

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»

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

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Зайцев А.Ю.

Научный консультант:

Доктор медицинских наук

Филин А.В.

Москва – 2022

## Оглавление

<i>Список сокращений</i> .....	5
<i>Введение</i> .....	6
Актуальность. ....	6
Цель исследования: .....	8
Научная новизна исследования.....	8
Практическая значимость.....	9
Положения, выносимые на защиту: .....	10
Личный вклад автора. ....	10
Публикации.....	11
Степень достоверности и апробация результатов.....	11
Реализация работы. ....	12
Объем и структура диссертации: .....	12
<i>Глава 1</i> .....	13
<i>Цель ориентированная терапия периоперационной коагулопатии при трансплантации и обширной резекции печени у детей</i> .....	13
«Модель формирующегося гемостаза».....	13
«Клеточная модель коагуляции» .....	14
«Модель ребалансированной коагуляции» (Rebalanced coagulation).....	14
1.1 Исходные расстройства коагуляции.....	15
1.2 Кровопотеря и её предикторы при трансплантации печени .....	17
1.3 Нарушения коагуляции во время трансплантации печени у детей.....	19
1.4 Фармакологические подходы к кровосбережению.....	22
1.4.1 Антифибринолитические препараты. ....	22

1.4.2	Рекомбинантный VIIa фактор .....	26
1.4.3	Концентрат протромбинового комплекса.....	28
1.5	<i>Трансфузия компонентов крови во время трансплантации печени.....</i>	<i>29</i>
1.5.1	Переливание крови во время трансплантации печени. ....	29
1.5.2	Трансфузия свежзамороженной плазмы во время трансплантации печени. ....	33
1.5.3	Трансфузия тромбоконцентрата .....	34
1.5.4	Трансфузия криопреципитата. ....	37
<i>Глава 2.....</i>		<i>40</i>
<i>Клиническая характеристика пациентов и методы исследования.....</i>		<i>40</i>
2.1	Дизайн исследования и характеристика пациентов.....	40
2.2	Оценка интраоперационной кровопотери и инфузионно-трансфузионной терапии. ....	43
2.3	Этапы исследования и характеристика лабораторных методов оценки коагуляционного профиля.....	47
2.4	Метод анестезии. ....	49
2.5	Интраоперационный анестезиологический мониторинг.....	50
2.6	Статистический анализ данных. ....	51
<i>Глава 3.....</i>		<i>52</i>
<i>Предикторы массивной кровопотери при обширных оперативных вмешательствах на печени у детей. ....</i>		<i>52</i>
3.1.	Нарушения биохимических лабораторных показателей и коагулограммы перед трансплантацией печени и гемигепатэктомией у детей разных возрастных групп с гепатобластомой. ....	52
3.2.	Объем и предикторы кровопотери при трансплантации печени и гемигепатэктомии у детей разных возрастных групп. ....	57

<i>Интраоперационная динамика лабораторных показателей системы гемостаза во время трансплантации печени детям.....</i>	<i>65</i>
4.1. Нарушения кислотно- основного состояния крови и коагулограммы на основных этапах трансплантацией печени у детей младших возрастных групп. ....	65
4.2. Динамика показателей коагулограммы на основных этапах трансплантации печени у детей. ....	73
4.3. Динамика показателей ротационной тромбоэластометрии на основных этапах трансплантации печени детям. ....	80
4.4 Применение в клинической практике алгоритма коррекции нарушений системы гемостаза во время трансплантации фрагмента печени детям.....	93
<i>Глава 5.....</i>	<i>98</i>
<i>Интраоперационные изменения системы гемостаза во время резекции печени у детей.....</i>	<i>98</i>
5.1. Нарушения кислотно- основного состояния крови на основных этапах резекции печени у детей младших возрастных групп. ....	98
5.2. Динамика показателей коагулограммы на основных этапах резекции печени у детей. ....	104
5.3. Динамика показателей ротационной тромбоэластометрии на основных этапах трансплантации печени у детей. ....	108
<i>Заключение.....</i>	<i>115</i>
<i>Выводы.....</i>	<i>125</i>
<i>Практические рекомендации.....</i>	<i>126</i>
<i>Список литературы: .....</i>	<i>127</i>

## 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

РОТЕМ- ротационная тромбоэластометрия

ТЕГ – 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

MA (maximum amplitude) – максимальная амплитуда

A- амплитуда

LI<sub>30</sub> (lysis index) – индекс лизиса через 30 мин.

ML (maximum lysis) – максимальный лизис

## Введение

### Актуальность работы.

Обширные операции на печени начали проводиться с первой половины двадцатого века. И прошли долгий путь от единичных экспериментальных операций до рутинного метода лечения терминальных стадий заболеваний печени. Несмотря на значительный интерес к данной области хирургии как трансплантации, так и обширные резекции печени все еще несут за собой огромное количество проблем для задействованных в лечении специалистов на протяжении всего периоперационного периода [6, 7, 124, 297].

Нарушения системы гемостаза при тяжелых и терминальных заболеваниях печени, несмотря на непрерывное совершенствование хирургических техник и анестезиологического обеспечения, все еще остается крайне серьезной и до конца не решенной проблемой, приводящей к серьезным осложнениям в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде с возможными драматическими последствиями [4, 24, 33, 296].

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 могут быть слепо перенесены на детей [13, 27, 28, 141]. Так как даже в самой этой группе имеются значительные различия в развитии системы гемостаза, степени выраженности компенсаторных процессов и необходимости их коррекции не только в зависимости от возрастной категории пациентов, но и в зависимости от исходного поражения печени [36, 37, 53, 64].

Данные об особенностях интраоперационного и раннего послеоперационного мониторинга у пациентов нуждающихся в обширных хирургических операциях на печени, несмотря на большое количество печатных работ, носят единичный и несистематизированный характер, а пути

коррекции нарушений гемостаза и по сей день дискутабельны и используются специалистами в большей степени эмпирически, на основании личного опыта или традиций лечебного учреждения [30, 34, 37, 38].

Актуальной проблемой остается и интраоперационная кровопотеря, являющаяся одной из основных причин неудовлетворительных результатов хирургического лечения и приводящей к росту послеоперационной летальности [135, 358, 374, 375]. Также, не менее значимы проблемами у этих пациентов являются исходная коагулопатия и высокие риски развития периоперационных кровотечений [54, 70, 136, 374].

Кровотечения при обширных хирургических операциях на печени таких как трансплантация или резекция, это серьезная многопрофильная проблема, часто требующая применения компонентов крови. Что уже само по себе несет высокие риски тяжелых осложнений для пациентов в раннем послеоперационном периоде [89, 243 - 245].

Факторами риска массивной гемотрансфузии у детей в периоперационном периоде обширных операций на печени являются: трансплантация доли печени от умершего донора, исходно низкий уровень тромбоцитов и высокий уровень лейкоцитов [248, 253, 255, 334]. Тромбоцитопения, является неотъемлемой спутницей терминальных заболеваний печени, что в свою очередь вызвано низким уровнем тромбопротеина и секвестрацией тромбоцитов при гиперспленизме на фоне портальной гипертензии [268, 280, 289, 297].

В последние годы возможность рутинного использования тромбоэластометрии позволила лучше понимать интраоперационный коагуляционный профиль пациентов и, при необходимости, точнее проводить целенаправленную коррекцию его звеньев [27, 382, 401, 402]. Что, в свою очередь привело к снижению объема используемых на пациента компонентов крови. [28, 297, 362, 404]

Ротационная тромбоэластометрия активно используется для мониторинга интраоперационного фибринолиза и, соответственно,

адекватности проведения антифибринолитической терапии, а также для быстрой оценки адгезивно- агрегационной функции тромбоцитов, оценки гемостатической и антикоагулянтной терапии [5, 16, 17, 20].

Её применение 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 [20, 26, 32, 43].

Кроме того, использование тромбоэластометрии может оказать значительную помощь в обнаружении протромботических состояний в раннем послеоперационном периоде, связанных с нехваткой протеина С или Антитромбина III, которые могут привести к развитию тромбоза печеночной артерии и вытекающим из этого драматическим последствиям [54, 63, 174, 306].

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 клиничко-лабораторные подходы к коррекции нарушений системы гемостаза во время трансплантации и обширной резекции печени у детей.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

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 исследования.**

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 свертывания 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.

### **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, протоколирование результатов исследования, определение показаний и объемов инфузионно- трансфузионной терапии. Автор выполнял статистическую обработку полученных данных и их анализ.

### **Публикации.**

Проведение анализа полученных данных и основанных на нем умозаключений было отражено в 4 публикациях в рецензируемых ВАК печатных изданиях.

### **Степень достоверности и апробация результатов.**

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

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.

Материалы диссертации доложены 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.

**Реализация работы.**

Разработанные алгоритмы диагностики и интраоперационной коррекции нарушений гемостаза при трансплантациях и обширных резекциях печени у детей внедрены в клиническую практику и активно используются 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.

**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.

## Глава 1.

### Цельориентированная терапия периоперационной коагулопатии при трансплантации и обширной резекции печени у детей

Обширные резекции и трансплантации из экспериментальных превратились в стандартные методы лечения терминальных заболеваний печени [7 -10, 45]. Несмотря на значительный интерес к данной области хирургии и непрерывное совершенствование техники вмешательств и анестезиологического обеспечения, нарушения системы гемостаза при тяжелом и терминальном поражении печени и связанные с ними возможные осложнения в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде всё ещё являются серьезной и до конца не решенной проблемой в хирургии печени [10 -12, 178, 181, 183]. Пути коррекции системы гемостаза при этих операциях, по-прежнему, носят дискуссионный характер и проводятся специалистами, в большей степени эмпирически [5, 57, 58, 143, 182].

Не менее остро эта проблема стоит в педиатрической практике, ввиду значительных особенностей непрерывно растущего и развивающегося организма и изменений в свертывающей и противосвертывающей системах, вызванных тяжестью основного заболевания и низким объемом ОЦК [66, 137, 167, 168].

#### Модели гемостаза у детей

В педиатрии сложность коагуляции можно попытаться описать с помощью трех основных моделей:

**«Модель формирующегося гемостаза».** Её ключевой идеей является представление о том, что система гемостаза меняется и созревает в течение всего периода развития от плода до взрослого человека [22, 264, 265]. Впервые

модель была предложена в 80-х годах XX столетия М. Andrew с соавт. для описания системы гемостаза, как развивающегося процесса, напрямую зависящего от возраста [49 - 52].

С. Attard с соавт. подтвердили, что уровни большинства белков свертывающей системы существенно различаются в каждой из возрастных групп пациентов. С возрастом значительно увеличиваются титры II, X, XI, XII факторов свертывания, протеина С, общего и свободного протеина S. Уровни VIII и XIII существенно не меняются, а вот количество V фактора у новорожденных эквивалентно таковому у взрослых, но резко увеличивается в период от 1 года до 5 лет [64, 262].

**«Клеточная модель коагуляции»** - коагуляция регулируется свойствами клеточных поверхностей, отражая большую значимость специфических клеточных рецепторов для белков свертывающей системы крови. В зависимости от содержания на поверхности определенных рецепторов, клетки с одинаковым количеством фосфотидилсерина могут играть совершенно разные роли в механизмах гемостаза. М. Hoffman с соавт. предлагают рассматривать гемостаз не как традиционный каскад реакций, а как три наслаивающихся друг на друга этапа: инициацию, амплификацию (усиление) и распространение (наслоение- propagation) [87, 167].

**«Модель ребалансированной коагуляции» (Rebalanced coagulation)** - модель, показывающая, что значительное снижение как прокоагулянтных, так и антикоагулянтных факторов свертывающей системы крови приводит к формированию сбалансированной системы условно «нормального» коагуляционного профиля [49, 194, 205]. Незначительные изменения в этой системе могут привести к тяжелым непредсказуемым последствиям, высокому риску кровотечений, или, наоборот, тромбообразованию [87, 130, 132]. Эта концепция потребовала разработки новых методов определения коагуляционной способности цельной крови, и гораздо более тщательного выбора подходов к необходимости коррекции изменений системы гемостаза у

пациентов с заболеваниями печени, нуждающихся в радикальном оперативном лечении [132, 148, 173, 179].

### **1.1 Исходные расстройства коагуляции**

Существует несколько факторов, оказывающих значительное влияние на состояние коагуляционной системы ребенка [169, 197, 199, 210]. Одним из них, без сомнения, является возраст [233, 234, 267, 291]. На протяжении всего периода развития ребенка его коагуляционная система подвергается непрерывным изменениям. Более всего они заметны в первые годы жизни, особенно в первые месяцы [64, 263, 271, 272]. На данный момент не существует исследований, посвященных влиянию возрастных изменений системы гемостаза на развитие коагулопатии при заболеваниях печени [206 - 209]. Однако, остается очевидным тот факт, что современное понимание этих процессов, способность контролировать и интерпретировать показатели системы гемостаза у детей, в особенности у новорожденных и младенцев значительно ограничены [19, 40, 115, 266].

