взаимосвязи между концентрацией внутриклеточного

[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> и метаболизма инсулина. В эксперименте установлено, что инсулинозависимый транспорт глюкозы происходит благодаря увеличению внутриклеточной концентрации [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>. Также показано, что у гипертоников с инсулиннезависимым диабетом, которые являются инсулинрезистентными, наблюдается снижение Ca<sup>2+</sup>–АТФазы и увеличение внутриклеточного кальция по сравнению с гипертониками, не страдающими диабетом.

Изучение взаимосвязей гиповитаминоза D и инсулинорезистентности, проведенное К.С. Chiu et al., показало наличие прямой корреляции между концентрацией витамина D в плазме крови и чувствительностью к инсулину. Авторами ранее также выявлена обратная корреляция между чувствительностью к инсулину и содержанием ПТГ плазмы у здоровых добровольцев [McCarty M.F., 2004]. Эти факты позволяют предположить, что мягкий (асимптомный) вторичный гиперпаратиреоидизм (ГПТ) может быть главным медиатором инсулинорезистентности, ассоциированной с недостатком витамина D [McCarty M.F., Thomas C.A., 2003]. ПТГ способно снизить концентрацию внутриклеточного [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> в тканях-мишенях, включая адипоциты и скелетные мышцы, необходимого для действия инсулина [Ni Z., Smogorzewski M., Massry S.G., 1993].

Показано, что увеличение внутриклеточной концентрации [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> может быть ответом на недостаточное потребление тканями глюкозы, стимулируемое инсулином. Действительно, как первичный ГПТ, так и вторичный ГПТ характеризуется снижением инсулинорезистентности [McCarty M.F., Thomas C.A., 2003]. Результаты исследования, проведенного К.С. Chiu et al., свидетельствовали об относительно умеренном повышении уровня ПТГ плазмы, ассоциируемое с субоптимальным содержанием витамина D, которые могут влиять на функцию инсулина.

Если этот тезис корректен, то можно ожидать влияние потребления кальция на чувствительность к инсулину, даже при незначительном повышении уровня ПТГ [Chiu K.C., Chuang L.M., Lee N.P. et al., 2000]. Действительно, в контролируемых клинических исследованиях показано, что дополнительное

потребление кальция улучшает чувствительность тканей к инсулину при АГ [Sanchez M., de la Sierra A., Coca A., 1997].

Кроме того, относительно высокое потребление кальция приводит к снижению риска развития сахарного диабета по данным проспективных эпидемиологических исследований [Chiu K.C., Chuang L.M., Lee N.P. et al., 2000]. В связи с этим представляет интерес изучение вопроса о том, в какой степени дополнительный прием витамина D с дополнительным потреблением кальция или без него эффективен в отношении повышения чувствительности к инсулину.

Так как, маловероятно влияние инсулина на концентрацию витамина D –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , то разумно предполагать, что последний действует на чувствительность к инсулину. Как бы ни думали скептики, однако часто пребывание на свежем воздухе улучшает статус витамина D и чувствительность тканей к инсулину и, соответственно имеется основание для корреляции между ними [Wallis D.E., Penckofer S., Sizemore W., 2008]. В этом отношении был бы полезным изучение влияния регулярных тренировок на здоровье испытуемых, в том числе на чувствительность к инсулину.

## 7.2. Нарушения клеточного метаболизма кальция у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом

Как известно, АГ часто ассоциируется с сахарным диабетом и, поэтому возможно, что нарушение обмена внутриклеточного кальция у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД) может стать причиной развития и АГ, и диабета. Частота выявления АГ у больных с инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНЗСД) в 2 раза выше, чем в здоровой популяции и составляет более 50%.

Е. Duner et al. выявили, что в состоянии покоя уровни  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  в этих 3 группах не отличаются. Однако во время стимуляции ангиотензином II и брадикинином всплеск (выброс)

концентрации внутриклеточного свободного ( $216 \pm 43$  и  $374 \pm 39$  нмоль/л соответственно) у больных АГ и ИНЗСД оказался достоверно выше, чем у нормотензивных лиц и в контрольной группе:  $174 \pm 16$  и  $267 \pm 55$  нмоль/л соответственно. Кроме того, иономицин у больных АГ в сочетании с ИНЗСД вызывает большую зависимость, чем у нормотензивных больных (рис. 28).

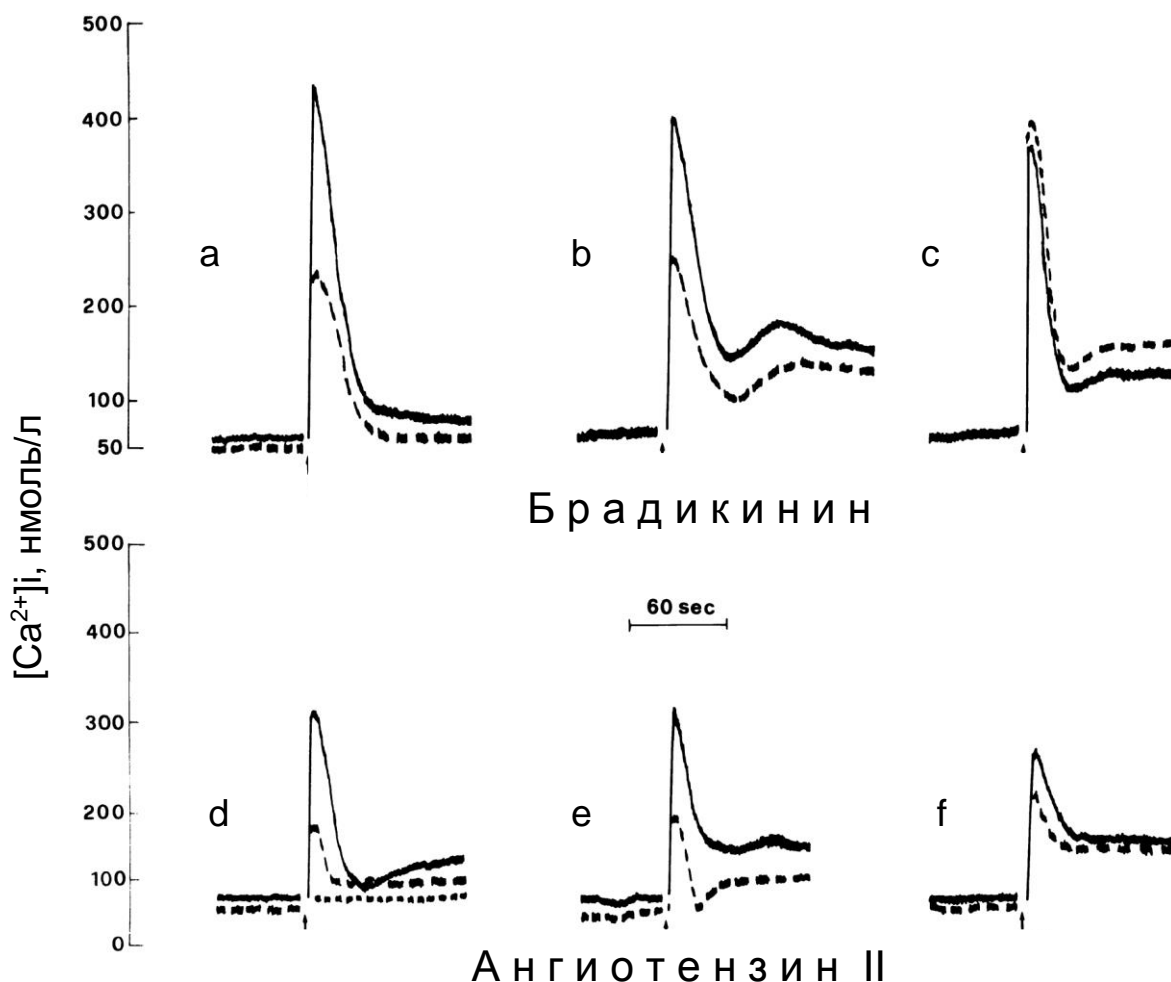


Рис. 28. Стимуляция потока внутриклеточного кальция —  $[Ca^{2+}]_i$  под влиянием ангиотензина II и брадикинина в контрольной группе (a, d), нормотензивных (b, e) и гипертензивных (c, f) диабетиков. Сплошная линия обозначает уровень кальция в культивированных инсулином фибробластах за 36 часов до эксперимента; пунктирная линия — при отсутствии инсулина. В серии d точечной линией обозначен уровень кальция после приема  $0.1 \mu\text{mol/L}$  саралазина (ингибитора ангиотензина II) за 5 минут до добавления ангиотензина II. [по E. Duner et al., 1997].

Хроническая экспозиция инсулина увеличивается от 70% до 90% в зависимости от содержания  $[Ca^{2+}]_i$ , вызываемого



ангиотензином II и брадикинином в контрольной группе и у больных без АГ, но страдающих ИНЗСД. Однако у гипертензивных больных этого не наблюдалось.

Нарушение обмена внутриклеточного кальция в фибробластах, выявляемое только у гипертоников с ИНЗСД, подтверждает возможность того, что эти дефекты, скорее всего, являются сопутствующими АГ и сахарный диабет признаками или оба обусловлены метаболическими нарушениями.

Повышенное содержание  $[Ca^{2+}]_i$  часто выявляется у больных с инсулинозависимым и инсулиннезависимым сахарным диабетом, а также ожирением. Нарушение клеточного обмена кальция у диабетиков является первичным (возможно генетически обусловленным) дефектом или вызвано метаболическими нарушениями пока неизвестно.

Похоже, что оба процесса – гипергликемия и дефицит инсулина связаны с регуляцией клеточного обмена кальция. Это также свидетельствует о том, что первичные нарушения гомеостаза кальция может быть основным дефектом в возникновении параллельно ухудшения действия и секреции инсулина и общей причиной ассоциации ИНЗСД, АГ и ожирения. Факт нарушения обмена кальция, являющегося генерализованным расстройством для диабетического состояния, был подтвержден увеличением содержания  $[Ca^{2+}]_i$  в различных тканях, включая ГМК сосудов и адипоцитов, при экспериментальном диабете.

Вследствие этого, высокое содержание  $[Ca^{2+}]_i$  может быть причиной гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность не только общие признаки ИНЗСД и эссенциальной АГ, но также участвуют в их патогенезе. С другой стороны, инсулин может играть роль в контроле АД, влияя на концентрацию  $[Ca^{2+}]_i$ . Это позволяет предполагать, что инсулин может повредить ГМК сосудов, модулируя агонист-индуцируемый поток кальция в клетку. Исходя из выше изложенного, понятно, что нарушение обмена внутриклеточного кальция является общим механизмом для развития АГ и

инсулинорезистентности, и поэтому приводит к коморбидному состоянию, то есть частое сочетание АГ и сахарного диабета.

Однако главный вопрос заключается в том, что нарушение обмена кальция у диабетиков является ли непрямым признаком этой метаболической болезни или, скорее, связано с АГ. Е. Duner et al. изучали концентрацию  $[Ca^{2+}]_i$  не только в состоянии покоя клетки, но и после прямой стимуляции этого процесса двумя внеклеточными агонистами – брадикинином и ангиотензином II в фибробластах кожи у больных с ИНЗСД в сочетании с АГ и без нее. Показано, что у диабетиков, страдающих АГ, под влиянием этих стимуляторов повышение концентрации  $[Ca^{2+}]_i$  достоверно выше, чем у диабетиков без АГ, а также по сравнению с состоянием покоя (рис. 29).

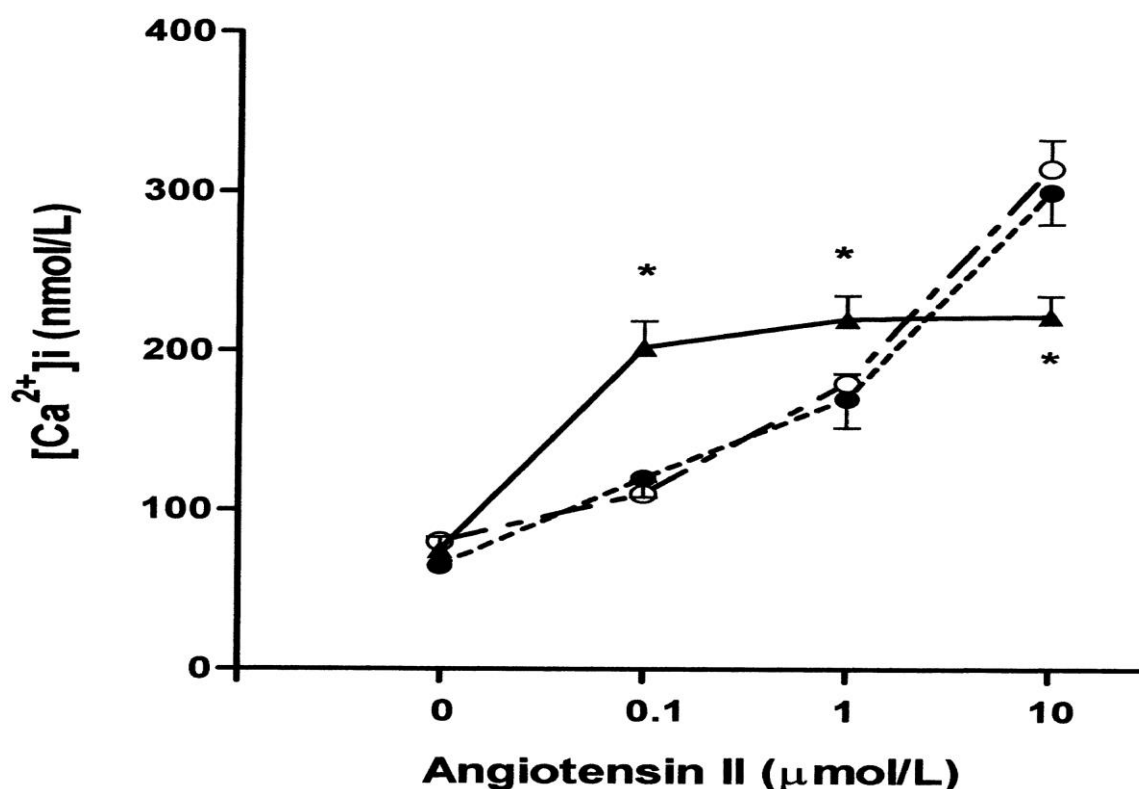


Рис. 29. Внутриклеточное содержание кальция –  $[Ca^{2+}]_i$  в фибробластах кожи у здоровых добровольцев (светлый кружочки), нормотензивных (темные кружочки) и гипертензивных больных (▲) с ИНЗСД в состоянии покоя и после стимуляции ангиотензином II с повышением концентрации ангиотензина II. Данные представлены в виде Mean  $\pm$  SD. \* –  $p < 0,05$ . [по Е. Duner et al., 1997].

Поэтому, увеличение концентрации кальция в ГМК сосудов и повышение их реактивности к вазоактивным и кальций-мобилизующим гормонам – вазопрессину и ангиотензину II приводит к повышению периферического сосудистого сопротивления и АД, снижению периферического кровотока у больных с ИНЗСД.

Полученные данные свидетельствуют о повышенной чувствительности и наиболее низкой реактивности от ангиотензина II внутриклеточного метаболизма кальция у гипертоников с ИНЗСД по сравнению с нормотензивными диабетиками и здоровыми лицами. Нарушения кальциевого обмена, вызванные с действием ангиотензина II, могут быть связаны с увеличением количества рецепторов к ангиотензину II и нарушением преобразования в сигнальной системе в пострецепторном уровне. Нарушение клеточного гомеостаза кальция в ответ на брадикинин и ангиотензин II, скорее всего, является внутренним свойством клетки, выявляемым у гипертоников, страдающих ИНЗСД, а не просто следствием метаболических расстройств у диабетиков.

