



Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина)

Лимфогранулематоз или болезнь Ходжкина – это

1. лимфопролиферативное заболевание,
2. относящиеся к группе злокачественных лимфом,
3. характеризующееся специфической морфологической картиной с образованием клеток Березовского-Штернберга-Рида.

Иными словами ЛГМ –

1. злокачественная опухоль одного из звеньев иммунной системы
2. С не выясненным до конца происхождением опухолевых клеток и
3. вероятным макрофагольным происхождением опухолевых клеток.

Эпидемиология ЛГМ

1. В России заболеваемость составляет от 1,7 до 2,5 случаев на 100000 населения.
2. Преобладают среди заболевших мужчины.
3. Среди первичных больных лимфогранулематозом дети составляют в среднем 15%.
4. У детей и подростков наблюдается двугорбая кривая заболеваемости: первый пик в 4—6 лет второй в 12—14 лет
5. В зелом для населения характерны два типа пика заболеваемости: между 15 и 35 годами и старше 50 лет.

Теории возникновения лимфогранулематоза:

Вирусная - лимфогранулематоз ассоциирован с вирусом Эпштейна-Барра. По крайней мере, в 20% клеток Березовского- Рида-Штейнберга находят генетический материал этого вируса, обладающего иммунодепрессивными свойствами.

Генетическая - Существует семейная форма лимфогранулематоза, что может свидетельствовать о генетической предрасположенности. Вероятность возникновения заболевания возрастает при иммунодефицитах (приобретенных и врождённых), аутоиммунных заболеваниях.

Иммунологическая - В основе лежит предположение о возможности переноса малых лимфоцитов матери в тело плода и развитии в организме ребёнка по типу "Трансплацентар"

Патологическая анатомия.

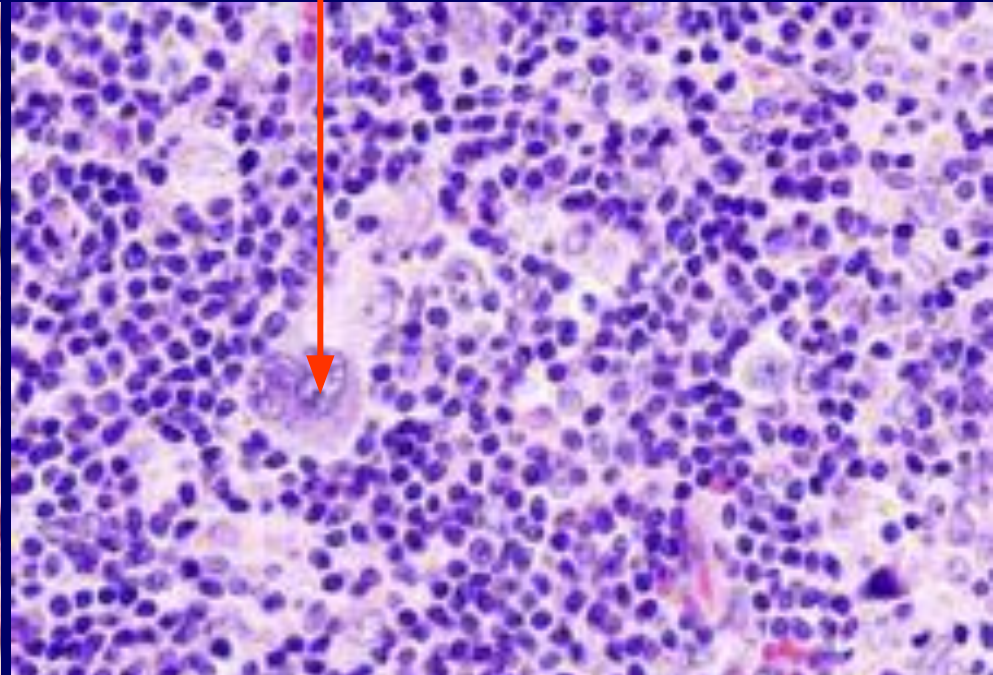
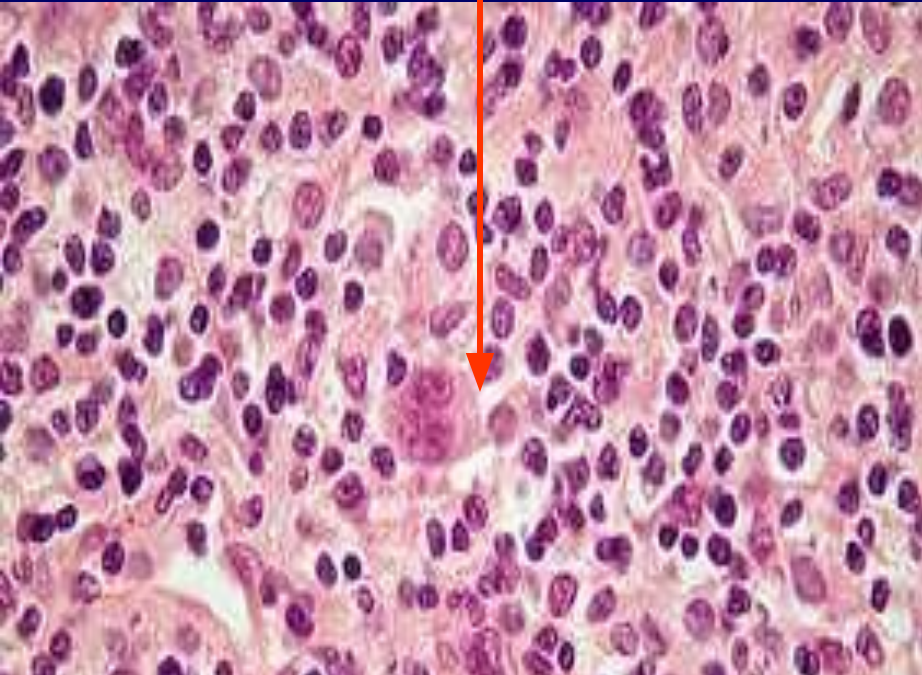
Субстратом лимфогранулематоза считается полиморфноклеточная гранулема, образованная:

