

(коэффициент Пирсона=0,27; $p=0,26$). Это свидетельствует о том, что уровень секреции паратгормона при ПГПТ прямо пропорционален лишь увеличению размера ядер главных клеток, так как между количеством главных клеток и уровнем ПТГ не получено значимых корреляции.

При изучении корреляции уровня ПТГ и объема аденом ОЩЖ получены положительные значимые результаты, свидетельствующие о прямой связи этих двух переменных (коэффициент Пирсона=0,72; $p=0,0005$). Таким образом, уровень ПТГ находится в значимой прямо пропорциональной зависимости от объема опухоли. При детальном анализе выяснено, что при аденомах ОЩЖ малого объема ($\leq 1 \text{ см}^3$) подобные связи не являются состоятельными (коэффициент Пирсона=0,25; $p=0,47$) и нет прямой взаимосвязи роста уровня ПТГ при увеличении опухоли в размерах. При аденомах ОЩЖ большего объема (более 1 см^3) установлена корреляция между уровнем ПТГ в сыворотке крови с объемом опухоли (коэффициент Пирсона=0,55; $p=0,01$).

Возможным объяснением подобной взаимосвязи уровня ПТГ и объема аденом ОЩЖ может быть то, что при относительно крупных размерах опухоли большое количество паренхимы является достаточным для секреции высоких концентраций ПТГ независимо от функциональной активности клетки и ее структур. В тех случаях, когда объем опухоли ОЩЖ сравнительно мал и удельный вес гормонально активной ткани невелик, повышение секреции проявляется интрацеллюлярными изменениями, а именно увеличением ядерного компонента секретирующих клеток ОЩЖ.

В ходе проведения сравнительного морфометрического анализа ткани аденом ОЩЖ различного размера и неизменной ткани ОЩЖ с помощью измерительной сетки, значимых патоморфологических отклонений в ткани АОЩЖ

от нормы обнаружено не было. Это дополнительно подтверждает тот факт, что морфологическая диагностика таких патологических процессов как гиперплазия и аденома ОЩЖ представляет большие трудности в связи с незначительными изменениями в структуре клеток и отсутствием патогномоничных морфологических признаков.

Таким образом, секреция ПТГ при ПГПТ является сложным нерегулируемым процессом. На начальном этапе усиление секреции ПТГ связано со структурным изменением клеток аденом ОЩЖ (увеличение ядер клеток). Поэтому при аденомах малых размеров ($\leq 1 \text{ см}^3$) определяющим является размер ядер клеток, а не их количество. По мере роста опухоли структурные изменения клеток имеют уже меньшее значение, так как усиление секреции обеспечивается увеличением массы опухоли. Это объясняет определенную эффективность консервативной терапии при АОЩЖ малых размеров и полное отсутствие эффекта от нее при опухолях большого объема. Вместе с тем, полученные результаты подтверждают возможность эффективного лечения больных с ПГПТ за счет использования малоинвазивных методик, целью которых является разрушение железистых клеток АОЩЖ.

Таким образом, при первичном гиперпаратиреозе отмечены разнонаправленные изменения в клеточном пуле ОЩЖ, результатом чего становится увеличение секреции паратиреоидного гормона. На начальном этапе изменения касаются структурного изменения клеток, в последующем происходит нарастание массы функционирующей паренхимы опухоли. Структурные изменения в ткани аденомы околощитовидной железы в различной степени обеспечивают усиление секреции ПТГ, они характеризуют особенности функционирования ткани аденом околощитовидных желез.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
2. Калинин А.П., Казанцева И.А., Котова И.В. Первичный гиперпаратиреоз // Сб. лекций 48-й научн-практ. конф. «Актуальные проблемы эндокринологии». – Харьков, 2004. – С.32-39.
3. Киселева Т.П., Шубина Е.Ф., Абрамова Ф.А. Ретроспективный клинко-морфологический анализ первичного гиперпаратиреоза // Патология околощитовидных желез: современные принципы диагностики и лечения. – СПб., 2010. – С.45-48.

