

РОЛЬ ВИТАМИНА D В КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

М. Волков, кандидат медицинских наук,
А. Смирнов, доктор медицинских наук, профессор,
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова
E-mail: vmm58@mail.ru

Повышенная смертность больных с хронической болезнью почек (ХБП) от сердечно-сосудистых заболеваний может быть обусловлена дефицитом витамина D (VD). Кардиопротективное действие VD состоит в торможении атерогенеза и сосудистой кальцификации, уменьшении выраженности гипертензии, улучшении процессов сокращения и расслабления миокарда, уменьшении его гипертрофии, нефропротективное – в торможении пролиферации мезангиальных клеток и подоцитов, предотвращении гипертрофии клубочков, снижении протеинурии, продукции фиброгенных цитокинов, торможении эпителиально-мезенхимальной трансформации и подавлении активации миофибробластов, в результате чего замедляется прогрессирование ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, витамин D, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, кардиопротективные эффекты, нефропротективные эффекты.

Витамин D (VD) синтезируется в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей, в меньшем количестве он поступает в организм с пищей. Далее он гидроксилируется в печени с образованием 25(OH)D, кальцидиола – «неактивной формы», отражающей запасы VD в организме. Последующее гидроксильное в почечных канальцах приводит к образованию активной формы VD – 1,25(OH)₂D, кальцитриола (КТ), D-гормона, причем этот процесс нарушен у больных с ХБП. Влияние КТ на фосфорно-кальциевый обмен состоит в повышении концентраций кальция (Ca) и фосфата (P) в сыворотке крови (вследствие увеличения их всасывания в тонкой кишке, реабсорбции в почках, резорбции из костей) и в снижении секреции паратиреоидного гормона.

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) риск развития сердечно-сосудистых заболеваний повышается уже при небольшом снижении скорости клубочковой фильтрации – до 75 мл/мин. Получены также сведения о раннем снижении уровня КТ в сыворотке крови. Эти данные позволяют предполагать, что дефицит КТ при ХБП может быть причиной ускоренного прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. Рецепторы витамина D (PVD) обнаруживаются не только в клетках традиционных органов-мишеней (кишечник, почки, паращитовидные железы), но и практически во всех других органах и тканях, что указывает на способность VD регулировать многие физиологические процессы. Присутствие фермента 1α-гидроксилазы в тканях позволяет им местно синтезировать 1,25(OH)₂D из 25(OH)D для собственных потребностей без участия почек. Недостаточность КТ может являться причиной ускоренного прогрессирования нефропатии, в результате чего возможно еще большее усугубление сердечно-сосудистой патологии. Тесные взаимосвязи между изменениями почек и сердечно-со-

судистой системы привели к заключению о наличии своеобразной клинко-патогенетической общности – кардиоренального континуума [1], причем в качестве связующего звена может выступать дефицит VD, однако этот вопрос исследован недостаточно. Кардио- и нефропротективные эффекты D-гормона подтверждены в экспериментальных работах, но посвященных им клинических исследований очень мало.

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

Благоприятное влияние инъекционной терапии VD на общую и сердечно-сосудистую выживаемость более 50 тыс. пациентов, находящихся на гемодиализе, было показано в ретроспективном исследовании [12]. Наблюдение за пациентами с ХБП II–V стадий выявило лучшую выживаемость больных с более высоким уровнем 25(OH)D в крови, причем независимо от других факторов. Эти данные вызвали интерес к изучению механизмов кардиопротективного действия VD [5].

Клинические и эпидемиологические исследования свидетельствуют об обратной связи между концентрацией 1,25(OH)₂D в сыворотке крови, уровнем АД, а также активностью ренина плазмы. При использовании в качестве модели нокаутных животных (с «выключенными» генами) установлено, что уровень м-РНК ренина в почечной ткани значительно повышен у мышей, нокаутных по генам PVD [7]. В клинических наблюдениях показана способность терапии VD сдерживать прогрессирование гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Опыты на изолированных сердцах крыс продемонстрировали, что дефицит VD индуцирует истинную гипертрофию миокарда, а также приводит к увеличению продукции экстрацеллюлярного матрикса. У субтотально нефрэктомизированных крыс применение КТ предотвращало уменьшение плотности капиллярной сети, интерстициальный фиброз миокарда в результате снижения экспрессии профибротического трансформирующего фактора роста-β (TGFβ) и уменьшение накопления коллагена I и III типов [4].