1. Лимфоцитами
2. Ретикулярными клетками
3. Нейтрофилами
4. Эозинофилами
5. Плазматическими клетками
6. фиброзной тканью.

Лимфогранулематозная ткань в начале образует отдельные мелкие узелки внутри лимфатического узла, а затем, прогрессируя, вытесняет нормальную ткань узла и стирает его рисунок.

Гистологической особенностью лимфогранулемы являются гигантские клетки Березовского-Штернберга.

Клетки Березовского-Штернберга



* крупные клетки диаметром 25 мкм и больше (до 80мкм), *

содержащие 2 и более овальных или круглых ядра. *

Ядра часто располагаются рядом, создавая впечатление зеркального изображения.

* Хроматин ядер нежный, расположен равномерно,

ядрышко крупное, четкое, в большинстве случаев эозинофильное

Распространение ЛГМ в организме.

1. Лимфогенный путь распространения (теория смежного распространения).
2. Гематогенный путь распространения. Метастазирование в этом случае происходит в органы с развитой капиллярной сетью: кости, печень, легкие.
3. Альтернативой этим теориям распространения может служить теория D. W. Smithers, (1973 год). Автор полагает, что клетки Березовского-Штернберга могут двигаться как внутри, так и вне сосудов, давая начало новым дочерним узлам в местах "восприимчивых" к клеткам.

Морфологические варианты ЛГМ.

- I. **Лимфогистиоцитарный;** лимфоцитарное преобладание. Характеризуется выраженной пролиферацией, эозинофильные гранулоциты и плазматические клетки встречаются редко, клетки Березовского-Штернберга встречаются непостоянно, очаги некроза и фиброза отсутствуют.
- II. **Нодулярный склероз.** Характеризуется развитием своеобразных грубоволокнистых кольцевидных прослоек соединительной ткани, разъединяющих всю ткань лимфоузла на отдельные узелки. Типичны клетки Березовского-Штернберга, встречаются очаги некроза, нейтрофилы и гистиоциты.
- III. **Смешанно-клеточный.** Характеризуется пестрой картиной клеточного состава, с большим количеством клеток Березовского-Штернберга. Нередко в процесс вовлечена вся ткань лимфатического узла. Иногда обнаруживается незначительное количество ретикулярных и коллагеновых волокон.
- IV. **Лимфоидное истощение.** Отличается выраженным беспорядочным развитием соединительной ткани и значительным уменьшением клеточного состава ткани лимфатического узла. Характерно наличие клеток Березовского-Штернберга и пролиферация гистиоцитов.

Стадия

Характеристика поражения

IA	поражение одной лимфатической области или одного внелимфатического органа, отсутствие симптомов интоксикации
IB	поражение одной лимфатической области или одного внелимфатического органа, наличие симптомов интоксикации
IIA	поражение двух или более лимфатических областей с одной стороны от диафрагмы - экстранодальное поражение одного органа или ткани с поражением регионарных лимфоузлов
IIB	поражение двух или более лимфатических областей с одной стороны от диафрагмы - экстранодальное поражение одного органа или ткани с поражением регионарных лимфоузлов, наличие симптомов интоксикации
IIIA	поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы
IIIB	возможно локализованное поражение экстралимфатического органа или ткани, отсутствие симптомов интоксикации
IVA	поражение лимфатических узлов по обе стороны диафрагмы возможно локализованное поражение экстралимфатического органа или ткани, наличие симптомов интоксикации
IVB	диффузное поражение экстралимфатических органов с возможным поражением регионарных лимфоузлов, отсутствие симптомов интоксикации
	диффузное поражение экстралимфатических органов с возможным поражением регионарных лимфоузлов, отсутствие симптомов интоксикации

Симптомы интоксикации, позволяющие выделять подстадии А и Б в классификации ЛГМ:

1. необъяснимые подъемы температуры до 38°C по вечерам с короткими афебрильными периодами
2. ночные поты
3. необъяснимая потеря веса тела более чем на 10% за полгода

Гистологическое подтверждение поражения органов и тканей обозначается следующими символами:

n(+) — внутрибрюшные и забрюшинные лимфатические узлы,

H(+) — печень

S(+) — селезенка

L(+), M(+) — костный мозг

P(+) — плевра

O(+) — кости

D(+) — кожа.

Оценка «биологической активности» процесса.

Используются 5 показателей:

- 1) СОЭ свыше 30 мм/час;
- 2) гаптоглобин свыше 1,5 г/л;
- 3) церулоплазмин свыше 185 ед./л;
- 4) альфа-2-глобулин свыше 10,0 г/л;
- 5) фибриноген свыше 4,0 г/л.

Увеличение двух и более показателей выше указанных значений позволяет говорить об активности процесса.