Таким образом, возможно, что у гипертензивных диабетиков мобилизация внутриклеточного кальция уже предельно стимулирована. Показано, что внутриклеточный кальций является основным медиатором, обеспечивающим вазоконстрикторный эффект ангиотензина II, и нарушение клеточного гомеостаза кальция. Клеточная гиперреактивность к кальций-мобилизующим стимулам у больных с ИНЗСД в сочетании с АГ может оказаться полезным для понимания патогенеза АГ.

В заключение следует отметить, что нарушения действия инсулина больше имеет отношение к АГ, чем к сахарному диабету, что подтверждается различиями внутриклеточного гомеостаза кальция между гипертензивными и нормотензивными больными, страдающими ИНЗСД. Установлено, что по механизму обратной связи повышение концентрации внутриклеточного кальция снижает способность инсулина вызывать дополнительное увеличение внутриклеточного кальция.

### 7.3. Взаимосвязи обмена кальция, артериальной гипертензии и ожирения

Известно, что у лиц с индексом массы тела (ИМТ) 30,0-34,9 г/м<sup>2</sup> (ожирение I степени) выявляемость АГ растет в 2,5 раза, а при ИМТ 35 г/м<sup>2</sup> (ожирение II и III степени) и выше в 4,5 раза в возрасте старше 55 лет [Zemel M.B., 2001]. Таким образом, увеличение возраста населения и эпидемический рост ожирения приводит к повышению частоты АГ и, ассоциированной с нее смертности. Важно отметить, что среди африко-американцев преобладает частота выявления АГ, в том числе неконтролируемой, ожирения, ГЛЖ, мозгового инсульта, застойной сердечной недостаточности, терминальной стадии хронической болезни почек и внезапной смерти [Judd S.E., Nanes M.S., Ziegler T.R. et al., 2008].

Известно, что нарушения внутриклеточного гомеостаза кальция играет ключевую роль в генезе АГ, инсулинорезистентности и ожирения [McCarron D.A., Reusser M.E., 1999]. Регуляция внутриклеточного  $[Ca^{2+}]_i$  в тканях-мишенях, осуществляемая с помощью кальцитропных гормонов, позволяет судить о роли пищевого кальция, как фактора риска кардиоваскулярных заболеваний и метаболического синдрома [Zemel M.B., Shi H., Greer B. et al., 2000; Michael B.Z., 2001].

В целом, субоптимальное потребление пищевого кальция является причиной солечувствительности и АГ. Высокое содержание соли в пище обладает кальцийурическим эффектом, вызывает аналогичное физиологическое действие как субоптимальная кальциевая диета. Среди них – увеличение 1,25-дигидрооксивитамина D<sub>3</sub>, который в свою очередь, повышает содержание  $[Ca^{2+}]_i$  в ГМК сосудов и, тем самым, повышает сосудистое сопротивление и АД [Judd S.E., Nanes M.S., Ziegler T.R. et al., 2008].

Пищевой кальций снижает АД в большинстве случаев через подавление 1,25-дигидрооксивитамина D<sub>3</sub>, и тем самым, нормализуя содержание  $[Ca^{2+}]_i$ . Эта гипотеза получила свое практическое решение в рамках клинического исследования

DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), которое демонстрировало, что увеличение потребления продуктов, содержащих низкое содержание жиров, и фруктов и овощей обладает гипотензивным эффектом. Таким образом, можно предполагать, что увеличение потребления пищевого кальция может влиять на уменьшение жировой массы («антижировой» эффект), как и АД.

Кальцитропные гормоны, включая 1,25-дигидрооксивитамин  $D_3$  –  $1,25(OH)_2D_3$  регулируют уровень  $[Ca^{2+}]_i$  в ГМК сосудов и адипоцитов. Этот процесс, вероятно, влияет на развитие АГ и метаболического синдрома путем применения кальция в диете, который изменяет уровень 1,25-дигидрооксивитамина  $D_3$ . Повышенное потребление кальция в пище предотвращает развитие солечувствительности и снижению АД, особенно у гипертоников [Zemel M.B., Shi H., Greer B. et al., 2000]. Еда должно включать продукты, содержащие в меньшем количестве жиры и больше фруктов и овощей, которые обладают статистически значимым антигипертензивным эффектом. Эти эффекты сравнимы с фармакологической терапией мягкой АГ.

Поступление кальция в адипоциты, стимулируемое 1,25-дигидрооксивитаминном  $D_3$ , вызывает увеличение липогенеза, угнетение липолиза и исключение из клетки триглицеридов. Следовательно, снижение уровня 1,25-дигидрооксивитамина  $D_3$ , вызываемое увеличением потребления пищевого кальция, приводит к редукции жировой массы, увеличению сухой массы тела и израсходованию энергии жиров [Zemel M.B., 2001].

Исследования антигипертензивного эффекта кальция у афро-американцев с ожирением показали, что увеличение потребления кальция от 400 до 1000 мг/сут в течение года наблюдения вызвало снижение жировой массы тела на 4,9 кг [Michael B.Z., 2001]. Также современные исследования дают теоретическое обоснование о роли внутриклеточного кальция в регуляции липидного метаболизма адипоцитов и гена экспрессии липогенеза [Reid R., Ames R., Mason B. et al., 2010]. В частности, сочетание прямого влияния кальция на регуляцию АД и адипоциты, а также контроль веса может способствовать

снижению риска развития АГ и ассоциированного с нею метаболического синдрома [Melanson K.J., 2007].

Изучение механизмов действия *agouti* и выявление гена ожирения из адипоцитов человека показало, что *agouti*-белок стимулирует входение кальция в адипоциты, который усиливает транскрипцию синтазы жирной кислоты (FAS) при участии инсулина, а также ингибирует процесс липолиза (рис. 30). В свою очередь, активация синтазы жирной кислоты стимулирует кальций-зависимый липогенез.

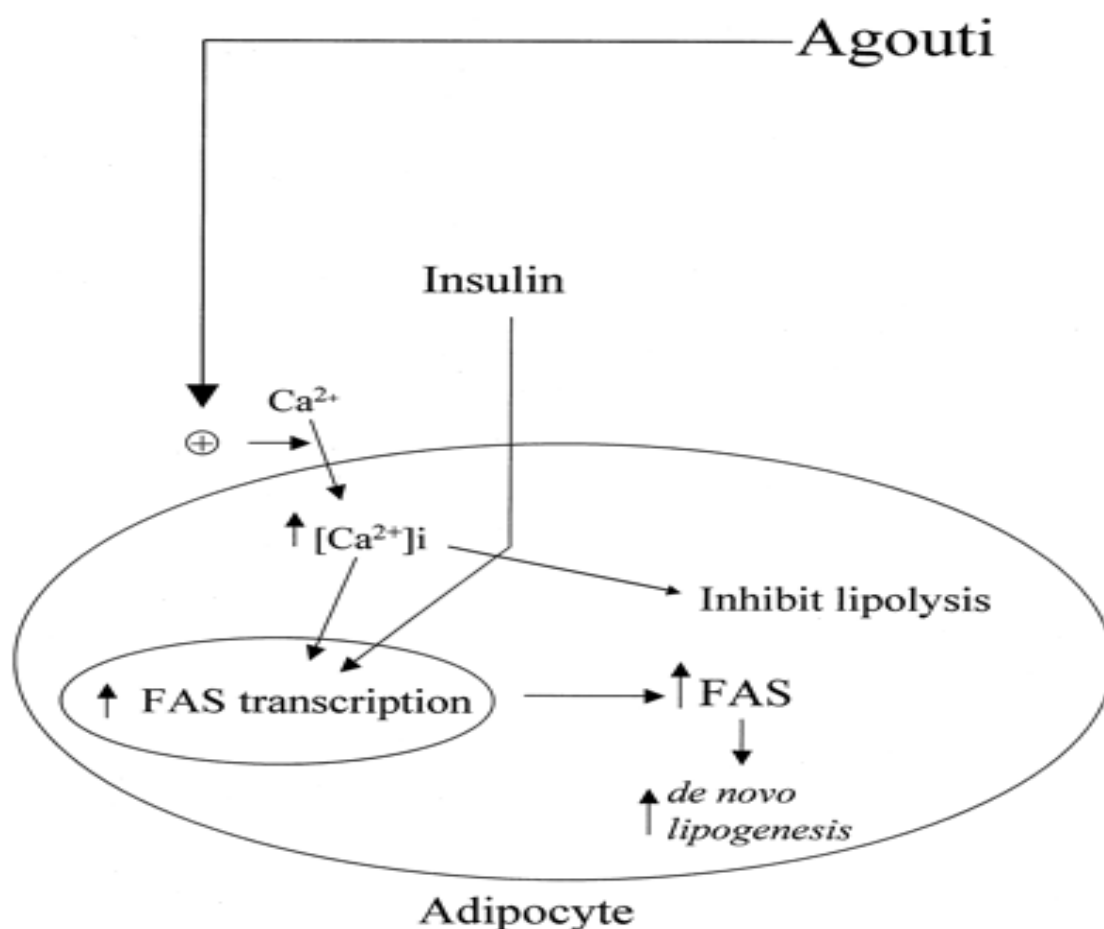


Рис. 30. *Agouti*-модуляция липидного обмена адипоцитов, обусловленная увеличением внутриклеточного кальция. FAS - синтаза жирной кислоты. [по М.В. Zemel, 2001].

Этот эффект *agouti* полностью реализуется с помощью агонистов кальциевых каналов и подавляется антагонистами кальциевых каналов [Kim J.H., Mynatt R.L., Moore J.W. et al., 1996]. Кроме того, лечение нифедипином трансгенным способом

полученных мышей в течение 4 недель выявило значительное снижение липогенеза и массы жировой ткани. Таким образом, кальций участвует в образовании энергии в клетках-адипоцитах и, возможно, является логическим фактором контроля ожирения.

Возможно, что  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  – витамин  $\text{D}_3$  стимулирует вхождение кальция в адипоциты, как и в других тканевых клетках, стимулирует липогенез, ингибирует липолиз и способствует пополнению запасов триглицеридов [Hjelmesaeth J., Roislien J., Hofso D., Bollerslev J., 2010]. В этом случае, снижение уровня витамина  $\text{D}_3$  за счет повышенного потребления кальция может подавлять адипоциты и вызвать потери веса (рис. 31).

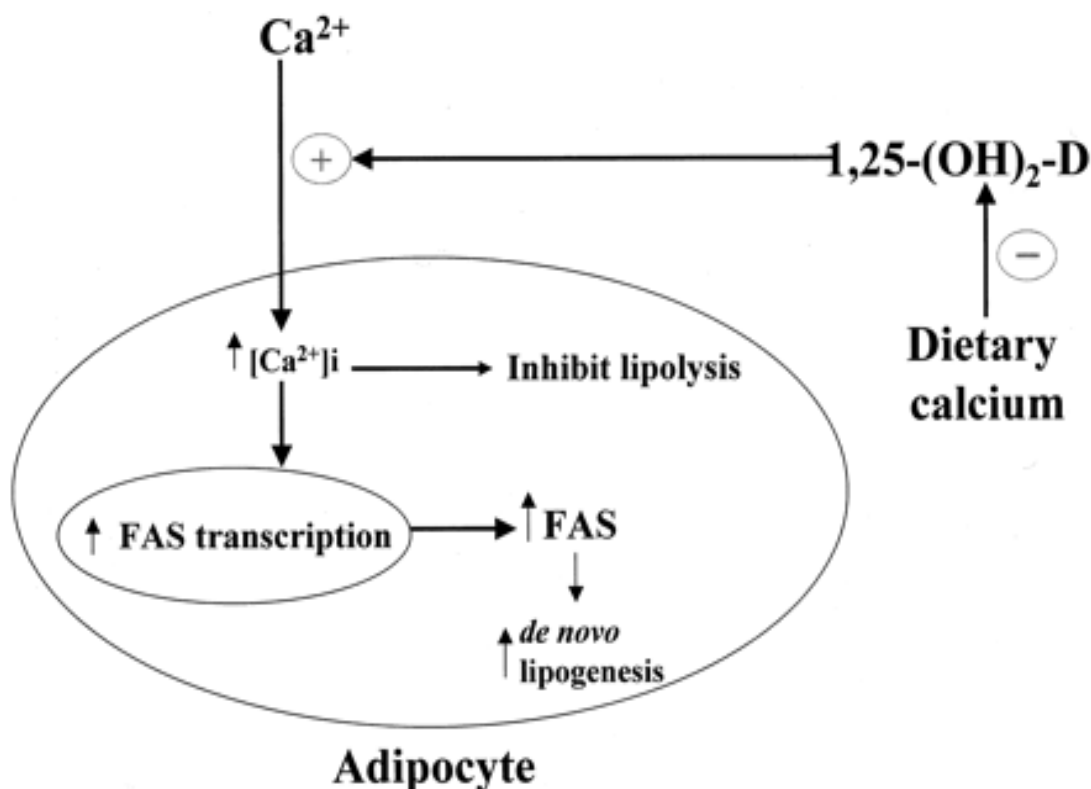


Рис. 31. Роль потребления пищевого кальция в модуляции липидного обмена в адипоцитах. Алиментарный кальций, снижая уровень витамина  $\text{D}_3$ , уменьшает вхождение кальция в адипоциты. Это приводит к угнетению липогенеза и усилению липолиза, в результате чего, уменьшаются запасы триглицеридов в адипоцитах. [по Zemel M.B., 2001].

Также выявлено, что повышенное потребление кальция в рационе, содержащей 1,2% кальция, снижает процесс липогенеза на 51% и стимулирует липолиз в 3-5 раз, и способствует

уменьшению веса тела и массы жировой ткани от 26 до 39%. Таким образом, эти эффекты зависят от количества потребляемого кальция и степени его всасывания в кишечнике.

Доказательная база этого феномена получена на популяционном уровне в рамках исследования National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Показано, что у женщин если исходный уровень жировой массы тела принимать за единицу, то на фоне потребления кальциевых добавок отмечается уменьшение до 0,75; 0,40 и 0,16 жировой составляющей веса тела, соответственно через 2-й, 3-й и 4-й квартал. Также у мужчин выявлена достоверная обратная корреляция потребляемого кальция и жировой массы тела. Однако у женщин доза-зависимой корреляции кальция и жировой массы не выявлено.

Эти данные важны для профилактики и/или уменьшения степени алиментарного ожирения. Однако это не означает, что кальциевая диета обладает прямым эффектом, предупреждающим развитие ожирения. Следовательно, проспективные наблюдения покажут, в какой степени повышенное потребление кальция может редуцировать метаболические нарушения и усиливать потери жира путем превращения в калорическую энергию при алиментарном ожирении.

В другом исследовании также показана роль кальция в контроле веса [Davies K.M., Heaney R.P., Recker R.R. et al., 2000]. Так, у 54 женщин с нормальным весом проспективные наблюдения на фоне регулярных физических тренировок и приема кальция показали, что коэффициент энергии является значимым негативным предиктором изменений как веса тела, так и жировой массы тела. Кроме того, повышенное потребление общего кальция и кальциевых добавок является предиктором уменьшения жировой массы независимо от калорийности диеты у женщин, особенно при низкокалорийной диете (в среднем ниже 1876 ккал в день). Аналогичный эффект пищевого кальция на аккумуляцию жировой массы тела продемонстрирован у детей дошкольного возраста, по данным 5-летнего наблюдения.