Дефицит VD может играть важную роль и в патогенезе сердечной недостаточности (СН). Более высокий уровень N-терминального атриального натрийуретического пептида (биохимического маркера тяжести СН и гипертрофии миокарда) у пациентов с СН ассоциировался с более низким уровнем 25(OH)D и 1,25(OH)₂D в сыворотке крови, чем в группе здоровых лиц [15], причем сниженный уровень 1,25(OH)₂D в крови был связан с риском неблагоприятных исходов у больных с терминальной СН.

Роль VD в атерогенезе подтверждается клиническими данными о более частом развитии инфаркта миокарда и инсульта у пожилых со сниженным уровнем 1,25(OH)₂D в сыворотке крови. Ключевым механизмом атерогенеза является воспаление. VD подавляет активность ядерного транскрипционного фактора κB (NF-κB), играющего значительную роль в клеточном ответе на различные стимулы, повышает продукцию противовоспалительного интерлейкина (ИЛ) 10, снижает уровень провоспалительных цитокинов ИЛ6, ИЛ12, интерферона-γ (ИНФγ) и фактора некроза опухоли-α (ФНОα). VD снижает также экспрессию матриксных металлопротеиназ, которые секретируются активированными макрофагами при воспалении и расщепляют коллаген атеросклеротических бляшек, что способствует их разрыву и тромбозу.

В течение длительного времени считалось, что терапия ВД может ускорять кальциноз мягких тканей и сосудов благодаря повышению концентраций Са и Р в сыворотке крови. В опытах на мышах было показано, что применение активаторов PBD (APBD) – кальцитриола и парикальцитолола – в дозах, достаточных для подавления вторичного гиперпаратиреоза, предотвращало кальцификацию аорты. В клинических исследованиях обнаружена обратная зависимость между концентрацией $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ в крови и выраженностью кальциноза коронарных сосудов в общей популяции, а также связь низкого уровня $25(\text{OH})\text{D}$ с развитием сосудистой кальцификации у больных, получающих гемодиализ [8]. Есть основания предположить наличие U-образной зависимости между концентрацией ВД и выраженностью кальциноза мягких тканей и сосудов, которая означает, что при очень низких и чрезмерно высоких значениях ВД кальциноз усиливается, а при оптимальных – замедляется.

В патогенезе атеросклероза значительную роль играет эндотелиальная дисфункция. Повышенная экспрессия молекулы адгезии моноклеарных лимфоцитов (VCAM-1) на эндотелиальной поверхности способствует адгезии воспалительных клеток, выделению цитокинов и поступлению липидов в сосудистую стенку. Добавление $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ к культуре клеток вызывает уменьшение концентрации VCAM-1 и молекул межклеточной адгезии (ICAM-1). При исследовании пациентов с клинически значимым атеросклерозом была обнаружена обратная зависимость между концентрацией $25(\text{OH})\text{D}$ и уровнями молекул адгезии в крови (VCAM-1 и ICAM-1). Назначение APBD парикальцитолола крысам с уреимией значительно улучшало эндотелийзависимую релаксацию аорты [14].

Важнейшими факторами риска прогрессирования атеросклероза являются сахарный диабет и инсулинорезистентность. Для нормальной секреции инсулина необходим достаточный уровень ВД в крови. Выявлены обратная зависимость между концентрацией $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови и уровнем глюкозы в крови и прямая – между концентрацией $25(\text{OH})\text{D}$ и чувствительностью к инсулину.

Вышесказанное позволяет сделать вывод, что ВД оказывает кардиопротективное действие, состоящее в торможении атерогенеза, замедлении развития сосудистой кальцификации, снижении АД, улучшении процессов сокращения и расслабления миокарда, уменьшении выраженности ГЛЖ, антидиабетическом действии (схема 1).

НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

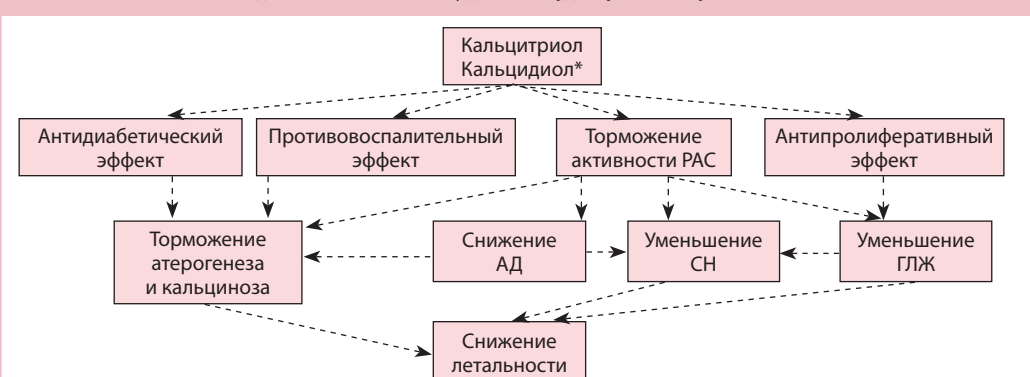
Сниженная концентрация ВД в крови способствует развитию и прогрессированию ХБП [13]. Назначение APBD парикальцитолола снижает протеинурию, являющуюся, согласно результатам рандомизированного и плацебоконтролируемого исследования [2], важным фактором прогрессирования

нефропатии у пациентов с ХБП III–IV стадий. Увеличение размеров почечных клубочков способствует гломерулярному склерозу и повышенному риску прогрессирования ХБП. Назначение КТ крысам с субтотальной нефрэктомией приводило к уменьшению гломерулярного объема и альбуминурии.

D-гормон снижает повышенную активность PАС, которая способствует более быстрому прогрессированию ХБП вследствие увеличения скорости клубочковой фильтрации в гипертрофированных клубочках, протеинурии, экспрессии цитокинов и TGF β , регулирующего пролиферацию и дифференциацию клеток. При использовании модели с экспериментальным гломерулонефритом назначение APBD подавляло пролиферацию мезангиальных клеток, снижало степень гломерулосклероза и альбуминурии [9]. Кроме того, снижалась экспрессия коллагена и актина гладкомышечных клеток (α -SMA), продуцируемого фибробластами. Таким образом, КТ тормозит развитие гломерулярного фиброза. Подоциты являются ключевым звеном в генезе протеинурии. Назначение КТ уменьшало потерю подоцитов и подавляло их гипертрофию у крыс с субтотальной нефрэктомией, снижало экспрессию десмина – маркера раннего повреждения подоцитов, а также ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA).

Противовоспалительная активность КТ реализуется с помощью различных механизмов. Ядерный фактор транскрипции каппа-B (NF- κ B) играет решающую роль в остром и хроническом воспалении за счет регуляции генной экспрессии цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и факторов роста. С подавлением продукции этого фактора связан иммуносупрессивный эффект глюкокортикоидов. КТ снижает уровень NF- κ B в лимфоцитах человека. Воздействие на дендритные клетки комбинации стероидов и КТ дает значительный суммарный эффект ингибирования продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и NF- κ B. ФНО α , как и NF- κ B, способствует продукции хемотаксических факторов, связанных с системным воспалением. Макрофаги, как и клетки почек, являются главными мишенями ФНО α . D-гормон вызывает дозозависимое ингибирование продукции ФНО α у здоровых волонтеров и у больных, находящихся на гемодиализе, что соответствует результатам экспериментальных исследований [10]. По предварительным данным, КТ способен ингибировать образование альфа-конвертирующего

Схема 1. Гипотетическая модель влияния ВД на сердечно-сосудистую систему



Примечание. PАС – ренин-ангиотензиновая система; * кальцидиол – $25(\text{OH})\text{D}$ – дает кардиопротективные эффекты благодаря его 1α -гидроксилированию в тканях.

