

На правах рукописи

Новиков Денис Игоревич

**Нарушения системы гемостаза и их коррекция у детей при
трансплантации и обширной резекции печени**

Анестезиология и реаниматология

3.1.12

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук**

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского».

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Зайцев Андрей Юрьевич

Научный консультант:

Доктор медицинских наук

Филин Андрей Валерьевич

Официальные оппоненты:

Журавель Сергей Владимирович - доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно - исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, заведующий научным отделением анестезиологии.

Галстян Геннадий Мартинович - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии.

Ведущая организация: Федеральное государственное Бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2023 г. в «__» часов на заседании диссертационного совета 24.1.204.01, ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Абрикосовский переулок, д.2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» по адресу: 119991, г. Москва, ГСН-1, Абрикосовский переулок, д.2 и на сайте www.med.ru

Автореферат разослан

«__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета, д.м.н.

Никода Владимир Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы.

Нарушения гемостаза при тяжелых и терминальных заболеваниях печени, несмотря на непрерывное совершенствование хирургических техник и анестезиологического обеспечения, все еще остаются крайне серьезной и до конца не решенной проблемой, приводящей к жизнеугрожающим осложнениям в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде. (Kenet G. 2018; Feng J. 2019).

Особые трудности доставляет тот факт, что даже имеющиеся данные, разработанные алгоритмы и референсные значения лабораторного мониторинга по коррекции нарушений системы гемостаза в периоперационном периоде у взрослых пациентов не применимы для детей (Эсауленко Е.В. 2015; Alper I. 2010). Так как у детей разных возрастных групп имеются значительные различия в развитии системы гемостаза, степени выраженности компенсаторных процессов и необходимости их коррекции не только в зависимости от возраста пациентов, но и от исходного поражения печени (Колосков А.В. 2017; Andrew M. 1990).

Актуальной проблемой остается и интраоперационная кровопотеря, которая является одной из основных причин неудовлетворительных результатов хирургического лечения (Cacciarelli T. 1999; Clevenger B. 2014). Так, например, частота развития гипокоагуляционных кровотечений может достигать 32% (Журавель С.В. 2017), а массивная гемотрансфузия во время трансплантации печени увеличивает 30 дневную летальность на 15,3% (Tan L. 2021). Также, не менее значимыми являются исходная коагулопатия и высокие риски развития периоперационных кровотечений (Steib A. 2001; Borgman M. 2007; Alkozai E. 2009).

В последние годы возможность рутинного использования тромбоэластометрии позволила лучше понимать интраоперационный коагуляционный профиль пациентов и, при необходимости, точнее проводить целенаправленную коррекцию его звеньев (Ройтман Е.В. 2015; Жалялов А.С.

2017; Заболотских И.Б. 2018; Галстян Г.М. 2019). Применение таргетной терапии нарушений системы гемостаза привело к снижению объема используемых на пациента компонентов крови (Nacoti M. 2016).

Применение ROTEM позволяет анестезиологам заблаговременно выявлять и корректировать нарушения системы гемостаза перед основными этапами хирургического лечения, выявлять причину интраоперационных кровотечений и проводить оптимальную целенаправленную терапию как компонентами крови, так и специфическими лекарственными средствами (Ройтман Е.В. 2009; Жилялов А.С. 2017; Görlinger K. 2018; Field A. 2019).

Недостаточное количество данных об особенностях изменения системы гемостаза у детей во время трансплантации и обширной резекции печени, необходимость снижения интраоперационной кровопотери и гемотрансфузии, потребность в адаптации имеющихся взрослых алгоритмов прецизионной терапии нарушений системы гемостаза для применения в педиатрической практике и обусловили актуальность исследования.

Цель исследования: Разработать клинико-лабораторные подходы к коррекции нарушений системы гемостаза во время трансплантации и обширной резекции печени у детей.

Задачи исследования:

1. Определить нарушения системы гемостаза в зависимости от вида хирургического вмешательства на печени и их влияние на объем интраоперационной кровопотери.
2. Оценить и сравнить изменения системы гемостаза у детей разных возрастных групп на этапах трансплантации печени.
3. Оценить и сравнить изменения системы гемостаза у детей разных возрастных групп на этапах резекции печени.
4. Разработать и внедрить в клиническую практику алгоритм коррекции изменений системы гемостаза в интраоперационном периоде в соответствии с тяжестью изменений параметров коагуляционных тестов и характера оперативного вмешательства.

Научная новизна.

Впервые проведен комплексный анализ нарушений системы гемостаза (трансплантация и обширная резекция печени) у детей от 0 до 11 лет.

Впервые проведена оценка и сравнение изменений системы гемостаза у детей в зависимости от возрастной группы пациентов при трансплантации и обширной резекции печени.

Проведена оценка целесообразности и эффективности применения компонентов инфузионно- трансфузионной терапии и медикаментозной коррекции нарушений системы гемостаза на основании возрастных особенностей пациентов и характера перенесенного ими оперативного вмешательства.

Определен характер и объем мероприятий по диагностике и коррекции изменений системы гемостаза у детей во время операций трансплантации и обширной резекции печени.

Практическая значимость.

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм интраоперационного мониторинга и коррекции изменений системы гемостаза у детей от 0 до 11 лет при трансплантации и обширной резекции печени.

В соответствии с разработанным алгоритмом определен характер и объем мероприятий по интраоперационной лабораторной диагностике изменений системы гемостаза на основных этапах трансплантации печени и резекции печени у детей от 0 до 11 лет.

Показано отсутствие необходимости рутинного применения компонентов крови и медикаментозных гемостатических препаратов на основных интраоперационных этапах трансплантации печени и резекции печени у детей.

