

Влияние активаторов рецепторов витамина D на сывороточный уровень белка Клото у пациентов с хронической болезнью почек: проспективное рандомизированное исследование

Л.Ю. Милованова^{✉1}, В.Д. Бекетов¹, С.Ю. Милованова¹, М.В. Таранова¹, В.В. Козлов¹, А.И. Пасечник², В.А. Решетников¹, Т.В. Андросова¹, М.В. Калашников¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Высокий риск сердечно-сосудистых событий остается одной из ведущих причин смертности у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). В то же время установлено, что циркулирующая форма белка Клото обладает выраженными кардио- и нефропротективными свойствами.

Цель. Оценить влияние активаторов рецепторов витамина D (АРВД) на сывороточный уровень Клото у пациентов с ХБП стадии 3b–4.

Материалы и методы. В исследование включены 90 пациентов с ХБП стадии 3b–4, имеющих на момент скрининга повышенный уровень паратиреоидного гормона (ПТГ). Из них 47 пациентов (1-я группа) начали лечение селективным АРВД (Земплар 1 мкг/сут), а 43 пациента (2-я группа) – неселективным АРВД (альфакальцидол 0,25 мкг/сут). Исходно и через 12 мес, в дополнение к обычному обследованию при ХБП, изучали уровни Клото в сыворотке крови и провели расширенное сердечно-сосудистое обследование.

Результаты. Пациенты, которым удалось достичь и поддерживать целевой уровень ПТГ, имели более высокие уровни Клото в сыворотке крови ($p=0,037$). Пациенты группы 1 значительно чаще достигали целевого уровня ПТГ ($p=0,032$), имели более высокие уровни Клото ($p=0,037$) и расчетной скорости клубочковой фильтрации ($p=0,048$), чем пациенты группы 2. Кроме того, у пациентов, получавших альфакальцидол более 6 мес, чаще наблюдались гиперкальциемия ($p=0,047$) и гиперфосфатемия ($p=0,035$), а также кальцификация клапанов сердца ($p=0,048$), увеличение скорости пульсовой волны ($p=0,024$), индекса массы миокарда левого желудочка ($p=0,033$) и частоты развития гипертрофии левого желудочка ($p=0,048$).

Заключение. У пациентов с ХБП, которым удалось достичь и поддерживать целевой уровень ПТГ в крови, наблюдались более высокие уровни Клото. Использование селективных АРВД связано как с более высокой частотой достижения целевых уровней ПТГ в сыворотке, так и с более высокими уровнями Клото, чем использование неселективных АРВД.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Милованова Людмила Юрьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)164-14-00; e-mail: Ludm.milovanova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5599-0350

Бекетов Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6377-0630

Милованова Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2687-6161

Таранова Марина Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7363-6195

Козлов Василий Владимирович – доц. каф. общественного здоровья и организации здравоохранения ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2389-3820

Пасечник Анастасия Игоревна – ординатор каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-7544-3696

Решетников Владимир Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. общественного здоровья и организации здравоохранения ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2987-7995

Ludmila Yu. Milovanova. E-mail: Ludm.milovanova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5599-0350

Vladimir D. Beketov. ORCID: 0000-0002-6377-0630

Svetlana Yu. Milovanova. ORCID: 0000-0002-2687-6161

Marina V. Taranova. ORCID: 0000-0002-7363-6195

Vasilii V. Kozlov. ORCID: 0000-0002-2389-3820

Anastasiia I. Pasechnik. ORCID: 0000-0002-7544-3696

Vladimir A. Reshetnikov. ORCID: 0000-0002-2987-7995

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, Клото, активаторы рецепторов витамина D

Для цитирования: Милованова Л.Ю., Бекетов В.Д., Милованова С.Ю., Таранова М.В., Козлов В.В., Пасечник А.И., Решетников В.А., Андросова Т.В., Калашников М.В. Влияние активаторов рецепторов витамина D на сывороточный уровень белка Клото у пациентов с хронической болезнью почек: проспективное рандомизированное исследование. Терапевтический архив. 2021; 93 (6): 679–684. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.000854

