

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
УЗ «КЛИНИЧЕСКИЙ РОДИЛЬНЫЙ ДОМ МИНСКОЙ ОБЛАСТИ»
КАФЕДРА НЕОНАТОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

**Диагностика нарушений гемостаза у новорожденных
детей с перивентрикулярными кровоизлияниями**

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2015

УДК 616.831-031.63-005.1:616.151.5-07-053.32(075.9)

ББК 57.33:56.12я73

Д 44

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 8 от 25.11. 2015г.

Авторы:

Е.Ю. Леонова, аспирант кафедры неонатологии и медицинской генетики
БелМАПО, врач-неонатолог УЗ «Клинический родильный дом Минской
области»

Г.А. Шишко, д.м.н., профессор, заведующий кафедры неонатологии и
медицинской генетики БелМАПО

П.Л. Мосько, главный врач УЗ «Клинический родильный дом Минской области»

М.В. Артюшевская, к.м.н., ассистент кафедры неонатологии и медицинской
генетики БелМАПО

Т.А. Сержан, заведующий лабораторией УЗ «Клинический родильный дом
Минской области»

О. И. Камалова, врач лабораторной диагностики УЗ «6 Городская клиническая
больница», г. Минск

А.Н. Чура, заведующий отделением для новорожденных УЗ «Клинический
родильный дом Минской области»

Рецензенты:

2-я кафедра детских болезней БГМУ

Т.В. Гнедько к.м.н., доцент, зав. лабораторией клинической неонатологии и
реабилитации детей первого года жизни ГУ РНПЦ «Мать и дитя»

Д 44

Диагностика нарушений гемостаза у новорожденных детей с
перивентрикулярными кровоизлияниями: учеб.-метод. пособие /Е.Ю.
Леонова [и др.] – Минск: БелМАПО, 2015. – 17 с.

ISBN 978-985-499-968-5

Приводятся современные сведения, касающиеся диагностики системы гемостаза у
новорожденных детей. Дается интерпретация свертывающей системы крови методом
тромбоэластографии. Рассматривается тактика обследования гемостаза детей с
предполагаемым или установленным диагнозом внутриматочная гипоксия плода.

Пособие предназначено для врачей педиатров-неонатологов, анестезиологов-
реаниматологов, а также для врачей-стажеров и врачей практического здравоохранения.

УДК 616.831-031.63-005.1:616.151.5-07-053.32(075.9)

ББК 57.33:56.12я73

ISBN 978-985-499-968-5

© Леонова Е.Ю., [и, др.], 2015

© Оформление БелМАПО, 2015

Переход от внутри- к внеутробной жизни приводит к изменению во всех системах организма новорожденного, в том числе и в системе гемостаза. На период адаптации влияет множество факторов: состояние здоровья матери, недоношенность, внутриутробное инфицирование, гипоксия [1]. Гестационный сахарный диабет, беременность, осложненная гипертензией, гестозом, преэклампсией, могут способствовать развитию плацентарной недостаточности и хронической внутриматочной гипоксии плода, которые приводят к снижению концентрации тромбопоэтина у новорожденных, снижению числа мегакариоцитов в костном мозге, что является риском развития тромбоцитопении и нарушений в системе гемостаза [2].

У новорожденных детей снижено количество прокоагулянтов по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми, и наибольший гипокоагуляционный сдвиг наблюдается у доношенных новорожденных на 3-4-е сутки жизни, а у недоношенных на 1-е [3, 4]. При этом отмечается достоверное увеличение прокоагулянтов к 10-14 суткам жизни. Ранняя гипокоагуляция объясняется выраженной недостаточностью синтеза факторов свертывания в печени [5].

В первый час жизни наблюдается транзиторный фибринолиз с последующим более глубоким его угнетением при очень низком уровне пламиногена и антикоагулянтов (антитромбина III, протеина C) [6]. В совокупности эти сдвиги обуславливают меньшую устойчивость системы гемостаза, значительно большую частоту развития, как кровоточивости, так и тромбозов у новорожденных [7, 8].

Изменения в коагуляционной системе новорожденных могут приводить, как к геморрагическим, так и тромботическим осложнениям. Одной из таких проблем в современной неонатологии являются церебральные кровоизлияния, в генезе которых роль нарушений в системе гемостаза не определена [9, 10].

Для оценки системы гемостаза чаще всего используются традиционные коагулологические тесты, такие как активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, международное нормализованное отношение, а так же уровень фибриногена. В раннем неонатальном периоде данные тесты имеют широкий разброс референтных значений и являются малоинформативными для детей с перивентрикулярными

кровоизлияниями, что приводит к необходимости поиска новых путей диагностики нарушений гемостаза [11, 12, 13].