Обоснована целесообразность применения вязкоэластических методик лабораторной диагностики изменений системы гемостаза в беспеченочном и постбеспеченочном периоде трансплантации печени.

Положения, выносимые на защиту:

1. Дети от 0 до 11 лет, которым планируется проведение радикального хирургического лечения заболеваний печени, сохраняют нормальный, уровень активности системы гемостаза и кислотно-основного состояния крови, позволяющие сохранить нормокоагуляцию.
2. На беспеченочном этапе трансплантации печени резко снижается концентрация факторов свертывания внешнего и внутреннего пути гемостаза, что приводит к развитию гипокоагуляции.
3. После пуска артериального кровотока по трансплантату гипокоагуляция достигает максимальных значений в результате присоединения к дефициту факторов свертывающей системного действия эндогенных гепариноидов.
4. С началом функционирования трансплантата печени наблюдается постепенная нормализация работы свертывающей и противосвертывающей систем крови.
5. Рутинное интраоперационное применение вязкоэластических методик у детей младших возрастных групп во время гемигепатэктомии не целесообразно, ввиду отсутствия выраженных изменений системы гемостаза.

Внедрение результатов работы. Разработанные алгоритмы диагностики и интраоперационной коррекции нарушений гемостаза при трансплантациях и обширных резекциях печени у детей внедрены в клиническую практику и активно применяются в работе отделения анестезиологии и реанимации I ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского». Основные положения работы активно используются в лекциях и на семинарских занятиях, в докладах на конференциях и съездах.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в разработке протоколов интраоперационного мониторинга и алгоритмов коррекции нарушений системы гемостаза у детей младших возрастных групп во время обширных хирургических вмешательств на печени. В составе анестезиологической бригады осуществлял анестезиологическое обеспечение,

проведение вязкоэластических тестов лабораторной диагностики, проводил сбор лабораторных данных, заполнение и соблюдение протоколов исследования, определение показаний и объемов инфузионно - трансфузионной терапии, выполнял статистическую обработку полученных данных и их анализ.

Степень достоверности и апробация результатов.

Фундаментом полученных выводов послужили результаты статистического исследования, проведенного при помощи программного обеспечения StatPlus Pro (AnalystSoft inc.) для MacOS. Применены тесты описательной статистики, U-критерий Манна-Уитни для двух независимых выборок, непараметрический ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса для нескольких независимых выборок.

Достоверность результатов обусловлена соблюдением нормативов теоретического и экспериментального исследования. Выборка репрезентативна. Длительность работы составила 3 года, что позволило обеспечить исследование достаточного количества пациентов.

Диссертация апробирована и рекомендована к защите 30 сентября 2022 года, на совместном заседании сотрудников отделения анестезиологии- реанимации I, отделения анестезиологии- реанимации II, отделения реанимации и интенсивной терапии I, отделения пересадки печени ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Публикации. Материалы исследования отражены в 4 - х рецензируемых ВАК печатных изданиях.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на: Втором Российском съезде детских анестезиологов- реаниматологов, VII Михельсоновских чтениях 17.04.2021 г; I конгрессе «Безопасность в анестезиологии и интенсивной терапии», посвященном памяти академика РАН Бунятына А.А.

30.09.2021г; II конгрессе «Безопасность в анестезиологии и интенсивной терапии», посвященном памяти академика РАН Бунятына А.А. 29.09. 2022г.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Она изложена на 182 страницах печатного текста, который иллюстрирован 27 таблицами и 5 рисунками. Список литературы включает в себя 425 источника, из которых 42 отечественных и 383 зарубежных автора.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследованных пациентов и методология исследования.

С 2018г. по 2021г. на базе ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» проведено ретроспективно- проспективное когортное исследование, в которое были включены данные 140 детей в возрасте от 3 месяцев до 11 лет. В ретроспективную часть исследования вошло 92 наблюдения (из которых 32 пациентам была выполнена трансплантация левой доли печени или левого латерального бисегмента печени; 60 пациентом- резекция печени).

Проспективная часть исследования включила 48 детей в возрасте от 3 месяцев до 11 лет, 23 из которых перенесли трансплантацию левой доли или левого латерального бисегмента печени от родственного донора и 25 - гемигепатэктомию.

Критерии включения:

Возраст пациентов до 11 лет включительно, перенесшие операции: трансплантация левого латерального бисегмента печени от живого родственного донора, левосторонняя гемигепатэктомия, расширенная левосторонняя гемигепатэктомия, правосторонняя гемигепатэктомия.

Разделение пациентов по группам проводилось в зависимости от возраста пациентов.

Критерии неключения:

Возраст пациентов старше 11 лет, вес пациентов менее 4000г., степень анестезиологического риска по ASA VI, холестатические заболевания печени (биллиарная атрезия, биллиарная дисплазия, гепатоцеллюлярный внутрипеченочный холестаза, холангиоцеллюлярный внутрипеченочный, синдром Алажилля) и пациенты, перенёвшие ретрансплантацию левого латерального бисегмента печени от умершего донора.

Этапы исследования и характеристика лабораторных методов оценки системы гемостаза.

Во время ортотопической трансплантации печени было выделено 4 основных этапа исследования: 1-й этап – добеспеченочный; 2-й этап - беспеченочный; 3-й этап - 15 минут после пуска артериального кровотока трансплантата и 4-й этап - 1 час после пуска артериального кровотока трансплантата.

При гемигепатэктомии у детей были выделены 2 этапа исследования. Первый этап – начало разделения паренхимы печени (начало резекции) и второй- конец разделения паренхимы печени (конец резекции).

