

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

Литература

1. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // *Нефрология*. – 2005; 9 (3): 7–15.
2. Agarwal R., Acharya M., Tian J. et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease // *Kidney Int.* – 2005; 68 (6): 2823–2828.
3. Dusso A., Arcidiacono M., Yang J. et al. Vitamin D inhibition of TACE and prevention of renal osteodystrophy and cardiovascular mortality // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2010; Mar 30. [Epub ahead of print].
4. Koleganova N., Piecha G., Ritz E. et al. Calcitriol ameliorates capillary deficit and fibrosis of the heart in subtotally nephrectomized rats // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009; 24 (3):778–787.
5. Levin A., Li Y. Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? // *Kidney Int.* – 2005; 68 (5): 1973–1981.
6. Li Y., Spataro B., Yang J. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D inhibits renal interstitial myofibroblast activation by inducing hepatocyte growth factor expression // *Kidney Int.* – 2005; 68 (4): 1500–1510.
7. Li Y., Kong J., Wei M. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system // *J. Clin. Invest.* – 2002; 110: 229–238.
8. Matias P., Ferreira C., Jorge C. et al. 25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009; 24 (2): 611–618.
9. Panichi V., Migliori M., Taccola D. et al. Effects of 1,25(OH)2D3 in experimental mesangial proliferative nephritis in rats // *Kidney Int.* – 2001; 6 (1): 87–95.
10. Park J., Bae E., Kim I. et al. Renoprotective effects of paricalcitol on gentamicin-induced kidney injury in rats // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2010; 298 (2): 301–313.
11. Tan X., Li Y., Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006; 17 (12): 3382–3393.
12. Teng M., Wolf M., Ofsthun M. et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005; 16 (4): 1115–1125.
13. Tian J., Liu Y., Williams L. et al. Potential role of active vitamin D in retarding the progression of chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007; 22 (2): 321–328.
14. Wu-Wong J., Noonan W., Nakane M. et al. Vitamin d receptor activation mitigates the impact of uremia on endothelial function in the 5/6 nephrectomized rats // *Int. J. Endocrinol.* – 2010; 2010: 625852.
15. Zittermann A., Schleithoff S., Tenderich G. et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003; 41 (1): 105–112.

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

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

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

из практики

ЗНАЧИМОСТЬ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

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

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

E-mail: snksjusha@mail.ru

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

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

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

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

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

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

вируса потенцируется действием эстрогенов, когда резко увеличивается количество активно пролиферирующих клеток. ВПЧ инфицирует именно пролиферирующие эпителиальные клетки базального эпителия [5, 6, 10].

Обмен женских половых гормонов представляет собой тонкий, сложный и весьма уязвимый процесс. Существует большое количество факторов, которые, несмотря на кажущуюся безобидность, могут обусловить довольно серьезные нарушения в обмене женских половых гормонов (среди них – курение, иммуносупрессия, прием гормональных препаратов, недостаточное потребление витаминов и др. [7]).

Направления в лечении диспластических процессов шейки матки разнообразны. Как правило, используют хирургические методы (лазервапоризация, криодеструкция). Однако существует и консервативная этиологическая и патогенетическая терапия, которая должна стать главным направлением лечения этой патологии.

Индинол, препарат, содержащий индол-3-карбинол (I-3-C), появился в практике в последние 4 года. I-3-C резко снижает эстрадиолзависимый синтез онкобелка E7 и препятствует гормональнозависимой пролиферации инфицированных клеток, индуцирует апоптотические процессы инфицированных ВПЧ клеток, вызывая избирательную гибель клеток с опухолевым потенциалом, нормализует метаболизм эстрадиола в эпителиальных клетках, инфицированных ВПЧ [11], препятствуя образованию 16 α -ОНЕ1, стимулирующего синтез онкобелков вируса. Достаточный опыт применения Индинола еще не накоплен.

Нами предпринята попытка оценить эффективность и безопасность лечения препаратом Индинол дисплазии шейки матки легкой степени. В исследовании участвовали 60 женщин; диагноз дисплазии шейки матки легкой степени основывался на результатах онкоцитологического, кольпоскопического и гистологического методов исследования. С учетом относительной информативности кольпоскопического и цитологического методов диагностики в основном диагноз базировался на результатах патоморфологического исследования цервикобиоптатов.

