

взаимосвязь между ПВЧПС и тяжестью ХОБЛ ($\gamma=0,42$, $p=0,000092$), стажем ХОБЛ ($\gamma=0,30$, $p=0,00054$).

Учитывая факт курения и изменения спирограммы, мы проанализировали частоту встречаемости кашля с мокротой, как основного клинического признака синдрома воспаления бронхов. Периодический кашель с мокротой, продолжительностью более трех месяцев за последние 2 года встречался у 83 (57,24%) пациентов 1 группы и 39 (45,34%) пациентов 2 группы. Высокую распространенность кашля в обеих группах можно связать с курением. Выявлена прямая взаимосвязь между наличием хронического кашля и ПВЧПС ($\gamma=0,26$, $p=0,0046$).

Анкетированием установлено, что 124 (85,5%) пациента с высоким ПВЧПС периодически досаливают готовую пищу, из них 16 (23,2% от данной группы) – до пробы. При нормальном пороге досаливание выявлено с частотой 30,23% (у 26 пациентов), до пробы – всего у одного человека (1,16%). Подтверждена ранее описанная в литературе [2] сильная положительная взаимосвязь между досаливанием и ПВЧПС ($\gamma=0,86$, $p=0,0000001$). Выявлена прямая корреляционная зависимость между досаливанием и наличием ХОБЛ ($\gamma=0,36$, $p=0,0017$), индексом курения ($\gamma=0,24$, $p=0,0015$), наличием кашля ($\gamma=0,27$, $p=0,0036$).

Для определения независимых факторов прогноза развития ХОБЛ у больных ГБ был проведен многофакторный регрессионный анализ. В математическую модель включены 48 переменных, включающих анализируемые клинические, стандартные биохимические показатели и данные спирографии. При составлении уравнения регрессии использовался пошаговый подход, при этом первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с развитием ХОБЛ, а включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобранным факторам демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha < 0,05$.

Подтверждено, что независимой прогностической значимостью в развитии ХОБЛ у больных ГБ обладает ОФВ1/ЖЕЛ (шаг 1). Точность предсказания увеличивалась при добавлении в математическую модель ПВЧПС (шаг 2), стажа курения (шаг 3) и ПОС (шаг 4). При добавлении других показателей не отмечалось нарастания значимой прогностической мощности. Для

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков В.С., Поселогина О.Б., Свистунов О.П. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных, потребляющих повышенное количество поваренной соли // Кардиология. – 2004. – №1. – С.27-30.
2. Волков В.С., Поселогина О.Б., Нилова С.А. Снижение вкусовой чувствительности к поваренной соли как фактор риска развития артериальной гипертензии // Клиническая медицина. – 2010. – №1. – С.15-18.

Информация об авторах: Аксенова Татьяна Александровна – к.м.н., доцент кафедры, 672039, г.Чита, ул. Горького 39А, e-mail: tatianaks@mail.ru, тел. (3022) 243748; Горбунов Владимир Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; Пархоменко Юрий Викторович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; Царенок Светлана Юрьевна – к.м.н., ассистент кафедры.

ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ В АНАЛИЗЕ ТАБЛЕТОК «ТЕРЖИНАН»

Анастасия Николаевна Кузнецова¹, Елена Анатольевна Илларионова¹, Галина Афанасьевна Федорова²

построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации $R^2 > 0,5$ и величина F-критерия составила 11,03 с уровнем значимости $p=0,0000001$, что свидетельствует о высокой чувствительности и данной математической модели (табл. 3).

Таблица 3

Коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования ХОБЛ у больных ГБ

Показатель	beta*	Относительный риск (95% границы доверительного интервала)	p
ОФВ1/ЖЕЛ	-0,405±0,091	(-0,400; -0,409)	0,000027
ПВЧПС	0,211±0,073	(0,206; 0,215)	0,0045
Стаж курения	0,207±0,091	(0,202; 0,212)	0,026
ПОС	-0,252±0,099	(-0,249; -0,252)	0,012

Примечание: * beta – регрессионный коэффициент.