На каждом из вышеперечисленных этапов как во время трансплантации печени, так и во время гемигепатэктомии проводили анализ следующих лабораторных исследований: кислотно-основного состояния крови (КОС), коагулограммы и ротационной тромбоэластометрии (ROTEM).

В коагулограмме производилась сравнительная оценка показателей времени активированного свертывания (АСТ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), международного нормализованного отношения (МНО), антитромбина III и фибриногена.

В ROTEM при помощи аппарата ROTEM- delta (Tem Innovations GmbH, Germany) проводился анализ 4 тестов: INTEM, EXTEM, FIBTEM, HEPTEM.

Статистический анализ данных. Анализ полученных в исследовании данных осуществлялся при помощи пакета статистического программного обеспечения StatPlus:mac Pro (AnalystSoft Inc. USA).

Проверка, проведенная при помощи критерия Колмогорова- Смирнова, всех числовых значений на соответствие нормальному распределению вероятностей подтвердила гипотезу о их ненормальном распределении. В результате чего были использованы непараметрические методы статистического анализа.

В описательной статистике значения числовых показателей представлены медианой (М), разделяющей значения пополам и квантилями Q1 (25%), Q3 (75%). Оценка расположения медианы между квантилями позволила судить об асимметричности распределения.

Для оценки различий между показателями нескольких несвязанных между собой выборок был применен критерий Краскела- Уоллиса. В свою очередь, для определения различий между двумя несвязанными между собой выборками нами был применен U-критерий Манна- Уитни. Гипотеза считалась достоверной при $p < 0,05$, а отвергалась при $p > 0,05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были выявлены особенности лабораторных показателей в зависимости как от пациентов с гепатобластомой различных возрастных групп, так и от характера и объема перенесенного оперативного вмешательства. В дальнейшем, полученные данные были соотнесены с уровнем интраоперационной кровопотери, выраженной в процентном соотношении от объема циркулирующей крови пациентов разных возрастных групп.

С одной стороны, анализ полученных данных коагулограммы на предоперационном этапе позволил судить об относительно компенсированном состоянии детей с гепатобластомой, перенесших стандартный курс полихимиотерапии по схеме PRETEXT IV. О чем свидетельствуют показатели МНО, АЧТВ, антитромбина III и фибриногена, находящиеся в группе I и группе II в пределах референсных значений (Таб. 1). Наличие терминальных стадий заболевания, при которых имелись показания для гемигепатэктомии или трансплантации не сопровождались выраженным нарушением функций печени, почек и нарушением коагуляции.

Таблица 1

**Предоперационные данные коагулограммы пациентов при трансплантации печени и гемигепатэктомии
М (Q1;Q3)**

Вид операции	Трансплантация печени				Резекция печени			
Группы Параметры	Группа 1 (1-2 года) n=22		Группа 2 (3-7лет) n=10		Группа 1 (1-2года) n=44		Группа 2 (3-7лет) n=16	
	П	РЗ	П	РЗ	П	РЗ	П	РЗ
МНО	1,23 (1,06;1,49) *	0,82-1,18	1,13 (1,07;1,31) *	0,82-1,18	1,18 (1,07;1,36) •	0,82-1,18	1,16 (1,04;1,26) •	0,82-1,18
АЧТВ, с	34,60 (31,60;43,70) *	35-47	33,25 (31,18;37,17) *	35-47	34,40 (32,18;39,75) •	35-47	35,20 (34,30;40,70) •	35-47
Антитромбин, 3 %	65,10 (46,00;85,90) *	45-100	86,10 (82,48;90,28) *	65-100	82,30 (58,00;88,40) •	45-100	84,80 (77,50;110,90) •	65-100
Концентрация фибриногена, г/л	2,29 (1,98;3,01) *	2,0-4,0	2,95 (2,38;3,73) *	2,0-4,0	2,52 (2,17;3,35) •	2,0-4,0	3,25 (2,28;3,98) •	2,0-4,0

Примечание: П- показатели, РЗ – референсные значения, р>0,05- при сравнении возрастных групп пациентов перед трансплантацией печени
• р>0,05- при сравнении возрастных групп пациентов перед гемигепатэктомией

Был проведен корреляционный анализ (Рис.1), который позволил выявить тесную взаимосвязь между предоперационным уровнем фибрина и объемом интраоперационной кровопотери у детей в возрасте от 0 до 2 лет. Аналогичные данные были получены и в группе II (у детей от 3 до 11 лет). Высокий уровень фибриногена перед операцией является фактором риска развития интраоперационной массивной кровопотери.

