

УДК 616.379-008.64-06-08

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

А.Г. Павелкин, А.Н. Беляев,

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск

Павелкин Алексей Геннадьевич – e-mail: pavelkina@rambler.ru

С целью изучения эффективности тромболитической терапии при гнойно-некротических осложнениях диабетической стопы проанализированы результаты лечения 32 больных, которым на фоне базисной терапии внутриаптериально вводилась урокиназа медак в дозе 100 000 ЕД в течение 5–7 суток (основная группа). Группой сравнения явились 30 больных, которые получали базисную терапию. Эффективное воздействие урокиназы на основные звенья патогенеза диабетической стопы (гемостаз, эндогенную интоксикацию, регионарное кровообращение и микроциркуляцию) является обоснованием для ее включения в схему лечения синдрома диабетической стопы.

Ключевые слова: диабетическая стопа, урокиназа, гемостаз, эндогенная интоксикация, реовазография.

To study the effectiveness of thrombolytic therapy of necrotic complications by diabetic foot results were analyzed 32 patients. On a background of basic therapy was administered intravenously Urokinase Medak at a dose of 100 000 units within 5–7 days (study group). The control group were 30 patients who received a basic therapy. The effective influence of urokinase on the pathogenetic bases of diabetic foot (hemostasis, endogenous intoxication, regional blood circulation and microcirculation) presents a rationality of its inclusion in the scheme of treatment of diabetic foot syndrome.

Key words: diabetic foot, urokinase, hemostasis, endogenous intoxication, rheovasography.

Введение

Синдром диабетической стопы (СДС) в настоящее время рассматривается как наиболее тяжелое из всех поздних осложнений сахарного диабета. Диабетическая язва стопы, гангрена и ампутация конечности снижают качество жизни больных и сопровождаются значительными экономическими затратами [1, 2, 3].

В развитии ангиопатий нижних конечностей при сахарном диабете большое значение придается изменениям в системах микроциркуляции и коагуляции крови, причем характерны изменения как в сосудистом, так и в тромбоцитарном звеньях гемостаза, что в свою очередь, приводит к нарушению микроциркуляции [4] и развитию синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ) [5, 6, 7].

Одним из важнейших направлений в лечении ишемических осложнений диабетической ангиопатии является применение препаратов, улучшающих макро- и микроциркуляцию [8]. С этих позиций патогенетически обоснована тромболитическая терапия [9]. Одним из препаратов, обладающих тромболитическими свойствами, является урокиназа медак (Германия). Важным в лечении является и путь введения препарата. Использование внутримышечного и внутривенного путей введения не позволяет создать высокую концентрацию лекарственного средства в зоне ишемического поражения. Перспективным является внутриартериальный (в/а) путь введения, позволяющий на фоне уменьшения общей дозировки, по сравнению с системным введением, создать более высокую концентрацию препарата в гнойном очаге.

Цель исследования: оценка эффективности тромболитической терапии при осложненных формах диабетической стопы по анализу показателей гемостаза, эндогенной интоксикации и регионарного кровообращения.

Материалы и методы

Проведен анализ лечения 32 пациентов с осложненными формами диабетической ангиопатии конечностей, получавших базисную терапию с учетом осложнений и сопутствующих заболеваний (группа сравнения). Основную группу составили 30 больных, в базисное лечение которым дополнительно включено в/а (в бедренную артерию пораженной конечности) введение урокиназы медак в дозе 100 тыс. ЕД, однократно в течение 5–7 суток. Базисная терапия включала диету, применение адекватных доз инсулина, антибиотиков, аскорбиновой и никотиновой кислоты, витаминов группы В, препаратов, улучшающих микроциркуляцию с ангиопротекторным эффектом (пентоксифиллин), спазмолитических средств (папаверин), антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота), антикоагулянта прямого действия (гепарин). Группа контроля состояла из здоровых добровольцев (20 человек).

Состояние гемостаза оценивали по времени свертывания крови, активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ), тромбиновому времени, содержанию фибриногена в плазме, уровню протромбинового индекса, антитромбина III. Показатели системы гемостаза исследовали с помощью набора реактивов фирмы «Вектор-Бест».

