

during isoniasid therapy. *Indian J Chest Dis* 1990; 32; 1: 55–58.

18. *Hawkins P, Davison A.G., Dasgupta B.* et al. Diaphragm strength in acute SLE in a patient with paradoxical abdominal motion and reduced lung volumes. *Thorax* 2001; 56; 4: 329–330.

19. *Hayslett J.P., Esdaile J.M.* Response to therapy as a predictor of outcome in lupus. *Clin and Invest Med* 1992; 15; 4: 145.

20. *Huong D.L., Wechsler B., Vauthier-Bronzes D.* et al. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single center. *Ann Rheum Dis* 2001; 60; 6: 599–604.

21. *Illei G.G., Austin H.A., Crane M.* et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001; 135; 4: 296–298.

22. *Kipen Y., Briganti E., Strauss B.* et al. Three Year Followup of Bone Mineral Density Change in Premenopausal Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Journ of Rheumatol* 1999; 26; 2: 310–317.

23. *Kozora E., Laundenslager M., Lemieux A.* et al. Inflammatory and hormonal measures predict neuropsychological functioning in SLE and RA. *J Int Neuropsychol soc* 2001; 7; 6: 745–754.

24. *Lee J.G., Joo K.W., Chung W.K.* et al. Diffuse alveolar hemorrhage in lupus nephritis. *Clin Nephrol* 2000; 54; 4: 282–288.

25. *Lehman T.J.A.* Current Concepts of Immunosuppressive Drug Therapy of Systemic Lupus Erythematosus. *Journ of Rheumatol* 1992; 19; Suppl. 33: 20–22.

26. *Mchmes P.M., Schuttinga J., Sanslone W.K.* et al. The economic impact of treatment of severe lupus nephritis with prednisone and intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994; 37; 7: 1000–1006.

27. *Mok C.C., Lau C.S., Chan E.Y.T.* et al. Acute transverse myelopathy in SLE: Clinical Presentation, Treatment and outcome. *J of Rheumatol* 1998; 25; 3: 467–473.

28. *Mok M.Y., Farewell V.T., Isenberg D.A.* Risk factors for avascular necrosis of bone in patients with systemic lupus erythematosus: Is there a role for antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 462–467.

29. *Mok C.C., Lau C.S., Wong R.W.* Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28; 4: 766–771.

30. *Mok C.C., Ho C.T., Sin Y.P.* et al. Treatment of diffuse prolifera-

tive lupus glomerulonephritis: a comparison of two cyclophosphamide-containing regimens. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38; 2: 256–264.

31. *Mosca M., Neri R., Gianessi S.* et al. Therapy with pulse methylprednisolone and short-course pulse cyclophosphamide for diffuse proliferative glomerulonephritis. *Lupus* 2001; 10; 4: 253–257.

32. *Myers B.D., Chagnac A., Golbetz H.* et al. Extent of glomerular injury in active and resolving lupus nephritis: a theoretical analysis. *Am J Physiol* 1991; 260: 717–727.

33. *Pasquali S., Banfi G., Zucbelli A.* et al. Lupus membranous nephropathy: long-term outcome. *Clinical Nephrology* 1993; 39; 4: 175–182.

34. *Paton N.I.J., Cheong I.K.S., Kong N.C.T.* et al. Risk factors for infections in Malaysian patients with SLE. *Q. J. Med* 1996; 89: 531–538.

35. *Pinto L.F., Senior J.M., Ceron J.A.* et al. Nefropatia lupica. *Acta Medica Colombiana* 1992; 18; 3: 157–163.

36. *Robert E., Parodi A., Reborato A.* An Unusual Dermatologic Presentation of Systemic Lupus Erythematosus. *Int. J. Dermatol* 1992; 31; 2: 14.

37. *Saab S., Corr M.P., Weisman M.H.* Corticosteroids and Systemic Lupus Erythematosus Pancreatitis: A Case report. *J Rheumatol* 1998; 25: 801–806.

38. *Swaak A.J., Van den Brink H.G., Smeen R.J.* et al. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation. *Lupus* 2001; 10; 1: 51–58.

39. *Tochimary H., Yasuda K., Takekosbi Y.* et al. Current topics in childhood lupus nephritis. *Acta Paediatr Jpn* 1993; 35; 5: 480–487.

40. *Vilarinbo S.T.V., Costalat L.T.L.* Evaluation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in males with SLE. *J Rheumatol* 1998; 25: 1097–1103.

41. *Wiewiorowski M., Graczyk J.* Favorable interactions of cytostatic and steroid drugs in treatment of SLE. *Acta Pol. Pharm.* 2000; 57; Suppl. 92–95.

42. *Workshop Report – Aspects of Use of Antimalarials in Systemic Lupus Erythematosus.* Canadian Rheumatology Association, Mont-Tremblant, Quebec, Canada, 1997.

43. *Yazawa S., Kawasaki S., Obi T.* et al. Development of severe longitudinal atrophy of thoracic spinal cord following lupus-related myelitis. *Intern Med* 2001; 40; 4: 353–357.

Роль витамина Д и кальция в иммунопатологии почек и артериальной гипертензии

Ф.И. Руснак

Детская клиническая больница № 38, г. Москва

The role of vitamin D and calcium in kidney immunopathology and arterial hypertension

F.I. Rusnak

Ключевые слова: кальцитриол (1,25D), кальций, иммунитет, гломерулонефрит, ХПН, ПТГ, артериальная гипертензия.