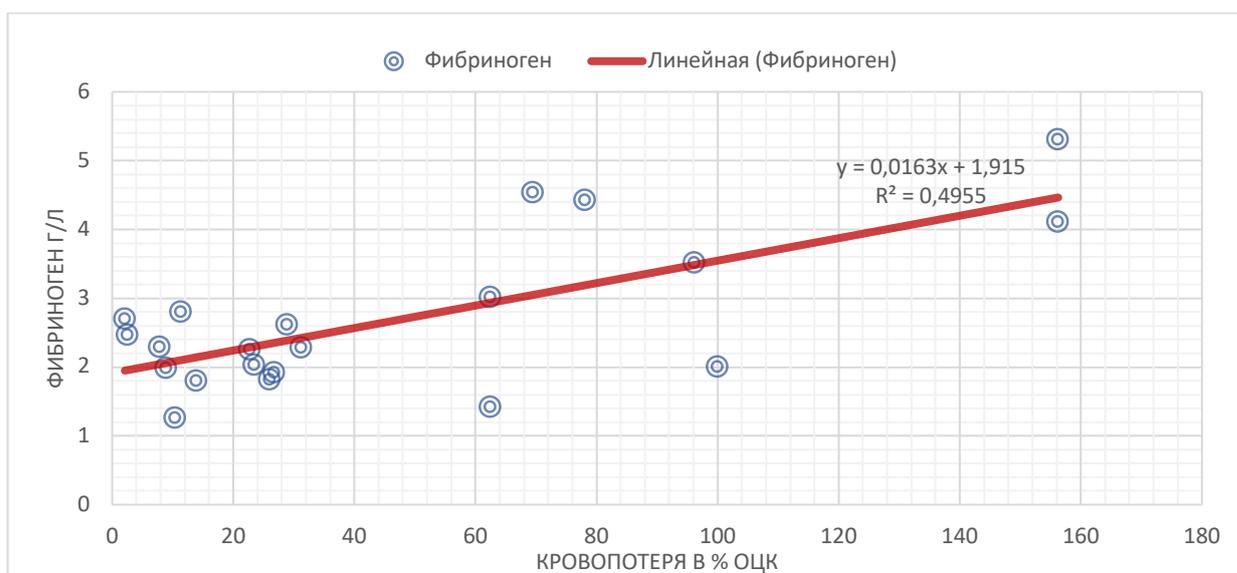


Рис. 1 Зависимость кровопотери от предоперационного уровня фибриногена при трансплантации печени у пациентов в возрастной группе от 0 до 2 лет.

$r=0,7$ при $p<0,05$ - между исходным уровнем фибриногена и объемом интраоперационной кровопотери в % ОЦК

Таким образом, своевременное выявление предикторов интраоперационной массивной кровопотери и прогнозирование рисков проведения гемотрансфузии является критически важным аспектом обеспечения анестезиологической безопасности педиатрической группы пациентов при обширных оперативных вмешательствах на печени.

Был проведен анализ данных ROTEM на четырех основных этапах трансплантации печени, который позволил выявить общие закономерности изменений системы гемостаза на каждом из этапов оперативного вмешательства у детей в возрастных группах от 0 до 2 лет и от 3 до 11 лет (Таб. 2, Таб. 3).

Таблица 2

Показатели ROTEM на этапах трансплантации печени у детей от 0 до 2 лет M (Q1;Q3)

Этапы	Параметры	INTEM		EXTEM		FIBTEM		HEPTEM	
		П	РЗ	П	РЗ	П	РЗ	П	РЗ
Добеспеченочный этап	CT (s)	195,0 (189,0;228,5)*	100 - 200	85,0 (83,0;88,0) *	38 - 79	86,0 (76,5; 87,5)	38 - 62	267,0 (220,5;1911,5)	100 - 240
	CFT (s)	163,0 (129,5; 171,5) *	30 - 110	141,0 (112,5; 172,5)*	34 - 159	-	-	145,5 (120,75;170,25)	30 - 110
	A (°)	61,0 (59,0; 66,0)*	70 - 83	71,0 (63,0;72,0)*	63 - 83	-	-	63,0 (59,0; 67,0)	70 - 83
	A5 (mm)	30,0 (28,5; 35,5)	38 - 57	30,0 (27,5; 37,0) *	35 - 55	8,0 (7,5;11,5)	8 - 17	32,5 (29,25; 35,75)	38 - 57
Беспеченочный этап	CT (s)	537,0 (456,0;1651,5) *	100 - 200	77,0 (76,5;77,5) #	38 - 79	93,0 (88,5;2600,0) #	38 - 79	253,0 (201,0;332,5)	100 - 240
	CFT (s)	468,0 (324,5;611,5) *	30 - 110	206,0 (171,0; 631,5)	34 - 159	-	34 - 159	190,0 (164,5;566,0)	30 - 110
	A (°)	44,5 (37,75;51,25)	70 - 83	53,0 (40,5;58,5)	63 - 83	-	63 - 83	55,0 (40,5;59,0)	70 - 83
	A5 (mm)	20,0 (16,0;24,0)	38 - 57	26,0 (18,0;29,0)	35 - 55	8,5 (7,75;9,25)	35 - 55	28,0 (19,5;30,5)	38 - 57
15 мин. после пуска	CT (s)	666,0 (468,5;2209,5) *	100 - 200	360,0 (219,5; 2116,5)	38 - 79	72,0 (66,0;1842,0)	38 - 79	525,0 (389,0;2028,0)	100 - 240
	CFT (s)	254,5 (203,25;305,75) *	30 - 110	-	34 - 159	-	34 - 159	-	30 - 110
	A (°)	50,0 (44,0;56,0)	70 - 83	-	63 - 83	-	63 - 83	-	70 - 83
	A5 (mm)	24,0 (21,0;27,0)	38 - 57	17,0 (11,0;22,5)	35 - 55	9,5 (8,75;10,25)	35 - 55	16,0 (10,0;22,0)	38 - 57
1 час после пуска	CT (s)	650,0 (468,5;2209,5) *	100 - 200	960,0 (560,5; 1440,5)	38 - 79	72,0 (66,0;1842,0)	38 - 79	525,0 (389,0;2028,0)	100 - 240
	CFT (s)	254,5 (203,25;305,75) *	30 - 110	-	34 - 159	-	34 - 159	-	30 - 110
	A (°)	50,0 (44,0;56,0)	70 - 83	-	63 - 83	-	63 - 83	-	70 - 83
	A5 (mm)	24,0 (21,0;27,0)	38 - 57	17,0 (11,0;22,5)	35 - 55	9,5 (8,75;10,25)	35 - 55	16,0 (10,0;22,0)	38 - 57

Примечание: П- показатели, РЗ- Референсные значения, *p<0,05- при сравнении между этапами исследования одной группы пациентов. # p<0,05 при сравнении между группами пациентов.

