

© Х.Рафрафи, М.М.Волков, А.В.Смирнов, О.В.Галкина, 2012
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:577.3]-08:616.12

Х. Рафрафи¹, М.М. Волков¹, А.В. Смирнов^{1,2}, О.В. Галкина²

СТАТУС ВИТАМИНА D И ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

H. Rafrafi, M.M. Volkov, A.V. Smirnov, O.V. Galkina

VITAMIN D STATE AND CARDIOVASCULAR SYSTEM PATHOLOGY AT PATIENTS WITH DIFFERENT STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определение связи статуса витамина D (ВД) с патологией сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек (ХБП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 102 пациентов с ХБП 1-4 стадии, М/Ж – 49/53, 60,6±12,6 года, в основном с диабетической нефропатией (91,2 %) и 79 пациентов с ХБП 5д стадии, получавших хронический бикарбонатный гемодиализ в среднем 72,0±80,0 мес, М/Ж – 36/43, 45,5% – с хроническим гломерулонефритом. Пациентам были выполнены эхокардиография, определение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (КИМ) и суточное мониторирование ЭКГ и АД. Помимо обычных клинических и биохимических показателей, иммуноферментным методом были определены 25(ОН)D и 1,25(ОН)2D. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов с ХБП 1-4 стадии дефицит 25(ОН)D (<30 нмоль/л) был выявлен у 14,9%, недостаточность (30–75 нмоль/л) – у 55,4% и оптимальные значения (>75 нмоль/л) – у 29,7%. У больных с ХБП 5д – недостаточность была определена у 49,4%, дефицит – у 50,6%. В группе с ХБП 1-4 стадии в 63,8% случаев был обнаружен дефицит 1,25(ОН)2D (<53 пмоль/л), в группе с ХБП 5д стадии – у всех пациентов. У больных с ХБП 1-4 стадии низкие значения 1,25(ОН)2D сыворотки сочетались с более высоким АД (p=0,01), более частыми эпизодами ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ (p=0,027). Более низкие значения 1,25(ОН)2D отмечались у пациентов с ХБП 1-4 стадии при наличии гипертрофии миокарда (p=0,034), кальциноза сердечных клапанов (p=0,042). Меньшие значения 25(ОН)D сыворотки крови были ассоциированы с клиническими проявлениями сердечной недостаточности (p=0,004), с кальцинозом сердечных клапанов (p=0,021), с большей толщиной КИМ (p=0,005), большей частотой суправентрикулярной экстрасистолы (p=0,016). У пациентов с ХБП 5д стадии при более низком уровне 25(ОН)D наблюдалась более частая суправентрикулярная экстрасистолия (Rs=-0,33; p=0,039). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У пациентов с ХБП часто встречается недостаточность и дефицит 25(ОН)D и 1,25(ОН)2D, особенно при ХБП 5д стадии. Низкие значения 25(ОН)D и 1,25(ОН)2D ассоциированы с более выраженной АГ, гипертрофией миокарда, атеросклерозом сосудов, кальцинозом сердечных клапанов, суправентрикулярной экстрасистолей, сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: витамин D, 25(ОН)D, 1,25(ОН)2D, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда, ИБС, кальциноз сердечных клапанов, суправентрикулярная экстрасистолия, сердечная недостаточность.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH. Determination of relation between vitamin D (VD) state and cardiovascular system pathology at patients with different stages of chronic kidney disease (CKD). **PATIENTS AND METHODS.** 102 patients with CKD of 1-4 stages were examined, m/f – 49/53, mean age 60,6±12,6 years, commonly with diabetic nephropathy (91,2%) and 79 patients with CKD of 5D stage, receiving chronic bicarbonate hemodialysis average for 70,0±80,0 months, m/f – 36/43, 45,5% - with chronic glomerulonephritis. Patients were performed echocardiography, Carotid intima-media thickness test (CIMT) and ECG and arterial blood pressure 24-hour monitoring. Except usual clinical and biochemical factors 25(ОН)D and 1,25(ОН)2D were determined by immunoenzyme method. **RESULTS.** At patients with CKD of 1-4 stages deficiency of 25(ОН)D (<30 nM/l) were diagnosed in 14,9%, insufficiency (30-75 nM/l) – in 55,4% and optimal values (>75 nM/l) – in 29,7%. At patients with CKD of 5D stage – insufficiency was determined in 49,4%, deficiency – in 50,6%. In group of patients with CKD of 1-4 stage 1,25(ОН)2D deficiency was determined in 63,8 cases (<53 nM/l), in group of patients with CKD of 5D stage – in all patients. At patients with CKD of 1-4 stage low values of 1,25(ОН)2D combined with higher arterial blood pressure (p=0,01), more frequent myocardial ischemia episodes according to ECG monitoring data (p=0,027). Lower values of 1,25(ОН)2D were observed in patients with CKD of 1-4 stages at myocardium hypertrophy (p=0,034), cardiac valve calcinosis (p=0,042). Lower values of 25(ОН)D blood serum were associated with clinical significant of heart failure (p=0,004), cardiac valve calcinosis (p=0,021), with more CIMT (p=0,005), with more frequent supraventricular extrasystole (p=0,016). At patients with CKD of 5D stage at lower level of 25(ОН)D more frequent supraventricular extrasystole was observed (RS=-0,33; p=0,039). **CONCLUSION.** At patients with CKD

Волков М.М., 197022, Санкт-Петербург, ул. Толстого, д. 17, СПбГМУ
им. акад. И.П.Павлова, тел.: 8-812-234-01-65, E-mail: vmm58@mail.ru

insufficiency and deficiency of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D is frequent, especially at CKD of 5D stage. Lower values of 25(OH)D and 1,25(OH)₂D are associated with more significant AH, myocardium hypertrophy, vascular sclerosis, cardiac valve calcinosis, supraventricular extrasystole, heart failure.