Независимыми предсказывающими показателями высокого ПВЧПС у больных ГБ по данным регрессионного анализа, представленного в таблице 4, были досаливание (шаг 1), курение (шаг 2), общий холестерин (шаг 3), наличие хронического кашля (шаг 4).

Таблица 4

Коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования высокого ПВЧПС у больных ГБ

Показатель	beta*	Относительный риск (95% границы доверительного интервала)	p
Досаливание	0,618±0,07	(0,547; 0,689)	0,0000000001
Курение	0,221±0,069	(0,073; 0,369)	0,0019
Общий холестерин	0,199±0,069	(0,170; 0,228)	0,0048
Кашель	0,148±0,0069	(0,119; 0,244)	0,0043

Примечание: * beta – регрессионный коэффициент.

В заключение следует отметить, что у больных ГБ с высоким ПВЧПС выявлено более тяжелое течение ГБ и частое поражение органов дыхания по обструктивному типу. У данной группы пациентов имелись более длительный стаж и индекс курения. У больных ГБ с высоким ПВЧПС была выше частота встречаемости и тяжести сопутствующей ХОБЛ. Проведение многофакторного регрессионного анализа позволило выявить значимую роль высокого ПВЧПС в развитии ХОБЛ у больных артериальной гипертензией, а также независимое влияние курения на развитие высокого ПВЧПС у пациентов с ГБ.

3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С.5-26.
4. Global initiative for chronic obstructive lung disease, 2006. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.who.int/respiratory/copd/GOLD_WR_06.pdf (25 августа 2012).
5. Henkin R.J., Gill G.R., Barter F.C. Studies of taste thresholds in normal men and in patients with adrenal cortical insufficiency: the role of adrenal cortical steroids and of serum sodium concentration // J. Clin. Invest. – 1963. – Vol. 42. – P.727-732.

¹Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, зав. – д.х.н., проф. Е.А. Илларионова, ²Лимнологический институт Сибирского отделения РАН, директор – д.х.н., акад. РАН М.А. Грачев)

Резюме. Предложены оптимальные условия качественного и количественного анализа многокомпонентной лекарственной формы, содержащей тернидазол, преднизолон метасульфобензоат натрия, нистатин с использованием метода микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Условия анализа: градиентное элюирование в системе перхлорат лития, хлорная кислота и вода – ацетонитрил (MeCN), градиент линейный 2500 мкл от 5 до 100% ацетонитрила при скорости потока 150 мкл/мин и температуре 35°C. Относительная ошибка определения по предложенной методике для тернидазола составила не более 1,1%, для преднизолон метасульфобензоат натрия 1,9%, для нистатина – 1,7%.

Ключевые слова: тернидазол, преднизолон метасульфобензоат натрия, нистатин, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии.

HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY ANALYSIS OF THE TABLETS «TERZINAN»

A.N. Kuznetsova¹, E.A. Illarionova¹, G.A. Fjodorova²

(¹Irkutsk State Medical University; ²Scientific Research Institute of Limnology, Siberian Branch of RAS)

Summary. The optimal conditions for qualitative and quantitative analysis of multicomponent dosage form containing ternidazol, prednisolone sodium metasulfobenzoat, nystatin using the high-performance liquid chromatography have been suggested. Conditions of analysis: gradient elution system of lithium perchlorate, perchloric acid and water [4 M LiClO₄-0, 1 M HClO₄] – H₂O – acetonitrile (MeCN), the gradient line in 2500 ml of 5% to 100% acetonitrile in a flow rate of 150 ml/min and a temperature of 34°C. The relative error in the determination of the developed technique for ternidazol was no more than 1.1% for prednisolone sodium metasulfobenzo – 1,9% for nystatin – 1,7%.

Key words: ternidazol, prednisolone sodium metasulfobenzoat, nystatin, high-performance liquid chromatography method.

