

© А.В.Смирнов, М.М.Волков, В.А.Добронравов, 2009  
УДК 616.61-036.12-08.357

*А.В. Смирнов<sup>1,2</sup>, М.М. Волков<sup>1</sup>, В.А. Добронравов<sup>1,2</sup>*

## КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ D-ГОРМОНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

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

## CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF D-HORMONE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: LITERATURE REVIEW AND PERSONAL DATA

<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутренних болезней, <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

Основной причиной смерти у пациентов с хронической болезнью почек являются сердечно-сосудистые болезни, риск развития которых повышается уже при незначительном снижении скорости клубочковой фильтрации. Причиной этого могут быть нарушения неэкскреторных функций почек, важное место среди которых занимает снижение синтеза в канальцах активной формы витамина D (ВД) – 1,25(OH)<sub>2</sub> витамина D – кальцитриола, который помимо регулирования фосфорно-кальциевого обмена оказывает важные эффекты на многие органы и ткани, включая сердечно-сосудистую систему. В обзоре рассмотрены результаты экспериментальных и клинических исследований, доказавших, что ВД тормозит активность ренин-ангиотензиновой системы, модулирует иммунную систему, что, в свою очередь, вызывает уменьшение системной воспалительной реакции, ингибирует пролиферацию и способствует дифференциации клеток. Эти механизмы приводят к торможению прогрессирования атеросклероза, гипертрофии левого желудочка, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и лежат в основе улучшения выживаемости пациентов, получающих лечение витамином D.

**Ключевые слова:** 1,25(OH)<sub>2</sub> витамин D, 25(OH) витамин D, артериальная гипертензия, кальциноз клапанов, атеросклероз, ренин-ангиотензиновая система, гипертрофия левого желудочка, сердечная недостаточность.

### ABSTRACT

The main cause of death in patients with chronic kidney disease in cardiac illnesses, with the risk of their development increasing even at the low decrease levels of glomerular filtration. The cause of that could be the damage of nonexcretorial function of the kidney, one of which is decrease of the synthesis in the tubules of the active form of vitamin D (VD) – 1,25(OH)<sub>2</sub>- vitamin D – calcitriol, which besides regulating the phosphorus-calcium exchange has a great impact on various organs and tissues, including the cardiac system. In this review we discussed the results of clinical and experimental data, which proves that VD slows down the activity of the renin-angiotensin system, modulates the immune system, which in itself leads to a system inflammatory reaction, inhibits proliferation and helps in cell differentiation. This mechanisms lead to the atherosclerosis progression, left ventricular hypertrophy, arterial hypertension, cardiac insufficiency decrease and are in the base of better patients, receiving vitamin D therapy, survival.

**Key words:** 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D, 25(OH) vitamin D, arterial hypertension, valve calcinosis, atherosclerosis, renin-angiotensin system, left ventricular hypertrophy, cardiac insufficiency.

Длительное время считалось, что сердечно-сосудистая патология чаще встречается только у больных с хронической болезнью почек (ХБП), получающих заместительную почечную терапию [1] вследствие артериальной гипертензии, гипергидратации, анемии, приводящих к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В дальнейшем было обнаружено, что увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний наблюдается уже при отно-

сительно небольшом снижении скорости клубочковой фильтрации, равной 75 мл/мин. [2]. Эти данные позволили придти к выводу о важной роли раннего нарушения неэкскреторных функций почек, в первую очередь снижения синтеза в почечных канальцах активной формы витамина D – 1,25 (OH)<sub>2</sub>D – кальцитриола.

С биологической точки зрения витамин D (ВД) является полноценным стероидным гормоном, так как синтезируется в организме и обладает высокоспецифичным рецептором. 90-95% ВД образу-

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

ется в коже под действием ультрафиолетовых лучей. После этого он гидроксилируется в печени с образованием 25(ОН) витамина D или кальцитриола (КТ) и затем в эпителии проксимальных канальцев под влиянием фермента  $1\alpha$ -гидроксилазы превращается в активную форму ВД –  $1,25(\text{ОН})_2$  витамин D, кальцитриол (КТ) или D-гормон. Основное действие его состоит в повышении всасывания кальция (Ca) и фосфатов (P) в тонкой кишке, в некотором увеличении их реабсорбции в почечных канальцах, в торможении секреции паратгормона (ПТГ), в стимуляции минерализации костей и резорбции из них кальция. Однако, рецепторы ВД (РВД) были обнаружены не только в клетках традиционных органов-мишеней (кишечник, почки, паращитовидные железы), но также практически во всех других органах, включая сердце, сосудистую стенку, почки, а также иммунные клетки [3, 4, 5]. Это может косвенно указывать на то, что ВД способен оказывать эффекты, регулирующие не только фосфорно-кальциевый баланс, но и другие физиологические процессы. Присутствие фермента  $1\alpha$ -гидроксилазы во многих тканях позволяет им местно синтезировать КТ для собственных потребностей без участия почек (ауто- и паракринная функции D-гормона). Можно предположить, что D-гормон необходим в регуляции каких-то очень важных клеточных процессов во многих органах и тканях помимо его участия в минеральном обмене.