Key words: vitamin D, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, chronic kidney disease, arterial hypertension, myocardium hypertrophy, IHD, cardiac valve calcinosis, supraventricular extrasystole, heart failure.

ВВЕДЕНИЕ

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), широко распространенной в мире, значительно чаще, чем в общей популяции, встречается кардиоваскулярная патология [1]. При длительном проспективном исследовании доказано, что выживаемость пациентов с ИБС, получающих хронический гемодиализ (ГД), значительно снижается по сравнению с больными без ИБС [2]. Получены убедительные данные, что в общей популяции инфаркт миокарда и инсульт чаще встречаются у пожилых лиц с низким поступлением витамина D с пищей, со сниженным уровнем сыворотки крови 1,25(OH)₂D [3] и 25(OH)D [4]. Антиатерогенное действие ВД реализуется путем уменьшения продукции провоспалительных цитокинов [5] и повышения – противовоспалительных [6]. Известно, что в ответ на отложение в интима окисленных липопротеидов низкой плотности Th-1-лимфоциты начинают продуцировать интерферон гамма (IFN-γ), активирующий макрофаги, синтезирующие IL-1β, IL-6 и TNF-α. Эти провоспалительные цитокины интенсифицируют процессы инфильтрации интимы моноцитами, активируют матриксные металлопротеиназы (ММП). Лимфоциты Th-1 тормозят активность Th-2-лимфоцитов, продуцирующих противовоспалительный IL-10 [7]. Кроме того, ВД снижает экспрессию ММП [8], которые расщепляют коллаген атеросклеротических бляшек, способствуют их разрыву и тромбозу. ВД также способствует снижению уровня триглицеридов и повышению липопротеинов высокой плотности [9].

Кроме антиатерогенного действия, плеiotропные кардиопротективные эффекты 1,25(OH)₂D заключаются в снижении активности ренин-ангиотензиновой системы [10] и, соответственно, выраженности артериальной гипертензии (АГ) [11, 12]. Следует подчеркнуть, что прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистых событий и выживаемости у больных на ГД имеют ряд показателей АД [13].

Влияние ВД состоит также в торможении пролиферации миоцитов [14], приводящем к уменьшению выраженности гипертрофии миокарда [15, 16], в уменьшении степени клинических проявлений сердечной недостаточности (СН) [4, 17].

Сведения о связи статуса ВД, которой характеризуется уровнями 25(OH)D и 1,25(OH)₂D, с кардиоваскулярной патологией пациентов с ХБП малочисленны. Есть данные, что низкий уровень 25(OH)D сыворотки крови способствует кальцификации сосудов у пациентов с ХБП 4-5 стадии [18], а проводимая терапия активной формой ВД – альфакальцидолом – ассоциирована с менее выраженным кальцинозом брюшной аорты пациентов, получавших ГД [19]. Обнаружено также уменьшение степени гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов на ГД, получавших терапию 1,25(OH)₂D [20] и холекальциферолом [21]. У пациентов с ХБП отсутствуют сведения о связи статуса ВД с выраженностью АГ, с тяжестью атеросклероза, кальциноза сосудов и сердечных клапанов, с частотой аритмий. Поэтому целью исследования являлось определение связи статуса ВД с патологией сердечно-сосудистой системы у пациентов с различными стадиями ХБП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В поперечно-срезное по дизайну исследование были включены 2 группы пациентов: в 1-ю отобраны больные с наличием ХБП 1-4 стадии без обострений заболевания почек в течение 6 мес, во 2-ю – пациенты с ХБП 5д стадии, получавшие ГД не менее 3 мес. Кроме общепринятых клинических и биохимических показателей, были определены уровни 25(OH)D и 1,25(OH)₂D (с предварительной экстракцией) иммуноферментным методом, концентрации кальция (общего, скорректированного на альбумин, ионизированного), фосфатов, «интактного» паратгормона сыворотки крови. Пациентам было выполнено стандартное эхокардиографическое исследование, определение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (КИМ) и суточное мониторирование ЭКГ и АД. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определялась расчетным методом по формуле CKD-EPI. В 1-ю группу с ХБП 1-4 стадии вошли 102 пациента 60,6±12,6 года (мужчин – 49, женщин – 53). У большинства (91,5%) была диагностирована диабетическая нефропатия, значительно меньше было пациентов с хроническим гломерулонефритом (4,9%), гипертонической болезнью (2,0%) и прочими заболеваниями почек (2,0%). Пациенты с 1-й стадией ХБП

