

сформировались осложненные формы ОВЗПМ, что также потребовало адекватного хирургического лечения.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности пролонгированной формы офлоксацина — Заноцина ОД — в лечении неосложненных форм ОВЗПМ на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи. Препарат продемонстрировал не только высокую клиническую эффективность, адекватную переносимость, но и выраженный противовоспалительный эффект, что подтверждено данными лабораторных исследований и динамикой показателей клинического анализа крови. Заноцин ОД может быть рекомендован для широкого использования в качестве препарата выбора при лечении неосложненных форм воспалительных заболеваний гениталий.

Литература

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: Практик. рук. / Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. — М.: Литтерра, 2006. — 166 с.
2. Айламазян Э.К., Савичева А.М., Башмакова М.А. Этиология и патогенез важнейших инфекционных заболеваний в акушерстве и гинекологии / Мать и дитя: Матер. II Рос. форума. — М., 2000. — С. 448–449.
3. Казачкова Э.А. Патогенез, клиничко-морфологическая характеристика и лечение воспалительных заболеваний матки и придатков. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Челябинск, 2000. — 48 с.
4. Кисина В.И., Канищева Е.Ю., Колиева Г.Л. Амоксициллин-клавулановая кислота в лечении воспалительных заболеваний верхних отделов половой системы у женщин // Гинекология. — 2003;1: 32–35.
5. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойная гинекология. — М.: МЕДпресс, 2006. — 304 с.
6. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. — М.: МЕДпресс, 1999. — 233 с.
7. Серебрянникова Л.Л., Калашникова В.Г. Опыт ведения больных с воспалительными тубоовариальными образованиями // Сб. научн. тр. «Актуальные проблемы здоровья семьи». — М., 2000. — С. 140–142.
8. Товмасын В.М. Оптимизация лечения больных с осложненными острыми воспалительными заболеваниями придатков матки. Дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 186 с.
9. Hemsell D., Ledger W., Martens M. et al. Concerns regarding the Centers for Disease Control's published guidelines for pelvic inflammatory disease // J. Infect. — 2001; 32: 103–107.
10. Sweet R. Sexually transmitted diseases: pelvic inflammatory disease and infertility in women. Infect // Dis. Clin. North Am. — 1987; 1: 199–215.
11. Quentin R., Lansac J. Pelvic inflammatory disease: medical treatment // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2000; 92: 189–192.

UNCOMPLICATED ADNEXAL INFLAMMATORY DISEASE TREATMENT

Professor **A. Gasparov, MD**; **E. Dubinskaya**, Candidate of Medical Sciences; **O. Barabanova**, Candidate of Medical Sciences; **V. Tovmasyan**, Candidate of Medical Sciences

Russian University of Peoples' Friendship, Moscow

The results of a clinical laboratory study allow the authors to regard Zanoцин OD as the drug of choice in treating uncomplicated genital inflammatory diseases. The efficiency of its use has been proven and substantiated by the data on changes in acute phase inflammatory markers levels and by the time course of changes in blood clinical test results.

Key words: uncomplicated genital inflammatory diseases, Zanoцин OD, treatment policy.

ВЛИЯНИЕ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК III–IV СТАДИЙ

Н. Михайлова, кандидат медицинских наук, **В. Ермоленко**, доктор медицинских наук, профессор, **С. Батэрдэнэ**, кандидат медицинских наук, **К. Вартамян**, доктор медицинских наук, профессор, РМАПО, Москва

E-mail: nephrology@mail.ru

Низкий уровень 25-гидроксивитамина D – 25(OH)D, выявляемый не только у больных с хроническими болезнями почек (ХБП), но и у 20–50% общей популяции, – один из ключевых факторов развития минерально-костных нарушений при ХБП. Лечение больных ХБП III и IV стадий альфакальцидолом (средняя доза – 0,30±0,11 мкг/сут) в течение 4 мес сопровождалось повышением минеральной плотности кости (МПК) в поясничных позвонках на 1,9%, в дистальном отделе бедра – на 2,2%, в проксимальных отделах костей предплечья – на 1,6%. Таким образом, для лечения вторичного гиперпаратиреоза у больных с ХБП III–IV стадий доза активного метаболита витамина D 0,25–1,0 мкг/сут оказалась адекватной, позволяя нормализовать концентрацию Ca и интактного паратиреоидного гормона в сыворотке крови и снизить потерю МПК, которая начинается уже на ранних стадиях ХБП.