Наиболее информативными являются методы, позволяющие интегративно охарактеризовать систему гемостаза, в том числе тромбоэластография. Тромбоэластография (ТЭГ) была предложена в 1948 г. Н. Hartert, и представляла собой метод для оценки вязкоупругих свойств фибринового сгустка, формирующегося в крови [14]. Данный метод позволяет оценить основные компоненты гемостаза (коагуляционный каскад, функцию тромбоцитов, противосвертывающие механизмы и систему фибринолиза) в их взаимодействии. С его помощью можно выявить ранние признаки внутрисосудистого свертывания крови и гипокоагуляцию, обусловленную дефицитом факторов свертывающей системы крови, диагностировать нарушения агрегации тромбоцитов, гиперфибринолиз, оценить эффективность антикоагулянтной и антиагрегантной терапии [15, 16]. Метод ТЭГ сейчас широко используется для диагностики и выбора тактики коррекции нарушений системы гемостаза в акушерстве и гинекологии, гематологии, кардиологии, онкологии, травматологии, хирургии, неврологии и сердечно-сосудистой хирургии [17, 18, 19].

Принципиальное отличие тромбоэластографии от стандартных коагулологических тестов состоит в том, что из известных компонентов системы гемостаза ТЭГ одновременно оценивает четыре основных (коагуляционный каскад, тромбоциты, противосвертывающие механизмы и систему фибринолиза), причем оценивает их во взаимодействии [15, 20]. За пределами внимания остается только сосудистая стенка. Другими словами, ТЭГ позволяет оценить состояние гемостаза в целом, наличие и степень компенсации расстройств в этой системе, общую динамику при критических состояниях и ответ на лечебные мероприятия.

Область клинического применения тромбоэластографии можно очертить следующим образом:

1. скрининг гемостаза;
2. дифференциальная диагностика кровотечений;
3. динамический контроль гемостаза при кровопотере и критических состояниях (сепсис, ДВС-синдром);
4. динамический контроль гемостатической терапии;
5. динамический контроль антиагрегантной и антикоагулянтной терапии;
6. прогнозирование геморрагических и тромботических осложнений [14, 16].

Тромбоэластография нашла свое применение в неонатологии:

1. в хирургии и кардиохирургии для оценки риска геморрагических и тромботических осложнений [21];
2. для ранней диагностики нарушений в системе гемостаза, как раннее проявление сепсиса [22];
3. для оценки перинатальных гипоксических поражений центральной нервной системы [23].

В сравнении со стандартными гемостазиологическими тестами тромбоэластограмма имеет ряд преимуществ [14, 16], которые представлены в таблице 1.

Таблица 1. Преимущества и недостатки тромбоэластографии

Преимущества ТЭГ	Недостатки ТЭГ
1. работа с цельной кровью; 2. быстрота выполнения (с целью ускорения теста возможна активация процесса свертывания каолином или комплексом каолина и тканевого фактора); 3. не требуется центрифугирования образца крови (уменьшается время выполнения анализа); 4. оценка гемостаза при реальной температуре пациента с учетом гипо- или гипертермии при различных состояниях пациента; 5. возможность выявления гиперфибринолиза; 6. малое количество крови необходимое для выполнения метода.	1. невозможность оценить вклад сосудистой стенки в первичный гемостаз; 2. затруднительность массовых параллельных анализов (возможность одномоментной постановки только 2-х проб).

Порядок проведения тромбоэластографии

Для проведения исследования пробу крови помещают в одноразовую цилиндрическую чашечку, которая совершает вращательные движения вокруг своей оси на угол 4°45' при заданной температуре, соответствующей температуре тела обследуемого пациента. Каждый

вращательный цикл длится 10 секунд. В образец крови помещается стержень, подвешенный на скручивающей нити, соединенный с датчиком движений. Крутящий момент вращающейся чашечки передается на погруженный в образец стержень только после того, как образующийся за счет фибрин-тромбоцитных связей сгусток начинают соединять чашечку и стержень вместе. Когда в кювете формируется сгусток, стержень начинает вращаться вместе со сгустком. Амплитуда отклонения стержня регистрируется как функция времени. Вращательное движение стержня преобразуется из механического в электрический сигнал, который фиксируется с помощью компьютера [14, 24]. В результате компьютерной обработки полученной информации отображается характерная кривая, графически отражающая процесс тромбообразования и фибринолиза (рис.1, 2).