4. Пинский С.Б., Цмайлло В.М. Клинические аспекты различных форм первичного гиперпаратиреоза // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – №5. – С.75-79.
5. Романчишен А.Ф., Матвеева З.С. Клинические проявления гиперпаратиреоза и размеры опухолей околощитовидных желез // Вест. хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – №2. – С.37-40.
6. Erbil Y., Kapran Y., Issever H., et al. The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with ^{99m}Tc -sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism // Am. J. Surg. – 2008. – Vol. 195. – P.34-39.

Информация об авторах: Александров Юрий Константинович – заведующий кафедрой, профессор, д.м.н., e-mail: yka2000@mail.ru; Пампутис Сергей Николаевич – доцент, к.м.н., e-mail: pamputis@yandex.ru; Орлов Дмитрий Владимирович – аспирант, e-mail: dmitryorlov@mail.ru

© ФАТАХОВА О.А., ОРЛОВА Г.М. – 2011
УДК: 613.953:616.61-008.6

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Олеся Анатольевна Фатахова, Галина Михайловна Орлова
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. кафедрой – д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

Резюме. При обследовании 99 больных ревматоидным артритом выявлены факторы, ассоциированные с развитием хронического почечного заболевания: частота применения глюкокортикостероидов, длительность артериальной гипертензии, холестерин крови более 5,0 ммоль/л.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хроническое заболевание почек.

THE FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF CHRONIC RENAL DISEASE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

O.A. Fatakhova, G.M. Orlova
(Irkutsk State Medical University)

Summary. In the study of 99 patients with rheumatoid arthritis there have been identified the factors, associated with the development of chronic kidney disease: frequency of use of corticosteroids, duration of hypertension and blood cholesterol

higher than 5,0 mmol/l.

Key words: rheumatoid arthritis, chronic kidney disease.

Медико-социальные проблемы заболеваний костно-суставно-мышечного аппарата, к которым относится и ревматоидный артрит (РА), актуальны для всего мира, т.к. их значимость определяется не только широкой распространенностью, но и большими экономическими потерями. В России на долю этих болезней приходится 14-15% всех хронических заболеваний [3].

Среди воспалительных заболеваний суставов РА занимает первое место по распространенности и регистрируется с частотой от 0,6 до 1,8%, а для некоторых возрастных групп и выше [1].

РА приводит к ранней и стойкой инвалидизации больных, а в ряде случаев прогрессирующая деструкция суставов и тяжесть висцеральных поражений могут угрожать и жизни больных.

В структуре смертности больных РА 33-40% составляет хроническая почечная недостаточность (ХПН) [5].

Цель исследования: установить факторы, ассоциированные с развитием хронического почечного заболевания у больных с РА.

Материалы и методы

В исследование включено 99 больных, страдающих РА. Все исследуемые больные – женщины. Из исследования исключались больные старше 60 лет, с острыми нарушениями коронарного и мозгового кровообращения, декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, гематологическими и онкологическими заболеваниями. При выявлении первичного заболевания почек больной также исключался из исследования. Средний возраст больных – 46,6±9,0 лет.

Диагноз РА устанавливался на основании диагностических критериев РА Американской коллегии ревматологов (1987) [4].

Степень активности РА оценивалась по индексу DAS28, где DAS28 < 2,6 – 0 степень активности (ремиссия), DAS28 2,6-3,2 – 1 степень активности (низкая), DAS28 3,3-5,1 – 2 степень активности (средняя), DAS28 > 5,1 – 3 степень активности (высокая). Расчет индекса DAS28 производился с использованием программированного калькулятора www.das-score.nl или по формуле:

$$\text{DAS28} = 0,56\sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70\ln\text{СОЭ} + 0,014\text{ОСЗ},$$

где ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, $\ln$ – натуральный логарифм, СОЭ – скорость оседания эритроцитов (мм/ч), ОСЗ – общее состояние здоровья или общая оценка активности заболевания, по мнению больного по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Рентгенологическая стадия РА определялась по Штейнброкеру. Согласно этой классификации I стадия – это околосуставный остеопороз, II – остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии, III – признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах, IV – признаки предыдущей стадии + костный анкилоз.