ORIGINAL ARTICLE

Effect of vitamin D receptor activators on serum Klotho levels in 3b–4 stages chronic kidney disease patients: a prospective randomized study

Ludmila Yu. Milovanova^{✉1}, Vladimir D. Beketov¹, Svetlana Yu. Milovanova¹, Marina V. Taranova¹, Vasili V. Kozlov¹, Anastasiia I. Pasechnik², Vladimir A. Reshetnikov¹, Tatiana V. Androsova¹, Mikhail V. Kalashnikov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Background. High risk of cardiovascular events is among leading problems in chronic kidney disease (CKD). Serum Klotho is supposed to be cardio- and nephroprotective; modification of its levels may be important in CKD.

Aim. To evaluate the impact of vitamin D receptor activators (VDRA) on Klotho serum levels in CKD 3b–4 stages patients.

Materials and methods. Study included 90 CKD 3b–4 stages patients who had elevated serum levels of parathyroid hormone (PTH). From them, 47 patients (group 1) started to treat with the selective VDRA (zemplar 1 mcg/day), and 43 patients (group 2) started to treat with non-selective VDRA (alfacalcidol 0.25 mcg/day). At baseline and after 12 months we conducted routine examination, serum Klotho measurement, and broad cardiovascular examination.

Results. The patients who managed to maintain a target serum PTH level, had higher Klotho serum level ($p=0.037$) at the end of the study. Patients who used selective VDRA significantly more often reached the target PTH level ($p=0.032$), had higher serum Klotho levels ($p=0.037$), and glomerular filtration rate (eGFR) level ($p=0.048$) than patients who used non-selective VDRA. In addition, patients treated with alfacalcidol more than 6 months, more often had hypercalcemia ($p=0.047$) and hyperphosphatemia ($p=0.035$). Group 2 showed higher: pulse wave velocity ($p=0.051$), left ventricular myocardial mass index ($p=0.033$), and more advanced heart valve calcification ($p=0.038$).

Conclusion. Successful parathyroid hormone level control with vitamin D receptor activators was associated with higher serum Klotho, selective agents having shown greater effect. Long-term treatment with selective vitamin D receptor activators may contribute to cardiovascular calcification prevention by modifying Klotho levels.

Keywords: chronic kidney disease, Klotho, vitamin D, receptor activator

For citation: Milovanova LYu, Beketov VD, Milovanova SYu, Taranova MV, Kozlov VV, Pasechnik AI, Reshetnikov VA, Androsova TV. Effect of vitamin D receptor activators on serum Klotho levels in 3b–4 stages chronic kidney disease patients: a prospective randomized study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (6): 679–684. DOI: 10.26442/00403660.2021.06.000854

Введение

Высокий риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) остается одной из ведущих проблем для нефрологов в мире, учитывая растущее число пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, позднюю диагностику ХБП, высокую смертность от сердечно-сосудистых причин, в том числе и среди молодых пациентов [1, 2].

В то же время установлено, что циркулирующая форма морфогенетического белка Клото является важным гумо-

ральным фактором, защищающим сердечно-сосудистую систему [3–5]. Дефицит Клото вызывает развитие множественных системных проявлений (в рамках синдрома преждевременного старения), неотъемлемой частью которых являются тяжелые сердечно-сосудистые нарушения [6].

В настоящее время ХБП рассматривают как модель ускоренного старения организма в связи с прогрессивным снижением уровня Клото в сыворотке крови, сопровождающим развитие нефросклероза [7].

Андросова Татьяна Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-9951-126X

Tatiana V. Androsova. ORCID: 0000-0002-9951-126X

Калашников Михаил Владиславович – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-4828-6338

Mikhail V. Kalashnikov. ORCID: 0000-0003-4828-6338

У пациентов с ХБП дефицит Клото способствует высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Клото является очень чувствительным маркером – снижение сывороточного уровня Клото при ХБП может быть обнаружено уже на стадии 2, а в мочевых тестах может выявляться на стадии 1 [6].

