

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МАССИВНЫХ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

С. В. Баринов, И. В. Медяникова, В. Т. Долгих

Омская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Омск, Россия  
Кафедра патофизиологии с курсом клинической патофизиологии и кафедры акушерства и гинекологии

### Evaluation of the Efficiency of Treatment for Massive Obstetric Hemorrhage

S. V. Barinov, I. V. Medyannikova, V. T. Dolgikh

Department of Forensic Medicine with Course of Clinical Pathophysiology and Department of Obstetrics and Gynecology,  
Omsk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

**Цель исследования** — оценить эффективность терапии массивных акушерских кровотечений на основе применения тромбоэластографии (ТЭГ). **Материал и методы.** Обследовано 66 пациенток с массивным акушерским кровотечением, разбитых на две группы: основную (А;  $n=37$ ) и группу сравнения (В;  $n=29$ ). Контрольную группу (С;  $n=30$ ) составили женщины с физиологической кровопотерей в родах. Эффективность использования ТЭГ оценивали по объему кровопотери и частоте гистерэктомии. **Результаты.** Наибольшей прогностической возможностью определения риска массивного акушерского кровотечения обладает показатель плотности фибринового сгустка, МА [AUC=0,83 (95%CI 0,79–0,87),  $p=0,001$ ]. Лечебно-диагностический комплекс при массивных акушерских кровотечениях с использованием ТЭГ позволяет уменьшить число гистерэктомий в 3,1 раза ( $p=0,02$ ), снизить объем кровопотери в 1,3 раза ( $p=0,03$ ), сократить использование свежзамороженной плазмы в 2,0 раза ( $p=0,01$ ). **Заключение.** Экспресс-оценка состояния свертывающей системы крови на приборе TEG® 5000 (Haemoscope Corp., USA) позволяет проводить своевременную патогенетически обоснованную терапию, предупредить развитие критического состояния и реализовать органосохраняющую тактику. **Ключевые слова:** массивные акушерские кровотечения, система гемостаза, тромбоэластография.

**Objective:** to evaluate the efficiency of therapy for massive obstetric hemorrhage, by applying thromboelastography (TEG). **Subjects and methods.** Sixty-six patients with massive obstetric hemorrhage who were divided into two groups: a study (A;  $n=37$ ) and comparison (B;  $n=29$ ) groups were examined. A control group (C;  $n=30$ ) comprised women with physiological blood loss during labor. The efficiency of TEG was evaluated from the volume of blood loss and the frequency of hysterectomy. **Results.** Fibrin clot density, MA have the highest prognostic capacity to identify the risk of massive obstetric hemorrhage [AUC=0.83 (95% CI 0.79–0.87);  $p=0.001$ ]. A therapeutic and diagnostic set for massive obstetric hemorrhage, by applying TEG, can reduce the number of hysterectomies by 3.1 times ( $p=0.02$ ), the volume of blood loss by 1.3 times ( $p=0.03$ ), and the use of fresh frozen plasma by 2.0 times ( $p=0.01$ ). **Conclusion.** Rapid evaluation of the blood coagulation system, by using a TEG® 5000 device (Haemoscope Corp., USA) makes it possible to perform timely pathogenetic sound therapy, to prevent a critical condition, and to implement organ-sparing tactics. **Key words:** massive obstetric hemorrhage, hemostatic system, thromboelastography.

DOI:10.15360/1813-9779-2014-3-6-14

#### Введение

Кровопотеря является актуальной проблемой анестезиологии-реаниматологии [1–4]. Акушерские кровотечения являются частыми и грозными осложнениями беременности и родов, а в структуре причин материнской смертности они занимают 25–30% [5, 6]. Только 65% родов через естественные пути сопровождаются физиологической кровопотерей, 1/3 пациенток теряет от 500 до 1000 мл крови, а в 3–8% случаев объем кровопотери превышает 1200–1500 мл и считается

#### Introduction

Blood loss is the urgent problems in anesthesiology and reanimatology [1–4]. Obstetric hemorrhage is frequent and serious complication of pregnancy and childbirth. It causes maternal mortality in 25–30% [5, 6]. Only 65% of births occurring through natural ways are accompanied by physiological hemorrhage, in which one third of patients lose 500 to 1000 ml of blood/ In 3–8% of patients the amount of blood loss exceeds 1200–1500 ml that is considered as a massive obstetric hemorrhage (MOH) [7, 8]. In MOH the

#### Адрес для корреспонденции:

Медяникова Ирина Владимировна  
E-mail: mediren@gmail.com

#### Correspondence to:

Medyannikova Irina Vladimirovna  
E-mail: mediren@gmail.com

массивным акушерским кровотечением [7, 8]. У них чаще, чем в общей популяции, встречается патология системы гемостаза: тромбофилии, тромбоцитопении, ДВС-синдром, HELLP-синдром, гемодилюционная коагулопатия [7, 9]. Массивная кровопотеря и выраженные нарушения гемостаза требуют своевременного оказания реанимационного пособия, нередко приводят к необходимости выполнения гистерэктомии, являются причиной материнской инвалидизации и высокой перинатальной летальности [10–12].

В настоящее время наиболее адекватным методом оценки нарушений системы гемостаза является тромбоэластография (ТЭГ), которая выступает альтернативой классической коагулограмме [13–15]. Принципиальное отличие ТЭГ от стандартных лабораторных тестов состоит в том, что ТЭГ одновременно оценивает четыре основных звена этой системы (коагуляционный каскад, тромбоцитарное звено, противосвертывающие механизмы и систему фибринолиза). В соответствии с приказами МЗ РФ, N 808н (2009 г.) и N 919н (2012 г.), тромбоэластограф включен в Стандарт оснащения отделений анестезиологии-реанимации, отделений реанимации и интенсивной терапии, операционного блока и клинико-диагностических лабораторий акушерских стационаров.

Цель исследования — изучить диагностическую и прогностическую возможность тромбоэластографии и оценить эффективность его применения при массивных акушерских кровотечениях.

## Материал и методы

На первом этапе исследования для определения референтных значений ТЭГ-параметров в III триместре методом сплошной выборки обследовано 648 беременных. На втором этапе исследования под наблюдением находилось 66 пациенток с массивным акушерским кровотечением, из них основную группу (А) составили 37 пациенток, у которых лечебная тактика определялась результатами исследования параметров системы гемостаза с помощью ТЭГ. Группа сравнения (В) представлена 29 женщинами, лечебная тактика которых осуществлялась с учетом стандартизованного исследования параметров системы гемостаза. Контрольную группу (С) составили 30 женщин с физиологической кровопотерей в родах. Эффективность использования ТЭГ для оценки нарушений гемостаза оценивали по критериям неблагоприятных исходов: объему кровопотери (2000 мл и более) и частоте тотальной гистерэктомии. Величину кровопотери определяли гравиметрическим методом, оценивая разницу массы сухих и смоченных кровью салфеток, операционного белья, объем крови в операционном отсеке. Стандартная акушерская тактика при массивной кровопотере включала: ручное обследование полости матки, баллонную тампонаду, перевязку маточных сосудов, подвздошных сосудов, гистерэктомию. Реинфузия аутологичных эритроцитов с помощью аппарата CELL-SAVER (Haemoscope Corp., USA). Инфузионно-трансфузионная терапия проводилась с применением свежезамороженной плазмы, эритроцитной массы, тромбоконцентрата, транексама.