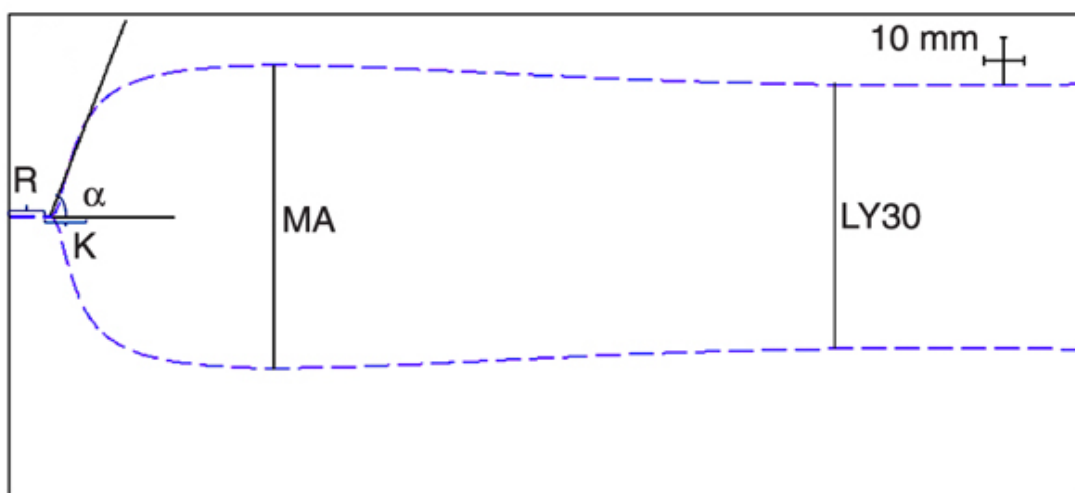


Рисунок 1. Схематическое изображение тромбозластограммы

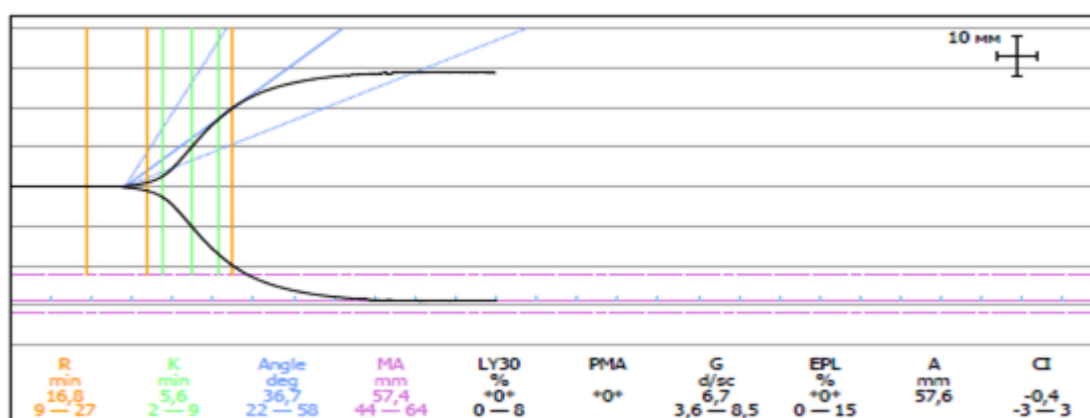


Рисунок 2. Тромбозластограмма (native citrated) здорового новорожденного К. на 3-е сутки жизни

Для описания тромбоэластограммы предложено более 15 показателей. Однако основными являются:

1. R – (reaction time) – время реакции – время от начала исследования до образования первых нитей фибрина. Данный интервал характеризует энзиматическую часть тромбообразования.

2. K – (coagulation time) – время коагуляции – время с момента образования сгустка до достижения максимальной плотности сгустка, который отражает кинетику увеличения прочности сгустка.

3. угол α – (angle α) – угол альфа – угол, построенный по касательной к тромбоэластограмме из точки начала образования сгустка. Отображает скорость роста фибриновой сети. Характеризует уровень фибриногена.

4. МА – (maximum amplitude) – максимальная амплитуда – отражает свойства собственно сформированного тромба. На 80% данный показатель зависит от количества и свойств тромбоцитов, в меньшей степени от фибриногена. При необходимости можно выделить вклад каждого из компонентов в МА. Для этого существует относящийся к специальным методикам ТЭГ тест на активный фибриноген (functional fibrinogen). Вклад фибриногена, выявленный этим тестом в высокой степени коррелирует с концентрацией фибриногена, определенной по Клаусу, что можно учитывать при отсутствии возможности выполнить данный тест.

5. TMA – (time maximum amplitude) – время МА – время формирования сгустка от начала исследования до достижения максимальной амплитуды – время, необходимое для образования прочного сгустка.

6. G параметр – характеризует прочность сгустка как модуль эластичности – измеряется в дин/см^2 рассчитывается по формуле:

$$G = (5000 \times A : (100 - A)) : 1000$$

где A – амплитуда тромбоэластограммы в последний момент времени.

7. LY30 – (lysis at 30 minutes) – показатель 30-минутного лизиса – изменение площади под кривой тромбоэластограммы в течение 30 минут после достижения максимальной амплитуды, по

отношению к площади под кривой тромбоэластограммы без признаков лизиса, выраженное в процентах. По его величине можно судить об активности фибринолиза.