Формы ЛГМ по локализации поражения:

- **изолированная, или локальная** с поражением одной группы лимфатических узлов;
- **генерализованная**, при которой разрастание опухолевой ткани обнаруживают не только в лимфатических узлах, но и в селезенке, печени, легких, желудке, коже.

А так же выделяют следующие локализации ЛГМ:

1. **периферическая форма (поражение поверхностных лимфатических узлов)**
 - **медиастинальная**
 - **абдоминальная**
 - **легочно-плевральная**
 - **желудочно-кишечная**
 - **костная**
 - **кожная**
1. **нервная**

Формы ЛГМ по скорости течения процесса:

Острая - болезнь проходит от начальной стадии до конечной за несколько месяцев.

Хроническая – заболевание растягивается на много лет с циклическими обострениями и ремиссиями.

Клиника лимфогранулематоза складывается из трех основных компонентов:

1. симптомокомплекс интоксикации
2. симптоматика увеличения пораженных лимфатических узлов
3. клиника распространения и прогрессирования процесса, поражений экстралимфатических органов.

Симптомокомплекс интоксикации:

1. Повышенная утомляемость
2. Нарастающая слабость
3. Снижение работоспособности
4. Серо-землистый цвет кожи
5. Зуд кожи
6. Выпадение волос
7. Проливной ночной пот, повышенная потливость
8. Периодическая лихорадка
9. Прогрессирующая потеря веса
0. Неспецифические изменения со стороны крови (лейкоцитоз или лейкопения, моноцитоз, анемия, повышение СОЭ и др.)

Симптоматика увеличения пораженных лимфатических узлов

1. Лимфоузлы пальпируются в виде овоидных отдельнолежащих образований, иногда достигающих значительных размеров, не спаянных с кожей.
2. При росте и слиянии между собой конгломераты образуют редко, чаще это группы лимфоузлов, лежащие близко друг к другу и имеющие свою собственную капсулу.
3. Консистенция лимфоузлов, как правило, мягко эластическая, в отличие от плотных метастатических узлов.
4. Как правило, первичным очагом являются лимфоузлы шеи, надключичные с одной или обеих сторон. Довольно часто поражаются медиастинальные лимфоузлы. Весьма часто, особенно в далеко зашедших стадиях наблюдается поражение лимфоузлов ниже диафрагмы: паховоподвздошные, парапортальные. Поражение абдоминальных лимфоузлов встречается редко.

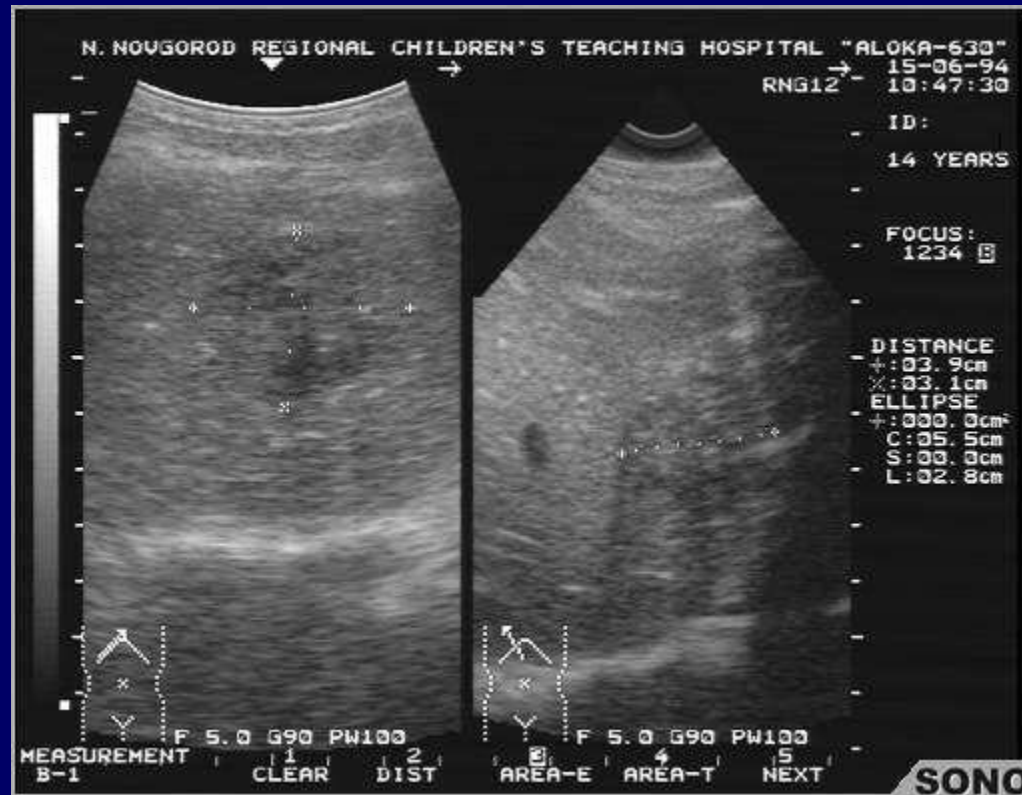
Симптоматика увеличения пораженных лимфатических узлов



Клиника поражений экстралимфатических органов.