энзима ФНО (ТАСЕ), трансмембранного гликопротеина, участвующего в протеолитическом освобождении ФНО α , и других связанных с мембраной цитокинов, молекул адгезии, рецепторов, лигандов и энзимов. Этот механизм может объяснить позитивные эффекты КТ при ХБП: предотвращение прогрессирования вторичного гиперпаратиреоза, уменьшение фибротических и воспалительных процессов в почечной паренхиме, а также системного воспаления [3]. Назначение животным с уремией APBD парикальцитола подавляло экспрессию воспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ1 β , ИНФ γ [10]. Применение КТ при экспериментальной люпус-нефропатии у мышей приводило к снижению протеинурии и титра антител к односпиральной ДНК, у животных с мембранозным нефритом – к снижению протеинурии, сопоставимому с эффектом циклоспорина.

У 186 пациентов была обнаружена обратная связь между уровнем КТ и выраженностью локального воспаления по данным биопсии почек. Выявлена обратная корреляция уровня КТ плазмы с матриксной РНК белка – хемоаттрактанта моноцитов (MCP1) почечной ткани, MCP1 мочи с количеством инфильтрирующих ткань макрофагов. Лечение КТ почти полностью ликвидировало гломерулярную инфильтрацию нейтрофилами у животных с гломерулонефритом [9]. Назначение КТ животным с уремией сопровождалось уменьшением апоптоза подоцитов и потери нефрина – протеина в составе щелевой диафрагмы, что приводило к снижению протеинурии. К сожалению, клинические исследования не показали значимого влияния APBD на регуляцию ряда цитокинов, включая ИЛ2, ИЛ6, ФНО α , ИНФ γ , хотя и была обнаружена тенденция к снижению гиперчувствительности замедленного типа у диализных больных.

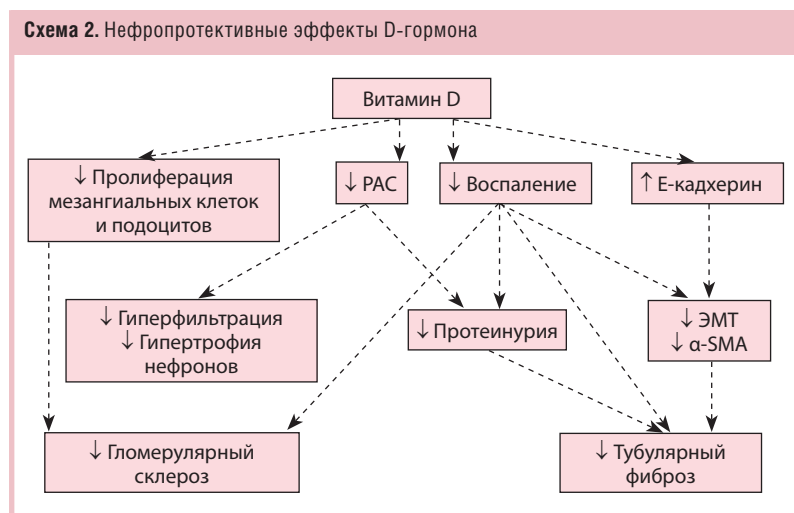
В прогрессировании нефропатии существенную роль играет развитие тубулярного и интерстициального фиброза. Снижение локальной продукции КТ проксимальным эпителием при ХБП может инициировать тубулярный фиброз, так как КТ ингибирует активацию миофибробластов [6], необходимых для генерации эффекторных клеток, продуцирующих актин гладких мышц (α -SMA). Активация миофибробластов инициировалась при их инкубации с TGF β_1 , а добавление КТ подавляло экспрессию α -SMA, образование коллагена I типа и экспрессию тром-

боспондина-1. Эти данные подтверждают антифибротическую активность VD, обусловленную его взаимодействием с профибротическим TGF β_1 . При дальнейшем изучении механизма ингибирования VD миофибротической активации оказалось, что КТ индуцирует экспрессию м-РНК антифибротического фактора роста гепатоцитов (HGF) [6]. Кроме действия на экспрессию HGF, КТ подавляет профибротический TGF β_1 в тубулярных эпителиальных клетках, что ведет к ингибированию эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) канальцевого эпителия – основного механизма развития тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ). Было также показано, что после добавления TGF β_1 парикальцитол защищал трансмембранный эпителиальный протеин (E-cadherin), обеспечивающий связь клеток канальцевого эпителия. Остается неясным, как КТ блокирует действие TGF β_1 в тубулярном эпителии. Одна из версий состоит в том, что PBD могут прямо взаимодействовать с Smads – внутриклеточными медиаторами, которые преобразуют сигналы TGF β_1 . Активация PBD может тормозить экспрессию TGF β_1 , так как при назначении крысам КТ снижается биоактивный почечный TGF β_1 .