Лабораторные критерии синдрома ЭИ изучали по гидрофильному и гидрофобному компонентам. О гидрофильном компоненте токсичности судили по накоплению в крови молекул средней массы (при длинах волн 254 и 280 нм – MCM_{254} и MCM_{280}), определяемых спектрофотометриче-

ским способом [10]. Гидрофобный компонент эндогенной интоксикации оценивали, определяя общую и эффективную концентрацию альбумина (ОКА и ЭКА) флуоресцентным методом на анализаторе АКЛ-01 с помощью набора реактивов «Зонд-альбумин». Рассчитывали индекс токсичности (ИТ) по формуле: $ИТ = (ОКА/ЭКА) - 1$ и связывающую способность альбумина (ССА) по формуле: $ССА (\%) = ЭКА/ОКА \times 100$ [7].

Для оценки регионарного кровотока в нижних конечностях использовали метод реовазографии, которую выполняли на реографе (Р 4-02, Россия). При анализе реограмм определяли следующие показатели: реографический индекс (РИ), реографический коэффициент (РК), дикротический индекс (ДКИ), время общего кровенаполнения (ВНобщ), продолжительность катакроды (В).

Показатели исследовали при поступлении больного в стационар, на 5-е, 10-е и 20-е сутки лечения в обеих группах.

Статистическую обработку результатов исследований проводили методом вариационной статистики с использованием критерия Фишера-Стьюдента. Для изучавшихся параметров вычисляли среднее арифметическое выборочной совокупности (M), ошибку средней арифметической (m). При сравнении величин в динамике лечения внутри исследуемых групп, а также величин между группами, достоверно значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При поступлении больных в стационар нами были отмечены сдвиги коагулограммы в сторону гиперкоагуляции по сравнению с группой здоровых лиц. Время свертывания крови составило $3,32 \pm 0,10$ мин., что на 17% ($p < 0,001$) ниже показателя в группе контроля ($4,00 \pm 0,08$ мин.). На 20-е сутки наблюдения при проведении базисного лечения время свертывания крови увеличивалось до $3,70 \pm 0,07$ мин. В группе больных, получавших в/а введение урокиназы в комплексном лечении осложненных форм диабетической стопы, по сравнению с базисным лечением, время свертывания крови к 5-м суткам удлинялось на 17%, к 10-м суткам – на 9%, к 20-м суткам – на 7% (таблица 1).

Изучая показатели активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) выявлено, что при поступлении в стационар АЧТВ было ниже значений здоровых лиц ($35,40 \pm 0,30$ сек.) на 38% ($p < 0,001$) и составило $21,90 \pm 0,70$ сек. На 10-е сутки наблюдения оно увеличилось на 11%, на 20-е сутки – на 23,3% по отношению к данным при поступлении больных в стационар ($p < 0,05$). При включении в комплексную терапию осложненных форм диабетической стопы в/а инфузий урокиназы, АЧТВ к 5-м суткам после ее введения увеличивалось на 23%, к 10-м суткам – на 13%, к 20-м суткам – на 15%.

Аналогичная динамика отмечена и в показателях тромбинового времени. При поступлении в стационар оно было снижено по сравнению со здоровыми лицами на 24%, составляя $13,00 \pm 0,50$ сек. На 20-е сутки базисной терапии оно оставалось сниженным по сравнению с показателем здоровых лиц на 18% и составило $14,00 \pm 0,30$ сек. ($p < 0,001$). Применение урокиназы в комплексной терапии СДС в основной группе, по сравнению с базисной терапией к 20-м суткам увеличивалось на 9,3%.

Содержание фибриногена плазмы при поступлении больных в стационар составило $3,72 \pm 0,10$ г/л, что было на 32%

($p < 0,001$) выше показателя здоровых лиц ($2,82 \pm 0,08$ г/л). На 10-е сутки отмечалось снижение фибриногена на 13% ($p < 0,01$) по сравнению с показателем при поступлении. На 20-е сутки базисного лечения фибриноген плазмы уменьшался на 14% ($p < 0,001$). При включении в комплексную терапию урокиназы уровень фибриногена плазмы к 20-м суткам снижался на 10%.

