



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

ВИТАМИН D И ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

Масюта Дмитрий Иванович

к.м.н., доцент каф. педиатрии № 2

Налетов Андрей Васильевич

д.м.н., проф. заведующий кафедрой педиатрии №2

Зуева Галина Владимировна

к.м.н., доцент каф. педиатрии № 2



- Витамин D пересек границы метаболизма Ca и фосфатов и стал фактором обеспечения важнейших физиологических функций
- Это стероидный гормон с эндокринным, паракринными и аутокринным эффектом



Каждый десятый житель планеты страдает заболеванием почек.

- В популяции США число пациентов с ХБП старше 30 лет достигло 14,4% в 2020 году и увеличится до 16,7% в 2030 году
- В России это примерно 15 млн. человек
- Среди тех, кто находится под наблюдением участковых врачей, около 2% уже имеют скрытую почечную патологию. Но их до поры до времени не выявляют. Дело в том, что заболевания почек может не давать болевых синдромов, пока этот парный орган не утратит до 85% своих функций.
- К смерти при почечной недостаточности приводят чаще всего сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие неинфекционные заболевания.

Хроническая болезнь почек (ХБП) - актуальная проблема общественного здравоохранения во всем мире и самый мощный предиктор сердечно-сосудистых заболеваний

- Распространенность ХБП сопоставима с такими социально значимыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром.
- Признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации выявляют, как минимум, у каждого десятого представителя общей популяции.



Национальные рекомендации.

Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению – М. 2016

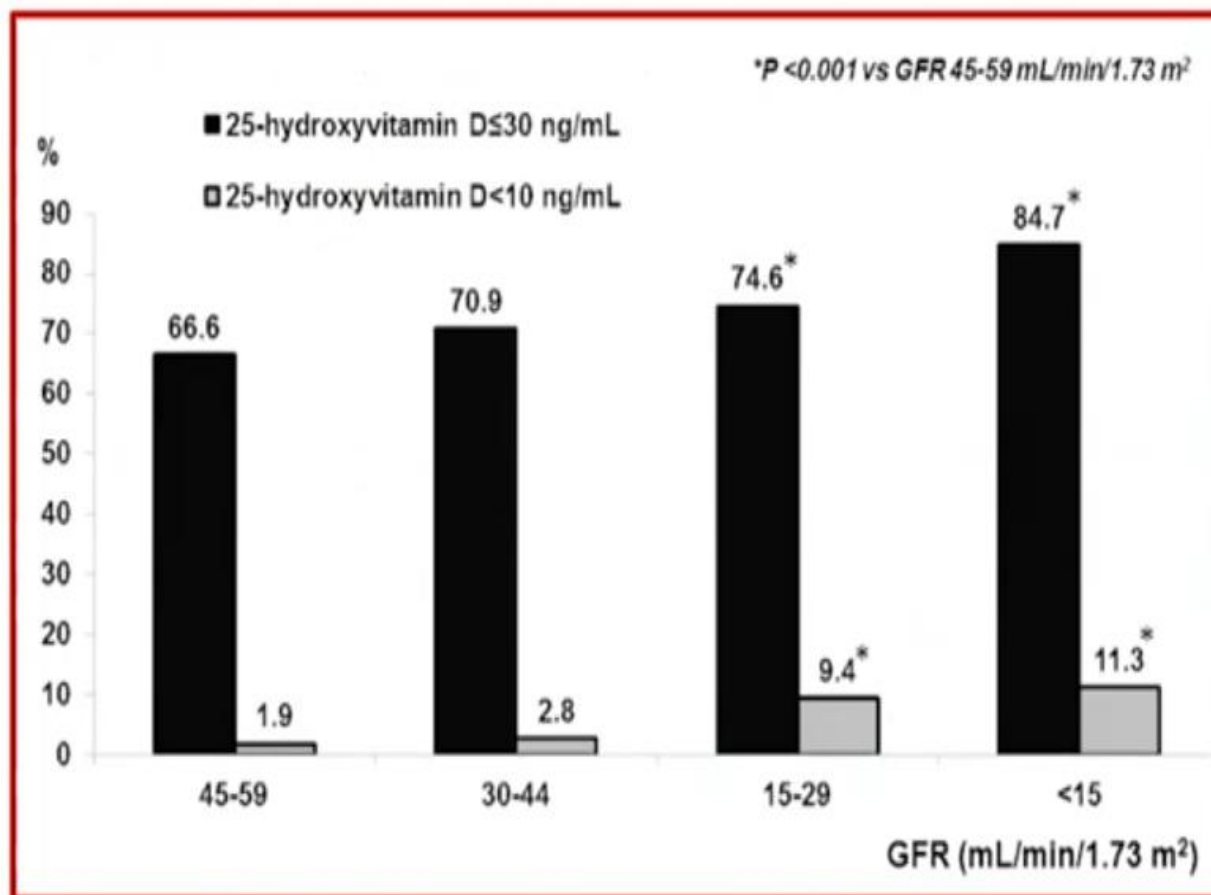
Хроническая болезнь почек (ХБП) связана с дефицитом витамина D.

