

© А.В.Смирнов, М.М.Волков, 2008  
УДК 616.61-036.12:615.356

*А.В. Смирнов<sup>1</sup>, М.М. Волков<sup>1</sup>*

## РОЛЬ ВИТАМИНА D В ЗАМЕДЛЕНИИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

*A. V. Smirnov, M. M. Volkov*

## THE ROLE OF VITAMIN D IN PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

<sup>1</sup> Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П. Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

Дефицит активной формы витамина D – кальцитриола (КТ) определяется на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП) и прогрессирует по мере снижения скорости клубочковой фильтрации вследствие снижения его синтеза в проксимальных канальцах. Снижение уровня КТ является следствием ХБП и в то же время ускоряет ее прогрессирование. В экспериментальных работах и в опытах на животных определены механизмы действия КТ: противовоспалительный, торможение пролиферации мезангиальных клеток и подоцитов клубочков, снижение активности ренин-ангиотензиновой системы, предотвращение гипертрофии клубочков, снижение протеинурии, продукции фиброгенных цитокинов, блокада эпителиально-мезенхимальной трансформации тубулярного эпителия и активации миофибробластов. Благодаря этим эффектам КТ тормозит прогрессирование гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза и тем самым замедляет прогрессирование ХБП. Вместе с тем пока нет проспективных исследований, доказывающих ренопротективный эффект использования надежных конечных результатов.

**Ключевые слова:** витамин D, кальцитриол, ренин-ангиотензиновая система, мезенхимальные клетки, подоциты, фиброгенные цитокины, эпителиально-мезенхимальная трансформация, гломерулярный, тубуло-интерстициальный фиброз.

### ABSTRACT

The deficiency of active form of vitamin D – calcitriol (CT) is determined on the early stages of chronic kidney disease (CKD) and progresses with the decrease of glomerular filtration rate as a result of its synthesis in proximal channels. The decrease of CT level is a result of CKD and at the same time speeds up its progression. In investigational studies and in animal experiments the mechanisms of action of CT were determined: anti-inflammatory, inhibition of mesangial cell and glomerular podocytes proliferation, decrease in activity of rennin-angiotensin system, prevention of glomerular hypertrophy, decrease in proteinuria, production of fibrogenic cytokines, the block of epithelial-mesenchymal transformation of tubular epithelium and activation of myofibroblasts. Thanks to such effects, CT inhibits the progression of glomerular and tubulointestinal fibrosis and by that slows down the progression of CKD. With that there are no prospective studies, proving the renoprotective effect with the use of proven endpoint results.

**Key words:** vitamin D, calcitriol, rennin-angiotensin system, mesenchymal cells, podocytes, fibrogenic cytokines, epithelial-mesenchymal transformation, glomerular, tubulointestinal fibrosis.

### Метаболизм витамина D и его эффекты

Замедление прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) до сих пор остается трудной задачей. Контроль АД и блокада активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) ингибиторами ангиотензин-превращающего гормона и ингибиторами рецепторов I типа к ангиотензину II, коррекция липидных нарушений статинами и диетотерапии способны замедлить скорость прогрессирования ХБП, но эффект оказывается явно недостаточным [1]. Многофакторный генез этого

процесса формирования почечного фиброза диктует необходимость использования комбинированной терапии для замедления прогрессирования ХБП и витамин D (ВД) вполне может занять в ней достойное место. Необходимо подчеркнуть, что дефицит активной формы витамина D – кальцитриола (КТ) (уровень менее 22 пг/мл) часто наблюдается при ХБП: у 32% пациентов в стадии 2–3 и у 60% 4–5 стадий [2].

Большая часть ВД образуется в коже под влиянием ультрафиолетового облучения, меньшая часть поступает с пищей (рис.1). Далее ВД в ассоциации с витамин D-связывающим белком переносится в печень, где гидроксيليруется с обра-

Смирнов А.В. 197022 Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, тел.: 8-812-234-01-65; E-mail: smirnov@nephrolog.ru



Рис. 1. Образование и основные эффекты витамина D.