Необходимым условием выполнения витамином D своих функций является его последовательное превращение в печени и почках с образованием 25-гидрокси-витамина D₃ (25D) и 1,25D или 24,25 дигидрокси-витамина D₃ (24,25D). 25D является транспортной формой витамина D, а 1,25D – его гормональной фор-

мой, механизм действия которой аналогичен таковому других стероидных гормонов. Данные о физиологической роли 24,25D противоречивы, но он обладает также некоторыми свойствами гормона. Витамин D поступает в организм с пищей, а также образуется в коже из 7-дегидрохолестерина. Витамин D переносится в печень,

Адрес для переписки: Москва, ул. Москворечье, ДКБ № 38

где осуществляется включение гидроксильной группы в C25 положении. Образующийся 25D является основной циркулирующей формой витамина D. Кроме того, этот метаболит в небольших количествах образуется в кишечнике, почках и легких. Механизм регуляции образования 25D не вполне ясен. Известны его сезонные и географические колебания, коррелирующие с интенсивностью инсоляции, возрастание его концентрации при дополнительном введении витамина D, что может свидетельствовать о нежесткой регуляции по механизму обратной связи. Так, при обследовании 15 детей с ХПН в результате тубулоинтерстициальных болезней почек (креатинин крови $2,3 + 1,3$ мг%, клиренс креатинина $36 + 20$ мл/мин), уровень 25D в крови в летние месяцы (июль–сентябрь) был в пределах 34 нг/мл (у здоровых – 30 нг/мл), в зимние (октябрь–май) – 20 нг/мл (у здоровых – 16 нг/мл), т. е. в зимние месяцы уровень 25D снижается примерно на 50%, как у здоровых детей, так и у пациентов с ХПН [55]. 1,25D снижает активность 25-гидроксилазы в печени и ускоряет деградацию 25D, что приводит к снижению его концентрации в крови. Образовавшийся 25D связывается в основном с альбуминами (витамин-D-связывающий белок – ВДБ) или подвергается энтерогепатической рециркуляции. Период полужизни 25D в крови – 20–30 суток. 25D используется как показатель обеспеченности организма витамином D.

При почечной патологии, сопровождающейся нефротическим синдромом, угнетение всасывания кальция в кишечнике, гипокальциемия, гипокальциурия, деминерализации костей связывают с нарушением обмена 25D. При болезнях почек, сопровождающихся нефротическим синдромом, повышенная проницаемость стенки клубочка для белков с общей молекулярной массой, близкой к молекулярной массе ВДБ, приводит к потере 25D с мочой. Вследствие этой потери происходит значительное снижение концентрации 25D в крови. При других хронических болезнях почек, не сопровождающихся нефротическим синдромом и без нарушений функций почек, концентрация метаболитов витамина D в крови остается в пределах нормы.

Поскольку 25D является источником дальнейшего образования активных метаболитов витамина D, при нефротическом синдроме существует возможность снижения в крови уровня 1,25D и 24,25D. Действительно, многие авторы отмечают сниженный уровень всех трех метаболитов – 25D, 1,25D и 24,25D. Однако суждения об уровне метаболитов витамина D и причинах его снижения неоднозначны. В частности, не только 25D, но и 1,25D и 24,25D циркулируют в крови, связанные с белком из группы альбуминов. Однако с белком связано лишь небольшое количество 1,25D, который циркулирует в крови в свободном состоянии. Снижение уровня метаболитов витамина D в крови связано с протеинурией.

Дальнейшее гидроксилирование 25D, приводящее к образованию гормональной формы витамина D₃, 1,25D или 24,25D, осуществляется в проксимальных канальцах почки – органе, являющемся основным физиологическим местом продукции дигидрокси-метаболитов витамина D. Хотя *in vitro* эти метаболиты образуются и в других тканях (костной, хрящевой, плаценте, слизистой оболочке тонкой кишки, эндотелиальных клетках

сосудов, некоторых гематолимфоэпителиальных клетках), биологическая значимость экстраренальной продукции 1,25D и 24,25D остается неясной.

Роль витамина D в иммунопатологических процессах

В последнее десятилетие значительно продвинулись исследования «неклассических» свойств 1,25D регулировать рост и дифференциацию многих типов клеток, среди которых нормальные и лейкоэмические миелоноцитарные клетки, которые индуцируются к дифференциации в моноцито-макрофагальную линию. Большинство исследований направлено на изучение способностей 1,25D и его аналогов тормозить рост клеток различных типов опухолей грудной железы, колоректальной области, простаты, поджелудочной железы. Эти исследования переросли стадию эксперимента и перенесены в клиническую практику. Очень широко в настоящее время используют аналог 1,25D – кальцитриол в лечении псориаза, ведутся исследования с 1,25D и его аналогами в трансплантологии.

У неактивированных Т- и В-лимфоцитов рецептор 1,25D отсутствует. Однако при активации этих клеток митогенами, антигенами, цитокинами, инфекционными агентами наблюдается быстрая экспрессия рецептора, идентичного по своим физико-химическим свойствам рецептору 1,25D из классических органов-мишеней.

Точный механизм антипролиферативной активности 1,25D неизвестен, но торможение роста клеток 1,25D коррелирует с количеством рецепторов витамина D на клетке. У больных гломерулонефритом независимо от клинико-морфологического варианта обнаружена высокая экспрессия лимфоцитарных рецепторов 1,25D [7, 8]. Инфекционно-аллергическая природа ревматоидного артрита способствует экспрессии лимфоцитарных рецепторов к 1,25D у 76% больных, тогда как среди здоровых людей их экспрессию обнаруживают только у 17% [39]. Количество рецепторов 1,25D дозозависимо увеличивается на фоне лечения глюкокортикоидами и самим гормоном [8, 29].

1,25D связывается со своим внутриклеточным рецептором, который имеет ДНК-связывающий домен. Комплекс 1,25D-рецептор и ДНК индуцирует транскрипцию гена. 1,25D может подавлять транскрипцию гена некоторых цитокинов, таких, как ИЛ-2 фактора некроза опухолей альфа (TNF α), интерферон-гамма (INF γ) и гранулоцит-макрофаг-стимулирующий фактор, а также усиливать продукцию ИЛ-6 [44, 56]. Это приводит к снижению пролиферации митоген-стимулированных Т-клеток и подавлению клеточного иммунитета. 1,25D также снижает Т-хелперную продукцию Ig В-клетками [44].

В активной стадии нефропатии с минимальными изменениями (НМИ) наряду с гиповитаминозом D наблюдается повышение активности Т-хелперов, повышенный уровень растворимого рецептора к ИЛ-2, INF γ [5, 14, 24, 37], что не исключает взаимосвязь этих процессов. Также в активной стадии НМИ в отличие от ремиссии отмечается повышение активности CD8, имеющие супрессорно/цитотоксическое действие, и CD4, продуцирующий фактор, повышающий проницаемость

сосудистой стенки [5].