Исследования *in vitro* показали, что наряду с увеличением фосфатурии, стабилизацией скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и регуляцией проницаемости эндотелия сосудов сывороточный Клото подавляет Na-зависимый захват фосфора эндотелием и гладкомышечными клетками сосудов (ГМКС) и предотвращает остеогенную дифференцировку ГМКС и минерализацию, индуцированную гиперфосфатемией [6, 8]. В эксперименте сверхэкспрессия Клото замедляет прогрессирование ХБП, улучшает метаболизм фосфатов и защищает сердце и сосуды от кальцификации [8].

Клинические исследования подтверждают экспериментальные данные о кардиопротективной роли Клото. У пациентов с ХБП стадии 3 изменения соотношения FGF23/Клото коррелировали с изменениями массы левого желудочка (ЛЖ) [9]. У пациентов, находящихся на гемодиализе, низкие уровни Клото связаны с сердечно-сосудистыми событиями независимо от других факторов минерально-костных нарушений при ХБП (МКН-ХБП) [10]. Согласно исследованию KNOW-CKD сывороточный Клото продемонстрирован как независимый биомаркер индекса массы ЛЖ у пациентов с ХБП [11].

F. Li и соавт. обнаружили, что пациенты с кальцинированными аортальными клапанами имеют более низкие уровни Клото и лечение рекомбинантным Клото снижает высокую фосфатиндуцированную остеогенную активность в интерстициальных клетках аортального клапана человека [12]. Другое исследование показало, что введение Клото уменьшило тяжесть индуцированного высоким содержанием фосфата почечного и сердечного фиброза и улучшило функцию почек и сердца (при отсутствии предшествующего заболевания почек) [13].

Учитывая имеющиеся экспериментальные и клинические данные, можно предположить, что устранение дефицита Клото при ХБП может подавлять прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений.

В связи с этим поиск терапевтических подходов, которые могут отсрочить снижение уровня Клото по мере прогрессирования ХБП и замедлить развитие сердечно-сосудистых осложнений, является приоритетом для улучшения прогноза этой когорты пациентов.

Цель исследования – оценить влияние активаторов рецепторов витамина D (РВД) на уровень Клото в сыворотке крови у пациентов с ХБП стадии 3b–4.

Материалы и методы

В исследование включены 90 пациентов с ХБП стадии 3b–4 (из 215 с ХБП стадии 3b–4, скринированных), 46 мужчин и 44 женщины, средний возраст 44,9±9,5 года,

у которых на момент скрининга выявлен повышенный уровень паратиреоидного гормона (ПТГ). Все пациенты набраны из амбулаторного отделения университетской клиники. Из них 47 пациентов (1-я группа) начали лечение селективным активатором РВД (Земплар 1 мкг/сут), а 43 пациента (2-я группа) – неселективным активатором РВД (альфакальцидол 0,25 мкг в день). Пациенты включались в исследование, если у них устанавливался диагноз ХБП стадии 3b–4 согласно KDIGO 2012 г. [14]. Расчетная СКФ рассчитывалась по уравнению СКД-EPI. Критериями исключения стали следующие: сахарный диабет, возраст менее 18 или более 65 лет, тяжелая хроническая сердечная недостаточность (III–IV класс NYHA), стенокардия (III–IV класс CCS) или острый коронарный синдром, онкология, системное аутоиммунное заболевание, инфекции, артериальная гипертензия (>160/100 мм рт. ст.), гемоглобин <110 г/л, протеинурия >1 г в день, беременность, трансплантация почки, применение иммуносупрессивных препаратов, некомплаентность к малобелковой диете. В дополнение к обычному обследованию при ХБП у всех пациентов изучали уровни Клото в сыворотке крови (Human soluble Klotho with antiKlotho monoclonal antibodies, IBL – Takara 27998-96 Well). Кроме того, исследованы артериальное давление (АД), включая центральное (аортальное) давление, скорость пульсовой волны (СПВ) на аппарате Sphygmocor (Австралия), а также проведены электрокардиография, эхокардиография (ЭхоКГ).