зованием 25(OH)D или кальцидиола (КД), который в дальнейшем претерпевает 1 $\alpha$ -гидроксилирование в почечных канальцах, превращаясь в активную форму витамина D – кальцитриол (КТ) или D-гормон, который действует через высокоспецифичный рецептор витамина D (РВД). Основные эффекты D-гормона заключаются в повышении всасывания кальция (Ca) и фосфата (P) в тонкой кишке. Значительно более слабое влияние он оказывает на почки, приводящее к усилению реабсорбции Ca и P. Кроме того, D-гормон тормозит секрецию паратгормона (ПТГ). Он также способствует минерализации костей и резорбции Ca из костей. Следует отметить, что КД играет не менее важную роль, чем КТ. Многие ткани обладают собственной 1 $\alpha$ -гидроксилазной активностью и способны превращать КД в КТ для собственных потребностей (ауто- и паракринная функция ВД).

Роль ВД в регуляции фосфорно-кальциевого гомеостаза хорошо известна. Помимо основных эффектов, связанных с регуляцией минерального баланса, ВД оказывает разнообразное влияние на различные органы и ткани (плейотропные эффекты). Его рецепторы обнаружены в более, чем 30 тканях: кишечнике, костях, почках, паращитовидных железах, панкреатических  $\beta$ -клетках, моноцитах, Т-клетках, кератоцитах и многих раковых клетках [3, 4, 5], что свидетельствует об участии D-гормона в регуляции иммунной системы, роста и дифференциации клеток. В настоящее время известно, что ВД обладает противовоспалительной активностью, тормозит пролиферацию клеток и способствует их дифференциации, тормозит активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшает инсулинорезистентность. Эти эффекты ВД можно характеризовать как органопротективные, так как они защищают многие органы и ткани от негативных воздействий и тормозят

прогрессирование патологических процессов. Не случайно в последнее время получены данные о благоприятном влиянии на выживаемость терапии кальцитриолом у пациентов с ХБП 3–5 стадий, не получающих заместительной почечной терапии [6]. Среди органопротективных эффектов важное место занимает ренопротективный. ВД тормозит активность РАС, оказывает благоприятное влияние на мезангиальные клетки и подоциты, тормозит прогрессирование гломерулосклероза и тубулярного интерстициального фиброза.

### Влияние витамина D на гипертрофию клубочков и ренин-ангиотензиновую систему

В ряде исследований было показано, что увеличение размеров почечных клубочков способствует гломерулярному склерозу и повышенному риску прогрессирования ХБП [7, 8]. Назначение кальцитриола крысам с выполненной субтотальной нефрэктомией приводило к уменьшению гломерулярного объема и альбуминурии по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечения [9]. При использовании той же модели назначение дегидративной активной формы ВД – 22-окса-кальцитриола – вызывало снижение альбуминурии, уменьшение гипертрофии клубочков, гломерулосклероза [10]. Эти данные показывают, что витамин D, благодаря своему антипролиферативному эффекту, тормозит компенсаторный рост клубочков после субтотальной нефрэктомии.

Известно, что повышенная активность РАС приводит к более быстрому прогрессированию ХБП за счет повышения скорости клубочковой фильтрации в гипертрофированных клубочках, протеинурии, а также экспрессии цитокинов и трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), регулирующего пролиферацию и дифференциацию клеток. Используя в качестве модели мутантных животных с «выключенными» генами (нокаутных животных), удалось объяснить механизм связи между уровнем ВД и активностью РАС [11, 12]. Было обнаружено, что уровень м-РНК ренина в почках был значительно повышен у мышей, нокаутных по генам РВД и 25-гидроксивитамин D-1 $\alpha$ -гидроксилазе. Эти данные свидетельствуют о том, что ВД снижает продукцию ренина. Исследователи показали, что уровень ангиотензина II был значительно повышен у мышей с генетически обусловленным отсутствием РВД и при этом экспрес-

сия ангиотензиногена в печени не отличалась от таковой у здоровых мышей. Эти данные позволили сделать вывод, что уровень ангиотензина II был повышен за счет активности ренина. Опыты *in vitro* с клетками, продуцирующими ренин, показали, что КТ подавлял секрецию ренина и что этот эффект не зависел от концентраций паратгормона и Са [11]. Эти исследования доказали, что КТ служит негативным регулятором ренина, прямо и независимо от других факторов подавляя экспрессию его гена.

