

© Х.Рафрафи, А.Ш.Румянцев, 2015
УДК 616.61-036.12:[612.015.6+616.1]

Х. Рафрафи¹, А.Ш. Румянцев^{1,2}

СТАТУС ВИТАМИНА D И СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК С5Д СТАДИИ

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.И.П.Павлова, ²кафедра факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

H. Rafrafi¹, A.Sh. Romyantsev^{1,2}

VITAMIN D STATE AND CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE S5D STADE

¹department of propedeutics of internal diseases Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, ²department of faculty therapy Saint Petersburg State University, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ: определить взаимосвязь статуса витамина D у больных с ХБП С5д стадии и состояние сердечно-сосудистой системы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 103 больных, получающих лечение программным гемодиализом (53 мужчины и 50 женщин, средний возраст 54,8±15,2 года). Определяли общепринятые клинические и лабораторные показатели, концентрацию в сыворотке крови паратиреоидного гормона (ПТГ), выполняли синхронное суточное мониторирование ЭКГ и АД, эхокардиографическое исследование, определяли толщину комплекса интима-медиа сонных артерий. У 79 больных иммуноферментным методом определяли показатели статуса витамина D. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Средняя концентрация кальцидола в сыворотке крови составила 33,3±13,8 нмоль/л, кальцитриола – 11,5±6,9 пмоль/л. Уровень ПТГ в сыворотке крови был снижен у 38, нормальным – у 25 и повышен у 40 пациентов. Дефицит витамина D был ассоциирован с увеличением риска ИБС в 3,9 раза. Нарушения суточного ритма АД ассоциировались с наиболее выраженным снижением концентрации кальцитриола в сыворотке крови: у диперов 15,9±9,2 пмоль/л, у нондиперов – 9,3±5,1 пмоль/л, p=0,034 соответственно. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Определение концентрации кальцидола и кальцитриола в динамике необходимо для индивидуализированного назначения добавок витамина D пациентам с ХБП С5д стадии.

Ключевые слова: кальцидол, кальцитриол, хроническая болезнь почек, гемодиализ, ишемическая болезнь сердца.

ABSTRACT

The AIM: to determine the relationship between vitamin D status and cardiovascular system state in patients with CKD S5d. **PATIENTS AND METHODS.** 103 patients receiving hemodialysis treatment (53 men and 50 women, mean age 54.8±15.2 years) were examined. Conventional clinical and laboratory parameters, serum parathyroid hormone (PTH) and carotid arteries intima-media complex thickness were determined. 24-hour simultaneous ECG and blood pressure monitoring and echocardiography were performed. Vitamin D status indicators were determined by ELISA in 79 patients. **RESULTS.** The average serum calcidol concentration was 33.3±13.8 nmol/l, calcitriol – 11.5±6.9 pmol/l. Serum PTH level was decreased in 38 patients, normal – in 25 and increased in 40 patients. Vitamin D deficiency was associated with 3.9 times increased risk of coronary heart disease. Blood pressure circadian rhythm disturbances were associated with the most significant serum calcitriol concentration decrease: at dipper – 15.9±9.2 pmol/l, at non-dipper – 9.3±5.1 pmol/l, p=0.034. **CONCLUSION.** Calcidol and calcitriol concentration overtime determining is necessary for personalized supplemental vitamin D prescription for patients with CKD S5d stade.

Key words: calcidol, calcitriol, chronic kidney disease, hemodialysis, coronary heart disease.

ВВЕДЕНИЕ

Недостаточность витамина D в популяции в целом ассоциируется с повышенным риском переломов [1], опухолевых [2], аутоиммунных [3] и сердечно-сосудистых заболеваний [4]. При проведении перекрестных клинических исследований удалось установить, что для оптимального метаболизма костной ткани концентрация кальцидола в сыворотке крови должна быть не ниже 75 нмоль/л [5].