Значительную роль ВД играет в патологии сердечно-сосудистой системы [6]. Ускоренная сосудистая и висцеральная кальцификация, связанная с гиперфосфатемией, а также с гипер- и гипопаратиреозом коррелируют с повышенным риском сердечно-сосудистой патологии [7, 8]. Ранее предполагалось, что способность D-гормона повышать всасывание Ca и P в кишечнике может ускорять кальцификацию сосудов и прогрессирование сердечно-сосудистых болезней. Так, есть данные, что избыток этого гормона вызывает гиперкальциемию и сосудистый кальциноз, приводящий к снижению выживаемости пациентов, находящихся на гемодиализе, и к повышению частоты их госпитализаций [9, 10]. Однако эти сведения относятся к использованию избыточных доз ВД.

Ряд крупных популяционных работ последних лет, напротив, свидетельствуют в пользу возможного кардиопротективного эффекта ВД у пациентов с ХБП и в общей популяции. В одном из ретроспективных когортных исследований была изучена выживаемость более 50000 гемодиализных пациентов в США в течение 2 лет [11]. Оказалось, что в группе больных, получавших инъекционные формы ВД, общая и сердечно-сосудистая выжи-

ваемость были достоверно выше. Авторы отметили благоприятный эффект этих препаратов даже у пациентов с низкими значениями ПТГ и повышенным уровнем Ca и P крови, то есть в ситуациях, когда от терапии ВД обычно воздерживаются. В другой работе, включавшей 7700 пациентов, F Tentori и соавт. [12] сравнили группу больных на гемодиализе, не получавших ВД и группу, лечившихся витамином D<sub>3</sub> или его аналогами (кальцитриолом, парикальцитолом, доксеркальциферолом), и выявили лучшую выживаемость в последнем случае. Итоги еще одного обсервационного исследования, в которое вошли 242 больных, находящихся на гемодиализе [13] показали, что у пациентов, лечившихся одной из активных форм ВД – альфа-кальцитриолом – риск смерти от сердечно-сосудистых болезней был ниже, по сравнению с контрольной группой, хотя различий в общей летальности выявлено не было. С помощью многофакторного анализа было установлено, что сердечно-сосудистая смертность определялась возрастом пациентов, наличием сахарного диабета и обратно коррелировала с фактом проведения терапии альфакальцитриолом. К сожалению, все эти исследования не были рандомизированными и контролируемые, поэтому в их интерпретации необходима осторожность. В последнее время были получены данные о влиянии лечения кальцитриолом на выживаемость у пациентов с ХБП 3-5 стадий, не получавших заместительную почечную терапию [14]. При назначении этого препарата 258 пациентам в среднем в течение 2,1 года значительно улучшалась их выживаемость, причем независимо от других прогностически важных факторов, таких как возраст, скорость клубочковой фильтрации, уровень ПТГ. Двухлетнее наблюдение за 168 пациентами с ХБП 2-5 стадий позволило выявить лучшую выживаемость у больных с более высоким изначальным уровнем КД крови, не зависящую от возраста, наличия сердечной недостаточности (СН), курения, скорости клубочковой фильтрации, уровней СРБ, альбумина, фосфатов, а также от терапии ингибиторами АПФ или антагонистами ангиотензиновых рецепторов [15]. Очень убедительные данные были представлены при наблюдении за 1739 участниками Фремингемского исследования, не имевшими сердечно-сосудистой патологии. В группе лиц с низким уровнем КД в крови (<15 пг/мл) частота сердечно-сосудистых осложнений на протяжении наблюдения в течение 5,4 лет оказалась выше, чем у участников исследования с более высокими значениями КД [16]. Не менее впечатляющими явились результаты семилетнего наблюдения за 3258 пациентами с подтвержденным ди-

агнозом коронарного атеросклероза (коронарография). Оказалось, что базальные концентрации КД и КТ могут служить независимыми предикторами общей и сердечно-сосудистой смертности [17]. Данные об улучшении выживаемости пациентов, получавших ВД, вызвали интерес к изучению его возможных механизмов кардиопротективного действия.

