

© М.М.Волков, А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, О.В.Галкина, А.А.Жлоба, В.Л.Эммануэль, Е.В.Шевякова, О.А.Дегтярева, 2009
УДК 616.61-036.12+616.12]:612.015.6

*М.М. Волков¹, А.В. Смирнов^{1,2}, В.А. Добронравов^{1,2}, О.В. Галкина³,
А.А. Жлоба⁴, В.Л. Эммануэль³, Е.В. Шевякова², О.А. Дегтерева²*

СТАТУС ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И ЕГО СВЯЗЬ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

*M.M. Volkov, A.V. Smirnov, V.A. Dobronravov, O.V. Galkina, A.A. Jloba,
V.L. Emmanuel, E.V. Shevyakova, O.A. Degtyareva*

THE VITAMIN D STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ITS CONNECTION WITH CARDIAC AND VESSEL PATHOLOGY

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ² Научно-исследовательский институт нефрологии, ³ Кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ⁴ Отдел биохимии Научно-исследовательского центра Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить частоту дефицита 25(ОН) витамина D (кальцидиол – КД) и 1,25(ОН)₂ витамина D (кальцитриол – КТ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и связь их уровней с состоянием сердечно-сосудистой системы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** У 94 пациентов 60,1±12,6 лет с ХБП 1-4 стадий, в большинстве (91,5%) с диабетической нефропатией были однократно определены уровни КД и КТ, липидограмма, толщина комплекса интима-медиа сонных артерий (КИМ), выраженность кальциноза брюшной аорты рентгенологически (КБА), выполнена эхокардиография, мониторингирование ЭКГ и АД. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Во всей группе дефицит КД (<37,5 пмоль/л) был обнаружен у 25,7% пациентов, дефицит КТ (<53 пмоль/л) – у 62,8% и недостаточность КД (<75 пмоль/л) у 78,8% пациентов. Уровень КД у пациентов, обследованных в апреле-июне, оказался значительно ниже, чем в сентябре-декабре. Уровень КТ был обратно связан с толщиной задней стенки левого желудочка (ЛЖ), уровнем АД и прямо – со скоростью клубочковой фильтрации, уровнем липопротеидов высокой плотности. Кроме того, КТ обратно коррелировал с уровнем триглицеридов и выраженностью кальциноза брюшной аорты. Уровень КД был прямо связан с диастолической функцией ЛЖ и обратно – с наличием ИБС, толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий, наличием сердечной недостаточности (СН). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Недостаточность КД встречается у пациентов с ХБП чаще, чем в общей популяции, и уровень КД зависит от сезона. Низкие значения КТ сочетаются с более выраженным КБА и клапанов сердца, высокой гипертензией, гипертрофией ЛЖ, дислипидемией. Низкие значения КД ассоциируются с более частым развитием ИБС, СН, диастолической дисфункции миокарда, кальцинозом сердечных клапанов.

Ключевые слова: 25(ОН) витамин D, 1,25(ОН)₂ витамин D, ИБС, сердечная недостаточность, кальциноз клапанов сердца, диастолическая дисфункция ЛЖ, артериальная гипертензия.

ABSTRACT

THE AIM to determine the deficit frequency of 25 (OH) vitamin D (calcidiol – CD) and 1,25 (OH)₂ vitamin D (calcitriol – CT) in patients with chronic kidney disease (CKD) and its connection with the cardiac and vessel system state. **PATENTS AND METHODS.** 94 patents of 60,1±12,6 years of age with CKD stages 1-4, in most cases (91,5 %) suffering from diabetic nephropathy had a one time evaluation of the levels of CD and CT, lipidogram, the thickness of the intima and media of the carotid arteries (CIM), echocardiography, ECG and BP monitoring. **RESULTS.** In the whole group the deficit of CD (< 3,75 pmol/l) was noted in 25,7 % of the patients, the CT deficit (< 53 pmol/l) – in 62,8 % and insufficiency of CD (<75 pmol/l) in 78,8 % of the patients. The level of CD, in patients evaluated in April – June was much lower than in those evaluated in September – December. The level of CT was reversely connected with the thickness of the back left ventricular wall (LV), BP level and directly connected with the glomerular filtration rate and the lipid of high density level. Besides that, CT was reversely correlated with the triglyceride level and with of the calcinosis of aorta extend (CAA). The CD level was directly connected with the diastolic function of the LV and reversely with the presence of IHD, thickness of the intima-media complex of the carotid arteries, and the presence of heart failure (HF). **CONCLUSION.** The deficiency of CD can be seen in patients with CKD more often than in the total population and the level of CD is dependant on the season. The low values of CT are combined with more eminent CAA and cardiac valve, hypertension, hypertrophy of the left ventricle, dislipidemia. The low values of CD are associated with more frequent risks of ICD, HF, diastolic myocardial dysfunction, calcinosis of cardiac valves.