Изменения протромбинового индекса в обеих группах в процессе лечения колебались незначительно, в пределах 3–4% (таблица 1).

ТАБЛИЦА 1.
Показатели гемостаза на фоне различных методов терапии при осложненных формах диабетической стопы ($M \pm m$)

Показатели	Группа сравнения (n=32)			Основная группа (n=30)		
	5-й день	10-й день	20-й день	5-й день	10-й день	20-й день
Время свертывания, мин.	$3,38 \pm 0,09$	$3,48 \pm 0,10$	$3,70 \pm 0,07$	$3,94 \pm 0,15$ $p1 < 0,01$	$3,78 \pm 0,10$ $p2 < 0,05$	$3,94 \pm 0,08$ $p3 < 0,05$
АЧТВ, сек.	$23,30 \pm 0,60$	$24,30 \pm 0,80$	$27,0 \pm 0,80$	$28,73 \pm 0,90$ $p1 < 0,001$	$27,40 \pm 0,90$ $p2 < 0,01$	$31,00 \pm 1,00$ $p3 < 0,01$
Тромбиновое время, сек.	$13,40 \pm 0,70$	$14,04 \pm 0,80$	$14,0 \pm 0,30$	$14,08 \pm 0,30$ $p1 > 0,05$	$14,80 \pm 0,50$ $p2 > 0,05$	$15,30 \pm 0,40$ $p3 < 0,01$
Фибриноген, г/л	$3,50 \pm 0,15$	$3,24 \pm 0,13$	$3,20 \pm 0,10$	$3,39 \pm 0,12$ $p1 > 0,05$	$3,21 \pm 0,15$ $p2 > 0,05$	$2,90 \pm 0,10$ $p3 < 0,05$
Протромбиновый индекс, %	$90,00 \pm 1,25$	$90,41 \pm 1,10$	$89,0 \pm 0,90$	$89,98 \pm 1,20$ $p1 > 0,05$	$88,02 \pm 1,00$ $p2 > 0,05$	$86,20 \pm 1,00$ $p3 < 0,05$
Антитромбин III, %	$85,00 \pm 1,25$	$88,62 \pm 1,15$	$88,0 \pm 1,20$	$91,80 \pm 1,20$ $p1 < 0,001$	$93,30 \pm 1,30$ $p2 < 0,01$	$94,20 \pm 1,30$ $p3 < 0,001$

Примечание: Здесь и в табл. 2, 3: $p1$ – критерий достоверности между показателями основной группы и группы сравнения на 5-й день наблюдения; $p2$ – на 10-й день наблюдения; $p3$ – на 20-й день наблюдения.

Следовательно, на фоне базисной терапии у больных с осложненными формами диабетической стопы не происходит существенной коррекции показателей гемостаза, сохраняется тенденция к гиперкоагуляции. Это согласуется с данными литературы, где показано, что у хирургических больных, страдающих сахарным диабетом, уже при поступлении в клинику отмечается высокая степень свертывания крови вплоть до склонности к претромбозу [1]. Это соответствует декомпенсированному типу или подострому ДВС-синдрому [11].

Важное значение в патогенезе внутрисосудистого свертывания крови у больных с осложненными формами синдрома диабетической стопы имеет антитромбин III. Этот гликопротеин ингибирует коагуляционный каскад как по внешнему, так и по внутреннему пути, а также инактивирует тромбин [9].

Изучая показатели антитромбина III, установлено, что в 1-е сутки наблюдения его уровень составил $84,40 \pm 1,10\%$ и был ниже на 14% ($p < 0,001$) показателя здоровых лиц ($98,10 \pm 1,20\%$). На 5-е сутки базисной терапии он не изменялся по отношению к данным при поступлении. На 10-е сутки наблюдения антитромбин III повышался на 5% ($p < 0,01$), на 20-е сутки – на 4,3% ($p < 0,05$), но оставался сниженным на 10,3% ($p < 0,001$) относительно показателей здоровых лиц. Внутриаартериальное введение урокиназы приводило к увеличению уровня антитромбина III к 5-м суткам наблюдения на 8%, к 10-м суткам – на 5,3%, к 20-м суткам – на 7%.

