

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Здравоохранение Белоруссии

ОРГАН МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ БССР

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1924 г.

Главный редактор Н. К. ДЕРЮГО.

Редакционная коллегия:

Е. В. БАРДИН, В. И. ВОЛЫНЕЦ (зам. главного редактора),
В. И. ВОТЯКОВ, Г. И. ГЕРАСИМОВИЧ, И. К. ДАНУСЕВИЧ,
В. М. ЗАЛЕССКИЙ, В. Г. КОЛЬ, П. И. ЛОБКО, Л. П. МАРИНКЕ-
ВИЧ, П. Л. НОВИКОВ, Ф. В. ОЛЕШКЕВИЧ, Н. Е. САВЧЕНКО,
Г. И. СИДОРЕНКО, Г. П. СОСНИН, И. М. СТАРОВОЙТОВ,
И. Н. УСОВ, А. В. ШОТТ

8

А В Г У С Т

1 9 8 4

УДК 615.032.07+616.12

В. И. ВОТЯКОВ, В. Н. НИКАНДРОВ, А. Н. САВЧЕНКО

ПРОБЛЕМЫ РАЗРАБОТКИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И ТАКТИКА ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ*

Белорусский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии

Реферат. На основании анализа данных литературы и собственных исследований обосновываются направления работ по созданию тромболитических препаратов и тактика их лечебного применения. Успешное решение этих задач возможно лишь с учетом знаний сущности и назначения гемостаза, причин развития тромбофилии, а также принципа соотношения общего и локального как при тромбообразовании, так и при тромболлизисе.

Библиогр.: 31 назв. Ил. 2.

Ключевые слова: тромболитическая терапия, тромболитические препараты, патогенетические аспекты действия.

Одним из эффективных методов лечения тромботических осложнений является использование в ранние сроки заболевания тромболитических ферментов: стрептокиназы, урокиназы, плазмина. Во многих случаях это способствует реканализации сосуда и быстрой реабилитации больного (Н. Е. Савченко с соавт., 1979). Встречаются однако ситуации, когда применение тромболитических препаратов не дает желаемого эффекта, либо вызывает осложнения типа геморрагий или ретромбозов. Такие явления рассматриваются исследователями как доказательство неполноценности существующих тромболитических средств, а следовательно — как основание для проведения широкого фронта работ по поиску новых препаратов подобного действия.

Однако причина указанных неудач часто состоит в другом. Нередко рассмотрение тромбоза и тромболлизиса проводится в отрыве от принципа соотношения общего и локального. Поэтому существуют упрощенные взгляды на тромболлизис, как на акт локального плана даже при введении тромболитических средств в общий кровоток. С другой стороны, тромбоз, являясь следствием нарушения регуляторных механизмов целостного организма (Н. Е. Савченко с соавт., 1979), не исключает относительной самостоятельности частей организма. Это выражается, например, в известной автономии коронарных и мозговых сосудов по сравнению с другими отделами сосудистого ложа, что играет определенную роль в развитии тромбоза сосудов сердца и головного мозга. Имеет место также недооценка гемостазиологического аспекта, выражающаяся в недостаточном учете состояния систем пациента при проведении тромболитической терапии.

* Доложено на пленарном заседании II Всесоюзной конференции «Поражения сосудистой стенки и гемостаз» (Минск, 15—16 декабря 1983 г.).

Кроме того необходима органическая увязка механизма действия конкретного препарата с реальными возможностями систем пациента. Разработка тромболитических препаратов часто осуществляется без учета гемостазиологического аспекта. Между тем попытки создания препаратов, действие которых не «вплетено» в противосвертывающую систему человеческого организма, обречены на неудачу. Как показывают экспериментальные исследования на животных, направленный поиск тромболитических препаратов, рациональное их использование возможны лишь с позиций учения о гемостазе как звене гомеостаза, представлений о причинах тромбофилии, соотношения локального и общего в развитии тромбозов.

В представлении о гемостазе — как о возникшей и закрепившейся в процессе эволюции совокупности клеточно-плазменных реакций крови компенсаторно-приспособительного назначения, направленной на локальную остановку кровотечения вследствие формирования специфического клеточно-белкового агрегата, важны следующие моменты. Гемостаз является выражением специфической функции ткани — крови. Существует единство взаимодействия клеточных и плазменных факторов гемостаза и фибринолиза (Б. А. Кудряшов, 1975). В то же время, изменения клеточно-плазменных факторов крови при гемостазе неотделимы от изменений клеточных элементов сосудистой стенки, сердца и кроветворных органов. Значение такого единства велико и при физиологическом состоянии, и при патологии. Имея, таким образом, системную и надсистемную сущность, гемостаз обладает и локальной целевой установкой.