У исследуемых оценивали изменения показателей периферической крови и системы гемостаза: Hb — Гемоглобин, г/л; RBC — Эритроциты,  $10^{12}/л$ ; PLT — Тромбоциты,  $10^9/л$ ; FBG — Фибриноген, г/л; FMT — растворимые фибрин-мономерные комплексы, мкг/мл; АРТТ — активированное частичное тром-

general population experience the pathology of hemostatic system that include thrombophilia, thrombocytopenia, DIC, HELLP-syndrome and hemodilualteration of hemostasis requires timely delivery of resuscitation procedures often lead to the need in hysterectomy that may cause high maternal morbidity and perinatal lethality [10–12].

Currently, the most appropriate method of assessment of hemostatic disorders are thromboelastography (TEG), which is an alternative to classical coagulogram [13–15]. The key difference between the TEG and standard laboratory tests is that TEG simultaneously evaluates four main components of the coagulation system (the coagulation cascade, platelets, anticoagulant mechanisms and fibrinolysis system). According to the Orders of the Ministry of Public Health of RF, N 808n (2009) and N 919n (2012), included in the standard thromboelastographic equipping departments of anesthesiology, intensive care, resuscitation and intensive care unit, the operating unit and clinical diagnostic laboratories maternity hospitals.

The goal of the study: Explore the diagnostic and prognostic values of TEG in MOH and assess the effectiveness of TEG in evaluation of treatment of MOH.

## Materials and methods

At the first stage of the study the reference values of the TEG parameters in III trimester were examined in 648 pregnant women. At the second stage of the study, 66 patients with MOH were selected and thoroughly examined by physicians. The main group A comprised of 37 patients for whom the treatment was based on the results of evaluation of parameters of hemostasis by TEG. The comparison group B comprised of 29 women, for whom the treatment was conducted in compliance of a standard parameters of the hemostatic system determined by routine laboratory methods (no TEG). The control group C comprised of 30 women with physiological hemorrhage during childbirth. Efficiency of TEG for evaluation of hemostatic disorders in groups were assessed by criteria of adverse outcomes: the volume of blood loss (2000 ml or more) and the frequency of total hysterectomy. Magnitude of blood loss was determined by gravimetric method—estimating the difference between dry weight and blood moistened wipes moistened with bloodweighing the surgical linen, estimation of blood volume in the operating suction and Cell Saver (Haemoscope Corp., Niles, IL, USA) reservoirs. Standard tactics in massive blood loss included: manual examination of the uterus, a balloon tamponade, ligation of tubal and iliac vessels, hysterectomy. Reinfusion of autologous erythrocytes was performed with the aid of apparatus CELL SAVER transfusion and infusion therapies were carried out with fresh frozen plasma, red blood cells, platelet concentrate or inhibitor of fibrinolysis Tranexan in accordance to medical indications as prescribed by a doctor.

The following changes in the peripheral blood and the hemostatic system were quantitatively evaluated: hemoglobin (Hb), g/l; red blood cells (RBC),  $10^{12}/л$ ; platelets (PLT),  $10^9/л$ ; Fibrinogen (FBG), g/l; fibrin monomer test (FMT), mcg/ml; activated partial thromboplastin time (APTT), seconds (s); international normalized ratio (INR).

Thromboelastogram was recorded by TEG5000 apparatus (Haemoscope Corp., Niles, IL, USA). Venous blood sample were stabilized with sodium citrate and the kaolin cuvettes were used. In the stationary cup the standard cuvette was placed, in which 20 mcl of 0.2M of calcium chloride solution and 340 mcl of kaolin-activated citrated blood were added. Then the sensor rod was put down into the cup. At a constant temperature of 37°C the cup committed slow oscillations and when the clot was formed, it start-

## Critical conditions in obstetrics and neonatology

бластиновое время, с; INR — международное нормализованное отношение.

Тромбоэластограмму регистрировали на приборе TEG® 5000 (Haemoscope Corp., USA). Для проб венозной крови стабилизированной цитратом натрия использовали каолиновые кюветы. В стационарную чашечку помещали стандартную кювету, в которую вносили 20 мкл 0,2 моль раствора хлорида кальция и 340 мкл каолинактивированной цитратной крови, затем опускали стержень датчика. При постоянной температуре 37° С чашечка совершала медленные колебания, когда в кювете формировался сгусток, стержень начинал вращаться вместе со сгустком. Профиль коагуляции оценивали по основным параметрам ТЭГ: R, мин — время свертывания; K, мин — время формирования сгустка; MA, мм — максимальная плотность сгустка; Angle, ° — угол между осевой линией и касательной к точке амплитуды 20 мм; LY30,% — лизис за 30 мин; CI — коагуляционный индекс.

Статистический анализ проведен при помощи пакетов SPSS 17.0 и STATISTICA 6.0. Для количественных признаков использовалась оценка средних арифметических: среднее ( $M$ ), среднеквадратическое отклонение ( $SD$ ). Для описания распределений, не являющихся нормальными, применяли медиану и перцентили [Me (25%; 75%)]. Для проверки нормальности распределения использовали критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Сравнения количественных и порядковых переменных проводили с применением непараметрических критериев Краскела-Валиса, Манна-Уитни ( $U$ ), Уилкоксона ( $W$ ). В случаях категориальных переменных оценивали значение критерия Пирсона  $\chi^2$ , учитывая степени свободы ( $df$ ). Прогностическую способность гемостазиологических показателей оценивали с помощью ROC-анализа по величине площади под кривой ( $AUC$ ) с 95% доверительными интервалами ( $CI$ ), учитывая стандартную ошибку ( $SE$ ). Значимость рассчитывали с учетом критического значения  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

По нашим данным, ведущими патогенетическими факторами массивных акушерских кровотечений являются: гипотоническое кровотечение (51,5%), отслойка плаценты (16,7%), патология послеродового периода (12,1%), предлежание плаценты (9,1%), HELLP-синдром (6,1%), эклампсия (4,6%). Родоразрешение через естественные родовые пути предпринято у 48,5% пациенток основной группы, из них в 42,4% случаях произошли самостоятельные роды. Путем операции кесарева сечения родоразрешены 57,6% пациенток, из них в плановом порядке выполнено 45,5% операций.