В клиническом исследовании с участием 780 женщин выявлена статистически значимая обратная корреляция между потребляемым кальцием и весом тела в трех возрастных группах – в 3-й, 5-й и 8-й декадах жизни [Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Curhan G., 2005]. В группе молодых женщин, потребляющих на половину больше кальция от среднего уровня, ИМТ оказался на 2,25 меньше по сравнению с женщинами, потребляющими на половину меньше кальция от среднего уровня. Также выявлен терапевтический эффект кальция – снижение массы тела на 0,325 кг/год в течение 4 лет при отсутствии существенных изменений калорийности диеты. В целом, показано, что увеличение потребления на 1000 мг в день кальциевых добавок ассоциируется с уменьшением массы тела в среднем на 8 кг.

В заключение следует отметить, что ожирение, являющееся мощным фактором риска АГ, инициируется витамином D<sub>3</sub> – 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, который стимулирует накопление триглицеридов в адипоцитах. Лабораторные, клинические и популяционные исследования показали значительный «антижировой» эффект алиментарного кальция, однако требуется проведение крупных проспективных исследований, которые могли бы убедительно продемонстрировать этот эффект. Тем не менее, показана возможность путем повышенного потребления кальция добиться снижения жировой массы тела и АД.

#### **7.4. Высокая экскреция кальция и генетическая предрасположенность к артериальной гипертензии и почечнокаменной болезни**

Повышенная экскреция кальция с мочой часто выявляется у больных с АГ и почечнокаменной болезнью – ПКБ [Cheng S.C., Young D.O., Huang Y. et al., 2008]. A.R. Mente et al. показали, что в семьях больных с ПКБ и гиперкальцийурией нередко выявляется АГ, а также у этих больных и членов их семей часто отмечаются ожирение, избыточная масса тела и сахарный диабет. Анализ семейного анамнеза у 333 больных в возрасте от 18 до 50

лет показал наличие достоверной корреляции гиперкальцийурии с АГ ( $R = 2,9$ ) и ПКБ ( $R = 1,9$ ) в первом поколении их родственников. Однако корреляции АГ и ПКБ с гиперурикозурией среди родственников этих больных были недостоверны.

В независимом исследовании [Rendina D., Mossetti G., DeFilippo G. et al., 2009] родственников больных с гиперкальцийурией с ПКБ коэффициент кальций/креатинин мочи у гипертоников по сравнению с нормотензивными пациентами оказался достоверно выше ( $0,60 \pm 0,32$  против  $0,46 \pm 0,28$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ). Однако коэффициенты натрий/креатинин и мочевого кислоты/креатинин в моче между этими группами пациентов достоверно не различались. Несмотря на то, что нельзя полностью исключить роль внешней среды, однако полученные данные свидетельствуют о генетически детерминированном характере нарушений метаболизма кальция при АГ и ПКБ [Losito E.G., Nunzi C., Covarelli E. et al., 2009].

Таким образом, выявлена прямая и достоверная корреляция АГ и гиперкальцийурии с ПКБ в первом поколении пациентов [Borghi L., Meschi T., Guerra A. et al., 1999]. Особенно сильная корреляция АГ отмечалась при сочетании гиперкальцийурии и гиперурикозурии. Эти взаимосвязи были независимыми от возраста и пола пациентов, индекса массы тела, применения антигипертензивных препаратов и возраста родственников. Кроме того, больные с гиперкальцийурией имеют достоверно низкий ИМТ и выявляемость ожирения, чем больные с нормальной экскрецией кальция [Blackwood A.M., Cappuccio F.P., Sagnella G.A. et al., 1999; Kalaitzidis R., Cappuccio F.P., 2000].

Известно, что ПКБ является фактором риска АГ. Также выявлено, что имеется сильная связь ПКБ у родственников молодых пациентов с гиперкальцийурией и АГ, однако в семьях пожилых больных взаимосвязь становится наиболее сильной только с гиперкальцийурией. Эти данные подтверждают следующую последовательность заболеваний: ПКБ, манифестирующаяся в молодом возрасте, как правило, предшествует развитию АГ [Mente A.R., Honey J.A., McLaughlin J.M. et al., 2006].

Однако корреляционные связи между гиперкальциемией или гиперурикемией при ПКБ и частотой выявления ожирения, избыточной массы тела или сахарного диабета в первом поколении родственников были недостоверны. Эти состояния, как правило, сопутствуют АГ и ПКБ, и их отсутствие может свидетельствовать о важности факторов внешней среды в этих взаимосвязях.

## РАЗДЕЛ 8. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА КАЛЬЦИЯ В КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

### 8.1. Нарушение метаболизма кальция – предиктор кардиоваскулярного риска

В проспективном исследовании ULSAM (The Uppsala Longitudinal Study of Adult Men) в общей популяции пожилых мужчин (средний возраст – 71 год) изучалась корреляция уровня ПТГ плазмы и кардиоваскулярной смертности [Hagström E., Hellman P., Larsson T.E. et al., 2009]. За период наблюдения от 1,2 до 12,4 года (медиана – 9,7 лет) из 958 пациентов умерли 277 участников, из них 117 – от сердечно-сосудистых заболеваний. Показано, что независимо от кардиоваскулярных факторов риска (возраст, систолическое АД, диабет, курение, индекс массы тела, общий холестерин, холестерин ЛПВП, антигипертензивная терапия, липидснижающая терапия, анамнез кардиоваскулярной болезни) высокое содержание ПТГ в плазме ассоциируется с высоким кардиоваскулярным риском [Saleh F.N., Schirmer H., Sundsfjord J., Jorde R., 2003]. В частности, при увеличении уровня ПТГ на 1-SD степень риска увеличивается в 1,38 раз ( $p < 0,001$ ).

При этом в общей выборке кардиоваскулярная смертность на 100 человек в год составила 1,3, в группе участников без предшествующих ССЗ – 0,9 и в группе участников с нормальным уровнем ПТГ – 1,2 (табл. 25). Это означает, что при нормальном уровне ПТГ кардиоваскулярная смертность по сравнению с группой больных без ССЗ достоверно выше.

Кроме того, корреляция уровня ПТГ и кардиоваскулярной смертности сохраняется также в отношении лиц без признаков нарушений минерального метаболизма: кальций плазмы 2,2–2,6 ммоль/л; клубочковая фильтрация выше 50 мл/мин·1,73 м<sup>-2</sup>; без дефицита витамина D.

Таблица 25.

Связи уровня ПТГ плазмы и частоты кардиоваскулярной и общей смертности [Hagström E. et al., 2009]

Показатели	Общая выборка		Без предшествующих ССЗ		Нормальный уровень ПТГ плазмы	
	Частота смертности					
	Карди- альная	Общая	Карди- альная	Общая	Карди- альная	Общая
Частота событий/ частота риска	$\frac{117}{958}$	$\frac{277}{958}$	$\frac{53}{617}$	$\frac{155}{617}$	$\frac{94}{858}$	$\frac{237}{858}$
Частота появления риска на 100 чел. в год	1,3	3,1	0,9	2,7	1,2	3,0

Изучение регрессионных кривых показывает наличие линейной зависимости между риском кардиоваскулярной смертности и уровнем ПТГ, соответствующей верхней границе нормы (рис. 32). Как видно, высокое содержание ПТГ, соответствующее уровню ПТГ выше 5,27 пмоль/л, но ниже верхней границы нормы (6,8 пмоль/л), то есть в 4-м квартиле по сравнению с первыми тремя квартилями сопровождается увеличением риска кардиоваскулярной смертности на 20% [Hagström E., Hellman P., Larsson T.E. et al., 2009].

Однако это исследование имеет некоторые ограничения, в частности, неизвестно, что выявленная корреляция ПТГ и кардиоваскулярного риска сохраняет ли свою силу в отношении женщин и молодых субъектов, а также исходное изучение параметров минерального гомеостаза однократно в какой степени отражает динамику в течение 10 лет наблюдения.

Таким образом, уровни ПТГ в плазме крови являются предиктором кардиоваскулярной смертности в общей популяции, даже у лиц, имеющих нормальные пределы ПТГ [Garcia de la Torre N., Wass J.A., Turner H.E., 2003; Andersson P., Rydberg E., Willenheimer R., 2004]. Будущие исследования позволят обосновать важность определения ПТГ в стратификации кардио-

васкулярного риска, и является ли ПТГ модифицируемым фактором риска.

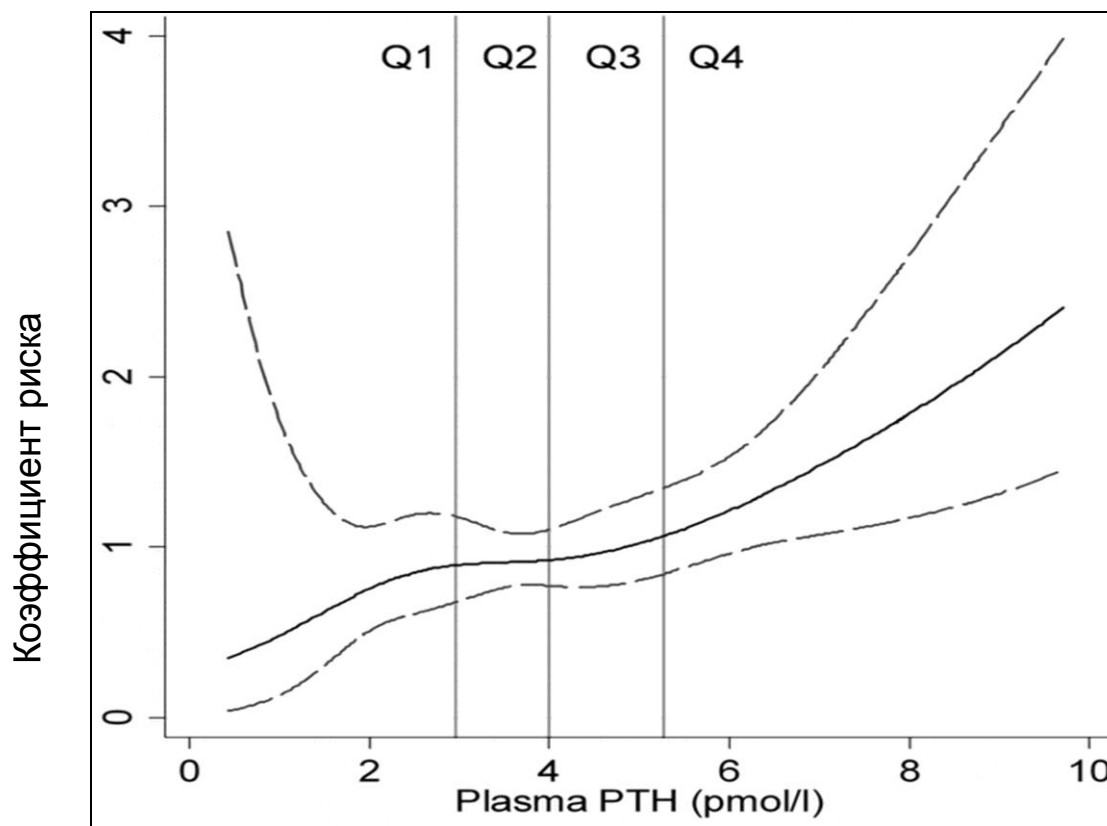


Рис. 32. Корреляция уровня ПТГ плазмы и сердечно-сосудистой смертности в открытой популяции. Сплошная линия показывает предполагаемый коэффициент риска (95% доверительный интервал) сердечно-сосудистой смертности в зависимости от уровня ПТГ как функция регрессионных кривых. Q1,2,3,4 обозначают квартили. PTH – parathyroid hormone (ПТГ).

В ранних исследованиях сообщалось, что лишь повышенные уровни ПТГ плазмы при первичном и вторичном ГПТ являются предикторами сердечно-сосудистой смертности. Исследование E. Hagström et al. впервые показало, что и при нормальном уровне ПТГ плазмы также отмечается достоверная корреляция ПТГ с сердечно-сосудистой смертностью.

Существуют несколько механизмов, объясняющих значение ПТГ для сердечно-сосудистого прогноза. ПТГ играет непосредственную роль в атерогенезе, вызывая ремоделирование сосудов и развитие их кальцификации [Perkovic V., Hewitson T.D., Kelynack K.J. et al., 2003]. Кроме того, ПТГ стимулирует

развитие ГЛЖ и миокардиофиброза [Saleh F.N., Schirmer H., Sundsfjord J., Jorde R., 2003]. Выявлено, что повышенный уровень ПТГ ассоциируется с установленными кардиоваскулярными факторами риска, особенно сильно с маркерами воспаления, ренальной дисфункцией и кардиальной патологией [Kamycheva E., Sundsfjord J., Jorde R., 2004].

Установлена достоверная корреляция ПТГ с кардиальной смертностью при различных клинических ситуациях. Это отнюдь не свидетельствует о том, что лишь сочетание факторов риска может быть единственным объяснением данного феномена [Garcia de la Torre N., Wass J.A., Turner H.E., 2003]. В то же время, нельзя исключить взаимодействие кардиоваскулярных факторов риска и их резидуальное влияние.

Кроме того, ПТГ является одним из ключевых регуляторов минерального гомеостаза, и поэтому повышение его уровня в плазме нередко сопровождается нарушениями минерального обмена – дефицитом витамина D, гиперкальциемией, гиперфосфатемией, почечной недостаточностью и остеопорозом. Эти состояния, в свою очередь, ассоциируются с высоким риском ССЗ и кардиоваскулярной смертности [Andersson P., Rydberg E., Willenheimer R., 2004; Hjeltnes J., Roislien J., Hofso D., 2008].

Идея о каузальной роли ПТГ в развитии кардиоваскулярных заболеваний может подтверждаться результатами клинических исследований, в которых снижение уровня ПТГ плазмы путем паратиреоидэктомии, трансплантации почек или терапией кальциймиметиками (ПТГ-снижающие препараты) если будет способствовать профилактике кардиоваскулярной болезни у пациентов, страдающих первичной или вторичной ГПТ.

## 8.2. Паратиреоидный гормон – предиктор коронарной болезни сердца

Первичный ГПТ ассоциируется с АГ, коронарным атеросклерозом и другими кардиоваскулярными болезнями. E.Kamycheva et al. изучали уровни ПТГ плазмы как независимый фактор риска ИБС у пациентов с содержанием кальция в плазме в

пределах нормы. В 5-м исследовании Трумсё (The Tromsø Study) все участники заполняли анкету с вопросами о наличии в анамнезе стенокардии и инфаркта миокарда, отдельно указывая частоту приема пищи. Из 3570 участников в исследование окончательно включали 1459 мужчин и 1753 женщин с показателями кальция в плазме 2,2–2,6 ммоль/л, креатинина ниже 121 мкмоль/л, которые также не принимали диуретики в момент включения в исследование. Для выявления корреляции между ПТГ, возрастом, АД, ИМТ, содержанием кальция в плазме, потреблением пищевого кальция, холестерином, гликозилированным гемоглобином и курением применяли метод линейной регрессии. Независимые предикторы ИБС выявляли с помощью логического регрессионного анализа.

При стратификации по возрасту выявлено, что частота ИБС преобладает у тех, у которых уровень ПТГ плазмы выше 6,8 пмоль/л, по сравнению с теми, которые имеют нормальный или низкий уровни ПТГ плазмы. При этом у мужчин относительный риск при 95% доверительном интервале 1,26–2,23 составил 1,67 и у женщин – соответственно 1,22–2,57 и 1,78. Высокий квартиль уровня ПТГ (выше 3,50 пмоль/л у мужчин и выше 3,30 пмоль/л у женщин) предсказывает ИБС с коэффициентом шанса 1,70 у мужчин и 1,73 у женщин по сравнению с минимальным квартилем уровня ПТГ (ниже 1,90 пмоль/л для мужчин и ниже 1,80 пмоль/л для женщин).