Вероятность развития сердечно-сосудистых событий у больных с терминальной почечной недостаточностью в 10–20 раз выше по сравнению с общей популяцией, что определяет их в качестве ведущей причины смертности [6, 7]. Среди факторов риска формирования кардиоваскулярной патологии, помимо традиционных, особую роль отводят нарушениям статуса витамина D и гиперпаратиреозу [8, 9]. У диализных пациентов добавки витамина D не вошли в международные рекомендации в связи с предполагаемым отсутствием 1α-гидроксилирования кальцидола в почках. Однако имеются данные о том,

Румянцев А.Ш. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Тел.: (812)-346-34-39, E-mail: rash.56@mail.ru

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели у обследованных больных

Показатель	M±σ
Возраст, лет	54,8±15,2
САД, мм рт. ст.	130,2±19,0
ДАД, мм рт. ст.	73,8±11,1
Индекс массы тела, кг/м ²	24,0±4,3
Длительность диализного лечения, мес	76,6±82,6
КТ/V	1,38±0,3
Гемоглобин, г/л	109,5±17,5
Креатинин сыворотки крови, ммоль/л	0,971±0,291
Мочевина сыворотки крови, ммоль/л	28,0±7,7
Кальций сыворотки крови, ммоль/л	2,26±0,20
Фосфор сыворотки крови, ммоль/л	2,06±0,67
Произведение Са×Р, ммоль ² /л ²	4,6±1,6
Калий сыворотки крови, ммоль/л	5,6±0,9
Натрий сыворотки крови, ммоль/л	139,0±3,5
Общий белок сыворотки крови, г/л	64,4±6,9
Альбумин сыворотки крови, г/л	34,1±4,8
С-реактивный белок, мг/л	8,5±12,2
Щелочная фосфатаза сыворотки крови, ЕД/л	82,9±86,0
Паратиреоидный гормон сыворотки крови, пг/мл	301,8±237,2

что процесс гидроксирования 25(ОН) витамина D у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом, все же возможен [10]. Это может быть обусловлено тем, что многие ткани обладают 1α-гидроксилазой и экспрессируют рецепторы к витамину D, а значит, способны к локальной продукции кальцитриола [11, 12]

Цель работы: определить взаимосвязь статуса витамина D у больных с ХБП С5д с состоянием сердечно-сосудистой системы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 103 больных с ХБП С5д, получающих лечение программным гемодиализом, среди них 53 мужчины и 50 женщин, средний возраст 54,8±15,2 года. Развитие терминальной почечной недостаточности было обусловлено хроническим гломерулонефритом – у 43, хроническим тубулоинтерстициальным нефритом – у 23, гипертоническим нефроангиосклерозом – у 14 и у 25 пациентов – прочими заболеваниями. У 45 пациентов была диагностирована стенокардия II функционального класса, III функционального класса – у 3 больных, 9 человек ранее перенесли острый инфаркт миокарда. Сахарным диабетом типа 2 страдали 10 человек.

Кроме общепринятых клинических и биохимических показателей, была определена концентрация «интактного» паратгормона (ПТГ) и у 79 больных – уровни 25(ОН)D и 1,25(ОН)₂D сыворотки крови (с предварительной экстракцией) иммуноферментным методом. Пациентам было

выполнено стандартное эхокардиографическое исследование, а также определение толщины комплекса интима–медиа сонных артерий (КИМ) на аппарате «Vivid7 Pro GE» (США) по стандартной методике, синхронное суточное мониторирование ЭКГ и АД на аппарате «Кардиотехника4000+АД» (Институт кардиологической техники «Инкарт», Россия) с аускультативным (тоны Короткова) и осциллометрическим методом регистрации АД.

Клинико-лабораторные данные обследованных приведены в табл. 1.

Все пациенты получали адекватный бикарбонатный диализ, уровень азотемии соответствовал ХБП 5д. Средняя величина систолического и диастолического АД не превышали нормальных значений, уровень С-реактивного белка незначительно повышен. Анемия была минимальной, показатели белкового обмена в пределах нормальных значений. Обращало на себя внимание увеличение концентрации фосфора в сыворотке крови, что было обусловлено повышением уровня паратиреоидного гормона (ПТГ).

