

**КРОВЕСБЕРЕГАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ У
ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**
Клинические рекомендации
(протокол лечения)

Москва
2015



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
(Минздрав России)
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА

Рахмановский пер., 3, Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

01 ССН 2015

№

15-440/2-50-9

На №

от

Руководителям органов
исполнительной власти
субъектов Российской Федерации
в сфере здравоохранения

Ректорам государственных
бюджетных образовательных
учреждений высшего
профессионального образования

Директорам федеральных
государственных учреждений
науки

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет клинические рекомендации (протокол лечения) «Кровесберегающие технологии у гинекологических больных», разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», для использования в работе руководителями органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации при подготовке нормативных правовых актов, руководителями гинекологических стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений при организации медицинской помощи, а также для использования в учебном процессе.

Приложение: на 29 л. в 1 экз.

Т.В. Яковлева

СОГЛАСОВАНО:

Главный внештатный специалист
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
по акушерству и гинекологии
академик РАН, профессор



И.В. Адамян

«27» _____ 2015 г.



УТВЕРЖДАЮ:

Президент Российского общества
акушеров-гинекологов
академик РАН, профессор



В.Н. Серов

«08» _____ 2015 г.



**КРОВЕСБЕРЕГАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ У
ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

**Клинические рекомендации
(протокол лечения)**

Коллектив авторов:

- Сухих
Геннадий Тихонович** — директор ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор
- Адамян
Лейла Владимировна** — заместитель директора ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Минздрава России, академик РАН, профессор
- Серов
Владимир Николаевич** — президент Российского общества акушеров-гинекологов, научный сотрудник ФГБ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор
- Баев
Олег Радомирович** — заведующий родильным отделением ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н., профессор
- Башмакова
Надежда Васильевна** — директор ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России главный акушер-гинеколог Уральского федерального округа, профессор, д.м.н.
- Бакуридзе
Этери Мухамедовна** — врач акушер-гинеколог, врач трансфузиолог отделения гравитационной хирургии крови ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, к.м.н.
- Быстрых
Оксана Анатольевна** — врач иммунолог, врач трансфузиолог отделения гравитационной хирургии крови ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, к.м.н.
- Виноградова
Мария Алексеевна** — старший научный сотрудник отделения гравитационной хирургии крови ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, к.м.н.
- Кан
Наталья Енқыновна** — заведующая акушерским наблюдательным отделением ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н.

- Рогачевский Олег Владимирович** – ведущий научный сотрудник отделения гравитационной хирургии крови ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н.
- Стрельникова Елена Владимировна** – врач акушер-гинеколог, врач трансфузиолог отделения гравитационной хирургии крови ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, к.м.н.
- Тютюнник Виктор Леонидович** – заведующий акушерским наблюдательным отделением ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н.
- Тетрашвили Нана Картлосовна** – заведующий 2-м отделением акушерской патологии беременности, ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н.
- Федорова Татьяна Анатольевна** – заведующая отделением гравитационной хирургии крови ФГБУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор, д.м.н.
- Филиппов Олег Семенович** – заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, д.м.н., профессор

Рецензенты:**Радзинский
Виктор Евсеевич**

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета ГБОУ ВПО «РУДН» Минобрнауки России, д.м.н., профессор

**Макаров
Олег Васильевич**

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им Н.И. Пирогова» Минздрава России, д.м.н., профессор

**Лубнин
Андрей Юрьевич**

руководитель отдела анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии ФГБУ «НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» РАМН, председатель Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов, д.м.н., профессор

**Шифман
Ефим Муневич**

профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, д.м.н.

Содержание

1. Аннотация	6
2. Список сокращений	7
3. Введение	8
4. Железодефицитная анемия	
4.1 Определение анемии и значимость проблемы	10
4.2 Причины развития анемии и ее распространенность	10
4.3 Диагностика железодефицитной анемии	11
4.4 Лечение железодефицитной анемии	12
5. Нормоволемическая гемоделиция	14
6. Интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов	18
7. Список литературы	26

АННОТАЦИЯ

В рекомендациях представлены основные методы кровосбережения и трансфузионного обеспечения используемые в гинекологии. Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных EMBASE, PUBMED и MEDLINE.

Оценка значимости рекомендаций приведена в соответствии с классификацией уровней их достоверности и доказательности (рейтинговой схемой (Приложение 1)).

Современные кровесберегающие технологии, включающие в себя своевременную диагностику и коррекцию железодефицитной анемии, управляемую нормоволемическую гемодилюцию, аппаратную интраоперационную реинфузию аутоэритроцитов и использование современных гемостатических пластырей позволяют минимизировать количество осложнений связанных с анемией, определить максимально эффективную лечебную тактику на предоперационном этапе, в процессе операции и в послеоперационном периоде и тем самым улучшить исходы оперативного лечения больных миомой матки в целом.