Не менее важным фактором в изучении коагуляционной системы является неоднородность показаний к трансплантации печени у детей [12, 57, 193, 286]. Наибольшее количество трансплантаций печени выполняется детям с холестатическими заболеваниями. По данным различных авторов их объем составляет от 30 до 50 % и в основном представлен такими заболеваниями, как наследственный внутрипеченочный холестаз и атрезия желчевыводящих путей [12, 117, 139, 196]. Интерес хирургического лечения терминальных стадий печеночной недостаточности при холестатических заболеваниях в педиатрической практике во многом связан с особенностями их интраоперационного и послеоперационного течения [250, 270, 279, 303]. С одной стороны, в этой группе пациентов остается нормальный гемостатический профиль. С другой, частота послеоперационных тромбозов печеночных сосудов у детей значительно выше, чем у взрослых, что может

быть связано не столько с изменениями в системе коагуляции, сколько с меньшим диаметром сосудов реципиента и разницей в диаметре с сосудами трансплантата [12, 103, 294, 296].

Несмотря на то, что до 15% всех случаев трансплантации печени у детей относится к острой печеночной недостаточности (ОПН), исследований по оценке системы гемостаза при этой патологии в педиатрической практике не проводилось. У взрослых на данный момент тоже проведено лишь несколько исследований. Например, В. Agarwal с соавт. (2012) исследовали, отражает ли увеличение протромбинового времени (ПВ) и протромбинового индекса (ПИ) гемостатический потенциал и риск развития кровотечений при острой печеночной недостаточности у здоровых добровольцев и пациентов с ОПН [47]. Всем были выполнены стандартные лабораторные тесты: тромбоэластография (ТЭГ) и тесты на кинетику образования тромбина. Во всех случаях ОПН ПВ было значительно удлиннено. Однако ее показатели не коррелировали с параметрами ТЭГ. По данным TEG у 45% пациентов наблюдался нормальный коагуляционный профиль, у 20% процентов была обнаружена гипокоагуляция и у 35% - гиперкоагуляция. Определялось пропорциональное снижение как прокоагулянтных, так и антикоагулянтных белков на фоне значительного увеличения уровня восьмого фактора и фактора фон Виллебранта, что привело к эффективной способности генерировать тромбин, хотя и сниженной по сравнению со здоровыми людьми [46, 47, 406].

В том же году Т. Lisman с соавт. решили выяснить зависимость повышения международного нормализованного отношения (МНО) при ОПН с развивающимися нарушениями системы гемостаза и риском развития кровотечения. В результате исследования, несмотря на повышенное у всех пациентов МНО, гемостаз, по данным ТЭГ, поддерживался на нормальном уровне [170, 230 - 232]. В обоих этих исследованиях показатели системы коагуляции выглядели нормальными, однако при их изменении невозможно было предсказать нарушения посредством классических тестов [212, 221].



У детей с гепатобластомой картина гемостаза носит другой характер. С функциональной точки зрения, при этих заболеваниях у пациентов не наблюдается классических признаков печеночной недостаточности [13, 284]. По мнению ряда авторов специфические изменения метаболизма при этих заболеваниях не оказывают существенного влияния на систему гемостаза, а нарушения коагуляции у детей связаны с самим оперативным вмешательством [42, 87, 132, 288].

Стоит также упомянуть о ребалансированном гемостазе у детей, вносящем весомые коррективы в риски развития массивных кровотечений при терминальных стадиях заболеваний печени. Обычно, ребалансированный гемостаз, значительно менее стабилен из-за чего, под действием как внешних, так и внутренних факторов возможен быстрый переход от нормокоагуляции к гипер- или гипокоагуляции [49, 173, 194, 205].

Определить ребалансированный гемостаз при помощи классических коагуляционных тестов не представляется возможным, потому как они не чувствительны к плазменному уровню белков коагуляции таких как антитромбин, протеины С и S, фактор-ингибитор тканевого пути и не могут учитывать влияние гликокаликса и клеточного звена в процессе гемостаза [54, 97, 306, 307].

## **1.2 Кровопотеря и её предикторы при трансплантации печени**

Прогнозировать возможный объем кровопотери при обширных операциях на печени в данный момент представляется возможным по следующим критериям: по этиологии и тяжести заболевания, исходному состоянию свертывающей системы крови, качеству и объему собственной резидуальной паренхимы печени (при резекциях) или донорского органа (при трансплантациях), а также опыту операционной бригады [75, 134, 143, 255].

Традиционно, степень тяжести заболевания печени определяется по шкале Child-Tercott-Pugh. Она включает в себя определение асцита,

энцефалопатии, сывороточного билирубина, альбумина и протромбина С. Итоговый балл дает возможность классифицировать степень компенсации цирроза печени. [344 - 347]

В свою очередь, шкала MELD (Model for End-Stage Liver Disease), претерпев ряд изменений с момента создания, отражает кумулятивную бальную оценку ряда функциональных показателей и дает представление о необходимости постановки пациента в лист ожидания трансплантации [252-254]. Она была принята в США в 2002 году в связи с нехваткой донорских органов и применяется для определения очередности трансплантации печени на основании показателей международного нормализованного отношения, креатинина, билирубина и натрия [299, 336]. Наиболее точные результаты она дает при обследовании пациентов старше 30 лет. В свою очередь, для детей младше 12 лет разработана аналогичная шкала, именуемая PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease), она оценивает те же показатели что и MELD с учетом уровня альбумина, оценки физического развития, соответствия роста и веса возрасту на момент обследования [137, 257].

С одной стороны, на данный момент не существует достоверных данных корреляции её баллов с риском развития массивного интраоперационного кровотечения [66, 85, 195, 259]. С другой, по данным ряда авторов, высокий балл по шкале MELD коррелирует как с развитием острой печеночной недостаточности, требующей пересадки печени, так и значительно увеличивает возможные риски развития интраоперационного кровотечения и массивной кровопотери, оказывает негативное влияние на результаты трансплантации, послеоперационные осложнения и выживаемость [14, 65, 252, 260].

В своем исследовании M.Magnusson с соавт. показали, что высокий балл по шкале MELD является одним из предикторов массивной интраоперационной кровопотери во время трансплантации печени [269]. Однако работы других исследователей, таких как L.Massicotte, A. Steib, S.Roulett, говорят о том, что ни оценка по шкале MELD, ни исходный уровень

гемоглобина, ни предоперационные нарушения свертывающей системы, ни предшествующие операции на брюшной полости не являлись факторами риска развития кровотечений или переливания крови [256, 257, 258, 358 ].

Таким образом, в данный момент нельзя с уверенностью говорить о прямом зависимости развития массивных кровотечений во время трансплантации печени с количеством, набранным по оценочным шкалам баллов [296, 297]. Однако, тяжесть исходной патологии, которую дают возможность определить комплексная оценка лабораторных и инструментальных методов исследования в сочетании с применением вышеописанных шкал, может иметь прямую взаимосвязь с риском развития тяжелых осложнений как во время самого оперативного, так и в послеоперационном периоде [297, 303, 308, 310].

### **1.3 Нарушения коагуляции во время трансплантации печени у детей**

Выделяют три основных хирургических периода трансплантации печени: добеспеченочный, беспеченочный и постбеспеченочный. Каждый из которых характеризуется своими особенностями [7, 8, 11,12].

Отличительными чертами добеспеченочного периода трансплантации печени принято считать наличие предсуществующей коагулопатии, усугубляющейся за счет общей травматичности периода, а также на фоне предсуществующей портальной гипертензии и гемодилюции вследствие инфузионной терапии [25-28, 30].

Во время беспеченочного периода продукция факторов свертывания значительно снижается [30, 41, 317, 321]. Из-за отсутствия тканевого активатора плазминогена и сохраняющегося на неизменном уровне ингибитора активации плазминогена первого типа, основной проблемой на данном этапе может послужить гиперфибринолиз [16, 19, 230, 270, 285].

В постбеспеченочный период длительная ишемия и реперфузионная травма могут оказать значительное влияние на прокоагулянтные и антикоагулянтные механизмы системы гемостаза [24, 41, 60, 342]. Также, на

фоне проходящей активации тромбоцитов, проявляется тромбоцитопения, по большей части связанная с задержкой тромбоцитов в синусах печени [328, 350, 357, 378]. Происходит усиленный гиперфибринолиз из-за увеличенного выделения тканевого активатора плазминогена [16, 18, 370, 371,]. Донорскими тканями выделяется большое количество эндогенных «гепариноидов», что приводит к формированию гепариноподобного эффекта за счет ингибирования активированного Ха фактор свертывания [1, 21 349, 371]. В развитии гепариноподобного эффекта, ведущее значение отдается одному из эндогенных гликозаминогликанов - Гепаран сульфату, который по своей структуре наиболее схож с гепарином [1, 3, 371, 372].

В 2018 году M. Nacoti с соавт. подтвердили нецелесообразность применения протамина для купирования гепариноподобного эффекта, аргументируя тем, что данный препарат имеет высокую связывающую способность относительно высокомолекулярных гепаринов, которым, собственно, и является нефракционированный гепарин. Однако протамин не способен инактивировать низкомолекулярные гепарины, схожую структуру с которыми имеют гликозаминогликаны [296, 297].

В то же время, известно, что как высокомолекулярные, так и некоторые низкомолекулярные гепарины, может инактивировать Гепариназа I [48, 186, 325, 393]. В различных исследованиях показано, что Гепариназа I успешно применяться для купирования эффектов гепарина после искусственного кровообращения и может послужить альтернативой протамину [235, 372, 396]. Однако, её роль в лечении гепариноподобного эффекта в реперфузионную фазу пересадки печени, не была подтверждена [325].

В 2008 году M. Senzolo с соавт. провели ретроспективное исследование данных ТЭГ у 211 пациентов, перенесших пересадку печени, с целью определения распространенности гепариноподобного эффекта на разных этапах оперативного вмешательства и его зависимости от этиологии различных заболеваний печени. По их данным гепариноподобный эффект в исходе был обнаружен у 31% реципиентов, а уже на этапе реперфузии эти

показатели достигали 75%. К концу операции данный эффект спонтанно купировался у 45% пациентов. Авторами установлено, что реципиенты с ОПН более предрасположены к исходному проявлению гепариноподобного эффекта, по сравнению с группой пациентов с хронической печеночной недостаточностью (ХПН) (48,5% против 29%, соответственно). Тем не менее, во время фазы реперфузии выраженность этого эффекта была одинакова в обеих группах [349].

Z. Ven-Ari с соавт. при изучении результатов ТЭГ установили, что у пациентов с холестатическими заболеваниями частота гиперкоагуляции достигала 32% по сравнению с 5% при нехолестатических заболеваниях печени [69].

K.Sogaard с соавт. (2009) показали, что у пациентов с холестатическими заболеваниями, требующими пересадки печени, значительно ниже уровень фибринолиза, чем у пациентов с нехолестатической этиологией заболеваний. В свою очередь, это может быть связано с нивелированием эффектов тканевого активатора плазминогена более высоким уровнем ингибитора активатора плазминогена -I при холестатических заболеваниях печени [348].

При изучении интраоперационных изменений коагуляции у детей во время трансплантации печени было показано, что в ходе добеспеченочного и беспеченочного периода время формирования сгустка и его максимальная амплитуда не изменялись по сравнению с исходными значениями [338, 339, 341]. Время свертывания, ПВ и АЧТВ были в пределах нормальных значений. Наиболее выраженные изменения наблюдались во время реперфузии: удлинялись ПВ, АЧТВ, время реакции и время коагуляции и снижались количество тромбоцитов, скорость и максимальная амплитуда формирования сгустка [368, 369, 405]. В целом, исследование у детей показало изменения коагуляции, аналогичные таковым у взрослых, но выраженные в меньшей степени [373, 377, 379]. По мнению авторов, это может быть связано с преобладанием в нозологической структуре показаний к трансплантации печени у детей с холестатическими заболеваниями [57, 66, 193, 250].

Таким образом, выраженность изменений свертывающей и противосвертывающей систем крови во время различных этапов трансплантации печени у пациентов педиатрического профиля требует дальнейшего изучения и корреляции полученных данных не только с имеющимися знаниями касательно взрослых пациентов, но и в зависимости от преобладания исходного патофизиологического механизма развития терминальной стадии печеночной недостаточности, требующей радикального оперативного лечения [112, 137, 193, 196].

#### **1.4 Фармакологические подходы к кровосбережению**

Проблема кровопотери в хирургии печени имеет огромное значение, и её решение требует мультимодального и мультидисциплинарного подхода, как со стороны предоперационной подготовки пациента и грамотного хирургического гемостаза, так и со стороны оптимальной инфузионно-трансфузионной терапии, фармакотерапии и подходящего своевременного лабораторного мониторинга [2, 4, 6, 17]. Большое значение имеет целенаправленное управление системой гемостаза под контролем тромбоэластометрии с использованием различных фармакологических препаратов и компонентов крови [17, 20, 24 - 26].