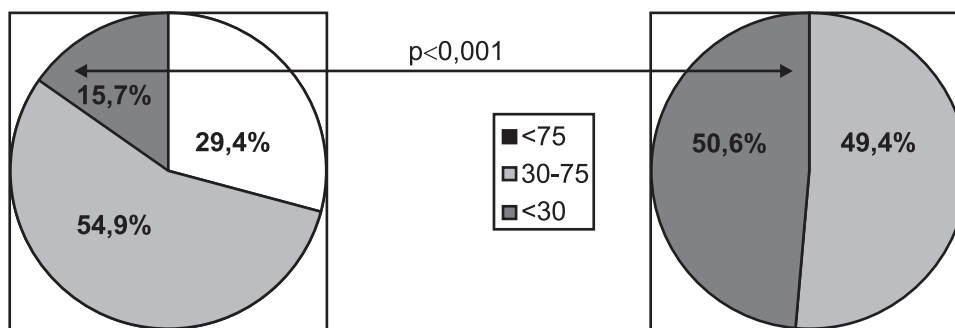


Рис. 1. Распределение по уровню 25(OH)D (нмоль/л) пациентов с ХБП 1-4 стадии (диаграмма слева; n=102) и с ХБП 5д стадии (диаграмма справа; n=79). Нормальной уровень сыворотки крови 25(OH)D – выше 75 нмоль/л, недостаточность – 30–75, дефицит – ниже 30.

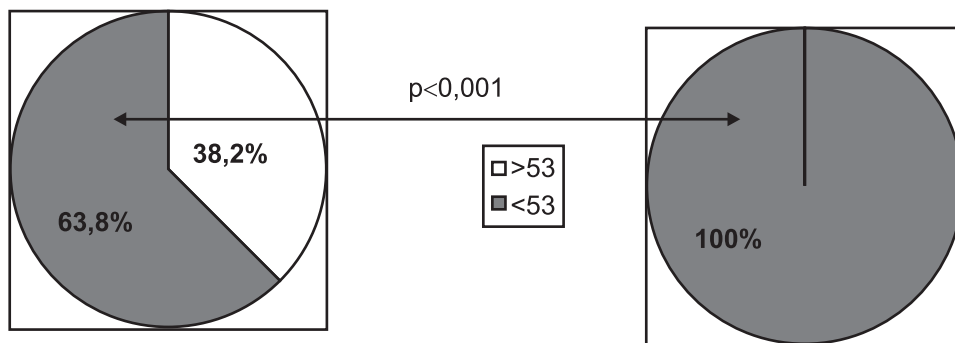


Рис. 2. Распределение по уровню 1,25(OH)2D сыворотки крови (пмоль/л) пациентов с ХБП 1-4 стадии (левая диаграмма; n=102) и с ХБП 5д стадии (правая диаграмма; n=79). Нормальной уровень 1,25(OH)2D сыворотки крови – выше 53 пмоль/л, недостаточность и дефицит – ниже 53 пмоль/л.

(СКФ 90 мл/мин и выше) составляли 8,8%, со 2-й стадией (СКФ 60–89 мл/мин) – 36,2%, с 3-й (СКФ 30–59 мл/мин) – 40,2%, с 4-й (СКФ 15–29 мл/мин) – 14,7%. Значения СКФ в среднем по группе равнялись $56,7 \pm 23,9$ мл/мин, уровень креатинина сыворотки крови – $0,12 \pm 0,06$ ммоль/л. Во 2-ю группу с ХБП 5д стадии были включены 79 больных, 36 мужчин и 43 женщины, средний возраст $52,6 \pm 15,0$ лет. У 45,6% пациентов был диагностирован хронический гломерулонефрит, у 11,2% – гипертоническая болезнь, у 10,1% – васкулиты и заболевания соединительной ткани, у 10,1% – поликистозная болезнь почек, у 7,6% – хронический пиелонефрит и другие тубулоинтерстициальные заболевания, у 6,3% – диабетическая нефропатия и у 8,9% – прочие заболевания почек. Длительность бикарбонатного ГД составляла от 3 до 336 мес, в среднем – $72,0 \pm 80,0$ мес. ИБС диагностирована у 47,1% пациентов с ХБП 1-4 стадии и у 52,5% с ХБП 5д стадии.

Статистическая обработка материала была выполнена с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 6.0). Применялись методы дескриптивной статистики (среднее арифметическое, среднеквадратическое отклонение), t-критерий Стьюдента и U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни, χ^2 -критерий Пирсона, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), линейный корреляционный анализ (критерии r Пирсона и Rs Спирмена), множественный линейный регрессионный анализ. Чис-

ловые данные приведены в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$), на столбчатых диаграммах показаны средние значения, вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе с ХБП 1-4 стадии нормальный уровень 25(OH)D сыворотки крови был зарегистрирован только у 30% у пациентов (рис. 1), у остальных определялась недостаточность или дефицит. У половины больных с ХБП 5д стадии выявлена недостаточность 25(OH)D, у остальных – дефицит (см. рис. 1), причем чаще, чем в группе с ранними стадиями ХБП.

У 2/3 лиц с ХБП 1-4 стадии наблюдался дефицит 1,25(OH)₂D и у всех пациентов с ХБП 5д стадии (рис. 2).