Предлагаемые технологии предназначены для врачей акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, трансфузиологов либо гематологов, работающих в перинатальных центрах, многопрофильных больницах, а также на станциях переливания крови или отделениях трансфузиологии многопрофильных лечебных учреждений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DO₂I -индекс доставки кислорода

АД – артериальное давление

АЧТВ- активированное частичное тромбопластиновое время

ГЭК - гидроксипропилированный крахмал

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ЖДА – железодефицитная анемия

ИОПСС – индекс общего периферического сосудистого сопротивления

ИРА – интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов

ИТП – индекс тромбодинамического потенциала

КОС – кислотно основное состояние

КС – кесарево сечение

КТГ – кардиотокография

ММ – миома матки

НГ – нормоволемическая гемодилюция

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПА – плазмаферез

ПСП - показатель состояния плода

ПТИ – протромбиновый индекс

РКИ - рандомизированное контролируемое исследование

РКМФ – растворимые комплексы мономеров фибрина

СЗП - свежезамороженная плазма

СИ - сердечный индекс

УИ - ударный индекс

ЦВД – центральное венозное давление

ЧСС – частота сердечных сокращений

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в области консервативной терапии многих гинекологических заболеваний, основным методом лечения миомы матки, эндометриоза, и других заболеваний на сегодняшний день продолжает оставаться хирургический. По данным литературы, от 50% до 70% больных миомой матки подвергаются хирургическому лечению. [3,4,22,24,33,34]. Одним из патологических процессов в организме женщины, который развивается у гинекологических больных до и после оперативного лечения является анемия [3,5,14,17,18,22,24,27]. Данное осложнение встречается у 20-60% больных. Одним из характерных клинических проявления многих гинекологических заболеваний является повышение менструальной кровопотери, в ряде случаев вплоть до маточных кровотечений, что является одной из ключевых причин развития анемии [14,17,21]. По мнению ряда авторов, практически все заболевания сопровождается развитием в организме женщины синдрома системного воспалительного ответа, что может приводить к выработке гепсидина, который блокирует всасывание железа в желудочно-кишечном тракте и тем самым способствует развитию анемии [12,14,18].

Кроме того, результаты проведенных исследований показали, что для значительного большинства женщин подлежащих хирургическому лечению характерно состояние так называемой скрытой анемии ввиду олигоцитемической нормо- или гиповолемии, степень выраженности которой зависит от клинического течения заболевания и выраженности сопутствующей патологической менструальной кровопотери [1,12,13,14,16,19].

Учитывая изложенное, большое значение в планировании лечения гинекологических больных должно уделяться современным методам кровесбережения и вопросам трансфузионного обеспечения периоперационного периода у данной группы пациентов. Многие годы эта проблема решалась за счет донорской крови и ее компонентов, недостатки трансфузии которых общеизвестны: опасность заражения вирусными инфекциями, возможность тяжелых гемотрансфузионных осложнений [1,4,6,8,10,21]. Эти факторы заставили усомниться в безопасности донорской гемотрансфузии и потребовали переоценки показаний к ней.

Индивидуальный подход к рациональной гемотрансфузии – это персонализированное лечение, которое получает пациент в медицинском центре, с повышенным вниманием к деталям, направленное на получение лучших исходов лечения [11,16,18]. Это лечение связано с максимальной

активацией гемоглобина, например, до операции, снижением кровопотери, включая забор крови, во время операции и в послеоперационном периоде, и использование альтернативных препаратов для гемотрансфузии, в случаях, когда это возможно и целесообразно [2,9,17,20,23,24,27,]. Ее составными частями на предоперационном этапе является, прежде всего, коррекция анемии имеющимися в арсенале современной медицины препаратами железа. На интраоперационном этапе широко используются нормоволемическая гемодилюция, аппаратная интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов и гемостатические пластыри [23,24,25,26,28,29,30,31,32,33].

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ

Определение анемии и значимость проблемы

Железодефицитная анемия (ЖДА) (МКБ-10 D50) — синдром, характеризующийся нарушением синтеза гемоглобина вследствие дефицита железа и проявляющийся анемией. По определению Всемирной Организации Здравоохранения нижним пределом для уровня гемоглобина у женщин считается 120 г/л (CDC, 1998)

В зависимости от тяжести анемия выступает важным фактором риска заболеваемости и смертности [2,22, 27]. В случае анемии средней и тяжелой степени, даже при незначительной кровопотере во время миомэктомии или гистерэктомии, возникает необходимость заместительной трансфузионной терапии эритроцитсодержащими компонентами донорской крови и, соответственно, возрастает потенциальный риск осложнений, связанных с аллогенными гемотрансфузиями. В послеоперационном периоде дефицит железа способствует повышению частоты инфекционно-воспалительных осложнений. Наличие анемии в предоперационном периоде ассоциируется с увеличением длительности пребывания в стационаре, что приводит к повышению стоимости затрат на проводимое лечение. Предоперационная анемия ассоциируется с повышением послеоперационной смертности, повышением послеоперационной заболеваемости, увеличением длительности пребывания в стационаре после операции, ухудшением исходов лечения пациентов вне зависимости от проведения переливания крови (В -2а) (3,4,5). Соответственно, своевременное выявление анемии и восполнение дефицита железа перед операцией могут привести не только к улучшению исходов оперативного вмешательства, но и сокращению затрат на ведение пациентов в послеоперационном периоде.

Причины развития анемии и ее распространенность

По данным экспертов ВОЗ [1], в мире анемией страдают около 1,6 млрд человек. Частота анемии составляет 30,2% у женщин репродуктивного возраста. По крайней мере, в половине случаев причиной анемии служит дефицит железа [7,13,14], который может быть следствием недостаточного поступления его с пищей, повышенной потребности, хронической кровопотери, нарушения всасывания. Анемия часто встречается в предоперационном периоде и ассоциируется с ухудшением исходов оперативного вмешательства, в том числе увеличением послеоперационной летальности [3,4]. После операции частота и тяжесть анемии нередко нарастают вследствие кровопотери в периоперационном периоде и

воспалительного ответа, который сопровождается усилением образования гепсидина в печени. Гепсидин – это гормон, который взаимодействует с ферропортином (белком, осуществляющим транспорт железа), подавляет всасывание железа в кишечнике и его высвобождение из депо и макрофагов и вызывает функциональный дефицит железа [5]. Для коррекции анемии в послеоперационном периоде нередко проводятся гемотрансфузии, которые вызывают быстрое увеличение концентрации гемоглобина, но сопровождаются большими затратами и могут привести к серьезным осложнениям [6].