### Эффекты витамина D на подоциты и мезангиальные клетки

Обнаружение в культуре мезангиальных клеток человека РВД [13], послужило толчком к изучению влияния ВД на мезангиоциты. КТ и его производное – 22-окса-КТ (ОКТ) – оказывали позитивный эффект на регуляцию мезангиальной пролиферации *in vivo* [14, 15]. При использовании модели с экспериментальным гломерулонефритом назначение КТ и ОКТ не только подавляло пролиферацию мезангиальных клеток, определяемую по снижению экспрессии ядерного антигена этих клеток, но и снижало степень гломерулосклероза и альбуминурии. Кроме того, снижалась экспрессия коллагена I и IV типов и актина гладкомышечных клеток, продуцируемого фибробластами ( $\alpha$ -SMA), являющихся факторами риска развития фиброза.

Важную роль в гломерулярном повреждении играют подоциты. В последнее время было показано, что эти клетки являются ключевыми в генезе протеинурии, особенно при диабетической нефропатии. Назначение КТ уменьшало потерю подоцитов и подавляло их гипертрофию у крыс с субтотальной нефрэктомией [16]. У животных, подвергнутых этой операции, но получавших КТ сроком до 16 недель, средний объем подоцитов был значительно меньше по сравнению с крысами, не получавшими лечения. Эти данные позволили сделать вывод, что гипертрофию подоцитов можно предотвратить назначением КТ. Электронно-микроскопическое исследование этих клеток показало, что их ультраструктура была в значительной мере сохранена в группе, получавшей КТ. В этой группе также была меньше экспрессия десмина, маркера раннего повреждения подоцитов, ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA), и больше экспрессия ингибитора циклин-зависимой киназы (p27). Приведенные данные продемонстрировали меньшее поражение подоцитов и снижение активации каскада циклина и показали, что подоциты являются важной мишенью ренопротективного действия витамина D<sub>3</sub>.

Хорошо известно, что гемодинамические изменения в клубочках, патология подоцитов и активация мезангия приводят к нарастанию протеинурии. Назначение КТ способствовало уменьшению протеинурии в ряде исследований, проведенных как на животных [9, 10, 14, 15], так и людях [17]. Снижения протеинурии под влиянием ВД может уменьшить интерстициальное воспаление, связанное с протеинурией [18]. Кроме того, ВД обладает прямым противовоспалительным действием. Хроническое воспаление, которое характеризуется инфильтрацией воспалительными клетками клубочков и интерстиция, считается одним из важных патогенетических механизмов прогрессирования ХБП [19]. Клинические исследования показали, что при снижении почечной функции у пациентов с ХБП выраженность воспаления возрастает. Клетки, связанные с воспалением, могут вызывать поражение тканей многими путями. Профибротический цитокин – трансформирующий ростовой фактор I (TGF- $\beta$ ) – активирует продуцирующие матрикс миофибробласты и приводит к трансформации тубулярного эпителия в мезензимальные клетки, стимулируя фиброз. Воспалительные клетки могут оказывать свои негативные эффекты путем продукции радикальных кислородных частиц и путем высвобождения воспалительных цитокинов, которые модулируют ответ почечных клеток на повреждающие стимулы. Давно известно, что ВД обладает иммуномодулирующими свойствами, которые он опосредует через свои рецепторы, находящиеся в большинстве клеток иммунной системы, особенно таких взаимодействующих с антигенами, как макрофаги, дендритные клетки, CD-4 и CD-8 Т-клетки [20, 21].

Ядерный фактор транскрипции каппа-B (NF- $\kappa$ B) играет решающую роль в остром и хроническом воспалении, регулируя генную экспрессию цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и факторов роста [22]. До эры терапии ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II, для лечения больных с гломерулонефритом и воспалительным интерстициальным нефритом широко использовались глюкокортикостероиды. Их основной иммуносупрессивный эффект заключается в подавлении продукции NF- $\kappa$ B. Несколько исследований показали, что ВД ингибирует продукцию этого фактора транскрипции. В нормальных лимфоцитах человека КТ снижал уровень NF- $\kappa$ B, в то время как другие формы ВД (25(OH)D и 24,25(OH)2D) такого эффекта не оказывали [23]. Исследования Xing N с соавт. [24] показали, что воздействие на дендритные клетки комбинации стероидов и КТ давало значительный суммарный эффект ингиби-

рования продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и NF-κB. Перечисленные данные свидетельствуют о том, что использование КТ может усилить противовоспалительный эффект стероидов.