Key words: 25 (OH) vitamin D, 1,25 (OH)₂ vitamin D, ICD, heart failure, cardiac valve calcinosis, diastolic LV dysfunction, arterial hypertension.

ВВЕДЕНИЕ

Риск сердечно-сосудистых заболеваний существенно возрастает уже при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 75 мл/мин. [1], что можно связать с нарушением неэкскреторных ренальных функций, из которых важную роль может играть дефицит витамина D (ВД). Терапия ВД при ХБП в экспериментальных и некоторых клинических исследованиях приводит к снижению активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [2], уменьшению воспаления [3], являющегося важным фактором прогрессирования атеросклероза, регрессу гипертрофии миокарда [4], уменьшает выраженность сердечной недостаточности (СН) [5], улучшает выживаемость пациентов [6,7]. Несмотря на очевидный кардиопротективный эффект ВД, клинических данных, его подтверждающих, очень мало. Поэтому целью работы являлось определение частоты дефицита 25(ОН) витамина D (кальцидиола – КД) и 1,25(ОН)₂ витамина D (кальцитриола – КТ) у пациентов с ХБП и влияние их уровней на состояние сердечно-сосудистой системы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 94 пациента с ХБП, 60,1±12,6 лет, не находящиеся на заместительной почечной терапии, 47,9% мужчин, в большинстве (91,5%) с диабетической нефропатией. 1 стадия ХБП (СКФ более 90 мл/мин) диагностирована у 9,7% пациентов, 2 (СКФ 60-89) – у 34,4%, 3 (СКФ 30-59) – у 41,9%, 4 (СКФ 15-29) – у 14,0%. ИБС обнаружена у 60,6% больных, СН – у 56,4%. Пациентам определили уровни ВД: КТ и КД иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «IDS» (Германия), КТ – с предварительной экстракцией образцов струей азота. Нормальными значениями для КД считали ≥15 пг/мл (37,5 пмоль/л) в соответствии с данными KDOQI, для КТ ≥22 пг/мл (53 пмоль/л) по рекомендации A. Levin и соавт. [8].

Помимо обычных лабораторных исследований пациентам определили липидограмму, паратгормон (ПТГ) иммуноферментным методом. Было выполнено мониторирование ЭКГ и артериального давления (АД). Уровень АД оценивали также по данным анамнеза (максимальные значения) и однократно при поступлении пациентов в стационар.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Показатель	Средние значения (X±SD)	Пределы колебаний
Возраст, годы	60,1±12,6	21-85
Систолическое АД, мониторирование, мм рт.ст.	132±21	99-218
Диастолическое АД, мониторирование, мм рт.ст.	74±11	49-109
Пульсовое АД, мониторирование, мм рт.ст.	58±15	35-111
Кальциноз брюшной аорты, мм	26,7±52,5	0-295
Креатинин крови, ммоль/л	0,12±0,06	0,06-0,33
СКФ, мл/мин	57,1±24,0	12,3-109,4
Паратгормон, пг/мл	82,8±61,7	14-312
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	72,5±23,6	37-156
Кальций крови, ммоль/л	2,39±0,13	2,09-2,73
Фосфор сыворотки, ммоль/л	1,16±0,26	0,55-1,87
Кальций х фосфат, ммоль ² /л ²	2,78±0,67	1,19-4,66
С-реактивный белок, мг/л	7,16±8,97	1,99-58,7
Гемоглобин, г/л	136,0±19,3	70-172
Альбумин крови, г/л	36,3±4,52	20-50,3
Кальцидиол, пмоль/л	72,7±50,2	14,6-236,5
Кальцитриол, пмоль/л	49,4±31,0	5,4-142,6

Примечание. АД – артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Выраженность кальциноза брюшной аорты (КБА) определяли на боковой рентгенограмме позвоночника по суммарной длине кальцинатов на уровне L1-L4 по методике, описанной А.Е. Nak и соавт. [9]. По данным эхокардиографии, систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) оценивали по показателю фракции выброса, диастолическую функцию ЛЖ – по отношению скорости раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е/А). Определяли наличие и степень кальцификации створок и фиброзных колец аортального и митрального клапанов, толщину комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий, как показатель выраженности атеросклероза. Клинико-лабораторная характеристика пациентов показана в таблице.