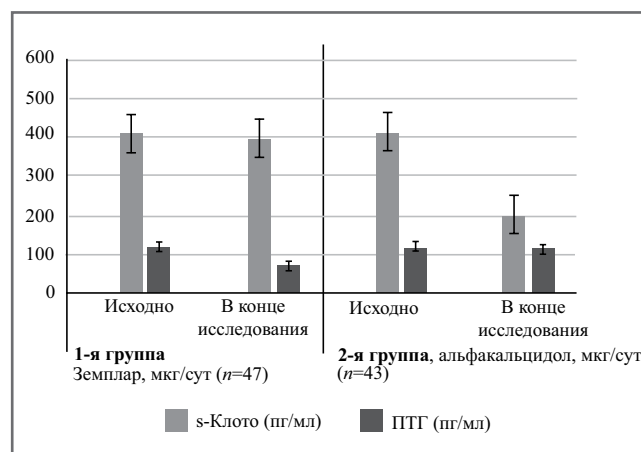


Рис. 1. Динамика средних уровней Клото и ПТГ в сыворотке у больных с ХБП на фоне терапии активаторами РВД в течение периода наблюдения (U-критерий Манна-Уитни). Пациенты 1-й группы имели статистически значимо ниже уровни ПТГ ($p=0,032$) и выше уровень Клото ($p=0,037$) на момент окончания исследования по сравнению с пациентами 2-й группы.

Fig. 1. Dynamics of mean serum levels of Klotho and PTH in patients with CKD on the vitamin D receptor activator therapy during the observation period (Mann-Whitney U-test). Group 1 patients had statistically significantly lower PTH levels ($p=0.032$) and higher Klotho levels ($p=0.037$) at the end of the study compared with group 2.

Таблица 1. Лабораторные и клинические результаты обследования больных на момент начала и конца исследования в обеих группах**Table 1. Laboratory and clinical results at baseline and at the follow-up visit in both study groups**

Показатели		1-я группа, Земплар, мкг/сут (n=47)	2-я группа, альфакальцидол, мкг/сут (n=43)	p
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Исходно	35,1 [19,8; 43,4]	34,9 [20,1; 44,1]	0,571
	В конце исследования	30,7 [16,6; 40,1]	26,5 [14,7; 39,9]	0,048
Центральное систолическое АД, мм рт. ст.	Исходно	115,0 [109,5; 130,0]	113,0 [107,0; 129,5]	0,632
	В конце исследования	118,0 [115,0; 133,3]	131,0 [117,5; 146,5]	0,039
Препараты, n (%)				
Антигипертензивные препараты	Исходно	39 (83,3)	36 (84,1)	0,571
	В конце исследования	41 (88,0)	43 (100)	0,051
Фосфатсвязывающие препараты	Исходно	8 (16,2)	7 (16,4)	0,944
	В конце исследования	10 (21,4)	19 (43,2)	0,024
Лабораторные показатели (в сыворотке)				
Фосфор, ммоль/л	Исходно	1,41 [1,21; 1,55]	1,39 [1,2; 1,58]	0,824
	В конце исследования	1,44 [1,22; 1,57]	1,59 [1,39; 1,87]	0,037
Общий кальций, ммоль/л	Исходно	2,27 [2,19; 2,37]	2,29 [2,21; 2,36]	0,713
	В конце исследования	2,40 [2,28; 2,51]	2,58 [1,9; 2,67]	0,047
ПТГ, пг/мл	Исходно	125,7 (65,0–134,6)	127,1 (55,5–127,6)	0,631
	В конце исследования	75,0 [59,6; 132,4]	119,0 [72,0; 295,0]	0,032
Клото, пг/мл	Исходно	429,9 [368,5; 517,1]	433,2 [373,2; 534,2]	0,814
	В конце исследования	418,1 [351,3; 498,2]	221,7 [198,4; 316,7]	0,037

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: результаты представлены как медианы (межквартильный интервал) или частоты n (%). Значение p отражает значимость между группами по U-критерию Манна–Уитни или критерию χ^2 в зависимости от случая; значения $p < 0,05$ выделены жирным шрифтом как статистически значимые.

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) оценивали с помощью ЭхоКГ. Гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) диагностировалась, если ИММЛЖ >95 г/м² у женщин и >115 г/м² у мужчин согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2013 г. [15].