8. TPI – индекс тромбодинамического потенциала – этот параметр был предложен Raby, который позволяет интегративно оценить коагуляционную систему крови. При этом $TPI < 6$ расценивается как гипокоагуляция, а $TPI > 15$ – как гиперкоагуляция, при использовании цитрата натрия в качестве антикоагулянта у взрослых пациентов [25]. Рассчитывается по формуле:

$$TPI = (100 \times MA) : (100 - MA) : K$$

9. CI – (coagulation index) – коагуляционный индекс – является расчетным параметром, с учетом времени реакции, времени коагуляции, максимальной амплитуды, угла α и характеризует коагуляционный потенциал крови в целом, направленность изменений, а так же степень их компенсации. Формула для расчета коагуляционного индекса в цельной цитратной крови:

$$CI = -0.2454 \times R + 0.0184 \times K + 0.1655 \times MA - 0.0241 \times \text{угол } \alpha - 5.0220$$

Материалом для исследования служит венозная кровь обследуемых новорожденных. Кровь для исследования забирается в пластиковую пробирку, содержащую в качестве стабилизатора 3,8% раствор цитрата натрия в соответствии со значением гематокрита (см. приложение А). Кровь должна быть хорошо перемешана с антикоагулянтом во избежание образования микросгустков. Не допускается определение параметров тромбоэластограммы в пробе крови с микросгустками. В этом случае необходим повторный забор венозной крови. Наличие микросгустков можно выявить, поместив остатки крови в чашку Петри. При взятии венозной крови содержимое пробирки аккуратно перемешивается, и венозная кровь доставляется как можно раньше в лабораторию, но не позднее 30 минут от момента взятия крови. Температура при транспортировке образцов крови должна быть комнатной, поскольку при охлаждении происходит активация и агрегация тромбоцитов. Время забора венозной крови должно быть минимальным. Для выполнения исследования в режиме ТЭГ native citrated образец крови объемом 0,34 мл

помещают в специальную одноразовую цилиндрическую кюветку с 0,2 мл 0,2 М раствора кальция хлорида.

Существуют модифицированные методы тромбоэластографии выполненные с использованием различных реагентов. К ним относятся:

1. Тромбоэластограмма с каолином (kaolin-TEG) – тромбоэластограмма, выполненная с предварительной обработкой пробы каолином (рис. 3). Данная методика позволяет получить результаты быстрее в сравнении с нативными методами, однако мало применима в неонатальной практике, поскольку требует большего количества крови обследуемого.

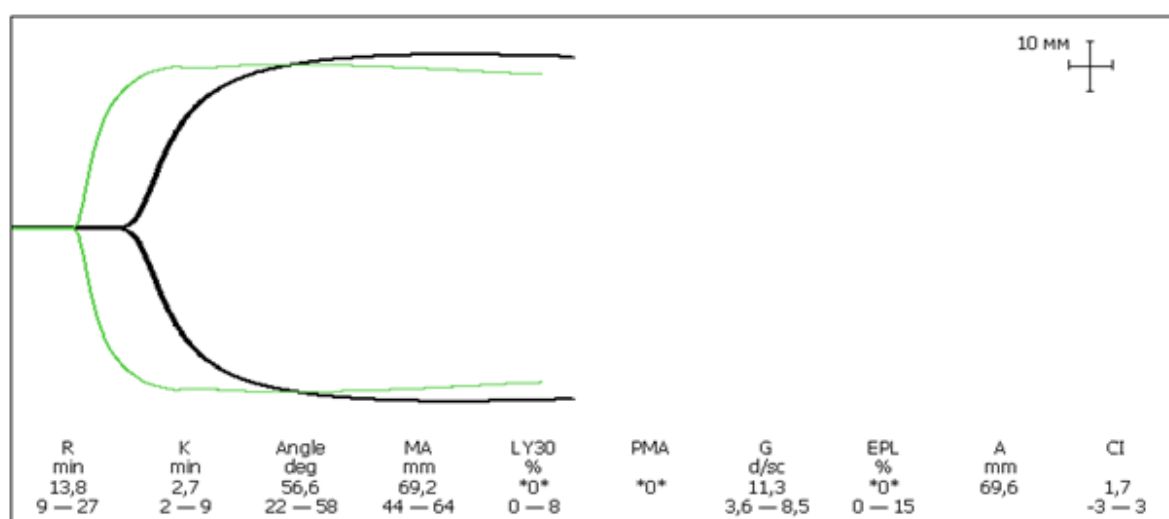


Рисунок 3. Тромбоэластограммы нативная цитратная и с каолином у пациента Н.