Действующая система контроля качества лекарственных средств требует от фармацевтической науки постоянного повышения эффективности имеющихся методов анализа. Все большее практическое значение находят хроматографические методы анализа, в том числе высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), которая обеспечивает высокую чувствительность, специфичность и экспрессность анализа.

Для лечения кольпитов, вызванных трихомонадами, грибами и банальной бактериальной аэробной и анаэробной флорой, используется значительное количество различных лекарственных препаратов с общим и местным их применением. Однако, после лечения многими из них, нередко рецидивы воспалительного процесса во влагалище.

Объектом нашего исследования является многокомпонентная лекарственная форма таблетки вагинальные «Тержинан», содержащие тернидазол (200 мг), преднизолон (3 мг), нистатин (100000 ЕД), неомицина сульфат (100 мг). Четыре ингредиента позволяют обеспечить одновременное воздействие на бактериальную, грибковую и паразитарную (трихомонады) флору и обеспечить неспецифический противовоспалительный эффект. Немаловажным фактом является также и возможность применения данного лекарственного средства для лечения беременных женщин [4].

Согласно НД [5] количественное определение тернидазола в таблетках «Тержинан» проводят спектрофотометрическим методом, преднизолон – колориметрическим методом после отделения его с помощью колоночной хроматографии, а нистатин и неомицина сульфат количественно определяют микробиологическим методом. Данные методы длительны, трудоемки и дорогостоящи.

Целью настоящей работы являлось разработка унифицированной методики анализа таблеток «Тержинан» с использованием метода ВЭЖХ.

Материалы и методы

В работе использовали микроколоночный жидкостный хроматограф «Милихром А-02» (ЗАО «ЭкоНова», Новосибирск) с колонкой (75 x 2 мм), заполненной обращенной фазой ProntoSIL-120-5-C18 AQ («Bischoff Analysentechnik und Gerate GmbH», Германия) с ультрафиолетовым (УФ) детектором; центрифугу «Eppendorf»

(13200 об./мин), рН-метр «Анион 4100». В качестве стандартных (контрольных) веществ были использованы фармацевтические субстанции лекарственных веществ, содержание основного вещества в которых не ниже 98%. Для приготовления элюентов и растворения образцов использовали: ацетонитрил «о.с.ч» (сорт 1) фирмы «Криохром» (Санкт-Петербург); перхлорат лития, хлорная кислота квалификации не ниже «х.ч». Метанол перегоняли перед использованием. Дистиллированную воду дополнительно очищали с помощью системы «Norganic, Millipore Corporation» (США).

При статистической обработке результатов анализа использовали методы Стьюдента и Фишера [2]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Для анализа таблеток «Тержинан» была выбрана обращенно-фазная ВЭЖХ.

Высокоэффективная жидкостная хроматография широко используется для определения лекарственных веществ и во многих случаях альтернативы этому высокоспецифичному, универсальному, чувствительному методу нет. ВЭЖХ позволяет одновременно определять несколько соединений, отличается достаточной точностью и воспроизводимостью, легко автоматизируема [3]. Однако активное применение ВЭЖХ ограничено из-за отсутствия унифицированных методик анализа. В настоящее время для определения каждого лекарственного средства применяется своя процедура подготовки пробы и своя методика ВЭЖХ-анализа, которые в каждом случае требуют использования определенных колонок с разными сорбентами, разных элюентов и детекторов.

Один из возможных путей решения этой проблемы – разработка максимально унифицированных, экономичных и экспрессных методик подготовки пробы и хроматографических процедур.

Использованный в работе полимерный сорбент ProntoSIL-120-5-C18 AQ («Bischoff Analysentechnik und Gerate GmbH», Германия) не проявляет ионообменных свойств по отношению к азотсодержащим лекарственным веществам (тернидазол, нистатин), что позволило получить симметричные хроматографические пики определяемых соединений.

