

ЛИТЕРАТУРА

1. Бассингтуэйт Д.Б., Ван Бек Дж.Х.//ТИИЭР. — 1988. — Т.76. — С.60—67.
2. Берже П., Помо И., Видаль К. Порядок в хаосе. — М., 1991.
3. Мун Ф. Хаотические колебания. — М., 1990.
4. Обнаружение изменения свойств сигналов и динамических систем. — М., 1989.
5. Федер Е. Фракталы. — М., 1991.
6. Фрумин Л.Л., Штарк М.Б.// Автметрия. — 1993. — № 2. — С.51—54.
7. Glass L. et al.// Chaos. — Princeton, 1986.
8. Glass L. et al.// Circ. Res. — 1983. — Vol.7. — P.89—101.
9. Goldberger A.L. et al.// Physika. — 1986. — Vol. 19 D. — P. 282—289.

Поступила 12.04.94.

DYNAMIC MULTIDIMENSIONAL ELECTROCARDIOGRAPHY

A.V. Grishina, V.N. Domrachev, I.A. Latfullin, V.F. Terzi, V.D. Fominykh

Summary

The results of investigations of the cardiac activity using measuring and calculating complex on the basis of personal computer AT/386 are described. The application package allows to define the cardiac work as a nonlinear stochastic system. The creation of the heart simulation model by the measurement and analysis of parameters of this system in dynamics allows to predict the favourable and unfavourable changes in various heart pathology under the external influences.

УДК 616.127 — 005.4 — 02:616.151.5 — 08

ВЛИЯНИЕ КСИМЕДОНА НА СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ГЕМОСТАЗ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

И.З. Соловьева, О.Б. Ибрагимов, Е.М. Столпнер, В.Ф. Богоявленский,
А.П. Цибулькин, Н.А. Алханова, И.Х. Валеева, М.Б. Кондратьева,
И.Р. Минуллина, Н.В. Мотина

Кафедра терапии № 2 (зав. — проф. Р.И. Хамидуллин), кафедра клинической лабораторной диагностики (зав. — проф. А.П. Цибулькин) Казанской государственной медицинской академии, ЦНИЛ (и.о. зав. — докт. мед. наук И.А. Андрушко)
Казанского государственного медицинского университета

Известно, что нарушение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при коронарном атеросклерозе может предопределять тромбоэмболические осложнения. Важная роль в процессе поддержания атромбогенности принадлежит сосудистому эндотелию, препятствующему агрегации тромбоцитов, вырабатывающему тканевой активатор плазминогена и антитромбин III [5]. При атеросклерозе происходят повреждение эндотелия сосудов и угнетение его атромбогенной функции [13, 15]. В этой связи представлялось интересным оценить влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз лекарственных средств, оказывающих на эндотелий сосудов регенерирующее действие, в частности эффективность ксимедона. Данный препарат относится к пиримидиновым производным. Он синтезирован в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КФАН РФ под руководством доктора химических наук В.С.Резника. Препарат используется для лечения обширных и глубоких ожогов, а также в периоде подготовки ран к аутодермопластике [6]. Спектр фармакологических эффектов ксимедона складывается из его спо-

собности активировать некоторые метаболические процессы, повышать адаптационные реакции, модулировать активность иммунной системы, оказывать регенерирующее действие [3].

Результаты наших доклинических исследований показали, что на стандартных моделях атеросклероза ксимедон проявлял хорошую ангиопротекторную активность, сопоставимую с действием пиридинолкарбамата (пармидина) [9, 16, 17].

Под наблюдением находились 19 больных стенокардией напряжения II-III функционального класса (мужчины в возрасте от 42 до 69 лет). Обследованы больные, не принимавшие каких-либо лекарственных средств, за исключением нитроглицерина для купирования приступов стенокардии. Больные были распределены по двум группам случайным методом. В 1-й, контрольной, группе (11 чел.) больные получали плацебо, во 2-й, основной (8) — ксимедон в суточной дозе, равной 1,5 г (по 2 таблетки по 0,25 г три раза в день за 30 мин до еды). Продолжительность курса лечения — 30 дней.

Обследование (изучение общего состояния больных с использованием

стандартного клинического опросника, электро- и эхокардиография) проводилось двукратно: до начала приема препарата и по окончании курса терапии.

Кровь для гемостазиологических исследований брали до начала лечения и по окончании курса терапии из локтевой вены иглой большого диаметра в пробирку, содержащую 130 мМ цитрата натрия, в соотношении 9:1, а затем ее центрифугировали. В работе использовали богатую и бедную тромбоцитами плазму.