Ключевые слова: 25-гидроксивитамин D, минеральная плотность кости, хроническое заболевание почек, вторичный гиперпаратиреоз, дефицит витамина D.

Из осложнений хронической почечной недостаточности (ХПН) особое внимание уделяется нарушениям минерального обмена не только потому, что они способствуют развитию скелетной патологии, но и из-за их влияния на сердечно-сосудистую систему, нарушения деятельности которой являются основной причиной летальных исходов у больных уремией [13].

Задержка фосфатов и снижение гидроксирования витамина D в ткани являются пусковыми механизмами развития гипокальциемии, активации паратиреоидных желез и гиперпродукции фосфатурического гормона — фактора роста фибробластов (FGF23). В результате развиваются нарушения обмена кальция, фосфора, паратиреоидного гормона (ПТГ) и витамина D, минерализации, объема и линейного роста кости, кальцификация сосудов и мягких тканей [22].

При гистоморфометрии костной ткани выделяют 3 варианта нарушения структуры кости: высокообменное заболевание скелета (ВОЗС) с преобладанием вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) или фиброзного остейта, низкообменное заболевание скелета (НОЗС) в виде остеомалации (ОМ) или адинамической болезни скелета (АБС) и смешанную форму [18]. Клиническими проявлениями минерально-костных нарушений (МКН) при хронических болезнях почек (ХБП) могут быть боли в костях, проксимальная мышечная слабость, переломы костей и разрывы сухожилий, метастатическая кальцификация в разных

органах и тканях, включая коронарные сосуды и клапаны сердца, усугубляющая тяжесть сердечно-сосудистой патологии.

Работ, посвященных МКН на ранних стадиях ХБП, мало, и опубликованные данные противоречивы [38, 39]: N. Hamdy и соавт. [20] указывают, что, хотя клинические симптомы скелетной патологии наблюдаются сравнительно редко, у 50% лиц с ХБП на додиализной стадии нарушена структура костной ткани. По данным G. Elder и соавт. [14], поражение скелета встречается в 75–100% случаев ХБП III–IV стадии. Данные литературы о частоте вариантов ренальной остеодистрофии (РОД) при морфологическом исследовании костной ткани (биопсия) представлены в табл. 1.

Неоднородность публикуемых результатов объясняется разными критериями включения в исследование и размерами выборок больных, разной сопутствующей патологией, а также неодинаковыми схемами назначения фосфатсвязывающих препаратов, витамина D и его активных метаболитов. Согласно данным табл. 1, прослеживается тенденция к нарастанию частоты НОЗС, что совпадает с широким применением активных метаболитов витамина D у больных ХБП с нарушением функции почек.

Низкий уровень 25-гидроксивитамина D – 25(ОН)D, выявляемый не только у больных ХБП, но и у 20–50% общей популяции [41], – один из ключевых факторов развития МКН – ХБП. Кроме того, имеются убедительные данные о том, что снижение содержания 25(ОН)D до уровня 17,8 нг/мл является независимым фактором увеличения смертности от любых причин в общей популяции [26].

Согласно NKF/KDOQI [27], целесообразно систематически определять уровень 25(ОН)D в сыворотке крови

у больных с ХБП, поскольку этот показатель отражает суммарное содержание продуктов первичного гидроксилирования витаминов D₂ (эргокальциферола) и D₃ (холекальциферола) и наиболее точно отражает наличие дефицита витамина D. В Рекомендациях KDIGO [22] необходимость систематического определения уровня 25(ОН)D подвергается сомнению, поскольку отсутствует единая стандартная методика определения 25(ОН)D, не позволяющая судить о референтных значениях этого показателя. Тем не менее необходимы исследования с целью выявления зависимости между минеральной плотностью кости (МПК), уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и показателями минерального метаболизма у больных с ХБП.

Обследованы 43 больных с ХБП III и IV стадий и 19 больных с ХБП I и II стадий (контрольная группа), находившихся на лечении с 2006 по 2009 г. в отделении нефрологии ГКБ им. С.П. Боткина. В исследование не включали больных с системными заболеваниями, гаммапатиями, ХПН неутонченной этиологии, а также пациентов, получавших глюкокортикоиды и цитостатики по любому поводу и в любых дозах в последние 10 лет. Все больные ранее не лечились метаболитами витамина D.