По данным суточного мониторингирования АД, было обнаружено, что у пациентов с ХБП 1-4 стадии и низким уровнем 1,25(OH)₂D отмечались более высокие значения среднего АД как в течение дня, так и в ночное время (рис. 3).

При корреляционном анализе в группе пациентов с ХБП 1-4 стадии было определено, что уровень 1,25(OH)₂D был обратно связан с толщиной задней стенки левого желудочка (ЛЖ; $R_s = -0,21$; $p = 0,048$). При сравнении групп пациентов с наличием гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) по индексу мас-

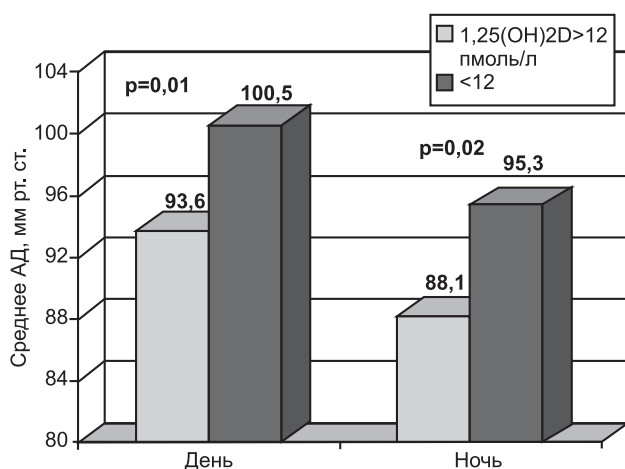


Рис. 3. Связь уровня среднего АД днем и ночью со значениями 1,25(OH)2D сыворотки крови.

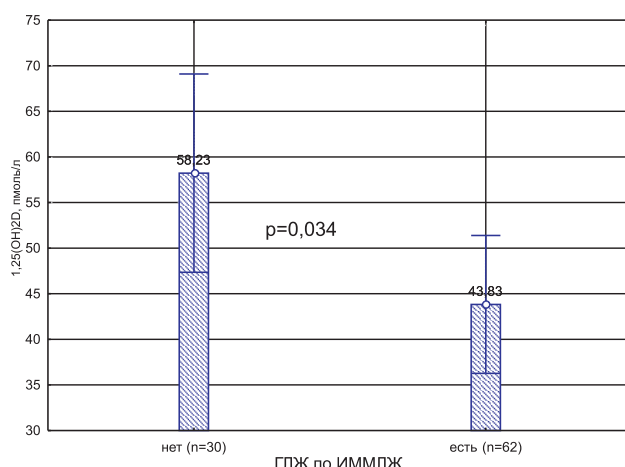


Рис. 4. ИММЛЖ и уровень 1,25(OH)2D в группах пациентов с ХБП 1-4 стадии.

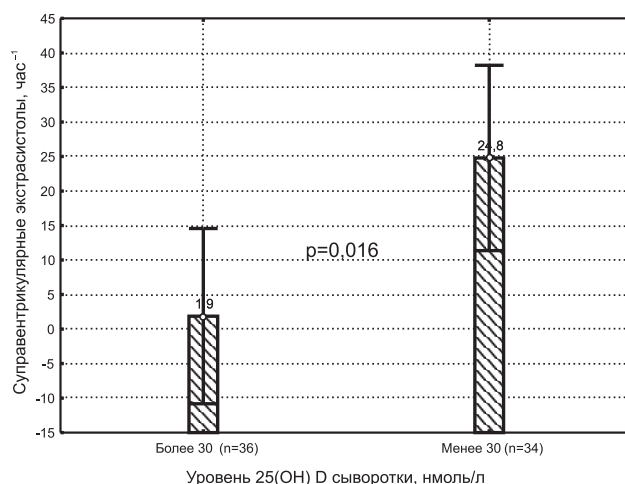


Рис. 5. Уровень 25(OH)D сыворотки крови и частота суправентрикулярной экстрасистолы у пациентов с ХБП 1-4 стадии.

сы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), и с ее отсутствием определялся более высокий уровень 1,25(OH)2D в последней группе (рис. 4).

С помощью множественного регрессионно-

го анализа было определено, что толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) была больше у пациентов с ХБП 1-4 стадии ($R^2=0,15$; $F=8,12$; $p<0,001$): более старшего возраста $p<0,001$) и с более низким уровнем 1,25(OH)2D сыворотки крови ($p=0,047$).

У пациентов с ХБП 1-4 стадии, обследованных в осенний сезон ($n=34$), наблюдались более низкие значения 25(OH)D при наличии клинических признаков сердечной недостаточности (СН) II и выше функционального класса по NYHA ($74,6\pm 20,1$ против $122,5\pm 11,6$; $t=3,52$; $p=0,004$). При наличии диастолической дисфункцией 1-го типа у пациентов ($n=34$) определялись более низкие значения 25(OH)D ($84,2\pm 23,7$ против $121,7\pm 30,7$; $t=2,10$; $p=0,043$).