Функция почек оценивалась по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле MDRD. Диагностика хронического почечного заболевания и оценка тяжести почечной дисфункции производилась в соответствии с рекомендациями K-DOQI, 2002. Согласно этим рекомендациям, хроническое почечное заболевание диагностируется при обнаружении мочевого синдрома и/или других симптомов почечной патологии, и/или СКФ ниже 60 мл/мин в течение 3 и более месяцев, при этом СКФ выше 90 мл/мин соответствует хроническому заболеванию почек (ХЗП) 1 стадии, СКФ 60-89 – ХЗП 2 стадии, СКФ 30-59 – ХЗП 3 стадии, СКФ

15-29 – ХЗП 4 стадии, СКФ ниже 15 мл/мин – ХЗП 5 стадии. Почечная недостаточность регистрировалась при снижении расчетной СКФ ниже 60 мл/мин.

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью программы STATISTICA, версия 6.0 и Биостатистика для Windows, версия 4.03. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Так как распределение ряда параметров не подчинялось закону нормального распределения, в работе использовались непараметрические методы статистического анализа. При оценке различий средних для признаков с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента, для признаков (количественных переменных), распределение которых отлично от нормального, – критерий Манна-Уитни, для категориальных переменных критерий χ^2 . Для выявления факторов риска развития почечной дисфункции у больных РА применен метод «случай – контроль» с расчетом отношения шансов. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Больные без ХЗП составили 32 (32,3%) от всех обследованных больных с РА. Вторая группа – 67 (67,7%) больных, имеют признаки ХЗП: мочевого синдрома и/или снижение СКФ равное или ниже 60 мл/мин (рис. 1).

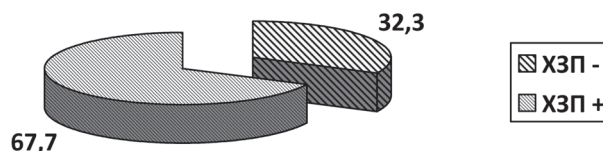


Рис. 1. Структура больных РА в зависимости от наличия/отсутствия почечного поражения.

Структура больных с ХЗП представлена в таблице 1.

Таблица 1

Структура больных РА с ХЗП			
СКФ мл/мин	Мочевой синдром	Количество больных, n	
		абс.	%
СКФ ≥ 60	Протеинурия	26	38,8
	Протеинурия + эритроцитурия	4	6
	Лейкоцитурия + бактериурия	7	10,4
	Σ	37	55,2
СКФ < 60	Изолированное снижение СКФ	8	12
	Протеинурия	18	26,8
	Протеинурия + эритроцитурия	2	3
	Лейкоцитурия + бактериурия	2	3
	Σ	30	44,8

Как видно из таблицы 1, больше половины больных с ХЗП имеют нормальную почечную функцию – 37 (55,2 %), и почечное поражение у них проявляется мочевым синдромом в виде протеинурии (26 больных), сочетания протеинурии и эритроцитурии (4 больных), а 7 больных страдают рецидивирующей мочевого инфекцией. Среди больных с почечной дисфункцией подавляющее большинство имеет мочевого синдром (протеинурия в 18 случаях, сочетание протеинурии с эритроцитурией – в 2, лейкоцитурии с бактериурией – в 2). Восьми больным установлен диагноз ХЗП в связи с обнаружением

у них почечной дисфункции при отсутствии мочевого синдрома.

артритом, и дальнейшее течение заболевания не имело существенных отличий от течения РА в первой группе.