Таблица 3

Показатели ROTEM на этапах трансплантации печени у детей от 3 до 11 лет M (Q1;Q3)

Этапы	Параметры	INTEM		EXTEM		FIBTEM		HEPTEM	
		П	P3	П	P3	П	P3	П	P3
Добеспеченочный этап	CT (s)	291,0 (204,0; 298,0)*	100 - 200	58,0 (43,5;78,0)	38 - 79	61,0 (43,75;65,0)	38 - 62	204,0 (135,25;234,5)	100 - 240
	CFT (s)	153,0 (99,0; 209,5)*	30 - 110	117,5 (53,25;231,75)	34 - 159	-	-	98,0 (50,0; 262,0)	30 - 110
	A (°)	62,0 (54,0; 70,5)*	70 - 83	65,0 (52,0;68,0)	63 - 83	-	-	72,0 (50,0;75,0)	70 - 83
	A5 (mm)	23,0 (19,0;38,0)*	38 - 57	35,0 (23,5;38,0)	35 - 55	7,0 (7,0;8,0)	8 - 17	38,0 (21,0;40,0)	38 - 57
Беспеченочный этап	CT (s)	350,0 (281,5;847,0)	100 - 200	82,0 (67,75;121,25) #	38 - 79	60,0 (42,0;71,75) *	38 - 79	253,0 (201,0;332,5)	100 - 240
	CFT (s)	305,5 (149,5; 536,5)*	30 - 110	146,0 (120,0;187,0)	34 - 159	-	-	190,0 (164,5; 566,0)	30 - 110
	A (°)	45,0 (29,75;68,25)*	70 - 83	63,5 (59,75;72,0)	63 - 83	-	63 - 83	55,0 (40,5;59,0)	70 - 83
	A5 (mm)	25,5 (20,0;45,25)	38 - 57	30,5 (26,75;40,0)	35 - 55	7,0 (6,25;10,0)	35 - 55	28,0 (19,5;30,5)	38 - 57
15 мин. после пуска	CT (s)	305,0 (289,0;330,0) *	100 - 200	80,0 (67,0;82,0)	38 - 79	62,0 (61,0;77,0)	38 - 79	307,0 (227,0;686,5)	100 - 240
	CFT (s)	300,0 (149,0;309,0) *	30 - 110	221,5 (163,5;269,5)	34 - 159	-	-	272,0 (152,25;288,25)	30 - 110
	A (°)	48,0 (46,0;64,0)	70 - 83	61,5 (53,25;63,0)	63 - 83	-	63 - 83	50,0 (46,25;61,0)	70 - 83
	A5 (mm)	20,0 (19,0;29,0)	38 - 57	30,5 (22,5;40,0)	35 - 55	7,0 (7,0;16,5)	35 - 55	21,0 (20,0;29,5)	38 - 57
1 час после пуска	CT (s)	415,0 (240,0;293,25)	100 - 200	77,5 (59,25;80,0)	38 - 79	66,0 (62,0;73,0)	38 - 79	364,5 (227,0;782,0)	100 - 240
	CFT (s)	129,0 (110,0;314,0)	30 - 110	159,0 (152,0;269,0)	34 - 159	-	-	272,0 (127,0;366,0)	30 - 110
	A (°)	71,0 (52,0;83,0)	70 - 83	63,0 (51,0;83,0)	63 - 83	-	63 - 83	50,0 (37,0;66,0)	70 - 83
	A5 (mm)	34,0 (31,0;56,0)	38 - 57	50,0 (30,0;54,0)	35 - 55	-	35 - 55	21,0 (17,0;32,0)	38 - 57

Примечание: П- показатели, P3- Референсные значения, *p<0,05- при сравнении между этапами исследования одной группы пациентов. # p<0,05 при сравнении между группами пациентов.

Так медиана INTEM_{СТ} и INTEM_{СФТ} на добеспеченочном этапе трансплантации печени в группе I составила 195,0 (189,0; 228,5) с и 163,0 (129,5; 171,5) с, а в группе II - 291,0 (204,0; 298,0) с и 153,0 (99,0; 209,5) с соответственно. Медиана EXTEM_{СТ} и EXTEM_{СФТ} у детей от 0 до 2 лет равнялась 85,0 (83,0;88,0) с и 141,0 (112,5; 172,5) с соответственно, а в группе от 3 до 11 лет - 58,0 (43,5;78,0) с и 117,5 (53,25;231,75) с. Представленные данные позволяют судить о нормокоагуляции у детей от 0 до 11 лет, а как следствие и компенсированном состоянии пациентов во время осуществления доступа и мобилизации сосудистого русла перед гепатэктомией.

В то же время, для беспеченочного этапа трансплантации печени в обеих возрастных группах была характерна выраженная гипокоагуляция, в большей степени обусловленная дефицитом факторов внутреннего пути каскада коагуляции. По данным ROTEM это отражалось в удлинении INTEM_{СТ} до 537,0 (456,0; 1651,5) с ($p<0,05$), а INTEM_{СФТ} до 468,0 (324,5; 611,5) с ($p<0,05$) в группе детей до 2 лет. Во второй группе (дети до 11 лет) было удлинено INTEM_{СТ} до 350,0 (281,5;847,0) с ($p<0,05$), INTEM_{СФТ} до 305,5 (149,5; 536,5) с ($p<0,05$). Дефицит факторов свертывания в данном случае был обусловлен выключением печени из системного кровотока и прекращением её синтетической функции.