В конце 80-х годов обратили внимание, что эссенциальная гипертензия часто сочетается с низким уровнем Са крови [18] и высокими значениями ПТГ [19]. Хотя эти факторы и могли быть причинными в развитии артериальной гипертензии (АГ), ряд исследователей высказывали мысль о том, что при наличии дефицита ВД возможно активирование ренин-ангиотениновой системы (РАС) [20, 21, 22]. Клинические и эпидемиологические исследования, проведенные у лиц как с нормальным артериальным давлением (АД), так и с артериальной гипертензией (АГ), выявили обратную связь концентрации КТ сыворотки крови с уровнем АД [23, 24, 21], а также с активностью ренина плазмы [20, 21]. У пожилых женщин с дефицитом ВД короткий курс холекальциферола ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ ) в сочетании с препаратами кальция приводил к снижению АД [25]. В другом исследовании было показано, что 18-недельный прием ВД снижал уровень АД у лиц с АГ [26]. У пациентов на гемодиализе с вторичным гиперпаратиреозом длительная внутривенная терапия КТ вызвала падение уровней ренина и ангиотензина II плазмы [22]. Было показано, что регулярное облучение ультрафиолетовыми лучами гипертоников с низким содержанием в крови КД (в среднем 26 пмоль/л) в течение 6 недель приводило к повышению его уровня до 100 пмоль/л и выше, что сопровождалось снижением АД (приблизительно на 6 мм рт. ст.) [27]. Все эти данные позволили выдвинуть гипотезу, состоящую в том, что ВД, подавляя синтез ренина в организме, способствует тем самым снижению АД. Используя в качестве модели мутантных животных с «выключенными» генами (нокаутных животных), удалось объяснить механизм такой связи [28, 29]. Li YC с соавт. [28] установили, что уровень м-РНК ренина в почечной ткани оказался значительно повышенным у мышей, нокаутных по генам рецептора витамина D (РВД) и  $1\pm$ -гидроксилазы. У этих же животных отмечалась высокая концентрация в плазме крови ангиотензина II при нормальных значениях уровня ангиотензиногена в печени. В опытах на животных с генетически измененными РВД было доказано, что подавление экспрессии ренина витамином D не зависит от уровней Са и ПТГ крови [30]. Другие

авторы показали, что у мышей с генетически обусловленным отсутствием РВД формируется гипертензия и гипертрофия миокарда вследствие дисрегуляции РАС [31, 32]. Предполагается, что действие КТ реализуется на уровне гена, отвечающего за синтез ренина. В последних исследованиях было обнаружено, что влияние активных форм ВД на РАС не сводится только к подавлению экспрессии ренина. Используя в качестве модели 5/6 нефрэктомизированных крыс, M Freundlich с соавт. [33] обнаружили, что терапия активным дериватом ВД – парикальцитолом – приводила к снижению в почечной ткани уровней м-РНК ангиотензиногена, ренина и рениновых рецепторов на 30-50% по сравнению с группой, не получавшей лечения. Также было выявлено уменьшение экспрессии белков ренина, рениновых и 1 типа ангиотензиновых рецепторов. При введении ВД у крыс снижался уровень АД и протеинурии, уменьшались признаки гломерулярного и тубулоинтерстициального повреждения почек, замедлялись темпы снижения почечной функции. Таким образом, авторы показали, что КТ не только на генетическом уровне регулирует синтез ренина, но и оказывает влияние на другие компоненты РАС.

В некоторых экспериментальных и клинических наблюдениях было продемонстрировано, что терапия ВД способна сдерживать прогрессирование ГЛЖ. Так, CW Park с соавт. [22] показали, что лечение пациентов на гемодиализе с вторичным гиперпаратиреозом кальцитриолом внутривенно в течение 15 недель приводит к уменьшению выраженности ГЛЖ по данным эхокардиографии. В другой работе было обнаружено улучшение систолической функции ЛЖ, оцененное эхокардиографически, после 6-недельного лечения 12 пациентов  $1\alpha$ -гидроксихолекальциферолом [34]. Терапия кальцитриолом 25 больных на гемодиализе с выраженным гиперпаратиреозом в течение 15 недель сопровождалась уменьшением степени выраженности ГЛЖ, укорочением длительности интервала QT на ЭКГ [35]. Таким образом, клинические наблюдения подтверждают наличие кардиопротективного действия ВД. В опытах на животных было показано, что назначение активных форм ВД ведет к уменьшению гипертрофии миокарда [36, 37], диаметра левого желудочка сердца [35]. Механизмы влияния ВД на миокард были изучены в экспериментальных исследованиях на животных и *in vitro*. В опытах на изолированных сердцах крыс была доказана роль ВД в торможении пролиферации и гипертрофии миоцитов [38, 39]. Авторы показали, что дефицит ВД индуцирует истинную гипертрофию миокарда, а также приводит к увели-

чению продукции экстрацеллюлярного матрикса. Объем кардиомиоцитов у мышей с генетически обусловленным отсутствием РВД (нокаутных по РВД) был больше по сравнению с контролем [31]. Добавление КТ к культуре клеток миокарда желудочков новорожденных крыс ингибировало их пролиферацию, сопровождалось снижением уровня белка проонкогена с-тус и концентрации протеина ядерных антигенов к пролиферирующим миоцитам [40]. Эти данные подтверждают факт влияния ВД на уровень экспрессии генов в миоцитах, ответственных за синтез веществ, участвующих в пролиферации и гипертрофии. При использовании такой же культуры миоцитов новорожденных крыс другие исследователи обнаружили, что 1,25-вита-мин D<sub>3</sub> подавляет вызванную эндотелином гипертрофию миоцитов, а также связанную с ней экспрессию актина и гена атриального натрийуретического пептида [41]. Последний эффект КТ подтверждают и данные других авторов [40]. Получены также сведения, показывающие, что назначение одного из дериватов D-гормона (парикальцитола) крысам со спонтанной гипертензией, находящимся на высокосолевого диете, приводит к снижению накопления коллагена в миокарде [39, 37], который, в свою очередь, является важным фактором интерстициального ремоделирования сердца, формирования гипертрофии и диастолической дисфункции миокарда [43, 44].

