

Оптимизация диагностики ожогового шока и коррекции нарушений гемостаза у детей с термической травмой

Р.В. Бочаров, А.Л. Солнышко, В.В. Удут

Optimizing the diagnosis of burn shock and correction of hemostatic disorders in children with thermal injury

R.V. Bocharov, A.L. Solnyshko, V.V. Udut

Детская городская больница №4, Томск; Сибирский государственный медицинский университет; НИИ фармакологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН

С целью улучшения диагностики степени ожогового шока и коррекции гемостазиологических нарушений у детей с ожоговой травмой обследованы 200 детей в возрасте от 1 года до 15 лет в состоянии ожогового шока. Дополнительно нарушения гемостаза изучали с помощью гемоагулографа АРП-01 «Меднорд» (Томск). Выявлена зависимость между глубиной расстройств агрегатного состояния крови и степенью ожогового шока. Определены достоверные хронометрические критерии степени ожогового шока. Выработана тактика проведения антикоагулянтной терапии. Впервые использован антикоагулянт сулодексид для коррекции расстройств в системе гемостаза. Отмечен положительный эффект программируемой гипокоагуляции.

Ключевые слова: дети, ожоговый шок, нарушения гемостаза, инструментальная диагностика, сулодексид.

Two hundred children aged 1 to 15 years in a burn shock state were examined to improve the diagnosis of the degree of this condition and to correct hemostasiological disorders in children with burn injury. Hemostatic disorders were additionally studied by means of an ARP-01 hemocoagulograph (Mednord, Tomsk). There was a relationship between the depth of blood aggregatory disorders and the degree of burn shock. Valid chronometric criteria for the degree of burn shock were defined. Anticoagulant therapy policy was elaborated. The anticoagulant sulodexide was first used to correct hemostatic system disorders. Programmed hypocoagulation was found to have a positive effect.

Key words: children, burn shock, hemostatic disorders, instrumental diagnosis, sulodexide.

В результате прямого влияния термического фактора и сочетанного воздействия медиаторов воспаления происходит генерализованное повреждение эндотелия сосудов, изменяются функциональные параметры клеточных и внутриклеточных мембран форменных элементов крови, возникают нарушения микроциркуляции на органном и тканевом уровне, инициируются процессы активации в системе гемостаза: адгезия и агрегация тромбоцитов и эритроцитов, выделение агрегатами клеток тромбопластических веществ, изменения гемостатического потенциала и агрегатного состояния крови [1–3].

В комплексном лечении ожоговой болезни назначение антикоагулянтной терапии патогенетически обосновано, но в настоящее время проводится без учета исходных нарушений в системе гемостаза [1, 4].

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе отделения анестезиологии и реанимации Детской городской больницы №4 Томска обследованы 200 детей, поступивших в состоянии ожогового шока. Тяжесть течения ожогового шока оценивали при помощи индекса тяжести поражения, используя следующий расчет: 1% ожога I степени принимали за 1 усл. ед.; 1% ожога II степени — 2 усл. ед.; III степени — 3 усл. ед.; 1% ожога IV степени — 4 усл. ед. [1]. У детей в возрасте до 3 лет индекс тяжести поражения более 30 усл. ед. указывал на тяжелое течение ожогового шока, а у пациентов старше 3 лет — на течение средней степени тяжести [5].

Исследование носило проспективный сравнительный рандомизированный характер. Критерии включения: возраст от 1 года до 15 лет; площадь ожоговой поверхности 12% общей площади поверхности

© Коллектив авторов, 2011

Ros Vestn Perinatol Pediat 2011; 1:95–100

Адрес для корреспонденции: Бочаров Роман Владиславович — к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог Детской городской больницы №4 634021 Томск, ул. О. Кошевого, д. 72

Солнышко Андрей Леонидович — к.м.н., асс. каф. анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Сибирского государственного медицинского университета 634021 Томск, ул. И. Черных, д. 96

Удут Владимир Васильевич — д.м.н., проф., рук. лаборатории клинической фармакологии НИИ фармакологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН 634028 Томск, ул. Ленина, д. 3

тела и более при индексе тяжести поражения более 30 ед. Критерии исключения: грубая врожденная патология; сопутствующие тромбофилические состояния; отсутствие информированного согласия; термолетальное поражение.