Следует отметить, что СН чаще встречалась у лиц пожилого возраста ($p<0,001$), при наличии ИБС ($p<0,001$), при кальцинозе клапанов сердца (митрального, аортального или обоих; $p<0,001$), при более значительной толщине КИМ ($p=0,002$), при ГЛЖ, оцениваемой по толщине ЗСЛЖ ($p=0,001$), при высоком АД ($p<0,001$), суправентрикулярной экстрасистолы ($p<0,001$), при низкой СКФ ($p=0,002$), более высоком уровне фибриногена ($p<0,001$).

У больных с ХБП 1-4 стадии при наличии дефицита 25(OH)D (уровень ниже 30 нмоль/л) определялась более частая суправентрикулярная экстрасистолы по данным суточного мониторирования (рис. 5).

У больных с ХБП 5д стадии также была выявлена обратная корреляционная связь между частотой наджелудочковой экстрасистолы и уровнем 25(OH)D сыворотки крови ($R_s=-0,33$; $p=0,039$). Следует отметить, что суправентрикулярная экстрасистолы значительно чаще наблюдалась у пожилых пациентов ($p<0,001$), при большей толщине КИМ ($p=0,03$), при наличии ИБС ($p<0,001$), кальцинозе клапанов сердца ($p=0,012$), при высоком диастолическом АД по данным мониторирования ($p=0,004$) и при наличии сахарного диабета ($p=0,011$).

У пациентов с более низким уровнем 25(OH)D отмечалась более значительная толщина КИМ (рис. 6).

У пациентов с ХБП 5д стадии связи уровней 25(OH)D и 1,25(OH)2D сыворотки с толщиной КИМ не выявлено ($p>0,1$).

В группе больных с уровнем 1,25(OH)2D сыворотки крови ниже 12 пмоль/л было значимо меньше эпизодов ишемии миокарда, по данным суточного мониторирования ЭКГ, по сравнению с пациентами с более высоким уровнем 1,25(OH)2D ($0,17\pm 0,55$ против $1,00\pm 1,73$; $t=2,26$; $p=0,027$). Противовоспа-

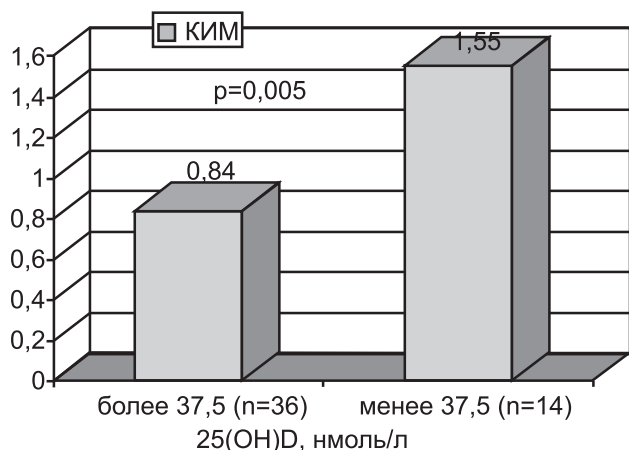


Рис. 6. Толщина КИМ в группе пациентов с ХБП 1-4 стадии с разным уровнем 25(OH)D сыворотки.

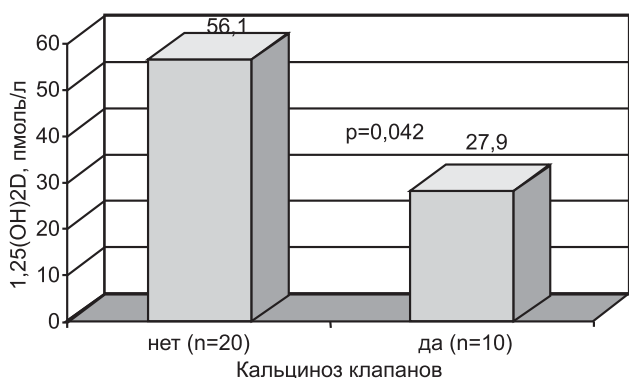


Рис. 7. Уровни 1,25(OH)2D в группах с ХБП 1-4 стадии, различающихся по наличию кальциноза сердечных клапанов.

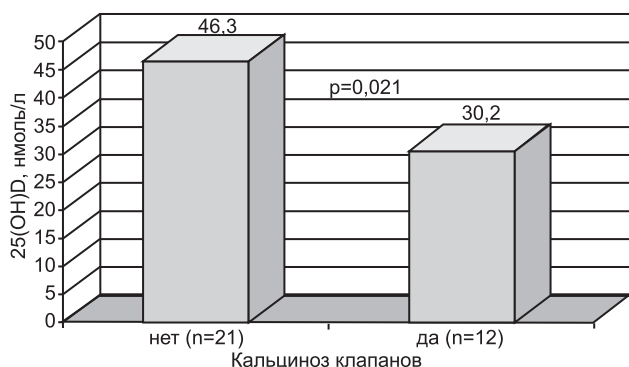


Рис. 8. Уровни 25(OH)D крови в группах пациентов с ХБП 1-4 стадии с наличием и без кальциноза сердечных клапанов.

лительная активность, являющаяся основным антиатеросклеротическим механизмом 1,25(OH)₂D, подтверждается обратной связью уровня последнего со значениями фибриногена ($r=-0,29$; $p=0,009$) и СОЭ ($r=-0,21$; $p=0,045$).