Дефицит ВД может играть важную роль и в патогенезе сердечной недостаточности (СН). A Zittermann с соавт. [45] показали, что более высокий уровень N-терминального атриального натрийуретического пептида, который является биохимическим предиктором тяжести СН и гипертрофии миокарда, у пациентов с СН II и выше функционального класса вне зависимости от возраста (старше или моложе 50 лет) ассоциируется с более низкими значениями КД и КТ сыворотки крови по сравнению с группой здоровых лиц. Эти же авторы обнаружили, что низкие значения КТ в крови связаны с риском неблагоприятных исходов у больных с терминальной СН [46]. Еще в одном клиническом исследовании были получены данные о прямой связи между толерантностью к физической нагрузке у пациентов с СН и уровнем КД сыворотки [47]. Связь уровня ВД с СН подтверждают и наши данные: у больных с ХБП 1-4 стадий концентрация КД в сыворотке крови была ниже при наличии СН II и выше функционального класса (рис.1).

Механизмы влияния ВД на сократительную функцию миокарда многообразны и не раскрыты полностью. В экспериментах с животными и кле-

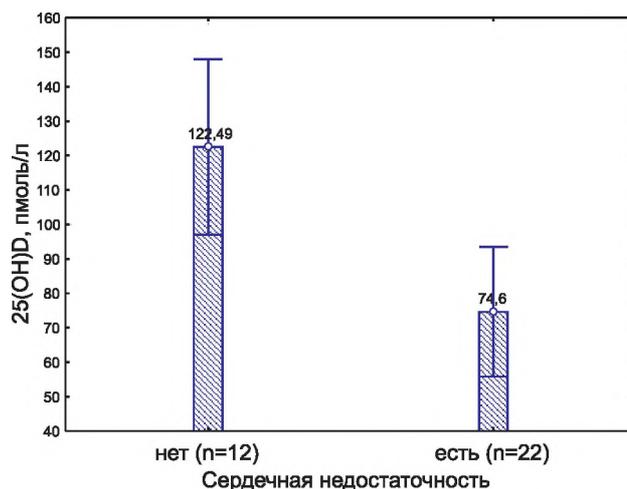


Рис.1. Уровни кальцидиола в группах больных с ХБП, различающихся по наличию сердечной недостаточности ( $p=0,004$ ). Показаны средние значения. Вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал.

точными культурами миоцитов было доказано, что ВД оказывает несколько биологических эффектов на миокард, причем влияет как прямо, так и косвенно за счет снижения уровня ПТГ и повышения концентрации Са крови [48, 49, 50]. Позитивное влияние ВД на сократимость отчасти объясняется Са-зависимым механизмом, так как поступление Са в миоциты частично регулируется ВД [48]. Кроме того, КТ изменяет сократимость кардиомиоцитов за счет модификации тканевого распределения цепей миозина [49]. В исследованиях с культурой клеток миокарда новорожденных крыс было показано, что ВД ингибирует пролиферацию [49], гипертрофию [41] и созревание миоцитов [50]. Как было отмечено выше, способствовать развитию СН может отложение коллагена в межклеточном пространстве миокарда, более выраженное при дефиците ВД [39, 37]. Кроме того, КТ модулирует сократительную функцию миокарда и в этом важную роль играет протеинкиназа С [51]. В одной работе с использованием изолированных сердец крыс [51] авторы показали, что острый эффект КТ на миоциты заключается в снижении пикового укорочения, ускорении сокращения и расслабления миоцитов в течение 5 минут после введения активной формы ВД, причем этот процесс осуществлялся при участии протеинкиназы, фосфорилирующей основные регуляторные протеины. При длительном назначении ВД наблюдается продолжительное ускорение расслабления миоцитов, не зависящее от протеинкиназы. Можно предположить, что длительный позитивный эффект D-гормона заключается в улучшении функции расслабления миокарда.

ВД способен оказывать значительное влияние на развитие атеросклероза. Так, в наших исследованиях мы определили, что в группе больных с

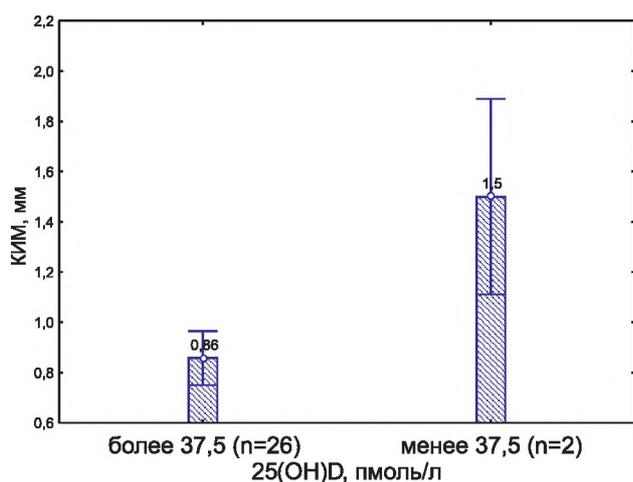


Рис.2. Зависимость толщины КИМ от уровня кальцидиола сыворотки ( $p=0,003$ ). Показаны средние значения. Вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал.