Недостаточный запас железа в организме, нередко обусловлен особенностями диеты (вегетарианство), хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта или длительными обильными менструациями, что приводит к развитию анемии [7,13,14].

Диагностика железодефицитной анемии

Основа диагностики – изолированное снижение гемоглобина в общем анализе крови. Может быть выявлено уменьшение MCV, MCH (микроцитоз).

Критерии диагноза - снижение гемоглобина в общем анализе крови (менее 120 г/л), снижение ферритина сыворотки (менее 30 мкг/л).

Сывороточный ферритин – это гликопротеин, который вне воспалительного процесса четко отражает запасы железа в организме (являясь неспецифическим маркером воспаления, ферритин повышается в ответ на воспалительный процесс вне зависимости от истинных показателей феррокинетики). Но это первый и основной показатель, который снижается при недостатке железа. Кроме того, значение его не меняется в случае приема препарата железа накануне исследования (в отличие от железа сыворотки). Начальный этап формирования дефицита железа – истощение его запасов в организме, измеряемого уровнем сывороточного ферритина. Снижение ферритина менее 15 мкг/л является четким подтверждением железодефицита. При уровне ферритина ниже 30 мкг/л можно говорить об истощении необходимых запасов железа в организме и необходимости назначения препаратов железа. Необходимо помнить о ложно-нормальных (либо повышенных) значениях ферритина, которые могут регистрироваться при наличии воспалительного процесса [23].

Для исключения воспалительных изменений исследуется уровень С-реактивного белка.

Следующим этапом формирования железодефицитного эритропоэза является снижение транспорта железа, измеряемого насыщением трансферрина.

Железо и общая железосвязывающая способность сыворотки являются ненадежными индикаторами обеспечения организма железом в связи с влиянием употребления железа, суточными колебаниями значений.

Дополнительными параметрами дефицита железа могут служить снижение ретикулоцитов, повышение трансферрина.

Лечение железодефицитной анемии

Терапия при подтверждении железодефицита зависит от степени выраженности анемии и наличия сопутствующих изменений.

При анемии легкой степени (по данным ВОЗ гемоглобин более 110 г/л) показана терапия пероральными препаратами железа в виде солей железа (II) или полимальтозы железа (III), 160-200 мг в день предпочтительно натощак за 1 час до еды, желательно в несколько приемов. В ряде случаев предпочтителен переход на внутривенное введение препаратов железа: при отсутствии ответа на прием железа внутрь (повышение уровня гемоглобина менее чем на 10 г/л через 14 дней лечения), несоблюдении назначенного лечения, непереносимости пероральных препаратов железа (побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта), стремлении быстро достичь эффекта (необходимость скорейшего проведения оперативного лечения, при лечении свидетелей Иеговы и в ряде других случаев).

При большей выраженности анемии (гемоглобин менее 80-110 г/л) необходима терапия препаратами железа парентерально.

Сахарат железа (III)

Мировая практика доказала безопасность и высокую переносимость комплекса железа (III) с сахаратом. Препарат следует вводить только в учреждениях, располагающих оборудованием для сердечно-легочной реанимации. Максимальная разовая парентеральная доза сахарата железа (III) составляет 200 мг, предпочтительно развести препарат в 100 мл 0,9%-го раствора NaCl для введения в форме инфузии. Продолжительность инфузии составляет приблизительно 30 мин с использованием внутривенного доступа (следует помнить, что высокая скорость инфузии связана с риском гипотензивной реакции). В зависимости от исходных значений уровня гемоглобина внутривенное введение повторяют 1-3 раза в неделю, до повышения уровня гемоглобина >120 г/л. Затем пациента можно

перевести на прием пероральных препаратов железа для поддерживающей терапии. Нет оснований ожидать возможной передозировки железом.

Карбоксимальтозат железа

В настоящее время наиболее эффективным терапевтическим подходом, позволяющим в кратчайшие сроки получить максимальный эффект, является применение карбоксимальтозата железа.

Карбоксимальтозат железа представляет новый недектрановый комплекс железа, преимуществом которого является возможность введения высоких доз в короткий промежуток времени. (15)

Таблица № 1

Курсовая доза препарата

Hb (г/л)	Масса тела 35-70 кг	Масса тела ≥ 70кг
<100	1500 мг	2000 мг
≥ 100	1000 мг	1500 мг

Карбоксимальтозат железа вводят в виде быстрой инфузии в течение 15–30 мин или в виде струйной инъекции в течение 1–2 мин. В виде быстрой инфузии карбоксимальтозат железа можно вводить в разовых дозах до 20 мг железа в расчете на 1 кг массы тела (до уровня желаемой общей дозы), но не более 1000 мг железа за одно введение один раз в неделю. При внутривенных струйных инъекциях препарат вводят в однократной дозе до 4 мл (200 мг железа) в день, не чаще 3-х раз в неделю.(15)

По данным Cochrane Database именно карбоксимальтозат железа является препаратом выбора терапии железодефицитной анемии в предоперационном периоде. При парентеральном введении железа повышение уровня гемоглобина происходит быстрее, чем при приеме внутрь. Внутривенное введение карбоксимальтозата железа повторяют 1 раз в неделю до повышения уровня гемоглобина >10 г/л. Затем пациента можно перевести на прием пероральных препаратов железа для поддерживающей терапии. Нет оснований ожидать возможной передозировки железом. В ряде рандомизированных многоцентровых исследованиях было проведено сравнение карбоксимальтозата железа, и заместительной терапии с приемом железа внутрь при лечении анемии. Исследования показали очень высокую безопасность применения, а также высокую эффективность карбоксимальтозата железа (16,17,18,19,20) Применение препаратов железа для в/в введения более эффективно в отношении увеличения уровня

гемоглобина по сравнению с пероральными формами (16) (А - 1b). Практическая польза, удобство для пациентов и снижение затрат, обусловленное необходимостью однократного введения, указывают на преимущество карбоксимальтозата железа перед ранее применяемым сахаратом железа (III).