Кальцификация клапанов сердца оценивалась с помощью полуколичественной балльной шкалы согласно рекомендациям KDIGO 2012 г. и Национальным рекомендациям по МКН-ХБП [16, 17].

Образцы крови исследованы на момент рандомизации и спустя 12 мес наблюдения. Образцы крови центрифугированы в течение 15 мин при 3000 об/мин, полученная сыворотка заморожена и хранилась при температуре -80°C.

Нормальный сывороточный уровень Клото исследован у 40 здоровых добровольцев сопоставимого возраста и пола.

Все пациенты наблюдались в динамике через 1 год. Все пациенты дали письменное информированное согласие.

Протокол исследования одобрен локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), №06-17, 16.06.2017. Все описываемые процедуры проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Статистический анализ. Характеристики пациентов в начале и в конце исследования оценивали по методам стандартной описательной статистики – медианам и межквартильным интервалам, средним значениям \pm стандартное отклонение и частотам n (%). Для оценки статистически значимой разницы показателей между группами использовали критерий χ^2 (для качественных переменных) и U-критерий Манна–Уитни (для количественных переменных). Количественные показатели представлены в виде медиан и квартилей, качественные – в процентах. Для выявления и оценки силы связи между двумя количественными переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при двустороннем

Таблица 2. Результаты инструментальных методов исследования исходно и через 12 мес
Table 2. Results of instrumental assessment at baseline and follow-up visit at 12 months in both study groups

Показатели		1-я группа, Земплар, мкг/сут (n=47)	2-я группа, альфа-кальцидол, мкг/сут (n=43)	p
Индекс аугментации, %	Исходно	19,7 [16,0; 25,0]	19,4 [15,4; 25,0]	0,734
	В конце исследования	21,2 [17,5; 27,0]	29,9 [19,5; 36,9]	0,034
СПВ, м/с	Исходно	10,2 [8,8–12,3]	9,8 [8,5–12,7]	0,078
	В конце исследования	10,9 [8,9–12,8]	11,9 [8,7–13,1]	0,051
<i>Степень кальцификации структур сердца, n (%)</i>				
0 баллов	Исходно	8 (16,6)	6 (13,5)	0,593
	В конце исследования	6 (11,9)	0 (0)	0,048
0,5–1 балл	Исходно	35 (73,8)	34 (78,3)	0,384
	В конце исследования	35 (73,8)	36 (83,7)	0,263
>1,5 балла	Исходно	5 (9,5)	3 (8,1)	0,738
	В конце исследования	6 (14,3)	7 (16,2)	0,676
<i>Ремоделирование миокарда</i>				
ИММЛЖ, кг/м ²	Исходно	111 [100; 116]	109 [95; 119]	0,590
	В конце исследования	113 [102; 117,5]	118 [100; 124]	0,033
ГЛЖ, n (%)	Исходно	26 (54,8)	24 (56,8)	0,582
	В конце исследования	29 (61,9)	35 (81,1)	0,048

Примечание. Значения $p < 0,05$ определены как статистически значимые, выделены жирным шрифтом.

p -значении $< 0,05$. Статистический анализ провели с помощью программы SPSS, версия 21.0 (Чикаго, США).

Результаты

Пациенты, которым удалось поддерживать целевой уровень ПТГ, имели более высокие уровни Клото в сыворотке крови ($p=0,037$) в конце исследования (**рис. 1**).

Пациенты, которые использовали селективные активаторы РВД, значительно чаще достигали целевого уровня ПТГ ($p=0,032$) и имели более высокие уровни Клото в сыворотке ($p=0,037$) и уровень расчетной СКФ ($p=0,048$), чем пациенты, которые использовали неселективные активаторы РВД в тех же дозах (**табл. 1**).

Кроме того, у пациентов, получавших альфакальцидол более 6 мес, чаще наблюдались гиперкальциемия ($p=0,047$) и гиперфосфатемия ($p=0,037$); см. табл. 1.

У пациентов 2-й группы СПВ ($p=0,051$) и кальцификация клапанов сердца ($p=0,048$), а также ИММЛЖ ($p=0,033$) и степень ГЛЖ ($p=0,048$) стали выше в конце исследования (**табл. 2**).