низким уровнем КД была больше толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий, характеризующая выраженность атеросклероза (рис. 2).

Роль ВД в генезе атеросклероза подтверждает клиническое наблюдение о повышенном риске развития инфаркта миокарда и инсульта у пожилых лиц с низким поступлением ВД с пищей и сниженным уровнем КТ в сыворотке крови [52].

В настоящее время известно, что ключевым механизмом атерогенеза является воспаление, тесно связанное с активацией клеток иммунной системы: Т-лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток, обладающих рецепторами к КТ на клеточной мембране [53, 54, 55]. В ответ на отложение в интиме окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) Th-1 лимфоциты начинают продуцировать интерферон гамма (IFN- $\gamma$ ) – потенциальный активатор макрофагов. Активированные макрофаги, в свою очередь, синтезируют IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ . Данные цитокины интенсифицируют процессы инфильтрации интимы моноцитами, активируют матриксные металлопротеиназы (ММП). С другой стороны, лимфоциты Th-1 тормозят активность Th-2 лимфоцитов, продуцирующих IL-10, который сдерживает активацию макрофагов [55]. Эти факторы вносят вклад в пролиферацию гладкомышечных клеток и образование бляшек, повышение синтеза и освобождение позитивных острофазовых белков, таких как С-реактивный белок (СРБ), амилоид А и снижение продукции негативных острофазовых белков (альбумина и трансферрина) [53]. Не случайно, как было показано во многих клинических исследованиях, СРБ является предиктором развития атеросклероза и его осложнений [53].

Благодаря своим иммунорегулирующим эффектам [56] ВД подавляет воспаление, воздействуя на иммунные клетки, имеющие РВД. Модулируя фун-

кцию дендритных клеток, представляющих антигены, он приводит к уменьшению продукции провоспалительных цитокинов [57]. ВД подавляет активность ядерного транскрипционного фактора kB (NF-kB), играющего значительную роль в клеточном ответе на различные стимулы, повышает продукцию IL-10, снижает уровни IL-6, IL-12, INF- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ , что приводит к такому профилю цитокинов, при котором воспаление выражено меньше [56]. D-гормон также снижает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что может иметь значение не только в атерогенезе, но и в патогенезе АГ [58].

ВД модулирует также экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММП) [59]. Данные энзимы соединительной ткани секретируются активированными макрофагами при воспалении и участвуют в ремоделировании сосудистой стенки. ММП расщепляют коллаген атеросклеротических бляшек, что способствует их разрыву и тромбозу [53, 54, 55]. РМ Timms с соавт. [59] определили зависимость между уровнем СРБ, ММП-9, тканевым ингибитором металлопротеиназы-1 (ТИМПИ-1) и КД сыворотки крови в общей популяции. Авторы обнаружили, что уровень ММП-9 обратно коррелировал с концентрацией КД в сыворотке крови. С помощью множественного регрессионного анализа было установлено, что уровень последнего был обратно связан только с концентрацией ММП-9 и СРБ. После лечения холекальциферолом в течение года у пациентов восстановился уровень ВД в крови и значительно снизились значения СРБ и активность ММП-9, ТИМПИ-1 [59]. Таким образом, D-гормон способен подавлять различные механизмы воспаления, лежащие в основе атеросклероза, а его дефицит может ассоциироваться с нестабильным состоянием атеросклеротической бляшки.

В течение длительного времени считалось, что терапия ВД может ускорять кальциноз мягких тканей и сосудов за счет повышения концентраций Са и Р в сыворотке вследствие усиления их всасывания в кишечнике. Есть данные, что избыток ВД вызывает гиперкальциемию и сосудистый кальциноз, приводящий к снижению выживаемости и повышению частоты госпитализаций [60, 61]. Тем не менее, в опытах на мышах было показано, что применение ВД (кальцитриола и парикальцитолола) в дозах, достаточных для подавления вторичного гиперпаратиреоза, предотвращало кальцификацию аорты [62]. В одном из клинических исследований была обнаружена обратная зависимость между концентрацией КТ в крови и выраженностью кальциноза коронарных сосудов у пациентов без ХБП [63].

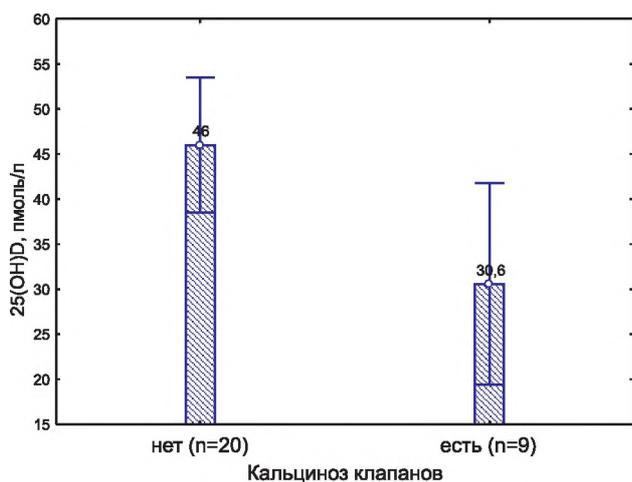


Рис. 3. Уровень кальцидиола в группах пациентов, различающихся по наличию кальциноза клапанов сердца ( $p=0,026$ ). Показаны средние значения. Вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал.

