

# Эндотелиальная дисфункция и гемостаз при остром инфаркте миокарда до и на фоне лечения тромбовазимом

*Котовщикова Е.Ф.<sup>1</sup>, Бувич Е.И.<sup>1</sup>, Сюльжина Е.Н.<sup>1</sup>, Тарасова И.Н.<sup>2</sup>,  
Верещагин Е.И.<sup>3</sup>, Попова Л.А.<sup>4</sup>*

## Endothelial dysfunction and hemostasis in acute myocardial infarction before and after Trombovazim therapy

*Kotovshchikova Ye.F., Buevich Ye.I., Syulzhina Ye.N., Tarasova I.N.,  
Vereschagin Ye.I., Popova L.A.*

<sup>1</sup> Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

<sup>2</sup> Городская больница № 11, г. Барнаул

<sup>3</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

<sup>4</sup> ЗАО «Сибирский центр фармакологии и биотехнологии», г. Новосибирск

© Котовщикова Е.Ф., Бувич Е.И., Сюльжина Е.Н. и др.

Обследовано 57 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в возрасте от 20 до 63 лет. Исходно у пациентов на 25-е сут от начала заболевания в крови были определены фактор роста фибробластов (FGF), остеопротегерин, васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF-A), фактор Виллебранда (vWF) иммуноферментным методом и исследована система гемостаза. Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев в возрасте от 19 до 50 лет. Пациенты были разделены на две группы: основная, получающая тромбовазим в дозе 800 мг/сут в течение 1 мес на фоне стандартной терапии ОИМ, и группа сравнения — без тромбовазима. Контрольное исследование динамики показателей FGF, остеопротегерина, VEGF-A, vWF, гемостаза проводили через 1 мес после начала лечения тромбовазимом.

Выявлено, что включение в комплексную терапию ОИМ тромбовазима приводит к снижению уровня FGF, остеопротегерина, VEGF-A благодаря эндотелиопротективному эффекту и воздействию на апоптоз.

Показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза достоверно не изменились.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, тромбовазим, эндотелий, апоптоз, гемостаз.

We studied 57 patients with acute myocardial infarction (AMI) aged 20 to 63 years. Initially (day 25 from disease onset), Fibroblast growth factor (FGF), osteoprotegerin, vascular endothelial growth factor (VEGF-A), von Willebrand factor (vWF) were determined in patients' blood by immunoenzyme method; hemostasis system was examined. The control group consisted of 15 healthy volunteers aged 19 to 50 years. The patients were divided into two groups: the major group was receiving Trombovazim in dosage 800 mg per day during 1 month together with the standard therapy of AMI, and the control group, which was receiving no Trombovazim. Control study of the dynamics of FGF, osteoprotegerin, VEGF-A, vWF, and hemostasis parameters was performed after 1 month of treatment with Trombovazim. The inclusion of Trombovazim into the complex therapy of AMI was found to result in a decrease in FGF, osteoprotegerin, and VEGF-A levels due to the endothelial protection effect and apoptosis control.

The parameters of vascular-platelet and coagulation hemostasis components had no significant changes.

**Key words:** acute myocardial infarction, Trombovazim, endothelium, apoptosis, hemostasis.

УДК 616.127-005.8-036.11-018.74:616-005.1-08]085:615.273

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют важную медицинскую и социальную проблему, так как в большинстве развитых стран мира они являются основной причиной смертности и инвалидизации населения. По данным Всемирной органи-

зации здравоохранения, от ССЗ ежегодно умирают 17 млн человек, что составляет не менее трети всех смертей. Важно отметить, что с каждым годом увеличивается число больных ССЗ трудоспособного возраста [13].

Универсальным механизмом, через который реализуется действие всех факторов риска развития ишемической болезни сердца, признана эндотелиальная дисфункция. В настоящее время эндотелий определяют как внутренний клеточный монослой мезодермального происхождения, выстилающий кровеносные и лимфатические сосуды и обладающий высокой метаболической и секреторной активностью. По числу медиаторов и осуществляемых функций ни один эндокринный орган не может сравниться с эндотелием. Эндотелий чрезвычайно гетерогенен в структурном и функциональном отношении [5, 7, 10]. Преимущественное нарушение функционального состояния эндотелия зависит от локализации патологического процесса, наличия гемодинамических сдвигов, преобладания различных гуморальных повреждающих факторов.