1. Поражается селезенка, что проявляется симптомокомплексом спленомегалии и подтверждается при УЗИ селезенки и /или сканировании.
2. Лимфогранулематоз внутренних органов встречается реже, обычно в сочетании с поражением лимфоузлов и только в единичном случаях бывает первичным. Клинически проявляется симптомами, свидетельствующими о наличии нарушения функции органа.
3. Метастазы в кости характеризуются болевыми ощущениями различной интенсивности, а при поверхностном расположении очаговой припухлостью. Метастазы в кости возникают редко, имеют вид небольших округлых инфильтратов темно-красного цвета, с пигментацией в окружности, а иногда с изъязвлением

Эхографическая картина печени при лимфогранулематозе.



В проекции левой доли печени визуализируется пониженной эхогенности образование с четкими контурами и неоднородной внутренней эхоструктурой (отмечено маркерами). Косые взаимоперпендикулярные сечения через проекцию образования.

Диагностика ЛГМ.

Диагноз лимфогранулематоза можно выставить только на основании гистологического исследования после биопсии лимфатического узла.

Морфологический диагноз лимфогранулематоза считается несомненным, если он подтвержден тремя морфологами.

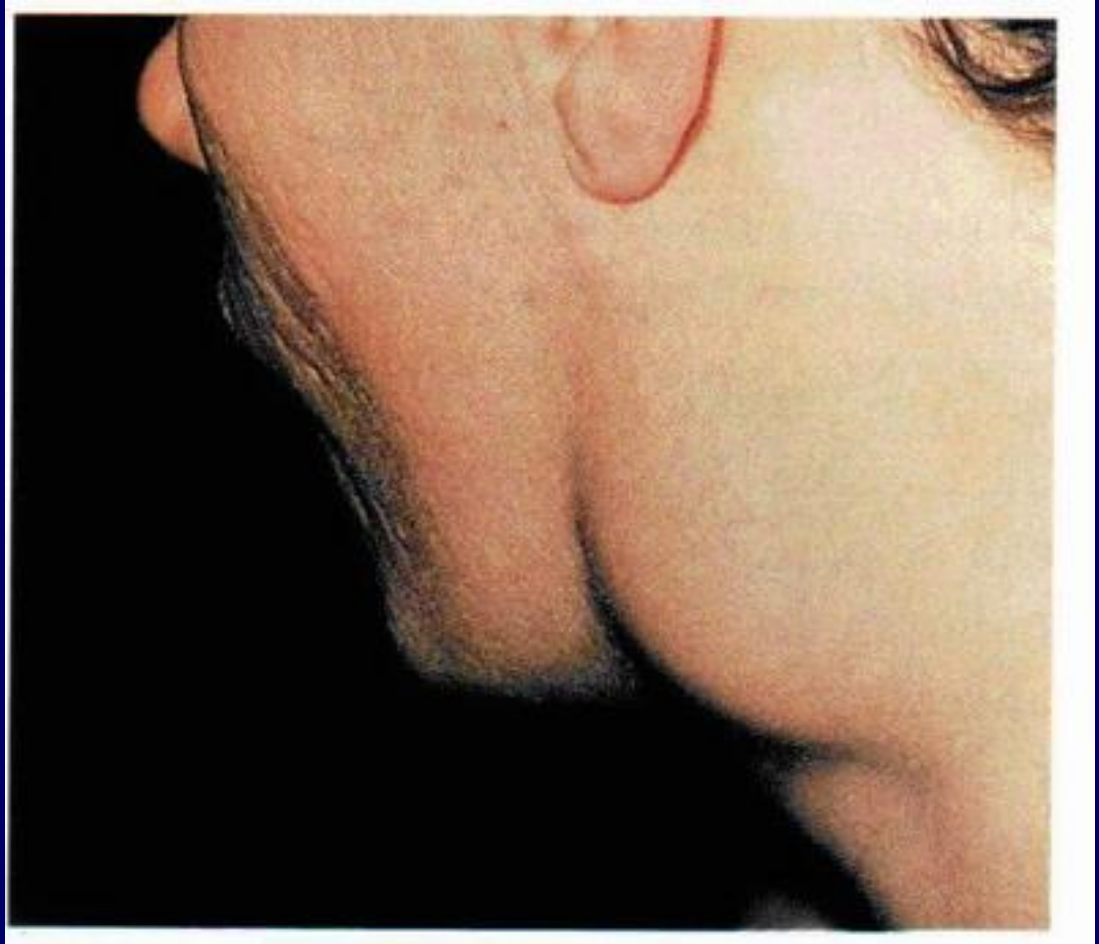
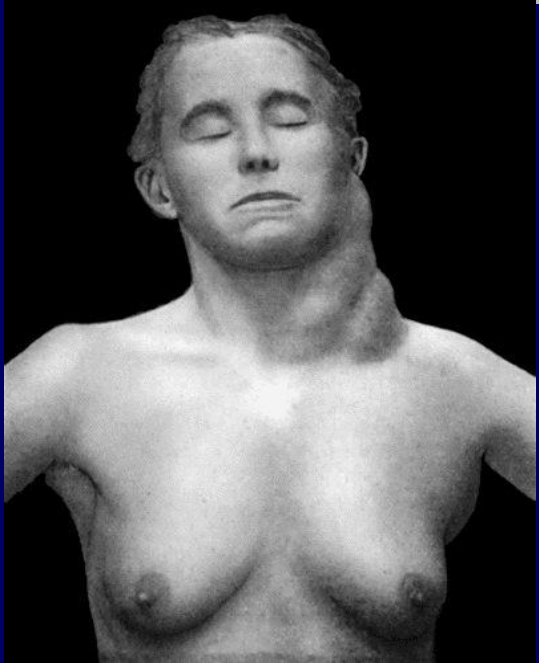
Биопсию предпочтительно выполнять на шее, надключичной области, подчелюстной зоне. Здесь справедлив принцип -чем выше, тем лучше. Для этого выбираются лимфатические узлы не более 3 см в наибольшем измерении. Взятие для биопсии подмышечных или паховых узлов показано в случае, если надключичные и шейные узлы интактны.