Фактор некроза опухолей (TNF-α) так же, как NF-κB, способствует продукции хемотаксических факторов резидентными клетками, связанными с системным воспалением. Макрофаги, как и клетки почек, являются главными мишенями TNF-α. *In vivo* КТ вызывает дозозависимое ингибирование продукции TNF-α как у здоровых волонтеров, так и у больных, находящихся на гемодиализе [25]. Кроме того, в дополнение к ингибирующему эффекту на дендритные клетки и макрофаги, КТ прямо влияет на CD4+ Т-клетки, повышая образование Th2-клеток, ведущее к снижению иммунного ответа [26]. Таким образом, ВД оказывает комплексное регулирующее влияние на иммунную систему [27].

Многочисленные исследования выявили противовоспалительный потенциал КТ в моделях ХБП на животных. Исследование при экспериментальной люпус-нефропатии у мышей показало, что КТ снижал протеинурию и титр антител к односпиральной ДНК (ssDNA) к 18 неделе лечения [28]. Лечение кальцитриолом у крыс Lewis с мембранозным (Neumann) нефритом вызывало снижение протеинурии, сопоставимое с эффектом циклоспорина [29]. По данным биопсии почек у 186 пациентов была обнаружена обратная связь между уровнем КТ и выраженности локального воспаления. КТ плазмы обратно коррелировал с матричной РНК белка хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1) почечной ткани, MCP-1 мочи и количеством инфильтрирующих тканей макрофагов [30]. Лечение кальцитриолом почти полностью ликвидировало гломерулярную инфильтрацию нейтрофилами у животных с anti-thy-1 гломерулонефритом [14].

В дополнение к способности подавлять активность дендритных клеток, КТ усиливает антибактериальные, противовирусные, противоопухолевые свойства макрофагов. К сожалению, исследования на пациентах не показали значимого эффекта аналогов активного ВД на регуляцию ряда цитокинов, включая IL-2, IL-6, TNF-α, интерферон-γ, хотя была обнаружена тенденция к улучшению реакций гиперчувствительности замедленного типа у диализных больных [31].

### **Влияние витамина D и тубулярный интерстициальный фиброз**

В отличие от гломерулярного фиброза значительно меньше известно об эффекте ВД на развитие тубулярного интерстициального фиброза (ТИФ).

Клетки проксимальных тубулярных канальцев синтезируют КТ. 24-гидроксилаза является важным ферментом, метаболизирующим КТ (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) в менее активный 24,25(OH)D<sub>3</sub>. Баланс между 1α-гидроксилазой и 24-гидроксилазой может быть одним из определяющих факторов в поддержании оптимального уровня 1,25(OH)<sub>2</sub>, по крайней мере, на ранних стадиях ХБП. Начальные компенсаторные изменения после повреждения почек (у моделей животных с 5/6 нефрэктомией) заключались в снижении 24-гидроксилазы для того, чтобы поддержать уровень КТ [32]. Известно, что РВД присутствуют в клетках тубулярного эпителия, что позволяет ВД регулировать не только кальциевый гомеостаз, но многие функции этих клеток. В опытах на животных было показано, что концентрация РВД почечных канальцев снижается в присутствии гипокальциемии и при дефиците КТ. Следовательно, КТ значительно стимулирует почечные РВД и экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (mRNA) ВДР как *in vivo* так и *in vitro* [33]. После повреждения почек наблюдается снижение уровня мегалина – многофункционального рецептора клеток почечных канальцев. Эти изменения негативно влияют на эндоцитоз и приводят к снижению реабсорбции 25(OH)D и повышению протеинурии [34]. Если уровни 1α-гидроксилазы и РВД почечных канальцев сохранены, назначение 25(OH)D<sub>3</sub> может быть достаточным для поддержания высокого уровня продукции КТ, который требуется для специфических клеточных функций. Весьма вероятно, что синтезируемый эндогенно КТ может преодолеть значительное снижение экспрессии мегалина [32] и тем самым предотвратить начало потери белка или нарушенного захвата 25(OH)D, необходимого для синтеза КТ. Поэтому назначение КТ может замедлить прогрессирование ХБП.