Лабораторную диагностику функционального состояния компонентов системы гемостаза и фибринолиза проводили параллельно с исследованием стандартных биохимических показателей при поступлении в отделение, через сутки и на 3-и сутки. Изучали следующие показатели плазменного и клеточного гемостаза: тромбиновое время, протромбиновое время по Quick, активированное частичное тромбопластиновое время, концентрацию фибриногена по Clauss, количество тромбоцитов с помощью автоматизированного гематологического анализатора «Hema-screen 18 P». Активность антитромбина III и содержание плазминогена в плазме определяли с использованием хромогенных субстратов. Наличие заблокированных фибрин-мономеров выявляли следующими паракоагуляционными тестами: качественным этаноловым тестом, положительный результат которого считается при образовании желеобразного сгустка в плазме точно через 10 мин, и полуколичественным ортофенантролиновым тестом, при положительном результате которого определяют концентрацию растворимых комплексов мономеров фибрина в миллиграммах на 100 мл плазмы. Показатели коагулограммы оценивали с применением наборов фирмы «Технология стандарт».

Экспрессная диагностика функционального состояния компонентов системы гемостаза и фибринолиза осуществлялась инструментальным методом при помощи гемокоагулографа АРП-01 «Меднорд» (Томск). Принцип действия прибора основан на регистрации изменения сопротивления исследуемой среды резонансным колебаниям иглы, закрепленной на камертоне и опущенной в стакан с кровью объемом 2 мл [6]. Это позволяло фиксировать основные этапы свертывания крови, процессы ретракции и лизиса сгустка в режиме реального времени. В течение исследования строилась графическая кривая, рассчитывались и оценивались следующие хронометрические показатели: r — период реакции; k — константа тромбина; $r+k$ — константа коагуляции; T — константа тотального свертывания крови, а также амплитудные показатели: Kk — показатель тромбиновой активности; AM — максимальная плотность сгустка; F — суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка.

Предварительно, с целью определения нормальных значений параметров функционального состояния компонентов системы гемостаза и фибринолиза была сформирована группа контроля ($n=45$), в которую вошли дети в возрасте от 1 года до 15 лет, относившиеся к I-й группе здоровья и не имевшие

на момент исследования острых или хронических воспалительных заболеваний.

На основании критериев включения и исключения были сформированы основная группа исследования ($n=40$) и группа сравнения ($n=30$), сопоставимые по возрасту — $4,9 \pm 1,02$ года и площади термического поражения — $38,9 \pm 2,21\%$. В основной группе у 20 пациентов в качестве антикоагулянта использовался сулодексид (Wessel Due F, Альфа Вассерман, Италия), дозирующийся в липопротеинлипазо-высвобождающихся единицах (ЛПЛ), у остальных 20 больных — нефракционированный гепарин (НПО «Вирион», Томск, Россия). Введение осуществлялось непрерывно в течение суток, внутривенно и микроструйно при помощи шприцевого инфузора. Группу сравнения составили пациенты, у которых не применялся антикоагулянт либо назначался без учета исходных коагулологических расстройств.

Математическую обработку полученных результатов проводили при помощи прикладных программ Statistica 6.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно у всех детей, находившихся в состоянии ожогового шока, выявлены различные нарушения функционального состояния компонентов системы гемостаза и фибринолиза. При этом значения таких хронометрических показателей, как тромбиновое время, протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время, достоверно не отличались от нормативных при поступлении и через 3 сут, исключая хронометрическое увеличение значения активированного частичного тромбопластинового времени на 3-и сутки у больных с ожоговым шоком I степени, что объясняется влиянием гемодилюции вследствие проведения инфузионной терапии (табл. 1 и 2).