Обязательные методы исследования для больных с подозрением на ЛГМ:

1. Анамнез заболевания
2. Осмотр больного с регистрацией всех зон поражения и размеров опухолевых образований
3. Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов
4. Общий анализ мочи
5. Биохимические исследования - общий белок крови, фракции белка, трансаминаз, билирубин, креатинин, мочевины, фосфотазы, фибриноген, сахар
6. Рентгенография органов грудной клетки с томографией средостения и определением соотношения наибольшего диаметра медиастинальных масс к размеру грудной клетки (менее 0,33)
7. Ультразвуковое исследование печени, селезенки, забрюшинных, мезентериальных лимфатических узлов и/или компьютерная томография
8. Трепанбиопсия или стерильная пункция с подсчетом миелограммы
9. Осмотр ЛОР-органов
0. Исследование органов ЖКТ, рентгенография, фиброгастроскопия.

Лимфогранулематоз 3б.ст.



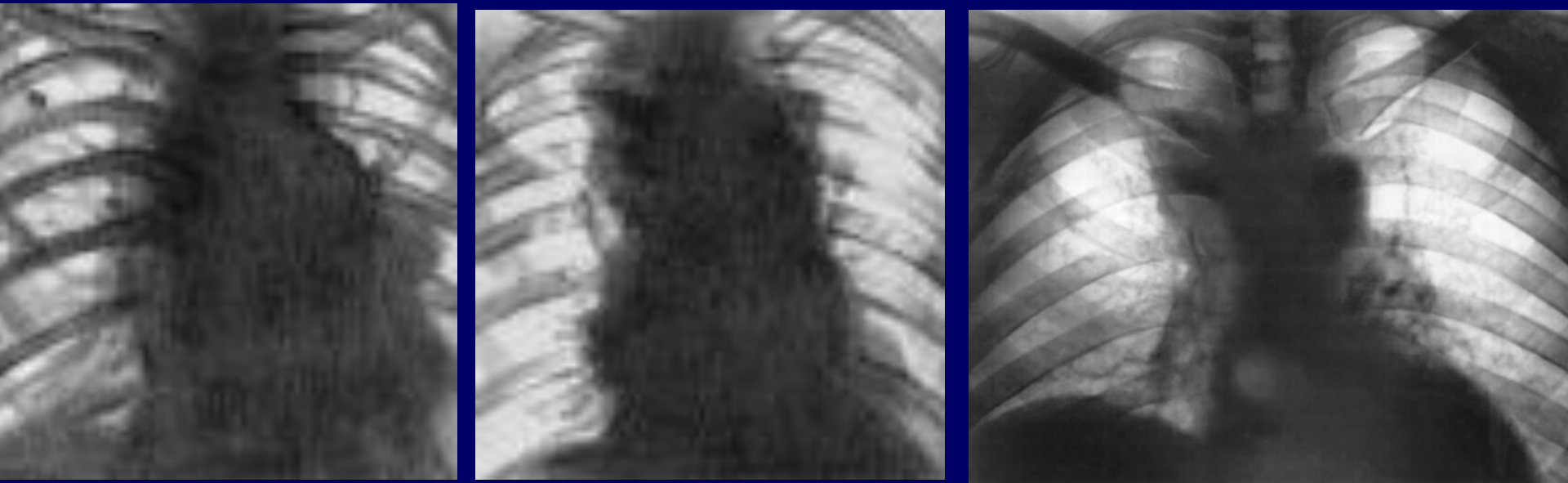


Результаты рентгенологического исследования



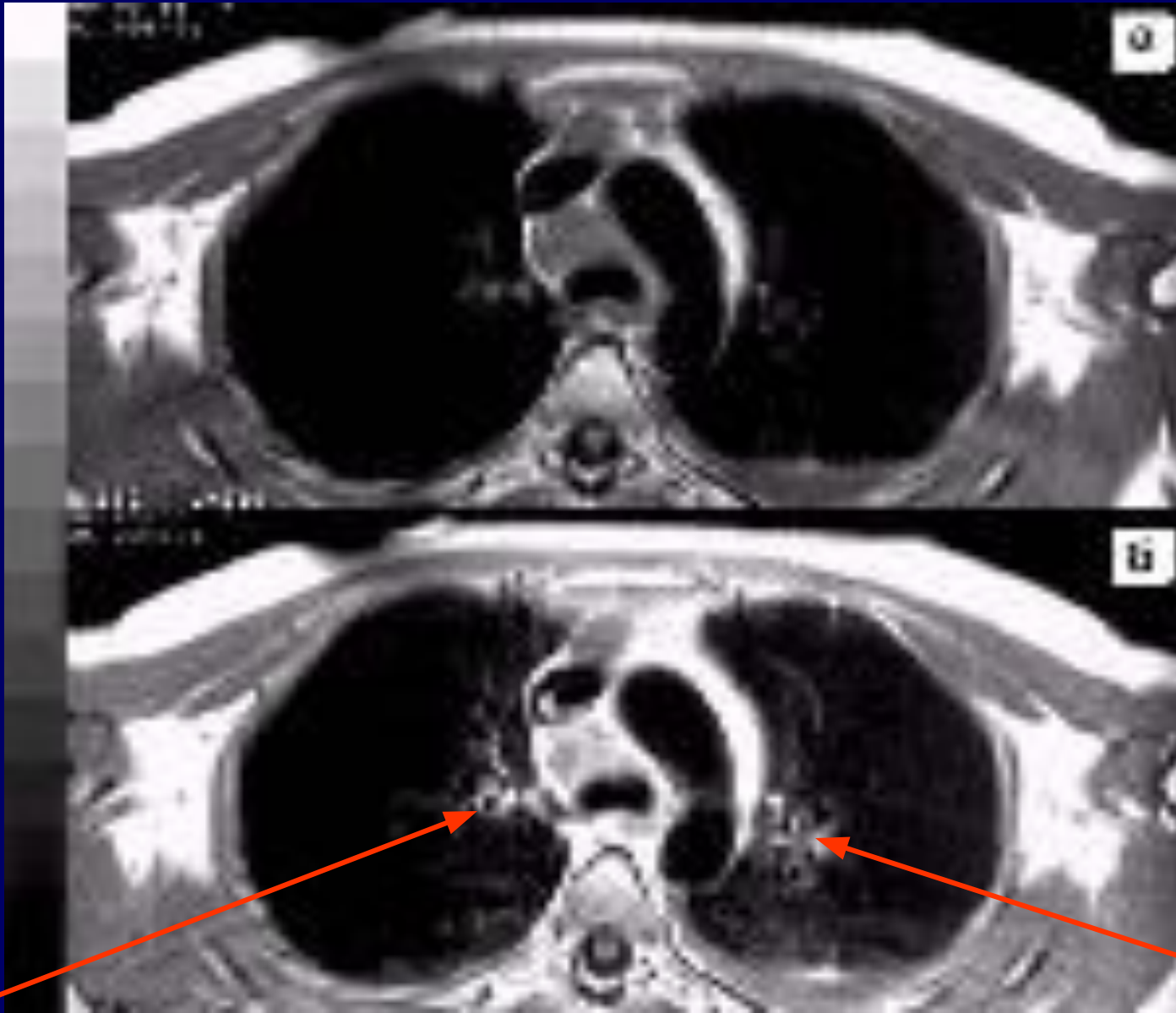
Расширение правого контура сердца

Результаты рентгенологического исследования



Рентгенограммы грудной клетки при лимфогранулематозе:
расширения срединной тени, обусловленные поражением
лимфатических узлов переднего средостения

Результаты исследования компьютерной томографии



Увеличение лимфатических узлов в области бифуркации трахеи

Дополнительные методы исследования для больных с подозрением на ЛГМ:

1. исследование костей (рентгенография, сцинтиграфия ТС)
2. исследование почек
3. сцинтиграфия печени, селезенки и забрюшинных лимфоузлов
4. ирригорафия
5. прямая нижняя лимфография
6. эксплоративная лапоротомия или торокотомия с биопсией лимфоузлов

Цели диагностической лапоротомии:

1. ревизию брюшной полости, лимфатических узлов, расположенных по ходу аорты, мезентериальных сосудов, подвздошных сосудов
2. удаления для гистологического исследования наиболее подозрительных лимфатических узлов