Средний возраст беременных с массивным кровотечением  $27,9 \pm 3,8$  года, масса тела  $69,5 \pm 6,5$  кг, рост  $164,7 \pm 6,5$  см. В основной группе первобеременных было 19,7% и первородящих — 37,9%. Чаше (89,4%) при массивных кровотечениях имела место следующая экстрагенитальная патология: сердечно-сосудистые заболевания (84,9%), эндокринные нарушения (39,4%), заболевания пищеварительной системы (36,4%), урологическая патология (18,2%).

У женщин основной группы, по сравнению с контрольной группой, показатель паритета родов был ниже в 3,1 раза, индекс массы тела был выше в 1,2 раза, курящие регистрировались чаще в 2 раза. Пациентки с массивным кровотечением в 2,5 раза чаще отмечали в анамнезе гинекологические заболевания: хронический

эндометрит, миома матки и др. У женщин основной группы чаще регистрировались гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, хроническая почечная недостаточность, заболевания щитовидной железы, ревматизм, системная красная волчанка, аутоиммунные заболевания. У женщин основной группы чаще регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринные нарушения, заболевания пищеварительной системы, урологическая патология, заболевания органов дыхания, заболевания органов зрения, заболевания органов слуха, заболевания органов движения, заболевания органов чувств, заболевания органов дыхания, заболевания органов зрения, заболевания органов слуха, заболевания органов движения, заболевания органов чувств.

Statistical analysis was performed using SPSS 17.0 package (IBM, USA) and STATISTICA 6.0 (StatSoft, Russia). Quantitative trait scores were evaluated by estimation of average ( $M$ ) and standard deviation ( $SD$ ) for normal distribution of variables and by estimation of median and percentiles [Me (25%, 75%)] if distribution of variables was not normal. To check the normality criteria the Kolmogorov-Smirnov test and Shapiro-Wilk test were employed. To compare quantitative and ordinal nonparametric Kruskal-Wallis, Mann-Whitney test ( $U$ ) and Wilcoxon ( $W$ ) test were employed. Categorical variables were assessed by determining the values of Pearson's  $\chi^2$ . Predictive capability of hemocoagulation performance was assessed by ROC-analysis in which the area under the curve ( $AUC$ ) with 95% confidence intervals ( $CI$ ) was determined taking into account the standard errors ( $SE$ ). Differences between groups were considered significant at  $p < 0,05$ .

### Results and Discussion

According to obtained data, the leading pathogenetic factors of massive obstetric hemorrhage included: hypotonic hemorrhage (51.5%), placental abruption (16.7%), pathology successive period (12.1%), placenta previa (9.1%), HELLP syndrome (6.1%), eclampsia (4.6%). Vaginal delivery path occurred in 48.5% of patients of the main group, of which 42.4% were of distinct genera. 57.6% of patients delivered by cesarean section, of which 45.5% of operations were performed as previously planned.

The average age of women with massive bleeding was  $27.9 \pm 3.8$  years, average weight  $69.5 \pm 6.5$  kg, height  $164.7 \pm 6.5$  cm, 19.7% of women were primiparous and 37.9% of women were nulliparous. More often (89.4%) massive bleeding was associated with following extragenital pathology: cardiovascular disease (84.9%), endocrine disorders (39.4%), diseases of the digestive system (36.4%), urological pathology (18.2%).

The rate Delivery of parity was 3.1 times lower, body mass index was 1.2 times higher, the proportion of smokers was recorded 2 times more frequently in the main group versus control group. Gynecological diseases (chronic adneksit — 22.7%, polycystic ovaries — 18.2%, uterine fibroids — 19.7%, urogenital infections — 39.4%) occurred more frequently in women with MOH than in control groups.

There were no significant differences in the structure of causes of bleeding, age, weight and height indices, smoking, age at menarche and the onset of sexual activity, parity births, range of gynecologic and extragenital diseases in compared groups. Baseline coagulation tests indicated an increase in blood viscosity and patterns of intravascular coagulation (Table 1) in studied groups? However, they were comparable in studied cohort of women ( $p_{1A-C} > 0,05$ ;  $p_{1B-C} > 0,05$ ) and did not demonstrate any risk of massive bleeding. MOH patients on the 1<sup>st</sup> day of postpartum period reflected a significant decrease in coagulation potential for all laboratory tests ( $p_{2A-C} < 0,05$ ;  $p_{2B-C} < 0,05$ ).

Таблица 1. Стандартные тесты коагуляции у женщин с массивной кровопотери до и после родов, Me [25%;75%]  
Table 1. Traditional coagulation tests in women with massive blood loss before and after delivery, Me [25%, 75%]

Parameters	Value of indicators in the groups in the stages of research, day												p A-C	p B-C
	A, n=37				B, n=29				C, n=30					
	before delivery	1 <sup>st</sup> postpartum	3 <sup>rd</sup> postpartum	before delivery	1 <sup>st</sup> postpartum	3 <sup>rd</sup> postpartum	before delivery	1 <sup>st</sup> postpartum	3 <sup>rd</sup> postpartum	before delivery	1 <sup>st</sup> postpartum	3 <sup>rd</sup> postpartum		
Hb	109 [103; 124]	86 [77; 93]	94 [80; 105]	110 [98; 125]	76 [68; 82]	83 [72; 96]	113 [105; 122]	103 [92; 111]	106 [101; 114]	$p_1=0.06$ $p_2=0.03$ $p_3=0.04$	$p_1=0.11$ $p_2=0.02$ $p_3=0.03$			
RBC	4.3 [4.1; 4.5]	3.5 [3.3; 3.8]	4.1 [3.9; 4.2]	4.3 [4.0; 4.5]	3 [2.8; 3.1]	3.6 [3.0; 4.2]	4.3 [4.0; 4.5]	4.2 [4.0; 4.8]	4.3 [4.2; 4.6]	$p_1=0.52$ $p_2=0.03$ $p_3=0.13$	$p_1=0.52$ $p_2=0.04$ $p_3=0.03$			
PLT	244 [236; 267]	171 [159; 289]	210 [188; 224]	240 [219; 259]	152 [136; 164]	186 [162; 202]	234 [221; 252]	223 [216; 231]	235 [209; 250]	$p_1=0.98$ $p_2=0.02$ $p_3=0.67$	$p_1=0.73$ $p_2=0.02$ $p_3=0.62$			
FBG	4 [3.5; 4.4]	2.4 [2; 2.6]	3 [2.8; 3.1]	3.9 [3.8; 4.2]	1.9 [1.6; 2.2]	2.5 [2; 3]	4 [3.8; 4.2]	4.1 [3.5; 4.5]	3.6 [3; 4]	$p_1=0.42$ $p_2=0.01$ $p_3=0.44$	$p_1=0.62$ $p_2=0.01$ $p_3=0.04$			
FMT	10 [8; 12]	12 [9; 15]	13 [10; 14]	10 [6; 12]	13 [8; 16]	13 [10; 15]	8 [6; 10]	10 [8; 12]	9 [6; 12]	$p_1=0.78$ $p_2=0.01$ $p_3=0.01$	$p_1=0.19$ $p_2=0.01$ $p_3=0.01$			
APTT	28 [26; 30]	33 [29; 35]	29 [27; 31]	29 [27; 32]	35 [30; 38]	30 [28; 32]	27 [25; 28]	28 [25; 30]	27 [26; 30]	$p_1=0.07$ $p_2=0.03$ $p_3=0.06$	$p_1=0.09$ $p_2=0.04$ $p_3=0.02$			
INR	1.1 [0.9; 1.3]	1.3 [1; 1.4]	1.2 [1; 1.4]	1.1 [0.9; 1.4]	1.3 [1.1; 1.5]	1.4 [1; 1.6]	1.1 [0.9; 1.2]	1.1 [0.9; 1.2]	1.2 [0.9; 1.3]	$p_1=0.33$ $p_2=0.04$ $p_3=0.18$	$p_1=0.59$ $p_2=0.04$ $p_3=0.03$			

**Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3:** Before delivery – до родов; day 1 postpartum – 1 сутки после родов; day 3 postpartum – 3 сутки после родов; Hb – гемоглобин, г/л; RBC – Эритроциты,  $10^{12}$ /л; PLT – Тромбоциты,  $10^9$ /л; FBG – Фибриноген, г/л; FMT – растворимые фибрин-мономерные комплексы, мкг/мл; APTT – активированное частичное тромбопластиновое время, с; INR – межгруппное нормализованное отношение.  $p_1$  – до родов;  $p_2$  – 1 сутки после родов;  $p_3$  – 3 сутки после родов. Value of indicators in the groups in the stages of research – значения показателей в группах на этапах исследования; A, B, C – groups (groups); Parameters – показатели.

**Note. Here and in Table 2; 3:** Hb – hemoglobin, g/l; RBC – red blood cells,  $10^{12}$ /l; PLT – platelets,  $10^9$ /l; FBG – Fibrinogen, g/l; FMT – fibrin monomer test, mcg/ml; APTT – activated partial thromboplastin time, s; INR – international normalized ratio. Difference significance in comparison with the control group (разница значения по сравнению с контрольной группой):  $p_1$  – before delivery;  $p_2$  – day 1 postpartum;  $p_3$  – day 3 postpartum. Description of groups are in Materials and methods – описание групп в материалах и методах.

## Critical conditions in obstetrics and neonatology

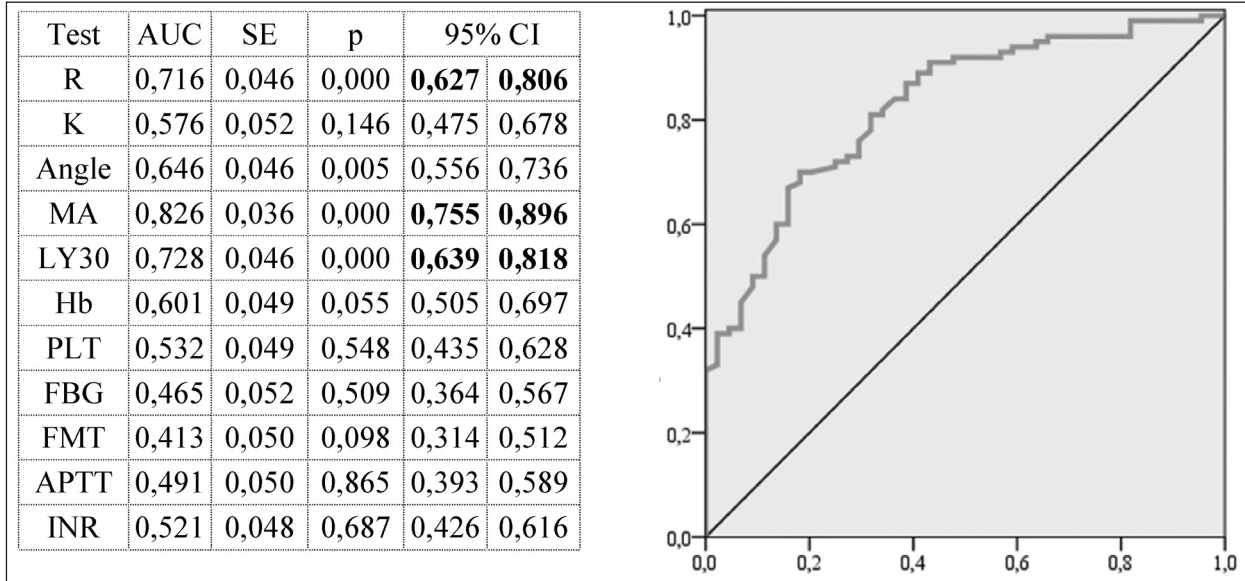


Рис. 1. ROC-анализ показателя плотности фибринового сгустка (МА) в зависимости от объема акушерской кровопотери.

R, мин – время свертывания; K, мин – время формирования сгустка; МА, мм – максимальная плотность сгустка; Angle, ° – угол между осевой линией и касательной к точке амплитуды 20 мм; LY30, % – лизис за 30 мин; Hb – Гемоглобин, г/л; RBC – Эритроциты,  $10^{12}/л$ ; PLT – Тромбоциты,  $10^9/л$ ; FBG – Фибриноген, г/л; FMT – растворимые фибрин-мономерные комплексы, мкг/мл; АРТТ – активированное частичное тромбопластиновое время, с; INR – международное нормализованное отношение; AUC – площадь под кривой; SE – стандартная ошибка среднего значения.

Fig. 1. ROC-analysis of density index fibrin clot (MA) depending on the volume of obstetric hemorrhage.

R, min – clotting time; K, min – clot formation time; MA, mm – maximum clot firmness; Angle, ° – the angle between the centre line and a tangent to the curve through the 20 mm amplitude point; LY30, % – lysis at 30 min; Difference significance in comparison with the control group:  $p_1$  – before delivery;  $p_2$  – day 1 postpartum;  $p_3$  – day 3 postpartum; Hb – hemoglobin, g/l; RBC – red blood cells,  $10^{12}/l$ ; PLT – platelets,  $10^9/l$ ; FBG – Fibrinogen, g/l; FMT – fibrin monomer test, mcg/ml; АРТТ – activated partial thromboplastin time, c; INR – international normalized ratio; AUC – area under the curve; SE – standard error.

аднексит (22,7%), поликистозные яичники (18,2%), миома матки (19,7%), урогенитальные инфекции (39,4%).

Между основной группой и группой сравнения не было значимых различий в структуре причин кровотечений, возрасту, массо-ростовым показателям, табакокурению, возрасту менархе и начала половой жизни, паритету родов, спектру гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, что позволило в дальнейшем сравнивать результаты лечения.