При статистическом анализе данных использовали пакет прикладных статистических программ Statistica 6.0. Рассчитывали среднюю арифметическую величину и среднееквадратичное отклонение. При сравнении показателей двух независимых групп использовали тест Манна–Уитни. Для оценки взаимосвязи показателей проводили непараметрический корреляционный анализ. Выполняли логистический регрессионный анализ с определением отношения шансов. Нулевую статистическую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя концентрация в сыворотке крови кальцидола составила 33,3±13,8 нмоль/л, кальцитриола – 11,5±6,9 пмоль/л. Уровень кальцидола был снижен у всех обследуемых: у 40 человек регистрировали недостаточность и у 39 – его дефицит. У 19 больных концентрация кальцитриола была в пределах 12,0–35,0 пмоль/л и у 60 – ниже 12 пмоль/л. Полученные данные свидетельствовали о выраженных нарушениях статуса витамина D. Уровень ПТГ в сыворотке крови был снижен у 38, нормальный – у 25 и повышен – у 40 пациентов.

В группе обследованных у 64 человек был подтвержден диагноз ИБС. У пациентов с ИБС и без ИБС уровни кальцитриола (11,5±7,3 и 11,4±6,7 пмоль/л, соответственно $p=0,931$) статистически значимо не различались. Вместе с тем, концентрация кальцидола в сыворотке крови была статистически значимо ниже у пациентов с ИБС: 30,9±13,3 и 36,7±13,9 нмоль/л, соответственно $p=0,037$.

Несмотря на удовлетворительные значения систолического и диастолического АД, 19 пациентов были нондиперами. Средний уровень в сыворотке крови кальцидола составил у диперов $33,9 \pm 14,5$ нмоль/л, у нондиперов – $31,0 \pm 11,0$, $p=0,548$; кальцитриола – у диперов – $15,9 \pm 9,2$ пмоль/л, у нондиперов – $9,3 \pm 5,1$ пмоль/л, $p=0,034$. Следует отметить, что наиболее низкие значения кальцитриола были выявлены у больных с сахарным диабетом типа 2 по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена: $4,8 \pm 3,5$ пмоль/л и $12,0 \pm 6,9$ пмоль/л соответственно, $p=0,001$.

В табл. 2 приведены показатели эхокардиографии у обследованных пациентов.

Диаметр аорты, размеры правого и левого желудочков, а также величина фракции выброса по Тейхольц не превышали нормальных значений. Вместе с тем, у 70 больных было отмечено умеренное расширение левого предсердия ($46,4 \pm 4,7$ мм), у 19 – правого желудочка ($32,2 \pm 1,5$ мм). Концентрация кальцидола была ниже у больных с дилатацией левого предсердия: $28,2 \pm 13,2$ нг/мл и $35,8 \pm 15,1$ нг/л соответственно, $p=0,047$. Толщина межжелудочковой перегородки была увеличена у всех больных, в среднем, на $129,6 \pm 29\%$, толщина задней стенки левого желудочка – на $111,6 \pm 19,1\%$. Соответственно масса миокарда левого желудочка и индекс массы миокарда левого желудочка также были увеличены, что подтверждало наличие значимой гипертрофии левого желудочка у 83 пациентов.

Максимальная величина толщины КИМ составила, в среднем, $1,1 \pm 0,3$ мм, причем у 48 больных показатель превышал 0,9 мм. Взаимосвязи между толщиной КИМ и показателями статуса витамина D выявлено не было.

При проведении непараметрического корреляционного анализа были выявлены статистически значимые взаимосвязи между уровнем кальцидола и возрастом: $R_s=-0,233$, $p=0,039$, диастолическим АД: $R_s=-0,244$, $p=0,030$, уровнем креатинина

сыворотки крови: $R_s=0,243$, $p=0,031$, уровнем неорганического фосфата: $R_s=-0,235$, $p=0,041$.

Дефицит витамина D был ассоциирован с увеличением риска ИБС в 3,9 раза [ДИ 1,5–10,1], $\chi^2=6,983$, $p=0,008$.