3. ревизия и биопсия печени (процедура обязательная, выполняется всегда при лапоротомии)
4. удаление селезенки с гистологическим исследованием
5. рентгеноконтрастная маркировка тканей для последующего облучения или уточнения топики органов, подлежащих облучению

Противопоказанием к диагностической лапоротомии является быстрое прогрессирование процесса, избыточный вес, возраст старше 60 лет.

Примеры формулировки диагноза:

1. Лимфогранулематоз, склеронодулярный вариант, изолированная, периферическая, хроническая форма, IIA стадия после комбинированного лечения в 1990 году, неактивная фаза, ремиссия.

2. Лимфогранулематоз, лимфогистиоцитарный вариант, острая, генерализованная, абдоминальная форма, IIIB стадия, активная фаза в процессе комбинированного лечения.

Неблагоприятные факторы риска течения ЛГМ :

1. Повышение СОЭ выше 50 мм\час
2. Возраст старше 40 лет
3. Наличие массивных (диаметром более 5 см) конгломератов лимфатических узлов, или расширение тени средостения на рентгенограммах более чем на 1/3 диаметра грудной клетки в самом широком ее месте
4. Поражение более 3 зон лимфатических узлов
5. Смешанноклеточный или ретикулярный (лимфоидное истощение) варианты лимфогранулематоза

Принципы оценки риска течения заболевания

- **Группа больных с благоприятным прогнозом:**
больные с IA и IIA без факторов риска.
- **Группа больных с промежуточным прогнозом:**
 - а) больные с IA и IB стадиями и факторами риска 3,4,5*;
 - б) больные со IIA стадией и факторами риска 3–5*;
 - в) больные со IIB стадией и факторами риска 4,5*;
 - г) больные с IIIA стадией без факторов риска.
- **Группа больных с неблагоприятным прогнозом:**
 - а) больные с IA и IB и IIA стадиями и факторами риска 1,2*;
 - б) больные со IIB стадией и факторами риска 1,2,3*;
 - в) больные с IIIA стадией и факторами риска 1–5*;
 - г) все больные с IIIB и IV стадиями.