Всем пациентам проведено общеклиническое и лабораторно-инструментальное обследование. О функциональном состоянии почек судили по уровню креатинина в плазме крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле Cockcroft и Gault. В крови определяли концентрацию общего кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы (ЩФ), альбумина, интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) 25(ОН)D, исследовали показатели кислотно-щелочного равновесия. В соответствии с Рекомендациями по костному метаболизму при ХБП [25] недостатком 25(ОН)D считали его уровни в сыворотке крови 16–30 нг/мл (40–75 нмоль/л), дефицитом – 5–15 нг/мл (12–39 нмоль/л), выраженным дефицитом – <5 нг/мл (<12 нмоль/л).

Потерю МПК оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Challenger Digital 2D Densitometer (DMS, Франция). Исследовали дистальный отдел предплечья, поясничный отдел позвоночника и проксимальный отдел бедра. Фиксировали следующие показатели: поверхностную костную МПК в г/см²; отклонение от пиковой костной массы (критерий T); отклонение от возрастной нормы (критерий Z) в единицах стандартного отклонения (SD) от показателей, характеризующих здоровую костную ткань. Диагностику остеопороза проводили по T-критерию у пациентов старше 50 лет и по Z-критерию у лиц моложе 50 лет

Таблица 1
Варианты РОД у больных с ХБП

Исследование	Частота нормальной структуры кости, %	Частота разных вариантов РОД, %			
		смешанная форма	ВГПТ	НОЗС	
				АБС	ОМ
S. Shin, 1999, V стадия ХБП	8,7	12,1	44,8	24,1	10,3
G. Coen, 2002, III–V стадии ХБП	0	63,3	15,2	11,4	10,1
G. Spasovski, 2003, VD стадия ХБП	38	18	9	23	12
V. Gupta, 2004, II–IV стадии ХБП	57,5	5,4	8,1	10,8	18,2
R. Lobao, 2004, II–IV стадии ХБП	51	5	0	24,5	19,5

Таблица 2
Биохимические показатели (M±m)

Значения в сыворотке крови	Больные с ХБП III–IV стадии	Контрольная группа
СКФ, мл/мин	26,4±13,6	91,3±20,4*
25(ОН)D, нг/мл	18,5±11,2	16,89±10,14
Ca, ммоль/л	2,33±0,20	2,36±0,17
P, ммоль/л	1,44±0,31*	1,19±,12*
Ca×P, ммоль ² /л ²	3,33±0,69*	2,79±0,36*
ЩФ, ед/л	163,96±87,16*	77,26±19,35*
Альбумин, г/л	41,9±5,7	40,8±6,6

* Различия достоверны при p<0,001.

(в соответствии с Рекомендациями Международного общества по клинической денситометрии, 2007) [31]. У женщин нормальными считались величины T- и Z-критериев, отклоняющиеся менее чем на $-1SD$; отклонения от -1 до $-2,5SD$ трактовались как остеопения; $-2,5SD$ – как остеопороз (в соответствии с рекомендациями ВОЗ). У мужчин нормой считали значения, отклоняющиеся менее чем на $-1SD$; остеопении соответствовали величины T- и Z-критериев от -1 до $-1,5SD$, остеопорозу – $<-1,5SD$ [1, 23].

Статистический анализ производили с использованием пакета статистических программ SPSS 13 for Windows (SPSS Inc., Chicago). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Средний возраст обследованных составил $57,6 \pm 13,6$ года (от 27 лет до 81 года), мужчин было 48,8%. Длительность ХПН от впервые зарегистрированного повышения уровня креатинина в сыворотке крови до начала исследования составляла 1–130 мес [$Me = 24(8–37)$]. Ведущими причинами стойкой потери функции почек были гломерулонефрит – 38,5%, кистозная болезнь почек – 15,8%, хронический пиелонефрит – 27,7% и гипертонический нефроангиосклероз – 14,8%. Диабетическая нефропатия диагностирована у 4 (9,3%) больных, мочекаменная болезнь – у 2 (4,7%). Значения исследованных показателей у больных и лиц контрольной группы представлены в табл. 2.

У больных ХБП III–IV стадии концентрация P, производство СахР и активность общей ЩФ была значимо выше, чем в контроле. Различий в уровне 25(OH)D в группах не выявлено, однако в 74% случаев значения 25(OH)D были ниже оптимальных. Недостаток 25(OH)D установлен у 12 (37,5%) больных, дефицит – у 17 (53,13%), выраженный

дефицит – у 3 (9,37%), в контроле – соответственно у 10 (62,5%), 1 (6,2%) и 5 (31,3%) человек.