Лечение тяжелой степени анемии. При тяжелой степени анемии (гемоглобин <80 г/л) оправдано введение рекомбинантного эритропоэтина (рЭПО) в дополнение к парентеральному назначению карбоксимальтозата железа. Введение рЭПО улучшает результаты лечения анемии, но только в сочетании с парентеральным введением железа рЭПО следует назначать только в случаях тяжелой степени анемии при наличии дополнительных факторов (выраженные клинические симптомы, отказ от переливания донорской крови и др.). Примерная дозировка: 150 МЕ/кг веса тела один раз в сутки подкожно, суммарно четыре дозы эпоэтина альфа на фоне парентерального лечения с применением карбоксимальтозы железа. Внутривенное введение препаратов железа со стимуляторами эритропоэза сопровождается более быстрым и значимым увеличением содержания гемоглобина (А - 1а) [35].

Терапия карбоксимальтозатом железа сопровождается значительным снижением риска необходимости переливания аллогенных эритроцитов (А- 1а). Добавление внутривенного введения карбоксимальтозата железа к лечению анемии приводит к сокращению расходов на лечение (А - 1b)

НОРМОВОЛЕМИЧЕСКАЯ ГЕМОДИЛЮЦИЯ С АУТОГЕМОТРАНСФУЗИЕЙ

Сущность методики управляемой нормоволемической гемодилюции заключается в заготовке цельной крови пациента непосредственно в операционной до начала хирургического вмешательства, с последующей трансфузией изъятной крови в конце операции. Применение данного метода позволяет сохранить глобулярный компонент крови и способствует быстрому восстановлению гематологических показателей в послеоперационном периоде. Смысл метода заключается в дозированном разведении крови гемодилютантом, который снижает вязкость крови и периферическое сопротивление, обеспечивает полноценную кислородно-транспортную функцию крови с сохранением цитохимических структур эритроцитов, приводя к повышению сердечного выброса и ударного объема, что сопровождается улучшением микроциркуляции и органного кровотока. Особенно важно то, что проведение операции при пониженных цифрах Нб

и Ht уменьшает абсолютное количество теряемых в ходе операции эритроцитов. Так при снижении гематокрита до 25% с последующим возмещением кровопотери аутокровью предотвращается потеря половины эритроцитов. Кроме того, трансфузия заготовленной аутокрови в послеоперационном периоде способствует восполнению глобулярного компонента крови, позволяет отказаться от применения донорских эритроцитов, и, следовательно, избежать гемотрансфузионных и инфекционных осложнений.

Данная методика проста в исполнении, не требует специально обученного персонала и сложного оборудования и, что очень важно, экономически выгодна, что позволяет рекомендовать ее для широкого применения в гинекологических стационарах любого уровня.

Показания для проведения нормоволемической гемодилюции с аутогемотрансфузией:

- предполагаемая кровопотеря от 15 до 25% объема циркулирующей крови;
- наличие хронической формы ДВС синдрома, расширение объема операций.
- больные с высоким риском по развитию гемотрансфузионных осложнений;
- больные с редкими группами крови при отказе пациентки от переливания донорских компонентов крови.

Противопоказания для проведения нормоволемической гемодилюции с аутогемотрансфузией

- гипотония - систолическое АД ниже 90 мм.рт.ст., диастолическое АД ниже 60 мм.рт.ст.;
- анемия - Hb < 90 г/л, Ht < 30%;
- тромбоцитопения (< 150 · 10⁹/л);
- гипопропротеинемия - общий белок < 60 г/л, альбумин < 35 г/л;
- тяжелая экстрагенитальная патология (недостаточность кровообращения 2-3 ст.;
- легочная недостаточность;
- тяжелая почечная патология, выраженная гипертензия, цирроз печени, эпилепсия;
- острые инфекционные заболевания;
- онкологические заболевания;
- заболевания крови.

Материально-техническое обеспечение проведения нормоволемической гемодилюции с аутогемотрансфузионной технологией

1. Инфузионный коллоидный раствор гидроксэтилированного крахмала (6% ГЭК 130/0,4) 500 мл.
2. Система контейнеров для сбора, фракционирования и хранения крови типа 500/300.

Методика проведения нормоволемической гемодилюции с аутогемотрансфузией

Методика нормоволемической гемодилюции заключается в заготовке цельной крови пациента непосредственно в операционной, с последующей трансфузией изъятной крови в конце операции по достижению хирургического гемостаза.

Процедуру выполняют на операционном столе после введения пациентки в наркоз.

1. Предварительно в кубитальную вену осуществляется инфузия 250мл 6% гидроксэтилированного крахмала (ГЭК 130/0,4).
2. Производится пункция коллатеральной кубитальной вены и эксфузия крови в стандартные пластиковые контейнеры, под постоянным контролем АД, ЧСС, Нt, ЦВД.

Объем извлекаемой крови может быть рассчитан по формуле Malcolm D. (1991):

$$V=P*(H_{to} - H_{tk})$$

где V – объем извлекаемой крови в мл, P - масса тела пациентки в кг *70 (средний объем крови человека 70 мл/кг), H_{to} – гематокрит исходный в л/л, H_{tk} – гематокрит конечный в л/л.