Из литературных данных известно, что у больных сахарным диабетом обнаружено уменьшение периода полувы-

ведения антитромбина III даже при отсутствии признаков ДВС-синдрома. Снижение содержания антитромбина III при диабетической ангиопатии нижних конечностей потенцирует диссеминированное тромбообразование [12].

Таким образом, при гнойно-некротических осложненных СДС, с одной стороны, наблюдается повышение коагулирующей активности крови, с другой – депрессия антисвертывающих механизмов и фибринолиза, что приводит к развитию ДВС-синдрома. После курса внутриаартериальных вливаний урокиназы медак наблюдается существенное ее влияние на систему коагуляции с коррекцией вышеуказанных показателей гемостаза.

У больных с осложненными формами диабетической стопы развивались и явления эндогенной интоксикации. Интегральным показателем синдрома ЭИ является уровень молекул средней массы (МСМ). Накопление МСМ происходит при усилении белкового катаболизма, активации процессов перекисного окисления липидов, а также при нарушении функции органов и систем, участвующих в их выведении [10].

При поступлении больных уровень МСМ₂₅₄ был увеличен в 2,1 раза ($0,46 \pm 0,01$ у.е.) и МСМ₂₈₀ в 1,9 раза ($0,48 \pm 0,03$ у.е.) ($p < 0,001$) по сравнению с группой здоровых лиц ($0,22 \pm 0,01$ и $0,26 \pm 0,01$ у.е. соответственно). В дальнейшем на фоне базисной терапии (на 5-е сутки наблюдения) эти показатели (МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀) увеличивались, но достоверной разницы выявлено не было. На 10-е сутки базисной терапии содержание МСМ₂₅₄ уменьшалось на 15,2%, на 20-е сутки – на 28,3% по отношению к данным при поступлении больных в стационар. Несмотря на снижение уровня МСМ на 20-е сутки базисной терапии уровень МСМ₂₅₄ превышал значения здоровых лиц в 1,5 раза, а МСМ₂₈₀ – в 1,4 раза ($p < 0,001$). В группе пациентов, получавших урокиназу, по сравнению с базисным лечением на 10-е сутки наблюдения уровень МСМ₂₅₄ снижался на 21%, МСМ₂₈₀ – на 26%, на 20-е сутки – уровень МСМ₂₅₄ уменьшался на 24%, уровень МСМ₂₈₀ – на 19% (таблица 2).

При осложненных формах диабетической стопы на фоне базисной терапии нами выявлено снижение детоксикационных свойств альбумина. Установлено, что при поступлении больных в стационар ЭКА составила $38,58 \pm 1,11$ г/л (контроль – $45,15 \pm 0,96$ г/л). На 5-е, 10-е и 20-е сутки наблюдения ЭКА оставалась низкой и не отличалась показателей при поступлении больных в стационар ($p > 0,05$).

Индекс токсичности при поступлении больных в стационар был повышен в 13 раз ($p < 0,001$) по сравнению с группой практически здоровых лиц. На 20-е сутки базисной терапии он снижался по сравнению с показателем при поступлении на 38,5% ($p < 0,01$), оставаясь в 8 раз выше значений здоровых лиц ($p < 0,001$).

После в/а инфузий урокиназы ЭКА к 20-м суткам возрас- тала до $42,03 \pm 0,36$ г/л и была на 5% выше, чем в группе сравнения ($p3 < 0,001$), ССА повышалась до $96,63 \pm 1,12\%$, индекс токсичности снижался на 50%, составляя $0,04 \pm 0,10$ (таблица 2).

Для оценки кровотока в нижних конечностях у больных с осложненными формами СДС использовался метод реовазографии. Реографический индекс, характеризующий величину и скорость притока крови в исследуемой зоне при поступлении составил $0,83 \pm 0,09$ ед., что на 24,5% ($p < 0,05$)

ниже показателя у здоровых лиц ($1,10 \pm 0,07$ ед.). На 5-е, 10-е и 20-е сутки на фоне базисной терапии он не изменялся по отношению к данным при поступлении больных в стационар ($p > 0,05$). При включении в комплексную терапию осложненных форм диабетической ангиопатии конечностей в/а инфузий урокиназы наблюдалось возрастание амплитуды систолической волны и, соответственно, увеличение РИ по сравнению с базисным лечением к 5-м суткам на 12%, к 10-м суткам – на 25%, к 20-м суткам – на 29,4% (таблица 3).