2. Тромбоэластограмма с тканевым фактором (rapid-TEG) – тромбоэластограмма, выполненная с предварительной обработкой крови реагентом rapid-TEG (комплекс каолина и тканевого фактора). При этом диагностическая картина может быть доступна через 3-5 минут.

Выделяют так же специальные методики тромбоэластографии, позволяющие углублено изучить отдельные компоненты системы гемостаза. К ним относятся тест на функциональный фибриноген, гепариназо-модифицированная тромбоэластография.

Теста на активный (функциональный) фибриноген (functional fibrinogen test) заключается в одновременной постановке и сравнении двух проб (рисунок 4). В первой исследуется состояние гемостаза в нативной крови пациента. Во вторую пробу добавляется мощный ингибитор функции тромбоцитов – цитохалазин D. На кривой, полученной в

результате исследования второй пробы, максимальная амплитуда будет отражать только функцию фибриноген. Таким образом, сравнение двух кривых позволяет выделить функциональный вклад тромбоцитов и фибриногена в показатель МА.

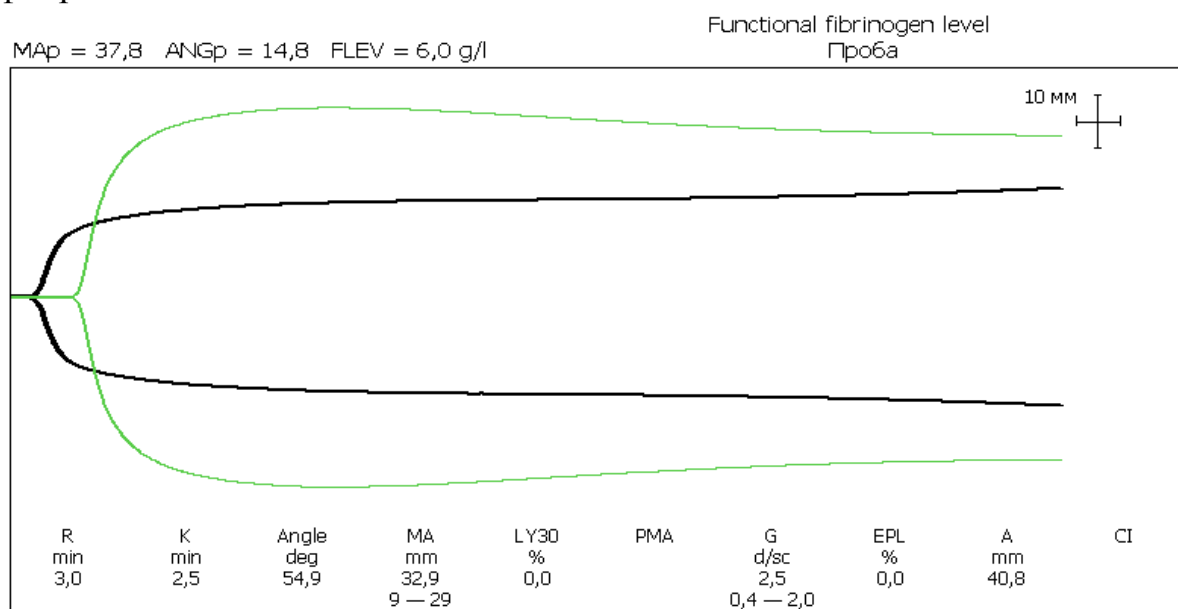


Рисунок 4. Тромбоэластограмма пациента К. Тест на функциональный фибриноген.

Гепариназо-модифицированная ТЭГ (heparinase TEG) проводится при одновременной постановке двух проб: в обычной кювете и в кювете, стенки которой обработаны гепариназой (ферментом, разрушающим гепарин). Последующее наложение и сравнение кривых демонстрирует вклад гепарина в состояние гемостаза пациента, что важно для оценки эффективности антикоагулянтной терапии и значимости гепарина в генезе кровоточивости, если таковая возникла. Более того, ТЭГ с гепариназой позволяет оценить эффект эндогенных гепаринов и их лекарственных аналогов — гепариноидов. Важно отметить, что стандартные тесты (например, активированное частичное тромбопластиновое время) характеризуют в большей степени действие препарата, а ТЭГ с гепариназой — ответ организма.

Количество тромбоцитов в крови у новорожденных детей в течение раннего неонатального периода не отличается от таковой у взрослых и находится в пределах $140-450 \times 10^9/\text{л}$. Однако функциональная активность тромбоцитов снижена, по сравнению со взрослыми. Отмечается меньшая чувствительность к агонистам тромбоцитов (адреналин, коллаген,

эпинефрин) за счет меньшего количества $\alpha 2$ -адрено-рецепторов, нарушения мобилизации ионов кальция, что является фактором риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний. При этом повышена агрегация, индуцированная ристоцетином, в связи с повышенной активностью фактора Виллебранда у новорожденных [13, 26, 27].