Своего пика гипокоагуляция достигала у обеих возрастных групп в первые 15 мин после пуска артериального кровотока трансплантата, когда к выраженному дефициту факторов свертывания внутреннего и внешнего пути каскада коагуляции присоединялся эффект системного действия гепарина. Отражались, описанные выше изменения, у детей до двух лет в удлинении INTEM_{СТ} до 666,0 (468,5; 2209,5) с, INTEM_{СФТ} до 254,5 (203,25; 305,75) с, EXTEM_{СТ} до 360,0 (219,5; 2116,5) с ($p<0,05$). Так же было отмечено удлинение НЕРТЕМ_{СТ} до 525,0 (389,0; 2028,0) с ($p<0,05$). В группе детей от 3 до 11 лет INTEM_{СТ} составило 305,0 (289,0; 330,0) с, INTEM_{СФТ} - 300,0 (149,0; 309,0) с, EXTEM_{СТ} - 80,0 (67,0;82,0) с, НЕРТЕМ_{СТ} - 307,0 (227,0; 686,5) с, НЕРТЕМ_{СФТ} - 272,0 (152,25; 288,25) с ($p<0,05$). Лабораторная картина системного действия

гепарина в отсутствие его экзогенного введения свидетельствует о развитии гепариноподобного эффекта – состояния, при котором из поврежденного, в результате тепловой и холодовой ишемии, эндотелия трансплантата печени в системный кровоток попадают эндогенные гепариноиды.

Через один час после пуска артериального кровотока трансплантата гипокоагуляция в обеих возрастных группах хоть и сохранялась, однако, она имела тенденцию к постепенному снижению. В группе детей от 0 до 2 лет $INTEM_{СТ}$ равнялось 650,0 (468,5; 2209,5) с, $INTEM_{СФТ}$ - 254,5 (203,25; 305,75) с, $EXTEM_{СТ}$ - 960,0 (560,5; 1440,5) с, $HEPTEM_{СФТ}$ - 525,0 (389,0; 2028,0) с ($p < 0,05$). Во второй группе (дети от 3 до 11 лет) через 1 час после пуска артериального кровотока трансплантата $INTEM_{СТ}$ составляло 415,0 (240,0; 293,25) с, $INTEM_{СФТ}$ - 129,0 (110,0; 314,0) с, $EXTEM_{СТ}$ - 77,5 (59,25; 80,0) с, $EXTEM_{СФТ}$ - 159,0 (152,0; 269,0) с, $HEPTEM_{СТ}$ равнялось 364,5 (227,0; 782,0) с, $HEPTEM_{СФТ}$ - 272,0 (127,0; 366,0) с ($p < 0,05$).

При сравнении показателей ROTEM на соответствующих этапах исследования достоверных различий между возрастными группами обнаружено не было. Необходимо акцентировать внимание на отсутствии гиперфибринолиза в обеих группах исследования на каждом из этапов оперативного лечения. Рутинное применение антифибринолитических препаратов в такой ситуации не целесообразно.

Дети обеих возрастных групп во время трансплантации печени имеют общие закономерности изменения интраоперационного коагуляционного профиля, отражающиеся в сопоставимых данных классической коагулограммы и вязкоэластических тестов.

Таким образом, понимание изменений, происходящих в системе гемостаза во время трансплантации печени детям и возможность их адекватной прецизионной коррекции, являются крайне важными аспектами обеспечения интраоперационной безопасности детей от 0 до 11 лет. Однако, вопрос о необходимости рутинной активной коррекции изменений, по-

прежнему, остается дискуссионным и требует инициального подхода в каждом конкретном случае.

Таблица 4

Показатели ROTEM на этапах резекции печени у детей в возрасте от 0 до 2 лет (n=14). M(Q1;Q3)

Параметры		INTEM		EXTEM		FIBTEM		HEPTEM	
		П	P3	П	P3	П	P3	П	P3
В начале разделения паренхимы печени	CT (s)	200,00 (186,0;238,0)	100 - 200	73,00 (71,5;74,5)	38 - 79	53,00 (51,0;62,0)	38 - 62	376,00 (286,5;420,0)	100 - 240
	CFT (s)	88,00 (83,0;139,0)	30 - 110	136,00 (98,5;153,5)	34 - 159	-	-	152,00 (98,5;152,0)	30 - 110
	A (°)	73,00 (64,5;74,0)	70 - 83	69,00 (62,0;72,0)	63 - 83	-	-	66,50 (64,0;72,0)	70 - 83
	A5 (mm)	39,00 (31,5;44,0)	38 - 57	38,00 (32,0;43,5)	35 - 55	11,00 (9,25;13,5)	8 - 17	45,00 (38,0;46,0)	38 - 57
	A10 (mm)	49,00 (42,5;54,0)	44 - 66	48,00 (42,0;53,5)	43 - 65	13,00 (10,25;15,75)	9 - 23	54,00 (48,0;56,0)	44 - 66
	MCF (mm)	54,00 (51,0;61,0)	50 - 72	52,00 (47,0;57,0)	50 - 72	13,50 (11,0;17,5)	10 - 25	60,00 (53,5;64,0)	50 - 72
В конце разделения паренхимы печени	CT (s)	201,00 (161,0;237,5)	100 - 200	71,00 (60,5;72,5)	38 - 79	63,00 (55,5;70,0)	38 - 62	338,00 (202,0;352,5)	100 - 240
	CFT (s)	93,00 (95,0;112,0)	30 - 110	125,00 (98,0;173,5)	34 - 159	-	-	152,00 (114,5;176,0)	30 - 110
	A (°)	71,00 (70,5;74,0)	70 - 83	69,00 (60,5;73,0)	63 - 83	-	-	66,00 (62,5;68,0)	70 - 83
	A5 (mm)	39,00 (35,0;45,0)	38 - 57	38,00 (31,0;44,0)	35 - 55	9,50 (8,25;10,0)	8 - 17	33,00 (28,0;39,5)	38 - 57
	A10 (mm)	49,00 (45,0;54,0)	44 - 66	48,00 (40,5;54,5)	43 - 65	11,00 (9,5;11,75)	9 - 23	44,00 (35,0;50,0)	44 - 66
	MCF (mm)	54,00 (52,5;59,5)	50 - 72	55,00 (50,5;60,5)	50 - 72	11,50 (10,25;13,5)	10 - 25	51,00 (45,0;56,0)	50 - 72