КТ и его аналоги ингибируют пролиферацию клеток проксимальных канальцев дозозависимо [35]. Снижение локальной продукции КТ проксимальным эпителием при ХБП может инициировать тубулярный фиброз как следствие сниженного торможения кальцитриолом тубулярной пролиферации. Прямое доказательство ингибирующего эффекта КТ на интерстициальный фиброз было получено в культуре интерстициальных фибробластов. КТ ингибировал активацию миофибробластов из интерстициальных фибробластов [36], необходимых для генерации эффекторных клеток, продуцирующих актин гладких мышц (α-SMA) и матрикс пораженной почки. Активация миофибробластов была инициирована их инкубацией с трансформирующим фактором роста (TGF-β1). Добавление к миофиб-

робластам крыс кальцитриола подавляло индуцированную TGF- $\beta$ 1 экспрессию  $\alpha$ -SMA дозозависимо. Также КТ подавлял образование коллагена I типа и экспрессию тромбоспондина-1, вызванную TGF- $\beta$ 1. Эти данные доказывают антифибротическую активность ВД, обусловленную его взаимодействием с профибротическим TGF- $\beta$ 1.

Механизм ингибирования витамином D миофибротической активации был исследован дальше и оказалось, что КТ индуцирует экспрессию мРНК антифибротического фактора роста гепатоцитов (HGF) и секрецию протеина интерстициальными фибробластами почек [36]. Эти исследования показали позитивное влияние КТ на торможение фиброза. Связь между КТ и HGF показывает широкие возможности влияния КТ на почечные клетки. В общем можно отметить, что любое благоприятное влияние HGF на почечный фиброз связано с КТ. Хотя антифибротический эффект КТ был продемонстрирован в отношении интерстициальных фибробластов, есть основания полагать, что КТ может влиять на все почечные клетки, так как все они имеют рецептор HGF [36].

Кроме эффекта на экспрессию HGF КТ подавляет профибротический TGF- $\beta$ 1 в тубулярных эпителиальных клетках, что ведет к ингибированию трансформации канальцевого эпителия в мезенхимальные клетки, являющемуся основным механизмом формирования тубуло-интерстициального фиброза. Было показано, что дериват КТ, парикальцитол, защищал трансмембранный эпителиальный протеин (E-cadherin), обеспечивающий связь клеток канальцевого эпителия после добавления TGF- $\beta$ 1 [37], демонстрируя значимость КТ в сохранении зрелых эпителиальных клеток. Остается неясным, как КТ блокирует действие TGF- $\beta$ 1 в тубулярном эпителии. Одна из возможностей состоит в том, что РВД могут прямо взаимодействовать с Smads, внутриклеточными медиаторами, которые преобразуют сигналы TGF- $\beta$ 1. Хотя проведенные ранее исследования показали, что взаимодействие между РВД и smad3 приводит к стимуляции smad3-опосредованной транскрипции гена [38], подобные взаимодействия могут подавлять TGF- $\beta$ 1/Smad взаимодействия в тубулярных эпителиальных клетках. Кроме того, активация ВДР может тормозить экспрессию TGF- $\beta$ 1, принимая во внимание, что при лечении крыс кальцитриолом снижался биоактивный почечный TGF- $\beta$ 1 [39].

Другой потенциальный механизм антагонизма КТ и TGF- $\beta$ 1 состоит в том, что КТ защищает тубулярные эпителиальные клетки путем ингибирования сигналов I-катенина, критического сигнального пути к TGF- $\beta$ 1/интегрин-связанной киназе, пе-

редающей сигнал трансформации эпителиальных клеток в мезенхимальные (фибробласты) [40, 41]. Сообщалось, что лиганд-активированные РВД конкурируют с фактором транскрипции Т-клеток (TCF)-4 за связывание  $\beta$ -катенина. Соответственно КТ подавляет транскрипционную активность  $\beta$ -катенин/TCF-4 в клетках рака толстой кишки [37]. Данные о блокировании кальцитриолом трансформации эпителиальных клеток в мезенхимальные, обусловленной TGF- $\beta$ 1, а также способность кальцитриола ингибировать активацию миофибробластов позволяют полагать, что КТ может препятствовать развитию ТИФ.