Согласно данным анализа показателей фосфорно-кальциевого обмена, у больных с дефицитом 25(OH)D был значимо ниже в сыворотке уровень Са ($2,24 \pm 0,2$ против $2,48 \pm 0,17$ ммоль/л; $p = 0,002$) и выше – уровень P ($1,53 \pm 0,27$ против $1,28 \pm 0,25$ ммоль/л; $p = 0,01$), чем у пациентов с нормальным содержанием 25(OH)D в сыворотке крови. Уровень иПТГ у больных с дефицитом и недостатком 25(OH)D в среднем составил $248,6 \pm 163,6$ пг/мл, а у больных с нормальным 25(OH)D был достоверно ниже $144,2 \pm 119,5$ пг/мл ($p < 0,05$). В группе больных с дефицитом 25(OH)D содержание иПТГ превышало рекомендуемые значения на 65%, у больных с его недостатком – на 50%, с нормальным уровнем 25(OH)D – на 27,3%.

МПК позвонков у больных в среднем составляла $1,004 \pm 0,190$ г/см², находясь в проксимальных отделах бедра на уровне $0,85 \pm 0,15$ г/см², в дистальных отделах предплечья – $0,58 \pm 0,11$ г/см². У больных с дефицитом и недостатком 25(OH)D остеопороз и остеопения позвоночника ($p = 0,034$), бедра ($p = 0,002$) и предплечья ($p = 0,012$) встречались чаще, чем у пациентов с нормальным уровнем 25(OH)D в сыворотке (см. рисунок). Из 32 больных (с дефицитом и(или) недостатком 25(OH)D в сыворотке крови) у 31,25% выявлен остеопороз и у 68,75% – остеопения, а при нормальном уровне 25(OH)D – соответственно в 27,3 и 36,4% случаев в 1 или более точках измерения.

Существенное влияние на МПК шейки бедра и дистального отдела предплечья оказывал возраст больных (табл. 3).

Этальфа[®]

альфакальцидол



Формула
высокой
прочности

Оригинальный препарат
высокого скандинавского качества

Эффективен для лечения остеопороза
и почечной остеодинтрофии

1000 международных
клинических исследований

4 лекарственных формы:

- точность дозирования – низкий риск развития гиперкальцемии
- удобство для врачей и пациентов

Этальфа 0,25 мкг, капсулы №30

Этальфа 1 мкг, капсулы №10; №30

Этальфа 2 мкг/мл 0,5 мл, ампулы №10

Этальфа 2 мкг/мл, капли 20 мл

ООО «Ньюмед Дистрибушн Скан» 119046, ул. Щаболова, 10, этаж 5.
Т. (495) 822 0111, ф. (495) 932 1025, www.nycomed.ru, www.skan.ru
Информация для специалистов здравоохранения: Рег. ул. Этальфа 11 № 1020001 от
25.12.2009. Выпуск производственного. Товар производится по лицензиям 2-х государств.

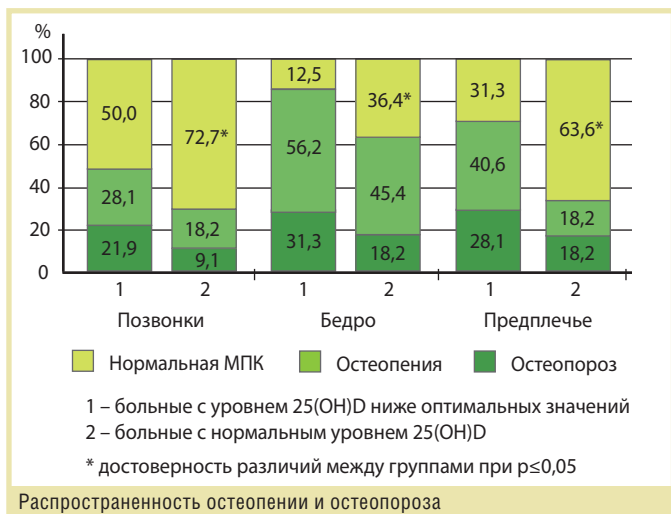


Таблица 3

Корреляции между параметрами обмена Pi -Ca и показателями МПК

МПК позвонков			
ИМТ $r=0,344^*$ $p=0,024$			
МПК проксимальных отделов бедра			
СКФ $r=0,496^{**}$ $p=0,001$	ИМТ $r=0,349^{**}$ $p=0,022$	Возраст $r=-0,508^{**}$ $p=0,001$	Альбумин $r=0,319^*$ $p=0,037$
МПК дистальных отделов предплечья			
СКФ $r=0,387^*$ $p=0,01$	ИМТ $r=0,415^{**}$ $p=0,006$	Возраст $r=-0,372^*$ $p=0,014$	Альбумин $r=0,332^*$ $p=0,03$
25(OH)D			
иПТГ $r=-0,338^*$ $p=0,027$	Ca $r=0,473^{**}$ $p=0,001$	СКФ $r=0,366^*$ $p=0,016$	

Примечание. Корреляции достоверны: * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$; ИМТ – индекс массы тела.