Исходные коагуляционные тесты указывали на повышение вязкости крови и интенсификацию процессов внутрисосудистого свертывания крови (табл. 1), были сопоставимы среди исследуемого контингента женщин ( $p_{1A-C} > 0,05$ ;  $p_{1B-C} > 0,05$ ) и неспецифичны в отношении риска развития массивного кровотечения. Данные пациенток с массивным кровотечением в 1-е сутки послеродового периода отражали значимое снижение коагуляционного потенциала по всем лабораторным тестам ( $p_{2A-C} < 0,05$ ;  $p_{2B-C} < 0,05$ ). В группе сравнения на 3-и сутки наблюдалось статистически значимое уменьшение содержания эритроцитов, тромбоцитов и фибриногена, а также снижение суммарной активности факторов внутреннего и внешнего пути свертывания по сравнению с контрольной группой ( $p_{2B-C} < 0,05$ ).

На основании сплошного обследования 648 беременных в III триместре получены референтные значения ТЭГ-параметров и разработан алгоритм оценки коагуляционного профиля в III триместре беременности

On the basis of a continuous survey of 648 pregnant women in the III trimester of pregnancy the reference values of TEG parameters were obtained and algorithm of evaluation of coagulation profile was developed (Fig. 1). Parameters of hypercoagulation and hypocoagulation included deviation of two or more of the four main parameters of TEG (R, K, Angle, MA) outside the reference values. Coagulation or fibrinolytic status in patients with coagulation disorders was also verified by TEG. Results of TEG in the main study group differed significantly from the control group primarily by the level of intensification of intravascular coagulation (Table 2). Coagulopathy in MOH patients was revealed in 91.9% of cases. Loose clot formation and dominance of activation of fibrinolysis over coagulation, which is typical for fibrinolytic option of DIC occurred frequently (35.1%,  $p < 0.05$ ) as well as consumptive coagulopathy (21.6%,  $p < 0.05$ ) compared to control cohort.

Initial parameters of the plasma hemostasis in the control group were consisted with normal coagulation (R 5 [3, 6] min, K 3 [2, 4] min) and platelet (Angle 55 [50, 60]°, MA 65 [60, 70] mm). In the main group chronometric hypercoagulation (R 3 [2, 4] min, K 2 [1, 3] min) was associated with structural anticoagulation (Angle 50 [45, 55]°, MA 55 [50, 60] mm), indicating altered fibrin-platelet clot indicating the initial disorders of fibrin formation as the cause of altered coagulation.

To compare the performance of the tests studied in the main study group ROC curves were developed based on the

**Таблица 2. Показатели для тромбоэластографии (TEG 5000, Haemoscope corp., USA) у женщин с массивной кровопотери до и после родов, Me [25%;75%]****Table 2. Reference ranges for thromboelastography (TEG 5000, Haemoscope corp., USA) in women with massive blood loss before and after delivery, Me [25%;75%]**

Parameters	Value of indicators in the groups in the stages of research, day						<i>p</i>
	A, <i>n</i> =37			C, <i>n</i> =30			
	before delivery	1 <sup>st</sup> postpartum	3 <sup>rd</sup> postpartum	before delivery	1 <sup>st</sup> postpartum	3 <sup>rd</sup> postpartum	
R, min	3.0 [2.0; 4.0]	7.0 [3.0; 11]	4.0 [1.0; 9.0]	5.0 [4.0; 6.0]	5.0 [3.0; 6.0]	4.0 [2.0; 6.0]	$p_1=0.01$ $p_2=0.04$ $p_3=0.06$
K, min	2.0 [1.5; 3.0]	4.0 [3.0; 5.0]	3.0 [2.0; 4.0]	2.5 [2.0; 3.0]	2.3 [2.0; 3.0]	2.0 [1.5; 3.0]	$p_1=0.52$ $p_2=0.04$ $p_3=0.13$
Angle, °	50 [45; 56]	45 [40; 50]	50 [43; 52]	63 [61; 68]	60 [57; 64]	58 [50; 62]	$p_1=0.03$ $p_2=0.03$ $p_3=0.06$
MA, mm	40 [37; 45]	35 [32; 40]	45 [40; 50]	60 [55; 65]	55 [50; 60]	65 [60; 70]	$p_1=0.02$ $p_2=0.01$ $p_3=0.01$
LY30, %	0.1 [0.1; 0.2]	0.3 [0.1; 0.5]	0.5 [0.2; 0.8]	0.3 [0.1; 0.5]	0.8 [0.4; 1.0]	1.0 [0.5; 1.5]	$p_1=0.83$ $p_2=0.04$ $p_3=0.21$

**Примечание.** R, мин — время свертывания; K, мин — время формирования сгустка; MA, мм — максимальная плотность сгустка; Angle, ° — угол между осевой линией и касательной к точке амплитуды 20 мм; LY30,% — лизис за 30 мин. A, C — группы.

**Note.** R, min — clotting time; K, min — clot formation time; MA, mm — maximum clot firmness; Angle, ° — the angle between the centre line and a tangent to the curve through the 20 mm amplitude point; LY30,% — lysis at 30 min. A, C — groups (Materials and Methods).

(рис. 1). Маркерами гиперкоагуляционного статуса считали отклонение двух и более из четырех основных показателей ТЭГ (R, K, Angle, MA) за пределы референтных значений в протромбогенную сторону, а гипокоагуляционного статуса — аналогичные изменение в сторону кровоточивости. При наличии коагуляционных нарушений пациенткам основной группы с помощью ТЭГ верифицировали вариант ДВС-синдрома (коагуляционный или фибринолитический).

Результаты ТЭГ в основной группе исследования значимо отличались от контрольной группы по уровню интенсификации внутрисосудистого свертывания крови (табл. 2). При массивной кровопотере коагулопатии регистрировались в 91,9% случаев. Чаще наблюдалось формирование патологически рыхлого сгустка и преобладание активации фибринолиза над коагуляцией, что характерно для фибринолитического варианта ДВС-синдрома (35,1%,  $p<0,05$ ) и коагулопатии потребления (21,6%,  $p<0,05$ ).

Исходное состояние плазменного (R 5 [3; 6] мин, K 3 [2; 4] мин) и тромбоцитарного (Angle 55 [50; 60]°, MA 65 [60; 70] мм) гемостаза в контрольной группе соответствовало нормокоагуляции. В основной группе хронометрическая гиперкоагуляция (R 3 [2; 4] мин, K 2 [1; 3] мин) сочеталась со структурной гипокоагуляцией (Angle 50 [45; 55]°, MA 55 [50; 60] мм), т.е. сформированный фибрин-тромбоцитарный сгусток был неполноценным, что указывало на исходные нарушения фибринообразования на конечном этапе свертывания.