##### **1.4.1 Антифибринолитические препараты.**

Во время беспеченочного периода трансплантации печени у взрослых пациентов значительный вклад в увеличение кровопотери вносит усиливающийся фибринолиз [26, 37, 38, 106]. Поэтому, применение антифибринолитических препаратов может снизить объем кровопотери, вызванный гиперфибринолизом [74, 102, 104, 142]. Однако их применение потенциально опасно при развитии протромботических состояний во время ретрансплантации печени, первичного билиарного цирроза, первичного

склерозирующего холангита, тромбоза воротной вены, острой печеночной недостаточности и болезни Бадда-Киари [230, 270, 275, 282].

Из используемых в настоящее время антифибринолитических препаратов по происхождению можно выделить две группы: синтетические (аминокапроновая кислота (АКК), аминотетилбензойная кислота, транексамовая кислота (ТК) и антифибринолитические препараты, получаемые из животных, главным образом из легких убитого скота - апротинин (Контрикал, Гордокс, Антагозан, Трасилол) [282, 285, 301, 309, 312].

### **Аминокапроновая и транексамовая кислота**

Эффективность антифибринолитических препаратов в коррекции интраоперационных коагулопатий, связанных с фибринолизом была подтверждена множеством исследований в различных областях хирургии [19, 31, 32, 105].

В 2018 году Т. Liim с соавт. провели сравнение эффекта от внутривенного введения ТК и АКК на изменение объема кровопотери и трансфузии препаратов крови. Оба эти препарата оказались значительно более эффективными по сравнению с группой плацебо. Однако, в группе ТК уровень интраоперационной кровопотери и необходимость в последующей трансфузии компонентов крови была значимо ниже по сравнению с группой АКК [247].

Аналогичные данные были получены в метаанализе Liu с соавт. по сравнению эффективности ТК и АКК. Авторы продемонстрировали, что применение ТК связано с меньшим объемом интраоперационной кровопотери и меньшим послеоперационным снижением уровня гемоглобина. Тем не менее, в исследовании не было получено достоверных различий в частоте послеоперационных осложнений и длительности пребывания в стационаре [238, 241].

Не менее интересны данные, полученные в исследовании A.Dalmau с соавт., (2004) показавшем неэффективность профилактического применения АКК для уменьшения объема интраоперационной трансфузии компонентов крови во время пересадки печени. В дополнение к этому авторы столкнулись с рядом почечных осложнений у пациентов, которым применялась АКК, таких как, острый клубочковый некроз, инфаркт почки, миопатия, пигмент-индуцированные почечные осложнения, тромбоз клубочковых капилляров, повышенное выделение микроглобулина  $\beta_2$  [122, 123].

Конечно, наличие прямой взаимосвязи между вышеописанными почечными осложнениями и использованием АКК у пациентов с обширными хирургическими вмешательствами на печени требует дальнейшего подробного изучения, а интерполирование полученных у взрослых данных видится нам не совсем уместным касательно педиатрической группы пациентов [107, 110, 113, 114].

Несмотря на то, что ТК обладает в 6-7 раз более выраженным эффектом по сравнению с АКК и положительный эффект от её применения в различных областях хирургии подтвержден многочисленными исследованиями, использование ТК в трансплантации печени для уменьшения кровопотери все еще подвергается критической оценке [144, 145, 176, 301].

Так, например, в 1996 году Youlan F. с соавт. провели исследование по оценке высоких доз ТК (до 20 г.) на кровопотерю и необходимость применения компонентов крови во время ортотопической трансплантации печени. Было показано, что применение ТК привело к значительному снижению кровопотери и необходимости в интраоперационном применении компонентов крови. В этом исследовании ни у одного пациента не было обнаружено тромбоза печеночной или воротной вены. Время пребывания в стационаре и частота ретрансплантаций были сопоставимы с контрольной группой [78].

Напротив, в исследовании A.Dalmau с соавт. (2004), проведенном значительно позже, применение ТК в дозировке 10мг/кг/час и апротинина при



ортотопической трансплантации печени не выявило существенной разницы в объеме интраоперационной кровопотери и необходимости применения компонентов крови по сравнению с контрольной группой [122, 123]. Также не было различий в частоте послеоперационных тромботических осложнений, повторных операций и смертности [122, 123, 125, 126].

Было проведено еще несколько подобных исследований, в которых сравнивались эффекты аprotинина и транексамовой кислоты а так же их влияние на интраоперационную кровопотерю и переливание компонентов крови [353, 356]. В результате были получены аналогичные результаты [277, 278, 313, 318].

Так же стоит отметить, что проведенный в 2011 году метаанализ Кохрановским сообществом, включавший в себя все рандомизированные клинические исследования, посвященные сравнению методов снижения интраоперационной кровопотери и трансфузии компонентов крови во время пересадки печени, не показал значимых отличий между группами транексамовой кислоты и контрольной [80, 81, 82].

Таким образом, АКК и ТК сумели занять определенное значимое место в терапии интраоперационных нарушений свертывающей системы крови при трансплантации печени у взрослых пациентов, рутинное применение антифибринолитических препаратов носит дискуссионный характер и требует дальнейшего проведения масштабных рандомизированных клинических исследований, ориентированных на выявление ранних и отдаленных осложнений [363 - 367]. Так же необходимо провести сравнение эффективности данной группы препаратов не только у взрослых, но и у различных возрастных групп педиатрических пациентов, разительно отличающихся друг от друга, благодаря развитию и созреванию системы гемостаза, находящейся в прямой зависимости от взросления ребенка [376, 383, 384, 390].

### 1.4.2 Рекомбинантный VIIa фактор

В настоящее время доказательная база профилактического применения рекомбинантного VIIa фактора имеет умеренную силу [29]. Кроме того, его применение в кардиохирургии и нейрохирургии было связано с увеличением количества тромбоэмболических осложнений. Хотя систематический обзор 2011 года, проведенный V. Yank et al., не показал значимого влияния на увеличение частоты тромбоэмболических осложнений при применении рекомбинантного VIIa фактора. Данный препарат рекомендуют рассматривать, как «терапию спасения» для снижения кровотечения в тех случаях, когда другие препараты не могут оказать необходимого эффекта, а не как средство для профилактики кровотечений [421].

Большое внимание VIIa фактор привлек к себе благодаря возможности его применения в составе комплексной терапии неконтролируемых кровотечений и коагулопатических состояний в травматологии, однако, необходимость его рутинного применения в хирургии печени по-прежнему оставляет много вопросов, так как сам препарат не является заменой факторам свертывания, а последствия от его применения по-прежнему до конца не ясны и требуют детального изучения [67, 68, 319, 320].

В исследовании J.L.Scheffer с соавт. (2013), в котором на 473 взрослых пациентах, перенесших трансплантацию печени, было показано, что интраоперационное применение рекомбинантного VIIa фактора к большему использованию компонентов крови, увеличению пребывания в отделении интенсивной терапии, более низкой выживаемостью как трансплантатов, так и самих пациентов. Несмотря на это авторы полагают, что превентивное использование VIIa фактора у пациентов высокого риска может оказаться более эффективным по сравнению с его интраоперационным применением. [343]

По данным исследования, проведенного K.Meijer с соавт. (2003), использование рекомбинантного VIIa фактора во время ортотопической

трансплантации печени у взрослых пациентов, по-видимому, увеличивает образование тромбина, не оказывая влияния на системную коагуляцию. [261]

Данные метаанализа NC. Chavez-Tapia с соавторами (2011) демонстрируют, что в каждом из четырех проведенных на тот момент рандомизированных клинических исследований наблюдалось явное отсутствие эффекта от применения VIIa фактора во время ортотопической трансплантации печени [113].

На данный момент использование VIIa фактора в качестве профилактической меры у пациентов, перенесших трансплантацию печени вне рамок проспективных клинических исследований, вызывает сомнения и требует дальнейшего более подробного изучения. [71 – 73, 242]

Несмотря на то, что за последнее десятилетие показания к применению в педиатрической практике VIIa рекомбинантного фактора свертывания значительно расширились от первоначального лечения гемофилии типа А и типа В, до использования в качестве компонента комплексной гемостатической терапии кровотечений не связанных с дефицитом факторов свертывания у младенцев, детей и подростков без врожденной гемофилии [237, 240, 322, 335]. Количество проведенных исследований и неоднозначность полученных в них результатов относительно эффективности и безопасности, не дает возможности рекомендовать рекомбинантный VIIa фактор свертывания в качестве препарата выбора для коррекции периоперационных кровотечений, вызванных коагулопатией во время обширных хирургических вмешательств на печени не только у взрослых пациентов, но и в особенности, в педиатрической практике. [5, 101, 283, 355]

### 1.4.3 Концентрат протромбинового комплекса

Эффективность применения концентрата протромбинового комплекса, как компонента гемостатической терапии у пациентов с циррозом печени была показана еще в исследованиях середины семидесятых годов XX века. [56, 330, 331]

РМ. Манусси с соавт. в 1976 году показали, что применение концентрата протромбинового комплекса у пациентов с хроническими заболеваниями печени при проведении игольчатой биопсии оказывало больший гемостатический эффект по сравнению с использованием СЗП в дозе 12мл/кг. Однако, в этом же исследовании авторы сообщают, что наилучший терапевтический эффект достигался при сочетании концентрата протромбинового комплекса с СЗП в дозе 8мл/кг. [268]

Несмотря на то, что эффективность гемостатической терапии, концентратом протромбинового комплекса, выше, чем при использовании СЗП, безопасность этих препаратов при обширных оперативных вмешательствах все еще не доказана [351, 352, 359, 360]. Остаются высокими риски послеоперационных осложнений, начиная от тромбоза печеночных артерий и отторжения трансплантата до внутрисердечных тромбозов и ТЭЛА. [333, 337, 340]

В систематическом обзоре, проведенном N. Warnaar с соавт. в 2008 году, было показано, что из 75 случаев интраоперационных осложнений при ортотопической трансплантации печени с применением концентратов протромбинового комплекса в 43% отмечалась ТЭЛА, а в 57% - отмечалось сочетание ТЭЛА с интракардиальным тромбозом. Хотя в последующем авторы и делают вывод о том, что тромбоэмболические осложнения во время трансплантации печени имеют множественную этиологию, могут возникать неожиданно и не имеют прямой связи с этапами оперативного вмешательства [397, 398].

В исследовании PROTON, проведенном A.Arshad с соавт. в 2013 году, перед исследователями была поставлена задача выяснить, является ли предоперационное введение концентрата протромбинового комплекса пациентам, нуждающимся в трансплантации печени, по поводу терминальной стадии цирроза печени, безопасным и эффективным методом снижения периоперационной кровопотери и трансфузии компонентов крови. Однако авторам, пока так и не удалось получить убедительных данных о необходимости и безопасности рутинного применения этих препаратов. [56]

Таким образом, можно заключить, что применение концентратов протромбинового комплекса для интраоперационной коррекции коагулопатии имеет ряд неоспоримых преимуществ по сравнению с СЗП, однако высокий риск тромбоэмболических осложнений не позволяет рекомендовать рутинное эмпирическое применение данных препаратов. Они могут с осторожностью применяться только при таргетной терапии коагулопатии под контролем вязкоэластических методов периоперационной лабораторной диагностики. [76, 77, 79] Так как для адекватной терапии периоперационных диффузных кровотечений необходим мультимодальный цельориентированный подход и понимание точек приложения препаратов на каскад коагуляции. [7, 401, 407 - 409]

## **1.5 Трансфузия компонентов крови во время трансплантации печени.**

### **1.5.1 Переливание крови во время трансплантации печени.**

Несмотря на то, что прошло уже достаточно много времени с момента первых трансплантаций печени, далеко вперед шагнули хирургические технологии и анестезиологическое обеспечение, более обширным стало понимание изменений периоперационного гемостаза и коррекции его нарушений, трансфузия крови остается неотъемлемой частью оперативного процесса пересадки печени как у взрослых пациентов, так и у детей [38, 39, 40, 138]. Споры по поводу оптимального алгоритма переливания эритроцитарной

взвеси продолжают многие годы и пока научное сообщество не может предоставить убедительных доказательств преимущества одной тактики над другой [41, 42, 61, 133]. В связи с этим, интраоперационная трансфузия эритроцитарной взвеси продолжает носить эмпирический характер, основанный на опыте и предпочтениях конкретной операционной бригады [55, 57, 59, 140].

Много противоречий связано с определением пороговых значений, при которых стоит начинать переливание эритроцитов пациентам [18, 96, 100, 394]. Отчасти, это связано с различиями в международных протоколах, не руководствующихся контролем коагуляционной системы, применением или отказом от фибринолитических препаратов [90, 91, 95, 395].

По данным исследования В.Jawan с соавт., проведенного в 2004 году, пороговым значением для начала трансфузии эритроцитов у детей во время трансплантации печени служит показатель 8 г/л и гематокрит равный 25 [199, 202].