От всех женщин было получено информированное согласие на участие в исследовании. Обследование пациенток проводили по единой схеме, включавшей сбор анамнеза жизни и заболевания, гинекологический осмотр, онкоцитологическое исследование мазков, кольпоскопию, диагностику с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) ВПЧ с генотипированием вируса, прицельную биопсию шейки матки под контролем кольпоскопа из зон ацетобелого или йоднегативного эпителия. При выявлении любых ИППП женщинам проводилось стандартное лечение, включавшее антибактериальную и противовоспалительную терапию.

Все пациентки получали Индинол по 400 мг/сут во время еды в течение 12 нед. Женщинам настоятельно рекомендовали использовать барьерные методы контрацепции. Кольпоскопическое и онкоцитологическое исследование проводили каждые 4 нед.

Больные были в возрасте от 18 до 49 лет (средний возраст – 29,6 \pm 1,4 года). Среди пациенток преобладали домохозяйки и работницы сферы обслуживания. У абсолютного большинства женщин (92%) был средний или высокий уровень жизни, остальные оценивали свой материальный уровень как вполне удовлетворительный. Курили 45 (75%)

женщин. Одного постоянного полового партнера в течение года имели 39 (65%) женщин, у 35% было 2 партнера и более. Применение тех или иных методов контрацепции отметили 49 (82%) женщин. Наиболее часто использовались гормональные и барьерные методы. У 37 женщин в анамнезе имелись беременности и роды, 26 были нерожавшими. Следует отметить высокую частоту самопроизвольного и искусственного прерывания беременности (68%). По поводу первичного бесплодия наблюдались 15 (25%) женщин. Более половины больных (67%) ранее лечились по поводу ИППП. У 75% пациенток методом ПЦР были выявлены онкогенные типы вируса (16, 18, 31, 33-й). Бактериальный вагиноз и кандидозный вагинит обнаружены у каждой 2-й женщины.

Наиболее информативными кольпоскопическими признаками у всех пациенток были ацетобелый плоский эпителий, пунктация, мозаика (диаметр участков – от 2 до 15 мм). Позитивные цитограммы получены в 77% наблюдений. Частота совпадений цитологического и гистологического диагнозов составила 76%. Эндоцервикоз шейки матки встречался примерно у каждой 2-й пациентки (47%), причем преобладающей формой эктопии шейки матки был эпидермизирующий вариант болезни.

Через 4 нед терапии, при 1-м кольпоскопическом обследовании, положительная динамика зарегистрирована у 39 (65%) женщин, при этом у 9 из них шейка матки уже не имела кольпоскопических признаков болезни. При 2-м обследовании (через 2 мес после начала лечения) положительная динамика отмечена у 42 (70%) женщин, при заключительном кольпоскопическом обследовании (через 12 нед лечения) – у 46 (77%) женщин. У 1/3 из них (35%) очаги дисплазии шейки матки полностью регрессировали. Отсутствие патологии плоского эпителия подтверждалось онкоцитологическим обследованием.

У 15 (25%) женщин после окончания 3-месячного курса лечения сохранились размеры участков дисплазии плоского эпителия. Изменения слизистой оболочки носили более «нежный» характер, так как выявлялись при более длительной обработке раствором уксусной кислоты.

У всех женщин с дисплазией в сочетании с эндоцервикозом после окончания лечения регистрировались практически полное перекрытие очага цилиндрического эпителия многослойным плоским, а также закрытие желез.

Положительный ПЦР-тест на ВПЧ зарегистрирован лишь у 26% женщин.

Полученные данные позволяют заключить, что препарат Индинол, не обладая побочными эффектами, демонстрирует высокую эффективность в лечении дисплазии шейки матки легкой степени. Это позволяет рекомендовать его в качестве консервативного метода лечения предраковой патологии шейки матки.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

VALUE OF TARGETED THERAPY IN THE MANAGEMENT OF DYSPLASIA OF THE CERVIX UTERI

Professor V. Kustarov, MD¹; O. Veselova¹; Professor G. Zharinov, MD²;

¹Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education; ²Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg
The paper gives the results of studying the efficacy and safety of Indinol used to treat patients with mild dysplasia of the cervix uteri.

Key words: dysplasia of the cervix uteri, Indinol, human papillomavirus.