Таким образом, содержание ПТГ в крови является предиктором ИБС у субъектов даже с нормальным уровнем кальция в плазме. Это может иметь значение в уточнении роли ПТГ в развитии ИБС.

Влияние повышенного уровня ПТГ в плазме на общую смертность и фатальные сердечно-сосудистые события изучалось S.Pilz et al. в рамках клинического исследования LURIC (LUdwigshafen RIsk and Cardiovascular Health). Обследовали 3232 пациентов-кавказцев, у которых измеряли уровень ПТГ, им выполнялась коронарная ангиография. В период наблюдения (в среднем 7,7 лет) из 742 пациентов, включенных в исследование, от сердечно-сосудистых причин умерли 467 человек.



Некорректированный пропорциональный коэффициент вероятности Кокса в 4-ом квартиле уровня ПТГ по сравнению с первым квартилем составил 2,13 (95% ДИ 1,75–2,60) для общей смертности и 2,47 (95% ДИ 1,92–3,17) для сердечно-сосудистой смертности. После процедуры стандартизации в отношении кардиоваскулярных факторов риска эти коэффициенты вероятности оказались достоверными и составляли для общей смертности 1,71 (1,39–2,10) и сердечно-сосудистой смертности – 2,02 (1,55–2,63).

Среди специфических кардиоваскулярных событий особенно тесные корреляции с уровнем ПТГ плазмы имела внезапная сердечная смерть. Скорректированный коэффициент вероятности для внезапной сердечной смерти в первом квартиле ПТГ плазмы по сравнению с четвертым квартилем ПТГ составил 2,68 (95-процентный доверительный интервал 1,71–4,22).

Таким образом, среди пациентов, подвергнутых к процедуре коронарной ангиографии, уровень ПТГ является независимым фактором риска смертности и сердечно-сосудистых событий. Это требует проведения исследований с целью выяснения роли снижения уровней ПТГ в снижении кардиоваскулярного риска.

Одним из патогенетических механизмов негативного влияния первичного ГПТ в отношении повышенной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, возможно, являются гемостатические нарушения. С. Erem маркеры эндогенной коагуляции/фибринолиза у пациентов с первичным ГПТ сравнивали с контрольной группой. С этой целью определяли плазменные уровни ингибитора тканевого фактора-I (ИТФ-I) и ингибитора тромбин-активируемого фибринолиза (ИТАФ), а также взаимосвязи содержания кальция и ПТГ с этими гемостатическими параметрами.

Выявлено, что у пациентов с первичным ГПТ показатели тканевого активатора плазминогена (ТАП) и ингибитора тканевого активатора плазминогена (ИТАП-I), а также коэффициент ИТАП-I/ ТАП достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,0001$ ), показатель ИТФ-I, наоборот, значимо ниже ( $p < 0,0001$ ). Уровни ИТАФ плазмы в сравниваемых группах

различались недостоверно. Однако уровни фосфатов в плазме обратно коррелировали с содержанием ИТАП-I и коэффициентом ИТАП-I/ТАП:  $r = -0,45$  ( $p < 0,05$ );  $r = -0,58$  ( $p < 0,01$ ) соответственно. Кроме того, уровень ПТГ плазмы прямо коррелировал с коэффициентом ИТАП-I/ТАП:  $r = 0,43$  ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, при первичном ГПТ сниженные показатели ИТАП-I, ИТАП-I/ТАП и, наоборот, повышенный уровень ИТАФ свидетельствуют о потенциальной гиперкоагуляции и гипофибрино-литической активности, которые могут увеличить риск атеросклеротических и атеротромботических осложнений [Erem C., Kosak M., Nuhoglu I. et al., 2009] и смертность от ССЗ.

Несмотря на неблагоприятное прогностическое значение повышенного уровня ПТГ плазмы отношении кардиоваскулярных событий и кардиальной смертности у больных ИБС, выявлены противоположные положительные эффекты ПТГ-терапии. Как известно, ПТГ вызывает артериальную вазодилатацию, обусловленную активацией ПТГ/ПТГ-рецепторов (PTH-related receptor) типа I. В результате активации ПТГ-рецепторов увеличивается образование цАМФ, которое приводит к снижению поступлению ионов кальция в ГМК. Кроме прямого вазодилатирующего эффекта, ПТГ способствует мобилизации стволовых клеток.

M. Zaruba et al. в экспериментальной модели инфаркта миокарда изучали влияние ПТГ-терапии (в дозе 80 мг/кг/сут, в течение 14 дней после модификации острого инфаркта миокарда) на выживаемость, функциональные показатели, миграцию стволовых клеток и экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста A – vascular endothelial growth factor A (VEGF-A).

Показано, что ПТГ-терапия вызывает достоверное улучшение постинфарктной выживаемости и функции миокарда, которое связано с уменьшением толщины стенок левого желудочка и зоны рубца. Кроме того, ПТГ-терапия инфарктированного миокарда стимулирует образование сосудистого эндотелиального фактора роста A, которое ассоциируется с увеличением неоваскуляризации (неоангиогенеза) и выживаемости клеток.

Таким образом, применение ПТГ после инфаркта миокарда увеличивает миграцию в инфарктную зону прогенераторных (бластных) клеток – CD45<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup> progenitor cells, участвующих в ангиогенезе, и тем самым, предупреждает развитие ишемической кардиомиопатии. Учитывая, как часто ПТГ применяется в лечении больных с остеопорозом, результаты этого исследования могут инициировать проведение клинического изучения использования ПТГ у больных с ишемической болезнью сердца. Современная концепция заключается в том, что стволовые клетки могут потенциально вызвать регенерацию поврежденного миокарда. Также у пациентов с первичным ГПТ выявлено увеличение количества циркулирующих стволовых клеток CD45<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup> в периферической крови. Кроме того, ПТГ-терапия увеличивает пролиферацию юных стволовых клеток кости и их мобилизацию.

### 8.3. Прогностическое значение паратиреоидного гормона у больных, страдающих сердечной недостаточностью

Снижение уровня ПТГ плазмы вторично стимулирует секрецию ПТГ. Наличие хронической гипокальциемии вызывает увеличение (гипертрофию) паращитовидных желез. Известно, что ПТГ и ПТГ-связанный пептид прямо влияют на функции сердца, увеличивая ЧСС (положительный хронотропный эффект) и коронарный кровоток [Alsafwah S., Laguardia S.P., Arroyo M. et al., 2007]. Последние клинико-экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что ГПТ у больных с первичным и вторичным альдостеронизмом ассоциируется с ХСН [Weber K.T., Simpson R.U., Carbone L.D., 2008].

Также сообщалось, что вторичный ГПТ может вызвать системные заболевания, сочетающиеся с ХСН [Khouzam R.N., Dishmon D.A., Farah V. et al., 2006]. Высокие уровни ПТГ способствуют развитию системного оксидативного стресса, который вызывает поражение тканей и, тем самым, участвует в

патофизиологии ХСН [Andersson P., Rydberg E., Willenheimer R., 2004].

Т. Sugimoto et al. изучали связь нормальных (интактных) уровней ПТГ плазмы с частотой госпитализаций и выживаемостью у больных с ХСН. Обследовано 88 пациентов (из них 40% мужчины) со средним возрастом 70,6 лет и периодом наблюдения 1–473 дней. Уровни ПТГ ранжировали в пределах от 11 до 230 пг/мл ( $62,2 \pm 40,6$  пг/мл) с медианой 49,0 пг/мл, с 25- и 75-перцентилями от 35,5 до 75,5 пг/мл соответственно. Показано, что по мере увеличения функционального класса (ФК) ХСН значения ПТГ достоверно увеличиваются в пределах его нормальных колебаний: при I ФК –  $40 \pm 21$  пг/мл; при II ФК –  $55 \pm 24$  пг/мл; при III ФК –  $76 \pm 46$  пг/мл и при IV ФК –  $131 \pm 45$  пг/мл (рис. 33).

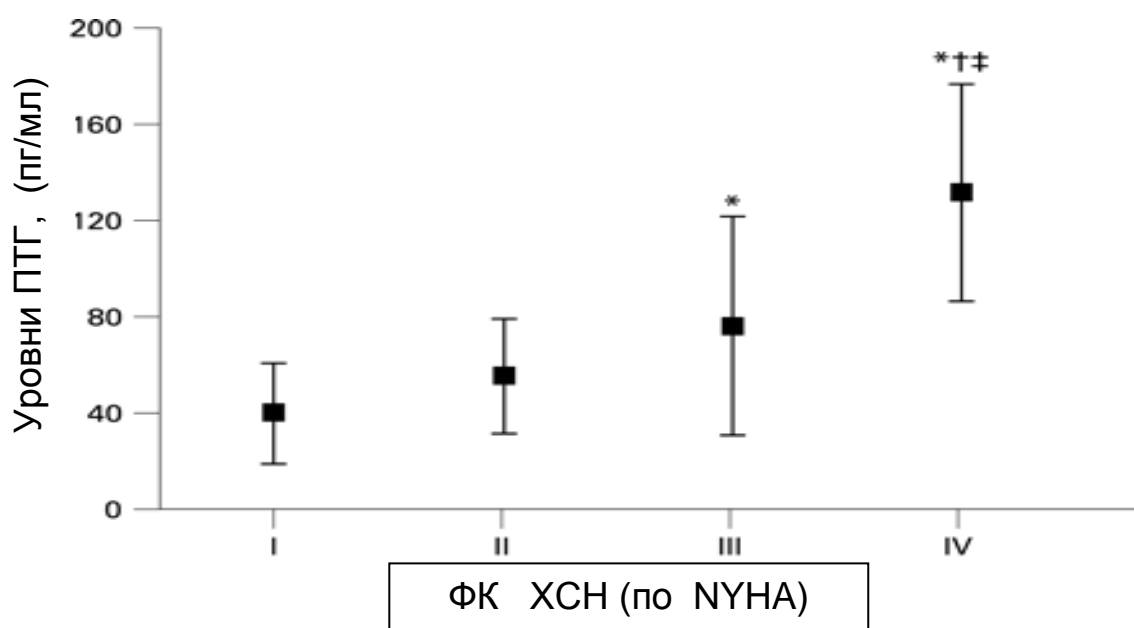


Рис. 33. Сравнение уровней ПТГ плазмы в зависимости от ФК ХСН у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с I ФК; † –  $p < 0,05$  по сравнению со II ФК и (‡) –  $p < 0,05$  по сравнению с III ФК [Т. Sugimoto et al., 2009].

Сравнительная оценка показала, что у пациентов с уровнем ПТГ выше 47 пг/мл частота III/IV ФК в сочетании с АГ выше, чем в группе пациентов с уровнем ПТГ ниже 47 пг/мл. Показатели ЧСС, систолического и диастолического АД и

мозгового натрийуретического пептида (В фракция) также оказались достоверно выше, а показатели ФВ ЛЖ и скорости клубочковой фильтрации ниже. Выявлено, что уровень ПТГ плазмы выше 47 пг/мл является оптимальной точкой «излома», определяющей частоту госпитализации по поводу ХСН с чувствительностью 87% и специфичностью 71%.

При оценке прогностического значения интактного уровня ПТГ плазмы выявлено, что у пациентов с ПТГ выше 47 пг/мл выживаемость по кривым Каплана-Мейера ниже, чем у пациентов с ПТГ ниже 47 пг/мл (рис. 34).

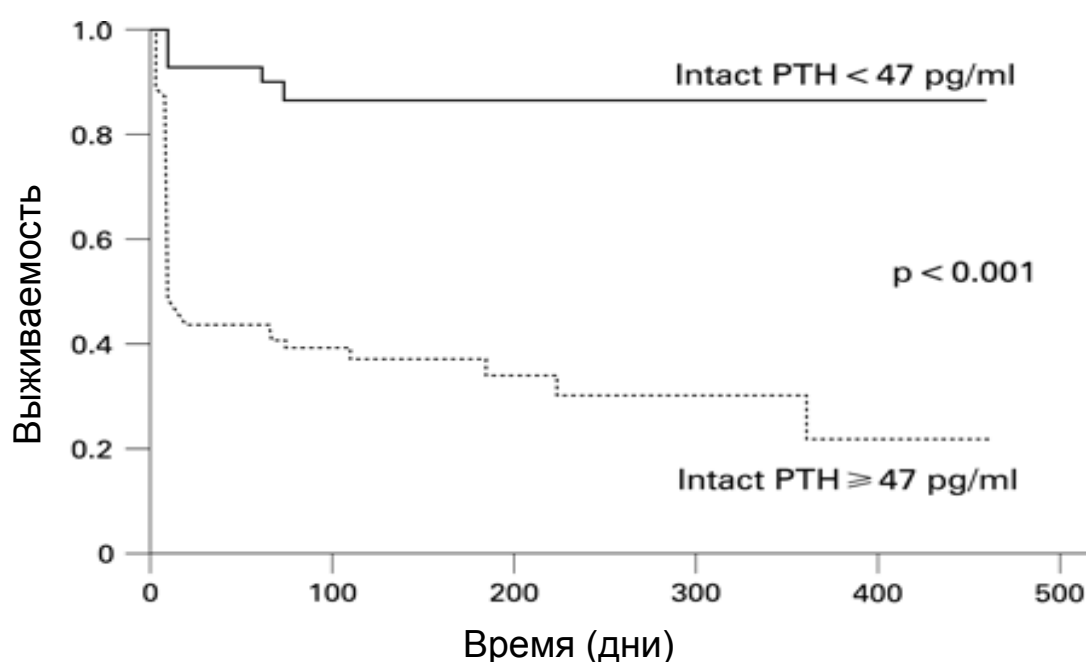


Рис. 34. Выживаемость пациентов с учетом кардиальных событий и смертности [Т. Sugimoto et al., 2009].

Также выявлена сильная корреляционная связь между уровнем ПТГ и частотой госпитализаций по поводу ХСН. Это означает, что ПТГ является независимым предиктором госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН (рис. 35). После стандартизации по основным критериям, влияющим на частоту госпитализаций по поводу ХСН (возраст, пол, АГ, диабет, фибрилляция предсердий, ФВ, В-тип натрийуретического пептида, ИБС, скорость клубочковой фильтрации, прием

кардиотропных препаратов), уровень ПТГ выше 47 пг/мл ассоциируется с коэффициентом риска 7,13.

Известно, что первичный ГПТ ассоциируется с АГ, нарушениями в системе РААС, структурно-функциональными изменениями сосудистой стенки, способствующими повышению кардиоваскулярной смертности. Установлено, что почечная и кишечная экскреция кальция и магния, сочетающаяся альдостеронизмом, приводит к вторичному ГПТ и развитию «кальциевого парадокса» и, тем самым, неблагоприятным кардиоваскулярным событиям [Andersson P., Rydberg E., Willenheimer R., 2004].