Изучали следующие параметры, характеризующие состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: 1) агрегационную способность тромбоцитов, индуцированную 10^{-7} М АДФ, по методу Борна и по радиусу образующихся агрегатов на лазерном анализаторе агрегации тромбоцитов фирмы "Биола" [4, 14]; 2) уровень циркулирующих тромбоцитарных агрегатов (ЦТА) по Хоку в модификации Фушса и соавт. [12]; 3) фибринолитическую активность плазмы по времени лизиса эуглобулиновых сгустков до наложения манжеты и после этого [1]; 4) суммарную фибринолитическую активность плазмы и активность тканевого активатора плазминогена (тАП) на стандартных фибринозных пластинах по методу Аструпа и соавт. [10].

Для лабораторного контроля показатели гемостаза у коронарных больных сравнивали с показателями здоровых доноров — мужчин в возрасте от 38 до 55 лет.

Биохимические исследования включали изучение показателей липидного обмена ферментативными методами на автоанализаторе "COBAS MYRA+": определение уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСлпвп), триглицеридов (ТГ). Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСлпнп) и индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формулам: $ИА = (ОХС - ХСлпвп) / ХСлпнп$, $ХСлпнп = ОХС - ХСлпвп - ТГ/5$. Уровень холестерина циркулирующих иммунных комплексов (ХСцик) находили путем осаждения ЦИК в 2,5% растворе полиэтиленгликоля, последующей экстракции и анализа липидов [7, 11].

Дополнительно *in vitro* изучено влияние ксимедона в различных концентрациях на агрегационную способность тромбоцитов человека. Раствор ксимедона вносили в богатую тромбоцитами плазму в концентрации от 10^{-3} до 10^{-6} М за 30 минут до исследования агрегации.

Индукторами агрегации служили АДФ и адреналин — оба в концентрации 10^{-6} М. В каждой серии показатели агрегации рассчитывали в процентах по отношению к контролю, в котором к богатой тромбоцитами плазме вместо раствора препарата вносили изотонический раствор натрия хлорида в том же объеме.

Ксимедон не оказывал заметного влияния на самочувствие и объективное состояние больных стенокардией напряжения, которые оценивали по интенсивности, числу приступов стенокардии и количеству принимаемых таблеток нитроглицерина. Не прослеживалось также динамики электрокардиографических и эхокардиографических показателей в сравнении с исходными параметрами и данными группы плацебо. При определении уровней ОХС, ТГ, ХСлпвп, ХСлпнп и ИА у больных были выявлены значительные нарушения липидного обмена по сравнению с данными здоровых доноров. Тридцатидневный курс терапии ксимедоном не оказал влияния на перечисленные параметры (табл. 1).

Согласно исследованиям В.В. Тертова и соавт. [11], значимым компонентом сыворотки крови, обуславливающим ее атерогенность, являются апопротеин В-содержащие липопротеиды, образующие с иммуноглобулинами ЦИК, которые оценивают по уровню ХСцик [11]. У обследованных коронарных больных отмечалось почти 4-кратное превышение в сыворотке уровня ХСцик при общем неизменном уровне ЦИК. Ксимедон не влиял на уровень этого фактора атерогенности сыворотки у коронарных больных (табл. 1).

При изучении функциональной активности тромбоцитов у больных стенокардией напряжения наблюдалось значительное увеличение агрегационной способности тромбоцитов в ответ на низкие дозы АДФ, что свидетельствует о тромбофилическом сдвиге сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у коронарных больных [8]. Как показали исследования С.В. Шалаева и И.А. Межецкой [12], значимым маркером риска тромбоэмболических осложнений является уровень циркулирующих тромбоцитарных агрегатов в крови. У обследованных больных он был выше, чем у здоровых доноров. Ксимедон не вызывал изменений функциональной способности тромбоцитов и уровня циркулирующих тромбоцитарных агрегатов по сравнению с исходными показателями и данными группы плацебо (табл. 1). Не вли-

Влияние ксимедона на показатели липидного обмена и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных стенокардией напряжения ($M \pm m$)