Лечение рокалтролом (1,25D) женщин с постменопаузальным остеопорозом в дозе 1 мкг/день не влияло на уровень СД3, СД4 и СД8, тогда как в дозе 2 мкг/день увеличивало концентрацию фракций СД3 и СД8, не влияя на общее количество лимфоцитов и СД4 [59]. Этот эффект может быть объяснен тем, что при остеопорозе активируются лимфоциты СД3 и СД8, имеющие значение в остеогенезе, а активация СД-лимфоцитов более свойственна иммунным патологиям.

Значительный интерес представляют данные о способности моноцитов и макрофагов синтезировать 1,25D. Так, активация макрофагов здорового человека гамма-интерфероном или полисахаридом В усиливает продукцию ими 1,25D в 5–100 раз [9, 47].

Продукция 1,25D макрофагами может иметь важное значение в связи с теми эффектами, которые этот гормон оказывает на пролиферацию и функциональную активность лимфоцитов, дифференциацию клеток моноцитарно-макрофагального ряда и активность самих макрофагов. В связи с высокой цитотоксичностью витамина D и его метаболитов, их способностью индуцировать свободнорадикальное перекисное окисление липидов не исключено, что 1,25D, продуцируемый активированными макрофагами, может являться одним из компонентов их цитолитической активности [9].

Местное выделение 1,25D клетками моноцитарно-макрофагального ряда может быть направлено на нормализацию иммунопатологических процессов. Известно, что в мезангиуме нефробиоптатов у больных гломерулонефритом обнаруживают большое количество клеток моноцитарно-макрофагального ряда [11]. Кроме фагоцитарной активности, посредством выделения 1,25D они могут, по-видимому, тормозить пролиферацию мезангиальных клеток, что может иметь большое значение в замедлении прогрессирования и развития ремиссии гломерулонефрита.

Предположение об изменениях на территории гломерул под действием 1,25D недавно нашло подтверждение в эксперименте у крыс с моделью мезангиопротеративного анти-Thy-1,1-нефрита. Введение 1,25D способствовало достоверному снижению протеинурии и экскреции с мочой IL-6, снижало диаметр гломерул и аккумуляцию нейтрофилов и моноцитов. Авторы приходят к выводу, что 1,25D снижает гломерулярную гиперклеточность и воспалительную инфильтрацию при Thy-1,1-нефрите, предупреждая апоптоз в восстановительной фазе [43].

Влияние 1,25D на иммунокомпетентные клетки не сводится только к иммунодепрессивным эффектам. Характер этого влияния существенным образом зависит от концентрации гормонов, состава и исходного состояния исследуемых клеток и других факторов. Так, в концентрации 10^{-15} – 10^{-11} М 1,25D стимулирует, а при увеличении концентрации до 10^{-7} М – подавляет секрецию IL-2 культурой клеток Т-клеточной лимфомы, располагающей рецептором к этому гормону [21]. На чистом клоне Т-хелперов мыши, не содержащем примесей других клеток и IL-1 (обычно продуцируемого макрофагами), 1,25D потенцировал митогенный эффект на эти клетки конконавалина А и экспрессию ими рецептора IL-2. При адекватном уровне IL-1 в среде 1,25D тормозил пролиферацию активируемых

Т-хелперов [33].

Противоречивы данные о значении уровня вне- и внутриклеточного кальция в осуществлении влияния 1,25D на пролиферацию клеток. Обработка человеческих лейкоцитарных клеток (HL-60) 1,25D, подавляет *in vitro* их рост и дифференциацию в макрофаги, посредством увеличения внутриклеточного Ca (BCa) и pH в клетках [49]. Активация В-лимфоцитов лимфотропными вирусами сопровождается повышением BCa, однако активация не происходит при помещении клеток в среду без кальция, т. е. активация В-лимфоцитов зависит от внеклеточного кальция [15]. Синтез IL-2 лейкоцитами под действием 1,25D зависит от BCa и внеклеточного кальция, тогда как экспрессия рецепторов IL-2 на мембране лимфоцитов является кальций-независимой [34]. Дифференциация макрофагов под влиянием 1,25D пропорционально уменьшается при снижении уровня внеклеточного кальция [52].

В условиях целостного организма влияние метаболитов витамина D обусловлено взаимодействием большой группы факторов и не всегда идентичен эффектам, наблюдаемым на клеточных культурах *in vitro*.

Современная иммунология выдвинула концепцию о «полярности» иммунного ответа, который в значительной степени определяется соотношением Т-хелпер-1- и Т-хелпер-2-субпопуляций (Th-1- и Th-2-субпопуляций). При преобладании одной или другой субпопуляции секретируются те или иные лимфокины. При преобладании Th-1 повышена продукция IL-2, TNF β и INF γ , выявляются реакции гиперчувствительности замедленного типа, отложение фибрина и признаки склероза, что встречается при многих аутоиммунных заболеваниях, отторжении почечного трансплантата, быстро прогрессирующем гломерулонефрите с полулунными. Th-2 определяют по их способности секретировать IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, индуцировать синтез IgG $_4$ и IgE. Эта субпопуляция клеток участвует в реакциях гиперчувствительности немедленного типа при аллергических заболеваниях [5, 12, 23].

Значительно наблюдение Lemire с соавт. [37], что 1,25D подавляет секрецию ключевого цитокина IL-12, секретируемого макрофагами, и определяющий баланс продукции цитокинов между Th-1 и Th-2 [37, 40]. Подавление IL-12 может представить важную терапевтическую стратегию при лечении Th-1-опосредованных заболеваний. 1,25D является сильным и селективным ингибитором IL-12 [37, 40]. Хотя в сыворотке и моче больных с HC IL-12 не выявляется [51, 57], не исключена местная секреция этого цитокина.

1,25D также способен модулировать аллергическую и противовоспалительную активность (высвобождение активных медиаторов воспаления тучными клетками) [31], что имеет большое значение при реакциях гиперчувствительности немедленного типа.

Вышеперечисленные данные доказывают способность 1,25D и его аналогов выступать в роли иммуномодулирующих средств.