Другой потенциальный механизм антагонизма КТ и TGF β_1 состоит в том, что КТ защищает канальцевые эпителиальные клетки, ингибируя сигналы β -катенина, критического сигнального пути к TGF β_1 /интегринсвязанной киназе, передающей сигнал ЭМТ. Наконец, торможение ТИФ под действием КТ было подтверждено на моделях животных с односторонней обструкцией мочеточника. При инъекциях мышам парикальцитола в течение 7 дней выраженность ТИФ оказалась меньше, чем в контроле, существенно уменьшалась экспрессия α -SMA, фибронектина, коллагена, в значительной мере восстанавливалась экспрессия E-кадхерина и PBD [11]. При использовании этой же экспериментальной модели сравнивали ренопротективные эффекты парикальцитола и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента трандалоприла. Монотерапия этими препаратами подавляла экспрессию и аккумуляцию фибронектина, коллагена I и III типов, экспрессию актина, виментина (маркера мезодермальных тканей) и Snail 1 (индикатора ЭМТ). Комбинированная терапия этими препаратами давала суммарный эффект. Применение парикальцитола у животных с повреждением почек, вызванным гентамицином, сопровождалось снижением концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ1 β , ИНФ γ), молекул адгезии (хемоаттрактанта моноцитов протеина-1, ICAM-1, VCAM-1). Кроме того, парикальцитол эффективно тормозил процесс ЭМТ, вызванный TGF β_1 , экстрацеллюлярное накопление матрикса [10].

Таким образом, APBD оказывают нефропротективное действие благодаря противовоспалительному эффекту, торможению пролиферации мезангиальных клеток и подоцитов, снижению активности PАС, предотвращению гипертрофии клубочков, снижению протеинурии, продукции фиброгенных цитокинов, торможению ЭМТ (схема 2).

Вследствие такого действия APBD замедляются прогрессирование гломерулярного фиброза и ТИФ и тормозится прогрессирование ХБП. Для подтверждения клинической эффективности VD необходимы рандомизированные



исследования. Учитывая, что уровень КТ при ХБП прогрессивно снижается, представляется целесообразным его назначение в небольших дозах, начиная с ранних стадий ХБП, всем пациентам, а не только лицам с гиперпаратиреозом, как обычно рекомендуется. Необходимо также контролировать уровень 25(OH)D и восполнять его дефицит.

Литература

1. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // *Нефрология*. – 2005; 9 (3): 7–15.
2. Agarwal R., Acharya M., Tian J. et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease // *Kidney Int.* – 2005; 68 (6): 2823–2828.
3. Dusso A., Arcidiacono M., Yang J. et al. Vitamin D inhibition of TACE and prevention of renal osteodystrophy and cardiovascular mortality // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2010; Mar 30. [Epub ahead of print].
4. Koleganova N., Piecha G., Ritz E. et al. Calcitriol ameliorates capillary deficit and fibrosis of the heart in subtotally nephrectomized rats // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009; 24 (3):778–787.
5. Levin A., Li Y. Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? // *Kidney Int.* – 2005; 68 (5): 1973–1981.
6. Li Y., Spataro B., Yang J. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D inhibits renal interstitial myofibroblast activation by inducing hepatocyte growth factor expression // *Kidney Int.* – 2005; 68 (4): 1500–1510.
7. Li Y., 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.
8. Matias P., Ferreira C., Jorge C. et al. 25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009; 24 (2): 611–618.
9. Panichi V., Migliori M., Taccola D. et al. Effects of 1,25(OH)2D3 in experimental mesangial proliferative nephritis in rats // *Kidney Int.* – 2001; 6 (1): 87–95.
10. Park J., Bae E., Kim I. et al. Renoprotective effects of paricalcitol on gentamicin-induced kidney injury in rats // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2010; 298 (2): 301–313.
11. Tan X., Li Y., Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006; 17 (12): 3382–3393.
12. Teng M., Wolf M., Ofsthun M. et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005; 16 (4): 1115–1125.
13. Tian J., Liu Y., Williams L. et al. Potential role of active vitamin D in retarding the progression of chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007; 22 (2): 321–328.
14. Wu-Wong J., Noonan W., Nakane M. et al. Vitamin d receptor activation mitigates the impact of uremia on endothelial function in the 5/6 nephrectomized rats // *Int. J. Endocrinol.* – 2010; 2010: 625852.
15. Zittermann A., Schleithoff S., 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.