* Для включения больного в группу достаточно наличия одного из указанных факторов риска.

Этапы лечения лимфогранулематоза

- 1. Индукция** - этап введения больного в ремиссию, в результате которого исчезают увеличенные лимфатические узлы, исчезают симптомы интоксикации
- 2. Консолидация** - этап проведения курсов лучевой и химиотерапии для получения стойкой ремиссии

Основные методы лечения лимфогранулематоза

лучевая терапия

химиотерапия

лучевая терапия + химиотерапия

Лучевая терапия в чистом виде используется при лечении локальных поражений I-IIА стадий с благоприятным прогнозом.

Применяется лучевая терапия на очаги в суммарной дозе 40 грей и облучения смежных зон в дозе до 36 грей.

Химиотерапия. Схемы I ряда (линии) для лечения ЛГМ:

1. **МОРР** - эмбихин (мустарген) + онковин (винкристин) + прокарбозин (натулан) + преднизолон
2. **MVPP** - аналогична МОРР, но вместо онковина используется винбластин
3. **СОРР** - аналогична МОРР, но вместо мустаргена используется циклофосфан
4. **СУРР** - аналогично MVPP с заменой мустаргена на циклофосфан
5. **ABVD** - адриамицин (доксорубомицин) + блеомицин + винбластин, ДТНК (дакарбазин)
6. **ДВСV** - даунорубицин (рубомицин) + блеомицин + винкристин + цитостазан

Приблизительные дозы препаратов в различных схемах терапии

СХЕМА СОРР.

ЦИТОСТАТИК	ДЕНЬ	ДОЗА
Циклофосфамид	1, 8	500 мг/м ² , в/в.
Винкристин	1, 8	1,5 мг/м ² , в/в.
Прокарбазин	с 1 по 15-й 2-3 приема.	100 мг/м ² , в/в, внутрь, в
Преднизолон	с 1 по 15-й приема.	40 мг/м ² , в/в, внутрь, в 3

СХЕМА ОРРА.

ЦИТОСТАТИК	ДЕНЬ	ДОЗА
Адриамицин	1, 15	40 мг/м ² , в/в, 30 мин.
Винкристин (онковин)	1, 8, 15	1,5 мг/м ² , в/в, струйно.
Прокарбазин	с 1 по 15-й 3 приема.	100 мг/м ² , в/в, внутрь, в 2-
Преднизолон	с 1 по 15-й приема.	60 мг/м ² , в/в, внутрь, в 3

Приблизительные дозы препаратов в различных схемах терапии

СХЕМА ABVD.

ЦИТОСТАТИК	ДЕНЬ	ДОЗА
Адриамицин (доксорубицин)	1-й и 14-й дни	25 мг/м ² внутривенно
Блеомицин	1-й и 14-й день или внутримышечно	10 мг/м ² внутривенно
Винбластин	1-й и 14-й дни	6 мг/м ² внутривенно
ДТИК (дакарбазин) ИЛИ	1, 2, 3, 4, 5 дни	150 мг/м ² внутривенно
	1-й и 14-й дни	375 мг/м ² .

Перерыв между курсами 2 недели.

При проведении химиотерапии необходимо циклы проводить до достижения полной ремиссии (исчезновения лимфоузлов), а затем еще минимум 2 курса химиотерапии в качестве консолидирующей терапии.

Обобщенные программы лечение ЛГМ в зависимости от стадии заболевания

I-IIA стадии с благоприятным прогнозом 2 цикла
полихимиотерапии I ряда + облучение зон поражения в дозе до 40 грей
+ 2 цикла полихимиотерапии I ряда.

I-II стадии с неблагоприятным прогнозом 3
курса полихимиотерапии I ряда (COPP) + лучевая терапия на зоны
поражения + 3 курса полихимиотерапии I ряда (COPP)

III- стадия с благоприятным прогнозом 4 курса
полихимиотерапии I ряда (COPP) + лучевая терапия на зоны
поражения выше диафрагмы + 2 курса полихимиотерапии I ряда (COPP)
+ лучевая терапия на зоны поражения ниже диафрагмы + 4 курса
полихимиотерапии I ряда (COPP)

III- стадия с неблагоприятным прогнозом 6
курсов полихимиотерапии I ряда (COPP) + лучевая терапия на зоны
поражения выше диафрагмы + 2 курса полихимиотерапии I ряда (COPP)
+ лучевая терапия на зоны поражения ниже диафрагмы + 6-8 курсов
полихимиотерапии I ряда (COPP)

IV стадии - лучевая терапия на манифестирующие очаги + 2 курса
консолидирующей химиотерапии I ряда

При ЛГМ ремиссии удается достичь у 80-90% первичных больных. Однако, в 10-40% у больных возникают рецидивы заболевания.

Рецидивы в зависимости от времени возникновения:

1. ранние, т.е. возникшие в сроки до 2 лет
2. поздние, т.е., возникшие в сроки после 2 лет от момента возникновения ремиссии.

Рецидивы разделяют по отношению к бывшим очагам поражения:

1. **Истинные рецидивы** в зоне, подвергшейся облучению или случаи возобновления роста в очагах, регистрировавшихся до начала лечения (полихимиотерапии)
2. **Маргинальные** - рецидивные очаги, возникшие по краю поля облучения вне зон облучения

Лечение рецидивов ЛГМ.