Для статистической обработки материала применяли ранговые корреляции Спирмена, t-критерий Стьюдента, χ^2 -критерий Пирсона, множественный линейный регрессионный анализ, дискриминантный анализ. Критический уровень достоверности принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровни КД у пациентов, обследованных в период апрель-июнь, оказались значительно ниже, чем в сентябре-декабре ($p=0,002$; рис.1).

Различий в значениях КТ в эти периоды не было. Во всей группе пациентов дефицит КД (уровень менее 37,5 ммоль/л) был обнаружен у 25,7%, КТ (уровень менее 53,2 пмоль/л) – у 62,8% пациентов. Недостаточность КД (ниже оптимальных 75 пмоль/л) во всей группе пациентов была обнаружена у 78,8%.

При корреляционном анализе во всей группе пациентов ($n=94$) было обнаружено, что уровень

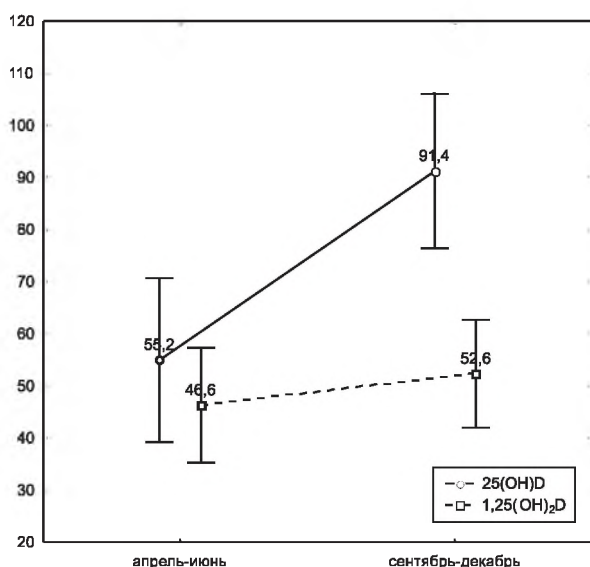


Рис. 1. Сезонные различия уровней кальцитриола ($t=3,27$; $p=0,002$) и кальцитриола ($p>0,1$) в группах пациентов. Показаны средние значения. Вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал.

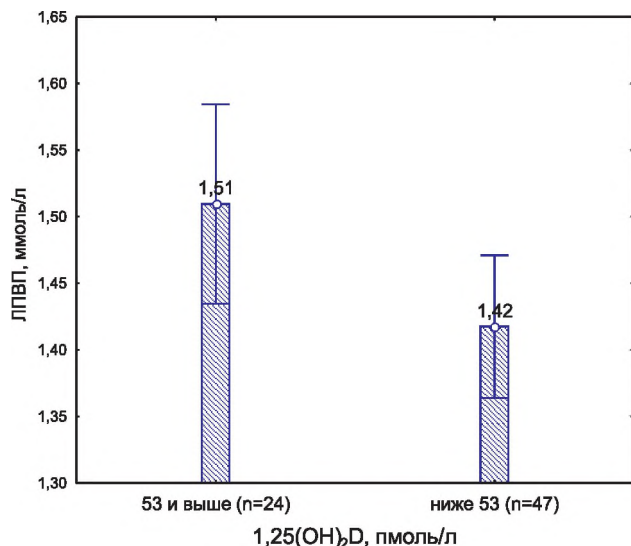


Рис. 2. Уровни ЛПВП в группах пациентов с разными значениями кальцитриола ($p=0,05$).

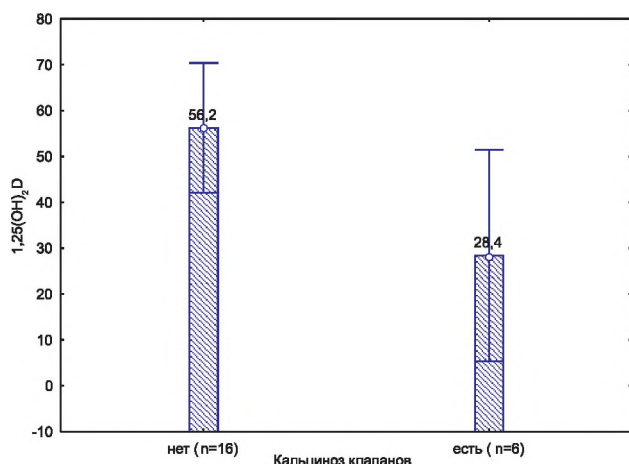


Рис. 3. Уровни кальцитриола в группах, различающихся по наличию кальциноза клапанов ($p=0,044$). Показаны средние значения. Вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал.