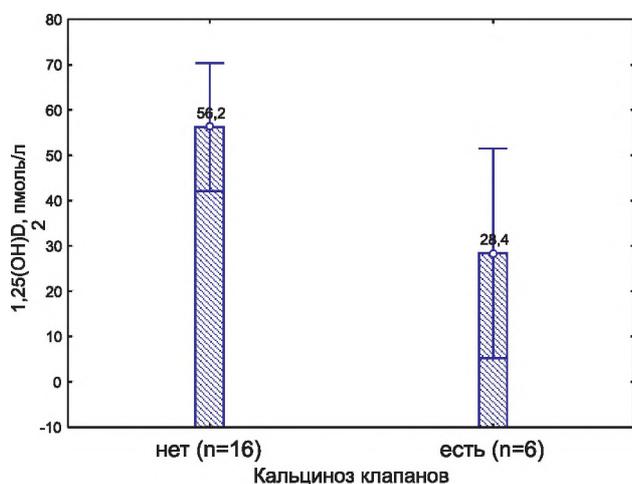


Рис. 4. Уровень кальцитриола в группах пациентов, различающихся по наличию кальциноза клапанов сердца ( $p=0,044$ ). Показаны средние значения. Вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал.

Есть основания предположить наличие U-образной зависимости между концентрацией ВД и выраженностью кальциноза мягких тканей и сосудов, которая означает, что при очень низких и чрезмерно высоких значениях ВД кальциноз усиливается, а при оптимальных значениях – замедляется [64].

Уровень ВД влияет на развитие кальцификации не только сосудов, но и сердечных клапанов. Так, мы обнаружили, что у пациентов с ХБП 2-4 стадий, имеющих кальциноз сердечных клапанов (митрального, аортального или обоих), значения КД и КТ в сыворотке крови были ниже (рис. 3, 4).

В патогенезе атеросклероза значительную роль играет эндотелиальная дисфункция. В опытах на животных было показано, что применение атерогенной диеты приводит к повышенной экспрессии молекул адгезии мононуклеарных лимфоцитов

(VCAM-1) на эндотелиальной поверхности, что рассматривается как ранний и необходимый этап патогенеза атеросклероза [65]. Этот процесс способствует адгезии воспалительных клеток, выделению ими цитокинов и поступлению липидов в сосудистую стенку. Известно, что клетки эндотелия обладают способностью экспрессировать фермент  $1\alpha$ -гидроксилазу, и, следовательно, способны синтезировать D-гормон местно, из циркулирующего предшественника – КД. В ряде исследований было показано, что D-гормон снижает адгезивные свойства эндотелия. Так, в культуре клеток добавление КТ вызывало уменьшение концентрации VCAM-1 и молекул межклеточной адгезии (ICAM-1) [66]. КТ ингибировал индуцированную цитокинами экспрессию ICAM-1 в клетках проксимальных канальцев [67], подавлял экспрессию VCAM-1 эндотелиоцитами *in vitro* [68]. При исследовании 3258 пациентов с клинически значимым атеросклерозом была обнаружена обратная зависимость между концентрацией КД и уровнями молекул адгезии в крови (VCAM-1 и ICAM-1) [69]. Есть также данные о позитивной связи между уровнями КД и тканевого активатора пламиногена, что может указывать на профибринолитический эффект ВД, хотя клиническая значимость его требует уточнения [70].

Как известно, важнейшими факторами риска развития и прогрессирования атеросклероза являются сахарный диабет и инсулинорезистентность (снижение реакции инсулинчувствительных тканей к действию инсулина при его достаточной концентрации в крови). По данным многочисленных исследований для нормальной секреции инсулина необходим достаточный уровень КТ.  $\beta$ -клетки поджелудочной железы имеют РВД, что указывает на участие ВД в секреции инсулина. Экспериментальные исследования показали, что снижение уровня ВД может приводить как к инсулинорезистентности, так и к снижению секреции инсулина [71]. Замечено, что с возрастом уровень глюкозы крови и частота сахарного диабета повышаются [72], а уровень КД падает [73]. В одном исследовании было показано, что у иммигрантов из Южной Азии, находящихся в Великобритании, сахарный диабет встречался чаще, а содержание инсулина сыворотки, измеренное после нагрузки глюкозой было в 2 раза выше, чем у местного населения [74]. При интерпретации этих данных следует учитывать тот известный факт, что образование ВД в пигментированной коже происходит менее интенсивно. Есть данные, что у женщин в менопаузе при низких значениях КД сыворотки наблюдается более высокий уровень гликемии [75]. При проведении глюко-

## Механизмы, лежащие в основе кардиопротективных эффектов витамина D

1. Антагонизм к PАС
2. Антипролиферативный
3. Улучшение сократительной способности миокарда
4. Противовоспалительный
5. Антиатерогенный
6. Антидиабетический