Наконец, благоприятный эффект КТ на торможение ТИФ был подтвержден на моделях животных с односторонней обструкцией мочеточника. При инъекциях мышам парикальцитола в течение 7 дней выраженность ТИФ оказалась меньше по сравнению с контролем. Этот дериват кальцитриола значительно уменьшал экспрессию  $\alpha$ -SMA, фибронектина, коллагена I и III типов и в значительной мере восстанавливал экспрессию E-кадгерина и РВД [42]. Для того, чтобы доказать, что протективный эффект КТ на почки является независимым от уровня паратгормона, были исследованы крысы, подвергнутые субтотальной нефрэктомии с паратиреоидэктомией [10]. При этом у животных, получавших КТ, в тубулярном эпителии количество PCNA-позитивных клеток было значительно меньше, что позволило доказать протективный эффект КТ независимо от влияния паратгормона.

Сам по себе дефицит КТ, вероятно, не вызывает повреждения почек. Но у лиц с низким уровнем этого гормона влияние неблагоприятных факторов вызывает более быстрое прогрессирование ХБП [43]. К. Aihara и соавт. [43] исследовали торможение тромбообразования при активации РВД. При инъекциях липосахаридов (LPS) мышам иммуногистохимический анализ выявил более значительное отложение фибрина в гломерулах и перитубулярных капиллярах у животных, нокаутных по РВД по сравнению со здоровыми. Исследование профиля экспрессии генов у нокаутных животных с применением трех независимых исследований ДНК обнаружили множественные нарушения, связанные с передачей сигналов, регуляцией транскрипции, адгезии клеток, метаболизмом, иммунным ответом и нарушением множества других функций [44]. Эти данные подтверждают, что КТ является гормоном, обладающим большим количеством функций.

#### **Клинические доказательства нефропротективного действия витамина D**

В настоящее время клиническими показания-

ми к назначению КТ и его аналогов при ХБП являются только гиперпаратиреоз и уремическая остеодистрофия. Такой ограниченный круг показаний, вероятно, основан на данных о потенциальной токсичности высоких доз ВД. В двух плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях 1970-х годов [45, 46] было показано, что назначение довольно высоких доз одной из активных форм ВД – альфакальцидола (1 мкг в день) – у пациентов с уровнем клубочковой фильтрации (СКФ) менее 35 мл/мин. привело к ускорению прогрессирования ХБП. В настоящее время не вызывает сомнения, что применение высоких доз ВД способствует гиперкальциемии, гиперкальциурии и снижению СКФ. После этих работ опасение снижения СКФ в течение многих лет ограничивало применение КТ и его аналогов на ранних стадиях ХБП. Однако недавние исследования, включающие несколько рандомизированных трайлов, обнаружили благоприятный эффект средних доз витамина D на состояние костей и снижение уровня паратгормона без негативного эффекта на функцию почек у пациентов с легкой и умеренной ХБП [47, 48, 49, 50]. Интересно, что ретроспективный анализ 76 пациентов с трансплантированной почкой показал, что лечение КТ значительно улучшило выживаемость трансплантата у пациентов в течение 3 лет по сравнению с лицами, не получавшими КТ [51]. Однако не проводилось проспективных исследований, изучавших ренопротективный эффект КТ на исход ХБП с использованием надежных конечных точек. Хорошо известно, что протеинурия является не только несомненным признаком ХБП, но также фактором ее прогрессирования и служит важным показателем последующего развития сердечно-сосудистых осложнений [52, 53]. R. Agarwal и соавт. [17] показали, что парикальцитол обладает антипротеинурическим эффектом в трехпуловых, с двойным слепым контролем, рандомизированных и плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с ХБП 3-4 стадий. Пациенты были разделены на 2 группы: получавшие капсулы парикальцитолола (n=107, средняя доза 9,5 мкг/нед) и плацебо (n=113). За пациентами наблюдали 24 недели и обнаружили, что протеинурия, определяемая полосками, к концу исследования снизилась у 51% пациентов, получавших парикальцитол, по сравнению с 24%, не получавшими его, причем эти данные были независимыми от блокады PАС, назначения ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина. Метод определения протеинурии в этом исследовании оказался слабым местом, поэтому необходимы более точные исследования эффекта ВД на протеинурию и на конечные результаты.