В группе с ХБП 1-4 стадии при наличии кальциноза сердечных клапанов были ниже уровни сыворотки 1,25(OH)₂D (рис. 7) и 25(OH)D (рис. 8).

Эти данные подтверждаются результатами многофакторного дискриминантного анализа: нали-

чие кальцификации клапанов сердца связано с такими независимыми факторами ($F=19,1$; $p<0,001$), как старший возраст пациентов ($p<0,001$) и низкий уровень 1,25(OH)₂D ($p=0,024$). Кальцификация только аортального клапана связана ($F=19,9$; $p<0,001$) с возрастом пациентов ($p<0,001$) и с уровнем 1,25(OH)₂D ($p=0,038$).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным проведенного обследования недостаточность и дефицит 25(OH)D часто встречается у пациентов с ХБП 1-4 стадии, причем их частота увеличивается при ХБП 5д стадии. В обследованных группах недостаточность 25(OH)D наблюдалась значительно чаще, чем в общей популяции, составлявшей, по литературным данным, 34% [22]. У пациентов с ХБП, не находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ), дефицит 25(OH)D (уровень 37,5 нмоль/л) был обнаружен у 42% [23], что соответствует нашим данным. По другим сведениям субоптимальный уровень 25(OH)D имели 86% пациентов с ХБП, не получающих ЗПТ [24]. Низкий уровень 25(OH)D у наших пациентов, вероятно, обусловлен недостаточным солнечным облучением, особенностями питания при ХБП (в рационе недостаточно богатой ВД жирной морской рыбы, других продуктов животного происхождения). У пациентов, получающих ГД, по данным исследований, недостаточность и дефицит 25(OH)D зимой достигали 79–89% [25–27], что несколько меньше, чем в нашей группе (100%). Таким образом, можно сделать вывод, что в обследованной группе с ХБП 1-4 стадии уровень 25(OH)D сопоставим с данными других авторов, но у пациентов с ХБП 5д стадии он оказался ниже по сравнению с результатами других исследований. В нашей работе часто определялся уровень 1,25(OH)₂D ниже определенного A. Levin и соавт. значения 22,3 нг/мл (53 пмоль/л) [28]. Уровень 1,25(OH)₂D обратно зависел от СКФ, что соответствует данным тех же авторов [28].

В обследованной нами группе с ХБП 1-4 стадии более высокие значения 1,25(OH)₂D сыворотки крови сочетались с более низким уровнем АД по результатам суточного мониторингирования. Эти данные соответствуют результатам, полученным в общей популяции [11, 12], и объясняются подавлением 1,25(OH)₂D синтеза ренина [10], рениновых рецепторов, ангиотензиногена [29].

Нами впервые было обнаружено, что у пациентов с ХБП 1-4 стадии и с наличием ГЛЖ отмечаются более низкие значения 1,25(OH)₂D сыворотки крови. По данным других исследователей, такой связи у пациентов с ХБП 4-5 стадии не было най-

дено [18]. Есть сведения о сдерживании прогрессирования ГЛЖ при назначении пациентам на ГД кальцитриола [20]. В экспериментальных исследованиях на животных была доказана роль ВД в торможении гипертрофии миокарда за счет уменьшения пролиферации и гипертрофии миоцитов [14, 30–32], снижения накопления коллагена в миокарде [16, 30] и снижения уровня ангиотензина II [33].

По результатам нашего исследования при наличии СН II ф.кл. и выше по NYHA и/или диастолической дисфункции 1-го типа отмечались более низкие значения 25(OH)D, что согласуется с результатами других авторов [4, 17], полученными в общей популяции населения. В опытах на животных и с клеточными культурами миоцитов было доказано, что ВД влияет на миокард как прямо, так и косвенно (за счет снижения уровня паратгормона и повышения концентрации Са крови) [32, 34]. Прямое влияние заключается в том, что 1,25(OH)₂D повышает сократимость кардиомиоцитов благодаря модификации тканевого распределения цепей миозина [32], снижения пролиферации [32], гипертрофии миоцитов [35, 36], уменьшения отложения коллагена в межклеточном пространстве миокарда [16, 30]. Острый эффект на миоциты после введения 1,25(OH)₂D состоит в ускорении их сокращения и расслабления в течение 5 мин, причем этот процесс осуществлялся при участии протеинкиназы, фосфорилирующей основные регуляторные протеины [37]. При длительном назначении ВД наблюдалось продолжительное расслабления миоцитов, независимое от протеинкиназы. Показано также, что ВД способствует синтезу контрактильных белков, обмену Са в миоцитах [38], снижению уровня провоспалительных цитокинов TNFα и IL-17, содействующих развитию СН [39].

В нашем исследовании впервые показано, что низкие значения 25(OH)D сочетаются с частой суправентрикулярной экстрасистолой у как пациентов с ХБП 1-4 стадии, так и у больных, получающих ГД. Данных литературы по этой проблеме мало: обнаружено лишь одно подобное исследование, в котором не найдено связи между уровнем 25(OH)D и частотой фибрилляции предсердий [40].