В свою очередь, J.Lacroix с соавт. (2007), говорят о безопасном уровне гемоглобина для начала трансфузии эритроцитарной взвеси в 7 г/л. Также интересны данные, относительно взаимосвязи длительности нахождения в отделении интенсивной терапии пациентов, перенесших трансплантацию с интраоперационной гемотрансфузией. По результатам анализа 306 трансплантаций сердца у педиатрических пациентов не было обнаружено корреляции между интраоперационной трансфузией эритроцитарной взвеси и продолжительностью послеоперационного пребывания детей в отделении интенсивной терапии [236].

Это сильно разнится с данными ранее проведенных исследований. Наличие противоположных точек зрения в концепции коррекции интраоперационной анемии, вызванной массивной кровопотерей и её взаимосвязи с развитием послеоперационных осложнений требуют проведения дополнительных рандомизированных исследований не только

среди взрослых пациентов, но и, в особенности, среди детской группы пациентов [201, 203, 204, 251].

Также существуют данные, что использование «свободных» пороговых значений для начала трансфузии эритроцитарной взвеси более прогностически благоприятно в послеоперационном периоде трансплантации печени по сравнению со строгими критериями [214, 215, 222, 223].

LA.Najaar с соавт. (2010) в одноцентровом исследовании, включавшем 500 пациентов, провели сравнения гематокрита равного 30% и 24%, как критерия для начала трансфузии. Им не удалось обнаружить значимых различий в заболеваемости и смертности между этими группами [189].

Кроме целевого уровня гемоглобина и гематокрита, как триггера для начала трансфузии эритроцитов во время расширенных оперативных вмешательств на печени, не менее важно влияние срока хранения эритроцитов до начала трансфузии на послеоперационные осложнения трансплантации печени [411 - 414]. D. Krzanicki et al. в исследовании 2013 года, включавшем 637 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени, оценили послеоперационные осложнения, связанные с трансфузией эритроцитов со сроком консервации менее 15 дней и более 15 дней. В группе операций, во время которых проводилась интраоперационная трансфузия эритроцитов, срок хранения которой превышал 15 дней, наблюдалось увеличение количества постоперационной дисфункции трансплантата и летальности [211]. В то же время, связи с длительностью пребывания в отделении интенсивной терапии и общими сроками госпитализации не было обнаружено. Полученные результаты совпадают с данными ранее проведенных исследований в других областях хирургии. У кардиохирургических, травматологических и тяжелых реанимационных пациентов трансфузия «старых» эритроцитов приводила к увеличению количества осложнений [323, 324, 329, 332].

Не менее интересны данные, полученные LK.Dunn с соавт. (2012) в ретроспективном, когортном исследовании 531 ортотопической

трансплантации печени [126]. В нем исследователям не удалось продемонстрировать влияние срока консервации эритроцитов на заболеваемость и смертность пациентов. Однако, была обнаружена статистическая взаимосвязь между количеством перелитых эритроцитов и увеличением смертности в течение двух лет после операции [126]. Подводя итоги, авторы акцентировали внимание на трансфузии эритроцитов, объем которой во время операции может достигать столь высоких значений, что время консервации будет терять свое значение в развитии послеоперационных осложнений трансплантации печени [420, 421, 423, 424].

Аналогичные данные были получены DJ Kor с соавт. (2010) в исследовании по оценке влияния продолжительности хранения эритроцитов на краткосрочную функцию легких, свертывающую и иммунную систему пациентов в критическом состоянии, находящихся на ИВЛ после кардиохирургических и нейрохирургических вмешательств. Значимых различий между группами пациентов, которым проводилась трансфузия «молодых» и «старых» эритроцитов обнаружено не было [213].

В исследовании 2019 года Tran с соавт., посвященном анализу гемотрансфузии во время трансплантации печени у 278 педиатрических пациентов было показано, что в современной практике объем трансфузии эритроцитарной взвеси во время трансплантации печени у детей в большинстве случаев не превышает одного объема циркулирующей крови, а в одной из четырех операций трансфузия эритроцитов и вовсе не требовалась [385, 399, 400].

Подводя итоги вышесказанного следует отметить, что протоколы по оптимальному использованию эритроцитарной взвеси все еще не разработаны [380- 382]. Одной из тенденций последних десятилетий в оперативном лечении терминальных стадий заболеваний печени, стало снижение кровопотери и, как следствие, трансфузии донорских компонентов крови [83, 86, 88, 94]. Не оставляет сомнений необходимость в дальнейшем более детальном изучении данного вопроса в рамках мультицентровых



рандомизированных клинических исследований как у взрослых пациентов, так и в педиатрии [108, 109, 111, 118].

### **1.5.2 Трансфузия свежемороженой плазмы во время трансплантации печени.**

Трансфузия СЗП во время трансплантации печени многие годы являлась основой интраоперационной инфузионно- трансфузионной терапии и коррекции гипокоагуляции как исходно имеющейся у скомпрометированных в рамках печеночной патологии пациентов, так и развивающейся на различных этапах оперативного вмешательства [127, 146, 147, 419]. В последние годы, благодаря использованию TEG и ROTEM превалирует цельориентированная инфузионно- трансфузионная терапия, что позволяет минимизировать негативные последствия бесконтрольного переливания компонентов крови [15, 16, 43, 44, 158].

Многие клиницисты, считают превентивную эмпирическую трансфузию плазмы во время ожидания результатов лабораторных исследований при трансплантации печени оправданной [159, 163, 164, 166]. Однако, трансфузия СЗП, как и других компонентов крови, напрямую связана со значительными рисками развития инфекционных и респираторных послеоперационных осложнений, увеличением длительности пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии и частотой повторных операций [392, 403, 417, 418].

В одноцентровом ретроспективном исследовании реципиентов трансплантации печени, проведенном в январе 2018 года N. Hogen с соавт., было показано, что сбалансированная трансфузия компонентов крови в соотношении 1:1:2 (СЗП: Тромбоциты: Эритроцитарная взвесь, соответственно) достоверно уменьшает общую потребность в трансфузии во время пересадки печени [192].

Стоит упомянуть исследование J.Freeman с соавт. (1998) говорящем об отсутствии необходимости рутинной трансфузии СЗП пациентам во время пересадки печени. В свою очередь, авторы отмечают, что для коррекции интраоперационной гиповолемии предпочтительно использовать альбумин.

Известно, что во время беспеченочной фазы трансплантации печени на фоне увеличения фибринолиза происходит снижение концентрации фибриногена, V и VIII факторов свертывания. Предположительно, применение СЗП на этом этапе операции может корректировать нарушения коагуляционного профиля пациента, так как в ней содержатся все факторы свертывания и ингибиторы фибринолиза [155].

Однако, Кузнецова Н.К. по результатам своей диссертационной работы, посвященной изучению изменений в системе гемостаза во время ортотопической трансплантации печени у взрослых пациентов, рекомендует проводить трансфузию СЗП только при массивной кровопотере и выраженном дефиците факторов свертывания. По её данным, основным ориентиром для принятия решения о начале трансфузии свежезамороженной плазмы, служит время активированного свертывания, превышающее 180 сек [23].

Таким образом, что несмотря на наметившуюся в последние годы тенденцию к минимизации трансфузии компонентов аллогенной крови, в настоящий момент не существует единых рекомендаций по необходимому объему переливания СЗП не только у детей, но даже у взрослых [191, 216, 218, 219]. Скорость трансфузии и её объем, по-прежнему, определяются исходя из сложившихся традиций конкретного лечебного учреждения, что, в свою очередь, говорит о необходимости дальнейшего проведения исследований, посвященных данной проблеме [162, 200, 226].

### **1.5.3 Трансфузия тромбоконцентрата**

Реципиенты во время трансплантации печени часто имеют критическую тромбоцитопению, патофизиологический механизм которой долгое время связывали у взрослых пациентов с гиперспленизмом, в основе которого лежит

секвестрация тромбоцитов в увеличенной селезенке, развивающаяся на фоне портальной гипертензии [116, 119, 121]. Впоследствии, открытие тромбopoэтина привело к пониманию центрального механизма тромбоцитопении, развивающейся за счет уменьшения функционального объема паренхимы печени, преимущественно вырабатывающей тромбopoэтин. [92, 93, 120, 295]

Говоря о критически низком уровне тромбоцитов при трансплантации печени в педиатрической группе пациентов необходимо отметить, что интраоперационной коррекции требует тромбоцитопения, достигающая 50000/мкл. Хотя, ряд авторов считает, что пороговым значением для трансфузии служит уровень тромбоцитов, опускающийся до 20000/мкл [18, 42, 44, 226].

Принимая во внимание необходимость интраоперационной коррекции исходной тромбоцитопении, стоит учитывать тот факт, что трансфузия аллогенных тромбоцитов, по данным ряда исследований, оказывает негативное влияние как на послеоперационные осложнения, развивающиеся у пациентов, так и на летальность [128, 129, 131].

Проведенные на животных исследования, говорят об участии перелитых тромбоцитов в патогенезе реперфузионного повреждения трансплантата, так как вызывают апоптоз клеток эндотелия [273, 274]. Кроме того, во время реперфузии возможно активное высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления, в большом количестве содержащихся в тромбоцитах [229, 239]. Стоит отметить, что конкретные причины ухудшения послеоперационного прогноза выживаемости неизвестны [271, 272]. Предположительно, это влияние может быть связано с аллоиммунизацией трансплантата, потенциальной передачей бактериальной и вирусной инфекции, острым повреждением легких и острым респираторным дистресс синдромом [151.-154]

В 2009 году, группой ученых во главе с I. Pereboom, был проведен анализ влияния трансфузии тромбоконцентрата во время ортотопической

трансплантации печени у 449 пациентов. В результате частота послеоперационных осложнений, связанных с отторжением трансплантата и уровень послеоперационной смертности были значительно выше у пациентов, которым проводилась интраоперационная трансфузия тромбоцитов [321].

Снижение выживаемости в исследуемых группах было обусловлено достоверным различием частоты развития острого повреждения легких. Других факторов, влияющих на послеоперационную летальность выявлено не было [157, 160, 161].

В проведенном ранее исследовании, N. Hann с соавт. (2000) так же были получены данные об увеличении частоты острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) у пациентов, перенесших во время пересадки печени, трансфузию СЗП и тромбоконцентрата.

Интересно отметить тот факт, что рост послеоперационной смертности и острого отторжения трансплантата, по данным проведенных исследований, не был связан с увеличением частоты тромботических осложнений на фоне трансфузии тромбоконцентрата [171, 198].

Тромбоциты оказывают весьма неоднозначное влияние на исходы трансплантации печени. С одной стороны, они участвуют в развитии дисфункции трансплантата за счет индукции апоптоза синусоидальных эндотелиальных клеток. Так же показано влияние трансфузии тромбоцитов на рост послеоперационной летальности, механизмы развития которой пока до конца не ясны [249, 386]. Однако не следует забывать о том, что в ряде исследований была показана значимая роль тромбоцитов в регенерации печени, за счет механизмов, связанных с серотонином. [387, 389]

Учитывая отсутствие, каких-либо четких алгоритмов, определяющих необходимость начала переливания тромбоцитов во время обширных операций на печени, решение об их применении стоит принимать, основываясь на индивидуальных особенностях пациента, интраоперационной диффузной кровоточивости и данных вязкоэластических тестов лабораторной диагностики, опираясь не столько на общее количество тромбоцитов, сколько

на их функциональную активность [354, 415, 416]. Возможно, в рамках предоперационной подготовки пациентов с терминальными стадиями печеночной недостаточности к обширным хирургическим вмешательствам, стоит обратить внимание на альтернативные методы коррекции тромбоцитопении, такие как применение тромбопоэтина, агонистов рецепторов тромбопоэтина или использование иммуноглобулинов [35, 304, 305, 361]. Однако, для получения данных о безопасности и эффективности подобных видов терапии необходимо дальнейшее проведение рандомизированных клинических исследований, сначала у взрослых, а после и в педиатрии [311, 326, 327].

#### **1.5.4 Трансфузия криопреципитата.**

Более пятидесяти лет криопреципитат, представляющий собой препарат изогенной плазмы человека в основном содержащей VIII фактор свертывания и фибриноген, применялся для лечения пациентов с гемофилией [156, 290, 292]. Однако, в последующем, основное направление его использования сместилось в сторону коррекции уровня фибриногена у пациентов с кровотечениями на фоне приобретенной коагулопатии во время оперативных вмешательств в кардиохирургии, травматологии, акушерстве и трансплантации печени [149, 150, 246, 316].

Для принятия решения о необходимости применения криопреципитата следует ориентироваться на дефицит факторов свертывания крови, уровень фибриногена менее 1г/л, наличие активного кровотечения или ДВС-синдрома. Стоит принимать во внимание, что этот порог установлен эмпирическим путем и не подтвержден крупными рандомизированными исследованиями [180, 185, 188, 402].

В 2013 году в Шанхае было проведено ретроспективное когортное исследование, включавшее 356 взрослых пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени. Целью его было определить связь

между интраоперационным переливанием криопреципитата и частотой развития билиарных осложнений. [298]

По результатам исследования частота билиарных осложнений в виде билиарного сладжа и холестаза была значительно выше в группе трансфузии криопреципитата [298].