Последовательность клеточно-плазменных реакций прижизненного формирования и стабилизации специфического внутрисосудистого клеточно-белкового сгустка — тромба, представляет **тромбогенез**. Свойство тромба разрушаться лишь вследствие активации плазмина или воздействия других протеаз является его атрибутом. Полагают, что нестабилизированные сгустки крови, образовавшиеся при внутрисосудистом свертывании ее и не прошедшие всех стадий тромбогенеза, могут распадаться даже без участия протеиназ (Б. А. Кудряшов, 1975).

Прикрепление же тромба к сосудистой стенке, видимо, не является его атрибутом, ибо в ряде случаев свободные тромбы могут обнаруживаться в сосудах и быть получены в эксперименте (А. Л. Копли, 1964; И. В. Давыдов-

ский, 1969; В. И. Кулаков с соавт., 1982 и др.).

То обстоятельство, что тромб может быть разрушен лишь вследствие протеолитической атаки, исходя из представлений об уровнях коррекции пониженной фибринолитической активности крови (Н. Е. Савченко с соавт., 1981), является одним из главных обстоятельств, обосновывающих применение тромболитических средств непосредственно воздействию либо на тромб, либо на плазминовую систему (рис. 1).

тромбопластинов, инициация адгезии и агрегации тромбоцитов могут происходить и без повреждения сосудистой стенки (Б. И. Кузник с соавт., 1974; В. П. Балуда, 1981). Существенное значение в этой связи приобретают изменения метаболизма эндотелия: ингибирование синтеза простагличина, активаторов плазминогена. Замедление кровотока, даже полное выключение участка сосуда из общего кровотока не вызывает тромбообразования (В. И. Кулаков с соавт., 1982), а в артериях, где скорость кровотока высока, образование тромбов



Рис. 1. Классификация препаратов, вызывающих повышение фибринолиза крови.
* — либераторы тканевых активаторов плазминогена не относятся к тромболитическим препаратам из-за неэффективности применения их для тромболитизиса.

Не являясь патологией сам по себе, тромбоз при физиологических или адаптационных условиях всегда сбалансирован вследствие повышения противосвертывающего потенциала посредством сложных регуляторных механизмов, реализующихся через нейро-гуморальное звено. Однако, вследствие нарушения механизмов поддержания динамического равновесия свертывающей и противосвертывающей систем, тромбоз может приобретать неконтролируемый несбалансированный характер типа **тромбофилического состояния** (В. П. Балуда, 1981). Последствия тромбоза в таких условиях всегда являются патологией и нередко катастрофичны.

Для поиска и применения тромболитических препаратов одним из основных вопросов является выяснение причин тромбофилического состояния Триада Вирхова, включающая морфологический (повреждения сосудистой стенки), реологический (замедление кровотока) и биохимический (изменения состава крови) компоненты, достаточно полно отражает причины тромбоза. Но она не может объяснить генерализованные изменения гемостазиологического статуса и причины развития тромбофилического состояния, так как выброс в кровоток

возможно. Роль реологического компонента, по-видимому, в значительной мере, сводится к микротравматизации клеток крови, в том числе тромбоцитов, и приобретения ими вследствие этого повышенной адгезивности и агрегативности (В. А. Левтов с соавт., 1982).

Сложные, многообразные связи гемостаза и фибринолиза с системами калликреин-кининовой, комплемента и другими (рис. 2) объясняют, почему к возникновению тромбозов приводят разнообразные причины, и применение тромболитических препаратов способно вызвать резкие функциональные нарушения, а выделить пусковые механизмы тромбофилического состояния трудно.

Существует различие между тромбофилическим состоянием и гиперкоагуляцией, характеризующейся повышением уровня фибриногена, факторов V и VIII, выбросом в кровоток тромбозогенных субстанций, образованием растворимых комплексов фибрин-мономера. Такая гиперкоагуляция недостаточна для развития тромбозов, она часто наблюдается при физиологических состояниях: при беременности, тренировках (Б. И. Кузник с соавт., 1974; М. Б. Стермерман, 1983 и др.). Однако тромбофилическое состояние при этом не развивается, так

как одновременно включаются противосвертывающие механизмы. Даже очень резкое, катастрофическое насыщение кровотока крыс фактором XIII и тромбином приводило к гибели лишь 50 % животных (Б. А. Кудряшов с соавт., 1971). Это позволяет считать, что к тромбозам при наличии любой провокации, независимо от ее природы, может привести лишь дисфункция противосвертывающих механизмов.