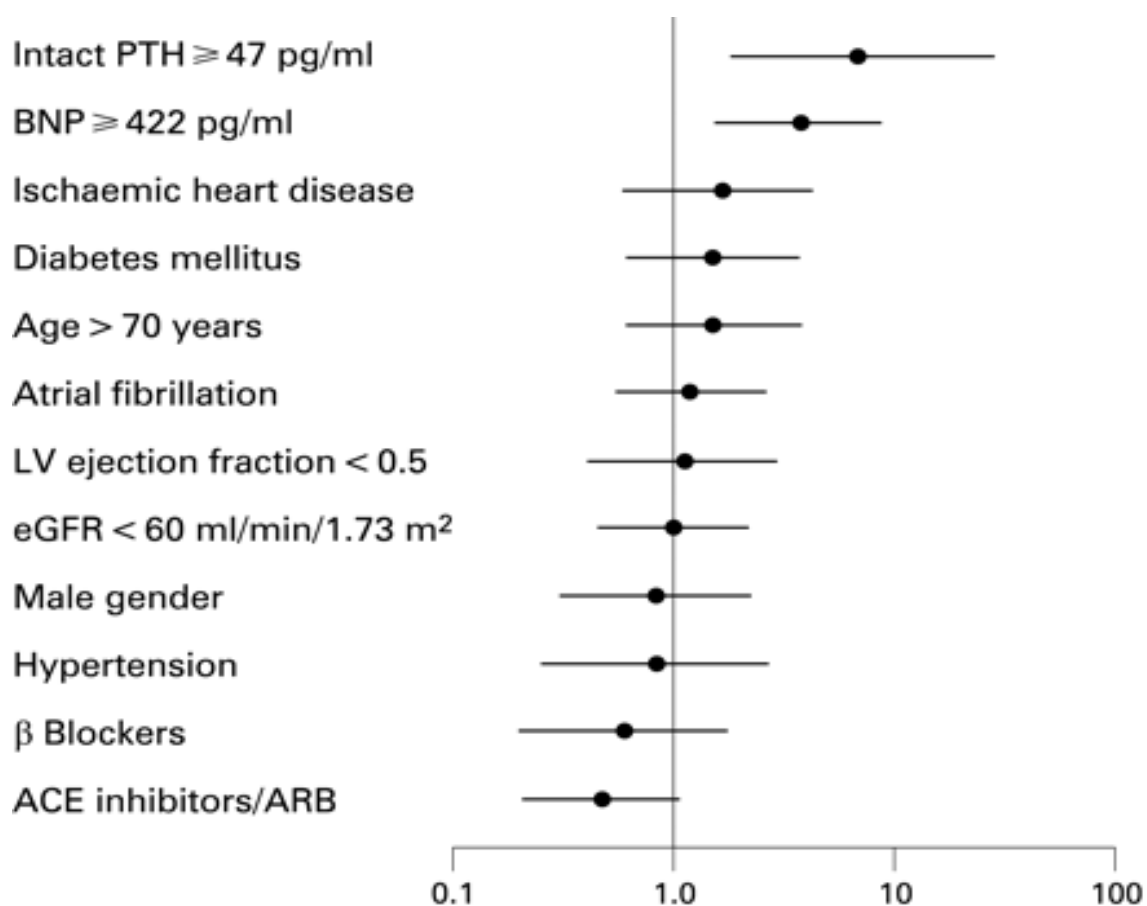


Рис. 35. Мультифакторный корреляционный анализ независимых предикторов госпитализаций по поводу ХСН. ACE – ингибитор АПФ; ARB – антагонисты ангиотензиновых рецепторов; BNP – мозговой натрийуретический пептид; eGFR – скорость клубочковой фильтрации; LV ejection fraction – ФВ ЛЖ; PTH – паратиреоидный гормон [T. Sugimoto et al., 2009].

Существуют несколько механизмов, подтверждающих, что вторичный ГПТ и ХСН являются коморбидными состояниями. Отклонения минерального и микроэлементного гомеостаза, включая изменения кальция, магния, цинка, витамина D и селена могут способствовать развитию ХСН при вторичном ГПТ [Arakelyan K.P., Sahakyan Y.A., Hayrapetyan L.R. et al., 2007]. При ХСН длительное использование петлевых диуретиков с усиленным выведением кальция и магния может привести к развитию вторичного ГПТ.

Также показано, что интактный уровень ПТГ плазмы как и натрийуретический пептид-В является полезным биомаркером прогноза ХСН [Christ M., Thuerlimann A., Laule K. et al., 2007]. Прогностическое значение ПТГ при ХСН изучено недостаточно. Однако выявлено, что уровень ПТГ плазмы тесно связан с тяжестью и смертностью пациентов, находящихся в блоке интенсивной терапии, особенно с острым инфарктом миокарда или застойной ХСН [Alsafwah S., Laguardia S.P., Arroyo M., 2007].

Уровни ПТГ плазмы определяются несколькими факторами. Многократно доказано, что уровень ПТГ плазмы у пожилых людей выше, чем у молодых субъектов. У пожилых людей высокие уровни ПТГ объясняются снижением функции почек и кишечной абсорбции кальция, резистентностью к кальциемическому действию ПТГ, высокой выявляемостью дефицита витамина D, непереносимостью лактозы и склонностью к ацидозу [Shane E., Mancini D., Aaronson K. et al., 1997]. В этом исследовании показано, что нормально-повышенные уровни (интактные) ПТГ плазмы и мягкая почечная недостаточность могут быть ассоциированы с кардиоваскулярными событиями.

Ограничениями данного исследования являются то, что: 1) в него были включены небольшое количество пациентов с III/IV ФК; 2) результаты интерпретировались в одном исследовательском центре; 3) исходные уровни ПТГ определялись однократно; 4) «разделительная точка» интактного уровня ПТГ (47 пг/мл) по сравнению с другими исследованиями также не оптимальна. Однако связь уровня ПТГ и госпитализаций может относиться к

генеральной популяции, в которой этиология ХСН не играет большой роли [Sugimoto T., Tanigawa T., Onishi K. et al., 2009].

Таким образом, интактные (нормальные) уровни ПТГ плазмы у пациентов с установленным диагнозом ХСН достоверно увеличиваются по мере увеличения ФК и независимо ассоциируются с увеличением госпитализаций по поводу ХСН.



## РАЗДЕЛ 9. ВЛИЯНИЕ МИКРОГРАВИТАЦИИ НА МЕТАБОЛИЗМ КАЛЬЦИЯ И УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

В период космического полета происходят изменения со стороны мышечно-костной системы организма, вызванные прогрессивной потерей кальция костной тканью [Turner R.T., 2000]. В результате, развивается гиперкальциемия, которая влияет на регуляцию кальциевого обмена так, что снижается абсорбция кальция в кишечнике [Zittermann A., Heer M., Caillot-Augusso A. et al., 2000]. Длительное время сниженная абсорбция кальция способствует прогрессивному ухудшению гомеостаза кальция и развитию отрицательного баланса, который отражается на функциональном состоянии различных систем.

Кардиоваскулярная система особенно чувствительна к изменениям кальциевого статуса [Smith S.M., Wastney M.E., Morukov B.V. et al., 1999]. Выявлена сильная обратная корреляция между балансом кальция и повышением уровня АД во всех популяциях людей [McCarron D.A., 1998]. Также разумно ожидать развитие аналогичного эффекта в условиях космического полета, сопровождающегося длительной потерей кальция. После завершения полета баланса кальция восстанавливается в течение продолжительного времени.

### 9.1. Связь потребляемого диетического кальция и его метаболизма в условиях космического полета

Новая эра исследования космического пространства, осуществляемого в ходе многомесячных космических полетов, делает актуальным изучение метаболизма кальция, а также его нарушений, вызванных действием микрогравитации [Caillot-Augusseau A., Lafage-Proust M.H., Soler C. et al., 1998]. Космический полет создает уникальную возможность для исследования влияния диетического кальция на уровень АД,

который реализуется через кальций-регулирующие гормоны. Кроме того, возможно, пищевой кальций частично восполняет дефицит кальция, вызванный космическим полетом. Особый интерес представляет изучение взаимодействия кальциевой диеты и космического полета на клеточный метаболизм кальция. Также не исключается влияние космического полета на функции сосудов и регуляцию АД, так как внутриклеточная концентрация  $[Ca^{2+}]_i$  прямо коррелирует с сократимостью ГМК сосудов и АД.

D.C. Natton et al. в эксперименте изучали влияние потребления пищевого кальция на метаболизм кальция, минеральную плотность костной ткани и АД, обусловленные действием микрогравитации. Для этого на 14 крысах модифицировали спонтанную гипертензию. Перед космическим полетом животных разделили на 2 основные экспериментальные группы по 7 животных. В период эксперимента в 1-й группе крыс вскармливали диетой с высоким содержанием кальция (2%) и 2-ю группу - с низким содержанием кальция (0,2%). Контрольную группу составили животные, находящиеся на виварии. Кальциевый состав диеты был единственным различием между настоящей диетой и специальной «космической диетой». После 7 недель животных отправили на космический полет в составе корабля «Колумбия» (STS-80) на 18 суток. Через 3 часа после посадки животные были повторно обследованы.

Выявлено, что после полета в обеих группах значительно повышаются уровни общего и ионизированного кальция –  $[Ca^{2+}]_i$  в крови. Однако в группе с низким содержанием пищевого кальция увеличение концентрации  $[Ca^{2+}]_i$  наиболее выражено.

Это объясняется влиянием на уровень  $[Ca^{2+}]_i$  не только диеты, но и полета. Действительно, уровни  $[Ca^{2+}]_i$  после полета у животных с низким потреблением кальция оказались сравнимыми с таковыми перед полетом у животных с высоким потреблением кальция. Кроме этого, других существенных взаимодействий между диетой и полетом со стороны изучаемых параметров не выявлено.

После возвращения на Землю у животных основных групп уровень ПТГ оказался выше, чем в контрольной группе, независимо от кальциевой диеты. Статистически значимое ( $p < 0,001$ ) влияние диеты на уровень ПТГ отмечено у животных с повышенным потреблением кальция как в основной, так и в контрольной группе, т.е. не зависимо от влияния полета.

Уровень  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (кальцитриола) преобладал в группе с низким содержанием кальция в диете и не изменился после полета. С другой стороны, у животных с низким потреблением кальция значительное повышение уровня  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  приводит к падению содержания витамина  $\text{D}_3$ . Это согласуется с прежними сообщениями о том, что преходящее падение уровня витамина  $\text{D}_3$  сопровождается с восстановлением контрольных уровней  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  в условии, индуцированной невесомостью.

Значения кальцитонина после полета, наоборот, достоверно уменьшаются. При этом у животных с низкой кальциевой диетой уровни кальцитонина оказались выше ( $p < 0,005$ ), чем при диете с повышенным содержанием кальция. Таким образом, кальциевое содержание диеты и космический полет влияют на кальцитропные гормоны независимо друг от друга.

S.M. Smith et al., исследуя уровни  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ , кальций-регулирующих гормонов у астронавтов перед, во время полета и через 3 часа после полета, пришли к выводу, что значения  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  и витамина  $\text{D}_3$  после полета меняются постепенно, тогда как уровень ПТГ после приземления повысился быстрее (так называемый «послеполетный феномен»). В других исследованиях также показано, что если в условиях микрогравитации уровни ПТГ находятся в норме или снижаются, то после возвращения к нормальной земной гравитации его уровень повышается.

Повышение уровня ПТГ связано с тем, что длительное время увеличенные концентрации  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  во время полета способствуют «переключению» регуляции обмена кальция благодаря нарушению экспрессии кальций-зависимых рецепторов парациотовидных желез [Cetani F., Picone A., Cerrai P., 2000]. Поэтому незначительное снижение уровня  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  в момент приземления

провоцирует существенный рост уровня ПТГ, что объясняется наличием обратной связи между ними.

## 9.2. Влияние микрогравитации на метаболизм кальция и уровень артериального давления

Показано, что различия уровня АД, обусловленные содержанием кальция в диете, постоянны, несмотря на значительное повышение концентрации  $[Ca^{2+}]_i$  у животных с низким потреблением кальция в условиях полета. Повышение концентрации  $[Ca^{2+}]_i$  отмечалось сразу после попадания животных под влиянием микрогравитации. Однако нормализация уровня  $[Ca^{2+}]_i$  после приземления у животных с низким потреблением кальция не приводила к достоверному снижению АД. Это, возможно, объясняется другими механизмами регуляции метаболизма кальция, ответственными за длительный контроль уровня АД, в группах с различной кальциевой диетой.

D.C.Natton et al. показано, что животные, находящиеся на низко-кальциевой диете, имеют достоверно более высокие значения АД, чем животные с высоким потреблением кальция. Кроме того, в основной группе систолическое АД после полета оказалось несколько ниже, чем у животных контрольной группы ( $p = 0,057$ ). Среднее АД в основной группе, наоборот, было достоверно выше, чем в контрольной группе. Не выявлено закономерных колебаний АД, отражающих его изменения, связанные с реадаптацией животных к Земной гравитации. Кроме того, выявлена обратная корреляция ( $p < 0,05$ ) между базальными уровнями  $[Ca^{2+}]_i$  и среднего АД в группах с высоким и низким потреблением кальция в диете (рис. 36).

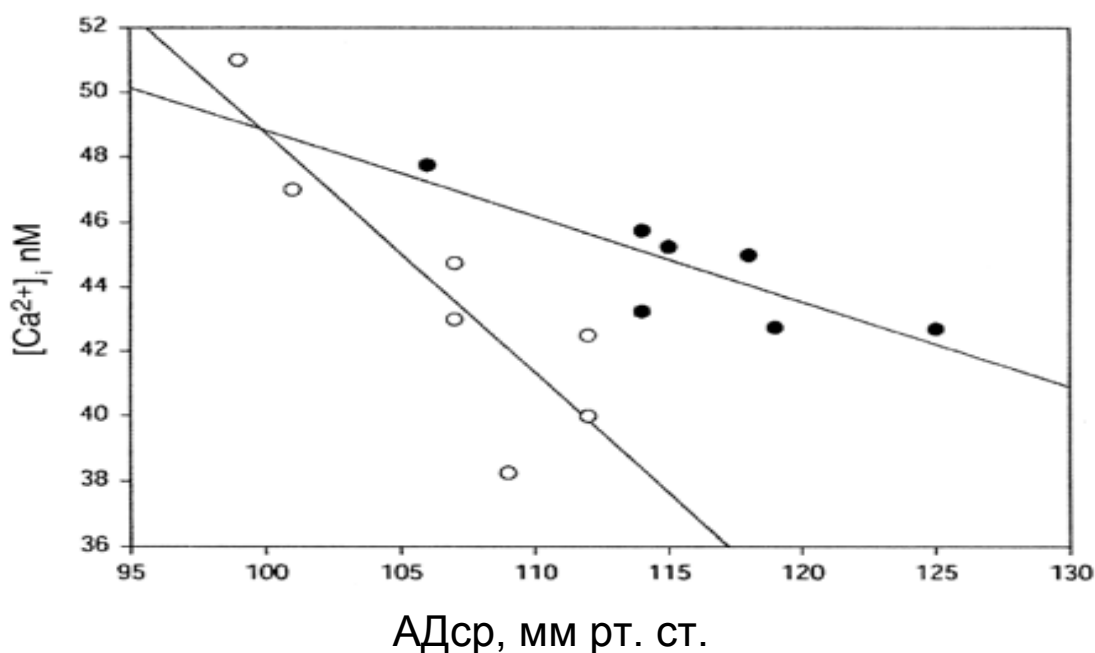


Рис. 37. Корреляция концентрации  $[Ca^{2+}]_i$  в тромбоцитах и уровня среднего АД (МАР). Темные кружочки обозначают корреляцию у животных с низким потреблением кальция в диете ( $r = 0,82$ ) и светлые – с высоким потреблением кальция ( $r = 0,87$ ). [по D.C.Hatton et al., 2002].