В то же время при поступлении значения хронометрических параметров гемокоагулографии r , k , $r+k$ и T были снижены и имели статистически достоверные различия ($p<0,01$) с данными группы контроля. В сравнительном анализе по этим показателям выявлены различия ($p<0,05$) между группами пациентов соответственно степени ожогового шока, за исключением константы тромбина k при ожоговом шоке I и II степени (см. табл. 1). Амплитудные показатели Kk и F , отражающие тромбиновую активность и процессы фибринолиза, были достоверно повышены по отношению к данным контрольной группы ($p<0,05$), но только у больных с ожоговым шоком III-й степени имели отличия от таковых при шоке I и II степени (см. табл. 1). Через 3 сут значения показателей r , k , $r+k$, Kk и F сохраняли достоверное различие ($p<0,05$) с данными группы контроля (см. табл. 2).

По значениям паракоагуляционных тестов исходно

Таблица 1. Показатели функционального состояния компонентов системы гемостаза и фибринолиза у детей с ожоговым шоком при поступлении в отделение ($X \pm m$)

Показатель	Состояние детей			Контроль ($n=45$)
	шок I степени ($n=100$)	шок II степени ($n=66$)	шок III степени ($n=34$)	
ТВ, с	17,11 $\pm$ 0,37	17,11 $\pm$ 0,51	18,79 $\pm$ 1,45	16,8 $\pm$ 0,43
ПТВ, с	17,33 $\pm$ 0,17	17,47 $\pm$ 0,26	17,77 $\pm$ 0,34	17,8 $\pm$ 0,54
АЧТВ, с	34,83 $\pm$ 0,83	34,43 $\pm$ 1,01	36,56 $\pm$ 0,99	34,5 $\pm$ 0,78
Фибриноген, г/л	3,01 $\pm$ 0,12	2,81 $\pm$ 0,10*	2,87 $\pm$ 0,15*	3,5 $\pm$ 0,32
РКФМ, мг	4,92 $\pm$ 1,02*	6,39 $\pm$ 1,02*	5,73 $\pm$ 0,96*	0
ЭТ, %	37*	41*	47*	0
Тр, $\cdot 10^9$ /л	327,89 $\pm$ 22,09	335,5 $\pm$ 25,58	356,36 $\pm$ 25,8*	270,66 $\pm$ 19,7
Антитромбин III, %	101,63 $\pm$ 2,88	90,36 $\pm$ 6,42*	73,3 $\pm$ 5,88**	111,77 $\pm$ 4,23
Плазминоген, %	98,6 $\pm$ 3,62	83,4 $\pm$ 5,96*Δ	66,5 $\pm$ 6,5**	98,61 $\pm$ 2,70
r , мин	3,83 $\pm$ 0,14*	3,39 $\pm$ 0,19*Δ	2,51 $\pm$ 0,22**	5,45 $\pm$ 0,17
k , мин	3,80 $\pm$ 0,15*	3,48 $\pm$ 0,12*	2,99 $\pm$ 0,15**	5,54 $\pm$ 0,13
$r+k$, мин	7,65 $\pm$ 0,20*	6,67 $\pm$ 0,19*Δ	5,63 $\pm$ 0,21**	10,99 $\pm$ 0,22
T , мин	43,3 $\pm$ 1,65*	38,4 $\pm$ 2,04*Δ	32,8 $\pm$ 3,22**	52,12 $\pm$ 1,47
AM, отн. ед.	529,84 $\pm$ 14,2	541,14 $\pm$ 13,34	525,05 $\pm$ 16,2	512,5 $\pm$ 11,77
Kk , отн. ед.	29,0 $\pm$ 1,49*	30,3 $\pm$ 1,11*	37,90 $\pm$ 2,30**	18,42 $\pm$ 0,47
F , %	28,2 $\pm$ 3,05*	31,5 $\pm$ 2,63*	40,4 $\pm$ 3,77**	14,74 $\pm$ 1,22

Примечание. Здесь и в табл. 2: ТВ — тромбиновое время; ПТВ — протромбиновое время; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; РКФМ — растворимые комплексы мономеров фибрина; ЭТ — этаноловый тест; Тр — тромбоциты; r — период реакции; k — константа тромбина; $r+k$ — константа коагуляции; T — константа тотального свертывания крови; AM — максимальная плотность сгустка; Kk — показатель тромбиновой активности; F — суммарный показатель ретракции и спонтанного лизиса сгустка. Здесь и в табл. 3: достоверность различий: * — $p < 0,01$ (по отношению к показателям группы контроля); Δ — $p < 0,01$ (по отношению к показателям при шоке I степени), * — $p < 0,01$ (по отношению к показателям при шоке II степени).