- Пациенты с ХБП имеют исключительно тяжелый дефицит витамина D, который, к тому же, усугубляется сниженной способностью превращать 25- (ОН) витамин D в активную форму – кальцитриол (1,25 - (ОН)² D)
- Дефицит витамина D возникает на ранней стадии заболевания и имеет тенденцию к росту по мере прогрессирования потери функции почек.

- Дефицит витамина D определяется у 80% пациентов на преддиализе и у 97% пациентов, находящихся на гемодиализе. По мере прогрессирования ПН и снижения уровня кальцитриола постепенно развивается вторичный гиперпаратиреоз (кальцитропный эффект)
- Дефицит витамина D при ХБП влияет на рост и развитие клеток, модуляцию апоптоза, число и активность Т- и В-лимфоцитов и макрофагов (плейотропный эффект витамина D)
- У лиц с ХБП степень дефицита вит. D ассоциирован с альбуминурией, более быстрым прогрессированием заболевания почек и повышенной смертностью от всех причин.
 - [Gonzalez et al. DOI: 10,1159 / 000081023].

- Обеспеченность витамином D изучена среди пациентов с ХБП в 12 регионах США Поразительно, но исследователи обнаружили, что уровни 25 (ОН) - D начинают снижаться у лиц с ХБП 2 стадии и на 3 и 4 стадии только 29% и 17% пациентов имели достаточный уровень 25 (ОН) -D [DOI: 10.1053 / j.ajkd.2005.02.029].
- Т.о., тяжелый дефицит витамина D присутствует примерно у 95% пациентов, находящихся на гемодиализе [Am J Kidney Dis. 2011. 58 (4): 544-53.]
- У 80% из пациентов (367) перед диализом со средней скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) $14,9 \pm 5.1$ мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$, концентрация 25 (ОН) D в плазме < 20 нг / мл. *Нефрология, 36 (2016), с. 510-516.*
- Снижение уровня витамина D $< 23,1$ нг / мл связано с более высокой смертностью

Дефицит витамина D - характерная черта ХБП



Частота недостаточности и дефицита витамина D по категориям ХБП.

Данные в процентах; * P < 0,001 по сравнению с СКФ 45–59 мл / мин / 1,73 м².

Satrapa et al. BMC Nephrology 2013, 14:206
<http://www.biomedcentral.com/1471-2875/14/206>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Vitamin D insufficiency and deficiency with stages of chronic kidney disease in an Asian population

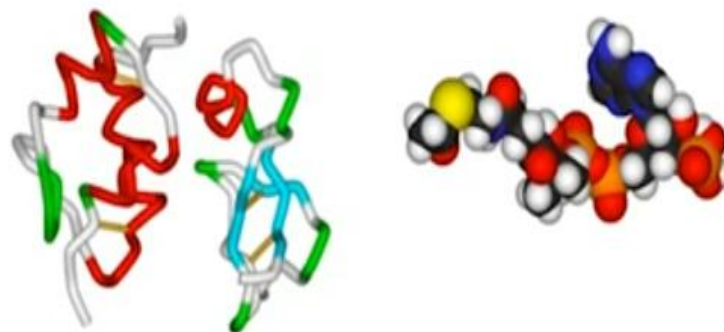
Bancho Satrapa¹, Polking Limwanata, Arman Chappaz, Duppatham Supayndh and Parbudda Chozovician