Обсуждение

Прогрессирование ХБП, повышение уровня FGF-23 и гиперфосфатемия сопровождаются снижением синтеза витамина D в почках, что приводит к гипокальциемии и активации синтеза ПТГ с развитием вторичного гиперпаратиреоза [7].

Активаторы РВД в настоящее время одобрены для лечения вторичного гиперпаратиреоза, но, как показано, их связь с улучшением выживаемости не зависит от уровней ПТГ [18], что позволяет предположить наличие и других, плейотропных, эффектов активаторов РВД.

Как один из таких эффектов обсуждается влияние активаторов РВД на сывороточный уровень белка Клото [18]. Однако имеющиеся в литературе данные неоднозначны, особенно в отношении роли неселективных активаторов РВД [18–20]. Так, помимо положительных плейотропных эффектов высокие дозы кальцитриола могут быть связаны с гиперкальциемией и с кальцификацией сосудов (КС), как показано в некоторых моделях на животных [21, 22].

Данные *in vitro* также противоречивы; кальцитриол, как показано, увеличивает кальцификацию ГМКС в некоторых исследованиях [23, 24], но не в других [25, 26]. Парикальцитол [(19-нор-1 α , 25(ОН)2D₂)] является аналогом кальцитриола, который реже вызывает гиперкальциемию [27] и может иметь преимущество в выживаемости по сравнению с кальцитриолом [28]. Данные исследований на грызунах неоднозначны, но предполагают положительный эффект активаторов РВД, особенно парикальцитола, на КС [22, 26, 28–30]. Несмотря на имеющиеся клинические и экспериментальные данные, указывающие на преимущества терапии активаторов РВД, лежащие в основе механизмы еще предстоит выяснить.

Экспериментальные данные свидетельствуют о протективном влиянии витамина D на функцию эндотелия, связанном со снижением окислительного стресса и повышением уровней эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Эти результаты коррелируют с эффектами Клото на сосуды и согласуются с результатами нескольких рандомизированных клинических исследований, которые продемонстрировали положительное влияние добавок

витамина D или парикальцитола на функцию эндотелия на стадии 3–4 ХБП [31, 32]. Исследования показали и другие положительные эффекты приема витамина D на маркеры воспаления, молекулы внутриклеточной адгезии, молекулы адгезии сосудистых клеток, ПТГ, Е-селектин и жесткость артерий [7, 32].

При этом нельзя исключить, что коррекция жесткости/КС может быть связана с замедлением снижения уровня Клото в сыворотке крови на фоне лечения селективными активаторами РВД [18].

Исследования на специально разработанной мышинной модели показали, что целенаправленная делеция гена РВД увеличивает размер кардиомиоцитов и массу ЛЖ без фиброза [33], что также наблюдается при дефиците Клото [34, 35].

Аналогичным образом показано наличие связи между дефицитом витамина D и повышенным содержанием коллагена в миокарде, нарушением сократительной способности сердца и увеличением массы ЛЖ [36].

В то же время предположено, что добавление витамина D может защитить сердечно-сосудистую систему за счет модуляции ренин-ангиотензиновой системы [37, 38]. У. Li и соавт. [39, 40] установили, что витамин D является негативным эндокринным регулятором биосинтеза ренина *in vivo*, поскольку уровни мРНК ренина в почках мышей с блокировкой РВД и мышей с блокировкой 25-гидроксивитамин D1 α -гидроксилазы оказались значительно более повышенными. Более того, замечено, что у мышей с блокировкой РВД развивались гипертензия и гипертрофия сердца в результате нарушения регуляции ренин-ангиотензиновой системы [39, 41]. Результаты многочисленных исследований

позволяют предполагать, что 1,25-дигидроксивитамин D₃ подавляет экспрессию гена ренина, и этот эффект не зависит от влияния витамина D на метаболизм кальция [39, 41]. В то же время между сывороточным уровнем Клото и уровнем ренина и ангиотензина II также выявлена обратная взаимосвязь [42].