Сравнительный анализ некоторых характеристик РА у больных с ХЗП (2 группа) и без почечного поражения (1 группа)

Характеристика	Группы больных		p
	1 (n=32)	2 (n=67)	
Средняя длительность РА, лет	8,4±1,29	9,2±1,1	0,9
Доля серопозитивных больных, %	68,8	68,7	0,9
Количество больных РА с 1-4 рентгенологической стадией заболевания, %	1 стадией	18,7	0,4
	2 стадией	40,6	
	3 стадией	34,4	
	4 стадией	6,3	
Средний показатель DAS28	4,6±0,13	4,3±0,23	0,7
Количество больных с ФНС, %	1 степени	25	0,3
	2 степени	59,4	
	3-4 степени	15,6	
Доля больных, принимающих метотрексат, %	78,1	86,6	0,5

Таким образом, частота ХЗП у больных с РА высокая (67,7%). В большинстве случаев почечное поражение характеризуется мочевым синдромом, являющимся проявлением тубулоинтерстициальных изменений, активной мочевой инфекции. Обращает на себя внимание факт обнаружения изолированной протеинурии у 44 (65,7%) больных с ХЗП. Возможно, изолированная протеинурия (без патологического мочевого осадка) является отражением ремоделирования клубочков в условиях иммунного воспаления, свойственного РА. Необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

С целью определения факторов, ассоциированных с развитием ХЗП у больных РА, проведен сравнительный анализ двух групп больных с РА: без ХЗП (1 группа) и с ХЗП (2 группа).

Сравниваемые группы не имеют существенных различий по следующим характеристикам: средний возраст больных (44,9±9,4 лет, против 47,4±8,8 лет, $p=0,17$), длительность РА, доля серопозитивных больных, стадия РА, активность РА по DAS28, функциональная недостаточность суставов (ФНС), сопутствующая патология, прием базисных противовоспалительных препаратов, уровень гемоглобина и частота анемии (табл. 2, 3). Средний индекс массы тела у больных обеих групп был одинаков (28,6±8,7 кг/м², против 27,3±4,4 кг/м², $p=0,86$).

Сравнительный анализ анемического синдрома у больных с ХЗП (2 группа) и без почечного поражения (1 группа)

Показатель	Группы больных		p
	1 (n=32)	2 (n=67)	
Частота анемического синдрома, %	40,6	47,8	0,6
Средний уровень гемоглобина крови, г/л	122,9±3,0	120,7±2,1	0,4

Существенные различия между группами выявлены при анализе дебюта РА. В 1 группе больных (без ХЗП) отмечается классический вариант дебюта РА с полиартритом. Во 2 группе больных (с ХЗП) РА имеет нетипичный вариант дебюта с моноартрита у 12 (17,9%) больных. В короткие сроки моноартрит сменился поли-

артритом, и дальнейшее течение заболевания не имело существенных отличий от течения РА в первой группе. Сравнительный анализ выявил также различия между группами по частоте приема глюкокортикостероидных препаратов (ГКС) ($p=0,039$), хотя по длительности приема и суммарной дозе ГКС группы не различались (рис. 2).

Полученные результаты можно объяснить, вероятно, более тяжелым течением самого воспалительного заболевания суставов в группе больных с ХЗП, и в связи с этим потребностью в приеме ГКС.

В группе больных с ХЗП артериальная гипертония (АГ) обнаружена у 34 (50,7%) больных, в группе больных без почечного поражения – у 18 (56,3%), ($p=0,7$). Длительность АГ статистически значимо выше у больных с ХЗП – 6,4±0,86 лет, против 4±0,78 лет у больных без ХЗП, ($p=0,03$). Вероятно, АГ ассоциируется с прогрессированием нефросклероза у больных с ХЗП.