Пусковые же механизмы тромбофилического состояния могут быть обусловлены рядом

II. Недостаточность системы антикоагулянтов.

а) Дефицит антитромбина III или дефект его молекулы. В настоящее время накоплено достаточно сведений о наследственной патологии такого рода, ассоциирующейся с множественными рецидивирующими тромбозами (Penner, 1980; Hale et al., 1981 и др.). Наблюдается либо угнетение биосинтеза антитромбина III при функциональной интактности молекул (Ambruso et al., 1982), либо нормальный уровень биосинтеза при дефекте функции молеку-

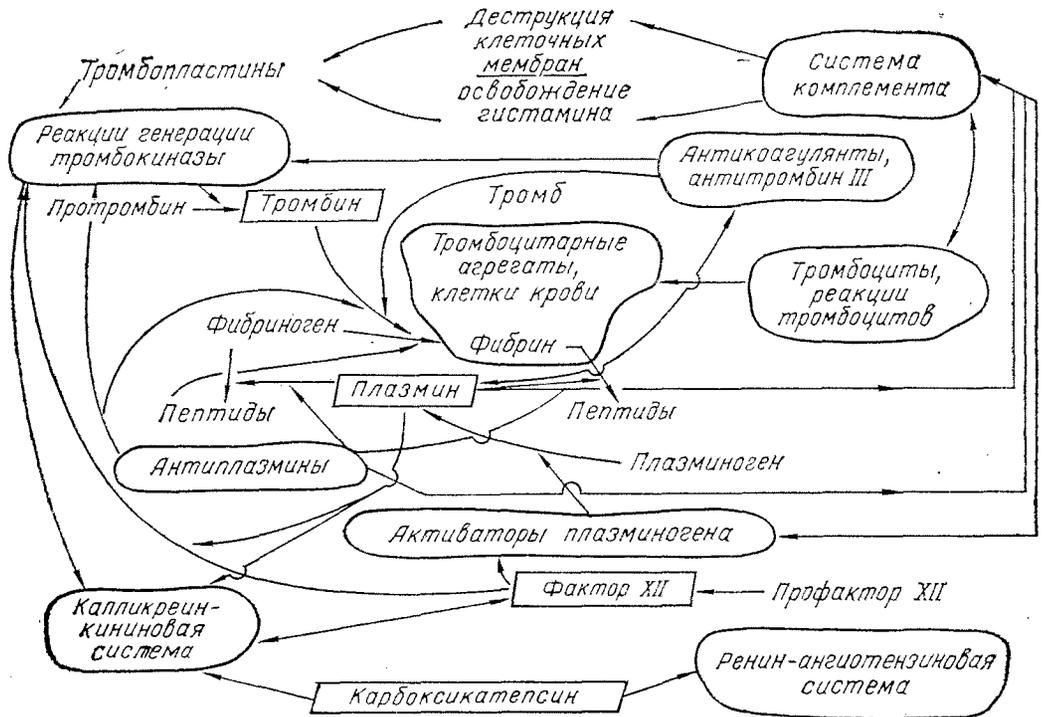


Рис. 2. Основные реакции гемостаза и их связи.

наследственных дефектов гемостаза, сопровождающихся тромботическими проявлениями**.

I. Недостаточность системы фибринолиза.

а) Дефицит плазминогена или дефект его молекулы. Описаны случаи врожденного тромбофилии при недостаточности в кровотоке плазминогена (А. Дойчинов, 1980) или при биосинтезе дефектных молекул этого зимогена (варианты Тошиги, Чикаго, I, II, III). Такие молекулы имеют дефект активного центра или измененную способность связываться с активаторами (Sakata et al., 1980; Wohl et al., 1982).

б) Недостаточность эндогенных активаторов плазминогена. В этом случае тромбофилия развивается вследствие затруднительного выброса в кровоток эндогенных активаторов плазминогена (Г. В. Андреев, 1981; Penner, 1980). К дефектам этого рода следует отнести и дефект Хагемана, который может сопровождаться возникновением тромбозов, например, тромбозом легочной артерии (З. С. Баркаган, 1980; В. Х. Доналдсон, 1983).

в) Избыток ингибиторов плазмينا (Ratnoff, 1981) вследствие усиления их биосинтеза или замедления катаболизма.

** Должно на симпозиуме «Энзимология тромболитика и стрептокиназа» (Минск, 18—19 мая 1982 г.).

лы — дефект «Будапешт» (Н. Я. Лагутина с соавт., 1982 и др.).

б) Априорно можно предположить недостаточность в организме гепарина вследствие, например, подавления его биосинтеза или усиления катаболизма печенью и почками (Э. Перлик, 1965).

III. Аномалии тромбоцитарного плана.

Описаны тромбозы вследствие резкого увеличения количества тромбоцитов в крови — гипертромбоцитоза и повышения их чувствительности к агрегантам. Как правило, эти два момента сочетаются. В подобных случаях даже на фоне низких концентраций фибриногена формируются тромбы, представляющие собой конгломераты тромбоцитов (Г. Х. Довгялло с соавт., 1973). Тромбоз вследствие агрегации тромбоцитов может развиваться при нормальном уровне компонентов свертывающей и противосвертывающей систем без последующей коагуляции крови (А. Л. Копли, 1964; М. С. Мачабелли, 1970).