В иммунной терапии аутоиммунных заболеваний и в трансплантологической иммунологии, по мнению С. Matieu с соавт. [40], «хороший» иммуномодулятор должен иметь следующие критерии: препарат должен быть эффективным, безопасным, иметь усиливающее или синергетическое взаимодействие с другими им-

муномодуляторами, допускать короткие сроки применения (и это определяет толерантность) и, наконец, иметь известный механизм действия. Так как ни один из известных иммуномодуляторов не отвечает всем этим критериям, поиски идеальных иммуномодуляторов продолжаются.

Широкое клиническое применение природного 1,25D в качестве иммуномодулятора имеет ограничение из-за быстрого развития гиперкальциемии. Поэтому был синтезирован целый ряд синтетических аналогов 1,25D (кальципотриол, КН 1060, ЕВ 1089 и др.), у которых сохранили антипролиферативные свойства, но значительно снизили кальциемический эффект.

В эксперименте раннее введение 1,25D предупреждает развитие аутоиммунного диабета, ревматоидного артрита [35, 40], но когда уже присутствует деструкция β -клеток поджелудочной железы, значительное влияние на процесс достигается только при совместном применении с циклоспорином А (СуА) [18, 40].

1,25D и его аналоги дозозависимо ингибируют пролиферацию стимулированных Т-лимфоцитов как самостоятельно, так и в комбинации с другими иммуномодуляторами (СуА, рапомидин, мофетил, хлорамбуцил и др.) [8, 39, 40].

Усиливающий эффект 1,25D при совместном применении с СуА описан при аутоиммунном диабете, отторжении почечного трансплантата, ревматоидном артрите, аллергическом энцефаломиелите и др. [13, 39, 40].

Развитие резистентности к действию цитостатиков в лечении гломерулонефрита (ГН) остается актуальной проблемой. Исследование *in vitro* лимфоцитов периферической крови детей с резистентной формой ГН доказало отсутствие антипролиферативного действия хлорамбуцила. Добавление в среду 1,25D восстанавливало и усиливало антипролиферативный эффект хлорамбуцила на 66%. Самостоятельно 1,25D проявлял антипролиферативный эффект только в дозе более 0,01 нМ, причем в дозе 1,0 нМ подавлял пролиферацию лимфоцитов на 50% [7, 48]. Полученные данные при исследовании *in vitro* позволили авторам провести ретроспективный анализ совместного применения 1α ОНД (синтетический аналог 1,25D) с хлорамбуцилом и циклофосфаном. 1α ОНД назначался 22 детям с ГН в течение 3–4 месяцев в связи с гипокальциемией и остеопорозом в дозе 0,75–1,5 мкг/день. Результаты анализа показали, что 1α ОНД и в клинике восстанавливал чувствительность и усиливал действие цитостатиков: у 10 детей, ранее резистентных к иммуносупрессивной терапии, была достигнута длительная ремиссия. У 17 пациентов, получавших 1α ОНД, снизилась частота ОРВИ с 6–8 до 1–2 раз в год. За весь период лечения гиперкальциемия не наблюдалась [7, 8].

Способность 1,25D элиминировать аутоиммунные эффекторные клетки путем восстановления их чувствительности к циклофосфамиду показана также в эксперименте на мышцах с моделью аутоиммунного диабета [40].

Применение аналога 1,25D (МС 1288) приводило к снижению числа и выраженности острых эпизодов отторжения почечного трансплантата. Эффект 1,25D и СуА на СД8 и СД28 был одинаковым, хотя эффект СуА был более выражен. 1,25D усиливал эффект СуА, причем механизм действия 1,25D, возможно, опосредован не

только через подавление IL-2 [42]. СуА дозозависимо подавляет пролиферацию Т-клеток. Если максимальный эффект СуА проявляется при дозе 100 нг/мл, то в комбинации с 1,25D – при дозе менее 1 нг/мл. Авторы делают вывод, что 1,25D может служить как средство, позволяющее уменьшить дозу СуА [53].

Совместное применение 1,25D и СуА позволит достигать эффект в более короткие сроки, что немаловажно в клинике из-за кумулятивного токсического эффекта препаратов. В эксперименте применение одного 1,25D или СуА не приводило к удлинению жизни трансплантата, тогда как их совместное применение не только удаляло сроки отторжения, но и способствовало нормальному функционированию трансплантата в течение 30 дней после их отмены [40, 45].

Таким образом, хотя точный механизм действия 1,25D и его аналогов полностью не расшифрован, но приведенные здесь данные позволяют предположить, что в ближайшем будущем аналоги витамина D найдут свое клиническое применение не только в онкологии и трансплантологии, но и в лечении гломерулонефритов в сочетании с другими иммуномодуляторами, особенно с СуА.

Участие витамина D и кальция в регуляции артериального давления

Функции кальция (Ca) в организме разнообразны. Учитывая участие Ca в таких процессах, как мышечное сокращение, возбуждение и проводимость по нервным волокнам, секреция гормонов, можно говорить о жизненно важных его функциях в организме. Кроме того, кальций является универсальным передатчиком информации в клетке от рецептора на мембране к эффекторным структурам (информационные РНК и др.). Снижение уровня кальция в крови, развивающееся при ряде заболеваний, клинически проявляется болями в мышцах, астенией, тоническими судорогами мелких групп мышц по типу «руки акушера», карпо-педальным синдромом, ложным эписиндромом, нарушением сердечного ритма и др.

Большая часть внутриклеточного кальция (ВСа) аккумулируется в митохондриях (60–70%), 10–20% находится в эндоплазматическом ретикулеуме-сетке, столько же в плазматической мембране и покрывающем ее гликокаликсе. В покое в цитозоле очень низкая концентрация свободных ионов Ca (0,05–0,5 мкмоль), что более чем в 100 раз ниже общего содержания Ca в этой фракции клетки, где он связан с кальмодулином, фосфатом и рядом других веществ [6]. Концентрация внеклеточного Ca на несколько порядков выше, чем его содержание в цитозоле [2].

Первым барьером для избыточного тока кальция в цитоплазму является естественная непроницаемость фосфолипидных бислоев для заряженных частиц. Ca проникает через мембрану, в состав которой входят специфические каналы, способные проводить Ca. Как только ионы Ca вошли в цитоплазму, они связываются с рядом белков, которые передают кальциевый сигнал или являются буферами для этих ионов.