ТАБЛИЦА 2.

Динамика показателей эндогенной интоксикации на фоне различных методов терапии осложненных форм диабетической стопы ($M \pm m$)

Показатели	Группа сравнения (n=32)			Основная группа (n=30)		
	5-й день	10-й день	20-й день	5-й день	10-й день	20-й день
МСМ ₂₅₄ у.е.	0,47±0,02	0,39±0,02	0,33±0,02	0,48±0,02 p1>0,05	0,31±0,01 p2<0,001	0,25±0,02 p3<0,01
МСМ ₂₈₀ у.е.	0,50±0,03	0,43±0,03	0,37±0,02	0,40±0,03 p1<0,05	0,32±0,02 p2<0,01	0,30±0,02 p3<0,05
ОКА, г/л	43,86±1,03	43,10±1,10	43,33±0,77	43,81±1,27 p1>0,05	43,02±0,64 p2>0,05	43,74±0,73 p3>0,05
ЭКА, г/л	39,92±0,98	39,53±0,70	40,11±0,35	40,55±0,82 p1>0,05	40,95±0,72 p2>0,05	42,03±0,36 p3<0,001
ССА, %	91,28±1,43	92,60±1,54	93,15±1,25	92,55±1,12 p1>0,05	95,18±1,18 p2>0,05	96,63±1,12 p3<0,05
ИТ	0,11±0,022	0,09±0,020	0,08±0,014	0,08±0,035 p1>0,05	0,05±0,02 p2<0,05	0,04±0,010 p3<0,05

Реографический коэффициент (РК), отражающий тоническое состояние сосудов, при поступлении больных в стационар составил $0,50 \pm 0,03$ ед., что на 25% ($p < 0,05$) выше показателя в группе здоровых лиц ($0,40 \pm 0,03$ ед.). Как в основной группе, так и в группе сравнения РК в процессе лечения постепенно снижался без значимой разницы между группами.

Дикротический индекс – показатель периферического сопротивления, отражающий тонус мелких сосудов у больных при поступлении был равен $65,9 \pm 2,6\%$, что на 31,3% выше показателя у здоровых лиц ($50,2 \pm 3,2\%$). На 5-е, 10-е и 20-е сутки базисной терапии он не изменялся по отношению к данным при поступлении больных ($p > 0,05$). После применения урокиназы в комплексной терапии СДС в основной группе, по сравнению с базисной терапией, к 10-м суткам происходило снижение ДКИ, на 11,3%, к 20-м суткам – на 10% (таблица 3).

Время кровенаполнения (ВНобщ) увеличивалось весь период наблюдения по сравнению с группой практически здоровых лиц. При поступлении больных в стационар ВНобщ составило $0,29 \pm 0,02$ сек., что на 70,6% выше должных величин ($0,17 \pm 0,02$ сек.). На 5-е, 10-е и 20-е сутки на фоне базисной терапии ВНобщ не изменялось по отношению к данным при поступлении больных в стационар ($p > 0,05$). При включении в комплексную терапию урокиназы, ВНобщ к 5-м суткам не изменялось, к 10-м суткам уменьшалось на 27%, к 20-м суткам – на 25%.

Продолжительность катакроды в 1-е сутки наблюдения составила $0,79 \pm 0,03$ сек., что на 13% выше показателя в группе здоровых лиц ($0,70 \pm 0,03$ сек.). На 5-е, 10-е и 20-е сутки базисной терапии этот показатель не изменялся по отношению к исходным данным ($p > 0,05$), что указывает на нарушение венозного оттока. Применение урокиназы в ком-

плексной терапии СДС не оказало влияния на продолжительность катакроды (таблица 3).

ТАБЛИЦА 3.