IV. Дефекты молекулы фибриногена.

Существуют редкие врожденные аномалии, сопровождающиеся наклонностью к тромбозам и выражающиеся в формировании сгустков крови, устойчивых к действию плазмينا вследствие дефекта молекул фибриногена: дефекты

«Нью-Йорк», «Осло» (Penner, 1980; З. С. Баркаган, 1980). Тромбозы периферических артерий выявлены и при дефекте фибриногена «Хейфа» (Soria et al., 1981).

Приведенная схема основных реакций гемостаза и их связей (рис. 2) позволяет считать, что состояние тромбофилии может развиваться по различным путям. Но основная роль все же принадлежит, по-видимому, расстройством, связанным с системой фибринолиза и антикоагулянтами. Подтверждение этому, в известной мере, вытекает из описанного факта тромбоза сосудов головного мозга у гемофилика при дефиците антитромбина III (Ichinose et al., 1981). Это является вторым обстоятельством, обосновывающим применение тромболитической терапии в виде препаратов, воздействующих на фибринолиз.

Преимущественное поражение перечисленных звеньев, за исключением молекулярных дефектов фибриногена, отмечено не только при относительно редких случаях наследственной патологии, но и при приобретенных дефектах гемостаза вследствие различной патологии (Penner, 1980; З. С. Баркаган, 1980; В. Х. Дональдсон, 1983; М. С. Мачабели, 1970; Д. П. Павловский, 1965 и др.).

Одним из кардинальных является вопрос о том, всегда ли в случае тромбоза имеет место тромбофилическое состояние. Здесь нужно иметь в виду то назначение гемостаза, о котором уже говорилось выше и в силу которого при тромбозах физиологические, патологические и пограничные состояния нередко трудно разграничить. В экстремальных условиях тромбогенез играет защитную роль и направлен на сохранение постоянства внутренней среды организма (экстравакулярный тромбоз). С другой стороны, существует группа факторов (сепсис, интоксикация, аллергические состояния), вызывающих генерализованные сдвиги системы гемостаза, приводящих к развитию и поддержанию состояния типа тромбофилии. В этом случае тромбообразование приобретает диссеминированный, множественный или генерализованный характер. Наконец, имеется ряд случаев, когда тромбоз локального плана, являясь сам по себе патологией, приводит к последующим патологическим состояниям (ишемия, некроз) и, несмотря на небольшие размеры тромба, последствия тромбоза распространяются на весь организм. Учитывая описанные в литературе данные о том, что после тромбообразования в сосуде не всегда удается обнаружить сдвиги показателей гемостаза (Г. Могош, 1979), можно думать, что при локальных тромбозах состояние типа тромбофилии имело местные проявления, а ведущими факторами в патогенезе являлись нарушения локального, главным образом, ангиологического плана (особенности и дефекты строения сосудистого ложа, регионарные нарушения гемодинамики и другие). По такому типу, очевидно, развиваются тромбозы, в основном, при инфаркте миокарда, ишемическом инсульте (например, при закупорке средних мозговых артерий), закупорке легочной артерии и ее ветвей, при пневмонии на фоне септического состояния.

Перечисленные три группы тромбозов (экстравакулярный, генерализованный, локальный) отражают различную реализацию тромбогенеза в конкретных условиях и хорошо иллюстрируют принцип соотношения общего и локального. Более того, с этих позиций триада Вир-

хова в применении к тромбозам локального плана позволяет, в большинстве случаев, достаточно четко выявить причинно-следственные связи.

Таким образом, разработка тромболитических препаратов должна проводиться с основных позиций гемостазиологии, иначе она теряет всякий смысл. Важно, чтобы механизм действия тромболитических средств реализовывался через систему гемостаза.

Применяющиеся в настоящее время препараты (плазмин, стрептокиназа, урокиназа) максимально соответствуют принципам гемостазиологии, поскольку все они органически реализуют свое действие через системы гемостаза пациента.

Применение тромболитических средств должно основываться на принципе соотношения локального и общего. При введении тромболитических препаратов можно различать локальное селективное или локальное суперселективное воздействие их на тромб или введение препаратов в кровоток вдали от места тромбоза (например, в локтевую вену).