Для сравнения рабочих характеристик изучаемых тестов в основной группе исследования были построены ROC-кривые зависимости результатов коагуляционных тестов от величины кровопотери. Величина площади под ROC-кривой для MA [AUC=0,83 (95%CI

results of coagulation tests vs. the amount of blood loss. The area under the curve for the ROC- MA was greater than any of examined hemocoagulation parameters [AUC=0.83 (95% CI 0.79–0.87),  $p=0,001$ ] With a sensitivity of 80,3% and specificity of 81,8% at a critical value of 40,4 mm.

Depending on the identified coagulation disorders and surgical methods to stop bleeding, the transfusion therapy was carried out with fresh frozen plasma, cryoprecipitate or platelet concentrate. Correction of alterations of hemostasis significantly accelerated the recovery of hematological and hemostatic parameters in the early postpartum period in patients of the main group.

The most hemostatic effect was evident in the main group. With standard treatment the incidence of hysterectomies were significantly higher than in the main group (31.0% vs. 10.8%,  $p=0.02$ ). Blood loss of 2000 ml or more registered in 16.2% of women of the main group (diagnosed with TEG) and in 27.6% of cases in patients of the control group ( $p=0.03$ ). Total amount of blood of women in main group A was significantly lower than in control group B (2305±203 vs. 1931±108 mL).

Blood saving technology was employed in various combinations: introduction of tranexamic acid (89.2%), infusion of fresh frozen plasma (94.6%), tubal vessels (46.0%), ligation of the internal iliac arteries (8.1%), reinfusion of autologous erythrocytes with the aid of apparatus CELL SAVER (24.3%). It should be noted that patients of the main group undergone surgeries in the past. Thus 52.9% of ligation tubal vessels in the main group A was performed prior to separation of the placenta, whereas in control group the vessel ligation was carried out only because of bleeding.

Volume and composition of therapy aimed to restore blood hemostasis and correct of said hemostatic parameters

## Critical conditions in obstetrics and neonatology

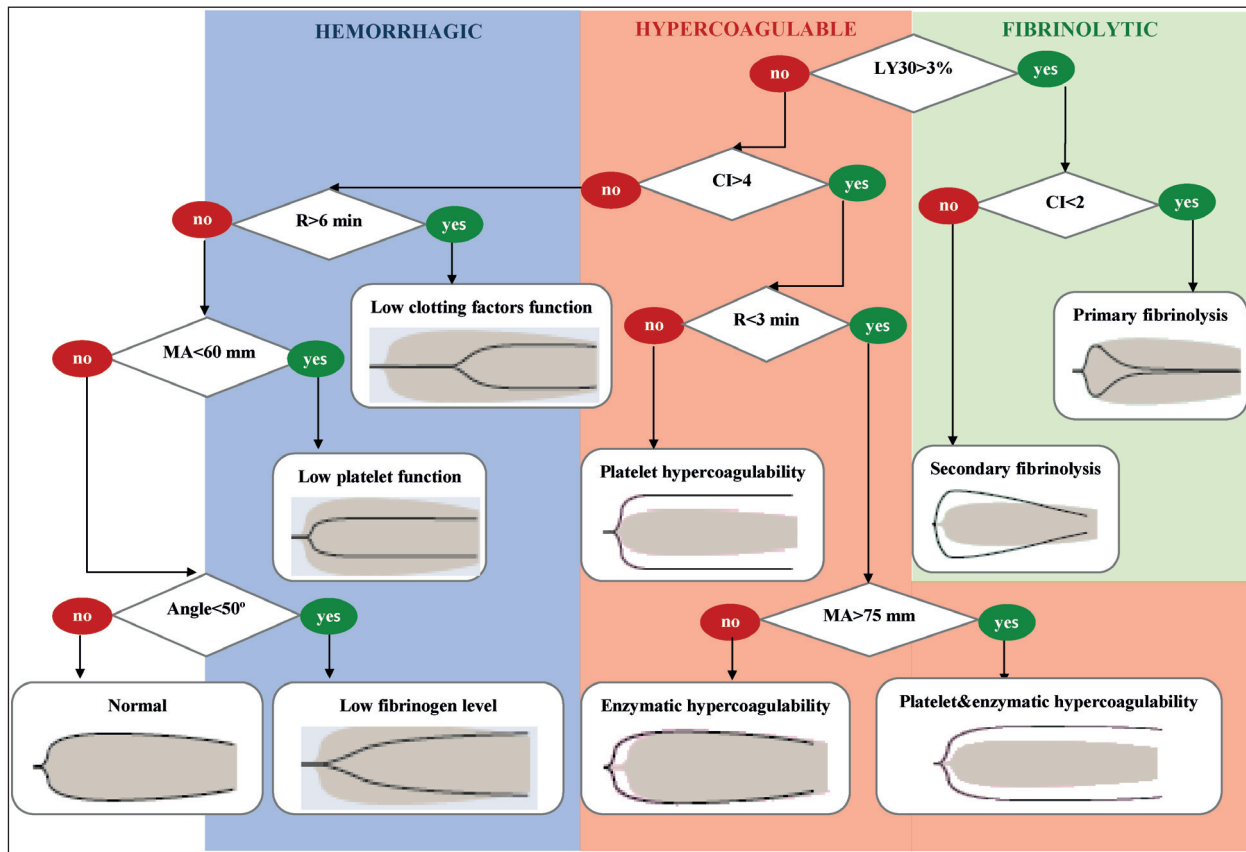


Рис. 2. Алгоритм оценки коагуляционного профиля в III триместре (TEG 5000, Haemoscope corp., USA)

Hemorrhagic – гипокоагуляция; Hypercoagulable – гиперкоагуляция; Fibrinolytic – фибринолиз; Primary fibrinolysis – первичный фибринолиз; Secondary fibrinolysis – вторичный фибринолиз; Low clotting factors function – недостаточность факторов свертывания; Low platelet function – недостаточность тромбоцитов; Low fibrinogen level – недостаточность фибриногена; Platelet hypercoagulability – активация тромбоцитарного звена; Enzymatic hypercoagulability – активация плазменного звена; Platelet&enzymatic hypercoagulability – гиперкоагуляция общая; Normal – нормокоагуляция; R, мин – время свертывания; K, мин – время формирования сгустка; MA, мм – максимальная плотность сгустка; Angle, ° – угол между осевой линией и касательной к точке амплитуды 20 мм; LY30,% – лизис за 30 мин; CI – коагуляционный индекс.

Fig. 2. Estimation algorithm coagulation profile in III trimester (TEG 5000, Haemoscope corp., USA)

R, min – clotting time; K, min – clot formation time; MA, mm – maximum clot firmness; Angle, ° – the angle between the centre line and a tangent to the curve through the 20 mm amplitude point; LY30,% – lysis at 30 min; CI – coagulation index.

0,79–0,87),  $p=0,001$ ] была больше, чем у любого из рассмотренных гемокоагуляционных показателей.