Обобщая имеющиеся литературные данные и результаты нашего исследования, нельзя исключить, что благоприятные эффекты активаторов РВД, особенно селективных активаторов РВД, могут быть связаны с их влиянием на сывороточный уровень белка Клото. Для подтверждения данного предположения необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Заключение

У пациентов с ХБП, которым удалось достичь и поддерживать целевой уровень ПТГ в сыворотке крови с помощью применения активаторов РВД, наблюдались более высокие уровни Клото в сыворотке. Использование селективных активаторов РВД связано как с более высокой частотой достижения целевых уровней ПТГ в сыворотке, так и с более высокими уровнями Клото, чем использование неселективных активаторов РВД. Продолжительная терапия селективными активаторами РВД в адекватных дозах может помочь защитить сердечно-сосудистую систему от кальцификации путем влияния на уровень белка Клото.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ГМКС – гладкомышечные клетки сосудов
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
КС – кальцификация сосудов
ЛЖ – левый желудочек

ПТГ – паратиреоидный гормон
РВД – рецепторы витамина D
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СПВ – скорость пульсовой волны
ХБП – хроническая болезнь почек

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031
- 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):1258-70. DOI:10.1038/ki.2011.368
- Grabner A, Faul C. The Role of FGF23 and Klotho in Uremic Cardiomyopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25:314-24. DOI:10.1097/MNH.000000000000231.5
- Neyra JA, Hu MC. Potential application of Klotho in human chronic kidney disease. *Bone.* 2017;100:41-9. DOI:10.1016/j.bone.2017.01.017
- Xie J, Yoon J, An SW, et al. Soluble Klotho Protects against Uremic Cardiomyopathy Independently of Fibroblast Growth Factor 23 and Phosphate. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1150-60. DOI:10.1681/ASN.2014040325
- Kuro-o M. Klotho and chronic kidney disease – Whats new? *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(6):1705-8. DOI:10.1093/ndt/gfp069
- Carracedo J, Alique M, Vida C, et al. Mechanisms of Cardiovascular Disorders in Patients With Chronic Kidney Disease: A Process Related to Accelerated Senescence. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:185. DOI:10.3389/fcell.2020.00185
- Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: Physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:503-33. DOI:10.1146/annurev-physiol-030212-183727