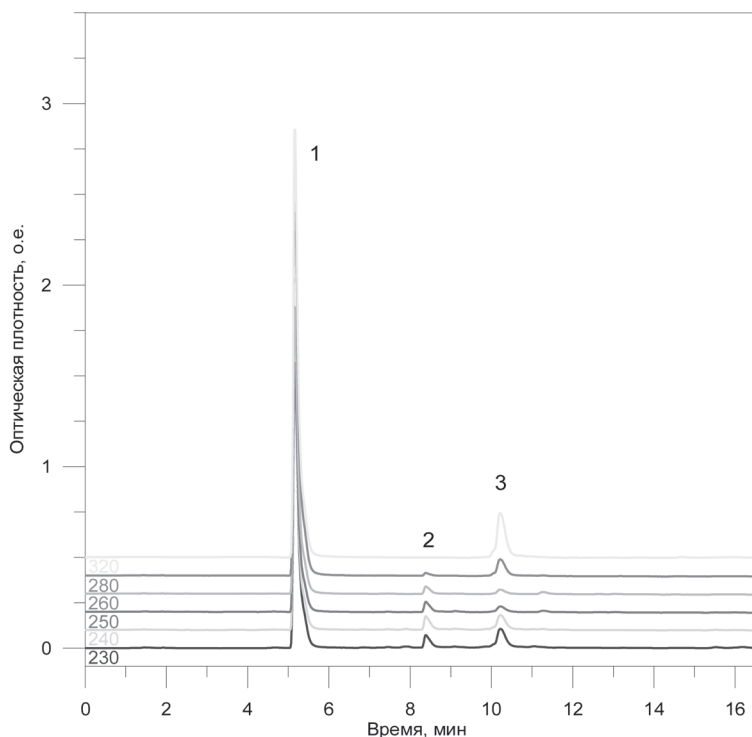


Рис. 1. Хроматограмма раствора готовой лекарственной формы «Тержинан». Пики: 1 – тернидазол; 2 – преднизолон метасульфобензоата натрия; 3 – нистатин.

Подвижная фаза состояла из двух элюентов: элюент А – перхлорат лития и хлорная кислота, вода [4 М LiClO₄-0,1 М HClO₄] – H₂O (5:95); элюент Б – ацетонитрил. Эти элюенты обладают высокой прозрачностью в коротковолновой области ультрафиолетового (УФ) спектра и не содержат УФ-поглощающие примеси, проявляющиеся в виде «лишних» пиков на хроматограмме. Известно, что присутствие в подвижной фазе кислоты (рН 2,8) и высокое содержание ионов лития улучшает хроматографирование азотсодержащих лекарственных веществ [1]. Таким образом, предложенная хроматографическая система является оптимальной для определения выбранных веществ.

В состав исследуемой лекарственной формы входит неомидина сульфат, который имеет низкий коэффициент экстинкции в УФ-области спектра и чувствительность определения данного компонента недостаточна в предложенных условиях. В связи с тем, что анализ исследуемой лекарственной формы предполагает определение трех соединений, которые достаточно сильно различаются между собой по полярности, изократическое элюирование является нецелесообразным. В работе был использован режим градиентного элюирования, форма градиента подбиралась экспериментально, в соответствии с желательным временем и степенью разделения веществ.

Таким образом, при анализе исследуемой лекарственной формы предложены следующие условия хроматографического определения: элюент А: 0,2 М LiClO₄ – 0,005 М HClO₄ (рН 2,8); элюент Б: ацетонитрил; градиентное элюирование с линейным увеличением доли органического компонента от 5 до 100% за 2500 мкл при расходе элюента 150 мкл/мин и температуре 35°C.

Хроматограмма таблеток «Тержинан» представлена на рис. 1. Из представленной хроматограммы видно, что все три компонента в выбранных условиях разделены полностью.

Для определения подлинности исследуемых лекарственных веществ времена удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора сравнивают с временам удерживания основных пиков на хроматограмме растворов стандартных образцов тернидазола, преднизолон метасульфобензоата натрия и нистатина. Время удерживания тернидазола составило 5,2 мин., преднизолон метасульфобензоата натрия 8,3 мин. и нистатина 10,3 мин (рис. 1).

В таблице 1 приведены длины волн максимального поглощения и детектирования определяемых соединений.

Спектральные отношения для всех определяемых соединений, рассчитанные как отношения площадей пиков, зарегистрированных при длинах волн λ_x и λ_{230} , приведены в таблице 2.

Дополнительные длины волн используются для расчета спектральных отношений, применение которых существенно повышает надежность идентификации пиков на хроматограмме (рис. 1). Количественное определение тернидазола, преднизолон метасульфобензоата натрия, нистатина проводили, сравнивая площади пиков исследуемых веществ и стандартных образцов. Расчеты выполняли с использованием программного обеспечения «МультиХром – обработка данных», верс. 1.52j. Результаты количественного определения лекарственных веществ в исследуемой комбинированной лекарственной форме представлены в таблице 3.

Таблица 1
Длины волн максимального поглощения и детектирования.
Растворитель: ацетонитрил – 0,2 М LiClO₄ (рН 2,8)

Определяемое соединение	λ_{max} , нм	λ_{min} , нм	$\lambda_{дет}$, нм
Тернидазол	196, 220 (плечо), 316	248	230, 240, 250, 260, 280, 320
Преднизолон	202, 236	218	230, 240, 250, 260, 280, 320
Нистатин	232, 294, 306, 320	256	230, 240, 250, 260, 280, 320

Состав таблеток «Тержинан»: тернидазола 200 мг, преднизолона метасульфобензоата натрия 4,7 мг, нистатина 100000 ЕД.

Таблица 2
Спектральные отношения для определяемых соединений.
Растворитель: ацетонитрил – 0,2 М LiClO₄, рН 2,8

Определяемое соединение	Спектральное отношение, $R = S_x/S_{230}$				
	240	250	260	280	320
Тернидазол	0,902	0,874	1,017	1,421	1,457
Преднизолон	0,997	0,723	0,531	0,194	0,024
Нистатин	0,754	0,241	0,179	0,901	2,419

Из представленных данных видно, что относительная ошибка определения по разработанной методике

Таблица 3
Результаты количественного определения лекарственных веществ в таблетках «Тержинан» методом ВЭЖХ

Лекарственные вещества	Метрологические характеристики (n=7)						
	\bar{X}	S ²	S	S \bar{x}	ΔX	E%	Sr
Тернидазол	201,15	5,98	2,45	0,93	2,67	1,13	0,012
Преднизолона	4,61	0,01	0,09	0,04	0,09	1,88	0,02
Нистатин	98777	3160872	1778	441,5	1646	1,67	0,02

для тернидазола составила 1,1%, для преднизолона метасульфобензоат натрия – 1,9%, для нистатина – 1,7%.

Таким образом, нами предложены условия качественного и количественного определения индивидуальных веществ в комбинированной лекарственной форме «Тержинан», используя метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детекцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барам Г.И., Грачев С.А. Использование перхлората лития при выделении и анализе олиго- и полинуклеотидов // Биоорганическая химия. – 1985. – Т. 11. №10. – С.1420-1422.
2. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
3. Кожанова Л.А., Федорова Г.А., Барам Г.И. Определение водо- и жирорастворимых витаминов в поливитаминных

препаратах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Журнал аналитической химии. – 2002. – Т.57. №1. – С.49-54.

4. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. – 15 изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая Волна, 2005. – 1200 с.

5. Фармакопейная статья предприятия Лаборатории Бушара-Рекордати «Тержинан» НД 42-5795-01.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, раб. тел. (3952) 24-34-47, e-mail: nteplyh@mail.ru; Кузнецова Анастасия Николаевна – аспирант кафедры; Илларионова Елена Анатольевна – заведующая кафедрой, профессор, д.х.н., Федорова Галина Афанасьевна – руководитель группы, старший научный сотрудник, к.х.н.