Эндотелиальная дисфункция является уникальным механизмом, который приводит не только к развитию атеросклеротического поражения артерий, но и выступает пусковым моментом для активации как тромбоцитарного, так и коагуляционного механизмов свертывания и, как следствие, развития тромбоза. Воспалительный процесс эндотелия, который, по современным представлениям, играет важнейшую и решающую роль в патогенезе атеросклероза, способствует разрыву нестабильных атеросклеротических бляшек и эрозированию интимы [6, 12]. По данным M.J. Davies, основным фактором, инициирующим воспаление в атеросклеротической бляшке при остром инфаркте миокарда (ОИМ), является окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [16]. Модифицированные ЛПНП являются мощным индуктором воспаления, повышают экспрессию эндотелина-1 и усугубляют дисфункцию эндотелия [16, 17]. Происходит апоптоз эндотелиоцитов, в результате чего увеличивается проницаемость сосудистой стенки для цитокинов, факторов роста, липидов, адгезии лейкоцитов, идет активация тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза [11, 14].

Пусковую роль в патогенезе артериальных тромбозов играют тромбоциты. У больных с коронарной болезнью сердца антитромбоцитарная активность стенки сосудов снижена, чувствительность тромбоцитов к индукторам агрегации повышена, определяется внутрисосудистая агрегация тромбоцитов, усиление реакции высвобождения тромбоцитарных факторов и

повышение уровня фактора Виллебранда (vWF) и, как следствие, возникновение тромбоза. Фактор Виллебранда играет значительную роль в первичном гемостазе и является носителем прокоагулянтного фактора VII. Именно фактор Виллебранда осуществляет адгезию тромбоцитов в местах повреждения сосудистой стенки, выступая основным субэндотелиальным белком [2, 15, 18].

На современном фармакологическом рынке имеется целый ряд препаратов, влияющих на различные звенья гемостаза и обладающих в той или иной степени стабилизирующим воздействием на эндотелиоциты. Как правило, терапия и профилактика ССЗ не должна ограничиваться использованием лишь одной группы средств. Необходим комплексный подход, направленный на устранение или смягчение всех факторов риска. Одним из главных звеньев терапии является использование средств для устранения тромбофилических сдвигов и поддержания показателей системы гемостаза в пределах допустимых норм, тем самым профилируя новые эпизоды тромбозов [1].

Базовая терапия пациентов, перенесших острый ОИМ, включает в себя антиагреганты (нередко сочетание препаратов), антикоагулянты, статины, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Такая терапия должна быть не курсовой, а, как правило, пожизненной.

В 2007 г. зарегистрирован оригинальный российский фармацевтический препарат «Тромбовазим» (рег. № ЛСР-002244/07). Технология электронно-лучевой иммобилизации, относящаяся к разряду нанотехнологий, позволила применить свойства протеина *Bacillus subtilis* в качестве лекарственного средства. Препарат из иммобилизованных на растворимом полимерном носителе — полиэтиленоксиде — протеолитических ферментов *Bacillus subtilis* запатентован как «Тромбовазим».

Тромбовазим обладает прямым тромболитическим действием, которое связано с прямой деструкцией нитей фибрина, образующих основной каркас тромбов, а также лизисом клеточного детрита [3]. Уменьшение массы и объема венозных тромбов позволяет добиться регресса клинической симптоматики у пациентов с венозным тромбозом [9]. Конечным результатом действия тромбовазима в сосудах микроциркуляции является снятие блокады микроциркуляторного русла и восстановление кровотока. Обеспечение арте-

риального притока, лимфодренажной функции и венозного оттока является основным фактором в коррекции эндотоксикоза, обусловленного агрессией недоокисленных продуктов обмена. Поскольку именно эндотоксикоз поддерживает апоптоз эндотелиоцитов и, как следствие, прогрессирование эндотелиальной дисфункции, то коррекция эндотоксикоза считается отправной точкой для активации саногенетических реакций под действием тромбоза.

Таким образом, тромбоз, вероятно, препятствует развитию эндогенной эндотелиальной агрессии, апоптозу клеток и прогрессированию патологического процесса. Эффективность препарата «Тромбозим» отмечена у пациентов с тромбозами предсердий, после курса терапии достигнут полный лизис тромботического субстрата [4]. Улучшение микроциркуляции на фоне применения тромбозима способствует заживлению трофических язв [8].