В 2003 году C.French с соавт. провели сравнение эффективности криопреципитата и СЗП для коррекции коагулопатии, вызванной заболеваниями печени. По данным исследования при использовании потребовалось значительно меньшее количество доз СЗП для достижения желаемых показателей АЧТВ и МНО по сравнению с применением криопреципитата. Однако, были сделаны выводы, что использование криопреципитата для коррекции коагулопатии при заболеваниях печени, может быть предпочтительнее у пациентов с высоким риском развития отека легких [156].

Интересные данные были получены в недавнем исследовании С. Nguyen-Buckley с соавт. (2020), в котором был проведен анализ 2330 трансплантаций печени с интраоперационным использованием ROTEM и без него. В группе пациентов с применением ROTEM трансфузия эритроцитов и СЗП были значительно ниже, за счет коррекции коагуляционных нарушений трансфузией криопреципитата [300]. Однако, стоит отметить, что применение криопреципитата, само по себе оказалось значимым фактором риска развития больших тромбоэмболических осложнений, что в свою очередь, имело прямую взаимосвязь со снижением выживаемости пациентов в течение первого года после трансплантации печени. [300, 314, 315, 391]

Таким образом, несмотря на то, что криопреципитат, в основном используется при массивных кровотечениях во время трансплантации печени для коррекции приобретенной гипофибриногенемии, его эффективность и безопасность, как и вклад в развитие послеоперационных осложнений со стороны желчевыводящей системы при трансплантации печени до конца не ясен и требует дальнейшего детального изучения в рамках многоцентровых

рандомизированных клинических исследований [187, 224, 225, 302]. Однако он может занять определенное место в коррекции кровотечений при обширных оперативных вмешательствах на печени у пациентов с выраженной портальной гипертензией [189, 190, 281 287].

### **Заключение**

Дети, в отличие от взрослых, страдают от других заболеваний печени, имея при этом другую степень развития коагуляционной и антикоагуляционной систем [220]. Даже у здоровых новорожденных гемостаз уже принято считать ребалансированным. Так же, во избежание ошибок в интерпретации результатов, имеющиеся лабораторные тесты системы коагуляции требуют отдельной стандартизации в зависимости от возраста педиатрических пациентов. Кроме этого, необходимо лучше понимать влияние компонентов крови и препаратов для коррекции гемостаза на детей с терминальными стадиями заболеваний печени [175, 177, 184, 388].

Пути коррекции нарушение системы гемостаза при обширных операциях на печени по-прежнему носят дискуссионный характер и проводятся специалистами, в большей степени эмпирически [217, 227, 228, 410]. Несомненно, необходимо проведение дальнейших исследований в этой области, проверка и интерпретация концепций, применяемых в настоящее время для взрослых, в отношении детей и разработка для них специфических цельориентированных алгоритмов, применения компонентов крови, коагуляционных и антикоагуляционных препаратов на основании скорректированных соответственно возрастной группы лабораторных данных [422, 425].

## Глава 2.

### Клиническая характеристика пациентов и методы исследования

#### 2.1 Дизайн исследования и характеристика пациентов.

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 пациентов, перенесших гемигепатэктомию. Ниже, (Рис. 2.1.1) представлена схема распределения данных пациентов внутри исследования.

Критериями включения в нашу работу являлись следующие пункты:

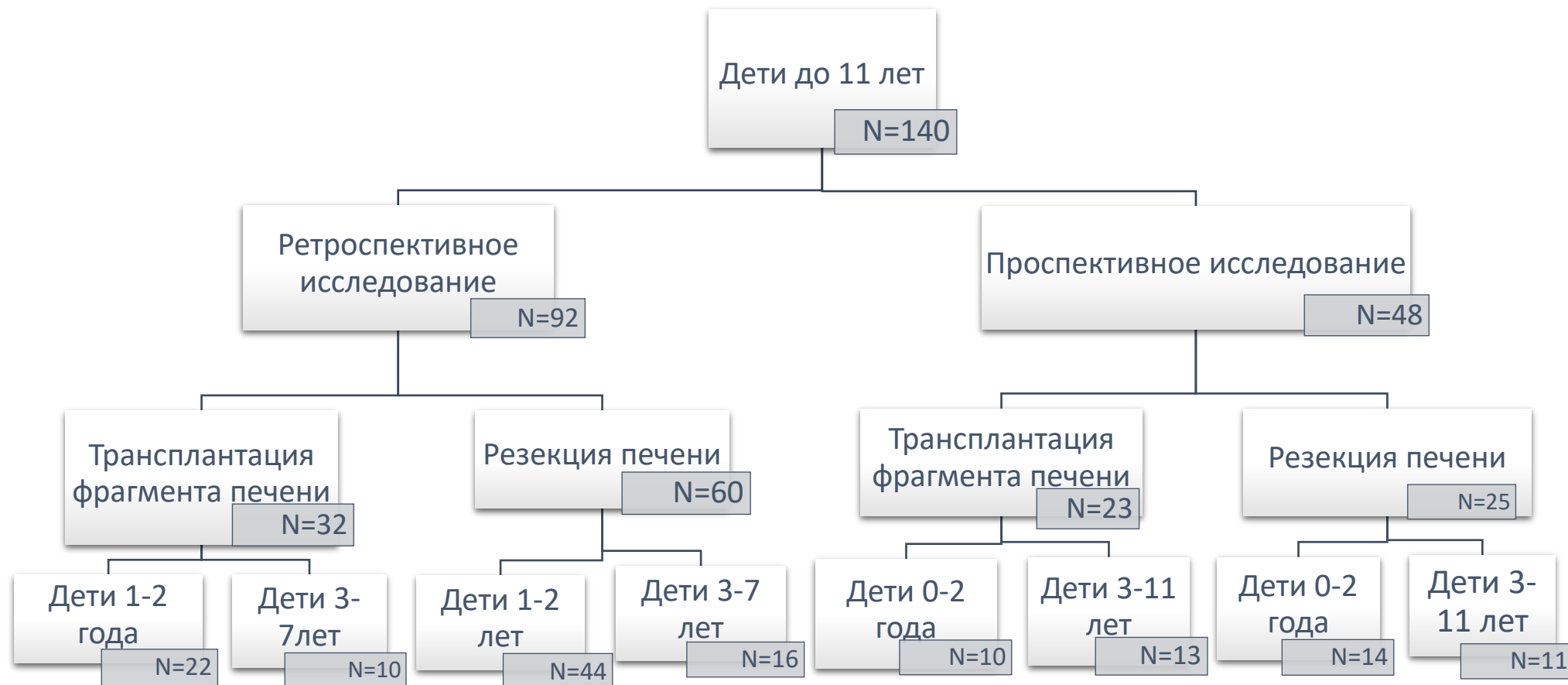
1. Возраст пациентов до 11 лет включительно.
2. Операции трансплантации левого латерального бисегмента печени от живого родственного донора.
3. Операции левосторонней гемигепатэктомии у педиатрических пациентов.
4. Операции расширенной левосторонней гемигепатэктомии у педиатрических пациентов.
5. Операции правосторонней гемигепатэктомии у педиатрических пациентов.

Разделение пациентов по группам проводилось в зависимости от возраста пациентов, исходя из особенностей метаболизма и развития системы гемостаза.



Критерии исключения:

1. Возраст пациентов старше 11 лет
2. Вес пациентов меньше 4000г
3. Степень анестезиологического риска по ASA VI
4. Холестатические заболевания печени
5. Операции ретрансплантации левого латерального бисегмента печени от умершего донора.



**Рисунок 2.1.1** Распределение пациентов по группам внутри исследования

## 2.2 Оценка интраоперационной кровопотери и инфузионно-трансфузионной терапии.

Оценка объема интраоперационной кровопотери на этапах оперативного вмешательства проводилась гравиметрическим методом, по методике М.А. Либова.

$$V_{кр.} = (V_{салф.}/2) \times 15\%$$

Где  $V_{кр.}$  - расчетный объем кровопотери,  $V_{салф.}$  - вес салфеток в граммах, 15% - величина погрешности при кровопотере менее 1 литра, 30% - величина погрешности при кровопотере более 1 литра.

Для подсчета кровопотери в % ОЦК использовали формулу Moore:

$$V_{кр} \text{ (мл)} = \text{ОЦК}_д \times (\text{Hb}_{исх} - \text{Hb}_{п/о}) / \text{Hb}_{исх}$$

Где  $V_{кр}$  - расчетный объем кровопотери в мл,  $\text{ОЦК}_д$  - должный объем циркулирующей крови (ОЦК),  $\text{Hb}_{исх}$  - исходный уровень гемоглобина,  $\text{Hb}_{п/о}$  - уровень гемоглобина после операции.

В таблице 2.2.1 отражены данные кровопотери при трансплантации и обширной резекции печени. Объем интраоперационной кровопотери на этапах трансплантации печени в проспективной части исследования был выше, чем в ретроспективной части. Это обусловлено изменением подхода к подсчету интраоперационной кровопотери.

При выполнении расширенных резекций печени, наоборот, кровопотеря в ретроспективной части исследования была значительно выше, чем в проспективной части исследования. Это может быть связано с совершенствованием хирургической техники и изменением инфузионно-трансфузионной терапии в сторону рестриктивного подхода.

Характеристика инфузионно- трансфузионной терапии отражена в Таб. 2.2.2.

При гемигепатэктомии основной инфузионной терапией служили сбалансированные полиионные растворы объемом 5,38 (4,60;8,66)мл x кг x ч<sup>-1</sup> в группе детей от 0 до 2 лет и 2,77 (1,34;3,39) мл x кг x ч<sup>-1</sup> у пациентов в возрасте от 3 до 11 лет.

У пациентов от 0 до 2 лет проводили трансфузию: Альбумина 5% в 57,12% (n=8) случаев, СЗП в 50% (n=7) случаев, эритроцитарной взвеси в 57,12% (n=8) случаев, аутокрови в 7% (n=1).

Детям от 3 до 11 лет проводили трансфузию альбумина 5 % в 27,27% случаев (n=3), СЗП в 27,27% случаев (n=3), эритроцитарной взвеси в 45,45% (n=5) случаев, трансфузия аутокрови не применялась.

В отличие от расширенных резекций печени, при трансплантации печени всем больным проводили инфузию альбумина 5% в объеме 1,08 (1,00;1,43) в 1-й группе и 1,30 (0,77;1,74) мл x кг x ч<sup>-1</sup> 2-й группе, в основном с целью компенсации, развивающегося во время хирургического лечения, дефицита белков плазмы крови. В некоторых случаях альбумин одновременно выступал и в роли натурального коллоидного раствора.

Различий в объеме интраоперационной трансфузии эритроцитарной взвеси, аутокрови и СЗП между возрастными группами трансплантации печени обнаружено не было.

Таблица 2.2.1

**Объем интраоперационной кровопотери по время трансплантации и обширной резекции печени у детей  
различных возрастных групп М (Q1;Q3).**

	Кровопотеря М (Q1;Q3) Ретроспективные данные				Кровопотеря М (Q1;Q3) Проспективные данные			
	Трансплантации печени		Резекции печени		Трансплантации печени		Резекции печени	
	Группа 1 (1-2 года) n=22	Группа 2 (3-7лет) n=10	Группа 3 (1-2 года) n=44	Группа 4 (3-7лет) n=16	Группа 1 (0-2 года) n=10	Группа 2 (3-11 лет) n= 13	Группа 1 (0-2 года) n= 14	Группа 2 (3-11 лет) n=11
<b>Кровопотеря мл х кг х ч-1</b>	1,40 (0,6;3,61) *	2,02 (0,77;6,71)	1,59 (0,99;4,22) •	1,19 (0,61;1,56) •	6,82 (4,33;8,33) *	2,09 (1,74;4,54)	0,75 (0,00; 1,57) •	0,40 (0,00; 1,10) •
<b>Кровопотеря в % ОЦК</b>	26,43 (11,99;67,71) *	37,95 (14,42;132,75)	13,89 (8,65;36,95) •	10,76 (5,66;13,65) •	96,26 (71,30;147,06) *§	57,41 (27,43;76,39) □	7,64 (0,00; 15,11) •	2,5 (0,00; 11,03) •□

\* p<0,05 – при сравнении между одинаковыми группами ретроспективного и проспективного исследования трансплантации печени

•p<0,05 – при сравнении между одинаковыми группами ретроспективного и проспективного исследования резекции печени

§ p<0,05 при сравнении между группами пациентов с трансплантацией печени и гемигепатэктомией в возрасте до 2х лет.

□ p<0,05 при сравнении между группами пациентов с трансплантацией печени и гемигепатэктомией в возрасте от 3 до 11 лет.