При массивных, генерализованных, диссеминированных формах тромбообразования и выраженных сдвигах гемостазиологического статуса абсолютно необходимым является введение тромболитических средств в общий кровоток, очевидно, особенно в иммобилизованной форме, позволяющих корректировать фибринолиз в течение продолжительного времени. Если же имеется тромбообразование локального плана, то в силу взаимосвязи гемостаза с другими системами, введение этих препаратов может вызвать непредсказуемые последствия, которые не всегда удается устранить. В этом случае коррекция с помощью тромболитических средств должна проводиться максимально щадящим с точки зрения гемостазиологии образом. В наибольшей степени этому соответствует создание локальной концентрации тромболитиков в зоне тромба путем зондового введения либо использования систем направленного транспорта. Такими путями удается быстро создать достаточную для эффективного тромболитического действия концентрацию препарата без дисбаланса других факторов, связанных с фибринолитической системой. Это обстоятельство легло в основу разработки иммобилизованных лекарственных препаратов, позволяющих избирательно доставлять действующее начало (например, с помощью липосом) в зону повреждения сосудистой стенки (Е. И. Чазов, 1983).

При проведении тромболитической терапии, особенно при введении препаратов в общий кровоток, обязательно нужно учитывать по какому из вышеупомянутых механизмов развивается тромбофилическое состояние. В ряде случаев введение тромболитических препаратов следует, по-видимому, сочетать с антикоагулянтами (гепарином, антитромбином III). Заслуживает внимательного изучения вопрос об устойчивости тромбоцитарных тромбов к известным тромболитическим средствам. При высокой устойчивости было бы целесообразно изыскание протеиназ, эффективно лизирующих указанные тромбы.

Создание систем направленного транспорта является в настоящее время одной из основных, но пока еще нерешенных задач в области конструирования тромболитических препаратов (В. Н. Никандров с соавт., 1982). В силу отсутствия в настоящее время таких систем, зондовое введение тромболитических средств яв-

ляется хотя и достаточно сложной (с точки зрения «инвазивности»), но совершенно необходимой и весьма эффективной процедурой. В настоящее время сотрудником нашего института Н. С. Микуцким на базе 4-й Минской городской клинической больницы, а также сотрудниками отдела кардиологии и коронарной хирургии (руководитель Т. А. Суллинг) Института общей и молекулярной патологии Тартуского госуниверситета накоплен определенный опыт внутрикоронарного введения через зонд отечественного препарата стрептокиназы — целлазы, созданного в Белорусском НИИ эпидемиологии и микробиологии. Примененная в 12 случаях острого инфаркта миокарда тактика тромболитика позволила осуществить тромболитис локально в течение короткого промежутка времени (до 1 часа) небольшой дозы целлазы 200—500 тыс. ЕД (тогда как при обычном введении в общий кровоток необходимо 2—3 млн. ЕД целлазы). В 10 случаях после локального введения была достигнута реканализация коронарных артерий без длительных резких изменений гемостазиологических показателей и, как следствие, без проявлений температурной реакции и отклонений кровяного давления.

Успешная разработка тромболитических препаратов и правильная тактика тромболитической терапии возможны лишь на основе учета особенностей гемостаза и его регуляции, путей развития тромбофилического состояния, принципа соотношения общего и локального как при возникновении тромбозов, так и при проведении тромболитика. Следует подчеркнуть, что найденные новые тромболитические препараты будут немногочисленны, поэтому большую значимость приобретает необходимость правильного использования уже имеющихся средств.

ЛИТЕРАТУРА

Андреев Г. В. Значение изменений гемостаза и фибринолиза в тромбообразовании при сердечно-сосудистых заболеваниях.— Кардиология, 1981, т. 21, № 8, с. 120—125. ÷ Балуда В. П. Нарушения регуляции и нормализация гемостаза.— В кн.: Актуальные проблемы гемостазиологии.— М., 1981, с. 16—28. ÷ Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы.— М.: Медицина, 1980. ÷ Давыдовский И. В. Общая патология человека.— М.: Медицина, 1969. ÷ Довгялло Г. Х., Крыжановский В. Л. Система гемостаза в норме и патологии.— Мн.: Беларусь, 1973. ÷ Дойчинов А. Энзимопатии гемостаза.— В кн.: Врожденные и приобретенные энзимопатии. М., 1980, с. 141—154. ÷ Доналдсон В. Х. Механизмы выделения кининов при гемостазе.— В кн.: Современная гематология и онкология. М., 1983, с. 288—312. ÷ Копли А. Л. Патогенез тромбоза.— Пат. физиол., 1964, № 4, с. 3—18. ÷ Кудряшов Б. А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания.— М.: Медицина, 1975. ÷ Кудряшов Б. А., Рустамова Б. А., Молчанова Л. Л. и др. Функциональное состояние противосвертывающей системы животных при внутривенном введении фибринстабилизирующего фактора.— Вопр. мед. химии, 1971, т. 17, № 5, с. 524—529. ÷ Кузник Б. И., Скипетров В. П. Форменные элементы, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз.— М.: Медицина, 1974. ÷ Кулаков В. И., Черная В. В., Балуда В. П. Острый тромбофлебит нижних конечностей