3. По окончании эксфузии крови, осуществляется введение еще 250мл 6% ГЭК
4. Контейнеры с заготовленной аутокровью обязательно маркируют и хранят в операционной при комнатной температуре.
5. В конце операции, по достижению хирургического гемостаза, проводится реинфузия заготовленной аутокрови.

Возможные осложнения, их профилактика и купирование

1. Аллергические реакции на консервант, раствор гидроксэтилированного крахмала (проводится десенсибилизирующая терапия)

2. Гипотония (необходимо остановить эксфузию крови, с целью коррекции АД проводят иннфузию коллоидных и кристаллоидных растворов)

Контролируемые лабораторные параметры при проведении нормоволемической гемодилюции:

1. Артериальное давление, пульс;
2. Уровень гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, тромбоцитов;
3. Гемостазиограмма.

Эффективность проведения нормоволемической гемодилюции с аутогемотрансфузией

Нормоволемическая гемодилюция с аутогемотрансфузией:

- рекомендуется для женщин, у которых предполагается интраоперационная кровопотеря до 25% ОЦК(С -3);

- должна выполняться только квалифицированным медицинским персоналом, регулярно ее проводящим и имеющим необходимые знания и опыт. (*NB!*) Должно быть получено согласие пациента на нормоволемическую гемодилюцию (С -3).

- должна быть предметом аудита и мониторинга(С -3) [12, 9].

Нормоволемическая гемодилюция с аутогемотрансфузией позволяет на время проведения операции улучшить объемные показатели кровотока, уменьшить сосудистый спазм и кислородную емкость крови, что приводит к снижению САД и увеличению венозного возврата. Это выражается в увеличении УИ и СИ на фоне стабильной ЧСС. Все изменения показателей центральной и периферической гемодинамики по сути отражают компенсаторно-приспособительные реакции организма, направленные на улучшение микроциркуляции и увеличение оксигенации тканей (С -3).

Нормоволемическая гемодилюция с последующей интраоперационной аутогемотрансфузией в объеме 6-10 мл/кг от массы тела не вызывает выраженных изменений показателей периферической крови пациенток в послеоперационном периоде. Аутогемотрансфузия резервированной в начале операции крови позволяет полноценно восполнить значительную часть общей операционной кровопотери и тем самым предупредить развитие дестабилизации кровообращения и гипоксии. (С -3)

Под влиянием нормоволемической гемодилюции происходит незначительное снижение коагуляционного потенциала крови, которое не представляет угрозы в плане развития кровотечения. В послеоперационном

периоде состояние системы гемостаза характеризуется умеренной гиперкоагуляцией, свойственной для послеоперационного периода (С -3).

При нормоволемической гемодилюции с аутогемотрансфузией отмечается достаточное обеспечение тканей кислородом, что подтверждает безопасность и эффективность данного метода кровесбережения (С -3).

Проведение нормоволемической гемодилюции с аутогемотрансфузией при миомэктомии, позволяет обеспечить адекватное восполнение операционной кровопотери и благоприятное течение послеоперационного периода (С -3).

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ РЕИНФУЗИЯ АУТОЭРИТРОЦИТОВ

Интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов с использованием современных аппаратов типа является одним из наиболее эффективных методов кровесбережения во время операции.

Методика интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов обеспечивает сбор теряемой крови из операционной раны, отмывание эритроцитов в центрифуге и возврат отмытых аутоэритроцитов в сосудистое русло пациентки при проведении миомэктомии или гистерэктомии.

Показания к проведению интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов:

Абсолютным показанием для проведения является кровопотеря более 20% ОЦК, а также предстоящее оперативное вмешательство на фоне анемии.

Противопоказания к проведению интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов.

Абсолютные:

- наличие в брюшной полости гнойного содержимого;
- наличие в брюшной полости кишечного содержимого;
- наличие в излившейся крови веществ, противопоказанных к введению в сосудистое русло (перекись водорода, дистиллированная вода, гемостатические препараты на основе коллагена и др.).

Относительные:

- наличие у больной злокачественного новообразования.

До недавнего времени проведение интраоперационной реинфузии во время операций по удалению злокачественных опухолей считалось абсолютно противопоказанным, ввиду высокого риска гематогенной диссеминации опухолевых клеток. Разрабатываются и внедряются

эффективные методы очистки полученных аутоэритроцитов от лейкоцитов и опухолевых клеток. Одним из таких способов является инфузия отмытых эритроцитов через лейкоцитарный фильтр.

Материально-техническое обеспечение

- аппарат для аутотрансфузий, а так же наборы одноразовых магистралей к ним. Данные аппараты могут работать как в ручном, так и в автоматическом режимах. Однако наивысшее качество получаемых аутоэритроцитов гарантирует работа в автоматическом режиме.

- раствор натрия хлорида изотонический физиологический (раствор NaCl 0,9%) 200 мл или 400 мл, пластиковый контейнер 500 мл или 1000 мл.
- антикоагулянт – гепарин, из расчета 30 тыс. ед/литр;
- фильтр медицинский антиагрегантный, лейкоцитарный.

Технология использования метода

Принцип процедуры заключается в аспирации из операционной раны излившейся крови, обработке ее в аппарате и последующей реинфузии полученных аутоэритроцитов ($Ht \approx 60\%$) обратно в сосудистое русло пациентки.

Заправка одноразовых магистралей проводится в операционной до начала операции. Стерильный отсос передается операционной сестре.