зотолерантного теста подъем концентрации глюкозы в крови был значительно выше у пожилых людей с более низким уровнем КД крови [76]. Приведенные данные позволяют предположить, что недостаточность КД может являться фактором риска снижения толерантности к глюкозе. При выполнении глюкозотолерантного теста у молодых здоровых лиц была обнаружена обратная зависимость между концентрацией КД сыворотки и уровнями глюкозы натощак, на 90, 120 минутах теста и прямая зависимость с показателем чувствительности к инсулину [77]. Следовательно, при низком уровне КД повышается риск развития резистентности к инсулину и формирования метаболического синдрома. Многие исследователи доказали, что у пациентов с ХБП определяется инсулинорезистентность [78, 79], которая сопровождается гиперинсулинизмом и снижением толерантности к глюкозе [80]. Вместе с тем хорошо известно, что у пациентов с ХБП по мере прогрессирования заболевания снижается уровень КТ [81]. Поэтому можно предположить, что инсулинорезистентность в этой группе пациентов связана с дефицитом ВД. Действительно, такая зависимость была обнаружена М Chopcol с соавт. [82], которые показали на большом материале (14679 пациентов с ХБП), что функция почек и уровень ВД были независимо и обратно связаны с инсулинорезистентностью. Дефицит КД, нарастающий по мере прогрессирования ХБП и способствующий развитию инсулинорезистентности и гипергликемии, вносит вклад в прогрессирование сердечно-сосудистых болезней.

Подводя итог, можно сделать вывод, что ВД

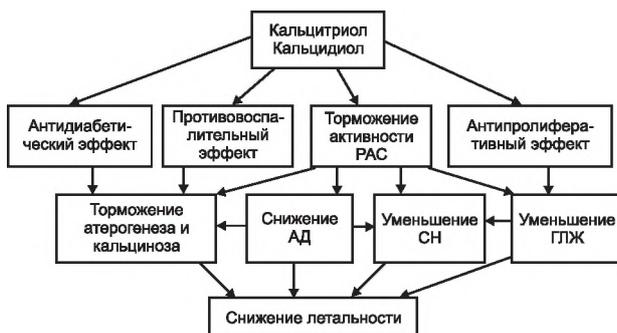


Рис. 6. Гипотетическая модель влияния витамина D на сердечно-сосудистую систему.

оказывает благоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему путем реализации многих механизмов, помимо регуляции фосфорно-кальциевого баланса (таблица).

D-гормон, благодаря этим эффектам, оказывает кардиопротективное действие, состоящее в торможении атерогенеза, замедлении развития сосудистой и клапанной кальцификации, снижении АД, улучшении процессов сокращения и расслабления миокарда, уменьшении выраженности ГЛЖ (рис.6). Все это приводит к замедлению прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и к улучшению выживаемости пациентов.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 Suppl 3):S112-119
2. Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(6):1048-1056
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 D3 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 D3 receptor in the male rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181(2):611-616
6. Levin A, Li YC. Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney Int* 2005;68(5):1973-1981
7. Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38(4):938-942
8. Adragao T, Pires A, Lucas C et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(6):1480-1488
9. Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P. Vascular calcification in long-term hemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron* 1997;77(1):37-43
10. Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1990;38(5):931-936
11. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1115-1125
12. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006;70(10):1858-1865
13. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(1):179-184
14. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008;168(4):397-403
15. Ravani P, Malberti F, Tripepi G et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009;75(1):88-95
16. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(4):503-511
17. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular

mortality. *Arch Intern Med* 2008;168(12):1340-1349

18. McCarron DA, Morris CD. The calcium deficiency hypothesis of hypertension. *Ann Intern Med* 1987;107(6):919-922

19. Jorde R, Svartberg J, Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men. *J Hypertens* 2005;23(9):1639-1644

20. Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; 105(5): 649-654

21. Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3(12 Pt 1):903-905

22. Park CW, Oh YS, Shin YS et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999;33(1):73-81

23. Kristal-Bohen E, Froom P, Harari G et al. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997; 30:1289-1294

24. Lind L, Hanni A, Lithell H et al. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens* 1995;8(9):894-901

25. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1633-1637

26. Lind L, Wengle B, Wide L, Ljunghall S. Reduction of blood pressure during long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) is dependent on plasma renin activity and calcium status. A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Hypertens* 1989;2(1):20-25

27. Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W et al. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352(9129):709-710

28. Li YC, Kong J, Wei M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-238

29. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003 1;88(2):327-331

30. Kong J, Qiao G, Zhang Z et al. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int* 2008;74(12):1577-1581

31. Xiang W, Kong J, Chen S et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288(1):E125-132

32. Kong J, Li YC. Effect of ANG II type I receptor antagonist and ACE inhibitor on vitamin D receptor-null mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285(1):R255-261

33. Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z et al. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int* 2008;74(11):1394-1402

34. McGonigle RJ, Fowler MB, Timmis AB et al. Uremic cardiomyopathy: potential role of vitamin D and parathyroid hormone. *Nephron* 1984;36(2):94-100