Учитывая непосредственное воздействие тромбозима на тромб, а также восстановление функции микроциркуляторного русла, была предпринята попытка использования данного препарата у пациентов с острым инфарктом миокарда.

Цель исследования — определить особенности дисфункции эндотелия, состояние коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза при остром инфаркте миокарда и оценить влияние тромбозима на эти параметры.

## Материал и методы

Проведено обследование 57 больных, находившихся на лечении в Алтайском кардиологическом центре (г. Барнаул). Средний возраст пациентов составил  $(43,3 \pm 7,1)$  года. Диагноз ОИМ был подтвержден лабораторно-инструментальными методами (креатинфосфокиназа-МВ, тропонин Т, электрокардиография (ЭКГ), сцинтиграфия миокарда, коронарография). Кровь для исследований забирали на 25-е сут от начала болевого приступа и установленного диагноза ОИМ.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты были разделены на две группы: основную (30 больных) и группу сравнения (27 больных). Исходно пациенты обеих групп получали стандартную терапию, включающую антиагреганты, антикоагулянты, статины, антигипертензивные препараты. Больным основной

группы через 1 мес от начала заболевания в базисную терапию дополнительно был включен препарат «Тромбозим 200 ЕД» в таблетках. Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев (средний возраст составил  $(44,5 \pm 5,4)$  года).

Исходно у всех пациентов определяли остеопротегерин и васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF-A) на иммуноферментном анализаторе EL\*800 фирмы Bio Тек иммуноферментным методом с помощью реагентов фирмы Bender MedSystems GmbH (Австрия). Фактор роста фибробластов определяли иммуноферментным методом с помощью реагентов фирмы Biosource GmbH (Бельгия) на иммуноферментном анализаторе EL\*800 фирмы Bio Тек. Согласно литературным данным, эти показатели являются маркерами эндотелиального поражения.

Исследование коагуляционного гемостаза включало: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время, тромбиновое время, активность фактора VIII, уровень растворимого фибрина в плазме ортофенантролиновым тестом, концентрацию фибриногена в плазме. Исследование тромбоцитарного гемостаза включало подсчет количества тромбоцитов, определение функции тромбоцитов на агрегометрах «Инфра-2», «Инфра-4» (Россия) под действием индукторов агрегации аденозиндифосфата (АДФ), адреналина, коллагена, ристомидина (реагенты фирмы «Технология-стандарт», г. Барнаул).

Фактор Виллебранда определяли иммуноферментным методом с помощью реагентов фирмы Techclone vWF: Ag ELISA на иммуноферментном анализаторе EL\*800 фирмы Bio Тек.

Всем пациентам наряду с вышеуказанными исследованиями проводилось стандартное клиническое, биохимическое, функционально-диагностическое обследование. В обеих группах в этот период при комплексном обследовании зарегистрированы равнозначные нарушения ( $p \geq 0,5$ ). Обе группы были полностью сопоставимы по возрасту, степени тяжести заболевания, сопутствующей патологии, обследованию и лечению. Основной группе пациентов к стандартному комплексу лечения был добавлен тромбозим в дозе 2 таблетки (400 ЕД) 2 раза в сутки (800 ЕД/сут). Препарат принимался натощак, за 40 мин до приема пищи, утром и вечером. Контрольное исследование в обеих группах проводили через 30 сут от начала

приема тромбоза. Наряду с указанным выше общим обследованием были определены показатели остеопротегерина, FGF, VEGF-A и проведено исследование системы гемостаза.

Для проверки статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия между группами считали достоверными при  $p \leq 0,05$ . В случае отсутствия нормальности распределения использовали критерии Вилкоксона и Манна—Уитни. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое значение,  $m$  — ошибка среднего арифметического.