Постоянство ВСа обеспечивают многие механизмы, среди них наиболее важны: $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмен, $\text{Ca}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$ -обмен, гормональный, Са-АТФ-аза, кальмодулин,

pH среды, концентрация K^+ и др. Выброс кальция из клеток и тканей осуществляется с помощью Ca^2+ -, Mg -АТФ-азы или Na^+/Ca^{2+} -обменника, локализованных в плазматической мембране.

В больших концентрациях Ca^{2+} является клеточным ядом и приводит к нарушению функциональной активности клетки [2]. При острой почечной недостаточности ишемического или токсического генеза, в результате активации фосфолипаз усиливается вход Ca^{2+} в клетку. Применение у этих больных блокаторов кальциевых каналов (верапамила) позволяет снизить степень повреждения клеток и, тем самым, улучшить клиническое состояние больных [6].

Увеличение Ca^{2+} в гладкомышечных клетках может способствовать повышению тонуса сосудов и соответственно росту артериального давления (АД). В связи с этим появилось предположение об участии Ca^{2+} в патогенезе артериальной гипертензии (АГ).

У людей и экспериментальных животных с эссенциальной гипертензией (ЭГ) выявлена повышенная концентрация Ca^{2+} в различных клетках [50], а также дефект в клеточном транспорте Ca^{2+} (эритроциты, лимфоциты, тромбоциты, мышечные клетки, в почках, 12-перстной кишке). У них также обнаружены: снижение активности Ca^2+ -, Mg -АТФ-аз клеток; снижение всасывания кальция в кишечнике, гипокальциемия, гиперкальциурия; повышение уровня $1,25D$ и ПТГ [20, 47, 50]. Однако другие авторы ставят под сомнение наличие подобных изменений при ЭГ [30, 36]. Так, при перерасчете Ca^{2+} на стандартный клиренс оказалось, что у взрослых спонтанно-гипертензивных крыс экскреция Ca^{2+} с мочой даже снижена [36]. Однако обнаружение сниженного всасывания Ca^{2+} в кишечнике может зависеть от того, какой отдел кишечника был изучен, так как в 12-перстной кишке и в нисходящей толстой кишке всасываемость Ca^{2+} существенно различается. Снижение уровня ионизированного Ca^{2+} в крови у больных с ЭГ с низким уровнем ренина в плазме и его повышение у больных с высоким содержанием ренина в плазме может быть обусловлено соответственно повышенным или сниженным внеклеточным объемом [36, 47].

Четырехгодичное эпидемиологическое обследование 60 000 женщин позволило установить, что употребление в пищу более 800 мг/день кальция снижало на 23% риск возникновения гипертонической болезни по сравнению с теми, кто принимал 400 мг кальция в день [58]. У людей, употребляющих менее 300 мг/день кальция, АД на 2–3 мм рт. ст. выше, чем у употреблявших 800 и более мг/день [20].

Многие авторы, получившие гипотензивный эффект от дополнительного назначения в диету кальция, не учитывают роль других элементов, таких, как калий, магний, фосфор, которые, как известно, также влияют на АД [36, 50]. Например доказано, что гипотензивный эффект от дополнительного назначения кальция у спонтанно-гипертензивных крыс получен только в случаях отсутствия или низкого содержания в диете фосфора, при больших его количествах не выявлено влияния Ca^{2+} на АД [36]. Этот эффект может быть обусловлен известной способностью фосфатов образовывать в кишечнике нерастворимые фосфорно-кальциевые комплексы.

Большое содержание фосфатов в диете – значитель-

ная проблема для современного человека. Гиперфосфатемия, развивающаяся при избытке фосфора в пище, участвует в механизме возникновения остеопороза, атеросклероза, кальцификации мягких тканей, тормозит синтез $1,25D$ и усиливает продукцию ПТГ [9]. При хронических болезнях почек в стадии ХПН фосфаты выступают как уремический токсин. Перечень продуктов, богатых кальцием, очень ограничен. Практически только в молочных продуктах и в некоторых овощах содержание кальция преобладает над фосфором. Однако мало кто ежедневно употребляет около 1 л молочных продуктов в день. Поэтому продукты питания должны быть обогащены кальцием, или дефицит восполняется приемом препаратов кальция. Для борьбы с гиперфосфатемией у пациентов с ХПН применяется гидроксид алюминия. Но его длительное применение может привести к алюминиевому остеопорозу и алюминиевой деменции. Дополнительное назначение больших доз кальция (4–5 г) решает две задачи: часть связывает фосфаты в нерастворимые комплексы, часть обеспечивает организм кальцием. Самым эффективным является карбонат кальция, который содержит 400 мг элементарного кальция в 1 г (глюконат кальция только 150 мг). В настоящее время разработаны быстрорастворимые препараты кальция, не содержащие натрия, которые максимально всасываются в кишечнике за счет содержания в них 400 МЕ витамина D и витамина С (кальций Седико).

В связи с существованием кальций-дефицитной теории патогенеза артериальной гипертензии, особый интерес представляют данные, полученные у больных с ГН с сочетанием НС и артериальной гипертензией. Вопрос состоял в том, почему при одинаковых морфологических вариантах ГН и наличии нарушений фосфорно-кальциевого обмена в одних случаях развивается АГ, а в других нет. Оказалось, что в тромбоцитах (модель гладкомышечных клеток) повышено содержание Ca^{2+} и снижена активность Ca^2+ -, Mg -АТФ-азы, то есть в механизме АГ больных с ГН участвует, возможно, и врожденный дефект клеточной мембраны, как и в случае ЭГ [7, 8].

Кальций-дефицитная гипотеза генеза АГ ставится под сомнение на основании того, что АД должно снижаться при применении средств, повышающих баланс кальция. Однако хроническое внутривенное введение Ca^{2+} спонтанно-гипертензивным крысам не изменяет АД, тогда как назначение Ca^{2+} *per os* способствует его снижению [36].