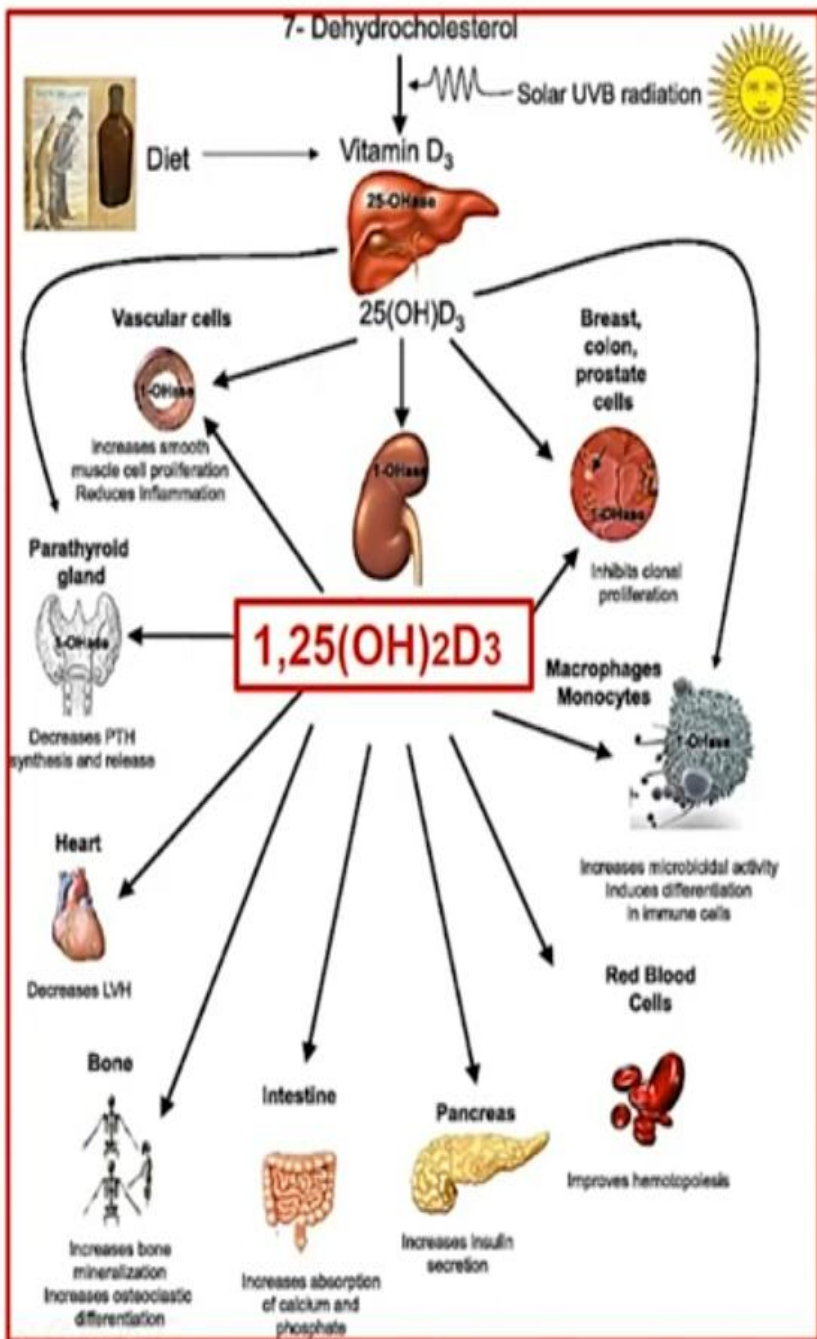
Витамин D –гормональная система



- Холекальциферолы – D2 и D3
- Кальцидиол - 25(OH)D
- Кальцитриол - 1,25(OH)2 D
- Ферменты (гидроксилазы)
- ВДСБ
- Рецепторы вит. D



J.Cannell, B.Hollis
Use of vitamin D in clinical
practice Alternative medicine review,
2008, V.13, №1,6-20



Помимо экспрессии в почках (5%), фермент 1- α -гидроксилаза также присутствует в других клетках (85%):

- параситовидная железа,
- макрофаги,
- остеобласты,
- клетки гладких мышц,
- эндотелиальные клетки
- поджелудочная железа,
- грудная железа,
- простата
- толстая кишка.