## Результаты и обсуждение

Исходно у всех больных ОИМ выявлен повышенный уровень FGF в среднем до  $(11,70 \pm 1,95)$  пг/мл по сравнению с контролем, где среднее значение FGF составляло  $(3,88 \pm 0,65)$  пг/мл ( $p \leq 0,001$ ). Также обнаружено повышение уровня остеопротегерина в среднем до  $(165,37 \pm 27,56)$  пг/мл по сравнению с контрольной группой, где остеопротегерин в среднем составил  $(86,69 \pm 14,45)$  пг/мл ( $p \leq 0,001$ ). При этом также установлен высокий уровень VEGF-A в среднем до  $(220,66 \pm 36,78)$  пг/мл по сравнению с контрольной группой, где среднее значение VEGF-A составило  $(29,32 \pm 4,89)$  пг/мл ( $p \leq 0,001$ ) (табл. 1).

Исходно у больных ОИМ в сосудисто-тромбоцитарном и коагуляционном звеньях гемостаза имелись следующие изменения: тромбинемия, повышение активности фактора VIII, гиперфибриногенемия, повышение агрегации тромбоцитов под действием индукторов: АДФ, адреналина, коллагена и ристомицина. Результаты исследования системы гемостаза у лиц

контрольной группы находятся в пределах физиологической нормы и соответствуют приводимым в литературе данным.

Через 30 сут после включения тромбоза в базисную терапию ОИМ в дозе 800 ЕД/сут у пациентов основной группы отмечено достоверное снижение уровня FGF в среднем до  $(4,12 \pm 0,69)$  пг/мл, остеопротегерина — до  $(130,64 \pm 21,77)$  пг/мл и VEGF-A — до  $(120,46 \pm 20,08)$  пг/мл (табл. 2). В то же время в группе сравнения показатели остеопротегерина, FGF, VEGF-A как маркеров эндотелиальной дисфункции достоверно не отличались от исходных величин ( $p \geq 0,05$ ). Показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза достоверно не изменились после курса лечения тромбозом (табл. 3).

Оценка клинического состояния больных не входила в задачи настоящего исследования, однако при сравнении двух групп были зафиксированы отчетливые положительные тенденции у пациентов, получавших тромбоз. Различия в состоянии пациентов обеих групп исследования, перенесших ОИМ, получены по следующим критериям: толерантность к физической нагрузке, ранняя постинфарктная стенокардия, степень выраженности одышки, субъективная оценка самочувствия пациентов. До начала лечения тромбозом на фоне стандартной терапии стенокардию отмечали 18 (60%) пациентов, по окончании периода наблюдения стенокардия отмечена у 4 (13%) пациентов. Степень выраженности одышки оценивалась при ходьбе до 50 и 100 м. До лечения появление одышки при ходьбе до 50 м отмечали 26% пациентов, после лечения — 6%, одышка при ходьбе до 100 м

Таблица 1

Маркеры дисфункции эндотелия у больных ОИМ до лечения тромбозом, пг/мл

Маркер дисфункции эндотелия	Группа			$p_{к-1}$	$p_{к-2}$	$p_{1-2}$
	Контрольная	Основная	Сравнения			
Фактор роста фибробластов	$3,88 \pm 0,65$	$11,70 \pm 1,95$	$12,05 \pm 1,98$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\geq 0,05$
Васкулоэндотелиальный фактор роста	$29,32 \pm 4,89$	$220,66 \pm 36,78$	$218,34 \pm 35,42$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\geq 0,05$
Остеопротегерин	$86,69 \pm 14,45$	$165,37 \pm 27,56$	$164,46 \pm 27,12$	$\leq 0,001$	$\leq 0,001$	$\geq 0,05$

Таблица 2

Маркеры дисфункции эндотелия у больных ОИМ после лечения тромбозом, пг/мл

Маркер дисфункции эндотелия	Группа			$p_{к-1}$	$p_{к-2}$	$p_{1-2}$
	Контрольная	Основная	Сравнения			

Фактор роста фибробластов	3,88 ± 0,65	4,12 ± 0,69	11,06 ± 1,52	>0,05	≤0,001	<0,01
Васкулоэндотелиальный фактор роста	29,32 ± 4,89	120,46 ± 20,08	219,34 ± 30,27	≤0,001	≤0,001	<0,01
Остеопротегерин	86,69 ± 14,45	130,64 ± 21,77	162,76 ± 26,38	≤0,001	≤0,001	<0,01