Анализ структурных свойств образующегося сгустка позволил сделать заключение о степени компенсации системы гемостаза среди изучаемого контингента и необходимости гемокорректирующей терапии. В зависимости от выявленных коагуляционных нарушений одновременно с хирургическими методами остановки кровотечения проводили трансфузионную терапию свежзамороженной плазмой, криопреципитатом или тромбоцитным концентратом. Коррекция нарушений в системе гемостаза значимо ускорила восстановление гематологических и гемостазиологических параметров в раннем послеродовом периоде у пациенток основной группы.

В соответствии с использованными в настоящей работе критериями эффективности наиболее выраженный гемостатический эффект получен в основной группе. При стандартной акушерской тактике количество случаев гистерэктомий было значимо больше, чем в основной группе (31,0% против 10,8%,  $p=0,02$ ). Кровопоте-

were significantly different in groups under study. In control group correction of hemovolemic alterations required infusions with a large amount of fluids ( $4341 \pm 907$  ml vs  $2937 \pm 730$  ml,  $p < 0.01$ ), whereas the volume of injected fresh frozen plasma was significantly lower in patients of the main group ( $1281 \pm 415$  ml vs.  $2576 \pm 503$  ml,  $p < 0.01$ ). e Volumes of packed red blood cells and platelets in treatment groups did not differ significantly ( $1525 \pm 570$  vs.  $1203 \pm 313$  ml,  $p = 0.06$  and  $0.96 \pm 0.7$  vs.  $1.13 \pm 0.6$  ml,  $p = 0.06$ , respectively)

## Conclusion

According to TEG, in patients with MOH coagulopathy was due to altered platelet component of the hemostasis (chronometric hypercoagulation (R 3 [2, 4] min, K 2 [1, 3] min) combined with structural anticoagulation (Angle 50 [45, 55]°, MA 55 [50, 60] mm). The density of fibrin clot provided the main prognostic risk factor in MOH [AUC=0.83 (95%CI 0.79–0.87),  $p=0.001$ ].

ря 2000 мл и более зарегистрирована у 16,2% женщин, у которых для выявления нарушений системы гемостаза применялась ТЭГ и в 27,6% случаев среди пациенток группы сравнения ( $p=0,03$ ). Общий объем кровопотери женщин в группе А был статистически значимо меньше, чем в группе В ( $2305\pm 203$  мл против  $1931\pm 108$  мл).

Во всех случаях использовали кровосберегающие технологии в разных сочетаниях: введение трамексамовой кислоты (89,2%), инфузия свежемороженой плазмы (94,6%), перевязка маточных сосудов (46,0%), перевязка внутренних подвздошных артерий (8,1%), реинфузия аутологичных эритроцитов с помощью аппарата CELL-SAVER (24,3%). Следует отметить, что в основной группе хирургические методы применялись раньше. Так, в 52,9% случаев перевязка маточных сосудов в основной группе была выполнена до отделения плаценты, в то время как в группе сравнения перевязка сосудов осуществлялась только по факту развития кровотечения.

Объем и состав терапии, направленной на восстановление гемоволемических нарушений и коррекцию указанных гемостатических параметров, значительно отличались в группах исследования. В группе сравнения для коррекции гемоволемических нарушений потребовался больший объем инфузионной терапии ( $4341\pm 907$  мл против  $2937\pm 730$  мл —  $p<0,01$ ), при этом объем введенной свежемороженой плазмы был значимо меньше у пациентов основной группы ( $1281\pm 415$  мл против  $2576\pm 503$  мл —  $p<0,01$ ). Статистически значимых различий в объеме эритроцитарной массы ( $1525\pm 570$  против  $1203\pm 313$  мл —  $p=0,06$ ) и тромбоцитарной массы ( $0,96\pm 0,7$  против  $1,13\pm 0,6$  мл;  $p=0,06$ ) между сравниваемыми группами не получено.

## Заключение

В конце прошлого века тромбоэластограф был модифицирован и автоматизирован процесс обработки данных, что широко расширило практическое использование ТЭГ-метода. В 2000 году одобрена для клинического применения и утверждена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) система TEG 5000 (Haemoscope Corp., USA) [9–11]. В соответствии с приказом МЗ РФ, N 919н от 2012 г., тромбоэластограф включен в Стандарт оснащения отделений анестезиологии-реанимации, отделений реанимации и интенсивной терапии, операционного блока.

Чтобы оценить эффективность терапии массивных акушерских кровотечений на основе применения ТЭГ, изучены диагностические и прогностические воз-

можности TEG 5000 (Haemoscope Corp., USA) у 66 пациенток с массивным акушерским кровотечением. По данным ТЭГ, у исследуемых с массивными акушерскими кровотечениями, коагулопатии обусловлены несостоятельностью тромбоцитарного гемостаза: хронометрическая гиперкоагуляция (R 3 [2; 4] мин, K 2 [1; 3] мин) сочеталась со структурной гипокоагуляцией (Angle 50 [45; 55]°, MA 55 [50; 60] мм). Наибольшей прогностической возможностью определения риска массивного акушерского кровотечения обладает показатель плотности фибринового сгустка, MA [AUC=0,83 (95%CI 0,79–0,87),  $p=0,001$ ].

При наличии имеющихся возможностей по обеспечению консервативного и хирургического гемостаза, восполнению гиповолемии чрезвычайно важно определить комплекс лечебно-диагностических мероприятий. Полученные результаты послужили основанием для использования ТЭГ в комплексе лечебно-диагностических мероприятий при акушерском кровотечении, что позволило уменьшить число гистерэктомий в 3,1 раза ( $p=0,02$ ), снизить объем кровопотери в 1,3 раза ( $p=0,03$ ), сократить использование свежемороженой плазмы в 2,0 раза ( $p=0,01$ ).

**Acknowledgments. The study was supported by Grant of the President of Russian Federation (МК-163.2011.7).**

Таким образом, экспресс-оценка состояния свертывающей системы крови, осуществляемая с помощью ТЭГ, позволяет выбирать сбалансированную инфузионно-трансфузионную терапию, проводить своевременную патогенетически обоснованную терапию, предупредить развитие критического состояния и реализовать органосохраняющую тактику.