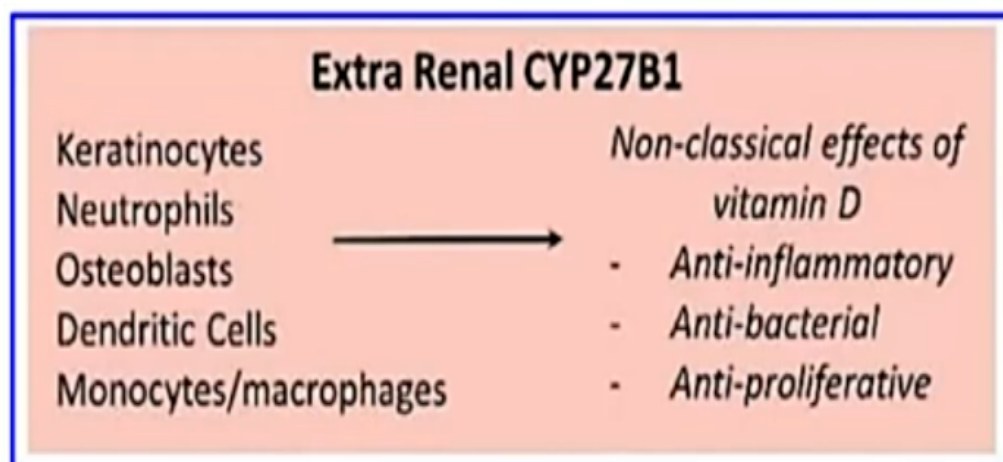
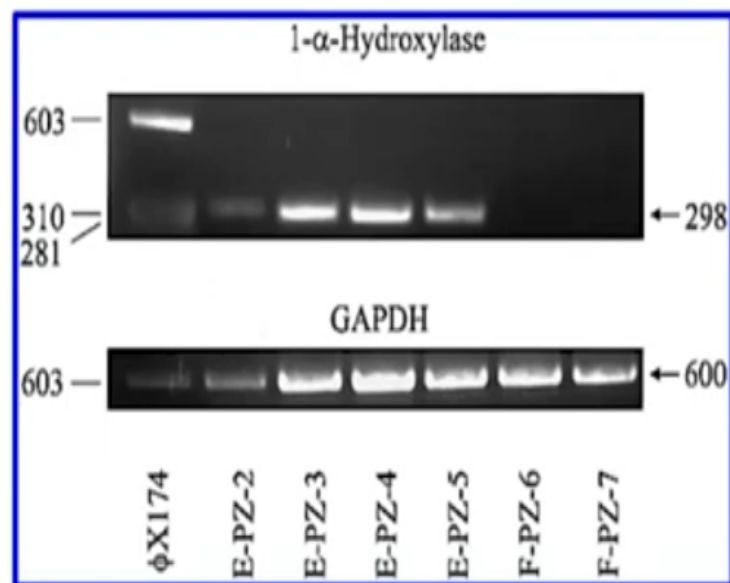
Периферическое гидроксилирование - это основание для приема нативного витамина D даже у пациентов с нарушением функции почек.

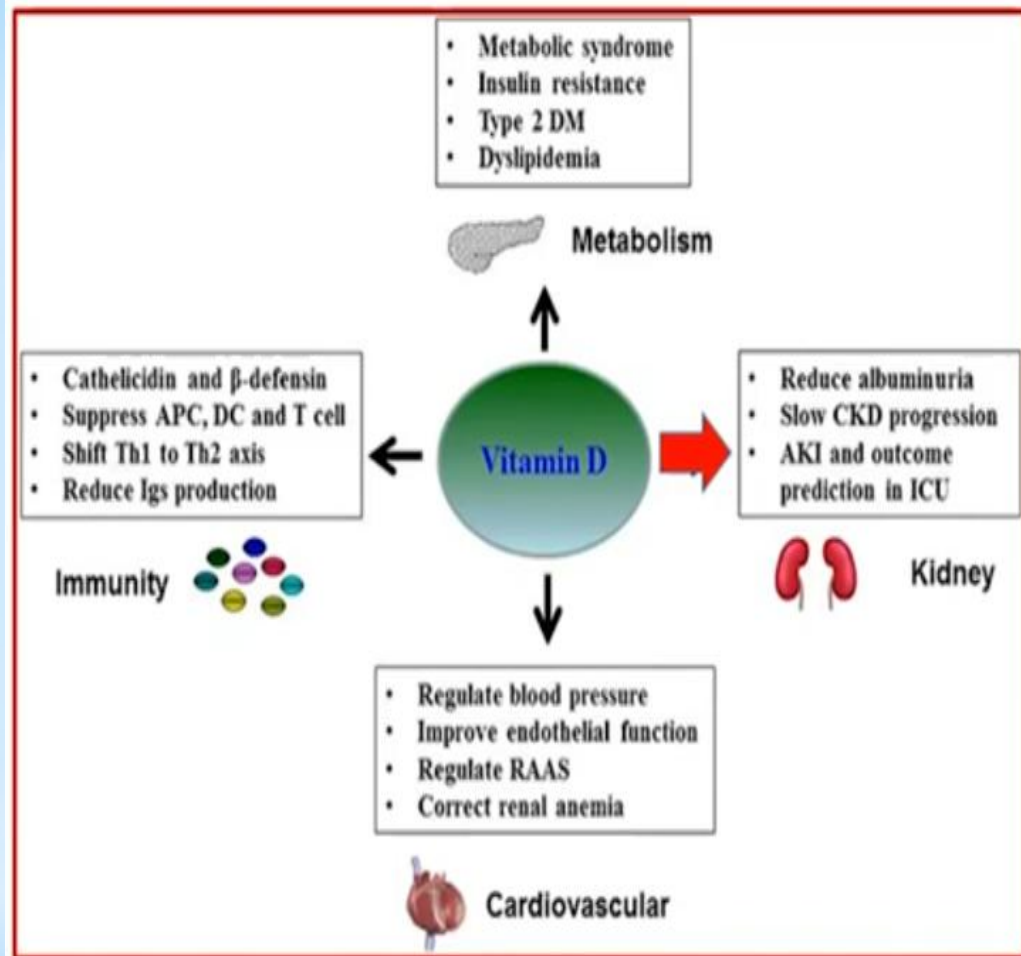
Синтез $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в почках зависит от:

- Паратиреоидного гормона (ПТГ), а его уровень зависит от концентрации Ca и P .
- Половые гормоны (эстрогены и андрогены)
- Кальцитонин
- Пролактин
- Гормон роста (через инсулиноподобный фактор роста-1)
- Глюкокортикостероидные гормоны и др.
- Фактор роста фибробластов (FGF23), оказывает тормозящее влияние на синтез $1,25$ -дигидроксивитамина d_3 .
- Некоторые лекарственные средства - противоэпилептические средства, ретровирусная терапия

Активность 1 α -гидроксилазы (CYP27B1) регулируется многими факторами:

- концентрацией кальция
- уровнем ПТГ
- содержанием фактор роста фибробластов 23 (FGF-23)
- уровнем 1 α , 25 (OH) 2 D, через механизм петли отрицательной обратной связи





- Дефицит витамина D связан с повышением заболеваемости и смертности при критических состояниях и является биомаркером для прогнозирования ОПП.
- Назначение витамина D поддерживает нормальное кровяное давление, функцию эндотелиальных клеток сосудов, предупреждает развитие анемии, прогрессирование функции почек у пациентов с ХЗП, влияет на снижение протеинурии,

Плейотропные эффекты витамина D при заболеваниях почек. Витамин D оказывает положительное влияние на иммунологические, метаболические, сердечно-сосудистые и почечные эффекты у пациентов с заболеванием почек.

Плейотропные эффекты витамина D при заболевании почек

Авторы: Чна-Чжоу Ву и Куо-Ченг Лу

Отправлено: 8 декабря 2015 г. Отклик: 6 июня 2016 г. Опубликовано: 26 апреля 2017 г.

DOI: 10.5771 / 6457

При нарушении функций почек происходит:

- Вследствие низкой общей СКФ - снижение клубочковой фильтрации «25 (ОН) D-DBP»
- Нарушение реабсорбции 25 (ОН) D из-за снижения экспрессии мегалина в почках *(многофункциональный рецептор эндоцитарного клиренса циркулирующих белков, который участвует в поглощении и доставке витамина D в почки)*
- Снижение активности 1- α -гидроксилазы из-за потери функциональной массы почек, высокого уровня FGF-23 прогрессирующего содержания «уремических токсинов»

- У пациентов с ХБП изменение метаболизма витамина D играет центральную роль в развитии вторичного гиперпаратиреоза в дополнение к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и большинство рекомендаций по использованию витамина D при ХБП в значительной степени основаны на уровнях ПТГ и кальция.

[Semin.Nephrol. 2014; 34 (6): 660–8].

- Тяжелый дефицит витамина D, по-видимому, присутствует примерно у 95% пациентов, находящихся на гемодиализе [Am J Kidney Dis. 2011. 58 (4): 544–53.]



Review

Pleiotropic effects of vitamin D in chronic kidney disease

Wen-Chih Liu^{a,b}, Chia-Chao Wu^c, Yao-Min Hung^{a,b}, Min-Tzer Liao^{d,e}, Jia-Fwu Shyu^b, Yuh-Feng Lin^{a,b}, Kun-Cheng Lu^{f,g,h}, Kun-Chieh Yeh^{f,g,h}

- Дефицит витамина D при ХЗП вызывает скелетные нарушения, такие как дефекты остеобластов или остеокластов, дисбаланс костного обмена и ухудшение качества костей, а также нескелетные нарушения, такие как метаболический синдром, гипертония, иммунная дисфункция, гиперлипидемия, диабет и анемия.

- У пациентов с ХБП снижение продукции кальцитриола в проксимальных канальцах сопровождается развитием интерстициального фиброза. Доказано, что витамин D блокирует продукцию NFκB, нуклеарного фактора, поддерживающего хроническое воспаление в почечной ткани, оказывая при этом противовоспалительное действие, аналогичное влиянию стероидов

Li YC, Qiao G, Uskokovic M et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. J Ster Biochem Molec Biol 2004; 89-90: 387-392 54.