9. Seifert ME, De Las Fuentes L, Ginsberg C, et al. Left ventricular mass progression despite stable blood pressure and kidney function in stage 3 chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2014;39:392-9. DOI:10.1159/000362251
10. Memmos E, Sarafidis P, Pateinakis P, et al. Soluble Klotho is associated with mortality and cardiovascular events in hemodialysis. *BMC Nephrol.* 2019;11:217. DOI:10.1186/s12882-019-1391-1
11. Kim HJ, Kang E, Oh YK, et al. The association between soluble Klotho and cardiovascular parameters in chronic kidney disease: Results from the KNOW-CKD study. *BMC Nephrol.* 2018;5:51. DOI:10.1186/s12882-018-0851-3
12. Li F, Yao Q, Ao L, et al. Klotho suppresses high phosphate-induced osteogenic responses in human aortic valve interstitial cells through inhibition of Sox9. *J Mol Med.* 2017;95:739-51. DOI:10.1007/s00109-017-1527-3
13. Hu MC, Shi M, Gillings N, et al. Recombinant α -Klotho may be prophylactic and therapeutic for acute to chronic kidney disease progression and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int.* 2017;91:1104-14. DOI:10.1016/j.kint.2016.10.034
14. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO. 2012 clinical practice guide-line for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150. DOI: 10.1038/kisup.2012.73
15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-219. DOI:10.1093/eurheartj/eh151
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evolution, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;76:S1-130
17. Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Добронравов В.А., и др. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество (май 2010 г.). *Нефрология и диализ.* 2011;13(1):33-51 [Ermolenko VM, Volgina GV, Dobronravov VA, et al. National recommendations on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. Russian Dialysis Society (May 2010). *Nephrologia i dialis.* 2011;13(1):33-51 (in Russian)]
18. Lau WL, LeafEM, Hu MC, et al. Vitamin D receptor agonists increase Klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. *Kidney Int.* 2012;82(12):1261-70. DOI:10.1038/ki.2012.322
19. Naves-Díaz M, Alvarez-Hernández D, Passlick-Deetjen J, et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008;74:1070-8. DOI: 10.1038/ki.2008.343
20. Becker LE, Koleganova N, Piecha G, et al. Effect of paricalcitol and calcitriol on aortic wall remodeling in uninephrectomized ApoE knockout mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;300:F772-82. DOI: 10.1152/ajprenal.00042.2010
21. Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E, et al. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int.* 2008;73:300-7. DOI: 10.1038/sj.ki.5002675
22. Cardús A, Panizo S, Parisi E, et al. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res.* 2007;22:860-6. DOI: 10.1359/jbmr.070305
23. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation.* 1998;98:1302-6. DOI: 10.1161/01.cir.98.13.1302
24. Li X, Speer MY, Yang H, et al. Vitamin D receptor activators induce an anticalcific paracrine program in macrophages: requirement of osteopontin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:321-6. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.196576
25. Wu-Wong JR, Noonan W, Ma J, et al. Role of phosphorus and vitamin D analogs in the pathogenesis of vascular calcification. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;318:90-8. DOI: 10.1124/jpet.106.101261
26. Brown AJ, Finch J, Slatopolsky E. Differential effects of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D(2) and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on intestinal calcium and phosphate transport. *J Lab Clin Med.* 2002;139:279-84. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2002.kid573.x
27. Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med.* 2003;349:446-56. DOI: 10.1056/NEJMoa022536
28. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR, et al. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1509-19. DOI: 10.1681/ASN
29. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, et al. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int.* 2007;72:709-15. DOI: 10.1038/sj.ki.5002406
30. Kumar V, Yadav AK, Singhal M, et al. Vascular function and cholecalciferol supplementation in CKD: A self-controlled case series. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;180:19-22. DOI:10.1016/j.jsbmb.2018.01.001
31. Chitalia N, Ismail T, Tooth L, et al. Impact of Vitamin D supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients. *PLoS ONE.* 2014;9:e91363. DOI:10.1371/journal.pone.0091363
32. Lundwall K, Jacobson SH, Jörneskog G, Spaak J. Treating endothelial dysfunction with Vitamin D in chronic kidney disease: A metaanalysis. *BMC Nephrol.* 2018;19:247. DOI:10.1186/s12882-018-1042-y
33. Chen S, Law CS, Grigsby CL, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the Vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation.* 2011;124:1838-47. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032680
34. Olejnik A, Franczak A, Krzywonos-Zawadzka A, et al. The Biological Role of Klotho Protein in the Development of Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int.* 2018;2018:5171945. DOI:10.1155/2018/5171945
35. Buchanan S, Combet E, Stenvinkel P, Shiels PG. Klotho, Aging, and the Failing Kidney. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:560. DOI:10.3389/fendo.2020.00560
36. Weishaar RE, Simpson RU. Vitamin D3 and cardiovascular function in rats. *J Clin Investig.* 1987;79:1706-12. DOI:10.1172/JCI113010
37. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Ciałkowska-Rysz A, et al. Impact of Vitamin D on the Cardiovascular System in Advanced Chronic Kidney Disease (CKD) and Dialysis Patients Nutrients. 2018;10(6):709. DOI:10.3390/nu10060709

38. Levin A, Li YC. Vitamin D and its analogues: Do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney Int.* 2005;68:1973-81. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.00651.x
39. Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Investig.* 2002;110:229-38. DOI:10.1172/JCI0215219
40. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem.* 2003;88:327-31. DOI:10.1002/jcb.10343
41. 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:E125-32. DOI:10.1152/ajpendo.00224.2004
42. Zhou L, Mo H, Miao J, et al. Klotho Ameliorates Kidney Injury and Fibrosis and Normalizes Blood Pressure by Targeting the Renin-Angiotensin System. *Am J Pathol.* 2015;185(12):3211-23. DOI:10.1016/j.ajpath.2015.08.004

Статья поступила в редакцию / The article received:
02.03.2021



OMNIDOCTOR.RU

Журнал «Терапевтический архив» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-31249

В статье представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя.

Все права защищены. 2021 г.

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2021 г.