Сбор излившейся в рану крови проводится вторым ассистентом. Отрицательное давление, создаваемое вакуум-аспиратором, не должно превышать 100 мм.рт.ст.

Кровь, аспирируемая из раны, смешивается с раствором антикоагулянта, проходит сквозь фильтр, задерживающий частицы тканей, сгустки крови и собирается в резервуар. Когда объем собранной крови станет адекватным объему резервуара, начинается первая фаза работы аппарата – заполнение промывочной чаши (колокола).

Данная фаза состоит из нескольких этапов:

Разгон центрифуги до 5600 об/мин.

Перенос крови из резервуара в промывочный колокол с помощью перистальтического насоса, начало процесса центрифугирования.

Наполнение промывочного колокола продолжается до тех пор, пока эритроциты не заполнят весь объем колокола (объем колокола может быть 125мл, 175мл, 225мл). Отделяющаяся в процессе центрифугирования плазма, удаляется вместе с антикоагулянтом в соответствующую емкость.

После этого в автоматическом или ручном режиме начинается вторая фаза – отмывание эритроцитов в стерильном физиологическом растворе 0,9% NaCl.

Отмывание продолжается до тех пор, пока заданный объем промывающего раствора (1000-1500 мл) не будет полностью проведен через эритроциты. Все это время происходит центрифугирование.

Заключительная фаза работы аппарата – опустошение колокола:

Центрифуга останавливается, и перистальтический насос начинает вращение в обратном направлении.

Отмытые эритроциты переводятся из промывочного колокола в мешок для реинфузии.

Далее процесс повторяется до тех пор, пока не будет обработана вся аспирированная из раны кровь. Продолжительность первого описанного цикла составляет – 3-5 минут.

Во время работы на дисплее аппарата четко отражены все необходимые параметры: скорость вращения центрифуги, скорость вращения насоса, количество перенесенного раствора. После каждого цикла работы высвечивается количество собранных и отмытых эритроцитов.

Реинфузия отмытых эритроцитов должна осуществляться в течении шести часов после их получения, с обязательным использованием микроагрегатного или лейкоцитарного фильтра.

Контролируемые лабораторные параметры: уровень гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, тромбоцитов; гемостазиограмма перед операцией, во время кровотечения, в послеоперационном периоде; биохимические параметры: общий белок, билирубин, креатинин, мочевины, калий, натрий, хлор. Общий анализ мочи, почасовой диурез.

Эффективность использования метода:

- ИРА рекомендуется для женщин, у которых предполагается интраоперационная кровопотеря более 20% ОЦК (В-2);

- ИРА должна выполняться только квалифицированным медицинским персоналом, регулярно ее проводящим и имеющим необходимые знания и опыт. Должно быть получено согласие пациента на проведение ИРА. [9, 24, 25, 26].

Доказательством безопасности применения реинфузии служат результаты оценки морфологического состава получаемых при интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов и данные электронно-микроскопического исследования получаемой суспензии эритроцитов: реинфузируемая жидкость представляет собой практически на 100% чистую

суспензию эритроцитов. Изучение срока жизни отмытых эритроцитов показало, что он равен обычным эритроцитам. (В-2).

Показатели уровня свободного гемоглобина в реинфузате и расчет процента гемолиза свидетельствуют о высокой степени отмытки реинфузата от разрушенных эритроцитов и отсутствии гемолиза в нем.

Отсутствие прокоагулянтной и антикоагулянтной активности отмытых аутоэритроцитов подтверждает безопасность данного метода в плане развития тромбогеморрагических осложнений.

Применение ИРА у гинекологических больных эффективно и целесообразно, процедура обеспечивает быструю стабилизацию морфометрических и электрокинетических показателей свойств эритроцитов, способствует восстановлению гемореологических свойств крови и улучшению общего состояния пациенток в послеоперационном периоде.

Применение интраоперационной реинфузии аутоэритроцитов является наиболее эффективным методом кровесбережения, позволяя своевременно и адекватно восполнить глобулярный объем при кровопотере любого уровня, минимизировать использование донорских компонентов крови и избежать синдрома массивной гемотрансфузии, а также значительно улучшить течение послеоперационного периода и сократить сроки пребывания больных в стационаре.

Местные гемостатические и барьерные средства как метод кровесбережения

Ключевым аспектом успеха любой хирургической операции является гемостаз. В то время как для остановки массивных кровотечений обычно используют наложение швов и клипсы, борьба с диффузными кровотечениями может оказаться непростой. В таких случаях, для достижения гемостаза во время оперативного вмешательства разработан ряд средств, которые используют локально, накладывая на участок кровотечения. Эти гемостатические средства могут быть природными или синтетическими и могут включать несколько различных компонентов. Идеальное гемостатическое средство должно характеризоваться легкостью применения, высокой эффективностью достижения гемостаза, не вызывать иммунных реакций, полностью рассасывающимся и недорогим.

Одним из новейших гемостатических средств является фибриноген-тромбиновый пластырь на основе коллагена, показанный для применения у взрослых пациентов в качестве дополнительного средства для повышения гемостаза при хирургических операциях, для улучшения лигирования тканей и усиления швов в сосудистой хирургии, где стандартные подходы

недостаточно эффективны. Пластырь имеет губчатую основу, выполненной из коллагена лошади и покрытой с активной стороны (желтая) фибриногеном человека (5,5 мг/см²) и тромбином человека (2,0 МЕ/см²). При контакте с жидкостями (например, кровью, лимфой или физиологическим раствором) компоненты покрытия высвобождаются в поверхность раны. Это приводит к реакции фибриногена с тромбином, запускающей последнюю фазу нормального процесса свертывания крови. Фибриноген превращается в мономеры фибрина, способные спонтанно полимеризоваться с образованием фибриновой сети, благодаря которой коллагеновая основа пластыря прочнее прилегает к поверхности раны, выступая хирургической заплаткой на ткани и снижая кровотечение.