выявлялись маркеры внутрисосудистого свертывания крови, однако их уровни статистически достоверно не различались в зависимости от степени ожогового шока ($p > 0,05$). Через 3 сут активация процессов диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови подтверждалась выраженным приростом уровня растворимых комплексов мономеров фибрина.

Исходный тромбоцитоз при поступлении у больных с ожоговым шоком III степени к 3-м суткам сменялся достоверной тромбоцитопенией ($p < 0,05$), что расценено как гематологическая дисфункция, обусловленная расходом тромбоцитов за счет усиления гемокоагуляционных процессов. У пациентов с ожоговым шоком II и III степени снижение активности физиологического антикоагулянта антитромбина III, уменьшение уровня плазминогена и фибриногена при поступлении носило достоверный характер ($p < 0,05$) и служило одним из критериев верификации диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Через 3 сут восстановление активности антитромбина III и резерва плазминогена у пациентов, перенесших ожоговый шок I степени, было самостоятельным, а у пациентов, испытывавших шок II степени, происходило после

трансфузии донорской свежемороженой плазмы (см. табл. 1 и 2).

Таким образом, выявлено, что у детей с термической травмой нарушения функционального состояния компонентов системы гемостаза и фибринолиза протекают по гиперкоагуляционному типу и сопровождаются маркерами диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (положительные тесты паракоагуляции, снижение резерва плазминогена и уровня фибриногена, снижение активности антитромбина III).

В связи с достоверно значимыми различиями таких коагулографических параметров, как константа тотального свертывания крови T и константа коагуляции $r+k$ при разных степенях ожогового шока (табл. 3), нами было предложено использовать их значения для диагностики степени тяжести ожогового шока у детей с термическими травмами (патент РФ №2313791). Для практического применения приведены значения хронометрических интервалов выбранных диагностических критериев (см. табл. 3).

В соответствии с рекомендациями проведения и контроля антикоагулянтной терапии [7] при лечении больных детей создавалось условие програм-

Таблица 2. Показатели функционального состояния компонентов системы гемостаза и фибринолиза у детей с ожоговым шоком на 3-и сутки ($X \pm m$)

Показатель	Состояние детей			Контроль ($n=45$)
	шок I степени ($n=100$)	шок II степени ($n=66$)	шок III степени ($n=34$)	
ТВ, с	16,8±0,91	15,6±0,54	16,4±0,88	16,80±0,43
ПТВ, с	18,3±0,39	17,9±0,36	17,7±0,37	17,80±0,54
АЧТВ, с	42,1±3,01	35,2±2,11	32,4±1,45	34,5±0,78
Фибриноген, г/л	3,81±0,24	3,74±0,10	4,16±0,24*	3,50±0,32
РКФМ, мг	14,12±1,88*	14,41±1,59*	14,47±1,86*	0
ЭТ, %	30*	88*	94*	0
Тр, ·10 ⁹ /л	242,78±17,46	238,27±15,5	194,4±18,37*	270,66±19,7
Антитромбин III, %	111,75±3,01	100,33±3,47	96,30±7,46	111,77±4,23
Плазминоген, %	94,40±2,99	90,13±4,51	85,38±4,28*	98,61±2,70
r , мин	4,88±0,33	3,95±0,18*	4,08±0,33*	5,45±0,17
k , мин	3,66±0,18*	3,73±0,18*	3,03±0,21*	5,54±0,13
$r+k$, мин	8,10±0,41*	7,83±0,34*	7,57±0,48*	10,99±0,22
T , мин	51,96±3,12	49,21±2,25	55,60±4,45	52,12±1,47
AM , отн. ед.	530,5±21,13	533,11±14,3	529,1±19,91	512,5±11,77
Kk , отн. ед	28,23±1,72*	27,84±1,43*	37,58±3,05*	18,42±0,47
F , %	21,74±3,71*	21,18±2,48*	21,19±3,49*	14,74±1,22

Примечание. Достоверность различий с показателями группы контроля: * — $p < 0,05$.