Таблица 3

Показатели системы гемостаза до и на фоне лечения тромбовазимом

Метод исследования	Контроль- ная группа	До лечения		После лечения	
		Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
АПТВ, с	38,7 ± 0,4	38,7 ± 2,1	37,7 ± 2,5	37,8 ± 1,9	37,1 ± 2,0
Протромбиновое время, с	14,3 ± 0,1	15,1 ± 1,2	14,8 ± 2,0	15,0 ± 1,2	14,6 ± 1,8
Тромбиновое время, с	15,0 ± 0,1	15,4 ± 1,1	15,6 ± 1,2	15,1 ± 1,3	15,4 ± 1,1
Фибриноген, г/л	2,9 ± 0,1	5,0 ± 0,9*	4,8 ± 0,7*	4,0 ± 1,0**	3,8 ± 0,6**
Растворимый фибриномерный комплекс в плазме, мг/100 мл	3,0 ± 0,1	7,8 ± 1,2*	8,0 ± 0,9*	6,2 ± 1,0**	6,4 ± 1,5**
Антитромбин III, %	99,9 ± 1,2	107,4 ± 4,6	104,6 ± 4,2	105,2 ± 3,2	102,7 ± 3,1
Резистентность фактора Va к протеину C, НО	1,10 ± 0,02	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,2
Количество тромбоцитов в крови, ·10 <sup>9</sup> /л	222,1 ± 3,7	230,0 ± 10,7	218,0 ± 10,2	235,0 ± 9,8	240,0 ± 10,6
Активность фактора VIII, %	110,2 ± 2,1	156,8 ± 8,5*	149,2 ± 7,8*	148,2 ± 6,4**	140,5 ± 6,2**
Агрегация тромбоцитов с АДФ (1 · 10 <sup>-5</sup> М), %	67,4 ± 1,6	80,2 ± 5,8*	80,6 ± 4,7*	75,4 ± 4,5**	76,8 ± 4,8**
Агрегация тромбоцитов с адреналином (10 мкг/мл), %	66,8 ± 75,7	81,4 ± 6,8*	80,4 ± 4,8*	75,6 ± 4,6**	78,2 ± 4,7**
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (20 мкг/мл), %	66,5 ± 1,7	74,3 ± 6,3*	73,2 ± 5,4*	70,1 ± 5,1**	70,4 ± 3,8**
Агрегация тромбоцитов с ристомидином (0,17 мг/мл), %	80,1 ± 4,3	110,4 ± 8,2*	108,2 ± 8,0*	100,2 ± 6,2	98,8 ± 5,3
Фактор Виллебранда в плазме, %	90,4 ± 3,2	146,2 ± 6,2*	146,8 ± 6,2*	140,8 ± 4,3**	141,2 ± 4,4**

Примечание. До лечения:  $p_{1-2} > 0,05$ ; \* —  $p_k < 0,05$ ; после лечения:  $p_{1-2} > 0,05$ ; \*\* —  $p_k < 0,05$ .

зарегистрирована у 46% пациентов, после лечения — у 10% пациентов. Толерантность к физической нагрузке оценивалась как низкая, средняя и высокая и распределилась следующим образом: до лечения соотношение пациентов составило 70, 30 и 0% соответственно, по окончании периода наблюдения — 33, 10 и 56%.

Субъективно неудовлетворительное самочувствие до начала лечения отмечали все пациенты. После лечения 27% пациентов основной группы субъективно отметили самочувствие как удовлетворительное, 76% — как хорошее. У пациентов группы сравнения, получавших стандартную базисную терапию, достоверного изменения исследуемых субъективных критериев не произошло.

*Клинический случай.* Больной В., 45 лет, поступил в Алтайский кардиологический центр с впервые возникшей клиникой затяжного приступа стенокардии. Сделана ЭКГ, с помощью которой установлены признаки крупноочагового переднебокового инфаркта миокарда. Больному проведена экстренная коронарография, обнаружен стеноз ПМЖА 90%, в место стеноза имплантиро-

ван стент, назначена стандартная базисная терапия острого инфаркта миокарда. На 25-е сут от начала болевого приступа у пациента была взята кровь для количественного определения остеопротегерина, васкулоэндотелиального фактора роста, фактора роста фибробластов, фактора Виллебранда и исследования системы гемостаза. Исходно в результатах выявлено повышение остеопротегерина до 177,97 пг/мл, VEGF-A до 307,48 пг/мл, FGF до 9,40 пг/мл и vWF — 160%, а также незначительная тромбинемия — до 6,0 мг/100 мл и гиперфибриногенемия до 4,2 г/л. Больному в стандартную терапию ОИМ был включен тромбовазим в дозе 400 ЕД 2 раза в сутки (800 ЕД/сут) на 30-е сут от начала заболевания курсом 25 дней. После лечения тромбовазимом у пациента была вновь забрана кровь для определения динамики изменения вышеуказанных маркеров. Результаты представлены в табл. 4. Кроме снижения лабораторных показателей отмечено клиническое улучшение — приступы стенокардии не беспокоили, увеличилась переносимость физических нагрузок, в результате повысилось качество жизни.