35. Kim HW, Park CW, Shin YS et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2006;102(1):c21-29

36. Bodyak N, Ayus JC, Achinger S et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(43):16810-16815

37. Mancuso P, Rahman A, Hershey SD et al. 1,25-Dihydroxyvitamin-D3 treatment reduces cardiac hypertrophy and left ventricular diameter in spontaneously hypertensive heart failure-prone (cp/+) rats independent of changes in serum leptin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;51(6):559-564

38. Weishaar RE, Simpson RU. The involvement of the endocrine system in regulating cardiovascular function: emphasis on vitamin D3. *Endocr Rev* 1989;10(3):351-365

39. Weishaar RE, Kim SN, Saunders DE, Simpson RU. Involvement of vitamin D3 with cardiovascular function. III. Effects on physical and morphological properties. *Am J Physiol* 1990; 258(1 Pt 1):E134-142

40. O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol* 1997;272(4 Pt 2):H1751-1758.

41. Wu J, Garami M, Cheng T, Gardner DG. 1,25(OH)2 vitamin D3, and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* 1996;97(7):1577-1588

42. Li Q, Gardner DG. Negative regulation of the human atrial natriuretic peptide gene by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Biol Chem* 1994;269(7):4934-4939

43. Smeets PJ, Teunissen BE, Willemsen PH et al. Cardiac hypertrophy is enhanced in PPAR alpha-/- mice in response to chronic pressure overload. *Cardiovasc Res* 2008;78(1):79-89

44. Ouzounian M, Lee DS, Liu PP. Diastolic heart failure: mechanisms and controversies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5(7):375-386

45. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):105-112

46. Zittermann A, Schleithoff SS, Gotting C et al. Poor outcome in end-stage heart failure patients with low circulating calcitriol levels. *Eur J Heart Fail* 2008;10(3):321-327

47. Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ et al. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(3):454-461

48. Walters MR, Ilenchuk TT, Claycomb WC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates 45Ca2+ uptake by cultured adult rat ventricular cardiac muscle cells. *J Biol Chem* 1987;262(6):2536-2541

49. O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol* 1997;272(4 Pt 2):H1751-H1758

50. O'Connell TD, Giachero DA, Jarvis AK, Simpson RU. Inhibition of cardiac myocyte maturation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology* 1995;136(2):482-488.

51. Green JJ, Robinson DA, Wilson GE et al. Calcitriol modulation of cardiac contractile performance via protein kinase C. *J Mol Cell Cardiol* 2006;41(2):350-359

52. Marniemi J, Alanen E, Impivaara O et al. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15(3):188-197

53. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3):499-511

54. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126

55. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001;104(4):503-516

56. 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

57. Xing N, L Maldonado ML, Bachman LA et al. Distinctive dendritic cell modulation by vitamin D(3) and glucocorticoid pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;297(3):645-652

58. Carthy EP, Yamashita W, Hsu A, Ooi BS. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension* 1989;13(6 Pt 2):954-959

59. Timms PM, Mannan N, Hitman GA et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM* 2002;95(12):787-796

60. Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron* 1997;77(1):37-43

61. Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1990;38(5):931-936
62. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR et al. Vitamin D Receptor Activators Can Protect against Vascular Calcification. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(8):1509-1519
63. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997;96(6):1755-1760
64. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification. *Curr Opin Lipidol* 2007;18(1):41-46
65. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, Libby P. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb* 1993;13(2):197-204
66. Martinesi M, Bruni S, Stio M, Treves C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced adhesion molecule expression in endothelial cells. *Cell Biol Int* 2006;30(4):365-375
67. Weinreich T, Wuthrich RP, Booy C, Binswanger U. Suppression of ICAM-1 expression in renal proximal tubular cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Kidney Blood Press Res* 2001;24(2):92-98
68. Kaneko A, Suzuki S, Hara M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses the expression of the VCAM-1 receptor, VLA-4 in human leukemic HL-60 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;255(2):371-376
69. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168(12):1340-1349
70. Jorde R, Haug E, Figenschau Y, Hansen JB. Serum levels of vitamin D and haemostatic factors in healthy subjects: the Tromso study. *Acta Haematol* 2007;117(2):91-97
71. Boucher BJ. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'? *Br J Nutr* 1998;79(4):315-327
72. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21(4):518-524
73. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992;93(1):69-77
74. McKeigue PM, Marmot MG, Syndercombe Court YD et al. Diabetes, hyperinsulinaemia, and coronary risk factors in Bangladeshis in east London. *Br Heart J* 1988;60(5):390-396
75. Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M, Nordin BE. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(6):738-741
76. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997;40(3):344-347
77. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79(5):820-825
78. De Fronzo RA, Alvestrand A, Smith D et al. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981;67(2):563-568
79. Chen J, Muntner P, Hamm LL et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(2):469-477
80. Feneberg R, Sparber M, Veldhuis JD et al. Altered temporal organization of plasma insulin oscillations in chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):1965-1973
81. 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
82. Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int* 2007;71(2):134-139

Поступила в редакцию 11.11.2008 г.  
Принята в печать 10.02.2009 г.