Таблица 3. Показатели констант гемостаза и их временные интервалы для диагностики степени ожогового шока у детей с термической травмой

Показатель	Контроль ($n=45$)	Состояние детей		
		шок I степени ($n=100$)	шок II степени ($n=66$)	шок III степени ($n=34$)
$r+k$, мин	10,99±0,22	7,65±0,20*	6,67±0,19*, Δ	5,63±0,21*, #
	9—12	7—8	6—7	5—6
T , мин	52,71±1,76	43,34±1,65*	38,41±2,04*, Δ	32,77±1,22*, #
	46—55	40—45	35—40	30—35

мируемой гипокоагуляции, при которой значение константы коагуляции $r+k$, отражающее состояние начальных фаз свертывания крови и интенсивность активации системы гемостаза, должно укладываться в интервал от 16 до 28 мин. Стартовая доза гепарина при ожоговом шоке II степени равнялась 200 ед/кг в сутки, а при ожоговом шоке III степени — 400 ед/кг в сутки. Через сутки доза антикоагулянта корректировалась следующим образом: если значение константы $r+k$ было меньше 16 мин, то доза гепарина увеличивалась на 100 ед/кг в сутки, а если таковая была более 28 мин, то доза снижалась на 100 ед/кг в сутки.

Данная тактика программируемой антикоагулянтной терапии проводилась в острый период ожоговой болезни — до 10—12 сут.

У пациентов группы сравнения были выявлены недостатки использования нефракционированного гепарина при болюсном назначении препарата без учета исходных гемостазиологических нарушений и последующего контроля антикоагулянтной терапии. У детей наблюдалась повышенная кровоточивость ожоговых ран во время перевязок, была отмечена гепариновая тромботическая тромбоцитопения и зависимость антитромбического эффек-

та от уровня антитромбина III в крови. Эти данные побудили применить антикоагулянт, сопоставимый с гепарином по терапевтическим эффектам и исключающий перечисленные отрицательные моменты. Таким препаратом из группы гепаринсульфатов послужил сулодексид, оказывающий позитивное влияние на стенки кровеносных сосудов, вязкость крови, сосудистую проницаемость, гемодинамику микроциркуляторного русла, а также на различные звенья системы гемостаза [8, 9].

В ходе исследования выявлено, что у детей с термическими травмами при применении сулодексида в дозировке 5–25 ЛПЛ ед/кг в сутки сохранялись коагулологические нарушения по гиперкоагуляционному типу. Хотя, по данным литературы, применение этого препарата в дозах 2,6–10,3 ЛПЛ ед/кг в сутки у здоровых добровольцев создавало дозозависимый эффект [9]. Указанную ситуацию мы связываем с выбросом в сосудистое русло значительного количества тканевого тромбопластина, активацией ключевого Ха фактора свертывания крови и наличием выраженной тромбинемии. При увеличении дозы от 30 до 40 ЛПЛ ед/кг в сутки у пациентов с ожоговым шоком II степени и исходной константой коагуляции $r+k$ более 6 мин выявлено купирование гиперкоагуляционного сдвига с созданием ситуации гипокоагуляции, контролируемой по показателям активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени и константы коагуляции. При ожоговом шоке III степени, когда константа коагуляции составляла менее 6 мин, купирование гиперкоагуляции и формирование гипокоагуляционной ситуации обеспечивались увеличением дозы сулодексида до 50 ЛПЛ ед/кг в сутки. На основании полученных данных разработан способ проведения антикоагулянтной терапии у детей с термической травмой препаратом сулодексид (патент РФ № 2318521). В случае, когда константа коагуляции определялась в интервале 6–7 мин (ожоговый шок II степени), стартовая доза препарата составляла 40 ЛПЛ ед/кг в сутки, а при значении этого показателя в интервале 5–6 мин (ожоговый шок III степени) стартовая доза равнялась 50 ЛПЛ ед/кг в сутки. При последующем инструментальном контроле опирались на планируемые значения $r+k$ в интервале 16–28 мин. Если константа коагуляции была менее 16 мин, то доза сулодексида увеличивалась на 5 ЛПЛ ед/кг в сутки, а в случае значения константы более 28 мин доза уменьшалась на 5 ЛПЛ ед/кг в сутки.