Yap HK, Cheung W, Murugasu B. Down regulation of monokine genes in children with relapses of steroid-responsive nephritic syndrome. Jordan Abstr 11th. Congr. of IPNA, London, 1998

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

- Витамин D подавляет гиперпродукцию ренина и, тем самым, активность РААС.

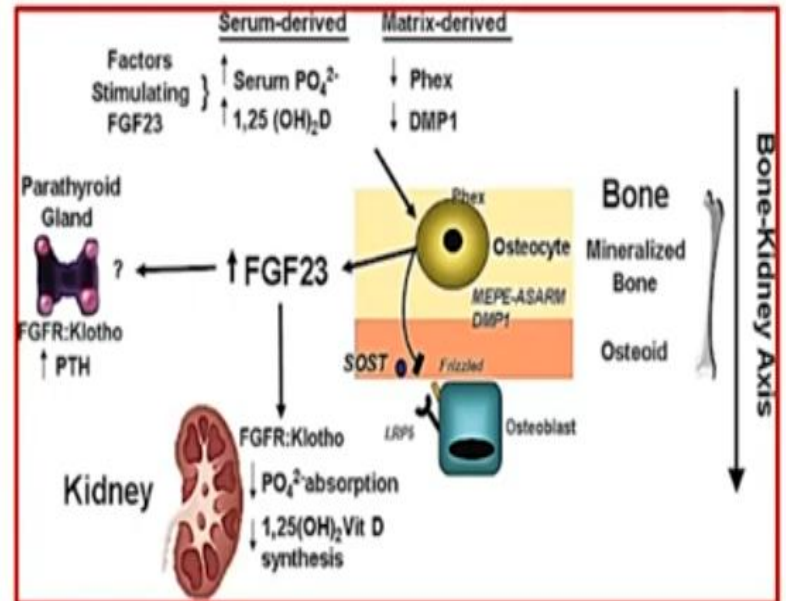
Известно, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) стимулирует продукцию целого ряда цитокинов, способствующих развитию протеинурии, нефросклероза и артериальной гипертензии, которые играют важную роль в прогрессировании ХБП.

Jones G. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1α-hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1α, 25-dihydroxyvitamin D(3). Semin Dial 2007;20(4):316- 324. Doi: 10.1111/j.1525-139X.2007.00302.x 63.

de Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis G. Talk Between the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Vitamin D-FGF-23-klotho in Chronic Kidney Disease. Am J Soc Nephrol 2011;22(9):1603-1609. Doi: 10.1681/ASN.2010121251

- Пациенты, получающие глюкокортикоиды, имеют в два раза более высокий риск дефицита витамина D по сравнению с населением в целом, что, скорее всего, связано с основным заболеванием и прямым влиянием глюкокортикоидов на метаболизм витамина D
 - J Clin Endocrinol Metab. 2011. 96 (12): 3838–45.
- Это действие глюкокортикоидов на метаболизм и активность витамина D очевидно из-за основного заболевания, при котором назначают лечение глюкокортикоидами (различные формы гломерулопатий)
- На основании этих патофизиологических концепций было предложено использование кальцитриола или альфакальцидола вместо холекальциферола для лечения гиповитаминоза D при остеопорозе, вызванном глюкокортикоидами

- Исходный дефицит витамина D и 25(OH) D может поставить под угрозу способность поврежденной почки продуцировать 1,25-(OH)₂ D
- Фактор роста фибробластов-23 (FGF-23) увеличивается при заболеваниях почек и может подавлять активность 1-α-гидроксилазу, что является дополнительным фактором, ограничивающим способность поврежденной почки поддерживать уровни 1,25-дигидроксивитамина D по мере прогрессирования заболевания почек.
- Активность 1-α-гидроксилазы может быть напрямую подавлена задержкой фосфата и гиперфосфатемией



Почки являются основной мишенью для FGF23, и основная функция этого гормона - регулировать реабсорбцию фосфата и производство 1,25 (OH)₂ D

ОСЬ ПОЧКИ- КОСТЬ

Начиная с ранних стадий ХБП наблюдается повышение уровней FGF-23 и ПТГ как попытка коррегировать тенденцию к гиперфосфатемии и гипокальциемии.