Статистически значимых корреляционных взаимосвязей между концентрацией в сыворотке крови ПТГ, кальция, фосфора, кальцидола, кальцитриола выявлено не было. С одной стороны, это могло быть связано с тем, что больные получали заместительную терапию бифосфонатами, препаратами кальция, холекальциферола. Величина индекса массы миокарда левого желудочка у больных с дефицитом кальцидола была статистически значимо выше по сравнению с пациентами с его недостаточностью: $130,7 \pm 41,4$ и $150,5 \pm 45,0$ г/м² соответственно, $p=0,045$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Риск смерти от сердечно-сосудистой патологии среди больных, получающих лечение программным гемодиализом, ежегодно возрастает на 20–25% [13]. Развитие кардиоваскулярных эффектов при ХБП 5д стадии обусловлено сочетанием трех основных механизмов: перегрузка давлением, перегрузка объемом и влияние негемодинамических факторов, повреждающих сердце и сосуды [14]. Стоит отметить, что при увеличении длительности дисфункции почек между перечисленными механизмами устанавливаются тесные взаимосвязи по типу синергизма, что затрудняет выделение независимых факторов риска даже в популяционных исследованиях.

Обследованная нами группа больных получала лечение программным гемодиализом, в среднем, около 6 лет. Это период – достаточный для развития осложнений, обусловленных не только собственно ХБП, но и заместительной почечной терапией. Целевыми показателями фосфорно-кальциевого обмена рекомендовано считать следующие: концентрация ПТГ в сыворотке крови не более 300 пг/мл, скорректированного общего кальция сыворотки крови – $2,1–2,37$ ммоль/л, неорганического фосфата сыворотки крови – $1,13–1,78$ ммоль/л и кальций-фосфорного произведения – не более $4,44$ ммоль²/л² [15].

В нашем исследовании средняя концентрация ПТГ и кальция сохранялась в рамках целевых значений. Вместе с тем, отмечалось увеличение кон-

Таблица 2

Показатели эхокардиографии

Показатель	M±σ
Диаметр аорты, мм	34,7±4,7
Левое предсердие, мм	43,6±6,3
Правый желудочек, мм	27,6±3,4
Межжелудочковая перегородка, мм	14,2±3,2
Левый желудочек, мм	47,4±6,1
Фракция выброса по Тейхольц, %	67,0±10,6
Задняя стенка левого желудочка, мм	12,1±2,1
Масса миокарда левого желудочка, г	254,1±84,8
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	143,1±46,1

Таблица 3

Результаты логистического анализа для ИБС

Параметр	Estimate	Standard Error	t	p
Const. B0	1,969	0,754	2,610	0,010
Кальцидол	-1,499	0,494	-3,035	0,003

$\chi^2=9,919$, $p=0,001$.

центрации неорганического фосфата и обусловленное этим обстоятельством – кальций-фосфорного произведения.

Учитывая практическое отсутствие мочи у больных, длительно находящихся на лечении программным гемодиализом, вкладом увеличения реабсорбции кальция и фосфора в почках практически можно пренебречь. В таком случае кальций и фосфор могут поступать в кровь только из тонкой кишки и костей.

Считается, что развитие вторичного гиперпаратиреоза при ХБП обусловлено стимуляцией секреции ПТГ в связи с гипокальциемией и активацией кальций-чувствительных рецепторов в паращитовидных железах, ослаблением геномного контроля продукции ПТГ из-за дефицита образования кальцитриола, а также прямым воздействием неорганического фосфата на паращитовидные железы [16].

Однако гиперпаратиреоз был выявлен лишь у 39% обследованных нами пациентов, что соответствует данным других исследователей, сообщающих о распространенности данного синдрома в 30–50% случаев [16, 17].

Полученные нами результаты, в частности – отсутствие взаимосвязи между уровнем ПТГ, кальцидола, кальция и неорганического фосфата сыворотки крови, позволяют думать о существенном влиянии фактора роста фибробластов-23 [18, 19].