В связи с тем, что $1,25D$ и ПТГ способны увеличивать концентрацию Ca^{2+} , им приписывают способность повышать АД. В доказательство гипертензионного эффекта ПТГ приводят опыт, поставленный на спонтанно-гипертензивных крысах: паратиреоидэктомия у этих животных способствует снижению АД [26]. Однако другие авторы получали антигипертензивный эффект от дополнительного назначения Ca^{2+} как в присутствии, так и в отсутствии повышенного уровня ПТГ, в связи с чем ставят под сомнение участие ПТГ в генезе гипертензии [36].

У людей с АГ, употребляющих много соли, отмечается повышенный уровень ПТГ в крови. Но при повышении количества кальция в диете уровень ПТГ и АД нормализуется [58].

Для хронических болезней почек в стадии ХПН характерно развитие ренальной остеопатии, проявляющейся тоническими судорогами мышц, болями в мышцах и костях, нарушением походки, гипокальциемией, вторичным гиперпаратиреозом, дефицитом метаболитов витамина D, деминерализацией костей [4]. Другим характерным признаком ХПН является артериальная гипертензия.

Известно, что в условиях ХПН происходит накопление кальция внутри клеток почек и мышечной ткани, приводящее к появлению мышечных болей, судорог, снижению синтеза активных метаболитов витамина D в почках [1, 19]. Повышение ВСа клеток при ХПН обусловлено, по-видимому, вторичным гиперпаратиреозом. ПТГ оказывает значительное влияние на вход кальция в клетки различных тканей, способствуя увеличению проницаемости плазматических мембран клеток, возможно, за счет ингибирования Na⁺, K-АТФ-азы [3]. На основании приведенных данных не исключается, что ПТГ как уремический токсин участвует и в патогенезе гипертензии у пациентов с ХПН, особенно если учесть, что гладкомышечные клетки сосудов имеют рецепторы к ПТГ [22].

В физиологических условиях 1,25D и ПТГ взаимодействуют по типу обратной связи. В условиях ХПН вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) и дефицит 1,25D активно участвуют в генезе левожелудочковой гипертрофии сердца и артериальной гипертензии, в том числе и через регуляцию вазоактивных гормонов. ВГПТ способствует повышению активности симпатической, ренин-ангиотензин-альдостероновой систем и предсердного натрийуретического пептида (ANP), а паратиреоидэктомия устраняет эти нарушения [27, 28], но не приводит к гипотензивному эффекту [25].

Терапию 1,25D применяют как альтернативный вариант паратиреоидэктомии. На фоне лечения 1,25D снижается ANP, ренин и ангиотензин II [25, 56]. 1,25D действует на АД опосредованно, и его влияние всецело определяется уровнем секреции ПТГ. Низкая концентрация 1,25D может резко повысить АД через увеличение секреции ПТГ, а высокие концентрации 1,25D оказывают противоположное действие. Дефицит витамина D при ХПН может способствовать атерогенезу, вызывать пролиферацию миоцитов, усиливать продукцию коллагена, тем самым снижая эластичность и повышая ригидность сосудов. Этим и объясняется обнаруженная в нескольких исследованиях обратная связь между уровнем АД и концентрацией 1,25D [3, 32, 38].

Другим механизмом повышения ВСа при болезнях почек в стадии ХПН может быть значительное снижение активности Са-АТФ-азы клеток. Gaffer и др. при обследовании концентрации кальция и активности Са-, Mg-АТФ-азы эритроцитов у 28 взрослых пациентов с ХПН различной этиологии (креатинин крови $10,2 \pm 0,9$ мг%, мочевины $150 \pm 5,9$ мг%) установили высокую концентрацию ВСа и значительное подавление активности Са-, Mg-АТФ-азы эритроцитов при нормальном уровне кальция в крови по сравнению с контрольной группой (24 здоровых людей) [16]. Авторы установили, что нормальная активность Са-, Mg-АТФ-азы эритроцитов здоровых людей значительно подавляется при инкубации клеток с сывороткой уремических больных,

а проведение сеанса гемодиализа пациентам с ХПН значительно повышает активность энзима, тогда как ВСа эритроцитов не меняется. Это исследование доказывает значение уремической интоксикации в нарушении внутриклеточного гомеостаза кальция. Подобные результаты получены и при исследованиях детей с ХПН [7].

Таким образом, спектр активности метаболитов витамина D и кальция очень широк: от традиционной регуляции минерального обмена до сложных иммунных и внутриклеточных воздействий на физиологические и патологические процессы. То, что 1,25D вырабатывается самим организмом и филогенетически включен в регуляцию жизненно важных процессов, дает большое преимущество его синтетическим аналогам перед другими иммуномодуляторами.