Таблица 2.2.2

**Характеристика интраоперационной инфузионно- трансфузионной терапии при трансплантации печени и гемигепатэктомии.**

	Трансплантации печени		Резекции печени	
	Группа 1 (0-2 года) N=10	Группа 2 (3-11 лет) N= 13	Группа 1 (0-2 года) N = 14	Группа 2 (3-11 лет) N=11
<b>Кристаллоидные р-ры мл х кг х ч-1</b>	5,41 (2,86;6,67)	4,12 (3,89;5,56) □	5,38 (4,60;8,66)	2,77 (1,34;3,39) □
<b>Коллоидные р-ры мл х кг х ч-1</b>	0,00 (0,00;1,67)	0,00 (0,00;0,00)	0,00 (0,00;0,00)	0,00 (0,00;0,00)
<b>Альбумин 5% мл х кг х ч-1</b>	1,08 (1,00;1,43)	1,30 (0,77;1,74) □	5,24 (0,00;25,88)	0,00 (0,00;0,00) □
<b>Эритроцитарная взвесь мл х кг х ч-1</b>	2,84 (2,42;4,33) *	1,54 (0,97;2,51) □	7,85 (0,00;13,00) *	0,00 (0,00;17,78) □
<b>СЗП мл х кг х ч-1</b>	4,64 (4,33;8,00) *	3,29 (1,25;7,07) □	1,65 (0,00;15,88) *	0,00 (0,00;0,00) □
<b>Аутокровь мл х кг х ч-1</b>	0,00 (0,00;0,00)	0,41 (0,00;0,87)	0,00 (0,00;0,00)	0,00 (0,00;0,00)

□ p<0,05 при сравнении между группами пациентов с трансплантацией печени и гемигепатэктомией в возрасте от 3 до 11 лет.

\* p<0,05 при сравнении между группами пациентов с трансплантацией печени и гемигепатэктомией в возрасте до 2х лет.

### **2.3 Этапы исследования и характеристика лабораторных методов оценки коагуляционного профиля.**

Во время ортотопической трансплантации печени было выделено 4 основных этапа исследования, которые были выделены исходя из 3 хирургических этапов оперативного вмешательства.

1-й этап – добеспеченочный; 2-й этап - беспеченочный; 3-й этап - постбеспеченочный. 3й этап был эмпирически разделен на два этапа, в зависимости от развивающихся изменений системы гемостаза: 15 минут после пуска артериального кровотока трансплантата и 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), Протромбинового индекса (ПИ) и фибриногена.

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

Тест INTEM с применением эллаговой кислоты позволяет проводить оценку факторов свертывания внутреннего пути каскада коагуляции.

Тест EXTEM с рекомбинантным тканевым фактором, используемый для оценки внешнего пути коагуляции.

Тест FIBTEM применяется ингибитор полимеризации актина, разрушающий его в микрофилакментах тромбоцитов- цитохалазин D. Это

позволяет исключить влияние тромбоцитов на образование тромба и оценить не только процесс полимеризации фибрина, но и выявить его дефицит.

Тест НЕРТЕМ, который является модифицированным тестом ИНТЕМ с применением гепариназы, которая позволяет инактивировать антикоагулянтные свойства гепарина. В результате проведения такого анализа появляется возможность оценить системное действие экзогенных гепаринов и эндогенных гепариноидов, а также выявить нарушения системы гемостаза даже в присутствии антикоагулянтов.

В используемых тестах ROTEM проводилась оценка следующих параметров:

- Время свертывания (CT) в период от начала теста до достижения амплитуды сгустка в 2 мм. Отражающее дефицит факторов свертывания соответствующего пути каскада коагуляции в зависимости от используемого теста ROTEM.
- Время образования сгустка (CFT)- интервал между амплитудой сгустка в 2мм и 20 мм. В зависимости от проводимого теста позволяет оценить функциональную активность тромбоцитов, процессы полимеризации фибрина и дефицит XIII фактора.
- Угол альфа – дает косвенное представление о динамике роста и структуре фибриновой сетки, характеризует уровень фибриногена.
- Максимальная плотность сгустка (MCF)- максимальная амплитуда сгустка перед фибринолизом, отражающая количество и функциональную активность фибрина, тромбоцитов и XIII.
- Индекс лизиса (LI) - % остаточной плотности сгустка в определенный период времени, вычисляемый по соотношению амплитуды и максимальной плотности сгустка в момент от времени свертывания. Позволяет проводить оценку выраженности фибринолиза в определенный временной промежуток.



## 2.4 Метод анестезии.

Во время всех оперативных вмешательств как при трансплантации печени от живого родственного донора, так и при гемигепатэктомии у детей методом выбора являлась общая комбинированная общая анестезия.

Пременидикацию проводили всем пациентам при подаче в операционную в момент передачи ребенка от родителей к анестезиологу. Для этих целей использовали медленное болюсное введение пропофола в дозе 0,5-1 мг/кг, либо мидазолама 0,05- 0,1 мг/кг.

Индукция анестезии у подавляющего числа пациентов осуществлялась на основе внутривенного дробного введения пропофола из расчёта 1-2 мг/кг и фентанила в дозе 3 мкг/кг. В исключительных случаях, при отсутствии венозного доступа индукция анестезии проводилась на основе моноиндукции севофлюраном: Ингаляция 8 об.% севофлюрана в течение 5 мин при потоке кислорода 8 л/мин.

Во время оперативного вмешательства миоплегию, на моменте индукции в анестезию, осуществляли цисатракурия бессилятом (Нимбекс) 0,15-0,2мг/кг или рокурония бромидом (Эсмерон) 0,6 мг/кг. Поддерживали миорелаксацию цисатракурия бессилятом (Нимбекс) 0,03 мг/кг или рокурония бромидом (Эсмерон) 0,075-0,15 мг/кг.

Поддержание анестезии достигалось ингаляционным введением севофлюрана в диапазоне минимальной альвеолярной концентрации (МАК) от 0.8 до 1.0 и фракционного введения фентанила в дозировке 50- 100 мкг каждые 60 минут, а так же на основании изменений гемодинамики.

ИВЛ проводили в режиме низкопоточной анестезии на основе кислородо-воздушной смеси. В соотношении Air\O<sub>2</sub> 1:1+ севофлюран с помощью наркозно- дыхательного аппарата Drager Primus (Германия). Суммарный поток свежего газа составлял 2 л/мин.

## 2.5 Интраоперационный анестезиологический мониторинг.

После индукции в анестезию и интубации трахеи для осуществления непрерывного мониторинга системного артериального давления и анализа газового состава крови на всех этапах операции проводилась катетеризация лучевой артерии.

Катетеризация осуществлялась артериальным катетером на игле или по методу Сельдингера. Во всех случаях, пункция и катетеризация проводилась под непрерывной ультразвуковой навигацией, после определения преобладания кровотока посредством теста Алена с использованием пульсоксиметрического датчика и доплеровского картирования кровотока.

Венозный доступ всем пациентам с предстоящей трансплантацией фрагмента печени осуществлялся посредством постановки трехпросветного центрального венозного катетера диаметром 7-8Fr в правую внутреннюю яремную вену и двухпросветного венозного катера аналогичного диаметра в левую внутреннюю яремную вену. При расширенной гемигепатэктомии проводилась установка трехпросветного центрального венозного катера диаметром 8 Fr.

Пункция и катетеризация артериального и венозного сосудистого русла осуществлялась при помощи непрерывного динамического ультразвукового наведения. Для этого использовали УЗИ аппарат Fujifilm SonoSite Edge (FUJIFILM SonoSite inc. USA) и линейный датчик HFL 38xi 13-6Мгц. Позиционирование сосудов проводилось по короткой оси датчика, с последующим его поворотом и выведением продольного среза сосудистого русла. Подведение иглы осуществлялось по длинной оси датчика. Глубина визуализации определялась индивидуально и варьировала в диапазоне 2,2-3,5 см для венозного доступа и 1,5- 2,2 см для артериального.

Регистрацию параметров гемодинамики (АД, ЧСС, SpO<sub>2</sub>, ЭКГ в I-III отведениях) неинвазивным методом начинали незамедлительно при

поступлении пациентов на операционный стол. Использовали мониторы GE Datex Oxmeda S5, Drager Infinity 300 и NIHON KOHDEN BSM-2351A.

Инвазивный гемодинамический мониторинг (АД, ЧСС, ЦВД) осуществлялся непрерывно в on-line режиме.

## **2.6 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 (M), 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.

### **Глава 3.**

## **Предикторы массивной кровопотери при обширных оперативных вмешательствах на печени у детей**

Несмотря на значительный прогресс как в хирургической технике, так и в анестезиологическом обеспечении обширных оперативных вмешательств у пациентов с терминальными стадиями поражения печени, проведение таких вмешательств без применения компонентов крови всё ещё остается серьезным испытанием для всех членов мультидисциплинарной команды. Выявление на дооперационном этапе предикторов массивной кровопотери при обширных оперативных вмешательствах на печени у детей, в особенности младших возрастных групп, и возможность их превентивной коррекции является одной из первоочередных задач, стоящих перед анестезиологами-реаниматологами в начале процесса хирургического лечения.

### **3.1. Нарушения биохимических лабораторных показателей и коагулограммы перед трансплантацией печени и гемигепатэктомией у детей разных возрастных групп с гепатобластомой.**

Для решения вопроса об определении предикторов массивной кровопотери у детей с терминальными заболеваниями печени был проведен ретроспективный анализ лабораторных данных 32 пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени от живого родственного донора, и 60 пациентов, которым была выполнена расширенная гемигепатэктомия. Все дети были прооперированы по поводу гепатобластомы.

Таблица 3.1.1

**Предоперационные данные биохимического анализа крови при трансплантации печени и гемигепатэктомии  
М (Q1;Q3)**

	Трансплантация печени				Резекция печени			
	Группа 1 (1-2года) 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
<b>Билирубин общий</b> Мкмоль/л	13,50 (8,23;21,98) *	3,4-20,7	5,55 (4,30;10,80)	3,4-20,7	6,25 (4,28;10,09)	3,4-20,7	5,85 (4,68;9,10)	3,4-20,7
<b>Билирубин прямой</b> Мкмоль/л	3,50 (1,63;7,00)	0,85-3,40	1,70 (1,53;1,90)	0,83-3,4	1,90 (1,20;3,15)	0,85- 3,40	2,10 (1,50;2,80)	0,83-3,4
<b>Общий белок</b> г/л	57,50 (54,25;66,00)	59-79	65,50 (58,00;69,75)	62-82	67,00 (63,00;70,25)	59-79	66,50 (64,50;70,00)	62-82
<b>Альбумин</b> г/л	39,50 (37,25;41,50)	34-49	40,50 (36,25;43,50)	37-55	42,00 (40,00;44,25)	34-49	42,00 (39,50;43,25)	37-55
<b>Мочевина</b> Ммоль/л	3,80 (2,93;4,65)	3,3-5,8	6,10 (5,43;7,40)	4,3-7,3	4,05 (3,20;5,43)	3,3-5,8	4,10 (3,75;5,15)	4,3-7,3
<b>Креатинин</b> Ммоль/л	21,00 (17,25;31,00)	35-110	26,00 (24,00;34,50)	35-110	21,00 (16,75;37,00)•	35-110	28,00 (25,75;41,50)	35-110
<b>Глюкоза</b> Ммоль/л	4,60 (4,03;4,90)	3,3-6,1	4,20 (3,80;4,60)	3,3-6,1	4,50 (4,10;4,80)	3,3-6,1	4,10 (3,88;4,43)	3,3-6,1

<b>АЛТ</b> Ед/л	52,00 (36,50;67,75)	0-40	36,0 (31,50;44,75)	0-40	29,50 (19,75;44,50)	0-40	25,00 (16,75;28,50)	0-40
<b>АСТ</b> Ед/л	31,50 (26,00;50,25)	0-40	27,50 (23,50;62,50)	0-40	43,00 (34,75;60,50)	0-40	34,50 (30,75;46,75)	0-40
<b>Щелочная фосфатаза</b> Ед/л	360,00 (219,50;598,50)	0-644	334,50 (168,00;435,75)	0-644	420,00 (243,25;609,75) •	0-644	289,00 (191,25;394,50)	0-644

\*  $p > 0,05$  – При сравнении возрастных групп пациентов перед трансплантацией печени.

•  $p < 0,05$  - При сравнении возрастных групп пациентов перед гемигепатэктомией.

П- показатели

РЗ - референсные значения

Оценка предоперационных данных биохимического анализа крови пациентов с гепатобластомой показала, что у большинства пациентов предоперационные лабораторные показатели находились в пределах референсных значений (Табл. 3.1.1).

В свою очередь, обращает на себя внимание значимо увеличенный рост щелочной фосфатазы во всех возрастных группах как при трансплантации печени, так и при гемигепатэктомии. Увеличение уровня щелочной фосфатазы в крови могло бы свидетельствовать как о значительном разрушении гепатоцитов при терминальных стадиях поражений печени, требующих обширного хирургического лечения, так и о выраженном гепатоцеллюлярном холестазае.

Однако отсутствие значимых отклонений от нормы в показателях печеночных ферментов и коагулограммы опровергают эту гипотезу (Табл. 3.1.1 и 3.1.2). Скорее всего, высокие значения щелочной фосфатазы, могут объясняться активным ростом и обновлением костной ткани у детей.