Следует заметить, что потенциальные побочные эффекты назначения витамина D включают изменение минерального состава сыворотки (гиперкальциемию, гиперфосфатемию и избыточное подавление секреции ПТГ), что потенциально может вести к кальцификации мягких тканей, сосудов и адинамической болезни костей. Поэтому новые аналоги ВД с меньшим кальциемическим эффектом могут снизить риск этих побочных эффектов. Дальнейшие исследования необходимы для подтверждения всех благоприятных эффектов витамина D у пациентов ХБП.

### Заключение

Подводя итог, можно сделать вывод, что КТ обладает многими нефропротективными эффектами. В экспериментальных работах и в опытах на животных были показаны механизмы противовоспалительного действия КТ, торможения пролиферации мезангиальных клеток и подоцитов, снижения активности ренин-ангиотензиновой системы, предотвращения гипертрофии клубочков, снижения протеинурии, продукции фиброгенных цитокинов, блокады эпителиально-мезенхимальной трансформации и активации миофибробластов. Благодаря этим эффектам КТ тормозит прогрессирование гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза и тем самым замедляет прогрессирование ХБП.

Учитывая, что уровень КТ прогрессивно снижается, его назначение в небольших дозах представляется целесообразным, начиная с ранних стадий ХБП, всем пациентам, а не только лицам с гиперпаратиреозом в соответствии с рекомендациями NKF K/DOQI (2003). Необходимо также контролировать уровень КД и восполнять его дефицит. Однако для обоснования этих рекомендаций необходимы клинические исследования с хорошим дизайном.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Tian J, Liu Y, Williams LA, de Zeeuw D. Potential role of active vitamin D in retarding the progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):321-328
2. Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71(1):31-38
3. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res* 1998;13(3):325-349
4. O'Connell TD, Simpson RU. Immunohistochemical identification of the 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor protein in human heart. *Cell Biol Int* 1996;20(9):621-624
5. Sandgren ME, Bronnegard M, DeLuca HF. Tissue distribution of the 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in the male rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1991 16;181(2):611-616
6. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73(12):1355-1363