### ***Артериальное давление и кальций-регулирующие гормоны***

Различия кальций-регулирующих гормонов, обусловленные диетой, поддерживаются и после космического полета и отражаются на уровнях АД. В исследовании D.C. Hatton et al. оба гормона – ПТГ и  $1,25(OH)_2D_3$  повысились в группе животных с низким потреблением кальция. Известно, что эти гормоны влияют на уровень АД. ПТГ является быстросействующим вазодилататором. Однако длительное поддержание высокого уровня ПТГ за счет диеты или его инфузии приводит к ослаблению вазодилатирующего эффекта ПТГ, тогда как кратковременное введение ПТГ у людей способствует повышению АД. Хронические эффекты ПТГ объясняются наличием прямой корреляции между уровнем АД и ПТГ, выявляемые у людей. Кальцитриол –  $1,25(OH)_2D_3$  увеличивает сократимость сосудов у экспериментальных животных со спонтанной АГ. Кальцитонин не рассматривается как первичный фактор в регуляции АД, поэтому оказывает менее выраженное

влияние на сердечно-сосудистую систему, по крайней мере, в остром опыте.

Линейная корреляция показала, что ПТГ является наилучшим предиктором среднего АД у животных, находившихся в космическом полете. Однако эти результаты не коррелируют с содержанием кальция в диете. Хотя, независимо от содержания кальция в диете, то есть в группах с высоким и низким содержанием кальция в рационе, базальный уровень  $[Ca^{2+}]_i$  в тромбоцитах имел более высокую степень корреляции со средним АД. Уровни  $[Ca^{2+}]_i$  в тромбоцитах как базальный, так и индуцированный, у гипертензивных людей и экспериментальных животных имели тесную прямую корреляцию с уровнем АД.

### ***Роль оксида азота в регуляции АД в условиях космического полета***

Возможное влияние космической невесомости заключается в повышении активности синтетазы оксида азота сосудистой стенки [Sangha D.S., Vaziri N.D., Ding Y., Purdy R.E., 2000]. Оксид азота снижает уровень АД за счет уменьшения симпатической активности. Однако галотан действует как ингибитор синтетазы оксида азота и, тем самым, повышает АД. Кроме того, оксид азота может привести к снижению базального и тромбин-индуцированного уровня  $[Ca^{2+}]_i$  в условиях космического полета.

Известно, что оксид азота снижает содержание  $[Ca^{2+}]_i$  в тромбоцитах и гладкомышечных клетках сосудов. И поэтому в случае повышенной активности оксида азота в сосудистой системе животных, побывавших в космическом полете, можно ожидать снижение содержания кальция в их тромбоцитах.

Показано, что нарушения кальциевого обмена, вызываемые космическим полетом, невосприимчивы к влиянию пищевого кальция в течение короткого времени после посадки. Повышение концентрации  $[Ca^{2+}]_i$  в крови не приводило к нормализации высокого АД, вызванного низко-кальциевой диетой. Кроме того, уровень ПТГ оказался парадоксально повышенным у животных, потребляющих высокое содержание кальция после посадки.

Также выявлено, что космический полет вызывает системные и внутриклеточные нарушения кальциевого обмена, которые зависят от особенностей режимов потребления пищевого кальция. В то же время, гипотеза о том, что космический полет влияет на уровень АД в зависимости от потребляемого кальция, не подтвердилась. Более того, уровень  $[Ca^{2+}]_i$  у животных, потребляющих низкое содержание кальция, увеличился более значительно. Это свидетельствует о том, что в условиях космического полета определение  $[Ca^{2+}]_i$  менее информативно для выявления кальций-зависимых изменений АД.

### ***Взаимосвязь артериального давления и внутриклеточного кальция***

В отличие от животных «космического полета» в контрольной группе стимулированные уровни  $[Ca^{2+}]_i$  иономицином, лучше всего, коррелируют со средним и систолическим АД. Это предполагает, что изменения внутриклеточных запасов кальция, вызванные диетой, могут быть непосредственной причиной изменений АД.

Большинство исследователей для оценки содержания кальция в ГМК сосудов, как правило, изучают концентрацию  $[Ca^{2+}]_i$  в тромбоцитах. Показано, что более высокие запасы внутриклеточного кальция создают больше возможность для высвобождения кальция на стимуляцию гладкомышечных клеток сосудов и, поэтому имеют больший потенциал для повышения сосудистого сопротивления и АД.

В тех случаях, когда среднее АД тесно ассоциировано с концентрацией  $[Ca^{2+}]_i$ , систолическое АД у животных «космического полета» лучше предсказывается минеральной плотностью костной ткани (МПКТ). Многочисленные исследования в людях и в эксперименте выявляли обратную корреляцию между АД и МПКТ.

Эта взаимосвязь наиболее вероятно отражает минерализацию костной ткани как совокупный маркер целого метаболизма кальция в организме. Кроме того, наблюдается

долгосрочная связь между метаболизмом кальция и АД. Обратная корреляция между систолическим АД и минеральной плотностью бедренной кости указывает, что космический полет не нарушает нормальные отношения между минерализацией костей и АД.

Выявлено недостаточное взаимодействие диеты и космического полета. Диетический кальций не изменил эффекты космического полета на минерализацию костей в ближайшее время после приземления. Однако большой интерес представляет изучение влияния содержания кальция в рационе на МПКТ через длительное время после возвращения из космического полета. М.Н. Lafage-Proust et al. выявили, что эффект космического полета на минерализацию костей начинает проявляться через 4 недели после возвращения на Землю, что свидетельствует об отложенном отрицательном влиянии космического полета. В то же время, взаимодействие эффекта диеты и космического полета могло быть более очевидным.

В резюме следует отметить, что космический полет изменяет и системный и внутриклеточный метаболизм кальция. В ближайшей перспективе, эффект космического полета на метаболизм кальция, кажется, не сможет объясняться лишь изменениями в диетическом кальции. Гипотеза, что космический полет устранил бы вызванное диетой различие в кровяном давлении, не была подтверждена, даже, несмотря на то, что ионизированный кальций был значительно увеличен у животных «космического полета» и, потребляющих низкое содержание кальция в диете. Этот результат предполагает, что имеется иная причина, чем ионизированный кальций, которая была бы ответственной за поддержание вызванного диетой различия в кровяном давлении.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее время стало актуальным изучение взаимосвязей структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы, кардиоваскулярного риска и уровня ПТГ при отсутствии клинически выраженного ГПТ как первичного, так и вторичного. Этот вопрос имеет не только клинико-прогностическое, но особенно важно диагностическое значение. До сих пор отсутствуют конкретные диагностические критерии разграничения асимптомного и клинически манифестирующего ГПТ. Основным лабораторным признаком асимптомного ГПТ является уровень ПТГ плазмы, который при использовании разных методов определения этого гормона, а также при использовании различных тест-систем варьирует в широком диапазоне. Кроме того, пороговый уровень ПТГ плазмы, соответствующий верхнему пределу нормального диапазона ПТГ (нормально-повышенному уровню), ассоциирующийся поражением сердечно-сосудистой системы и неблагоприятным прогнозом, по разным авторам, также различается. Наверно, этими факторами объясняется использование в медицинской литературе различных терминов (асимптомный ГПТ, мягкий ГПТ, малосимптомный ГПТ и т.д.), описывающих клинические ситуации, когда, несмотря на отсутствие специфических признаков ГПТ, наблюдаются ПТГ-обусловленные поражения сердечно-сосудистой системы. Проведенные собственные исследования позволили нам предложить более адекватное понятие – «субклиническая гиперфункция паращитовидных желез», учитывающее наличие клинических проявлений поражения сердечно-сосудистой системы, обусловленные повышенной секреторной функцией паращитовидных желез, но без гипертрофии (гиперплазии) этих желез, что может означать начальную стадию ГПТ.

Эти обстоятельства выдвигают на первый план необходимость пересмотра предельно-допустимого физиологического повышения уровня ПТГ плазмы. Кроме того, предполагается роль повышенной восприимчивости (гиперчувствитель-

ности) кальций-зависимых рецепторов, расположенных в различных кардиоваскулярных структурах, что делает сердечно-сосудистую систему наиболее уязвимой при нормальных концентрациях внеклеточного кальция.

Особенно важно отметить роль паращитовидных желез в генезе АГ и remodelировании сердечно-сосудистой системы. Сложность понимания причинно-следственных связей между уровнем ПТГ плазмы и выраженностью поражения сердца и сосудов связана с идентичностью характера структурно-функциональных нарушений при наличии системной АГ и асимптомного первичного ГПТ. Однако в этом нас убеждают данные, полученные у нормотензивных пациентов и условно здоровых лиц при нормальном диапазоне колебания уровня ПТГ плазмы. Кроме того, показано прогностическое значение поражений сердечно-сосудистой системы при первичном асимптомном ГПТ, несмотря на умеренный и преходящий характер этих проявлений, имеющих негативную роль для кардиоваскулярного риска.

Установлены корреляции нормально-повышенного уровня ПТГ плазмы с частотой выявления ГЛЖ, диастолической дисфункции левого желудочка, нарушением циркадного ритма АД, структурным remodelированием и вазомоторной функцией сосудистой стенки. Кроме того, выявленные взаимосвязи интактных уровней ПТГ плазмы со степенью кардиоваскулярного риска, сердечно-сосудистой смертностью, ренальной дисфункцией, клиническим течением хронической сердечной недостаточности и т.д. демонстрируют важную роль концентрации вне- и внутриклеточного кальция как первичного и вторичного посредника (мессенджер) патофизиологических процессов, лежащих на основе сердечно-сосудистых заболеваний.

Возможной причиной структурно-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы при АГ является нейрогуморальная гиперактивация, в частности, повышенный тонус симпатической нервной системы, сопровождающийся всплесками выброса ПТГ из депо-везикулы в кровь. Кроме того,

известно, что период полураспада ПТГ составляет около 25 мин и поэтому в ранней стадии развития ГПТ стабильного и выраженного повышения уровня ПТГ плазмы не наблюдается. Наверно, этим объясняется отсутствие значимого повышения содержания кальция в плазме крови – гиперкальциемии у больных первичным асимптомным ГПТ.

Таким образом, в многочисленных клинических исследованиях установлена причинная роль первичного асимптомного ГПТ как патогенетический фактор АГ, так и непосредственное участие в поражении сердечно-сосудистой системы. По-видимому, при первичном асимптомном ГПТ речь идет, прежде всего, о нарушении клеточных механизмов регуляции кальциевого обмена. При этом системные механизмы с участием других органов-регуляторов кальциевого обмена (почки, кишечник, кости) в процесс не вовлечены. Возможно, этим объясняется не выраженные нарушения кальциевого обмена и отсутствие характерных признаков клинически выраженного ГПТ.

Учитывая выше изложенное, представляется актуальным обоснование и разработка методов (медикаментозных и хирургических) воздействия на паращитовидные железы для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний и снижения кардиоваскулярного риска. Этот вопрос изучался в эксперименте, имеются лишь единичные клинические исследования с оценкой эффекта кальциймиметиков и паратиреоидэктомии. В отличие от клинически выраженного ГПТ при асимптомном ГПТ общепринятых рекомендаций к проведению паратиреоидэктомии не разработаны, хотя установлено благоприятное влияние данной процедуры на обратную динамику структурно-функциональных нарушений кардиоваскулярной системы и прогноз.

Таким образом, нарушение регуляции метаболизма кальция одного из важных гомеостатических параметров организма влечет за собой каскад патологических процессов, включая сердечно-сосудистой системы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы остеопороза / Под ред. проф. В.И.Струкова. – Пенза, 2010. – 342 с.
2. Баранова Е.И., Маслова Н.П. Гипертоническая болезнь у женщин // Изд-во СПбГМУ, СПб, 2000. – 216 с.
3. Беренштейн Н.В. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы и уровень паратгормона у больных артериальной гипертонией при лечении антагонистами кальция: Дис. ... канд. мед. наук. – Ульяновск, 2006. – 147 с.
4. Бойцов С.А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии? // Consilium Medicum: Артериальная гипертензия 2004; 6 (5).
5. Ветшев П.С., Ипполитов Л.И., Соловьева Н.А. и др. Диагностика и хирургическое лечение первичного гиперальдостеронизма // Хирургия 2002; (9): 7–16.
6. Вороненко И.В., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Сыркин А.Л. Состояние сердечно-сосудистой системы при клинически выраженном и малосимптомном первичном гиперпаратиреозе // Проблемы эндокринологии 2009; 3: 17-22.
7. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Кн. 1.: пер. с англ. В.И. Кондрора, Е.Г. Старостиной и И.А. Иловойской. – М., 2010. – 463 с.
8. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика, и выбор лечения // Consilium medicum: Артериальная гипертензия 2004; 5 (6): 32–34.
9. Демешко О.Н., Чурина С.К. Чувствительность к поваренной соли и некоторые показатели кальциевого и натриевого обмена у больных эссенциальной гипертензией // Артериальная гипертензия 2003; 9 (2).
10. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев Б.Ф. Эндокринология. – М, 2007. – 432 с.
11. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества

кардиологов (третий пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 6, Приложение 2: 3–32.

12. Долгих В.Т. Патифизиология обмена веществ. М.: Медицинская книга 2002. – 156 с.

13. Искендеров Б.Г., Люсов В.А., Бурмистрова Л.Ф. и др. Связь ремоделирования сердечно-сосудистой системы и кальций-регулирующей функции паращитовидных желез у больных артериальной гипертонией // Российский кардиологический журнал 2007; 2: 52–56.

14. Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Бурмистрова Л.Ф. и др. Функция паращитовидных желез и ремоделирование сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертонией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 2: 23–27.

15. Искендеров Б.Г., Бурмистрова Л.Ф., Сисина О.Н., Лохина Т.В. Эффективность антагонистов кальция в зависимости от функционального состояния паращитовидных желез у больных артериальной гипертонией // Клиническая медицина 2009; 4: 55–59

16. Калинин А.П., Тишенина Р.С., Богатырев О.П. и др. Клинико-биохимические тесты в изучении отдаленных результатов хирургического лечения первичного гиперальдостеронизма и феохромоцитомы. М., 2000.

17. Коломиец В.В., Симбирцева К.Ю., Сцецевич Д.Ю. Оценка состояния обмена кальция и синтеза оксида азота у больных артериальной гипертензией в сочетании с остеоартрозом // Український ревматологічний журнал 2006; (25): 57–60.

18. Коваль С.Н. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе. Особенности патогенеза, клинических проявлений и лечения // Медицинские аспекты здоровья женщины 2006; 3.

19. Кушаковский М.С. Эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь): Причины, механизмы, клиника, лечение. – СПб, 2002.

20. Лоренс Р.Б., Мелтон Д.Л. Остеопороз. Пер. с англ. М.; СПб.: БИНОМ, Невский диалект 2000: 560.

21. Лохина Т.В. Пути повышения эффективности терапии антагонистами кальция у больных артериальной гипертензией: Дис. ... докт. мед. наук. – Пенза, 2010. – 298 с.

22. Маличенко С.Б. Постменопаузальный симптомокомплекс: роль кальция и витамина D в развитии, профилактике и лечении клинических проявлений эстрогенного дефицита // *Consilium medicum* 2005; 7 (8): 1464–1475.

23. Маличенко С.Б., Колосова И.Р. Первичный остеопороз: взаимосвязь патологии костной и сердечно-сосудистой системы у пожилых // *Consilium medicum* 2004; 6 (12): 1032–1043.

24. Маслова Н.П., Баранова Е.И., Большакова О.О. и др. Гипертоническая болезнь у женщин после менопаузы // *Артериальная гипертензия* 2000; 6: 47–55.

25. Насонов Е.Л. Дефицит кальция и витамина D: новые факты и гипотезы // *Остеопороз и остеопатии* 1998; 3: 42–47.

26. Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно-сосудистой системы // *Кардиология* 2002; 3: 80–82.

27. Николаев А.С., Мазурина Е.М., Кузнецова Г.В. и др. Физиологическое и патофизиологическое значение метаболизма кальция в детском возрасте // *Вопросы практической педиатрии* 2006; 1 (2): 57–65.