Хочется отметить, что независимо от возрастной группы не было отмечено нарушение белково-синтетической функции печени, на что указывают показатели альбумина, находящиеся в пределах нормальных значений. То же касается и сохранности почечной функции, показатели креатинина оставались нормальными в любой возрастной группе и при любом характере заболевания печени.

В Табл. 3.1.2 отражены показатели предоперационного уровня МНО и протромбина по Квику у детей в возрасте от одного года до двух лет и от трех до семи лет с гепатобластомой, которым предстояло проведение расширенных гемигепатэктомий и трансплантации печени.

Имеющиеся данные указывают на находящиеся в пределах референсных значений уровни протромбина по Квику и МНО во всех четырех группах пациентов. Однако, стоит отметить тот факт, что если уровень протромбина по Квику схож между группами пациентов, то значения

предоперационного МНО у детей возрасте от года до двух лет выше, нежели у детей в возрасте от трех до семи лет, как у групп с предстоящей трансплантацией печени, так и с гемигепатэктомией.

Полученные нами данные сопоставимы с информацией, имеющейся в литературе и, по всей видимости, обусловлены непрерывно развивающейся системой гемостаза растущего организма и исходно низким уровнем синтеза факторов свертывания у детей в возрасте до двух лет. [41, 42, 292]

Таблица 3.1.2

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

	Трансплантация печени				Резекция печени			
	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
<b>МНО</b>	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
<b>АЧТВ, с</b>	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
<b>Антитромбин 3, %</b>	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
<b>Фибриноген, г/л</b>	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

\* $p > 0,05$ - при сравнении возрастных групп пациентов перед трансплантацией печени

•  $p > 0,05$ - при сравнении возрастных групп пациентов перед гемигепатэктомией

Таким образом, проведенное ретроспективное исследование показало отсутствие тяжелых поражений функции печени и почек у педиатрических пациентов с гепатобластомой. Терминальные стадии заболевания, при которых имелись показания для гемигепатэктомии или трансплантации печени, не приводили к выраженному нарушению белково-синтетической функции печени, значительному повреждению гепатоцитов и



гепатоцеллюлярному холестазу, нарушениям коагуляции и повреждению почечной функции. Отсутствие нарушений белково-синтетической функции печени и значительного повреждения гепатоцитов в большинстве случаев приводило к сохранению возможности поддержания «свёртывающей системы крови» в состоянии нормокоагуляции.

### **3.2. Объем и предикторы кровопотери при трансплантации печени и гемигепатэктомии у детей разных возрастных групп.**

Ретроспективный анализ показал различия в интраоперационной кровопотере у двух возрастных групп пациентов, перенесших трансплантацию или расширенную резекцию печени. У детей, которым была выполнена расширенная гемигепатэктомия, объем кровопотери в % от ОЦК был значительно ниже по сравнению с детьми, перенесшими ортотопическую трансплантацию печени. Медиана кровопотери при гемигепатэктомии составила 13,89% с нижним и верхним процентиями равными 8,65% и 36,95% соответственно у детей в возрасте от одного до двух лет и 10,78% с верхним и нижним процентиями 13,65% и 5,66% у детей в возрасте от трех до 7 лет. При трансплантации печени медиана кровопотери составляла 26,43% (11,99%; 67,71%) в первой группе пациентов и 37,95% (14,42%; 132,75%) во второй группе. (Табл. 3.2.1)

Однако, крайне интересен тот факт, что при резекции печени у детей в возрасте от одного года до двух лет объем кровопотери был закономерно выше, чем в группе от трех до 7 лет.

При трансплантации печени была выявлена совершенно противоположная ситуация, где наибольшей кровопотерей сопровождались оперативные вмешательства у пациентов старшей возрастной группы. Если большой объем кровопотери в процентном отношении к объему циркулирующей крови у детей младшего возраста при резекциях печени видится весьма логичным и может быть связано с большей хирургической

агрессией относительно организма ребенка, то увеличение объема кровопотери в % ОЦК в старшей возрастной группе пациентов, перенесших трансплантацию печени, требует более детального изучения.

Таблица 3.2.1

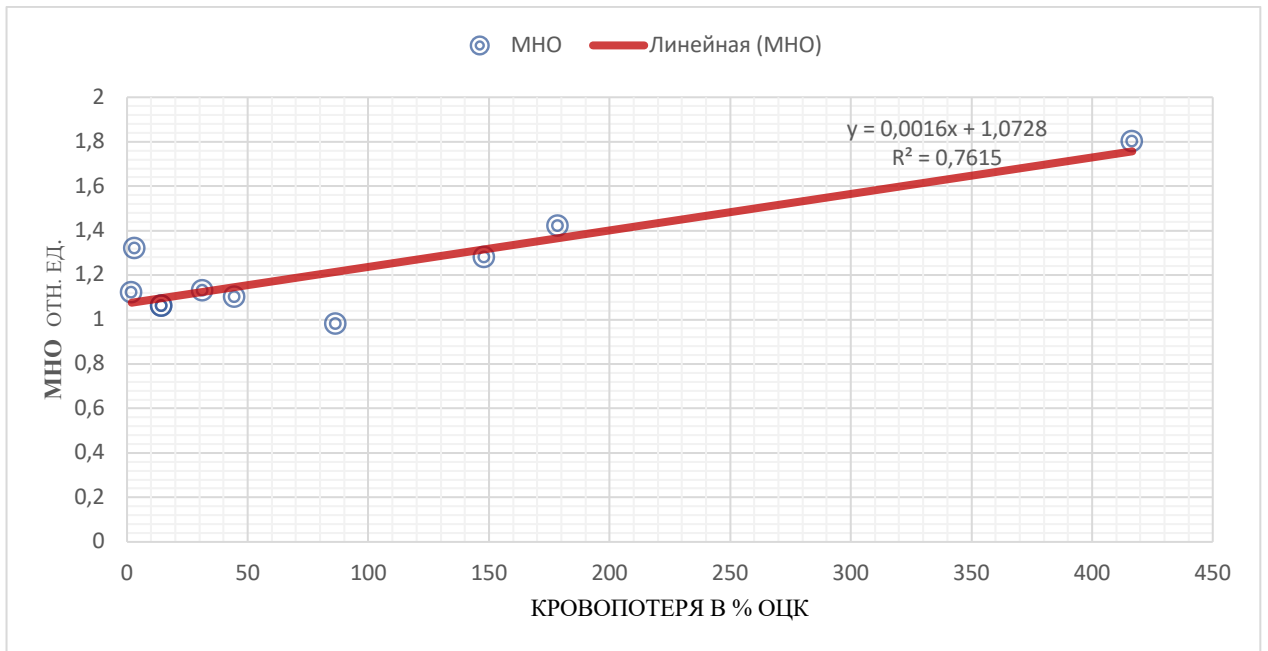
**Кровопотеря при трансплантации печени и гемигепатэктомии M(Q1;Q3)**

	Трансплантации печени		Резекции печени	
	Группа 1 (1-2года) n=22	Группа 2 (3-7лет) n=10	Группа 2 (1-2года) n=44	Группа 3 (3-7лет) n=16
<b>Кровопотеря мл/кг/час</b>	1,40 (0,64;3,61)	2,02 (0,77;6,71)	1,59 (0,99;4,22)	1,19 (0,61;1,56)
<b>Кровопотеря % ОЦК</b>	26,43 (11,99;67,71)*•	37,95 (14,42;132,75)	13,89 (8,65;36,95)*	10,76 (5,66;13,65)

\*  $p < 0,05$  – при сравнении возрастных групп пациентов с трансплантацией печени и гемигепатэктомией.

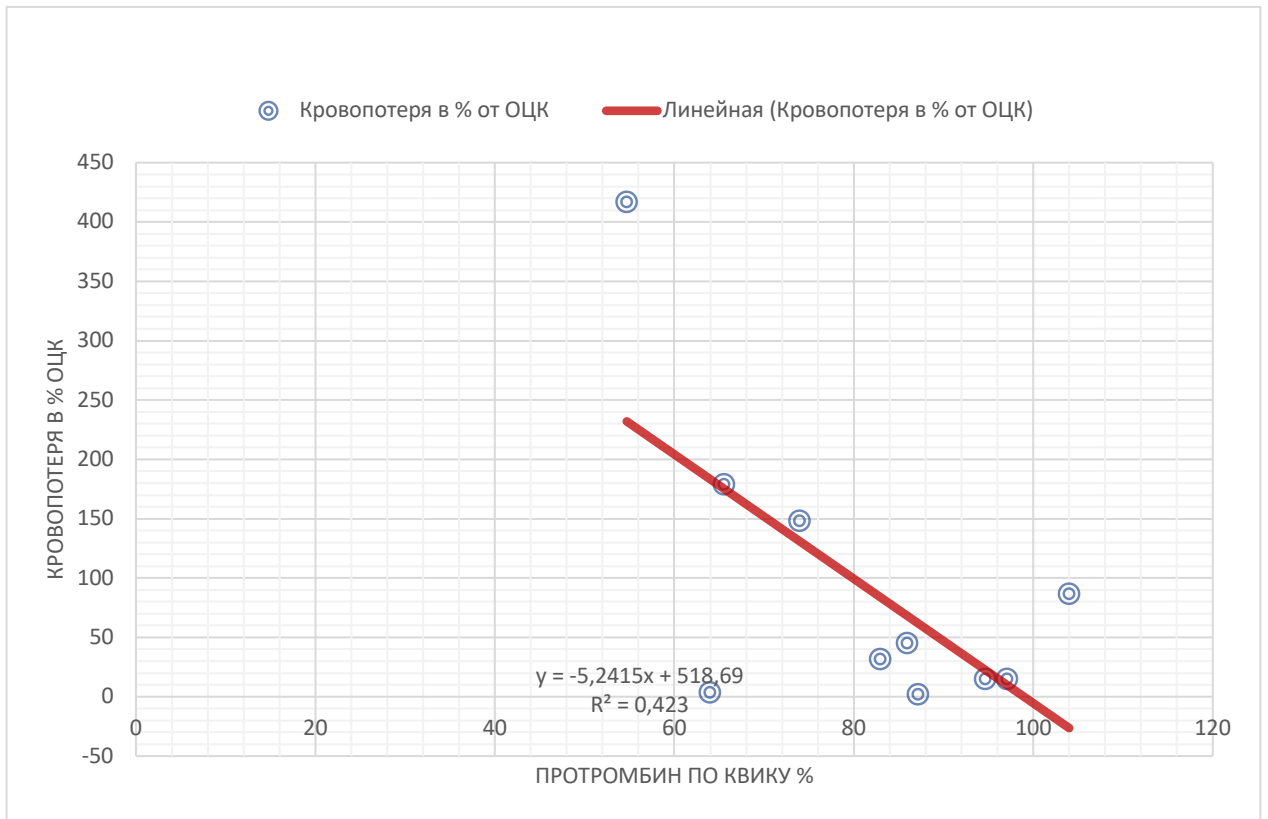
•  $p < 0,05$  - при сравнении пациентов с предстоящей трансплантацией и резекцией печени.

Корреляционный анализ влияния преоперационных показателей биохимического анализа крови и коагулограммы на развитие интраоперационной массивной кровопотери при трансплантации печени показал наличие высокой прямой корреляции объема интраоперационной кровопотери с уровнем международного нормализованного отношения (МНО) в возрастной группе пациентов от трех до семи лет ( $r = 0,87$  при  $p < 0,05$ ) (Рис. 3.2.1).



**Рис. 3.2.1 Зависимость кровопотери от предоперационного уровня МНО при трансплантации печени в возрастной группе пациентов от 3 до 7 лет.**  
 $r = 0,87$  при  $p < 0,05$  - между уровнем предоперационного МНО и объемом кровопотери

В этой же группе было обнаружено наличие обратной корреляции объема интраоперационной кровопотери с исходным уровнем протромбина по Квику ( $r = -0,65$  при  $p < 0,05$ ) (Рис. 3.2.2).



**Рис. 3.2.2** Зависимость кровопотери от предоперационного уровня протромбина по Квику при трансплантации печени в возрастной группе пациентов от 3 до 7 лет.