Показатели	Доноры	Плацебо	$P_{1,2}$	Ксимедон	$P_{2,4}$
ОХС, ммоль/л	$5,01 \pm 0,38$	$6,10 \pm 0,23$	$< 0,05$	$7,60 \pm 1,04$	$> 0,05$
ХСлпвп, ммоль/л	$0,83 \pm 0,12$	$0,71 \pm 0,05$	$> 0,05$	$0,72 \pm 0,08$	$> 0,05$
ХСлпнп, ммоль/л	$4,26 \pm 0,34$	$5,23 \pm 0,22$	$< 0,05$	$5,81 \pm 0,94$	$> 0,05$
ИА	$4,74 \pm 0,33$	$6,33 \pm 0,30$	$< 0,05$	$8,46 \pm 1,22$	$> 0,05$
ТГ, ммоль/л	$1,03 \pm 0,18$	$1,48 \pm 0,07$	$< 0,05$	$1,55 \pm 0,36$	$> 0,05$
ЦИК, мг/дл	$0,03 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,02$	$> 0,05$	$0,04 \pm 0,01$	$> 0,05$
ХСпик, ммоль/л	$0,29 \pm 0,08$	$0,96 \pm 0,14$	$< 0,01$	$0,82 \pm 0,03$	$> 0,05$
АДФ-индуцированная агрегация, %	$4,83 \pm 1,26$	$27,98 \pm 6,91$	$< 0,01$	$17,62 \pm 11,76$	$> 0,05$
Циркулирующие тромбоцитарные агрегаты, %					
общие	$3,25 \pm 0,33$	$4,88 \pm 0,60$	$< 0,05$	$17,62 \pm 11,76$	$> 0,05$
обратимые	$1,52 \pm 0,27$	$3,33 \pm 0,49$	$> 0,01$	$5,44 \pm 1,20$	$> 0,05$
необратимые	$1,73 \pm 0,34$	$1,58 \pm 0,13$	$> 0,05$	$2,63 \pm 0,52$	$> 0,05$
Эуглобулиновый лизис, мин	$192,00 \pm 14,55$	$203,60 \pm 26,61$	$> 0,05$	$195,00 \pm 24,11$	$> 0,05$
Эуглобулиновый лизис после наложения манжеты, мин	$116,67 \pm 21,82$	$145,83 \pm 43,31$	$> 0,05$	$138,00 \pm 21,92$	$> 0,05$
Суммарная фибринолитическая активность плазмы по Аструп, мм	$40,57 \pm 1,25$	$31,89 \pm 2,79$	$< 0,01$	$48,81 \pm 4,47$	$> 0,05$
Уровень тАП, %	$100,29 \pm 3,41$	$81,87 \pm 5,86$	$< 0,01$	$120,48 \pm 10,70$	$< 0,05$

Таблица 2

Влияние ксимедона в различных концентрациях на агрегационную способность тромбоцитов человека в условиях *in vitro*

Индукторы агрегации	Концентрации ксимедона							
	$10^{-6}M$	P	$10^{-5}M$	P	$10^{-4}M$	P	$10^{-3}M$	P
АДФ, $\cdot 10^{-6}M$	$105,0 \pm 2,6\%$		$109,0 \pm 6,9\%$		$104,0 \pm 5,1\%$		$102,0 \pm 3,1\%$	
		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$		$> 0,05$
Адреналин, $\cdot 10^{-6}M$	$107,0 \pm 1,7\%$		$100,0 \pm 1,1\%$		$92,0 \pm 4,8\%$		$92,0 \pm 2,9\%$	

ял он в различных концентрациях и на агрегационную способность тромбоцитов *in vitro* (табл. 2).

При оценке состояния фибринолитической системы у коронарных больных прослежена тенденция к снижению фибринолитической активности, оцениваемой по времени эуглобулинового лизиса и по зоне лизиса на фибриновых пластинах. Разница в сравнении с показателями доноров оказалась большей при определении эуглобулинового лизиса после наложения манжеты, что отражало снижение реактивности сосудистой стенки у коронарных больных. В наибольшей степени угнетение фибринолитической активности плазмы проявлялось снижением уровня тАП (табл. 1). Выявленные нарушения в системе фибринолиза у обследованных больных согласуются с результатами многочисленных исследований, выпол-

ненных в том числе и казанскими авторами [2, 5, 13].

Через 30 дней приема ксимедона обнаружена тенденция к ускорению фибринолитической активности плазмы, при этом значительно возрастала активность тАП: если в группе больных, не принимавших ксимедон, уровень тАП составил 83% от уровня здоровых доноров, то у пациентов, получавших препарат, он достиг 120% (табл. 2).