Примечание: $p > 0,05$ при сравнении между возрастными группами и между этапами оперативного вмешательства. П- показатели, P3- референсные значения

Таблица 5

Показатели ROTEM на этапах резекции печени у детей в возрасте от 3 до 11 лет (n=11). M(Q1;Q3)

Параметры		INTEM		EXTEM		FIBTEM		HEPTEM	
		П	P3	П	P3	П	P3	П	P3
В начале разделения паренхимы печени	CT (s)	191,00 (179,0;199,0)	100 - 200	66,00 (61,0;72,0)	38 - 79	61,00 (59,0;63,0)	38 - 62	207,00 (206,0;207,0)	100 - 240
	CFT (s)	84,00 (79,0;103,0)	30 - 110	92,00 (88,0;105,0)	34 - 159	-	-	92,00 (88,0;109,0)	30 - 110
	A (°)	73,00 (70,0;74,0)	70 - 83	72,00 (69,0;72,0)	63 - 83	-	-	71,00 (69,0;73,0)	70 - 83
	A5 (mm)	42,00 (39,0;45,0)	38 - 57	42,00 (38,0;45,0)	35 - 55	10,00 (9,0;13,0)	8 - 17	43,00 (35,0;43,0)	38 - 57
	A10 (mm)	52,00 (49,0;56,0)	44 - 66	52,00 (48,0;55,0)	43 - 65	11,00 (10,0;15,0)	9 - 23	53,00 (45,0;53,0)	44 - 66
	MCF (mm)	60,00 (58,0;64,0)	50 - 72	59,00 (52,0;63,0)	50 - 72	12,00 (11,0;18,0)	10 - 25	59,00 (52,0;59,0)	50 - 72
В конце разделения паренхимы печени	CT (s)	229,00 (201,0;285,0)	100 - 200	61,00 (61,0;61,0)	38 - 79	63,00 (59,0;67,0)	38 - 62	250,00 (250,0;260,0)	100 - 240
	CFT (s)	93,00 (78,0;177,0)	30 - 110	91,00 (81,0;184,0)	34 - 159	-	-	176,00 (108,0;178,0)	30 - 110
	A (°)	71,00 (69,0;74,0)	70 - 83	72,00 (59,0;74,0)	63 - 83	-	-	62,00 (57,0;68,0)	70 - 83
	A5 (mm)	41,00 (28,0;45,0)	38 - 57	43,00 (27,0;46,0)	35 - 55	10,00 (9,0;11,0)	8 - 17	28,00 (28,0;38,0)	38 - 57
	A10 (mm)	52,00 (38,0;56,0)	44 - 66	54,00 (39,0;56,0)	43 - 65	11,00 (11,0;12,0)	9 - 23	38,00 (38,0;49,0)	44 - 66
	MCF (mm)	59,00 (49,0;60,0)	50 - 72	60,00 (51,0;61,0)	50 - 72	13,00 (12,0;15,0)	10 - 25	49,00 (49,0;57,0)	50 - 72

Примечание: $p > 0,05$ при сравнении между возрастными группами и между этапами оперативного вмешательства. П- показатели, P3 – референсные значения.

Анализ лабораторных данных детей группы I (от 0 до 2 лет) и группы II (от 3 до 11 лет), которым была выполнена расширенная гемигепатэктомия, не выявил выраженных изменений гемокоагуляции (Таб. 4, Таб. 5). Перед началом разделения паренхимы печени дети обеих возрастных групп сохраняли нормокоагуляцию. У детей до 2 лет к началу резекции печени

INTEM_{СТ} равнялось 200,00 (186,0; 238,0) с, INTEM_{СФТ} - 88,00 (83,0; 139,0) с, EXTEM_{СТ} -73,00 (71,5; 74,5) с, а EXTEM_{СФТ} - 136,00 (98,5; 153,5) с.

В группе детей от 3 до 11 лет перед началом гемигепатэктомии INTEM_{СТ} достигало 191,00 (179,0; 199,0) с, INTEM_{СФТ} - 84,00 (79,0; 103,0) с, EXTEM_{СТ} -66,00 (61,0; 72,0) с, а EXTEM_{СФТ} - 92,00 (88,0; 105,0) с.

После разделения паренхимы печени в обеих возрастных группах не было отмечено выраженных изменений в системе гемостаза. У детей в группе I INTEM_{СТ} равнялось 201,00 (161,0; 237,5) с, INTEM_{СФТ} - 93,00 (95,0; 112,0) с, EXTEM_{СТ} -71,00 (60,5; 72,5) с, а EXTEM_{СФТ} - 125,00 (98,0; 173,5) с ($p>0,05$). Во второй группе (дети от 3 до 11 лет), аналогично, не было выявлено изменений системы гемостаза после завершения гемигепатэктомии, что можно отметить по INTEM_{СТ} равному 229,00 (201,0; 285,0) с, INTEM_{СФТ} - 93,00 (78,0; 177,0) с, EXTEM_{СТ} -61,00 (61,0; 61,0)с, а EXTEM_{СФТ} - 91,00 (81,0; 184,0) с ($p>0,05$).