Показатели реовазограммы на фоне различных методов терапии при осложненных формах диабетической стопы ($M \pm m$)

Показатели	Группа сравнения (n=32)			Основная группа (n=30)		
	5-е сутки	10-е сут.	20-е сут.	5-е сутки	10-е сут.	20-е сут.
Реографический индекс, ед.	0,85±0,10	0,84±0,09	0,85±0,09	0,95±0,10 p1>0,05	1,05±0,05 p2<0,05	1,10±0,08 p3<0,05
Реографический коэффициент, ед.	0,49±0,03	0,48±0,02	0,39±0,04	0,46±0,03 p1>0,05	0,42±0,04 p2>0,05	0,40±0,03 p3>0,05
Дикротический индекс, %	63,6±2,4	62,6±3,0	62,4±2,1	60,2±2,20 p1>0,05	55,5±1,80 p2>0,05	56,2±1,80 p3<0,05
Время общего кровенаполнения, сек.	0,28±0,03	0,26±0,03	0,24±0,02	0,26±0,03 p1>0,05	0,19±0,02 p2<0,05	0,18±0,02 p3<0,05
Продолжительность катакроды, сек.	0,78±0,02	0,76±0,04	0,74±0,03	0,76±0,03 p1>0,05	0,75±0,02 p2>0,05	0,70±0,02 p3>0,05

Изменения реовазограмм у обследованных больных с осложненными формами диабетической стопы свидетельствуют о снижении кровенаполнения, повышении периферического сопротивления как крупных, так и мелких сосудов нижних конечностей, а также о нарушении венозного оттока. Включение в комплексную терапию осложненных форм диабетической стопы в/а инфузий урокиназы способствовало увеличению РИ, снижению ДКИ и ВНобщ.

Выводы

1. У больных при гнойно-некротических осложнениях диабетической стопы после проведения базисной терапии не происходит значимой коррекции показателей гемостаза, эндогенной интоксикации и сохраняется тенденция к гиперкоагуляции.

2. После курса внутриартериальных вливаний урокиназы медак происходит существенная коррекция нарушенных показателей гемостаза с увеличением АЧТВ на 15%, тромбинового времени – на 9,3% и снижении фибриногена на 10%.

3. Урокиназа медак, по сравнению с базисной терапией, способствует снижению уровня эндогенной интоксикации вследствие повышения детоксикационных свойств альбумина.

4. Влияние урокиназы на регионарный кровоток проявляется увеличением реографического индекса, снижением дикротического индекса, времени общего кровенаполнения, что на фоне уменьшения тонуса артериол, способствует улучшению микроциркуляции.

ЛИТЕРАТУРА

- Гурьева И.В. Профилактика, лечение, медико-социальная реабилитация и организация междисциплинарной помощи больным с синдромом диабетической стопы: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. М. 2001. 29 с.
- Супрун К.С. Влияние нарушений микроциркуляции на хирургическую тактику лечения синдрома диабетической стопы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2009. 18 с.
- Стешин А.В. Лечение больных с гнойно-некротическими процессами при синдроме диабетической стопы с использованием внутривенного лазерного облучения крови (405 нм): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2011. 22 с.
- Трусов В.В., Аксенов К.В., Черемискина И.Б. Нарушение микроциркуляции у больных сахарным диабетом типа 1 с нефропатией и пути их коррекции. Проблемы эндокринологии. 2004. Т. 50. № 5. С. 24-27.
- Балаболкин М.И., Клебанова Е. М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета. Проблемы эндокринологии. 2000. №6. С. 29-34.

6. Липин А.Н. Совершенствование диагностики и лечения больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. СПб. 2009. 36 с.

7. Миллер Ю.И., Добрецов Г.Е. Молекулярные основы флюоресцентного метода определения связывающей емкости альбумина сыворотки крови. Клин. лаб. диагн. 1994. №5. С. 20-22.

8. Строков И.А., Гурьева И.В., Дан Циглер. Поздние осложнения сахарного диабета: новые возможности диагностики и лечения. Вестник семейной медицины. 2010; 1: 34–39.

9. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. 3-е издание. М.: Ньюдиамед, 2008. 292 с.

10. Николайчик В.В., Кирковский В.В., Моин В.М. и др. Способы определения средних молекул. Лаб. дело. 1991. № 10. С. 13-18.

11. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Тлепшуков И.К. Физиология системы гемостаза / Под ред. В.П. Балуды. М.: Медицина, 1995. 243 с.

12. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. М.: Медицина. 1993. С. 50-56.