Прямая зависимость выявлена также между индексом массы тела (ИМТ) и МПК позвонков, бедра и предплечья; обратная зависимость – между уровнем 25(OH)D и иПТГ, прямая корреляция – между уровнем 25(OH)D, СКФ и Са сыворотки. Таким образом, потеря МПК чаще встречается у пожилых больных и при низких значениях ИМТ. Уменьшение СКФ ассоциировалось как со снижением 25(OH)D и Са, так и с повышением концентрации иПТГ. Прямой зависимости между потерей МПК и 25(OH)D сыворотки не выявлено.

Больным с дефицитом 25(OH)D (средний уровень – $12,7 \pm 5,2$ нг/мл; $n=32$) назначали альфакальцидол в дозе $0,30 \pm 0,11$ мкг/сут. Препаратом выбора стал препарат Эталфа (Nycomed) в капсулах, положительными качествами которого являются 100% биодоступность альфакальцидола, лучший профиль безопасности, чем у кальцитриола, хорошая переносимость. Не последнюю роль в выборе препарата сыграла возможность при необходимости перейти на парентеральную форму введения в адекватной дозе, так как лечение РОД не заканчивается на додиализном этапе ХБП, а как правило, продолжается у больных на ГД. Использовались следующие схемы приема препарата: ежедневно по 0,25 мкг (1 капсула), ежедневно по 0,5 мкг (2 капсулы), интермиттирующий прием по 0,25 мкг и 0,5 мкг через день (средняя доза – 0,375 мкг/сут). Контроль гиперфосфатемии осуществлялся приемом карбоната кальция ($1,52 \pm 0,68$ г/сут). Больные с нормальным уровнем 25(OH)D ($35,3 \pm 4,7$ нг/мл; $n=11$) получали только карбонат кальция в тех же дозах. Через 4 мес обследование повторяли. Динамика некоторых показателей у больных, получавших и не получавших альфакальцидол, приведена в табл. 4.

На фоне лечения альфакальцидолом у больных значительно снизился уровень иПТГ ($p < 0,03$), увеличились содержание 25(OH)D ($p=0,02$), МПК поясничных позвонков (на 1,9%), дистальных отделов предплечья (на 2,2%) и проксимальных отделов бедра (на 1,6%). У больных, не получавших альфакальцидол, изменения были противоположными: отмечено повышение уровня иПТГ ($p < 0,05$), увеличение активности общей ЩФ ($p < 0,01$) и снижение уровня 25(OH)D в крови ($p=0,0001$). МПК снизилась в проксимальных отделах бедра на 1,7%, в позвонках – на 1,7% и дистальных отделах предплечья – на 1,8%. За время наблюдения (4 мес) ни у одного больного, получавшего препарат Эталфа, не отмечено никаких нежелательных явлений (диспептических, аллергических или токсических реакций). Кратковременные эпизоды умеренной гиперкальциемии (повышение уровня кальция в сыворотки крови в среднем до $2,64 \pm 0,06$ ммоль/л) зарегистрированы у 2 (6%) из 32 больных. Отмена препарата на 7–10 дней сопровождалась нормализацией уровня кальция.

Полученные данные свидетельствует о том, что лечение альфакальцидолом, будучи безопасным и хорошо переносимым, положительно влияет на показатели Pi -Ca обмена и МПК.

Нарушение минерального обмена является одним из инвалидирующих осложнений ХПН, а развивающиеся боли в костях, суставах и мышцах, переломы и другие проявления заболевания снижают качество

Таблица 4

Динамика лабораторных показателей фосфорно-кальциевого обмена (М±m)