В обследованной группе пациентов с ХБП 1-4 стадии и с более низкими значениями 25(OH)D отмечалось увеличение толщины КИМ. Влияние 25(OH)D, неактивного метаболита, объясняется, как отмечалось выше, способностью тканей превращать его в активный 1,25(OH)₂D. Полученные результаты согласуются с клиническими наблюдениями о повышенном риске развития инфаркта миокарда и инсульта у пожилых лиц с низ-

ким поступлением ВД с пищей и со сниженным уровнем 1,25(OH)₂D [3], 25(OH)D сыворотки крови [4]. Показано, что дефицит 25(OH)D сочетается с большей толщиной КИМ у больных с сахарным диабетом 2-го типа в общей популяции [41] и у ВИЧ-инфицированных пациентов [42]. Не случайно в группе пациентов с ХБП 1-4 стадии найдена обратная зависимость между уровнем 1,25(OH)₂D сыворотки крови и частотой эпизодов ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ. В наших исследованиях ранее было показано, что кальцификация сердечных клапанов (митрального, аортального или обоих) тесно связана с атеросклерозом [43] и негативно влияет на внутрисердечную гемодинамику [44]. В данной работе было обнаружено, что при кальцинозе клапанов отмечаются более низкие значения 25(OH)D и 1,25(OH)₂D сыворотки крови у пациентов с ХБП 1-4 стадии, что подтверждает результаты ранее выполненных нами работ [45, 46]. Важно отметить, что уровень 1,25(OH)₂D сыворотки крови оказывает бимодальный эффект на состояние сосудов: при низких, а также при слишком высоких, токсичных его уровнях кальцификация сосудов (а также сердечных клапанов) больше выражена, то есть зависимость между уровнем 1,25(OH)₂D и состоянием сосудов носит U-образный характер [47–49]. В экспериментальном исследовании было показано, что активаторы рецептора ВД замедляли минерализацию сосудов за счет снижения экспрессии генов факторов трансдифференциации гладкомышечных сосудистых клеток в остеобластоподобные Cbfa1/Runx2 и гена остеокальцина [50]. Есть данные, что 1,25(OH)₂D индуцирует экспрессию остеопонтина, местного ингибитора сосудистого кальциноза [51]. Слишком высокий уровень 1,25(OH)₂D приводит к повышению всасывания в тонкой кишке кальция и фосфатов и росту их концентраций в сыворотке, что способствует пролиферации гладкомышечных сосудистых клеток [52, 53], ускоряет сосудистую кальцификацию [54].

Получены убедительные данные, что низкий уровень 25(OH)D сыворотки крови сочетается с пониженной общей и сердечно-сосудистой выживаемостью в общей популяции населения [55, 56], общей выживаемостью пациентов с ХБП, не находящихся на ЗПТ [57–59] и у больных, получающих хронический ГД [60, 61].

В обсервационных исследованиях получены сведения о позитивном влиянии лечения 1,25(OH)₂D на выживаемость пациентов с ХБП 3-5 стадии, не получавших ЗПТ [62], и у больных, находящихся на ГД [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ХБП часто встречается недостаточность и дефицит 25(OH)D и 1,25(OH)₂D, особенно при ХБП 5д стадии. Низкие значения 25(OH)D и 1,25(OH)₂D ассоциированы с более выраженной АГ, гипертрофией миокарда, атеросклерозом сосудов, кальцинозом сердечных клапанов, суправентрикулярной экстрасистолией, сердечной недостаточностью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011;80(12):1258-1270
2. Владимиров ЮФ. Течение и исходы ишемической болезни сердца у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. Автореферат дис. ... канд. мед. Наук. СПб., 2010
3. 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
4. Anderson JL, May HT, Horne BD et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol* 2010;106(7):963-968
5. 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
6. 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
7. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001;104(4):503-516
8. 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
9. Смирнов АВ, Волков ММ, Добронравов ВА, Рафрафи Х. Фосфорно-кальциевый обмен и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек. *Тер архив* 2010; 6: 25-28
10. 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
11. Kristal-Bohen E, Froom P, Harari G et al. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997;30:1289-1294
12. 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
13. Боровская ЕВ. Артериальное давление у больных с хронической болезнью почек в стадии, получающих лечение гемодиализом: уровень, динамика и суточный профиль: Автореф. дис. ... канд. мед. Наук. СПб., 2010.
14. 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
15. 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 U S A* 2007;104(43):16810-16815
16. 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
17. 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
18. García-Cantón C, Bosch E, Ramírez A et al. Vascular calcification and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis patients with chronic kidney disease stages 4 and 5. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(7):2250-2256
19. Волков ММ, Гордеева ЛА, Смирнов АВ. Кальциноз брюшной аорты у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2009; 13 (3): 39-41
20. 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
21. Buchares S, Barberato SH, Stinghen AE et al. Impact of cholecalciferol treatment on biomarkers of inflammation and myocardial structure in hemodialysis patients without hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract* 2011;118(4):384-391
22. Zadshir A, Tareen N, Pan D et al. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. *Ethn Dis* 2005;15(4 Suppl 5):S5-97-101
23. Rodríguez Villarreal I, Ortega O, Gallar P et al. [Clinical and biochemical characteristics of predialysis patients in terms of 25 hydroxy vitamin D levels]. *Nefrologia* 2011;31(2):185-191
24. González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004;24(5):503-510
25. Tolouian R, Rao DS, Goggins M et al. Seasonal variation of vitamin D in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol* 2010;74(1):19-24
26. Jean G, Charra B, Chazot C. Vitamin D deficiency and associated factors in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2008;18(5):395-399
27. Del Valle E, Negri AL, Aguirre C et al. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. *Hemodial Int* 2007;11(3):315-321
28. 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;71:31-3
29. Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z et al. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int* 2008;74(11):1394-402
30. 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
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. 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
33. Raizada V, Hillerson D, Amaram JS, Skipper B. Angiotensin II-Mediated Left Ventricular Abnormalities in Chronic Kidney Disease. *J Invest Med* 2012;60(5):785-791
34. O'Connell TD, Giacherio DA, Jarvis AK, Simpson RU. Inhibition of cardiac myocyte maturation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology* 1995;136(2):482-488.
35. 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
36. Przybylski R, McCune S, Hollis B, Simpson RU. Vitamin D deficiency in the spontaneously hypertensive heart failure [SHHF] prone rat. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20(9):641-646
37. 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
38. Cioffi G, Gatti D, Adami S. Vitamin D deficiency, left ventricular dysfunction and heart failure. *G Ital Cardiol (Rome)* 2010;11(9):645-653

39. Milovanovic M, Pesic G, Nikolic V et al. Vitamin d deficiency is associated with increased IL-17 and TNF α levels in patients with chronic heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2012;98(3):259-265
40. Rienstra M, Cheng S, Larson MG et al. Vitamin D status is not related to development of atrial fibrillation in the community. *Am Heart J* 2011;162(3):538-541
41. Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(5):593-597
42. Choi AI, Lo JC, Mulligan K et al. Association of vitamin D insufficiency with carotid intima-media thickness in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis* 2011;52(7):941-944
43. Волков ММ, Дегтерева ОА, Смирнов АВ, Шевякова ЕВ, Панина ИЮ, Трофименко ИИ. Атеросклероз как основной фактор кальциноза клапанного аппарата сердца в додиализном периоде хронической болезни почек. *Нефрология* 2007; 11(4): 47-54
44. Волков ММ, Смирнов АВ, Добронравов ВА, Дегтерева ОА, Шевякова ЕВ, Панина ИЮ, Трофименко ИИ. Кальциноз сердечных клапанов у пациентов с хронической болезнью почек: связь с клинико-биохимическими показателями и влияние на внутрисердечную гемодинамику. *Клин мед* 2009; 87(6): 31-35
45. Волков ММ, Галкина ОВ, Бурдаева ЯВ, Жлоба АА, Эмануэль ВЛ. Значимость определения 25(ОН)- и 1,25(ОН)²- витамина D у пациентов с хронической болезнью почек в додиализном периоде. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова* 2008 XV (1) 41-45
46. Смирнов АВ, Волков ММ, Добронравов ВА. Кардио-протективные эффекты D-гормона: обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2009; 13(1):30-38
47. Shroff R, Egerton M, Bridel M et al. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(6):1239-1246
48. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Vitamin D and vascular calcification. *Curr Opin Lipidol* 2007;18(1):41-46
49. Razzaque MS. The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications. *Kidney Int* 2011;79(7):708-714
50. Aoshima Y, Mizobuchi M, Ogata H et al. Vitamin D receptor activators inhibit vascular smooth muscle cell mineralization induced by phosphate and TNF- α . *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(5): 1800-1806
51. Rebsamen MC, Sun J, Norman AW, Liao JK. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 induces vascular smooth muscle cell migration via activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *Circ Res* 2002;91(1):17-24
52. Cardus A, Parisi E, Gallego C et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. *Kidney Int* 2006;69(8):1377-1384
53. Yamamoto T, Kozawa O, Tanabe K et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular endothelial growth factor release in aortic smooth muscle cells: role of p38 mitogen-activated protein kinase. *Arch Biochem Biophys* 2002;398(1):1-6
54. Cardus A, Panizo S, Parisi E et al. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res* 2007; 22(6):860-866
55. Thomas GN, O Hartaigh B, Bosch JA et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Diabetes Care* 2012; 35(5):1158-1164
56. Schöttker B, Ball D, Gellert C, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and overall mortality. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Ageing Res Rev* 2012 Feb 17 [Epub ahead of print]
57. Pilz S, Iodice S, Zittermann A et al. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011;58(3):374-382
58. Santoro D, Gitto L, Ferraro A et al. Vitamin D status and mortality risk in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2011; 33(2):184-191
59. 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
60. Krause R, Schober-Halstenberg HJ, Edenharter G et al. Vitamin D status and mortality of German hemodialysis patients. *Anticancer Res* 2012; 32(1):391-395
61. Fiedler R, Dorligjav O, Seibert E et al. Vitamin D Deficiency, Mortality, and Hospitalization in Hemodialysis Patients with or without Protein-Energy Wasting. *Nephron Clin Pract* 2011;119(3): 220-226
62. 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
63. 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

Поступила в редакцию 08.06.2012 г.

Принята в печать 28.06.2012 г.