Таблица 4

Результаты исследования маркеров дисфункции эндотелия больного В., 45 лет, до и после лечения тромбовазимом, пг/мл

Маркеры дисфункции эндотелия	Контроль	Больной	
		До лечения	После лечения
Фактор роста фибробластов	3,88	9,40	4,05
Васкулоэндотелиальный фактор роста	29,32	307,48	80,32
Остеопротегерин	86,69	177,97	142,26

## Выводы

1. На фоне базисной терапии, включающей антиагреганты, статины, антикоагулянты, гипотензивные препараты, через 30 сут от начала лечения при ОИМ выявлен повышенный уровень фактора роста фибробластов, что, возможно, свидетельствует о сохраняющейся ишемии в миокарде, запускающей вторичное эндотелиальное повреждение и эндотелиальную дисфункцию.

2. При ОИМ повышается уровень остеопротегерина, который остается высоким на фоне стандартной терапии в течение 30 сут, следовательно, стандартные схемы лечения не ликвидируют дисфункцию эндотелия.

3. При ОИМ повышается уровень васкулоэндотелиального фактора роста и остается без изменений на фоне стандартной терапии, что также, возможно, свидетельствует о сохраняющейся эндотелиальной дисфункции, поддерживаемой ишемией и гипоксией.

4. Включение тромбозима в суточной дозе 800 ЕД в лечебный комплекс базисной терапии ОИМ положительно воздействует на показатели фактора роста фибробластов, остеопротегерина и VEGF-A. Вероятно, тромбозим, восстанавливая микроциркуляцию, а возможно, и кровоток в магистральном сосуде, устраняет гипоксию и через ряд опосредованных каскадных реакций сохраняет структурную и функциональную целостность эндотелия. Этот факт требует дальнейшего углубленного изучения действия тромбозима на маркеры дисфункции эндотелия и апоптоз эндотелиоцитов при сердечно-сосудистых заболеваниях.

5. Достоверного отрицательного изменения коагуляционного, сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при приеме тромбозима в суточной дозе 800 ЕД на фоне стандартной терапии не выявлено.

6. Можно предполагать, что тромбозим, обладая прямым тромболитическим действием, а также восстанавливая кровоток в сосудах микроциркуля-

ции, участвует в поддержании и стабилизации реологических показателей в микроциркуляторном русле. Полученная положительная динамика лабораторных и клинических показателей после приема тромбозима в комплексной терапии требует дальнейшего изучения препарата у пациентов с данной патологией с целью патогенетического обоснования его применения.

## Литература

1. Баркаган З.С. Современная антитромботическая профилактика и терапия // Фармакотерапия сердечно-сосудистой системы: лекции для практикующих врачей. М.: 2002. С. 142—152.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Основные методы лабораторной диагностики системы гемостаза: методические рекомендации. Барнаул, 1998. 127 с.
3. Верецагин Е.И., Любарский М.С., Марков В.А. Тромбозим в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты доклинических и клинических исследований. Новосибирск: СЦФБ, 2008. 112 с.
4. Вышков Е.В. Новый способ лечения больных с фибрилляцией или трепетанием предсердий и наличием тромбов в полости предсердий перед восстановлением синусового ритма // Сиб. мед. журн. 2009. Т. 24, № 1, вып. 1. С. 43.
5. Гомазков О.А. Пептиды в кардиологии. М.: «Материк альфа», 2000.
6. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. 184 с.
7. Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса, методы исследования и клиническое значение // Кардиология. 1998. № 9. С. 68—80.
8. Корейба К.А., Демьянов С.Л., Корейба Е.А. Опыт клинического применения препаратов на основе субтилизинов в гнойно-септической хирургии // Материалы I межрегион. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики синдрома диабетической стопы». Казань, 2009. 76 с.
9. Кошевой А.П., Гибадулина И.О., Колесова Л.Ю. Применение препарата «Тромбозим» у больных с посттромботической болезнью // Тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф. «Посттромботическая болезнь». 35 с.
10. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг, 2000.