Биохимические показатели	Больные			
	получавшие альфакальцидол		не получавшие альфакальцидол	
	исходно	через 4 мес	исходно	через 4 мес
25(OH)D, нг/мл	$12,7 \pm 5,2$	$15,5 \pm 6,9^*$	$35,3 \pm 4,7$	$27,3 \pm 7,9^{**}$
иПТГ, пг/мл	$257,6 \pm 146,5$	$189,4 \pm 125,0^*$	$144,2 \pm 119,4$	$188,5 \pm 104,6^*$
ЩФ, Ед/л	$165,4 \pm 94,8$	$116,9 \pm 78,5$	$154,3 \pm 71,1$	$219,2 \pm 71,8^*$
Ca, ммоль/л	$2,27 \pm 0,19$	$2,34 \pm 0,18$	$2,48 \pm 0,19$	$2,42 \pm 0,13$
Pi , ммоль/л	$1,49 \pm 0,32$	$1,36 \pm 0,25$	$1,37 \pm 0,33$	$1,27 \pm 0,31$
$Ca \times P$, ммоль ² /л ²	$3,38 \pm 0,65$	$3,21 \pm 0,94$	$3,39 \pm 0,72$	$3,07 \pm 0,73$

Примечание. Различия с исходным уровнем достоверны: * при $p < 0,03$; ** при $p < 0,001$.

жизни пациентов, увеличивают затраты на лечение и социальную реабилитацию. Своевременное выявление нарушений минерального обмена может значительно улучшить результаты лечения больных с ХБП на додиализном этапе.

Маркерами состояния фосфорно-кальциевого обмена являются содержание в сыворотке крови общего Са, уровни Р, иПТГ, активность общей ЩФ. В исследовании установлено, что у больных с дефицитом 25(ОН)D в сыворотке крови был значимо ниже уровень Са и выше уровни Р, иПТГ, чем у пациентов с нормальным содержанием 25(ОН)D.

Развитие ВГПТ связано с нарушением синтеза 1,25(ОН)₂D₃ в сморщенных почках, следствием чего является стойкая гипокальциемия [21]. Другим патогенетическим механизмом ВГПТ является снижение экскреции фосфора почками. Гиперфосфатемия, существующая в течение длительного времени, является независимым фактором риска смерти и ускоренной потери функции почек у больных на додиализном периоде [42]. Гиперфосфатемия наблюдалась у 40,7% обследованных, что совпадает с данными N. Voormolen [42] и K. Neves [29] (25–50% больных). Выявлена прямая зависимость между уровнем иПТГ и Р ($r=0,323$; $p=0,001$), свидетельствующая о роли гиперфосфатемии в развитии ВГПТ.

Содержание 25(ОН)D в сыворотке крови отражает запасы витамина D в организме [13, 43]. Активность 25(ОН)D в 1000 раз меньше, чем 1,25(ОН)₂D, однако он оказывает действие, схожее с действием кальцитриола, поскольку его концентрация в сыворотке крови в 1000 раз выше, чем в определенной степени компенсируется низкое сродство 25(ОН)D к VDR [12].

25(ОН)D является промежуточной ступенью синтеза кальцитриола, и снижение его уровня сопровождается снижением уровня 1,25(ОН)₂D₃. Низкий уровень 1,25(ОН)₂D₃ (<22 пг/мл) обнаруживается у 13% больных с ХБП при СКФ >80 мл/мин и у 60% – при СКФ <30 мл/мин.

У 74,4% наблюдавшихся больных с преддиализной ХПН имелся дефицит и(или) недостаток 25(ОН)D, что предопределяло снижение продукции 1,25(ОН)₂D₃ и развитие ВГПТ, это соответствует данным и других авторов [7, 40]. У 86% больных с СКФ <30 мл/мин был низким уровень 25(ОН)D [15]. В нашем исследовании сниженная СКФ ассоциировалась с низким уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови.

J. Bouchard и соавт. [6] выявили недостаточность и дефицит кальцидиола у 98,7% больных с ХБП IV–V стадий, у которых отмечалась отрицательная корреляция между 25(ОН)D и иПТГ. Дефицит и недостаток витамина D является причиной ВГПТ и ухудшает его течение у больных с ХБП [16, 27]. По мнению A. Ghazali и соавт. [15], низкий уровень 25(ОН)D в сыворотке крови является важным фактором риска развития гиперсекреции ПТГ независимо от кальцитриола.

Данные K. Chiu [8], R. Scragg [36], A. Zitterman [43] свидетельствуют о том, что у лиц с нормальной функцией почек низкий уровень 25(ОН)D связан с гипертензией, риском развития диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Уровень 25(ОН)D <17,8 нг/мл – независимый фактор повышения летальности в общей популяции [26].