28. Овчинников А.Г. Заместительная терапия в постменопаузе: защита сердца или неоправданный риск? // *Журнал Сердце* 2004; 3(6): 302–305.

29. Павленко А.К., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Диагностика первичного гиперальдостеронизма // *Пробл. эндокринол.* 2001; (2): 15–25.

30. Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Артериальная гипертензия у женщин с климактерическим синдромом // *Обзоры клинической кардиологии* 2005; 1.

31. Постнов Ю.В. К развитию мембранной концепции патогенеза первичной гипертензии (нарушенная функция митохондрий и энергетический дефицит) // *Кардиология* 2000; 10: 4–12.

32. Репина М.А. Пери- и постменопауза: перспективы помощи женщине. – СПб.: Издательство, 1999. – 75 с.

33. Розен В.Б. Основы эндокринологии /Под ред. О.В. Смирновой. – М.: Изд-во МГУ, 1994. – 385 с.
34. Руководство по климактерию / Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. – М.: МИА, 2001. – 685 с.
35. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. - М.: АОЗТ, Информатик, 1997. – 176с.
36. Смирнов А.Н. Элементы эндокринной регуляции. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
37. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. Руководство. – М., 2002. – 576 с.
38. Физиология и патофизиология сердца / Под ред. Н. Сперелакиса. – М.: Медицина, 1988, Том 1. – С. 241–277.
39. Хит Х., Пернэлл Д.К. Бессимптомная гиперкальциемия и первичный гиперпаратиреоз. В кн.: Нарушения обмена кальция. / Под ред. Д. Хита и С.Дж. Маркса // пер. с англ.: В.И. Кандрора. – М.: Медицина, 1985. – 225-256.
40. Хозяинова Н.Ю., Брук Т.В., Ковалев А.И., Барсуков А.В. Взаимосвязь показателей структурно-геометрического ремоделирования сердца и минеральной плотности костной ткани при гипертонической болезни // Российский кардиологический журн. 2007; 2: 57–60.
41. Adair L.S., Kuzawa C.W., Borja J. Maternal energy stores and diet composition during pregnancy program adolescent blood pressure. / Circulation 2001; 104: 1034–1039.
42. Afzal F., Polak J., Buttery L. Endothelial nitric oxide synthase in the control of osteoblastic mineralizing activity and bone integrity // J Pathol. 2004; 202(4): 503–510.
43. Alagiakrishnan K., Juby A., Hanley D. et al. Role of vascular factors in osteoporosis // J Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2003; 58 (4): 362–366.
44. Alsafwah S., Laguardia S.P., Arroyo M. et al. Congestive heart failure is a systemic illness: a role for minerals and micronutrients // Clin Med Res 2007; 5: 238–243.
45. Andersson P., Rydberg E., Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease: a review // Eur Heart J 2004; 25: 1776–1787.

46. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E. et al. for the DASH Collaborative Research Group: A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure // *N Engl J Med* 1997; 336: 1117–1124.
47. Atallah A.N., Hofmeyr G.J., Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems // *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; CD001059.
48. Bagby S.P. Developmental origins of hypertension: Biology meets statistics // *J Am. Soc. Nephrol*. 2006; 17(9): 2356–2358.
49. Bakker R., Rifas-Shiman S.L., Kleinman K.P. Maternal calcium intake during pregnancy and blood pressure in the offspring at age 3 years: A follow-up analysis of the project viva cohort // *Am. J Epidemiol*. 2008; 168(12): 1374–1380.
50. Barletta G., De Feo M.L., Del Bene R. et al. Cardiovascular effects of parathyroid hormone: A study in healthy subjects and normotensive patients with mild primary hyperparathyroidism // *J Clin Endocrinol. Metab*. 2000; 85: 1815–1821.
51. Barbagallo M., Shan J., Pang P.K., Resnick L.M. Vascular effects of progesterone: role of intracellular calcium metabolism // *Am. J. Hypertens* 1995; 8 (4): 66A.
52. Belizan J.M., Villar J., Bergel E. et al. Long term effect of calcium supplementation during pregnancy on the blood pressure of offspring: follow up of a randomized controlled trial // *BMJ* 1997; 315: 281–285.
53. Bergel E., Belizan J.M. A deficient maternal calcium intake during pregnancy increases blood pressure of the offspring in adult rats // *Br J Obstet Gynaecol*. 2002; 109: 540–545.
54. Berne R., Kutchai H. Fundamental and applied physiology. – New York. 1999: 654–663.
55. Beswick R.A., Zhang H., Marable D. et al. Long-term antioxidant administration attenuates mineralocorticoid hypertension and renal inflammatory response // *Hypertension* 2001; 37: 781–786.
56. Blackwood A.M., Cappuccio F.P., Sagnella G.A. et al. Epidemiology of blood pressure and urinary calcium excretion: importance of ethnic origin and diet / *J Hum Hypertension* 1999; 13: 892–893.



57. Bollerslev J., Rosen T., Mollerup C.L. et al. Effect of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism // *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(7): 2255–2261.
58. Borghi L., Meschi T., Guerra A. et al. Essential arterial hypertension and stone disease // *Kidney Int.* 1999; 55: 2397–2406.
59. Brown E.M., MacLeod R.J. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling // *Physiol Rev.* 2001; 81: 239–297.
60. Bucher H.C., Cook R.J., Guyatt G.H. et al. Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA* 1996; 275: 1016–1022.
61. Caillot-Augusseau A., Lafage-Proust M.H., Soler C. et al. Bone formation and resorption biological markers in cosmonauts during and after a 180-day spaceflight (Euromir 95) // *Clin Chem* 1998; 44: 578–585.
62. Cappuccio F.P., Meilahn E., Zmuda J.M., Cauley J.A. High blood pressure and bone mineral loss in elderly white women: a prospective study // *Lancet* 1999; 354: 971–975.
63. Cappuccio F.P., Kalaitzidis R., Dunclift S., Eastwood J.B. Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism // *J Nephrology* 2000; 13 (3): 169–77.
64. Cheng S.C., Young D.O., Huang Y. et al. Contribution of bone and mineral abnormalities to cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease // *CJASN* 2008; 3(3): 836–843.
65. Chokar V.S., Sun Y., Bhattacharya S.K. et al. Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism // *Circulation* 2005; 111: 871–878.
66. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: The health professionals follow-up study // *Arch Intern Med* 2005; 165: 742–748.
67. Chiu K.C., Chuang L.M., Lee N.P. et al. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level // *Metabolism* 2000; 49: 1501–1505.

68. Chiu K.C., Chu A., Go V.L., Saad M.F. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction // *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820–825.

69. Chattopadhyay N., Brown E.M. Role of calcium-sensing receptor in mineral ion metabolism and inherited disorders of calcium-sensing // *Mol Genet Metab.* 2006; 89: 189–202.

70. Covic A., Kothawala P., Bernal M. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease // *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(5): 1506–152.

71. Davies K.M., Heaney R.P., Recker R.R. et al. Calcium intake and body weight // *J Clin Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 4635–4638.

72. Drueke T.B. Modulation and action of the calcium-sensing receptor // *Nephrol Dialysis Transplant* 2004; 19, Suppl. V: 20–26.

73. Duner E., Di Virgilio F., Trevisan R. Intracellular free calcium abnormalities in fibroblasts from non-insulin-dependent diabetic patients with and without arterial hypertension // *Hypertension* 1997; 29: 1007–1013.

74. Eisenberg M.J. Calcium channel blockers // *Am J Med.* 2004; 116: 35–43.

75. Erem C., Kocak M., Nuhoglu I. et al. Increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor, and unchanged thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in patients with primary hyperparathyroidism // *Eur J Endocrinol* 2009; 160 (5): 863–868.

76. Everett B.M. Markers of mineral metabolism and cardiovascular disease // *Ann Intern Med.* 2010; 152(10): 683–684.

77. Fardella C.E., Mosso L., Gomez-Sanchez C. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology // *J Clin Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 1863–1867.

78. Fisman E.Z., Tenenbaum A., Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach // *Curr. Hypertens. Rep.* 2002; 4 (6): 464–470.

79. Foo R., O'Shaughnessy K.M., Brown M.J. Hyperaldosteronism: recent concepts, diagnosis and management // *Postgrad Med J* 2001; 77: 639–644.

80. Fuentes R.M., Notkola I.L., Shemeikka S. et al. Tracking of systolic blood pressure during childhood: a 15-year follow-up population-based family study in eastern Finland // *J Hypertens* 2002; 20: 195–202.

81. Fujita T. Calcium paradox: consequences of calcium deficiency manifested by a wide variety of diseases // *J Bone Miner. Metab.* 2000; 18(4): 234–236.

82. Garcia de la Torre N., Wass J.A., Turner H.E. Parathyroid adenomas and cardiovascular risk // *Endocr. Relat Cancer* 2003; 10: 309–322.

83. Gillman M.W., Rifas-Shiman S.L., Kleinman K.P. et al. Maternal calcium intake and offspring blood pressure // *Circulation* 2004; 110: 1990–1995.

84. Gillman M.W., Rich-Edwards J.W., Rifas-Shiman S.L. et al. Maternal age and other predictors of newborn blood pressure // *J Pediatr.* 2004; 144: 240–245.

85. Gillman M.W. Why evidence for the fetal origins of adult disease might be a statistical artifact: the «reversal paradox» for the relation between birth weight and blood pressure in later life // *Am. J Epidemiol.* 2005; 162(3): 292–292.

86. Grant F.D., Mandel S.J., Brown E.M. et al. Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems // *J Clin Endocrinol. Metab.* 1992; 75: 988–992.

87. Griffith L.E., Guyatt G.H., Cook R.J. et al. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated meta-analysis of randomized controlled trials // *Am J Hypertens* 1999; 12: 84–92.

88. Grossman E., Messerli F.H. Cardiac effects of calcium antagonists in hypertension / In: Epstein M, editor. Calcium antagonists in clinical medicine. 3<sup>rd</sup> edition. – Philadelphia: Hanley and Belfu, 2002; 207–228.

89. Hagström E., Hellman P., Larsson T.E. et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community // *Circulation* 2009; 119 (21): 2765–2771.

90. Harm D.L., Jennings R.T., Meck J.V. et al. Genome and hormones: gender differences in physiology. Invited Review: Gender issues related to spaceflight: a NASA perspective // *J Appl Physiol* 2001; 91: 2374–2383.

91. Hatton D.C., Qi Yue, Dierickx J. et al. Calcium metabolism and cardiovascular function after spaceflight // *J Appl Physiol* 2002; 92: 3–12.

92. Hilpert K.F., West S.G., Bagshaw D.M. et al. Effects of dairy products on intracellular calcium and blood pressure in adults with essential hypertension // *J Am. Coll. Nutr.* 2009; 28, (2), 142–149.

93. Hofer A.M., Brown E.M. Extracellular calcium sensing and signalling // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003; 4: 530–538.

94. Hjelmessaeth J., Roislien J., Hofso D., Bollerslev J. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals // *Diabetes Care* 2010; 33(1): 13.

95. Hutchinson M.S., Grimnes G., Joakimsen R.M. et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased all-cause mortality risk in a general population: the Tromsø study // *Eur J Endocrinol* 2010; 162 (5): 935–942.

96. Hunter D.J., Hart D. Evidence of altered bone turnover, vitamin D and calcium regulation with knee osteoarthritis in female twins // *Rheumatol.* 2003; 42: 1311–1316.

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

98. Jorde R., Bønaa K., Sundsfjord J. Population based study on serum ionized calcium, serum parathyroid hormone and blood pressure. The Tromsø study // *Eur J Endocrinol.* 1999; 141: 350–357.

99. Jorde R., Sundsfjord J., Haug E. et al. Relation between low calcium intake, parathyroid hormone and blood pressure // *Hypertension* 2000; 35: 1154–1159.

100. Judd S.E., Nanes M.S., Ziegler T.R. et al. Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey // *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 136–141.
101. Kalaitzidis R., Cappuccio F.P. Unravelling the links between calcium excretion, salt intake, hypertension, kidney stones and bone metabolism // *J Nephrol*. 2000; 13: 169–177.
102. Kamycheva E., Sundsfjord J., Jorde R. Serum parathyroid hormone levels predict coronary heart disease: the Tromsø Study // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004; 11(1): 69–74.
103. Khouzam R.N., Dishmon D.A., Farah V. et al. Secondary hyperparathyroidism in patients with untreated and treated congestive heart failure // *Am J Med Sci* 2006; 331:30–34.
104. Kim J.H., Mynatt R.L., Moore J.W. et al. The effects of calcium channel blockade on agouti induced obesity // *FASEB J* 1996; 10: 1646–1652.
105. Kimura Y., Kawamura M., Owada M. et al. Effectiveness of 1,25-dihydroxyvitamin D supplementation on blood pressure reduction in a pseudohypoparathyroidism patient with high renin activity // *Intern Med* 1999; 38: 31–35.
106. Kosch M., Hausberg M., Vormbrock K. et al. Studies on flow-mediated vasodilation and intima-media thickness of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism // *Am J Hypertens* 2000; 13: 759–764.
107. Lim P.O., Young W.F. McDonald T.M. A review of the medical treatment of primary aldosteronism // *J Hypertens* 2001; 19: 363–366.
108. Lips P., Duong T., Oleksik A. et al. A global study of vitamin D and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial // *J Clin Endocrinol. Metab*. 2001; 86: 1212–1221.
109. Li Y.C., Kong J., Wei M. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system // *J Clin Invest* 2002; 110: 229–238.

110. Lumachi F., Ermani M., Luisetto G. et al. Relationship between serum parathyroid hormone, serum calcium and arterial blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism: results of a multivariate analysis // *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 643–647.
111. Martini L., Wood R.J. Relative bioavailability of calcium-rich dietary sources in the elderly // *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 1345–1350.
112. McCarron D.A. Calcium metabolism and hypertension // *Kidney Int.* 1989; 35: 717–736.
113. McCarron D.A. Diet and blood pressure the paradigm shift // *Science* 1998; 281: 933-934.
114. McCarron D.A., Reusser M.E. Finding consensus in the dietary calcium-blood pressure debate // *J Am Coll Nutr* 1999; 18: 398S–405S.
115. McCarty M.F., Thomas C.A. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight // *Med Hypotheses* 2003; 61: 535–542.
116. McCarty M.F. Vitamin D, parathyroid hormone, and insulin sensitivity // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80 (5): 1451–1452.
117. Melanson K.J. Dietary factors in reducing risk of cardiovascular diseases // *Am J of Lifestyle Med* 2007; 1(1): 24–28.
118. Metz J.A., Morris C.D., Roberts L.A. et al. Blood pressure and calcium intake are related to bone density in adult males // *Br J Nutr* 1999; 81: 383-388.
119. Mente A.R., Honey J.A., McLaughlin J.M. et al. High urinary calcium excretion and genetic susceptibility to hypertension and kidney stone disease // *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2567–2575.
120. Molostvov G, James S, Fletcher S, et al. Extracellular calcium-sensing receptor is functionally expressed in human artery // *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007; 293: F946–F955.
121. Morfis L., Smerdely P., Howes L.G. The relationship between serum parathyroid hormone levels in the elderly and 24 h ambulatory blood pressure // *J Hypertens* 1997; 15: 1271–1276.

122. Mosso L., Fardella C., Montero J. High prevalence of undiagnosed primary hyperaldosteronism among patients with essential hypertension // *Rev Med Chil* 1999; 127: 800–806.

123. Nappi S., Saha H., Virtanen V. et al. Left ventricular structure and function in primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy // *Cardiology* 2000; 4: 229–233.

124. Neunteufl T., Katzenschlager R., Abela C. et al. Impairment of endothelium-independent vasodilation in patients with hypercalcemia // *Cardiovasc Res* 2008; 40: 396–401.