Колебания коагуляционной активности, зависящие от площади и глубины ожогового повреждения, реперфузионного периода и процессов системного воспалительного ответа, приводили к перепрограммированию схемы управляемой антикоагулянтной терапии на протяжении основного лечения. При этом наибольшая доза назначения препарата

составила 60 ЛПЛ ед/кг в сутки, а скорость введения — 2,5 ЛПЛ ед/кг в час. В ходе исследования выявлено, что при введении препарата в дозе более 60 ЛПЛ ед/кг в сутки нарушались рекомендации проведения антикоагулянтной терапии, т.е. значения активированного частичного тромбопластинового времени и тромбинового времени увеличивались более чем в 3 раза, тем самым создавалась угроза возникновения геморрагического осложнения. За 6 ч перед плановой перевязкой и 24 ч до оперативной пластики антикоагулянтная терапия прекращалась.

У больных основной группы, получавших нефракционированный гепарин или сулодексид, течение периодов ожогового шока и острой ожоговой токсемии было гладкое, геморрагические и гнойно-септические осложнения отсутствовали, кровоточивость во время перевязок была незначительной, в 2 раза реже проявлялся синдром кишечной недостаточности, наступала ранняя эпителизация раневой поверхности и отсутствовали признаки вторичного некроза поврежденных тканей.

В группе сравнения течение периодов ожогового шока и острой ожоговой токсемии было тяжелым: у всех детей наблюдался синдром кишечной недостаточности, у 2 пациентов имело место геморрагическое осложнение в виде желудочно-кишечного кровотечения, приведшего к летальному исходу, у половины больных выявлены признаки вторичного некроза ожоговых поверхностей, развитие пневмонии и сепсиса. Во всех точках обследования сохранялись значительные расстройства функционального состояния компонентов системы гемостаза и фибринолиза с обязательным наличием маркеров диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

ВЫВОДЫ

1. Расстройства функционального состояния компонентов системы гемостаза и фибринолиза у детей с термической травмой протекают в виде хронометрической и структурной гиперкоагуляции и сопровождаются маркерами диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

2. Исходные значения таких гемокоагулографических показателей, как константа коагуляции $r+k$ и константа тотального свертывания крови T , служат дополнительным критерием диагностики степени ожогового шока.

3. Коррекция расстройств в системе гемостаза должна проводиться с учетом исходных и последующих значений активации свертывания крови путем создания программируемой и контролируемой гипокоагуляции.

4. У детей с тяжелой термической травмой показано эффективное и безопасное использование по оригинальной схеме прямого антикоагулянта сулодексида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клизуненко Е.Н., Лещев Д.П., Слесаренко С.В. и др. Интенсивная терапия ожоговой болезни. М., 2005. 144 с.
2. Шперлинг И.А., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Жаткин О.А. Патология эритроцита при экзогенной интоксикации. Томск, 2006. 122 с.
3. Преснякова М.В., Вазина И.Р., Сидоркина А.Н. Синдром ДВС при тяжёлых ожогах. Сборник научных трудов I съезда комбустиологов России. М., 2005. С. 81—83.
4. Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Я. Ожоги / Руководство для врачей. СПб., 2000. 480 с.
5. Жегалов В.А., Дмитриев Д.Г., Воробьёв, А.В., Вилков С.А. Тактика оказания квалифицированной медицинской помощи тяжелообожженным, предотвращение ошибок и осложнений // Вестн. травматол. и ортопедии им. Приорова. 2003. № 3. С. 91—97.
6. Стеценко А.И. Актуальные проблемы клинических исследований крови. Томск: СТТ, 1997. 110 с.
7. Авдеева Н.А., Калинин Н.Л. Контроль антикоагулянтной терапии // Лаборатория. 1998. № 9. С. 10—11.
8. Баркаган З.С. Очерки антитромботической терапии и фармакопрофилактики. М., 2000. 148 с.
9. Harenberg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide // Medical Res. Rev. 1998. Vol. 18, № 1. P. 1—20.

Поступила 11.10.10