Так же статистически значимые результаты были получены при анализе двух групп по уровню холестерина крови. Уровень холестерина крови статистически значимо выше в группе больных РА с ХЗП ($p=0,02$). Медиана уровня холестерина крови у больных с ХЗП 5,49 ммоль/л, у больных без по-

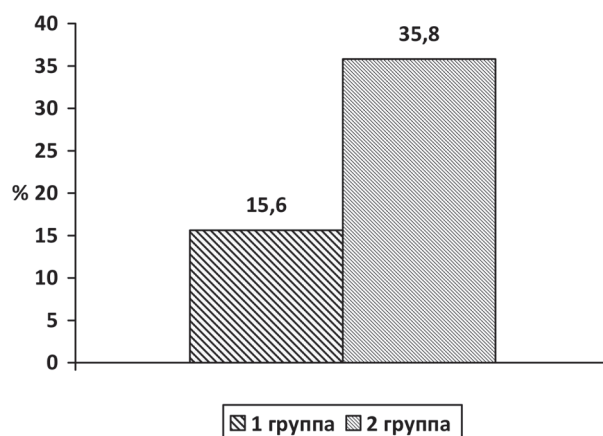


Рис. 2. Частота применения ГКС в группе больных РА с ХЗП (2 группа) и без почечного поражения (1 группа).

чечного поражения 5,0 ммоль/л. Гиперхолестеринемия у больных РА имеет мультифакторный генез. Среди факторов, способствующих дислипидемии, следует назвать системное воспаление, применение ГКС [6] и др. На кафедре госпитальной терапии Иркутского государственного медицинского университета получены убедительные доказательства взаимосвязи почечной дисфункции и атеросклеротического поражения сосудов у больных РА [2].

У больных РА определяется высокая частота ХЗП (67,7 %). С развитием и прогрессированием ХЗП ассоциированы: частота применения ГКС, длительность АГ, холестерин крови более 5,0 ммоль/л. Нуждается в дальнейшем изучении факт обнаружения нами нетипичного дебюта РА в виде моноартрита у больных с ХЗП.

Выявление факторов, ассоциированных с развитием ХЗП, уточнение почечной дисфункции у больных с РА позволяет своевременно назначить нефропротективную терапию, которая имеет важное значение для профилактики прогрессирования почечной дисфункции у больных РА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вдовченко Л.В., Марасаев В.В. Анализ причин смерти у больных ревматоидным артритом // Научно-практическая

ревматология. – 2001. – №3. – С.22.

2. Киселева А.Г. Анализ взаимосвязи почечной дисфункции и атеросклероза у ревматологических больных: Автореф.

дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. – Иркутск, 2010. – 22 с.

3. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема // Терапевтический архив. – 2004. – №5. – С.7-11.

4. Arnett F.C., Edworthy S.M., Bloch D.A., et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 1988. – Vol. 31.

№3. – P.315-324.

5. Boers M., Cronen A.A., Dijkans B.A. Renal finding in rheumatoid arthritis clinical aspects of 132 autopsies // Ann. Rheum. Dis. – 1987. – Vol. 16. – S.

6. Nagata-Sakurai M., Inaba M., Goto H. Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 2003. – Vol. 48. – S.3061-3067.

Информация об авторах: 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1, ИГМУ, кафедра госпитальной терапии, тел. (3952) 40-79-26, e-mail: eze1983olesia@yandex.ru, Фатахова Олеся Анатольевна – аспирант; Орлова Галина Михайловна – заведующая кафедрой госпитальной терапии ИГМУ, д.м.н., профессор

© ИЛЛАРИОНОВА Е.А., СЫРОВАТСКИЙ И.П., ИНОЗЕМЦЕВ П.О. – 2011
УДК 543.42.062

НОВЫЙ ВАРИАНТ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДРОТАВЕРИНА

Елена Анатольевна Илларионова, Игорь Петрович Сыроватский, Павел Олегович Иноземцев
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра фармацевтической и токсикологической химии, зав. – д.х.н., проф. Е.А. Илларионова)

Резюме. Разработана унифицированная методика спектрофотометрического определения дротаверина в субстанции, отличающаяся использованием в качестве образца сравнения калия дихромата. Обоснованы оптимальные условия определения: растворитель – 0,1М раствор кислоты хлористоводородной, аналитическая длина волны – 353 нм. Определены коэффициенты пересчета. Относительное стандартное отклонение разработанной методики для субстанции составило 0,004.