Быстрый эффективный контроль кровотечения во время операции является ключевым аспектом при операции и может снизить частоту послеоперационных осложнений [36]. Использование гемостатических средств, таких как фибриноген-тромбиновый пластырь, может стать полезным в комбинации с традиционными методами достижения гемостаза (включая швы, клипсы и электрокоагуляцию). Пластырь начали использовать в хирургии пищеварительного тракта и гепатобилиарной хирургии, вместе с тем была показана его эффективность в ряде других областей, таких как сердечнососудистая хирургия [28], урологических операциях [29], торакальная хирургия [30,31] и нейрохирургия [32].

В проведенном недавно ретроспективном исследовании было показано, что пластырь эффективен в акушерской и гинекологической хирургии [33]. Основными показаниями к использованию пластыря в акушерстве и гинекологии являются: кесарево сечение, миома матки, рак яичника, рак молочной железы и рак эндометрия.

Еще одно проспективное рандомизированное исследование было направлено на оценку использования коллаген-фибринового пластыря после лапароскопической миомэктомии [34]. Было обнаружено, что применение пластыря после миомэктомии снижает потерю крови во время и после операции. Снижение потери крови, очевидно, имеет большое значение для здоровья пациентки, а также способствует быстрому возвращению пациентки к нормальной социальной жизни и повседневной деятельности. Помимо этого, при уменьшении послеоперационной потери крови снижается риск образования тромба и тазовых спаек, позволяя повысить вероятность сохранения репродуктивных функций. Несмотря на то, что оценка репродуктивного здоровья после лапароскопической миомэктомии не являлась основной целью данного исследования, в случае использования

фибриноген-тромбинового пластыря отмечалась незначимая тенденция к повышению вероятности зачатия при сравнении с пациентками, у которых не использовали гемостатическое средство.

Наконец, в данном исследовании показано, что пластырь легко устанавливается, на что указывает отсутствие значимых различий во времени проведения операции между двумя группами. Очень короткое время, требующееся для установки пластыря, служит подтверждением простоты установки пластыря.

Таким образом, анализ доступной литературы и наш собственный опыт показывают, что использование фибриноген-тромбинового пластыря не вызывает технических затруднений даже при лапароскопических операциях, а также данное средство эффективно снижает потерю крови во время и после операции (В-2).

**Классификация уровней достоверности и доказательности
рекомендаций**

Таблица № 2

Уровни доказательств	Описание
1a	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1b	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2a	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2b	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной
3	Неаналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Надежность клинических рекомендаций: градации по качеству

А	Рекомендации основываются на качественных и надежных научных доказательствах
В	Рекомендации основываются на ограниченных или слабых научных доказательствах
С	Рекомендации основываются главным образом на согласованном мнении экспертов, клиническом опыте

ПРОТОКОЛ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ РЕИНФУЗИИ КРОВИ

Фамилия, И., О. женщины _____

№ ист. Болезни, родов _____ Дата операции _____

Клинический диагноз _____

Хирургический диагноз _____

Кровопотеря во время операции _____ Общая кровопотеря _____

Название аппарата для реинфузии _____

Объем израсходованного физиологического раствора _____

Объем собранных эритроцитов _____ Из них перельто _____

Реакция на реинфузию _____

Гемотрансфузия донорской эр.массы _____

Трансфузия донорской плазмы _____

Показатели гемостаза: до операции / 1-е сутки \ 3-й сутки

НВ _____ г/л Нс _____ л/л Эр. _____

Общий белок _____ г/л Общий билирубин _____ мкмоль/л

ИТП тромбоцитарные _____ у.е.

Подпись врача,

проведившего реинфузию _____

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жибурт Е.Б. Безопасное переливание крови.- СПб: Издательство «Питер»,2000-320с.
2. Зильбер А.П. Взлет и падение гемотрансфузии: исторический анализ в период, переходный к эпохе бескровной хирургии. /Бескровная хирургия, итоги и перспективы. М., 2002, с. 10-17.
3. Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии (эфферентные методы)/ Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Федорова Т.А. // М.,1998,206с.
4. Константинов Б.А., Рагимов А.А., Дадвани С.А. Трансфузиология в хирургии. М.,2000, 528с.
5. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. Клиническая трансфузиология в акушерстве, гинекологии и неонатологии// М.Триада-Х-2001-205с.
6. Литманович К.Ю., Селиванов Е.А., Дуткевич И.Г. Проблемы безопасности и эффективности гемотрансфузионной терапии. «Эфферентная терапия» 2004г т10 №3 с37-47
7. Beard J.L. Why iron deficiency is important in infant development. J. Nutr. 2008; 138: 2534–2536.
8. Blajchman M A., Vamvakas E.C. The Continuing Risk of Transfusion-Transmitted Infections. N Engl J Med 2006;355:1303-5.
9. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O’Connell D, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion (Review) Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
10. Ekiz E., Agaoglu L., Karakas Z., Gurel N., Yalcin I. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. Hem. J. 2005; 5: 579–583.
11. Gozzard D. When is high-dose intravenous iron repletion needed? Assessing new treatment options. Drug Design. Development and Therapy. 2011; 5: 51–60.AGBI Guidelines for Obstetric Anaesthetic Services, Revised Edition 2005
12. Haas J.D., Brownlie T. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. J. Nutr. 2001; 131: 676S–690S.
13. Hallberg L. In: Foman SJ, Zlotkin S, eds. Nutritional anemias. New York: Raven Press; 1992: 13–28.