Сепсис, материнская гипертензия и гестационный сахарный диабет индуцируют уменьшение адгезии неонатальных тромбоцитов. Лекарственные средства (особенно индометацин, ибупрофен) могут замедлять агрегацию тромбоцитов и увеличивать время кровотечения [28].

Для оценки тромбоцитарного компонента необходимо выполнить клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов, определением среднего объема тромбоцитов (MPV), степени анизоцитоза (PDW), коэффициента больших тромбоцитов (P-LCR), а также тромбоцитокрита (PCT). При активации тромбоциты изменяют свою форму от дисковидной к сферической, образуются псевдоподии, что приводит к увеличению таких показателей, как MPV, PDW, P-LCR.

Для оценки нарушений системы гемостаза у новорожденных детей с доказанным или предполагаемым диагнозом внутриутробная гипоксия плода (группа риска по перивентрикулярным кровоизлияниям) необходимо провести оценку тромбоцитарных индексов, а также выполнить тромбоэластограмму.

Описание технологии использования способа с указанием этапов.

I этап. В первые сутки жизни ребенка производится забор капиллярной крови в пластиковую пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) для выполнения общего анализа крови с определением количества тромбоцитов, среднего объема тромбоцитов, коэффициента больших тромбоцитов.

II этап. 1. В случае нормального уровня тромбоцитов в диапазоне $150-450 \cdot 10^9/\text{л}$, а также среднего объема тромбоцитов больше 10,0 фл и коэффициента больших тромбоцитов больше 25,5% продолжить клиническое наблюдение за ребенком. Для корректной интерпретации полученных результатов уровень тромбоцитов должен находиться в диапазоне $150-450 \times 10^9/\text{л}$. При тромбоцитопении и тромбоцитозе данные тромбоэластографии могут быть подвержены выраженным изменениям, поскольку тромбоциты принимают участие в образовании сгустка.

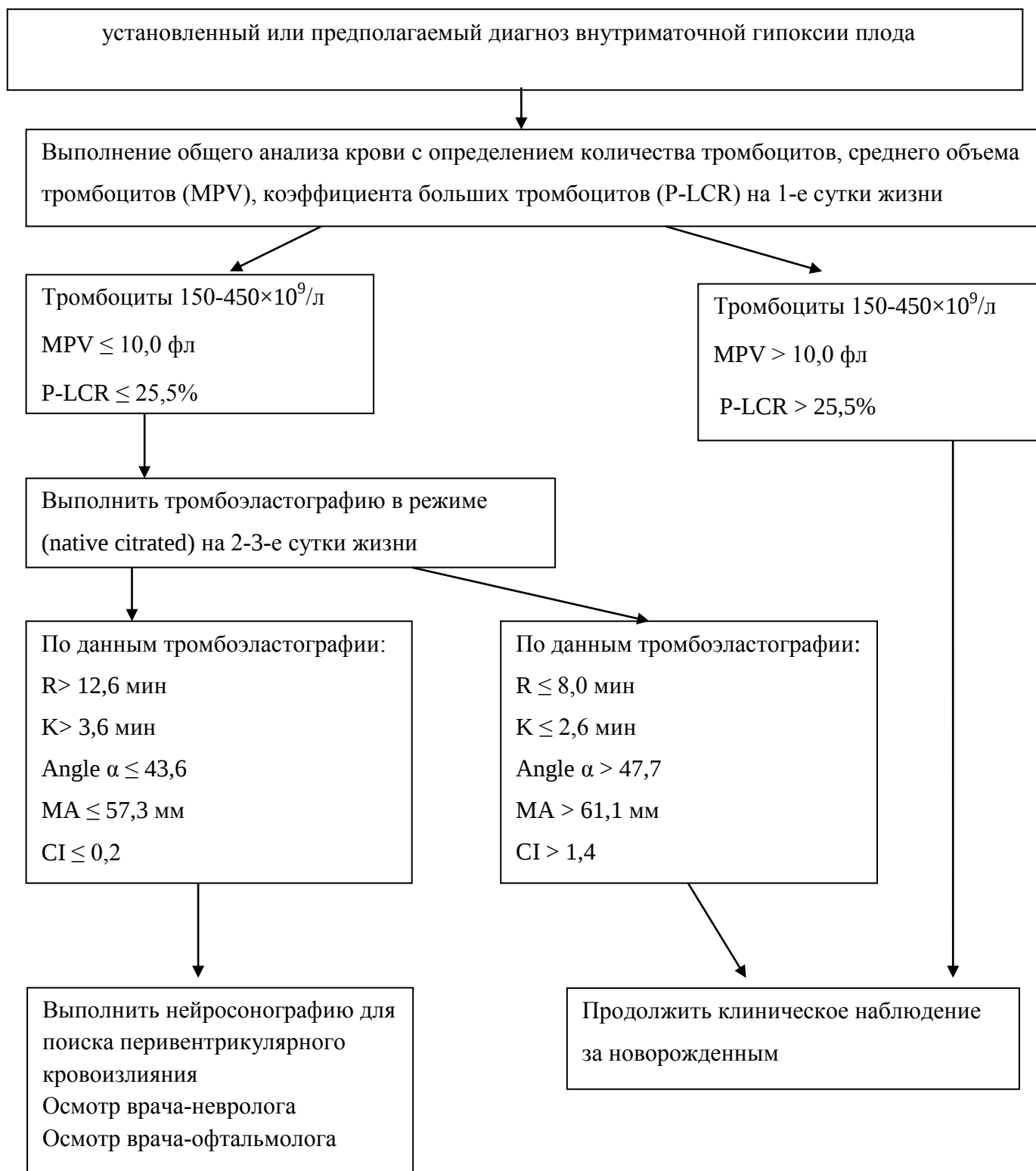
2. В случае нормального уровня тромбоцитов в диапазоне $150-450 \times 10^9/\text{л}$, и среднего объема тромбоцитов 10,0 фл и ниже, а также