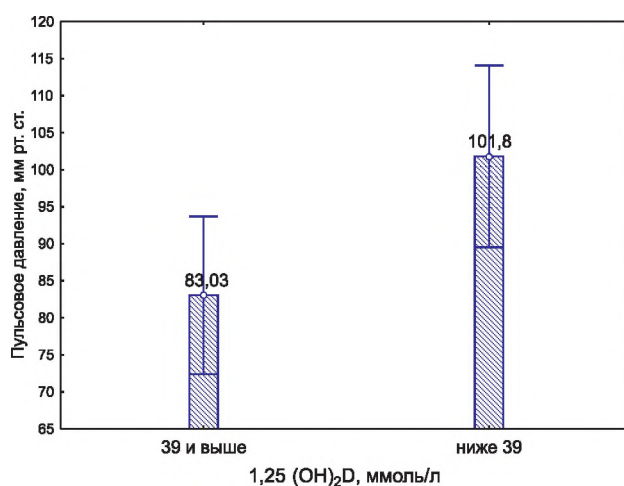


Рис. 4. Пульсовое АД в группах с разным уровнем кальцитриола, обследованных в сентябре-декабре ($p=0,024$). Показаны средние значения. Вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал.

КТ обратно зависел от толщины задней стенки ЛЖ ($R_s=-0,21$; $p=0,048$), уровня пульсового ($R_s=-0,25$; $p=0,015$) и систолического АД ($R_s=-0,26$; $p=0,014$) по данным анамнеза. Прямая зависимость КТ определялась с уровнями СКФ ($R_s=0,36$; $p=0,0005$), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП; $R_s=0,27$; $p=0,023$). В группе пациентов с более высоким уровнем КТ значения ЛПВП оказались выше (рис. 2).

По мере прогрессирования ХБП уровень КТ значительно снижался ($F=3,95$, $p=0,011$).

В группе пациентов, обследованных в сентябре-декабре ($n=59$), уровень КТ прямо коррелировал со СКФ ($R_s=0,33$; $p=0,011$). Обратная зависимость определялась с уровнем триглицеридов (ТГ; $R_s=-0,28$; $p=0,040$), пульсовым АД ($R_s=-0,33$; $p=0,012$), систолическим АД ($R_s=-0,32$; $p=0,014$) по данным анамнеза, выраженностью КБА ($R_s=-0,36$; $p=0,029$). У пациентов с кальцинозом сердечных клапанов (митрального, аортального или обоих) значения КТ оказались ниже, чем у пациентов без кальциноза (рис. 3).

В группе пациентов с более высокими значениями КТ пульсовое АД было ниже (рис. 4).

У пациентов, обследованных в апреле-июне ($n=35$), обнаружена позитивная корреляция между КТ и уровнями ЛПВП ($R_s=0,43$; $p=0,021$), СКФ ($R_s=0,42$; $p=0,011$), и обратная – с уровнем пульсового АД при поступлении в стационар ($R_s=-0,36$; $p=0,038$).

С уровнем КД у пациентов, обследованных в сентябре-декабре ($n=35$), была выявлена прямая корреляционная связь с показателем Е/А ($R_s=0,43$; $p=0,021$), отражающим диастолическую функцию ЛЖ. Обратная зависимость обнаружена с толщиной КИМ ($R_s=-0,58$; $p=0,001$), характеризующего тяжесть атеросклероза, частотой наджелудочко-

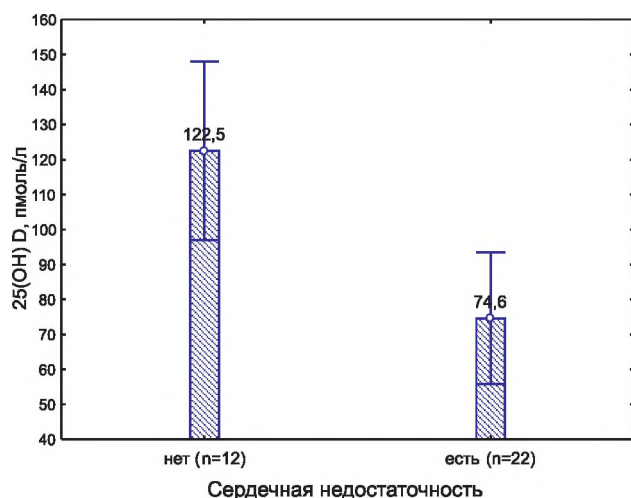


Рис. 5. Уровни кальцидиола у пациентов в зависимости от наличия СН ($p=0,0043$). Показаны средние значения. Вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал.