Больным с ХБП III–IV стадий рекомендуется назначать альфакальцидол при снижении содержания 25(ОН)D в сыворотке крови до уровня <30 нг/мл (75 нмоль/л), в то время как концентрация 25(ОН)D в сыворотке ≥30 нг/л счита-

ется оптимальной [12]. У пожилых здоровых людей уровень 25(ОН)D <30 нг/мл сочетается, как правило, с повышением концентрации ПТГ [15].

Коррекция сывороточного 25(ОН)D может улучшить выживаемость больных с ХБП [11, 28]. В нескольких рандомизированных проспективных исследованиях показано, что у додиализных больных с ХБП умеренные дозы альфакальцидола или доксеркальцеферола благоприятно воздействуют на МПК скелета и снижают иПТГ без ухудшения функции почек [2, 9, 20, 33, 35]. В. Halloran, W. Goodman и соавт. [17, 19] проанализировали результаты более 20 рандомизированных исследований и пришли к выводу, что риск развития гиперкальциемии, гиперфосфатемии и ухудшения функции почек на фоне приема кальцитриола или альфакальцидола в дозах 0,25–0,5 мкг/сут практически отсутствует, но сопровождается повышением содержания 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке крови в 3 раза. В работе M. Sekkarie [37] показано, что сочетанное назначение 500 мг нативного кальция и 400 ед/сут 25(ОН)D больным с ХБП III–IV стадий является действенным средством профилактики ВГПТ и развития дефицита 25(ОН)D и 1,25(ОН)₂D.

Рентгеновская денситометрия – неинвазивный метод определения МПК. Она, не верифицируя тип РОД, важна для динамического наблюдения и оценки эффективности лечения [10]. M. Rix и соавт. [35] обнаружили у больных с СКФ 70–110 мл/мин/1,73м² нормальные значения МПК в поясничном отделе позвоночника, бедре и дистальной области предплечья, а при снижении СКФ до 6–26 мл/мин/1,73м² выявлены самые низкие уровни МПК. По данным M. Bianchi и соавт. [4], у пациентов с ХБП III–V стадий МПК снижалась по мере нарастания ХБП, а уровни иПТГ отрицательно коррелировали с МПК предплечья. По мнению A. Vakk [3], у предиализных и гемодиализных больных с остеопенией низкий уровень 25(ОН)D сочетается с потерей МПК позвонков. При рентгеновской денситометрии предплечья и бедренных костей A. Stavroulopoulos и соавт. [40] выявили у больных с ХБП III–V стадии остеопению в 34,8% и остеопороз – в 2,25% случаев, однако не отметили прямых корреляций между уровнем 25(ОН)D и МПК. Прямая зависимость выявлена между ИМТ и МПК во всех исследованных участках скелета как в общей популяции, так и у больных с ХБП [3, 4, 25, 34]. Отмечена обратная достоверная зависимость между уровнем 25(ОН)D и иПТГ и значимая прямая корреляция 25(ОН)D со степенью снижения СКФ и Са в сыворотке крови, что позволяет предполагать непрямую связь между потерей МПК и уровнем 25(ОН)D (через влияние на ПТГ). Нами также не отмечено ассоциации между уровнем 25(ОН)D и МПК.

Лечение наблюдавшихся больных альфакальцидолом сопровождалось тенденцией к приросту МПК поясничных позвонков на 1,9%, дистальных отделов предплечья – на 2,2%, проксимальных отделов бедра – на 1,6%. У больных, не получавших альфакальцидола, отмечено снижение МПК в проксимальных отделах бедра на 1,7%, в позвонках – на 1,7%, в дистальных отделах предплечья – на 1,8%, однако выявленные различия не были достоверными. Согласно M. Rix и соавт. [35], при лечении альфакальцидолом в дозе 0,44 мкг/сут в течение 18 мес у додиализных больных с СКФ 10–60 мл/мин МПК позвонков и бедренных костей увеличился на 4,2 и 4,9% ($p<0,05$), уровень иПТГ снизился на $47\pm 9\%$, костной ЩФ – на $48\pm 8\%$ ($p<0,05$).

У наблюдавшихся больных на фоне лечения альфа-кальцидолом уровень иПТГ в сыворотке крови снизился ($p < 0,03$), в то время как у пациентов, не получавших альфа-кальцидола, отмечено нарастание иПТГ в сыворотке крови ($p < 0,05$).