11. *Мальшиев И.Ю., Монастырская Е.А.* Апоптоз и его особенности в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов // Дисфункция эндотелия: эксперименты и клинические наблюдения / под ред. А.П. Солодкова, В.И. Шебеко, Ю.Я. Родионова. Витебск: ВГМУ, 2000. С. 4—11.
12. *Омельяненко М.Г.* Эндотелиальная дисфункция и ишемическая болезнь сердца у женщин молодого и среднего возраста. М., 2008. 111 с.
13. *Сторожаков Г.И., Горбаченков А.А.* Руководство по кардиологии: учебное пособие: в 3 т. / под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Т. 1. 672 с.
14. *Bombeli T., Karsan A., Tait J.F., Harlan J.M.* Apoptotic vascular endothelium cells become pro-coagulant // *Blood*. 1997. V. 89. P. 2429—2442.
15. *Cumming A., Grundy P., Keeney S. et al.* An investigation of the von Willebrand factor genotype in UK patients diagnosed to have type I von Willebrand disease // *J. Thrombosis and Haemostasis*. 2006. V. 96. P. 630—641.
16. *Davies M.J.* The pathology of coronary atherosclerosis / eds. R.C. Schlant, R.W. Alexander. Hurst's the heart; arteries and veins // 8th ed. McGraw-Hill, 1994. P. 1009—1020.
17. *Holvoet P.* Endothelial dysfunction, oxidation of low-density lipoprotein, and cardiovascular disease // *Ther. Ather.* 1999. V. 3. P. 287—293.
18. *Rodeghiero F.* von Willebrand disease: still an intriguing disorder in the era of molecular medicine // *Haemophilia*. 2002. V. 8. P. 292—300.

Поступила в редакцию 11.02.2010 г.

Утверждена к печати 22.12.2010 г.

#### Сведения об авторах

*Е.Ф. Котовщикова* — д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней им. З.С. Баркагана АГМУ (г. Барнаул).

*Е.И. Буевич* — д-р мед. наук, профессор, научный руководитель Федерального академического центра по диагностике и лечению нарушений гемостаза, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней им. З.С. Баркагана АГМУ (г. Барнаул).

*Е.Н. Сюзьжина* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней им. З.С. Баркагана АГМУ (г. Барнаул).

*И.Н. Тарасова* — врач клинической лабораторной диагностики клинической иммунологической лаборатории ГБ № 11 (г. Барнаул).

*Е.И. Верещагин* — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии НГМУ (г. Новосибирск).

*Л.А. Попова* — зам. директора ЗАО «Сибирский центр фармакологии и биотехнологии» (г. Новосибирск).

#### Для корреспонденции

*Котовщикова Елена Федоровна*, тел. 8 (3852) 41-45-04, тел./факс 8 (3852) 499-022; e-mail: kotov-1@mail.ru

---

### Уважаемые читатели!

#### Предлагаем вам подписаться на наш журнал с любого номера

В 2011 году стоимость подписки на полугодие — 1500 рублей, на год — 3000 рублей.

**Как оформить подписку на журнал «Бюллетень сибирской медицины»**

**На почте во всех отделениях связи**

Подписной индекс **46319** в каталоге агентства Роспечати «Газеты и журналы 2011, 1-е и 2-е полугодие».

**В редакции**

• Без почтовых наценок.

• С любого месяца.

• Со своего рабочего места.

По телефону (382-2) 51-41-53; факс (382-2) 51-53-15.

На сайте <http://bulletin.tomsk.ru>

Если вы являетесь автором публикаций или хотите приобрести наш журнал, он будет выслан вам наложенным платежом при заполнении заявки. Стоимость приобретения одного номера 400 рублей.

Заявку на приобретение журнала нужно выслать по адресу редакции:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107,

Научно-медицинская библиотека Сибирского государственного медицинского университета,

редакция журнала «Бюллетень сибирской медицины»,

тел. (8-3822) 51-41-53. E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru