

© 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. Рафрафи<sup>1</sup>, М.М. Волков<sup>1</sup>, А.В. Смирнов<sup>1,2</sup>, О.В. Галкина<sup>2</sup>*

## 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

<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

**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 экстрасистолии (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 экстрасистолией, 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)<sub>2</sub>D is frequent, especially at CKD of 5D stage. Lower values of 25(OH)D and 1,25(OH)<sub>2</sub>D 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)<sub>2</sub>D, 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)<sub>2</sub>D [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, плейотропные кардиопротективные эффекты 1,25(OH)<sub>2</sub>D 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)<sub>2</sub>D, 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)<sub>2</sub>D [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-срезовое 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)<sub>2</sub>D (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 СКД-ЕРІ. 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

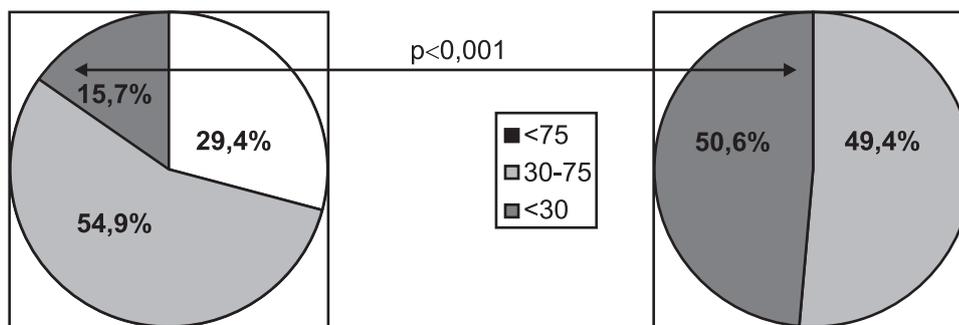


Рис. 1. Распределение по уровню 25(OH)D (нмоль/л) пациентов с ХБП 1-4 стадии (диаграмма слева; n=102) и с ХБП 5д стадии (диаграмма справа; n=79). Нормальной уровень сыворотки крови 25(OH)D – выше 75 нмоль/л, недостаточность – 30–75, дефицит – ниже 30.

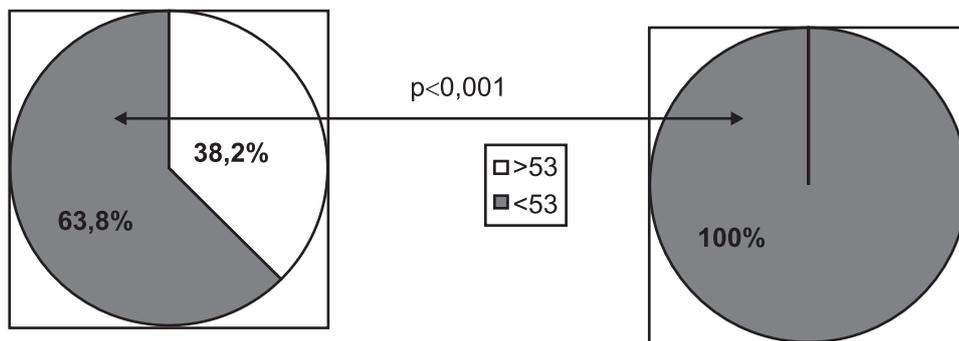


Рис. 2. Распределение по уровню 1,25(OH)2D сыворотки крови (пмоль/л) пациентов с ХБП 1-4 стадии (левая диаграмма; n=102) и с ХБП 5д стадии (правая диаграмма; n=79). Нормальной уровень 1,25(OH)2D сыворотки крови – выше 53 пмоль/л, недостаточность и дефицит – ниже 53 пмоль/л.

(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,  $\chi^2$ -критерий Пирсона, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), линейный корреляционный анализ (критерии  $r$  Пирсона и  $R_s$  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)<sub>2</sub>D и у всех пациентов с ХБП 5д стадии (рис. 2).

По данным суточного мониторинга АД, было обнаружено, что у пациентов с ХБП 1-4 стадии и низким уровнем 1,25(OH)<sub>2</sub>D 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)<sub>2</sub>D 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-

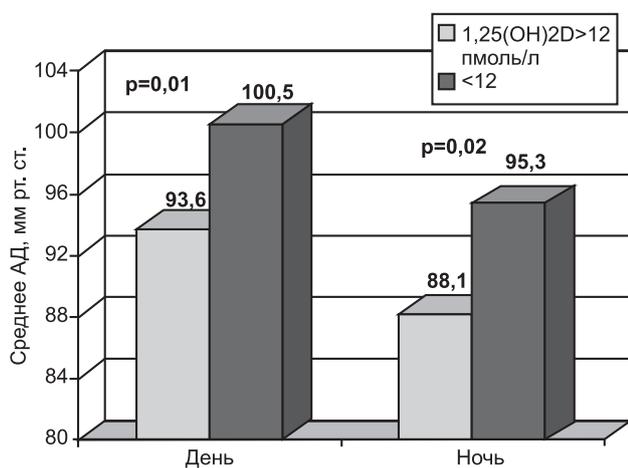


Рис. 3. Связь уровня среднего АД днем и ночью со значениями 1,25(OH)<sub>2</sub>D сыворотки крови.

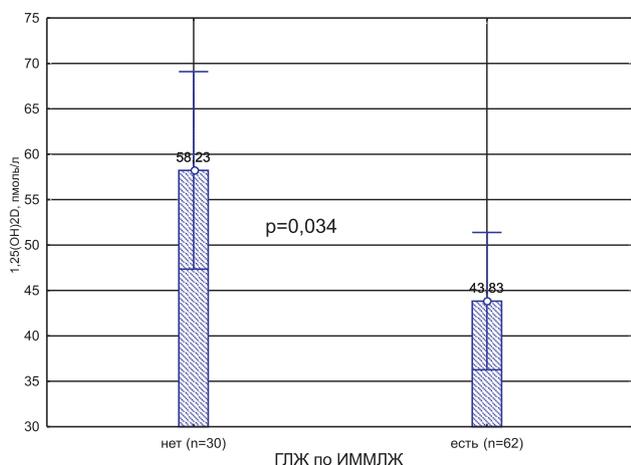


Рис. 4. ИММЛЖ и уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D в группах пациентов с ХБП 1-4 стадии.

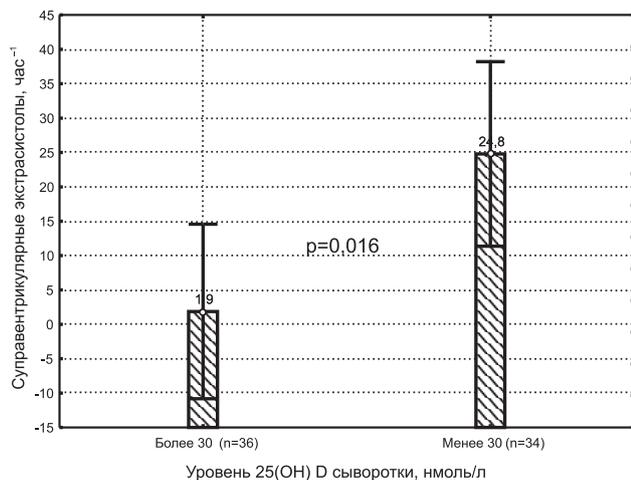


Рис. 5. Уровень 25(OH)D сыворотки крови и частота суправентрикулярной экстрасистолии у пациентов с ХБП 1-4 стадии.

сы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), и с ее отсутствием определялся более высокий уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D 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)<sub>2</sub>D 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 экстрасистолии ( $p<0,001$ ), 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 экстрасистолия по данным суточного мониторирования (рис. 5).

У больных с ХБП 5д стадии также была выявлена обратная корреляционная связь между частотой наджелудочковой экстрасистолии и уровнем 25(OH)D сыворотки крови ( $R_s=-0,33$ ;  $p=0,039$ ). Следует отметить, что суправентрикулярная экстрасистолия 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)<sub>2</sub>D сыворотки с толщиной КИМ не выявлено ( $p>0,1$ ).

В группе больных с уровнем 1,25(OH)<sub>2</sub>D 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)<sub>2</sub>D ( $0,17\pm 0,55$  против  $1,00\pm 1,73$ ;  $t=2,26$ ;  $p=0,027$ ). Противовоспа-

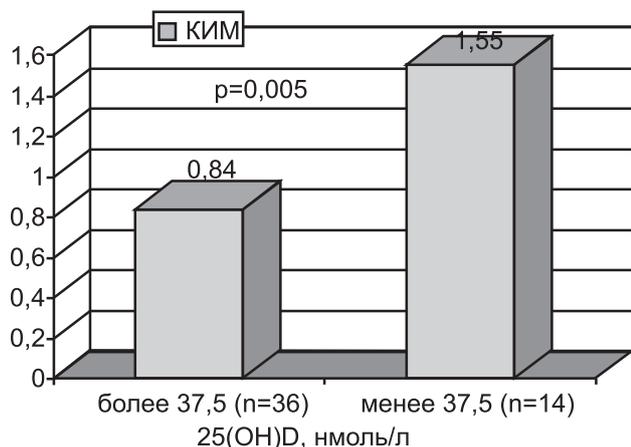


Рис. 6. Толщина КИМ в группе пациентов с ХБП 1-4 стадии с разным уровнем 25(OH)D сыворотки.



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

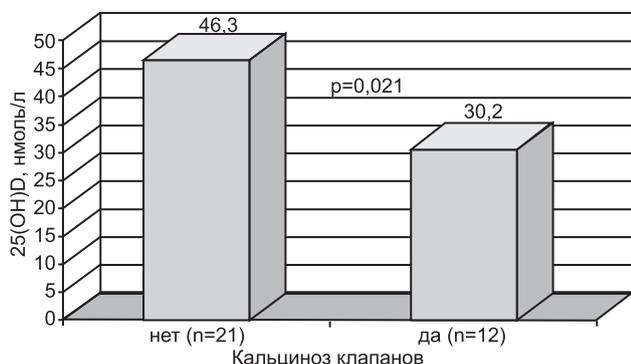


Рис. 8. Уровни 25(OH)D крови в группах пациентов с ХБП 1-4 стадии с наличием и без кальциноза сердечных клапанов.

лительная активность, являющаяся основным антиатеросклеротическим механизмом 1,25(OH)<sub>2</sub>D, 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)<sub>2</sub>D (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)<sub>2</sub>D ( $p=0,024$ ). Кальцификация только аортального клапана связана ( $F=19,9$ ;  $p<0,001$ ) с возрастом пациентов ( $p<0,001$ ) и с уровнем 1,25(OH)<sub>2</sub>D ( $p=0,038$ ).

## 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)<sub>2</sub>D ниже определенного A. Levin и соавт. значения 22,3 нг/мл (53 пмоль/л) [28]. Уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D 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)<sub>2</sub>D сыворотки крови сочетались с более низким уровнем АД по результатам суточного мониторинга. Эти данные соответствуют результатам, полученным в общей популяции [11, 12], и объясняются подавлением 1,25(OH)<sub>2</sub>D 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)<sub>2</sub>D 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)<sub>2</sub>D 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)<sub>2</sub>D 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 экстрасистолией 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)<sub>2</sub>D. 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)<sub>2</sub>D [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)<sub>2</sub>D 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)<sub>2</sub>D 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)<sub>2</sub>D 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)<sub>2</sub>D 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)<sub>2</sub>D индуцирует экспрессию остеопонтина, местного ингибитора сосудистого кальциноза [51]. Слишком высокий уровень 1,25(OH)<sub>2</sub>D 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)<sub>2</sub>D 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)<sub>2</sub>D, особенно при ХБП 5д стадии. Низкие значения 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D ассоциированы с более выраженной АГ, гипертрофией миокарда, атеросклерозом сосудов, кальцинозом сердечных клапанов, суправентрикулярной экстрасистолией, сердечной недостаточностью.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

- 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
- Владимирова ЮФ. Течение и исходы ишемической болезни сердца у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. Автореферат дис. ... канд. мед. Наук. СПб., 2010
- 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
- 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
- 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
- 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
- Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell* 2001;104(4):503-516
- 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
- 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
- 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
- Kristal-Bohen E, Froom P, Harari G et al. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997;30:1289-1294
- 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
- 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.
- 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
- 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
- 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
- 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
- García-Canton 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
- Волков ММ, Гордеева ЛА, Смирнов АВ. Кальциноз брюшной аорты у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2009; 13 (3): 39-41
- 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
- Bucharles 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
- 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
- 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
- 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
- Tolouian R, Rao DS, Goggins M et al. Seasonal variation of vitamin D in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol* 2010;74(1):19-24
- Jean G, Charra B, Chazot C. Vitamin D deficiency and associated factors in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2008;18(5):395-399
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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.
- Wu J, Garami M, Cheng T, Gardner DG. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D3, and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest* 1996; 97(7):1577-1588
- 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
- 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
- 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 $\alpha$  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)<sup>2</sup>- 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. Кардиопротективные 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- $\alpha$ . *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(5): 1800-1806
51. Rebsamen MC, Sun J, Norman AW, Liao JK. 1 $\alpha$ ,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.