125. Nilsson I.L., Yin L., Lundgren E. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe-nationwide cohort analysis on mortality from nonmalignant causes // *J Bone Miner. Res* 2002; 17(Suppl 2): 68–74.

126. Nishikawa T., Omura M. Clinical characteristics of primary aldosteronism: its prevalence and comparative studies on various causes of primary aldosteronism in Yokohama Rosai Hospital // *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 83s–85s.

127. Nuzzo V., Tauchmanova L., Fonderico F. et al. Increased intima-media thickness of the carotid artery wall, normal blood pressure profile and normal left ventricular mass in subjects with primary hyperparathyroidism // *Eur J Endocrinol.* 2002; 147: 453–459.

128. Odenwald T., Nakagawa K., Hadtstein C. et al. Acute blood pressure effects and chronic hypotensive action of calcimimetics in uremic rats // *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 655–662.

129. Ogata H., Ritz E., Odoni G. et al. Beneficial effects of calcimimetics on progression of renal failure and cardiovascular risk factors // *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14: 959–967.

130. Ortiz-Capisano M.C., Ortiz P.A., Garvin J.L. et al. Expression and function of the calcium-sensing receptor in juxtaglomerular cells // *Hypertension.* 2007; 50: 737–743.

131. Oshima T., Young E.W. Systemic and cellular calcium metabolism and hypertension // *Semin. Nephrol.* 1995; 15: 496–503.

132. Perkovic V., Hewitson T.D., Kelynack K.J. et al. Parathyroid hormone has a prosclerotic effect on vascular smooth muscle cells // *Kidney Blood Press Res.* 2003; 26: 27–33.

133. Peterlink M., Cross H.S. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases // *Eur. J Clin. Invest.* 2005; 35(5): 290–304.

134. Pilz S., Tomaschitz A., Drechsler C. et al. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography // *Eur Heart J* 2010; 109.

135. Piovesan A., Molineri N., Casasso F. et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy // *Clin. Endocrinol.* 1999; 50: 321–328.

136. Popovtzer M.M., Knochel J.P., Kumar R. Disorders of calcium, phosphorus, vitamin D and parathyroid hormone activity // *Renal and Electrolyte Disorders* 1996.

137. Prentice A. Calcium in pregnancy and lactation // *Annu. Rev. Nutr.* 2000; 20: 249–272.

138. Reckelhoff J.F. Gender differences in the regulation of blood pressure // *Hypertension* 2001; 37 (5): 1199–1208.

139. Reid R., Ames R., Mason B. et al. Effects of calcium supplementation on lipids, blood pressure, and body composition in healthy older men: a randomized controlled trial // *Am J Clin Nutr* 2010; 91(1): 131–139.

140. Resnick L.M., Lewanczuk R.Z., Pang P.K.T., Laragh J.H. Parathyroid hypertensive factor. Association with renin profile and salt sensitivity // *J Hypertens* 1993; 11: 1235–1241.

141. Resnick L.M. The cellular ionic basis of hypertension and allied clinical conditions // *Progr. Cardiovasc. Dis.* 1999; 42: 1–22.

142. Ritchie L.D., King J.C. Dietary calcium and pregnancy-induced hypertension: is there a relation? // *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (suppl.): 1371–1374.

143. Ricciotti H.A. State of the Art Reviews: Nutrition and Lifestyle for a Healthy // *Pregnancy American Journal of Lifestyle Medicine* 2008; 2(2): 151–158.

144. Roseboom T.J., van der Meulen J.H., van Montfrans G.A. et al. Maternal nutrition during gestation and blood pressure in later life // *J Hypertens* 2001; 19: 29–34.



145. Rosenthal T., Oparil S. Hypertension in women // *J Hum. Hypertens* 2000; 14(10-11): 691–704.
146. Rossier M.F., Lesouhaitier O., Perrier E. et al. Aldosterone regulation of T-type calcium channels // *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 85: 383–388.
147. Rubin M.R., Maurer M.S., McMahon D.J. et al. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism // *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 90 (6) 3326–3330.
148. Sanchez M., de la Sierra A., Coca A. et al. Oral calcium supplementation reduces intraplatelet free calcium concentration and insulin resistance in essential hypertensive patients // *Hypertension* 1997; 29: 531–536.
149. Saleh F.N., Schirmer H., Sundsfjord J., Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy // *Eur Heart J* 2003; 24: 2054–2060.
150. Sangha D.S., Vaziri N.D., Ding Y., Purdy R.E. Vascular hyporesponsiveness in simulated microgravity: role of nitric oxide-dependent mechanisms // *J Appl Physiol* 2000; 88: 507–517.
151. Shiell A.W., Campbell-Brown M., Haselden S. et al. High-meat, low-carbohydrate diet in pregnancy: relation to adult blood pressure in the offspring // *Hypertension* 2001; 38: 1282–1288.
152. Silverberg S.J., Lewiecki E.M., Mosekilde L. et al. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop // *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(2): 351–365.
153. Smajilovic S., Tfelt-Hansen J. Calcium acts as a first messenger through the calcium-sensing receptor in the cardiovascular system // *Cardiovasc Res.* 2007; 75: 457–467.
154. Smajilovic S., Tfelt-Hansen J. Novel role of the calcium-sensing receptor in blood pressure modulation // *Hypertension* 2008; 52: 994–1000.
155. Smith J.C., Page M.D., John R. et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism // *J Clin Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 3515–3519.
156. Smith S.M., Wastney M.E., Morukov B.V. et al. Calcium metabolism before, during, and after a 3-mo spaceflight: kinetic and

biochemical changes // *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 1999; 277: R1–R10.

157. Stefenelli T., Abela C., Frank H. et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: Implications for follow-up // *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 106–112.

158. Sutherland S.K., Benishin C.G. Regulation of parathyroid hypertensive factor secretion by  $\text{Ca}^{2+}$  in spontaneously hypertensive rat parathyroid cells // *Am J Hypertens* 2004; 17: 266–272.

159. Sugimoto T., Tanigawa T., Onishi K. et al. Serum intact parathyroid hormone levels predict hospitalization for heart failure // *Heart* 2009; 95: 395–398.

160. Svetky L.P., Simons-Morton D., Vollmer W.M. for the DASH Research Group: Effects of dietary patterns on blood pressure. Subgroup analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) randomized clinical trial // *Arch Intern Med* 1999; 159: 285–293.

161. Tfelt-Hansen J., Brown E.M. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review // *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2005; 42: 35–70.

162. Tordjman K.M., Yaron M., Izhakov E. et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism // *Eur J Endocrinol.* 2010; 162(5): 925–933.

163. Turner R.T. Invited review: what do we know about the effects of spaceflight on bone? // *J Appl Physiol* 2000; 89: 840–847.

164. Vidal A., Sun Y., Bhattacharya S.K. et al. Calcium paradox of aldosteronism and the role of the parathyroid glands // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H286–H294.

165. Wallis D.E., Penckofer S., Sizemore W. The "Sunshine deficit" and cardiovascular disease // *Circulation* 2008; 118(14): 1476–1485.

166. Walker M.D., Fleischer J., Rundek T. et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism // *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(10): 3849–3856.

167. Walker M.D., Fleischer J.B., Di Tullio M.R. et al. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism // *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (5): 2172–2179.
168. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease // *Circulation* 2008; 117: 503–511.
169. Weber K.T., Simpson R.U., Carbone L.D. Vitamin D and calcium dyshomeostasis-associated heart failure // *Heart* 2008; 94: 540–541.
170. Weston A.H., Absi M., Ward D.T. et al. Evidence in favor of a calcium-sensing receptor in arterial endothelial cells: studies with calindol and Calhex 231 // *Circ Res.* 2005; 97: 391–398.
171. Wronski T.J., Li M., Shen Y. et al. Lack of effect of spaceflight on bone mass and bone formation in group-housed rats // *J Appl Physiol* 1998; 85: 279–285.
172. Young E.W., Morris C.D., Holcomb S. et al. Regulation of parathyroid hormone and vitamin D in essential hypertension // *Am J Hypertens* 1995; 8: 957–964.
173. Zaruba M.M., Huber B.C., Brunner S. et al. Parathyroid hormone treatment after myocardial infarction promotes cardiac repair by enhanced neovascularization and cell survival // *Cardiovasc. Res* 2007; 77 (4): 722–731.
174. Zemel M.B. Dietary calcium, calcitrophic hormones and hypertension // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 1994; 4: 224–228.
175. Zemel M.B., Shi H., Greer B. et al. Regulation of adiposity by dietary calcium // *FASEB J* 2000; 4: 1132–1138.
176. Zemel M.B. Calcium modulation of hypertension and obesity: mechanisms and implications // *J Am Coll Nutr.* 2001; 20: 428S–435S.
177. Zittermann A., Heer M., Caillot-Augusso A. et al. Microgravity inhibits intestinal calcium absorption as shown by a stable strontium test // *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 1036–1043.
178. Ziegelstein R.C., Xiong Y., He C., Hu Q. Expression of a functional extracellular calcium-sensing receptor in human aortic endothelial cells // *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 342: 153–163.

179. Wimalawansa S. Frequency-dependent effect of nitric oxide donor nitroglycerin on bone // J Bone Miner. Res. 2000; 15: 1119–1125.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение .....</b>	<b>3</b>
<b>Раздел 1. Биологическая роль кальция и нарушения его метаболизма.....</b>	<b>6</b>
1.1. Кальций – важнейший биоэлемент и факторы, влияющие на его метаболизм.....	6
1.2. Индикаторы биоэлементного статуса кальция.....	12
<b>Раздел 2. Физиологические механизмы регуляции метаболизма кальция.....</b>	<b>18</b>
2.1. Паратиреоидный гормон – центральное звено в регуляции метаболизма кальция.....	20
2.1.1. Синтез, секреция и метаболизм паратиреоидного гормона (ПТГ) .....	20
2.1.2. Роль ПТГ в минеральном гомеостазе.....	24
2.1.3. Физиологические эффекты ПТГ .....	26
2.1.4. Патофизиология ПТГ.....	30
2.1.5. Резистентность к ПТГ.....	32
2.2. Роль кальцитриола (витамина D) в метаболизме кальция.....	33
2.3. Кальцитонин – один из регуляторов метаболизма кальция .....	37
<b>Раздел 3. Нарушения кальциевого обмена при артериальной гипертензии.....</b>	<b>41</b>
3.1. Роль пищевого кальция и кальцитропные гормоны в развитии артериальной гипертензии.....	41
3.2. Взаимосвязь кальциевого и натриевого обмена при эссенциальной гипертензии.....	45
3.3. Взаимосвязь метаболизма кальция и солечувствительности при артериальной гипертензии.....	51
3.4. Взаимосвязи метаболизма кальция, синтеза оксида азота и минеральной плотности костной ткани.....	53

3.5. Влияние антагонистов кальция на уровень паратиреоидного гормона в крови.....	57
<b>Раздел 4. Клеточные механизмы метаболизма кальция при артериальной гипертензии.....</b>	<b>64</b>
4.1. Потенциал-зависимые кальциевые каналы – важный фактор в обеспечении клеточного гомеостаза кальция.....	64
4.2. Кальций-зависимые рецепторы и их роль в регуляции артериального давления.....	70
4.2.1. Выделение кальций-зависимых рецепторов в сердечно-сосудистой системе.....	70
4.2.2. Роль кальций-зависимых рецепторов в метаболизме кальция .....	72
4.2.3. Роль кальций-зависимых рецепторов в регуляции артериального давления.....	73
<b>Раздел 5. Клинико-патогенетические варианты артериальной гипертензии, ассоциированные с нарушением метаболизма кальция .....</b>	<b>77</b>
5.1. Генетически детерминированная мембранопатия – патогенетическая основа кальций-зависимой гипертонической болезни .....	77
5.2. Дефицит кальция во время беременности – фактор риска развития гестационной артериальной гипертензии.....	82
5.2.1. Потребности беременной женщины в кальции и профилактика его дефицита .....	82
5.2.2. Кальций в пище и артериальная гипертензия, обусловленная беременностью .....	85
5.3. Дефицит кальция в период гестации у матери – предиктор развития артериальной гипертензии у потомства .....	87
5.3.1. Метаболизм кальция во время беременности .....	87
5.3.2. Как добавление кальция в рацион матери влияет на потомство? .....	90
5.4. Климактерическая артериальная гипертензия.....	94

5.4.1. Нарушения метаболизма кальция в климактерическом периоде .....	94
5.4.2. Связь артериальной гипертензии и климактерия .....	95
5.4.3. Кардиоваскулярные эффекты эстрогенов и патогенез артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе .....	98
5.5. Минералокортикоидная артериальная гипертензия: связь гиперпаратиреозидизма и гиперальдостеронизма .....	102
5.5.1. Кальциевый парадокс альдостеронизма и роль паращитовидных желез .....	102
5.5.2. Связь первичного альдостеронизма и вторичного гиперпаратиреозидизма, вызванного дефицитом витамина D .....	110
5.5.3. Минералокортикоидные артериальные гипертензии .....	112
<b>Раздел 6. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы и обмен кальция при артериальной гипертензии.....</b>	<b>117</b>
6.1. Гипертрофия левого желудочка и уровень ПТГ.....	117
6.2. Структурно-геометрическое состояние сердца и уровень ПТГ .....	127
6.3. Связь диастолической функции левого желудочка и содержания ПТГ.....	133
6.4. Корреляция уровня ПТГ и ремоделирования артерий.....	140
6.5. Взаимосвязь ремоделирования сердца и минеральной плотности костной ткани .....	150
6.6. Связь суточного ритма артериального давления и состояния кальциевого обмена.....	152
6.7. Кардиоваскулярные эффекты ПТГ у нормотензивных пациентов с мягким гиперпаратиреозидизмом .....	155
<b>Раздел 7. Роль обмена кальция в генезе метаболического синдрома у больных артериальной гипертензией .....</b>	<b>164</b>

7.1. Связь кальциевого обмена и инсулинорезистентности .....	164
7.2. Нарушения клеточного метаболизма кальция у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом .....	167
7.3. Взаимосвязи обмена кальция, артериальной гипертензии и ожирения .....	172
7.4. Высокая экскреция кальция и генетическая предрасположенность к артериальной гипертензии и почечнокаменной болезни .....	177
<b>Раздел 8. Прогностическое значение нарушений метаболизма кальция в кардиоваскулярной патологии .....</b>	<b>180</b>
8.1. Нарушение метаболизма кальция – предиктор кардиоваскулярного риска .....	180
8.2. Паратиреоидный гормон – предиктор коронарной болезни сердца .....	183
8.3. Прогностическое значение ПТГ у больных, страдающих сердечной недостаточностью .....	187
<b>Раздел 9. Влияние микрогравитации на метаболизм кальция и уровень артериального давления .....</b>	<b>193</b>
9.1. Связь потребляемого диетического кальция и его метаболизма в условиях космического полета.....	193
9.2. Влияние микрогравитации на метаболизм кальция и уровень артериального давления .....	196
<b>Заключение .....</b>	<b>201</b>
<b>Литература .....</b>	<b>204</b>
<b>Оглавление .....</b>	<b>221</b>



Искендеров Бахрам Гусейнович

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И  
МЕТАБОЛИЗМ КАЛЬЦИЯ

*Монография*

Бумага офсетная 80 г/м<sup>2</sup>. Гарнитура «Times New Roman».

Печать трафаретная.

Усл. печ. л. 14 Тираж 500 экз. Заказ № 1013.

Отпечатано в типографии «Профессионал»

Россия, 440008, г. Пенза, ул. Средняя, 21