В контролируемых исследованиях прием больными с III стадией ХБП перорально кальцитриола [32] или альфа-кальцидола [20] в дозе 0,25–0,5 мкг/сут приводило к снижению уровней иПТГ [5] и улучшению гистологических показателей кости [2, 5]. У больных, которых начинали лечить кальцитриолом при СКФ > 30 мл/мин/1,73м², впоследствии эти показатели сохранялись на уровне нормы, в то время как у больных, начинавших лечение на поздних стадиях ХБП, вероятность терминальной почечной недостаточности уменьшалась [30].

Для лечения ВГПТ у больных с ХБП III–IV стадий доза активного метаболита витамина D 0,25–0,5 мкг/сут оказалась адекватной, позволяя нормализовывать концентрацию Са и иПТГ в сыворотке крови и снижать потерю МПК, которая начинается уже на ранних стадиях ХБП. Профилактика и лечение недостаточности витамина D у больных с ХБП III–IV стадий уменьшает частоту и тяжесть ВГПТ.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

EFFECT OF ALFACALCIDOL ON MINERAL METABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH STAGES III-IV CHRONIC RENAL DISEASE

N. Mikhailova, Candidate of Medical Sciences; Professor **V. Ermolenko**, MD; **S. Baterdene**, Candidate of Medical Sciences; Professor **K. Vartanyan**, MD

Russian Moscow Academy of Postgraduate Education, Moscow
Low 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D levels found in both patients with chronic renal diseases (CRD) and 20-50% of the total population are one of the key factors in the development of mineral and osseous impairments in CRD. Four-month therapy with alfacalcidol (its mean dose was 0.30 ± 0.11 µg/day) in patients with Stages III and IV CRD resulted in increased bone mineral density (BMD) in the lumbar vertebrae, distal femur, and proximal forearm by 1.9, 2.2, and 1.6%, respectively. Thus, the dose of the active metabolite of vitamin D of 0.25-1.0 µg/day turned out to be adequate for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with Stages III-IV CRD, by normalizing the serum concentration of Ca and impact parathyroid hormone and reducing BMD loss that starts just in the early stages of CRD.

Key words: 25-hydroxyvitamin D, bone mineral density, chronic renal disease, secondary hyperparathyroidism, vitamin D deficiency.

УСОВЕРШЕНСТВОВАННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ В ХИРУРГИИ

С. Минаев¹, доктор медицинских наук, профессор, **Ю. Стернин**², доктор медицинских наук, **Г. Кнорринг**², кандидат медицинских наук, **И. Кандалова**²,

¹Ставропольская государственная медицинская академия,

²Медицинская академия последипломного образования,

Санкт-Петербург

E-mail: knorring@mail.ru

Рассмотрены основные механизмы действия пероральных энзимных препаратов, обоснование их применения в хирургии для лечения и профилактики послеоперационных осложнений. Приведены основные показания и схемы применения препаратов системной энзимотерапии в хирургии и смежных областях.

Ключевые слова: хирургические заболевания, медицинские технологии, энзимы, системная энзимотерапия.

Благоприятный клинический исход любого хирургического заболевания зависит не только от адекватно проведенного оперативного вмешательства, но и от последующей интенсивной инфузионной и общесоматической терапии, обеспечивающих физиологическое течение репаративных процессов [6]. Одной из проблем современной медицины является также полипрагмазия. В связи с этим очевидна актуальность внедрения в практику лечебно-профилактических средств многопланового действия, оказывающих физиологичное и патогенетическое влияние при хирургических заболеваниях.

Этим требованиям отвечают препараты системной энзимотерапии (СЭТ), относящиеся к группе гидролазы и представленные высокоочищенными протеиназами животного и растительного происхождения [15, 19].

При СЭТ ключевые физиологические и патофизиологические процессы подвергаются терапевтическому воздействию целенаправленно составленной смеси гидролитических ферментов растительного и животного происхождения [2, 7, 10]. Известно, что на любое повреждение организм отвечает прежде всего неспецифическими защитными реакциями. В ответ на оперативное вмешательство и травму развивается воспалительный процесс, который протекает с различной степенью интенсивности. Препараты СЭТ, обладая способностью снижать выраженность воспаления и оптимизировать его течение, ускоряют репаративные процессы [6].

Чаще всего в хирургической практике применяются полиферментные препараты для СЭТ Вобэнзим и Флогэнзим (Mucos Pharma, Германия). В табл. 1 приведены данные о различиях в их составе, обуславливающих особенности их действия.

Полиферментные препараты, используемые для СЭТ, выпускаются в таблетированной форме и покрыты защитной оболочкой, которая растворяется в кишечнике. Благодаря этому не происходит разрушения и инактивации энзимов под действием желудочного сока.