ROLE OF VITAMIN D IN CARDIO- AND NEPHROPROTECTION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

M. Volkov, Candidate of Medical Sciences; Professor **A. Smirnov**, MD Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University
Increased cardiovascular mortality in chronic kidney disease (CKD) may be due to vitamin D (VD) deficiency. The cardioprotective effect of VD is to suppress atherogenesis and vascular calcification, to increase the degree of hypertension, to improve the contraction and relaxation of the myocardium, and to diminish its hypertrophy; its nephroprotective effect is to inhibit the proliferation of mesangial cells and podocytes, to prevent glomerular hypertrophy, to reduce proteinuria and the production of fibrogenic cytokines, to suppress epithelial-mesenchymal transformation and myofibroblast activation, causing CKD to be retarded.

Key words: chronic kidney disease, vitamin D, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, cardioprotective effects, nephroprotective effects.

из практики

ЗНАЧИМОСТЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

В. Кустаров¹, доктор медицинских наук, профессор, **О. Веселова**¹,
Г. Жаринов², доктор медицинских наук, профессор,

¹Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, ²Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург

E-mail: snksjusha@mail.ru

Представлены результаты исследований эффективности и безопасности применения препарата Индинол для лечения больных с дисплазией шейки матки легкой степени.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, Индинол, вирус папилломы человека.

Ежегодно в Российской Федерации регистрируется около 470 тыс. первичных случаев злокачественных новообразований. Рак шейки матки является одним из наиболее частых заболеваний в онкогинекологии и в нашей стране занимает 3-е место (14,1%) после рака молочной железы (53,9%) и рака тела матки (18,6%) [1]. Несмотря на определенные успехи последних лет в профилактике рака шейки матки, актуальность этой проблемы в нашей стране сохраняется.

Дисплазия шейки матки является частью спектра прогрессирования заболевания до инвазивного рака [2]. Переход от дисплазии легкой степени в *Ca in situ* продолжается в среднем от 3 до 8 лет. Еще 10–15 лет проходит до развития микроинвазивного рака и столько же – до распространенной формы. Перемены, произошедшие в мире на рубеже XX–XXI веков, привели к изменению моделей сексуального поведения (раннее начало половой жизни, ранние первые роды, частая смена половых партнеров, рост числа инфекций, передаваемых половым путем – ИППП).

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одной из наиболее распространенных ИППП [3]. Максимум заражения приходится на возраст 18–25 лет. Роль ВПЧ в этиологии рака шейки матки считается доказанной и не подвергается сомнению [4]. В настоящее время известно более 20 типов ВПЧ, однако только некоторые из них вызывают дисплазию и рак шейки матки. В 80–90% опухолей шейки матки присутствуют 16-й, 18-й либо 31-й, 33-й типы вируса. Постоянное носительство вируса приводит к прогрессированию цервикальной интраэпителиальной дисплазии легкой степени (CIN I) в дисплазию тяжелой степени (CIN III), которая заканчивается развитием инвазивного рака [8, 9]. Для формирования необратимой неоплазии необходима активная экспрессия генов E6 и E7 вируса с индукцией множественных повреждений хромосомной ДНК в инфицированной клетке, которая завершает процесс перерождения. Важным этапом профилактики рака шейки матки является эффективное лечение ее поражений ВПЧ. Однако присутствие вирусов в макроорганизме не всегда вызывает заболевание. Существуют другие факторы, способствующие прогрессированию опухоли [3].

Широко обсуждается гормональный фактор в генезе предраковых заболеваний шейки матки. Экспериментальные данные показывают, что индуцирование рака под влиянием