Литература

1. Бауман ВК. Биохимия и физиология витамина D. Рига, 1989: 480 с.
2. Болдырев АА, Мельгунов ВИ. Транспортные АТФ-азы. Итоги науки и техники ВИНТИ. Сер. Биофизика. М., 1985: 241 с.
3. Волгина ГВ, Перепеченых ЮВ. Роль паратиреоидного гормона и витамина D в развитии кардиоваскулярных нарушений при хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ 2000; 2; 3: 131–138.
4. Игнатова МС, Вельтищев ЮЕ. Детская нефрология. Л., 1989: 456 с.
5. Москалева ЕС, Ружицкая ЕА, Катыхшева ОВ, Малашина ОА. Состояние иммунной системы при идиопатическом нефротическом синдроме. Нефрология и диализ 2000; 2; 3: 149–154.
6. Наточин ЮВ. Гомеостаз кальция и почки. Тер. архив 1987; 59; 8: 7–14.
7. Руснак ФИ. Клеточные механизмы действия и терапевтическая эффективность кальцитриола при хронических болезнях почек у детей: Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1992: 185 с.
8. Руснак ФИ, Наумова ВИ. Влияние кальцитриола на иммунокомпетентные клетки у детей с хроническим гломерулонефритом в функционально-компенсированной стадии. Педиатрия 1997; 3: 37–39.
9. Спиричев ВБ, Конь ИЯ. Биологическая роль жирорастворимых витаминов. Итоги науки и техники ВИНТИ. Сер. Физиология человека и животных. 1989; 37: 1–226.
10. Цыгин АН. Патогенетические основы первичного нефротического синдрома и лечение его стероидрезистентных вариантов у детей: Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1996.
11. Atkins RC, Holdsworth SR, Hancock WW et al. Cellular immune mechanism in human glomerulonephritis: the role of mononuclear leucocytes. Springer. Seminar Immunopatol. 1982; 5; 3: 269–296.
12. Baud L, Fouqueray B, Bellocq A. Switching off renal inflammation by antiinflammatory mediators: The facts, the promise and hope. Kidney Intern. 1998; 53: 1118–1126.
13. Branisteanu DD, Mathieu C, Van Herck E, Verstuyf M, Bouillon R. Immunomodulatory effects of $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ and its structure analog CD483 in an experimental model of multiple sclerosis. In: Norman A.W., Bouillon R., Tomasset M., eds. Vitamin D Chemistry, Biology and Clinical Application of the steroid hormone, 1997: 531–532.
14. Daniel V, Trautmann Y, Konrad M, Nayir A, Scharer K. T-lymphocytes population cytokines and other growth factors in serum and urine of children with idiopathic nephrotic syndrome. Clinical Nephrology 1997; 47; 5: 289–297.
15. Dugas B, Mtnica-Huerta JM, Braquet P et al. Extracellular but not intracellular Ca mobilization is required for Epstein-Barr virus-containing supernatant-induced B-cells activation. Europ. J. Immunol. 1989; 19: 1867–1871.
16. Gaffer U, Malachi T, Barak H et al. Red blood cells calcium homeostasis in patients with end stage renal disease. J. Lab. Clin. Med. 1989; 114: 222–231.
17. Geiger H, Babnere U, Meisner M et al. Parathyroid hormone modulates the release of atrial natriuretic peptide during volume expansion. Am. J. Nephrol. 1992; 12: 259–264.
18. Gerner P, Amor B, Fournier C. 1,25D as a synergistic agent of in vitro cyclosporin A induced suppressive activity in rheumatoid arthritis.

Proc. of 7 Workshop on vitamin D. USA, 1988: 662–663.

19. *Goligorsky MS, Chaimovitz C, Shang S.* Verapamil improves defective intestinal calcium absorption in uremia. In: Phosphate and mineral metab. Masry S, eds, New York, 1985: 153–161.

20. *Harlan WK, Harlan LC.* An epidemiological perspective on dietary electrolytes and hypertension. *J. Hypertens.* 1986; 4, Suppl. 50: 334–339.

21. *Haverty T, Haddad J.G., Neilson E.G.* 1,25D stimulates interleukin-2 production by T-cell lymphoma line (MLA-144) cultured in vitamin D deficient rat serum. *J. Leucocyte Biol.* 1987; 41; 2: 177–182.

22. *Hirata Y, Takata S, Takagi Y.* et al. Parathyroid hormone receptor in vascular muscle and endothelium cells. *Proc. I. Int. Conf. Parathyroid hormone*, Kobe, Japon, 1987: 26.

23. *Holdsworth S.R., Kitching A.R., Tipping P.G.* Th1 and Th2 T-helper cell subset affect patterns of injury and outcomes in glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1999; 55: 1198–1216.

24. *Hulton SA, Shan V, Burne MR, Morgan G.* et al. Lymphocytes subpopulation, interleukin-2 and interleukin-2 receptor expression in childhood nephritic syndrome. *Ped. Nephrol.* 1994; 8: 135–139.

25. *Isales CM, Barrett P.Q., Brines M, Bolla W, Rasmussen H.* Parathyroid hormone modulates angiotensin II induced aldosterone secretion from the adrenal glomerular cell. *Endocrinol.* 1991; 129: 489–495.

26. *Iseki K, Massry S.G., Campese V.M.* Effect of hypercalcemia and parathyroid hormone on blood pressure in normal and renal failure rats. *Am. J. Physiol.* 1986; 250: 924–939.

27. *Jespersen B, Fogo-Andersen N, Brock A.* Parathyroid hormone in blood pressure and volume homeostasis in healthy subjects, hyperparathyroidism, liver cirrhosis and glomerulonephritis. A possible interaction with angiotensin II and atrial natriuretic peptide. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1994; 54: 531–541.

28. *Jespersen B, Petersen E.B., Charles P.* et al. Elevated angiotensin II and vasopressin in primary hyperparathyroidism. Angiotensin infusion studies before and after removal of the parathyroid adenoma. *Acta Endocrinol.* 1989; 120: 362–368.

29. *Jonson C.S., McElwain M.C., Light B.M.* et al. Anti-proliferative effects of vitamin D and its analogs in podent tumor models. In: Norman A.W., Bouillon R., Tomasset M., eds. *Vitamin D Chemistry, Biology and Clinical Application of the steroid hormone* 1997: 451–458.

30. *Kaplan N.M., Meese R.B.* The calcium deficiency hypothesis of hypertension: a critic. *Ann. Int. Med.* 1986; 105; 6: 947–955.

31. *Koren R, Ravid A, Sbalita-Obesner M, Mekori Y, Liberman U.A.* 1,25(OH)₂D₃ enhances exocytosis from rat basophilic leukemia. In: Norman A.W., Bouillon R., Tomasset M., eds. *Vitamin D Chemistry, Biology and Clinical Application of the steroid hormone*, 1997: 535–536.

32. *Kristal-Bouch E, Froom P, Harary G, Ribac J.* Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997; 30: 1289–1294.

33. *Lacey D.L., Axelrod J, Chappel J.C.* et al. Vitamin D affects proliferation of murine T-helper cell clone. *J. Immunol.* 1987; 138; 6: 1680–1686.

34. *Larsen C.S., Christensen N.O.* Induced of high-affinity interleukin-2 receptors in human T-lymphocytes. The role of calcium and protein kinase C. *Scand. J. Immunol.* 1989; 30: 285–294.

35. *Larsson P, Klateskog L, Jonsson C.* MC1288 – A vitamin D analogue with immuno-suppressive effects which suppress collagen arthritis. In: Norman A.W., Bouillon R., Tomasset M., eds. *Vitamin D Chemistry, Biology and Clinical Application of the steroid hormone* 1997: 537–538.