коэффициента больших тромбоцитов 25,5 % и ниже выполнить забор венозной крови на 2-3 сутки жизни в пробирку, содержащую 3,8% раствора цитрата натрия (в соответствии с гематокритом). Кровь должна быть хорошо перемешана с антикоагулянтom во избежание образования микросгустков. В течение 30 минут после забора крови выполнить тромбоэластографию. Проанализировать такие показатели, как время реакции (R) и время коагуляции (K), угол альфа (angle α), максимальную амплитуду (МА), а также индекс коагуляции (CI).

III этап. Оценивают изменения в свертывающей системе крови новорожденного, а так же вероятность развития перивентрикулярных кровоизлияний.

Если параметры тромбоэластографии составляют $R \leq 8,0$ мин, $K \leq 2,6$ мин, $\text{Angle } \alpha > 47,7$, $MA > 61,1$ мм, $CI > 1,4$ и свидетельствуют об изменениях в свертывающей системе крови, направленных в сторону гиперкоагуляции, необходимо продолжить клиническое наблюдение за новорожденным, вероятность развития перивентрикулярного кровоизлияния незначительна.

Если параметры тромбоэластографии составляют $R > 12,6$ мин, $K > 3,6$ мин, $\text{Angle } \alpha \leq 43,6$, $MA \leq 57,3$ мм, $CI \leq 0,2$ и свидетельствуют об изменениях в свертывающей системе крови, направленных в сторону гипокоагуляции, у новорожденного предполагается наличие перивентрикулярного кровоизлияния, необходимо выполнение нейросонографии для подтверждения или исключения наличия изменений в головном мозге, а также данная группа детей должна быть осмотрена врачом-неврологом и врачом-офтальмологом.



Список использованной литературы

1. Avery's Neonatology, 6th Edition / Ed. MacDonald, G.Mhairi; Seshia, M.K.Mary; Mullett, D.Martha. – Phil. – Lond.: W.B.Saunders Company, 2005. – 2434 p.
2. Neonatal hematology: pathogenesis, diagnosis, and management of hematologic problems / [edited by] Pedro de Alarcón, Eric Werner, Robert D. Christensen. – 2nd ed., 2013. – 440p.
3. Чупрова А.В. Система неонатального гемостаза в норме и патологии // Бюллетень сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2005. – № 4 (118). – С. 13-19.
4. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. Blood 1992;80:1998-2005.
5. Pichler E, Pichler L. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding: A mini review. Wien Med Wochenschr 2008;158:385-95.
6. Reverdiau-Moalic P, Delahousse B, Body G, Bardos P, Leroy J, Gruel Y. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. Blood 1996;88:900-6.
7. Williams MD, Chalmers EA, Gibson BE, Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. Br J Haematol 2002;119:295-309.
8. Neonatal hematology: pathogenesis, diagnosis, and management of hematologic problems / [edited by] Pedro de Alarcón, Eric Werner, Robert D. Christensen. – 2nd ed. – Published in the United States of America by Cambridge University Press, New York, 2013. – 440 p.
9. Fenichel G.M. Neonatal neurology. New York: Churchill Livingstone 1990.
10. Brangenberg, R. Antithrombin-3 substitution in preterm infants effect on intracranial hemorrhage and coagulation parameters / R. Brangenbeg, M. Bodensohn, U. Burger // Biol. Neonate. - 1997. - Vol. 72. - P. 76-83.
11. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant / [edited by] Richard J. Martin, Avroy A. Fanaroff, Michele C. Walsh. — 9th ed., 2011 – 1935 p