Таким образом, препарат ксимедон не оказывает существенного влияния на клиническую динамику, функциональные показатели, липидный обмен, атерогенность сыворотки и агрегационную способность тромбоцитов у больных стенокардией напряжения, однако способствует восстановлению уровня тканевого активатора плазминогена и фибринолитического потенциала сосудистой стенки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В.И., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. — Томск, 1980.
2. Богоявленский В.Ф. Коррекции функции внешнего и внутреннего дыхания, свертываемости крови и микроциркуляции у больных атеросклерозом: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. — Казань, 1970.
3. Валимухаметова Д.А., Слабнов Ю.Д., Цибулкин А.П. Ксимедон. — Научный сборник материалов экспериментальных и клинических испытаний. — Казань, 1986.
4. Габбасов З.А., Попов Е.Г., Гаврилов Ю.И. и др. // Лабор. дело. — 1989. — № 10. — С. 15 — 18.
5. Зубаиров Д.М. // Казанский мед. ж. — 1994. — № 2. — С. 136 — 155.
6. Измайлов Г.А., Шафиков И.З., Эранова Г.Б. и др. Ксимедон. — Научный сборник материалов экспериментальных и клинических испытаний. — Казань, 1986.
7. Лабораторные методы исследования в клинике. — Справочник под ред. В.В.Меньшикова. — М., 1987.
8. Люсов В.А., Белоусов Ю.Б., Грачев А.И. и др. // Кардиология. — 1973. — № 12. — С. 32 — 37.
9. Камбург Р.А., Ибрагимов О.Б., Кондратьев М.Б., Валеева И.Х. // Бюлл. exper. биол. — 1993. — № 8. — С. 205 — 208.
10. Методы исследования фибринолитической системы. / Под ред. Андреев Г.В. — М., 1981.
11. Тертов В.В., Качаров А.Г., Орехов А.Н. // Кардиология. — 1989. — № 8. — С. 35 — 37.
12. Шалаев С.В., Межецкая И.А. // Кардиология. — 1993. — № 5. — С. 9 — 12.
13. Юнусов Р.В. // Казанский мед. ж. — 1977. — № 3. — С. 60 — 63.
14. Born G.V.R. // J. Physiol. — 1962. — P. 67 — 68.

15. Constantinides R. In: Platelets and the vessel wall — fibrin deposition/ Ed.G.Schettler. — Stuttgart, 1970. — P. 94.

16. R.Kamburg, O. Ibragimov, A. Mironov // in XX Nordic Congress of Physiology and Pharmacology. The Panum Institute, University of Copenhagen, August 16-19, 1992. Acta Physiologica Scandinavica, 1992. — Vol. 146. — Suppl. 608. — P. 174.

17. R.Kamburg, L. Popova, O. Ibragimov // in 59 European Atherosclerosis Society congress. — Nice, May 17—21, 1992. — P. 120.

18. Ross R. // New Engl. J. Med. — 1986. — Vol. 314. — P. 489—500.

Поступила 28.02.95.

EFFECT OF XYMEDONE ON THE VASCULOTHROMBOCYTIC HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

I.Z. Solovyeva, O.B. Ibragimov, E.M. Stolpner, V.F. Bogoyavlensky, A.P. Tsibulkin, N.A. Alkhanova, I.Kh. Valeeva, M.B. Kondratyeva, I.R. Minullina, N.V. Motina

Summary

The effect of medicinal drugs regenerating the vascular endothelium, in particular, xymedone on the vasculothrombotic hemostasis is studied. It is stated that the drug in daily dose equal to 1,5g prescribed during one month does not influence essentially the clinical dynamics, functional characteristics, lipid metabolism, serum atherogenicity, and aggregational ability of thrombocytes in patients with stress stenocardia, however, promotes the regeneration of plasminogen tissue activator level and fibrinolytic potential of the vascular wall.

УДК 616.24-002.1-37

ПРИМЕНЕНИЕ НЕОДНОРОДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ ПРОЦЕДУРЫ ВАЛЬДА ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ПНЕВМОНИИ

Д.А. Валимухаметова, В.Г. Новожинов, Р.Ф. Хамитов, З.Н. Якупова, Р.Ф. Сердюк

Кафедра внутренних болезней № 3 (зав. — проф. Д.А. Валимухаметова) Казанского государственного медицинского университета, кафедра военно-полевой (военно-морской) терапии (начальник — проф. В.Г. Новожинов) Российской медицинской академии последипломного образования, г. Москва

Острая пневмония (ОП) является одним из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания и характеризуется большим разнообразием клинической картины. В последние годы сохраняется тенденция к учащению тяжелых и затяжных форм ОП. Проблемы снижения заболеваемости и повышения эффективности лечения связаны в первую очередь с совершенствованием методов ранней дифференциальной диагностики и разработкой новых способов воздействия на патологический процесс.

Среди перспективных направлений, в значительной степени способствующих решению этой проблемы, важное место занимает использование математических методов в создании моде-

лей патологических процессов. Успешное прогнозирование особенностей течения и исхода заболевания с получением обоснованной информации о значениях параметров исследуемой системы в последующие моменты времени позволяет выбрать оптимальный метод лечебного воздействия.

В литературе достаточно широко представлены различные математические варианты решения проблемы прогностического моделирования. В своей работе мы использовали так называемую неоднородную последовательную процедуру распознавания Вальда (НПП), которая характеризуется целым рядом важных преимуществ: во-первых, своей независимостью от формы статистического распределения, во-вто-