- FGF-23 подавляет реабсорбцию фосфора в почках и снижает уровень кальцитриола в сыворотке крови путем ингибирования почечного фермента 1- α -гидроксилазы и стимуляции фермента 24-гидроксилазы, ответственного за катаболизм витамина D.
- Итак, FGF-23 способствует поддержанию баланса фосфора при преддиализной ХБП, но усугубляет дефицит кальцитриола.
- ПТГ увеличивает реабсорбцию кальция в почках и канальцевую экскрецию фосфора, а также стимулирует синтез кальцитриола, хотя при ХБП этот процесс нарушается гиперфосфатемией и функциональным снижением массы почек.

Влияние витамина D на СС систему при патологии почек

- Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее частой причиной смертности пациентов с ХБП и связаны с дефицитом витамина D – при этом на каждые 10% снижения уровня витамина D увеличивается риск общей смертности на 14%
- Назначение витамина D пациентам с ХБП снижает риск сердечно-сосудистой смертности на 27%

Am J Nephrol, 37 (2013), стр. 239-248. <http://dx.doi.org/10.1159/000346846>

- В ряде исследований описана связь между низким уровнем 25 (ОН) -VD и эндотелиальной дисфункцией. Витамин D оказывает защитное действие на артериальную стенку, уменьшает воспаление сосудов (за счет уменьшения провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли, и увеличивает секрецию противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин. -10).

- *Arch Med Sci, 12 (2016), стр. 1015-022. <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2016.61911>*

Факторы питания способствуют субоптимальному статусу 25 (ОН) -D при ХБП.

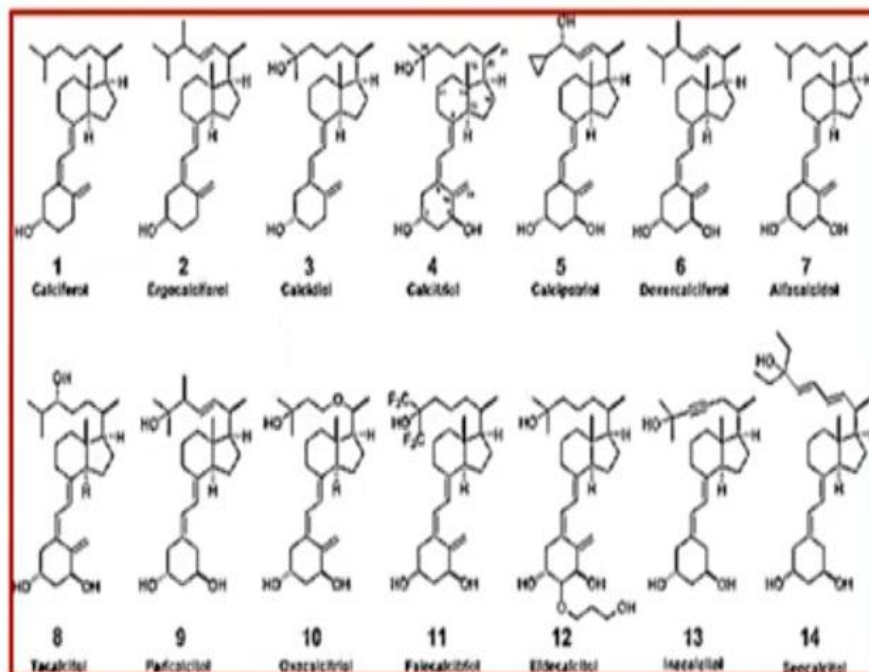
- Пациенты с ХБП имеют снижение аппетита, желудочно-кишечные симптомы, связанные с уремией, и диетические ограничения, т. е. развивается низкий уровень белка (особенно у пациентов с консервативным лечением), а диета содержит низкий уровень фосфатов.
- У пациентов с протеинурией обычно наблюдается повышенная экскреция VDBP с мочой, но также может наблюдаться нарушение обратного захвата белка, опосредованного мегалином и кубилином, в проксимальных канальцах
- У пациентов с ХБП повышен уровень факторов, связанных с воспалением. Добавки холекальциферола уменьшают воспаление и, следовательно, уровень С-реактивного белка Результаты и увеличивала экспрессию внутриклеточных ферментов, регулирующих уровень витамина D

- Широко распространенная экспрессия VDR во многих системах органов составляет биологическую основу предполагаемого плейотропного и нескелетного действия витамина D.
- Эти свойства включают ингибирование РААС, эндотелиальную защиту, иммунную модуляцию и противовоспалительное действие.

В связи с этим дефицит витамина D связан с инсулинорезистентностью, гипертрофией левого желудочка, протеинурией, атерогенностью, снижением тромболизиса, иммунным дисбалансом, восприимчивостью к инфекциям и сохранению воспаления.