**Исследование проведено при государственной поддержке — Грант Президента Российской Федерации (МК-163.2011.7).**

**References**

## Литература

1. Борисов Д.Б., Марков Б.Б., Мезенцев П.А., Поскотин И.Р., Истомина Н.А. Стимуляция эритропоэза у пациентов с послеоперационной анемией. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (4): 59–63.
2. Марченков Ю.В., Яковлев В.Н., Коржева И.Ю., Алексеев В.Г., Мороз В.В. Алгоритмы диагностики и лечения лёгочных кровотечений. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 45–54.
3. Мороз В.В., Сергунова В.А., Назаров Б.Ф., Козлова Е.К., Черныш А.М., Власов И.Б. Изменения наноструктуры мембран красных

1. Borisov D.B., Markov B.B., Mezentshev P.A., Poskotin I.R., Istomina N.A. Stimulyatsiya eritropoeza u patsientov s posleoperatsionnoi anemiei. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Erythropoiesis stimulation in patients with postoperative anemia. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (4): 59–63. [In Russ.]
2. Marchenkov Yu.V., Yakovlev V.N., Korzheva I.Yu., Alekseyev V.G., Moroz V.V. Algoritmy diagnostiki i lecheniya legochnykh krvotochenii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Algorithms for the diagnosis and treat-



## Critical conditions in obstetrics and neonatology

- клеток крови при кровопотере на этапах хирургического лечения у больных при операциях на спинном мозге. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (2): 5–11.
4. Филатов В.В., Долгих В.Т. Особенности гемодинамики и свёртывающей системы крови у больных, оперированных по поводу кровотечной язвенной болезни. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 30–34.
  5. Баринов С.В., Долгих В.Т., Медяникова И.В. Гемокоагуляционные нарушения у беременных с гестозом. *Журн. акушерства и женских болезней*. 2013; 62 (6): 5–12.
  6. Подольский Ю.С. Особенности патогенеза и коррекции критических состояний в акушерстве. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 103–110.
  7. Медяникова И.В., Баринов С.В., Долгих Т.И., Полежаев К.Л., Ралко В.В. Нарушения системы гемостаза в акушерской практике: руководство для врачей. М.: Литтерра; 2014: 128.
  8. Butwick A, Ting V, Ralls L.A., Harter S, Riley E. The association between thromboelastographic parameters and total estimated blood loss in patients undergoing elective cesarean delivery. *Anesth. Analg.* 2011; 112 (5): 1041–1047. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e318210fc64>. PMID: 21474664
  9. Devine P.C. Obstetric hemorrhage. *Semin. Perinatol.* 2009; 33 (2): 76–81. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2008.12.004>. PMID: 19324235
  10. Kozek-Langenecker S.A. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2010; 24 (1): 27–40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2009.09.009> PMID: 20402168
  11. McLintock C., James A.H. Obstetric hemorrhage. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9 (8): 1441–1451. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04398.x>. PMID: 21668737
  12. Medyannikova I., Barinov S., Gudinova J. Predictors of obstetrical complications: a prospective cohort study. *J. Clin. Gynecol. Obstet.* 2014; 3 (1): 14–21.
  13. Rajpal G., Pomerantz J.M., Ragni M.V., Waters J.H., Vallejo M.C. The use of thromboelastography for the peripartum management of a patient with platelet storage pool disorder. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2011; 20 (2): 173–177. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2010.09.014>. PMID: 21168326
  14. Roeloffzen W.W., Kluijn-Nelemans H.C., Mulder A.B., de Wolf J.T. Thrombocytopenia affects plasmatic coagulation as measured by thrombelastography. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2010; 21 (5): 389–397. <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0b013e328335d0e4>. PMID: 20410815
  15. White H., Zollinger C., Jones M., Bird R. Can thromboelastography performed on kaolin-activated citrated samples from critically ill patients provide stable and consistent parameters? *Int. J. Lab. Hematol.* 2010; 32 (2): 167–173. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-553X.2009.01152.x>. PMID: 19302233
- Поступила 03.10.2013**
- 
- provide stable and consistent parameters? *Int. J. Lab. Hematol.* 2010; 32 (2): 167–173. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-553X.2009.01152.x>. PMID: 19302233
- Submitted 03.10.2013**
- ment of pulmonary hemorrhage. *General Reanimatology*. 2013; 9 (2): 45–54. [In Russ.]
  3. Moroz V.V., Sergunova V.A., Nazarov B.F., Kozlova E.K., Chernysh A.M., Vlasov I.B. Izmeneniya nanostruktury membran krasnykh kletok krovi pri krvopotere na etapakh khirurgicheskogo lecheniya u bolnykh pri operatsiyakh na spinnom mozge. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Changes in the nanostructure of red blood cells in intraoperative blood loss during spinal cord surgery. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (2): 5–11. [In Russ.]
  4. Filatov V.V., Dolgikh V.T. Osobennosti gemodinamiki i svertyvayushchei sistemy krovi u bolnykh, operirovannykh po povodu krvotechenii yazvennoi bolezni. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Hemodynamics and blood coagulation system in patients operated following ulcer disease hemorrhagia. *General Reanimatology*]. 2013; 9 (3): 30–34. [In Russ.]
  5. Barinov S.V., Dolgikh V.T., Medyannikova I.V. Gemokoagulyatsionnye narusheniya u beremennykh s gestozom. [Integrated assessment haemostasis pregnant women with gestosis]. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznei*. 2013; 62 (6): 5–12. [In Russ.]
  6. Podolsky Yu.S. Osobennosti patogeneza i korrektsii kriticheskikh sostoyanii v akusherstve. *Obshchaya Reanimatologiya*. [The specific features of the pathogenesis and correction of critical conditions in obstetric care. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (4): 103–110.
  7. Medyannikova I.V., Barinov C.V., Dolgikh T.I., Polezhaev K.L., Ralko V.V. Narusheniya sistemy gemostaza v akusherskoi praktike: rukovodstvo dlya vrachei. [Disorders of hemostasis in obstetric practice. Guide for physicians]. Moscow: Litterra; 2014: 128. [In Russ.]
  8. Butwick A, Ting V, Ralls L.A., Harter S, Riley E. The association between thromboelastographic parameters and total estimated blood loss in patients undergoing elective cesarean delivery. *Anesth. Analg.* 2011; 112 (5): 1041–1047. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e318210fc64>. PMID: 21474664
  9. Devine P.C. Obstetric hemorrhage. *Semin. Perinatol.* 2009; 33 (2): 76–81. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2008.12.004>. PMID: 19324235
  10. Kozek-Langenecker S.A. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2010; 24 (1): 27–40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2009.09.009> PMID: 20402168
  11. McLintock C., James A.H. Obstetric hemorrhage. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9 (8): 1441–1451. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04398.x>. PMID: 21668737
  12. Medyannikova I., Barinov S., Gudinova J. Predictors of obstetrical complications: a prospective cohort study. *J. Clin. Gynecol. Obstet.* 2014; 3 (1): 14–21.
  13. Rajpal G., Pomerantz J.M., Ragni M.V., Waters J.H., Vallejo M.C. The use of thromboelastography for the peripartum management of a patient with platelet storage pool disorder. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2011; 20 (2): 173–177. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2010.09.014>. PMID: 21168326
  14. Roeloffzen W.W., Kluijn-Nelemans H.C., Mulder A.B., de Wolf J.T. Thrombocytopenia affects plasmatic coagulation as measured by thrombelastography. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2010; 21 (5): 389–397. <http://dx.doi.org/10.1097/MBC.0b013e328335d0e4>. PMID: 20410815
  15. White H., Zollinger C., Jones M., Bird R. Can thromboelastography performed on kaolin-activated citrated samples from critically ill patients