12. Andrew, M., Paes, B., Milner, R., Johnson, M., Mitchell, L., Tollefsen, D.M. Powers, P. Development of the coagulation system in the full-term infant. *Blood*, 1987; 70: 165–172.
13. Christensen RD, Baer VL et al. Reference intervals for common coagulation tests of preterm infants. *Transfusion* 2014;54 (3):627-32.
14. Израелян Л.А, Лубнин А.Ю., Громова В.В. и др. Тромбоэластография как метод предоперационного скрининга состояния системы гемостаза у нейрохирургических больных // *Анестезиология и реаниматология*. – 2009. - №3. – С. 3-7.
15. Chan KL , Summerhayes RG, Ignjatovic V, Horton SB, Monagle PT Reference values for kaolin-activated thromboelastography in healthy children // *Anesth Analg*. – 2007. Vol. 105 (6). – P. 1610-1613.
16. Lang T., Bauters A., Braun S. et al. Multicentre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. – 2005. – V. 16. – P. 301-302.
17. Jones S.B., Written C.W., Despotis G.J., Monk T.G. The influence of crystalloid and colloid replacement solutions in acute normovolemic hemodilution: a preliminary survey of hemostatic markers. *Anesth. Analg*. 2003; 96: 363-368.
18. Kozek-Langenecker S.A. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010; 24: 27-40.
19. Heindl B. Perioperative coagulation monitoring – medical and economic aspects. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2010; 45(5): 292-296.
20. Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: монография // Барнаул: Изд-во Алт. Ун-та, 2011. – 138с.
21. Bruce E. Miller, Steven R. Tosone, Nina A. Guzzetta, Jennifer L. Miller, and Keith K. Brosius Fibrinogen in Children Undergoing Cardiac Surgery: Is It Effective? // *Anesth Analg* 2004; 99: P. 1341–1346.
22. Prediction of neonatal sepsis by trompoelastography H.W. Grant, G.P. Hadley *Pediatr Surg Int* (1997) 12 P 289 – 292.
23. Бережанская С.Б., Тодорова А.С., Лукьянова Е.А., Каушанская Е.Я., Черных А.Г. Оценка состояния гемостаза у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы методом тромбоэластографии // *Современные проблемы науки и образования*. 2014; № 1.

- 24.Kang YG. Clinical Use of Synthetic Antifibrinolytic Agents during Liver Trans- plantation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 1993. 19(3):258-61.
- 25.Szefner J, Cabrol C. Control and Treatment of Hemostasis in Patients with a Total Artificial Heart: The Experience of La Pitie. In: Pifarré R, editor. *Anti- coagulation, Hemostasis, and Blood Preservation in Cardiovascular Surgery*. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc; 1993. Ch17:237-64.
- 26.Israels SJ, Rand ML, Michelson AD: Neonatal platelet function. *Semin Thromb Hemost*. 29:2003; 363-372.
- 27.Gelman B, Setty BN and Chen D, et al. Impaired mobilization of intracellular calcium in neonates platelets. *Pediatr Res*. 39:1996; 692-696.
- 28.Louden KA, Broughton Pipkin F and Heptinstall S, et al. Neonatal platelet reactivity and serum thromboxane B2 production in whole blood: the effect of maternal low dose aspirin. *Br J Obstet Gynaecol*. 101:1994, 203-208.

Приложение А.

Соотношение крови и антикоагулянта в зависимости от величины гематокрита

Показатель гематокрита, л/л	Раствор антикоагулянта (мкл)	Объем крови вместе с коагулянтом (мл)
0.22-0.27	163	1.25
0.28-0.33	150	1.25
0.34-0.39	138	1.25
0.4-0.45	125	1.25
0.46-0.51	113	1.25
0.52-0.57	100	1.25
0.58-0.61	88	1.25
0.62-0.65	75	1.25

Формула для расчета

X – объем 3.8 % раствор цитрата натрия (мл)

V – объем крови вместе с коагулянтом (мл)

Htc – величина гематокрита пациента

$$X = V \times (1 - Htc) : (5.95 - Htc)$$

Пример расчета:

Htc = 0.55 × V = 1.25 (планируемый объем крови вместе с антикоагулянтом для взятия у новорожденного)

$$X = 1.25 \times (1 - 0.55) : (5.95 - 0.55) = 0.104, \text{ округляем до } 0.1 \text{ мл или } 100 \text{ мкл}$$

Учебное издание

Леонова Екатерина Юрьевна
Шишко Георгий Александрович
Мосько, Петр Леонидович [и др.]

Диагностика нарушений гемостаза у новорожденных детей с
перивентрикулярными кровоизлияниями

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Е.Ю. Леонова

Подписано в печать 25. 11. 2015. Формат 60х84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,16. Уч.- изд. л. 0,81. Тираж 100 экз. Заказ 324

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.