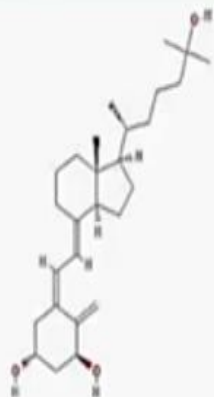
- Учитывая высокую распространенность недостаточности и дефицита витамина D у пациентов с ХБП, первым шагом в коррекции отклонений от нормы витамина D у этих пациентов будет корректировка уровней 25 (ОН) D для облегчения и поддержания выработки $1,25 \text{ (ОН)}_2 \text{ D}$.
- Оценивая и восполняя дефицит 25- (ОН) витамина D, врачи будут адекватно подпитывать как почечные, так и внепочечные пути синтеза кальцитриола, поддерживая классические, а также неклассические функции витамина D, которые в конечном итоге влияют на клинические результаты в этой группе пациентов высокого риска.
- У пациентов с ХБП 3 и 4 стадии, когда уровень 25 (ОН) D ниже 30 нг / мл, с этой целью проводится лечение препаратами холекальциферола, чтобы повысить уровень 25 (ОН) D

Более 3000 синтетических аналогов витамина D разработаны для применения в терапии гиперпролиферативных заболеваний - различные типы рака, псориаз, аутоиммунное заболевание кожи или костных заболеваний, таких как остеопороз, однако до сих пор только несколько соединений витамина D поступили на рынок

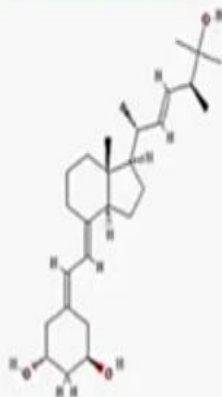


Метаболиты витамина D и аналоги имеющиеся на рынке.

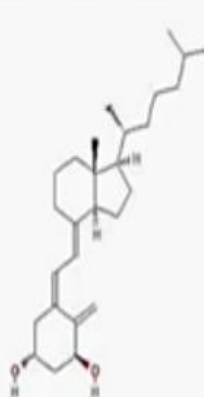
Основной целью разработки аналогов витамина D является выявление соединений с низким кальцеилическим эффектом (профилактика гиперкальциемии) по сравнению с мощной антипролиферативной, пролиферативной, пролиферативной и / или иммуномодулирующей функцией.



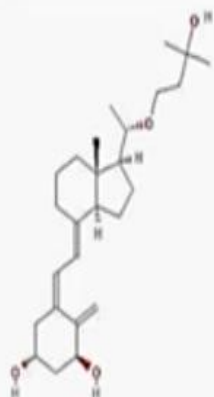
Calcitriol, 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃



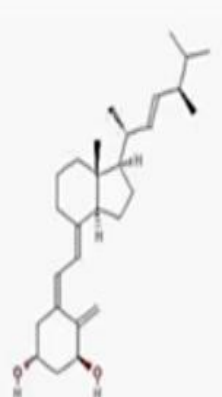
Paricalcitol, 19-Nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃



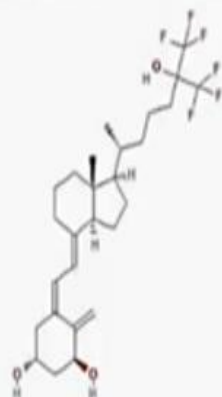
Alphacalcidol, 1 α -hydroxyvitamin D₃



Maxacalcitol, 1 α ,25-dihydroxy-22-oxa vitamin D₃



Doxercalciferol, 1 α -Hydroxyvitamin D₃



Falcalcitriol, 1 α ,25-Dihydroxy-26,27-F₂ vitamin D₃

Структура аналогов витамина D, используемых при лечении ХБП

- Кальцитриол (1 α , 25 (OH)₂ D₃) – (рокальтрол) основное назначение - подавить уровень ПТГ
Нежелательный побочный эффект - повышение уровня кальция и фосфора из-за его воздействия на кишечник.
- Парикальцитол (1,25 (OH)₂-19-нор-D₂) - вызывает подавление ПТГ, но с меньшей гиперкальциемией и гиперфосфатемией.
- Альфакальцидол (1 α -(OH) D₃) - превращается в активную форму 1 α , 25 (OH)₂ D₃ в печени. По эффективности равен парикальцидолу
- Максакальцитол (22-окса-1,25 (OH) D₃) – только в эксперименте
- Фалекальцитриол (1,25 (OH)₂-26,27-F₂-D₃)- только в Японии

Введение витамина D или его аналогов не привело к снижению смертности



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!