в акушерстве.— М.: Медицина, 1982. ÷ Лагутина Н. Я., Федулова Г. А. Антитромбин III.— Пробл. гематол., 1982, № 3, с. 42—50. ÷ Левтов В. А., Регирер С. А., Шадрин Н. Х. Реология крови.— М.: Медицина, 1982. ÷ Мачабел М. С. Коагулопатические синдромы.— М.: Медицина, 1970. ÷ Могош Г. Тромбозы и эмболии при сердечно-сосудистых заболеваниях. Бухарест: Научное и энциклопедическое изд-во, 1979. ÷ Никандров В. Н., Савченко Н. Е., Вотяков В. И. Состояние исследований в области создания тромболитических ферментных препаратов и пути дальнейшей разработки тромболитиков на основе стрептокиназы.— В кн.: Энзимология тромболитика и стрептокиназа. Мн., 1982 с. 3—11. ÷ Павловский Д. П. Функциональное состояние свертывающей и антисвертывающей системы крови при раке желудка и кишечника.— Вопр. онкол., 1965, т. 11 № 4, с. 31—35. ÷ Перлик Э. Антикоагулянты.— Л.: Медицина, 1965. ÷ Подильчак М. Д., Подильчак Э. М. Лечебное действие стрептокиназы. Клин. хирургия, 1971, № 3, с. 66—71. ÷ Савченко Н. Е., Вотяков В. И., Никандров В. Н. Проблема тромболитической терапии и конструирование отечественного стрептококкового фибринолитического препарата.— В кн.: Стрептокиназа и другие тромболитические ферменты, Минск, 1979, с. 3—9. ÷ Савченко Н. Е., Вотяков В. И., Никандров В. Н. Современные проблемы создания тромболитических ферментных препаратов.— Здравоохранение Белоруссии, 1981, № 7, с. 8—12. ÷ Стреммерман М. Б. Взаимодействие сосудистой стенки с форменными элементами крови.— В кн.: Современная гематология и онкология. М., 1983, с. 55—104. ÷ Чазов Е. И. Итоги и перспективы исследований атеро- и тромбогенеза в СССР.— В кн.: Стенка сосудов в атеро- и тромбогенезе.— М., 1983, с. 195—204. ÷ Ambruso D. R., Leonard B. D., Bies R. D. et al. Antithrombin III deficiency: decreased synthesis of a biochemically normal molecules.— Blood, 1982, 60, 1, 78—83. ÷ Hale C. S., Mattson J. C., Zuhlke J. A. Familial antithrombin III deficiency associated with recurrent arterial thromboembolism.— Thromb. Haemost., 1981, 46, 1, 285. ÷ Ichinose A., Maruyama I., Yoshida Y. et al. Cerebral thrombosis in a haemophilic.— Thromb. Haemost., 1981, 45, 2, 190. ÷ Penner J. A. Hypercoagulation and thrombosis.— Med. Clin. N. Amer., 1980, 64, 4, 743—759. ÷ Ratnoff O. The role of haemostatic mechanisms.— Clin. Haematol., 1981, 10, 261—281. ÷ Sakata Y., Aoki N. Molecular abnormality of plasminogen.— J. Biol. Chem., 1980, 255, 1, 5442—5447. ÷ Soria J., Soria C., Tavori S., et al. A new fibrinogen variant with abnormal gamma chain: fibrinogen Haifa.— Thromb. Haemost., 1981, 46, 1, 359. ÷ Wohl R. C., Summaria L., Chediak J. et al. Human plasminogen variant Chicago III.— Thromb. Haemost., 1982, 48, 2, 146—152.

Поступила 04.01.84.

PROBLEMS OF ELABORATION OF THROMBOLYTIC PREPARATIONS AND TACTICS OF THROMBOLYTIC THERAPY

V. I. Votyakov, V. N. Nikandrov, A. N. Savchenko

According to literature and their own investigations the authors discuss directions in the elaboration of thrombolytic preparations and tac-

cs of their therapeutic application. It is possible to solve the task successfully only with due regard for the essence and aims of hemostasis,

causes of thrombophilia development as well as correction of the main and the local both in thrombogenesis and in thrombolysis.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Лазарев В. С., Костина Г. В.* Применение наукометрического анализа депонированных рукописей для оптимизации информационного обеспечения научных медицинских исследований 3
- Красильников А. П., Израитель Н. А.* Кафедра микробиологии Минского медицинского института — 60 лет 8
- Антипова С. И., Архипова З. М., Столярова Н. С., Батурина А. В., Казаков И. В.* Организация микробиологической диагностики туберкулеза среди угрожаемых контингентов населения 12

ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА МЕДИЦИНЫ

- Вотьяков В. И., Никандров В. Н., Савченко А. Н.* Проблемы разработки тромболитических препаратов и тактика тромболитической терапии 14
- Лис М. А., Борец В. М.* Регуляция активности пентозофосфатного пути некоторыми витаминами группы В у больных ишемической болезнью сердца 19
- Сидоренко Г. И., Байда А. В., Гайдук В. Н., Павлова А. И.* Состояние некоторых гормональных систем у больных гипертонической болезнью с различными типами гемодинамики 22
- Колб А. В., Авиллов В. В.* Активность некоторых ферментов в миокарде больных с тетрадой Фалло 24
- Павлова М. П., Емельянова И. П., Алейникова О. В., Гаврилова И. И., Кувшинников В. А.* Клинико-гематологические особенности лейкомоидных реакций у детей 27
- Лобанов В. В., Мурзенко П. П.* Действие низкоинтенсивного лазерного излучения на культуру лимфоцитов 32
- Колб В. Г., Камышников В. С., Гуревич Г. Л., Шиман Л. П.* Обмен липопротеинов у больных саркоидозом органов дыхания 35
- Лобко В. А., Молочко С. Ф.* Возможные ошибки при изготовлении коронок и остовидных протезов из фарфора 38
- Богданович Л. И., Козин В. М., Адащенко Г. П., Адашкевич В. П.* Влияние омплексной терапии на содержание астворимых иммунных комплексов и иммуноглобулинов в сыворотке крови больных псориазом 41
- Вотьяков В. И., Борткевич В. С., Пивченко А. Г.* Терминология при анализе вижения инфекционного материала в лаборатории 43
- Гудимов Б. С., Костючук Н. Н., Пучков А. Ф.* Варианты хирургической анамнии запирательной артерии 46

КСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Туревский А. А., Лискович А. Л.* орфофункциональные изменения миокарда при ахолии 49

ОБМЕН ОПЫТОМ

- Шейбак М. П., Ляликов С. А.* Применение этимизола в комплексной терапии детей, страдающих хроническим гипцидным гастритом 51

PUBLIC HEALTH ORGANIZATION

- Lazarev V. S., Kostina G. V.* The Application of Scientometrical Analysis of Deposited Manuscripts for Intensification of Information Service of Scientific Medical Investigations. 3
- Krasilnikov A. P., Izraitel N. A.* The Chair of Microbiology of the Minsk Medical Institute Is 60. 8
- Antipova S. I., Arkhipova Z. M., Stolyarova N. S., Baturina A. V., Kazakov I. V.* Organization of Microbiological Diagnosis of Tuberculosis among Risk Contingents. 12

THEORY AND PRACTICE OF MEDICINE

- Votyakov V. I., Nikandrov V. N., Savchenko A. N.* Problems of Elaboration of Thrombolytic Preparations and Tactics of Thrombolytic Therapy. 14
- Lis M. A., Borets V. M.* Pentose Phosphate Pathway Activity Regulation with Some Vitamins of B Group in Patients with Ischemic Heart Disease. 19
- Sidorenko G. I., Bayda A. V., Gayduk V. N., Pavlova A. I.* The State of Some Hormonal Systems in Patients Suffering from Hypertension with Various Types of Hemodynamics. 22
- Kolb A. V., Avilov V. V.* Activity of Some Ferments in Myocardium of Patients with Fal-lot's Tetrad. 24
- Pavlova M. P., Emelyanova I. P., Aleynikova O. V., Gavrillova I. I., Kuvshinnikov V. A.* Clinico-Hematologic Peculiarities of Leukemoid Reactions in Children. 27
- Lobanov V. V., Murzenok P. P.* Effect of Low Intensity Laser Irradiation on Culture of Lymphocytes. 32
- Kolb V. G., Kamyshnikov V. S., Gurevich G. L., Shiman L. P.* Lipoprotein Metabolism in Patients with Sarcoidosis of Respiratory Organs. 35
- Lobko V. A., Molochko S. F.* Possible Mistakes in Preparing Porcelain Crowns and Bridge Prostheses. 38
- Bogdanovich L. I., Kozin V. M., Adamenko G. P., Adaskevich V. P.* The Effect of Complex Therapy on the Amount of Soluble Immune Complexes and Immunoglobulins in Blood Serum of Patients with Psoriasis. 41
- Votyakov V. I., Bortkevich V. S., Pivchenko A. G.* Terminology in the Analysis of the Travelling of Infectious Material in the Laboratory. 43
- Gudimov B. S., Kostyuchuk N. N., Puchkov A. F.* Variants of the Surgical Anatomy of the Obturator Artery. 46

EXPERIMENTAL INVESTIGATIONS

- Turevsky A. A., Liskovich A. L.* Morpho-functional Alterations of Myocardium in Aholia. 49

EXCHANGE OF EXPERIENCE

- Sheybak M. P., Lyalikov S. A.* The Application of Ethimisol in the Complex Treatment of Children with Chronic Subacid Gastritis. 51