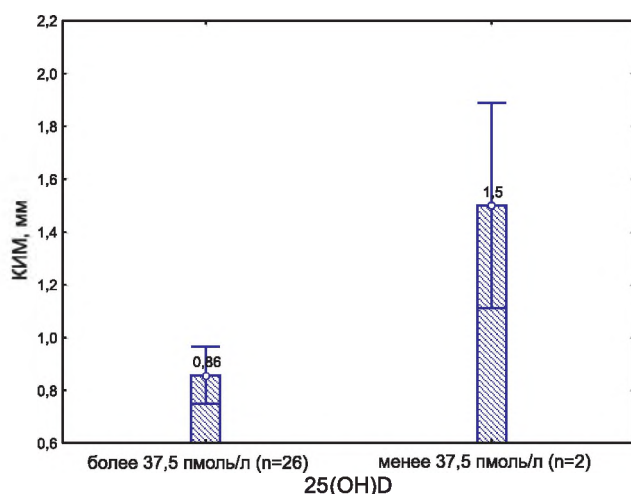


Рис. 6. Толщина КИМ в группах с разным уровнем кальцидиола сыворотки ($p=0,003$). Показаны средние значения. Вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал.

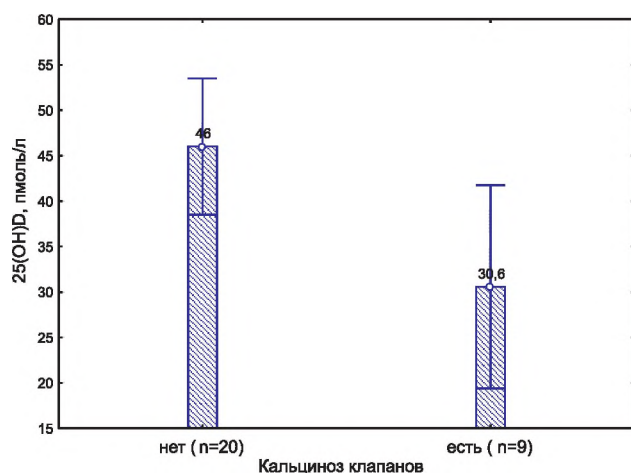


Рис. 7. Уровни кальцидиола крови в группах пациентов, различающихся по наличию кальциноза клапанов ($p=0,026$). Показаны средние значения. Вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал.

вых экстрасистол ($R_s=-0,39$; $0,046$), с наличием СН ($R_s=-0,44$; $p=0,009$), ИБС ($R_s=-0,36$; $p=0,036$). У пациентов с наличием СН уровни КД оказались ниже, чем у больных без нее (рис. 5).

У пациентов с более низкими значениями КД определялась большая толщина КИМ, свидетельствующая о более выраженном атеросклерозе (рис. 6).

У пациентов с кальцинозом сердечных клапанов (аортальным, митральным или обоим), исследованных в апреле-июне ($n=39$), КД сыворотки оказался ниже, чем у пациентов без кальциноза (рис. 7).

По результатам многофакторных статистических методов (множественный регрессионный анализ, дискриминантный анализ) независимого влияния уровней КД и КТ на показатели, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы, не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Недостаточность КД (<75 пмоль/л) в обследованной группе пациентов с ХБП достигала 78,8% и встречалась чаще, чем в общей популяции, составлявшей 34% [10]. Отмечались значительные сезонные колебания уровня КД. Уровень КТ не имел сезонных изменений и снижался по мере прогрессирования ХБП.