14. Johnson-Wimbley T.D., Graham D.Y. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. // *Therap. Adv. Gastroenterol.*– 2011.– Vol. 4 (3).– P.177–84.

15. Инструкция по применению препарата «Феринжект».

16. Moore A., Gaske H., Rose P., Allan J. The meta-analysis of safety and efficacy of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published data. *BMC Blood Disorders* 2011, 11:42-7.

17. Van Wyck D.B., Mangione A., Morrison J., et al. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion* 2009;49:2719-2728.

18. Herfs R., Fleitmann L., Kocsis I. Treatment of Iron Deficiency with or without Anaemia with Intravenous Ferric Carboxymaltose in Gynaecological Practices – A Non-Interventional Study *Geburtsh Frauenheilk* 2014; 74: 81–88.

19. Favrat B., Balck K., Breyman C. et al. Evaluation of a Single Dose of Ferric Carboxymaltose in Fatigued, Iron-Deficient Women – PREFER a Randomized, Placebo-Controlled Study. *PLoS ONE* 9(4):e94217. doi:10.1371/journal.pone.0094217.

20. Bisbe E., Garcia-Erce J.A., Diez-Lobo A.I et al. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. *Br J Anaesth.* 2011 Sep;107(3):477-8.

21. Горохова С.Г., Ряженов В.В., И.В. Емченко. Фармакоэкономическая оценка эффективности препаратов железа при коррекции анемии в ходе подготовки пациентов к обширным плановым оперативным вмешательствам. *Клиническая фармакология и терапия*, 2013, 22 (3), 47-52.

22. Pahlavan P, Nezhat C, Nezhat C. Hemorrhage in obstetrics and gynecology. // *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001 Aug;13(4):419-24.

23. Reiner DS, Tortolani AJ. Postoperative peritoneal blood salvage with autotransfusion after hepatic trauma. // *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173(1):501 -4.

24. Son M, Evanko JC, Mongero LB, Lewin SN, Lu YS, Herzog TJ, Kim JH, Wright JD. Utility of cell salvage in women undergoing abdominal myomectomy., *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Feb 21. pii: S0002-9378(14)00162-8. doi: 10.1016/j.ajog.2014.02.020. [Epub ahead of print]

25. Nagarsheth NP, Fenske SS, Shah A, Moshier E, Stahl R, Shander A. In vitro analysis of cell salvage blood collection with a laparoscopic suction device. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013 Jan-Feb;20(1):104-6. doi: 10.1016/j.jmig.2012.10.002.

26. Nash ZJ, Kunde K, Mascarenhas LJ. The role of intraoperative cell salvage in abdominal myomectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 May 15. pii: S0002-9378(14)00473-6. doi: 10.1016/j.ajog.2014.05.019.

27. Gupta S, Onwude J, Stasi R, Manyonda I. Refusal of blood transfusion by Jehovah's Witness women: a survey of current management in obstetric and gynaecological practice in the U.K. *Blood Transfus.* 2012 Oct;10(4):462-70. doi: 10.2450/2012.0105-11. Epub 2012 Jul 4.

28. Maisano F, Kjasrgard H, Bauernschmitt R, Pavie A, Rabago G, Laskar M, Marstein JP, Falk V. Tacho Sil surgical patch versus conventional haemostatic fleece material for control of bleeding in cardiovascular surgery: a randomised controlled trial. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2009; Accepted

29. Siemer S., Lahme S., Altziebler S., Machtens S., Strohmaier W., Wechsel H.-W., Goebell P., Schmeller N, Oberneder R., Stolzenburg J.-U., Becker H., Luftenegger W., Tetens V., Van Poppel H. Efficacy and safety of TachoSil® as haemostatic treatment vs standard suturing in kidney tumour resection: A randomised prospective study. *Eur Urol* 2007; 52:1156-1163

30. Marta GM, Facciolo F, Ladegaard L, Dienemann H, Csekeo A, Rea F, Passlick B, Spaggiari L, Tetens V, Klepetko W. TachoSil® versus standard surgical treatment for air leakage in pulmonary lobectomy. 16th European Conference on General Thoracic Surgery Bologna, Italy, 8-11 June 2008. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7(Suppl 2):S193

31. Anegg U, Lindenmann J, Matzi V, Smolle J, Maier A, Smolle JF. Efficiency of fleece-bound sealing (TachoSil) of air leaks in lung surgery: a prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 31(2):198-202

32. M. Reddy et al A Clinical Study of a Fibrinogen-Based Collagen Fleece for Dural Repair in Neurosurgery *Acta Neurochir (Wien)* 2002 144: 265–269

33. Pietro Santulli, Louis Marcellin, Cyril Touboul, Marcos Ballester, Emile Darai, Roman Rouzier Experience with TachoSil in obstetric and gynecologic surgery *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 113 (2011) 112–115

34. U. Leone Roberti Maggiore, F. Alessandri, S. Ferrero. Применение пластыря ТахоКомб® после лапароскопической миомэктомии: проспективное рандомизированное исследование. Центр гинекологии и акушерства, Университет Генуи; Научный институт Госпитализации и лечения при госпитале Университета Сан-Мартино, Генуя; и Национальный

институт по изучению рака (IST), Генуя, Италия // *J. Gynecol. Obstet.* 2011, 23: N. 4

35. Breymann C., Honegger C., Holzgreve W., Diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and postpartum *Arch.Gynecol.Obstet.* 2010; 282(5); 577-80

36. Haas S. The use of a surgical patch coated with human coagulation factors in surgical routine: a multicenter postauthorization surveillance. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12(4):445-50