Статистических различий как при межгрупповом сравнении данных одноименных этапов исследования, так и при сравнении этапов в рамках одной группы получено не было. Полученные данные позволяют сделать вывод о компенсированном состоянии детей обеих возрастных групп после проведенной полихимиотерапии, во время всего периоперационного периода расширенной гемигепатэктомии.

Таким образом, в отличие от трансплантации печени, при расширенной гемигепатэктомии нет острой необходимости в рутинном одновременном проведении и классических тестов коагулограммы и вязкоэластических тестов. В стандартных ситуациях определение классической коагулограммы будет достаточным для мониторинга, а при остро развивающихся состояниях проведение ROTEM может дать возможность более широкого и полного понимания происходящих нарушений.

Выводы

1. Разработан и внедрен в клиническую практику цельориентированный комплекс мероприятий по диагностике и коррекции нарушений системы гемостаза у детей при трансплантации и обширной резекции печени, позволяющий снизить объем интраоперационной кровопотери и гемотрансфузии.
2. Дети от 0 до 11 лет с терминальными стадиями заболеваний печени имеют ребалансированную систему гемостаза, состояние которой характеризуется сохранением нормокоагуляции несмотря на выраженный дефицит факторов свертывания.
3. Беспеченочный период трансплантации печени по данным ротационной тромбоэластометрии сопровождается выраженной гипокоагуляцией, вследствие дефицита факторов пути свертывания. В постбеспеченочном периоде трансплантации печени, несмотря на сохраняющуюся гипокоагуляцию, намечается тенденция к нормализации коагуляционного профиля.
4. При резекции печени у детей от 0 до 11 лет на всех этапах оперативного вмешательства сохраняется нормальная активность системы гемостаза, не требующая рутинной коррекции.

Практические рекомендации

1. Не требуется проведения рутинной интраоперационной коррекции системы гемостаза у детей младших возрастных групп с паренхиматозными заболеваниями печени, на этапе мобилизации сосудистого русла.
2. Необходимо применение вязкоэластических тестов (ROTEM): INTEM, EXTEM, HEPTEM и классической коагулограммы в беспеченочном периоде трансплантации печени, через 15 мин. и через 1 час после пуска артериального кровотока трансплантата.
3. Рутинное интраоперационное применение вязкоэластических методик у детей младших возрастных групп во время гемигепатэктомии не

целесообразно, ввиду отсутствия выраженных изменений системы гемостаза.

4. Необходимо использование разработанного алгоритма диагностики и коррекции изменений системы гемостаза детей от 0 до 11 лет на основных этапах трансплантации печени. Решение о необходимости проведения цельориентированной коррекции развивающихся изменений должно быть принято на основе разработанного алгоритма, индивидуальных особенностей пациента и характера клинической ситуации.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Беспалов Е.К. Использование задней блокады поперечного пространства живота для послеоперационной анальгезии при обширных операциях на печени в педиатрии. / Беспалов Е.К., Зайцев А.Ю., **Новиков Д.И.** и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. - №3(19). - С.- 49-54. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-3-49-54>.
2. **Новиков Д.И.** Изменения гемостаза при трансплантации печени у детей. / **Новиков Д.И.**, Зайцев А.Ю., Дубровин К.В., и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. - №1(19). С.- 67-74. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-1-67-74>
3. **Новиков Д.И.** Особенности интраоперационных изменений системы гемостаза во время резекции печени у детей. / **Новиков Д.И.**, Зайцев А.Ю., Дубровин К.В., и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. - №3(19). - С.- 41-48. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-3-41-48>.
4. **Новиков Д.И.** Анестезиологические особенности родственной ретрансплантации части печени ребенку: когда кажется, что невозможно (клинический случай). / **Новиков Д.И.**, Зайцев А.Ю., Филин А.В и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2022. - №4 (9). – С. - 97-102. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-4-97-102>

Список сокращений

АЧТВ- активированное частичное тромбопластиновое время

АД- артериальное давление

ЧСС- частота сердечных сокращений

ЦВД- центральное венозное давление

МНО- международное нормализованное отношение

КЩС- кислотно- щелочное состояние

СЗП- свежезамороженная плазма

ЦВД- центральный венозное давление

АСТ- время активированного свертывания

ROTEM- ротационная тромбоэластометрия

ТЕG – тромбоэластография

EXTEM – тест с рекомбинантным тканевым фактором для активации внешнего пути коагуляции

INTEM – тест с эллаговой кислотой для активации внутреннего пути коагуляции

FIBTEM – тест с цитохалазином D для подавления активности тромбоцитов и позволяет обнаружить дефицит фибриногена, или качественные нарушения полимеризации фибрина.

HEPTEM – тест с гепариназой, инактивирующей гепарин, используется для выявления нарушений системы гемостаза в присутствии гепарина и определяет специфическое действие антикоагулянтов.

СТ (coagulation time) - время свертывания

CFT (clot formation time) – время образования сгустка

MCF (maximum clot firmness) – максимальная плотность сгустка

МА (maximum amplitude) – максимальная амплитуда

А- амплитуда

LI₃₀ (lysis index) – индекс лизиса через 30 мин.

ML (maximum lysis) – максимальный лизис