В частности, такой подход позволяет лучше понять взаимосвязь между распространенностью ИБС, гиперфосфатемией и дефицитом кальцидола, выявленных у наших пациентов. Снижение уровня фактора роста фибробластов-23, определяемое при ХБП с5д стадии, приводит к повышению концентрации асимметричного диметиларгинина. Последний хорошо известен как антагонист оксида азота, и увеличение его продукции приводит к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации. Дисбаланс вазоконстрикторов и вазодилататоров в условиях дислипидемии, а также ряда других гемодинамических и гемодинамических факторов ускоряет процессы атерогенеза [20, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушения статуса витамина D были выявлены у всех пациентов, длительно получающих лечение программным гемодиализом в сочетании с комплексной лекарственной терапией. Выявлена статистически значимая взаимосвязь дефицита кальцидола с распространенностью ИБС. Определение концентрации 25(OH) витамина D и 1,25(OH)D в динамике необходимо для индивидуализированного назначения добавок витамина D пациентам ХБП с5д стадии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med.* 2008;149(4):242-250
2. Peterlik M, Grant WB, Cross HS. Calcium, vitamin D and cancer. *Anticancer Res.* 2009;29(9):3687-3698
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281
4. Perna L, Schöttker B, Holleczeck B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D and incidence of fatal and nonfatal cardiovascular events: a prospective study with repeated measurements. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4908-4915
5. Coen G, Mantella D, Manni M et al. 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. *Kidney Int*2005;68:1840-1848
6. Covic A, Kanbay M, Voroneanu L et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin Sci (Lond).* 2010; 119(3):111-121
7. Shamseddin MK, Parfrey PS. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(3):145-154
8. Волков ММ, Смирнов АВ, Добронравов ВА и др. Статус витамина D у пациентов с хронической болезнью почек и его связь с сердечно-сосудистой патологией. 2009; 13(2): 60-64
9. Mizobuchi M, Ogata H, Koiwa F et al. Vitamin D and vascular calcification in chronic kidney disease. *Bone.* 2009;45 Suppl 1:S26-29
10. Jean G, Terrat JC, Vanel T et al. Evidence for persistent vitamin D 1-alpha-hydroxylation in hemodialysis patients: evolution of serum 1,25-dihydroxycholecalciferol after 6 months of 25-hydroxycholecalciferol treatment. *Nephron Clin Pract* 2008;110:c58-c65
11. Hewitt NA, O'Connor AA, O'Shaughnessy DV, Elder GJ. Effects of cholecalciferol on functional, biochemical, vascular, and quality of life outcomes in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(7):1143-1149
12. Krause R. Vitamin D and UV exposure in chronic kidney disease. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):109-116
13. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. *USRDS 2012 Annual Data Report.* *Am J Kidney Dis.* 2013;61(1) Suppl 1:e1-e421
14. Herzog C.A., Asinger R.W., Berger A.K. Berger et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).* *Kidney Int.* 2011; 80(6):572-586
15. Tangri N, Wagner M, Griffith JL et al. Effect of bone mineral guideline target achievement on mortality in incident dialysis patients: an analysis of the United Kingdom Renal Registry. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(3):415-421
16. Sprague SM, Coyne D. Control of secondary hyperparathyroidism by vitamin D receptor agonists in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(3):512-518
17. Lucchi L, Carboni C, Stipo L, et al. Early initiation of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a three-year clinical experience. *Artif Organs.* 2011;35(12):1186-1193]
18. Добронравов В.А., Богданова Е.О. Патогенез нарушения обмена фосфатов при хронической болезни почек: все ли так ясно, как кажется? *Нефрология* 2014 18(2): 42-46
19. Gutiérrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the "trade-off" hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Sep;5(9):1710-1716
20. Pope AJ, Karuppiah K, Cardounel AJ. Role of the PRMT-DDAH-ADMA axis in the regulation of endothelial nitric oxide production. *Pharmacol Res.* 2009;60(6):461-465
21. Franceschelli S, Ferrone A, Pesce M et al. Biological functional relevance of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2013;14(12):24412-2421

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.01.2015 г.
Принята в печать: 14.05.2015 г.