36. *Lau K, Thomas D, Eby B.* The nature and role of disturbance in calcium metabolism in genetic hypertension. *Fed. Proc.* 1985; 45; 12: 2752–2757.

37. *Lemire J.M., Beck L, Faberty D, Gately M.K., Spiegelberg H.L.* In vitamin D, a pluripotent steroid hormone: structural studies, molecular endocrinology and clinical application. Norman A.W., Bouillon R., Tomasset M. eds, 1994, Berlin: 531–539.

38. *Lind L, Hanni A, Litbell H.* et al. Vitamin related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am. J. Hypertens.* 1995; 8: 894–901.

39. *Manolagas S.C., Wernitz D.A., Tsoucas K.D.* et al. 1,25-dihydroxyvitamin D receptors in leucocytes from patients with rheumatic arthritis. *J. Lab. Clin. Med.* 1986; 108; 6: 596–600.

40. *Mathieu C, Casteels K, Branisteanu D.* et al. Immunomodulatory effect of 1,25D and its analogues: mechanisms of action and possible

clinical application. In: Norman A.W., Bouillon R., Tomasset M., eds. *Vitamin D Chemistry, Biology and Clinical Application of the steroid hormone* 1997: 507–512.

41. *Neubaus T.J., Wadhwani M., Callard R, Barrat T.M.* Increase IL-2, IL-4 and interferon gamma in steroid sensitive nephrotic syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 1995; 100: 475–479.

42. *Pakkala I, Rasisanen-Socolowski A, Kallio E.* et al. Vitamin D analogs in experimental transplantation. In: Norman A.W., Bouillon R., Tomasset M., eds. *Vitamin D Chemistry, Biology and Clinical Application of the steroid hormone* 1997: 513–520.

43. *Panichi V, Migliori M, Taccola D.* et al. Effects of 1,25(OH)₂D₃ in experimental mesangial proliferative nephritis in rats. *Kidney Int.* 2001; 60; 1: 87–95.

44. *Panina-Bordignon P., D'Ambrosio D., Di Lucia P.* et al. 1,25(OH)₂D₃ inhibits the development of T helper-1 cells by selective inhibition of interleukin-12 (IL-12) production. In: Norman A.W., Bouillon R., Tomasset M., eds. *Vitamin D Chemistry, Biology and Clinical Application of the steroid hormone*, 1997: 525–526.

45. *Redaelli C.A., Wagner M, Gunter-Duwe D.* et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ shows strong and additive immunomodulatory effects with cyclosporine A in rat renal allotransplants. *Kidney Int.* 2002; 61; 1: 288–296.

46. *Reichel H, Koefler H.P., Norman A.W.* Synthesis in vitro of 1,25D and 24,25D by interferon-gamma stimulated normal human bone marrow and alveolar macrophages. *J. Biol. Chem.* 1987; 262; 23: 10931–10937.

47. *Resnic LM, Nicholson J.P., Laragh J.H.* Calcium metabolism in essential hypertension: relationship to altered renin system activity. *Fed. Proc.* 1986; 45; 12: 2739–2745.

48. *Rusnac T.I., Pucalschi P., Calasnicova T.* *In vitro* and *in vivo* synergistic action of 1,25D and chlorambucyl in patients with glomerulonephritis. *Ped. Nephrol.* 1992; 6: 121.

49. *Sbany S, Barnea E, Hazav P.* et al. Involvement of intracellular free calcium and pH in the effect of 1,25D on leukemic cells. *Proc. of 7 Workshop on vitamin D. USA*, 1988: 374–375.

50. *Sowers J.R., Zemel M.B., Standley P.R.* et al. Calcium and hypertension. *J. Lab. Clin. Med.* 1989; 114; 4: 338–248.

51. *Stefanovic V, Golubovic E, Mitic-Zlatkovic M.* et al. Interleukin-12 and interferon-gamma production in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Ped. Nephrol.* 1998; 12: 463–466.

52. *Suda T, Tanaka H, Jin C.H.* et al. Mechanism of cell fusion induced by 1,25D. *Proc. of 7 Workshop on vitamin D, USA*, 1988: 320–329.

53. *Takeuchi A, Reddy G.S., Okano T, Kobayashi T, Sharma S.* Nuclear factor of activated T cells (NFAT) as a molecular target for vitamin D₃-mediated immunosuppressive effects. In: Norman A.W., Bouillon R., Tomasset M., eds. *Vitamin D Chemistry, Biology and Clinical Application of the steroid hormone*, 1997: 521–522.

54. *Taylor A, Norman M.E.* Vitamin D metabolite profiles in moderate renal insufficiency of childhood. *Ped. Nephrol.* 1988; 2; 4: 453–460.

55. *Thien R, Willheim M, Bajna E.* et al. Regulatory effects of 1,25Dihydroxyvitamin D₃ on the cytokine production of human peripheral blood lymphocytes. In: Norman A.W., Bouillon R., Tomasset M., eds. *Vitamin D Chemistry, Biology and Clinical Application of the steroid hormone*, 1997: 523–524.

56. *Wu J, Garami M, Cao L, Gardner D.G.* 1,25(OH)₂D₃ suppress expression and secretion of atrial natriuretic peptide from cardiac myocytes. *Am. J. Physiol.* 1995; 268: 1108–1113.

57. *Yap H.K., Cheung W, Murugasu B, Jordan S.C.* Downregulation of monokine genes in children with relapses of steroid-responsive nephritic syndrome. *Abstr. 11-th. Congr. of IPNA, London*, 1998; 47: 03.

58. *Zemel M.B., Kraniak K.J., Standley P.R.* et al. Erythrocyte cation metabolism in salt sensitive hypertensive black as affected by dietary sodium and calcium. *Am. J. Hypertens.* 1988; 1: 386–392.

59. *Zofkova I, Kancheva R.L.* Does 1,25(OH)₂ vitamin D₃ stimulate immunoregulation? The effect on CD4⁺/CD8⁺ phenotype of T-lymphocytes. In: Norman A.W., Bouillon R., Tomasset M., eds. *Vitamin D Chemistry, Biology and Clinical Application of the steroid hormone*, 1997: 539–540.