Остапенко В. А., Астапенко В. Г., Говорухин Е. Д., Деденко И. К., Эпштейн Я. С., Стрелко В. В., Шагисултанов Э. Р., Моисеев А. Н. Применение гемосорбции в комплексном лечении облитерирующих заболеваний сосудов нижних конечностей

54

Савченко Н. Е., Роман О. В., Зарин А. А., Величко Л. С., Карпенко Г. Д., Стуканов Н. А., Мазуркевич А. М. Опыт разработки и внедрения метода изготовления стальных зубных протезов с нитрид-титановым покрытием в Белорусской ССР

57

Григорьев Л. Я., Наумович А. С., Тесаков Д. К., Корень М. Н. Использование лазерорентгенофотоденситометрии в ортопедической практике

59

Лекарственные препараты (поливик) В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

61

Леонтьук Л. А., Трушников Е. В., Линкевич В. Р. Профилактика и лечение нейродистрофии и дисфункции яичников у больных с фибромиомой матки

62

РАЦИОНАЛИЗАЦИЯ И ИЗОБРЕТАТЕЛЬСТВО

Жуков К. Е. Компресс в нашей модификации

66

Дзикович И. Б. Калипер для измерения кожно-жировых складок у новорожденных

67

Москаленко Ю. В. Ножницы для операций на сосудах

68

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Володкович Н. К., Артюхович В. Ф., Гончаров Н. Н. Синдром Лайелла

69

Сосновский А. Т., Коломиец Н. Д., Прокопчук Н. А. Герпетиформная экзема

70

Гузов С. А., Недзведь М. К., Протас И. И. Подострый склерозирующий панэнцефалит у подростка

72

Якута В. И., Русина Н. Ф. Атипичный разрыв матки по рубцу во время беременности

73

ЮБИЛЯР

Вадим Григорьевич Астапенко (к 60-летию со дня рождения)

75

РЕЦЕНЗИИ

Баркаган З. С. Е. П. Иванов. Диагностика нарушений гемостаза (практическое пособие для врачей)

76

Вальвачев Н. И., Соколовская А. Д., Кукулянский А. А., Ломоносов Э. А., Сотников Н. К., Короткина В. Ф. Бактериологические питательные среды для возбудителей аэрогенных инфекций (аннотация методических рекомендаций Белорусского института усовершенствования врачей)

77

Тематический план журнала «Здравоохранение Белоруссии» на 1985 год

78

Ostapenko V. A., Astapenko V. G., Govorukhin E. D., Dedenko I. K., Epstein Ya. S., Strelko V. V., Shagisultanov E. R., Moiseev A. N. The Application of Hemosorption in the Complex Treatment of Obliterating Diseases of Vessels of the Lower Extremities.

Savchenko N. E., Roman O. V., Zarin A. A., Velichko L. S., Karpenko G. D., Stukanov N. A., Mazurkevich A. M. The experience of the working out and instillation of the method of manufacturing of steel dental prostheses with nitrid-titanic covering in the Byelorussian S.S.R.

Grigoryev L. Ya., Naumovich A. S., Tesakov D. K., Koren M. N. The application of laserroentgenophotodensitometry in orthopaedic practice. Medicamentous Preparations (Polivick).

HELP TO PRACTITIONER

Leontyuk L. A., Trushnikova E. V., Linkevich V. R. Prevention and Treatment of Neurodystrophies and Ovarian Dysfunction in Patients with Fibromyoma of the Uterus.

RATIONALIZATION AND INVENTION

Zhukov K. E. A Compress in Our Modification.

Dzикович I. B. A Device for Measuring of Skin-and-Fatty Folds in Newborn Infants.

Moskalenko Yu. V. Blood Vessel Scissors.

SHORT REPORTS

Volodkovich N. K., Artyukhevich V. F., Goncharov N. N. Lyell's Syndrome.

Sosnovsky A. T., Kolomiets N. D., Prokopchuk N. A. Herpetiform Eczema.

Guzov S. A., Nedveds M. K., Protas I. I. Subacute sclerosing panencephalitis in a youth.

Yacuta V. I., Rusina N. F. Atypical uterine rupture at the site of cicatrix during pregnancy.

HERO OF AN ANNIVERSARY

Vadim Grigoryevich Astapenko (to the 60th Anniversary).

BOOK REVIEWS

Barkagan Z. S. E. P. Ivanov. Diagnosis of Hemostasis Lesions (A Handbook for Doctors).

Valvachov N. I., Sokolovskaja A. D., Kukulansky A. A., Lomonosova E. A., Sotnikova N. K., Korotkina V. F. Bacteriologic Nutrients of Aerogenic Infections (An Annotation of Methodical Recommendations of the Byelorussian Institute for Improving Doctors' Qualifications).

Plan of Themes of the Journal «Zdravookhranenie Belorussii» for 1985.