У больных с поздними рецидивами как правило, используются схемы эффективные при достижении первой ремиссии.

Трудность представляет лечение больных с ранними рецидивами или больные, у которых не была достигнута полная ремиссия при первичном лечении.

При наличии маргинального рецидива у больного I-II стадией и благоприятных прогностических факторах возможно дополнительное облучение в обычной зоне 40-45 греЙ. Во всех остальных случаях показана смена схем цик-лов химиотерапии. Сначала это переход внутри схем I ряда $MVPR=ABVD=ДВВСu$, а при неэффективности переход на схемы II линии (ряда).

Химиотерапия. Схемы II ряда (линии) для лечения рецидивов ЛГМ:

1. **МОРР** (ABV - "сэндвич") - схема МОРР чередуется со схемой АВВД с исключением ДТНК
2. **ССАВО** - CCNU (ломустин) + адриабластин + винбластин + блеомицин
3. **ССVP** - CCNU (ломустин) + винбластин + прокарбозин + преднизолон
4. **СЕР** - CCNU (ломустин) + этопозид + преднемустин
5. **МАВОР** - мусторген + адриабластин + блеомицин + винкристин + преднизолон

Прогноз.

Наибольшее значение в прогнозе имеет стадия заболевания.

У пациентов с 4 стадией заболевания отмечается 75% 5 летняя выживаемость,

У пациентов с 1-2 стадией - 95%.

Тактика поведения врача поликлиники

1. Поиск увеличенных лимфатических узлов у каждого пациента.

2. В случае увеличения л/у – обязательное проведение пункции.

- обязательная госпитализация пациента

для выяснения причины увеличения л/у.

3. У пациентов с установленным диагнозом ЛГМ – регулярное обследование и контроль показателей биологической активности заболевания 1 раз в 4 месяца.

4. Наблюдение у гематолога-онколога в случае длительной стабильной ремиссии 1 раз в 6 месяцев.

Реабилитация больных с ЛГМ осуществляется в 4 этапа:

1 этап - активное лучевое и комбинированное лечение

2 этап - противоопухолевое лечение и лечение осложнений

3 этап - социальная, бытовая и профессиональная реадаптация после достижения полной ремиссии

4 этап - полное восстановление социального и профессионального статуса

Интерактивные вопросы

1. Субстратом болезни Ходжкина является клетка
 1. Березовского-Штенберга-Рида
 2. Аддиса-Коковского
 3. Клетка Ходжкина

Интерактивные вопросы

2. Какая стадия является начальной в течении ЛГМ

1. Лимфогистиоцитарная

2. Стадия нодулярного склероза

3. Стадия Смешанно-клеточная

4. Стадия Лимфоидного истощения

Интерактивные вопросы

3. Если у пациента изменены 3 группы лимфоузлов с одной стороны диафрагмы, и имеется ночная потливость, то это какая стадия ЛГМ

1. II A

2. I B

3. III B

4. II B

Случай из практики

- Пациентка 33 лет наблюдалась в гематологическом центре.
- После проведенного курса комбинированного лечения по поводу лимфогранулематоза. Цикл был завершен 1,5 года назад, когда был выставлен диагноз: лимфогранулематоз, склеронодулярный вариант, изолированная периферическая хроническая форма 1a ст, с поражением подмышечных лимфатических узлов слева, после комбинированного лечения, неактивная фаза, ремиссия.
- Больная обследована в связи с появлением увеличенных лимфатических узлов подмышечной области слева.
- В анализе крови: СОЭ 54 мм\ч, гаптоглобин 2,3 г\л, церулоплазмин 290 ед\л, альфа2- глобулин 24 г\л, фибриноген 7 г\л.

Литература

1. Абдулкадыров К.М. с соавт. Гематологические синдромы в общей клинической практике // «Элби», Санкт-Петербург.-1999.-С.83-94
2. Гематологические синдромы в клинической практике, под редакцией Вягорской Я.И., Киев «Здоровье» 1981 год
3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии.// «Ньюдиамед», Москва.-2003.-Т1.
4. Вуд М.Э., Банн П.А. Секреты гематологии и онкологии// «Бином»- Москва.-2001.-С.85-93.
5. Гусева С.А., Вознюк В.П. Болезни системы крови. Справочник. // «МЕДпресс-информ».- Москва.-2004.-С.317-356.
6. Внутренние болезни под редакцией Рябца С.И., Алмазова В.А., Шляхто Е.В., Санкт-Петербург, СпецЛит, 2000 год
7. Клиническая онкогематология, под редакцией Волковой М.А., Москва, «Медицина,» 2001 год
8. Шиффман Ф.Д. Патофизиология крови. // «Бином».-Москва.-2000.-С.71-123, 343-358
9. М.Вецлер, К.Блумфильд МИЕЛОИДНЫЕ ЛЕЙКОЗЫ. From Harrison's Principles of Internal Medicine. 14-th edition,2002.
0. Г.И. Абелев. Механизмы дифференцировки и опухолевый рост. Биохимия, 2000, 65, 127- 138
1. Болезни крови, «издательство энциклопедия», Москва, 2005 год
2. Диагностика и лечение ДВС крови, Лычев В.Г., москва, «медицина» 1993 год
3. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза, Баркаган З.С., Момот А.П., «Ньюдиамед», москва 2001 год
4. Актуальный гемостаз , Воробьев П.А., «Ньюдиамед», москва 2004 год