© ЛЕОНОВА С.Н., РЕХОВ А.В., КАМЕКА А.Л. – 2013
УДК 616.718.5/.6-002.1-089

СПОСОБЫ ОПТИМИЗАЦИИ РЕПАРАТИВНОГО ПРОЦЕССА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ХРОНИЧЕСКИМ ТРАВМАТИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ

Светлана Николаевна Леонова, Алексей Владимирович Рехов, Алексей Леонидович Камека
(Научный центр реконструктивно-восстановительной хирургии СО РАМН, директор – чл.-корр. РАМН, д.м.н., проф. Е.Г. Григорьев)

Резюме. Работа основана на анализе результатов обследования и лечения 68 пациентов, поступивших в клинику НЦРВХ СО РАМН с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом (ХТО). При лечении пациентов с локальной формой ХТО методом монолокального остеосинтеза дополнительно выполнялась «внеочаговая костная аутотрансплантация». У пациентов с распространенной формой ХТО при биллокальном остеосинтезе использовалась методика замещения костного дефекта индивидуальным темпом. Использование при лечении пациентов с переломами костей голени, осложненными ХТО, внеочаговой костной аутотрансплантации и индивидуального темпа замещения костных дефектов позволяет оптимизировать репаративный процесс, сократить сроки сращения перелома и замещения костного дефекта, в ранние сроки купировать гнойный процесс.

Ключевые слова: хронический травматический остеомиелит, внеочаговая костная аутотрансплантация, индивидуальный темп distraction, замещение костного дефекта.

OPTIMIZATION OF REPARATION IN PATIENTS WITH SHIN BONE FRACTURES, COMPLICATED WITH CHRONIC TRAUMATIC OSTEOMYELITIS

S.N. Leonova, A.V. Rekhov, A.L. Kameka
(Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS)

Summary. The investigation is based on the analysis of follow-ups of 68 patients admitted to the clinic of SCRRS SB RAMS with fractured shin bones, complicated with chronic traumatic osteomyelitis (CTO). In the course of treatment of patients with local form CTO together with molocal osteosynthesis we performed extrafocal bone autografting. In patients with disseminated CTO in bilocal osteosynthesis we used the method of individually rated bone defect replacement. Using extrafocal bone autografting and individually rated bone defect replacement in treatment of shin bone fractures complicated with CTO contributes to optimization of reparation, reduces terms of fracture consolidation and bone defect replacement, and also helps to early arrest of septic process.

Key words: chronic traumatic osteomyelitis, extrafocal bone autografting, individual rate of distraction, bone defect replacement.

Несмотря на значительные успехи в травматологии и ортопедии, частота гнойных осложнений при лечении переломов костей конечностей остается достаточно высокой [2,4,6,9,10]. Наибольшие трудности представляет лечение пациентов, у которых переломы осложнились хроническим травматическим остеомиелитом (ХТО) [1,3,5].

Длительные сроки сращения переломов и замещения костных дефектов при хроническом остеомиелите, неудовлетворительные результаты лечения, обусловленные рецидивами гнойного процесса, возникновением несросшихся переломов и ложных суставов, диктуют необходимость пересмотра подходов к лечению пациентов ХТО и разработки способов оптимизации репаративного процесса.

Цель исследования: показать эффективность предложенных способов лечения пациентов с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом.

Материалы и методы

Работа основана на анализе результатов обследования и лечения 68 пациентов, поступивших в клинику НЦРВХ СО РАМН с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом, в возрасте от 20 до 63 лет.

Исследование проведено в соответствии с Конституцией РФ глава 2 ст.21; Хельсинской декларацией; Конвенцией Совета Европы «О правах человека и биомедицине», пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

У 40 пациентов перелом осложнился локальной (ограниченной) формой хронического травматического остеомиелита, когда некротический-гнойный процесс локализовался в области концов отломков большеберцовой кости. У 28 пациентов имела место распространенная форма ХТО с поражением по ширине и длине большеберцовой кости.

При локальном остеомиелитическом поражении