Ключевые слова: спектрофотометрия, внешний образец сравнения, коэффициент пересчета, дротаверин, калия дихромат.

NEW VARIANT AN SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF DROTAVERIN

E.A. Illarionova, I.P. Syrovatskii, P.O. Inozemcev
(Irkutsk State Medical University)

Summary. A unified procedure was developed for the spectrophotometric determination of drotaverine in the medicinal substance and using potassium dichromate as reference sample. The best conditions for substance the determination have been found as follows: 0,1M HCl as a solvent and an analytical wavelength of 353 nm. The scaling factors have been determined. The relative standard deviations of the results obtained with the proposed are less than 0,005 for the substance.

Key words: spectrophotometric determination, external sample of the comparison, factor of the recalculation, drotaverine, potassium dichromate.

Проблема повышения эффективности и точности анализа, оценка экологической безопасности имеющих-ся и предлагаемых методов анализа всегда стояла перед исследователями, работающими в области фармацевтического анализа. Спектрофотометрия в видимой и УФ области спектра относится к числу методов, получивших наибольшее распространение в анализе лекарственных средств.

Лекарственные средства, выпускаемые фармацевтической промышленностью и хорошо себя зарекомендовавшие, требуют совершенствования методов анализа. Объектом исследования является производное изохинолина – дротаверин, обладающий спазмолитической активностью [6]. Рекомендованный нормативной документацией для количественной оценки субстанции дротаверина метод спектрофотометрии требует использования достаточно токсичных веществ (ледяной уксусной кислоты, муравьиной кислоты, уксусного ангидрида, ацетата окисной ртути) [1].

Целью настоящего исследования является разработка методики спектрофотометрического определения дротаверина в субстанции с использованием оптического образца сравнения.

Материалы и методы

В работе использовали: субстанцию дротаверина, отвечающую требованиям нормативного документа, калия дихромат (чда), 0,1М раствор натрия гидроксида, приготовленного из фиксанала, 0,1М раствор кислоты хлористоводородной, приготовленного из фиксанала, спирт этиловый 95%.

Электронные спектры регистрировали на спектрофотометре Specord UV VIS. Оптическую плотность растворов измеряли на спектрофотометрах СФ-26 и СФ-46 в кюветах 1 см на фоне растворителя. Величину рН контролировали с помощью универсального ионометра ЭВ – 74.

Результаты исследований обработаны статистически с использованием пакета программ Microsoft Excel для Windows XP. Проверка распределения, которому подчиняются результаты исследования, дала возможность использовать для анализа критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Дротаверин [1(3,4-диэтоксibenзилиден)-6,7-диэтоксиди-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид] является производным изохинолина и обладает способностью поглощать в ультрафиолетовой области спектра, что обусловлено $\pi \rightarrow \pi^*$ – электронными переходами. Поэтому нами были изучены спектральные характеристики изучаемого лекарственного вещества в области от 220 до 400 нм в интервале рН 1,1-12,5. Спектр 0,001% раствора дротаверина представлен на рисунке 1.

Спектр поглощения дротаверина при рН 1,1 характеризуется тремя максимумами поглощения при длинах волн 241 ± 2 нм, 302 ± 2 нм и 353 ± 2 нм и тремя минимумами при 223 ± 2 нм, 262 ± 2 и 322 ± 2 нм.

Стабильность приготовленных для количественного определения растворов имеет большое значение в спектрофотометрическом анализе. Поэтому авторами