7. Hughson MD, Johnson K, Young RJ et al. Glomerular size and glomerulosclerosis: relationships to disease categories, glomerular solidification, and ischemic obsolescence. *Am J Kidney Dis* 2002;39(4):679-688.
8. Abdi R, Dong VM, Rubel JR et al. Correlation between glomerular size and long-term renal function in patients with substantial loss of renal mass. *J Urol* 2003;170(1):42-44.
9. Schwarz U, Amann K, Orth SR et al. Effect of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> on glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats. Effect of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> on glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998;53(6):1696-1705
10. Hirata M, Makibayashi K, Katsumata K et al. 22-Oxalcalcitriol prevents progressive glomerulosclerosis without adversely affecting calcium and phosphorus metabolism in subtotaly nephrectomized rats. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(12):2132-2137
11. Li YC, 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
12. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003;88(2):327-331
13. Weinreich T, Merke J, Schonermark M et al. Actions of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on human mesangial cells. *Am J Kidney Dis* 1991;18(3):359-366
14. Panichi V, Migliori M, Taccola D et al. Effects of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in experimental mesangial proliferative nephritis in rats. *Kidney Int* 2001;60(1):87-95
15. Makibayashi K, Tatematsu M, Hirata M et al. A vitamin D analog ameliorates glomerular injury on rat glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2001;158(5):1733-1741
16. Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286(3):F526-533
17. Agarwal R, Acharya M, Tian J et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68(6):2823-2828
18. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998;339(20):1448-1456
19. Segerer S, Nelson PJ, Schlondorff D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(1):152-176
20. Provedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in human leukocytes. *Science* 1983;221(4616):1181-1183
21. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000 15;374(2):334-338
22. Guijarro C, Egido J. Transcription factor-kappa B (NF-kappa B) and renal disease. *Kidney Int* 2001;59(2):415-424
23. Yu XP, Bellido T, Manolagas SC. Down-regulation of NF-kappa B protein levels in activated human lymphocytes by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(24):10990-10994
24. Xing N, L Maldonado ML, Bachman LA et al. Distinctive dendritic cell modulation by vitamin D<sub>3</sub> and glucocorticoid pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;297(3):645-652
25. Panichi V, De Pietro S, Andreini B et al. Calcitriol modulates in vivo and in vitro cytokine production: a role for intracellular calcium. *Kidney Int* 1998;54(5):1463-1469
26. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C et al. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167(9):4974-4980
27. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8(4):174-179
28. Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity* 1992;12(2):143-148
29. Branisteau DD, Leenaerts P, van Damme B, Bouillon R. Partial prevention of active Heymann nephritis by 1 alpha, 25 dihydroxyvitamin D3. *Clin Exp Immunol* 1993;94(3):412-417
30. Zehnder D, Bland R, Williams MC et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):888-894
31. Moe SM, Zekonis M, Harezlak J et al. A placebo-controlled trial to evaluate immunomodulatory effects of paricalcitol. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4):792-802
32. Takemoto F, Shinki T, Yokoyama K et al. Gene expression of vitamin D hydroxylase and megalin in the remnant kidney of nephrectomized rats. *Kidney Int* 2003;64(2):414-420
33. Healy KD, Frahm MA, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 up-regulates the renal vitamin D receptor through indirect gene activation and receptor stabilization. *Arch Biochem Biophys* 2005;433(2):466-473
34. Gekle M. Renal tubule albumin transport. *Annu Rev Physiol* 2005;67:573-594
35. Weinreich T, Muller A, Wuthrich RP et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the synthetic vitamin D analogue, KH 1060, modulate the growth of mouse proximal tubular cells. *Kidney Blood Press Res* 1996;19(6):325-331
36. Li Y, Spataro BC, Yang J et al. 1,25-dihydroxyvitamin D inhibits renal interstitial myofibroblast activation by inducing hepatocyte growth factor expression. *Kidney Int* 2005;68(4):1500-1510
37. Palmer HG, Gonzalez-Sancho JM, Espada J et al. Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol* 2001 Jul 23;154(2):369-387
38. Yanagisawa J, Yanagi Y, Masuhiro Y et al. Convergence of transforming growth factor-beta and vitamin D signaling pathways on SMAD transcriptional coactivators. *Science* 1999; 283(5406):1317-1321
39. Aschenbrenner JK, Sollinger HW, Becker BN, Hullett DA. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> alters the transforming growth factor beta signaling pathway in renal tissue. *J Surg Res* 2001;100(2):171-175
40. Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(1):1-12
41. Li Y, Yang J, Dai C et al. Role for integrin-linked kinase in mediating tubular epithelial to mesenchymal transition and renal interstitial fibrogenesis. *J Clin Invest* 2003;112(4):503-516
42. Tan X, Li Y, Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(12):3382-3393
43. Aihara K, Azuma H, Akaike M et al. Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice. *J Biol Chem* 2004;279(34):35798-35802
44. Li X, Zheng W, Li YC. Altered gene expression profile in the kidney of vitamin D receptor knockout mice. *J Cell Biochem* 2003;89(4):709-719
45. Tougaard L, Sorensen E, Brochner-Mortensen J et al. Controlled trial of 1alpha-hydroxycholecalciferol in chronic renal failure. *Lancet* 1976;1(7968):1044-1047
46. Christiansen C, Rodbro P, Christensen MS et al. Deterioration of renal function during treatment of chronic renal failure with 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Lancet* 1978;2(8092 Pt 1):700-703
47. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995;310(6976):358-363
48. Coburn JW, Maung HM, Elangovan L et al. Doxercalciferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5):877-890
49. Ritz E, Kuster S, Schmidt-Gayk H et al. Low-dose calcitriol prevents the rise in 1,84-iPTH without affecting serum calcium and phosphate in patients with moderate renal failure (prospective placebo-controlled multicentre trial). *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(12):2228-2234
50. Rix M, Eskildsen P, Olgaard K. Effect of 18 months of

treatment with alfacalcidol on bone in patients with mild to moderate chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(4):870-876

51. O'Herrin JK, Hullett DA, Heisey DM et al. A retrospective evaluation of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) and its potential effects on renal allograft function. *Am J Nephrol* 2002;22(5-6):515-520

52. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic

nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65(6):2309-2320

53. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110(8):921-927

Поступила в редакцию 09.09.2008 г.

Принята в печать 22.10.2008 г.