Клинических данных о связи между кардиоваскулярной патологией и статусом ВД очень мало. Была лишь обнаружена обратная зависимость между содержанием ВД сыворотки и выраженностью коронарной кальцификации [11] у пациентов в общей популяции. Мы также нашли, что ВД тормозит прогрессирование атеросклероза и сосудистого кальциноза в группе пациентов с ХБП. Так, уровень КД оказался ниже у пациентов с наличием ИБС, а значения КТ обратно коррелировали с тяжестью КБА. Нами также выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем КД и толщиной КИМ, отражающим тяжесть атеросклеротических изменений. Протективный эффект ВД в отношении прогрессирования атеросклероза, вероятно, обусловлен противовоспалительной активностью ВД [3], учитывая важную роль воспаления в генезе атеросклероза [12]. Мы впервые обнаружили, что значения ВД (КД и КТ) прямо коррелируют с уровнем ЛПВП и обратно – с ТГ. Механизм этой связи не вполне ясен. Принимая во внимание данные о влиянии модуляции рецепторов витамина D на экспрессию аполипопротеина A-1 в гепатоцитах и энтероцитах [13], представляется возможным, что КТ может регулировать синтез ЛПВП. Возможно также, что связь между КТ и ЛПВП обусловлена тем, что при прогрессиру-

нии ХБП снижается как уровень КТ, так и ЛПВП (вследствие повышенного катаболизма ЛПВП и инсулинрезистентности) [14]. Таким образом, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

В ряде исследований было показано, у пациентов с СН отмечались более низкие значения ВД [5]. Наши данные также подтверждают эту зависимость. Мы впервые показали, что у пациентов с диастолической дисфункцией, оцениваемой по показателю Е/А, были ниже уровни КД. Кроме того, была выявлена обратная корреляционная зависимость между частотой наджелудочковых экстрасистол и уровнем КД. Все эти данные показывают, что недостаточность ВД может негативно влиять на состояние миокарда.

В наших исследованиях впервые обнаружено, что у пациентов с кальцинозом сердечных клапанов были более низкие значения как КД, так и КТ. Эти данные позволяют полагать, что ВД обладает протективным эффектом в плане прогрессирования кальциноза, что вполне естественно, принимая во внимание тесную связь кальциноза сердечных клапанов и атеросклероза [15]. Считается, что применение препаратов ВД может ускорять кальцификацию за счет усиления абсорбции кальция и фосфора в кишечнике, приводящей к повышению их концентрации в сыворотке. В действительности это наблюдается только при использовании высоких доз ВД. Напротив, поддержание оптимальных концентраций ВД в сыворотке тормозит кальцификацию, что подтверждают данные о более низких значениях ВД крови у пациентов в общей популяции с кальцинозом клапанов [16].

В нашей работе была обнаружена обратная зависимость между значениями КТ и КД крови и уровнями пульсового и систолического артериального давления, подтвержденная исследователями [17], и она объясняется повышением активности ренина при дефиците ВД [2]. В нашем исследовании получены некоторые данные о влиянии ВД на выраженность ГЛЖ, согласующиеся с выводами авторов [4]. Следует отметить, что найденные корреляционные зависимости не были подтверждены многофакторными методами, показывающими независимое от других факторов влияния ВД на состояние сердечно-сосудистой системы, поэтому данная проблематика нуждается в дальнейшем исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточность КТ и КД часто встречалась у пациентов с ХБП, причем КД имеет значительные сезонные колебания. Низкий уровень КТ сочетается с более выраженным кальцинозом брюш-

ной аорты и клапанов сердца, высокой гипертензией, гипертрофией ЛЖ, дислипидемией. Низкие значения КД ассоциируются с более частым развитием ИБС, СН, диастолической дисфункции миокарда, а также кальцинозом сердечных клапанов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73(12):1355-1363
8. 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;71:31-38
9. Hak AE, Pols HAP, van Hemert AM et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1926-1931
10. Zadshir A, Tareen N, Pan D et al. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. *Ethn Dis* 2005; 5(4 Suppl 5): S5-97-101
11. 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
12. 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
13. Wehmeier KR, Mazza A, Hachem S et al. Differential regulation of apolipoprotein A-I gene expression by vitamin D receptor modulators. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1780(2): 264-273
14. Kaysen GA. Hyperlipidemia in chronic kidney disease. *Int J Artif Organs* 2007; 30(11): 987-992
15. Волков ММ, Дегтерева ОА, Смирнов АВ и др. Атеросклероз как основной фактор кальциноза клапанного аппарата сердца в додиализном периоде хронической болезни почек. *Нефрология* 2007;11(4): 47-54
16. Linhartova K, Veselka J, Sterbakova G et al. Parathyroid Hormone and Vitamin D Levels are Independently Associated With Calcific Aortic Stenosis. *Circ J* 2008; 72(2):245-250
17. Kristal-Bohen E, Froom P, Harari G et al. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997; 30:1289-1294

Поступила в редакцию 23.04.2009 г.
Принята в печать 06.05.2009 г.