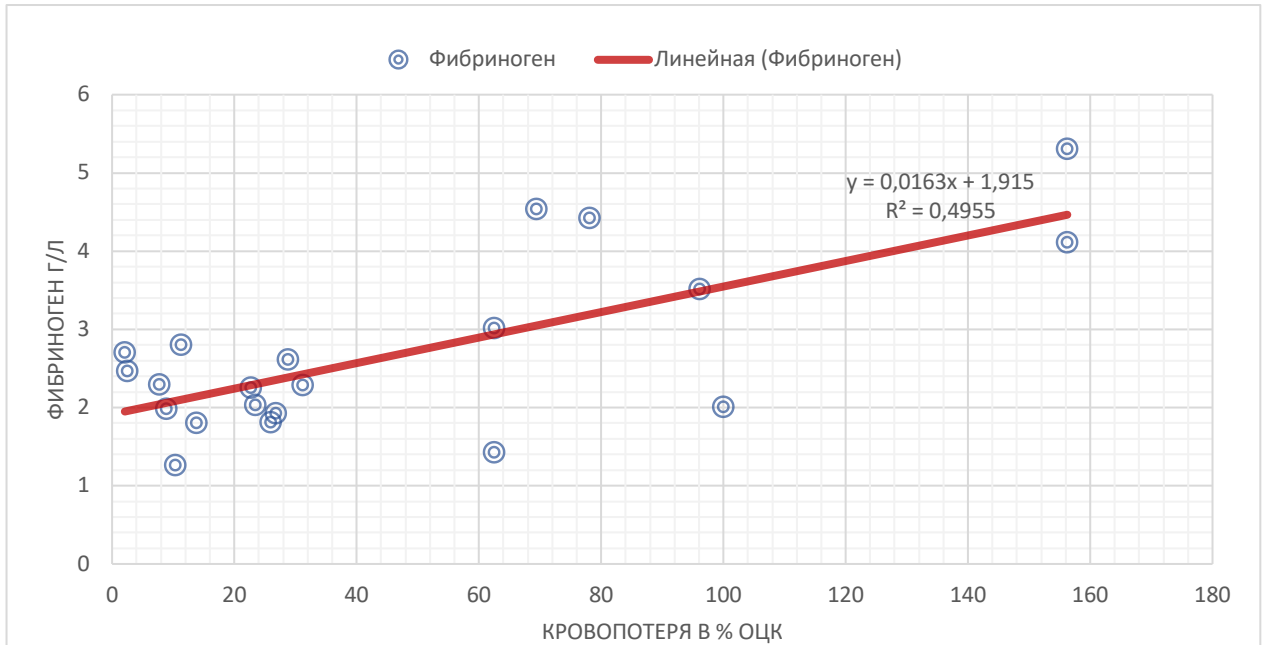
$r = -0,65$  при  $p < 0,05$  – между исходным уровнем протромбина по Квику и объемом интраоперационной кровопотери.

Таким образом, повышенные значения МНО и низкий уровень протромбина по Квику могут служить предикторами массивной кровопотери у детей в возрасте от трех до семи лет нуждающихся в трансплантации печени. Однако, такой тенденции в младших возрастных группах не отмечалось.

В свою очередь, данные представленные на Рис. 3.2.3 указывают на наличие высокой прямой корреляции между исходным уровнем фибриногена и развитием массивной интраоперационной кровопотери в возрастной группе детей от одного года до двух лет, перенесших ортотопическую трансплантацию печени ( $r = 0,7$  при  $p < 0,05$ ).

Принимая во внимание тот факт, что фибриноген является белком острой фазы, и его концентрация в плазме крови может возрасть при

повреждении тканей и воспалении, стоит отметить, что риск кровопотери при высоком уровне фибриногена может быть связан как с деструктивным влиянием опухолевого процесса на паренхиму печени, так и с его функциональной неактивностью.



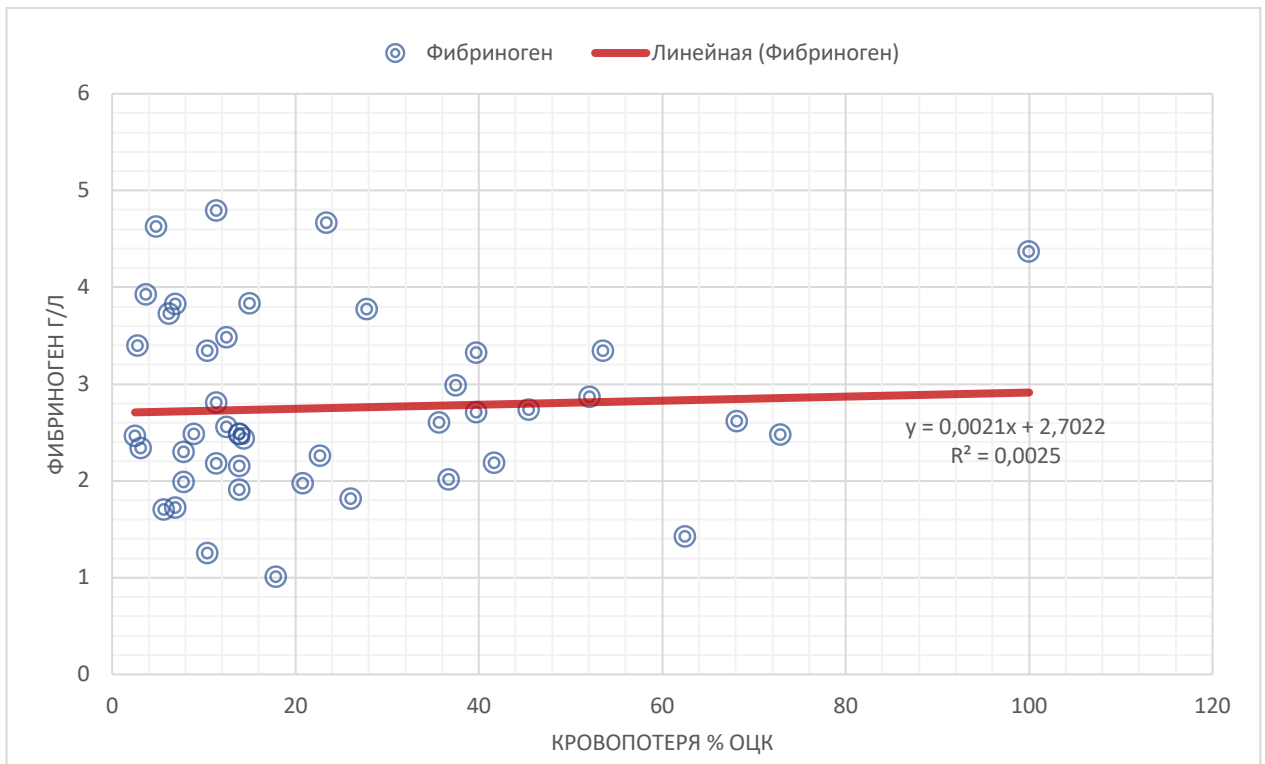
**Рис. 3.2.3** Зависимость кровопотери от предоперационного уровня фибриногена при трансплантации печени у пациентов в возрастной группе от 1 до 2 лет.

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

Корреляционный анализ аналогичных групп пациентов, которым была выполнена расширенная гемигепатэктомия по поводу гепатобластомы не показал значимой корреляционной зависимости между исходными данными коагулограммы и биохимического анализа крови с риском развития массивной интраоперационной кровопотери (Рис. 3.2.4). В свою очередь, это может быть связано не столько с исходной компенсацией соматического статуса детей, не нуждающихся в трансплантации печени по поводу гепатобластомы, сколько со спецификой и меньшей травматичностью самого оперативного

вмешательства, его меньшей продолжительностью, меньшим нарушением основных функций печени.

Таким образом, кровопотеря при обширных оперативных вмешательствах на печени, таких как трансплантация или расширенная резекция является серьезной проблемой хирургического этапа лечения детей с гепатобластомой. 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. Проведенный нами анализ показал наличие корреляции между объемом интраоперационной кровопотери и предоперационным уровнем МНО, протромбина по Квику.



**Рис. 3.2.4** Зависимость кровопотери от предоперационного уровня фибриногена при гемигепатэктомии.

$r = 0,05$  при  $p > 0,05$  между исходным уровнем фибриногена и объемом интраоперационной кровопотери при гемигепатэктомии

### Краткое резюме.

Проведен ретроспективный анализ предоперационных лабораторных данных биохимического анализа крови и коагулограммы детей в возрасте от 1 года до 7 лет с гепатобластомой (n= 92). Всем пациентам были выполнены оперативные вмешательства в объеме трансплантации фрагмента печени (n =32) или расширенной гемигепатэктомии (n= 60).

Были выявлены особенности лабораторных показателей в зависимости как от возрастных групп пациентов с гепатобластомой, так и в зависимости 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, соответственно возрастным группам пациентов.

С одной стороны, анализ полученных данных позволил говорить об относительно компенсированном состоянии детей с гепатобластомой перед обширными хирургическими вмешательствами. О чем свидетельствуют лабораторные анализы, в подавляющем большинстве, находящиеся в пределах референсных значений. Наличие терминальных стадий заболевания, при которых имелись показания для гемигепатэктомии или трансплантации не сопровождались выраженным нарушением функций печени, почек и нарушением коагуляции. Однако, не стоит забывать о функциональных и метаболических особенностях организма, стремительно меняющихся во время его непрерывного роста и развития.

С другой, проведенный нами анализ, указывает на тесную взаимосвязь между уровнем МНО, протромбина по Квику и фибриногена с объемом интраоперационной кровопотери. Что позволяет сделать предположения о риске развития массивной кровопотери как в зависимости от возрастных групп педиатрических пациентов, так и от характера оперативного вмешательства.

Риск кровопотери при высоком уровне фибриногена может быть связан как с деструктивным влиянием опухолевого процесса на паренхиму печени, так и с его функциональной неактивностью. А низкая активность образования тромбина из протромбина на фоне нормального уровня фибриногена может наблюдаться при дефиците К- зависимых факторов свертывания, нарушении их синтеза и врожденном дефиците, что будет отражаться в низком уровне протромбина по Квику и возможном увеличении МНО.

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.



## **Глава 4.**

### **Интраоперационная динамика лабораторных показателей системы гемостаза во время трансплантации печени детям**

Трансплантация печени за последние десятилетия прошла путь от единичных экспериментальных операций до рутинного метода лечения терминальных стадий заболеваний печени. Несмотря на это она все еще остается одной из самых сложных операций в абдоминальной хирургии, что обусловлено как предсуществующими нарушениями в свертывающей и противосвертывающей системах крови, нарушением синтетических функций печени, анемией и тромбоцитопенией, так и значительными интраоперационными нарушениями гомеостаза на основных этапах оперативного вмешательства.

Точное понимание происходящих процессов всеми членами операционной бригады, своевременная коррекция развивающихся нарушений на этапах трансплантации печени критически важна, в особенности для детей младших возрастных групп. Что напрямую обусловлено, значительно меньшими функциональным резервами детского организма по сравнению со взрослыми пациентами.

#### **4.1. Нарушения кислотно-основного состояния крови и коагулограммы на основных этапах трансплантацией печени у детей младших возрастных групп.**

Для определения интраоперационной динамики изменений системы гемостаза и кислотно-основного состояния крови на этапах хирургического лечения был проведен проспективный анализ лабораторных данных 23 детей в возрасте до 11 лет, перенесших ортотопическую трансплантацию печени от живого родственного донора.

Таблица 4.1.1

**Показатели КЩС во время добеспеченочного этапа трансплантации  
печени М(Q1;Q3)**

	Трансплантации печени			
	Группа 1 (0-2 года) N=10		Группа 2 (3-11 лет) N= 13	
	П	РЗ	П	РЗ
<b>pH</b>	7,24 (7,23;7,28)	7.32 - 7.43	7,35 (7,28;7,38)	7.32 - 7.43
<b>pCO2 mmHg</b>	45,50 (42,50;49,75)	39 - 51	43,00 (40,00;43,25)	39 - 51
<b>Na+ mmol/l</b>	140 (139,50;140,50)	135 - 145	137,50 (136,00;139,00)	135 - 145
<b>K+ mmol/l</b>	3,7 (3,65;3,80)	3.5 – 5.1	3,95 (3,50;4,20)	3.5 – 5.1
<b>Cl- mmol/l</b>	101,50 (99,00;103,75)	98 - 107	105,00 (104,00;106,50)	98 - 107
<b>Ca++ mmol/l</b>	0,89 (0,77;1,07)	1.13 – 1.32	1,08 (1,02;1,13)	1.13 – 1.32
<b>Glu mmol/l</b>	6,90 (5,38;8,70)	3.5 – 5.1	6,30 (5,35;7,48)	3.5 – 5.1
<b>Lac mmol/l</b>	3,45 (2,10;8,48)	0.7 – 1.7	1,60 (1,23;2,28)	0.7 – 1.7
<b>tHb g/l</b>	122,50 (108,75;129,75)	117 - 160	106,00 (98,50;118,00)	117 - 160
<b>O2Hb %</b>	87,35 (81,33;88,30)	-	85,30 (75,10;87,35)	-
<b>COHb %</b>	2,20 (1,78;2,75)	0.5 – 1.5	1,75 (1,50;2,55)	0.5 – 1.5
<b>sO2 %</b>	90,15 (84,00;91,13)	40.0 – 70.0	87,40 (77,40;89,60)	40.0 – 70.0
<b>BE (B) mmol/l</b>	-6,15 (-9,33;-2,88)	-2.0 – 3.0	-3,45 (-6,07;-1,48)	-2.0 – 3.0
<b>Ca++ (7.4) mmol/l</b>	0,86 (0,76;1,00)	-	1,06 (0,98;1,09)	-
<b>AG mmol/l</b>	21,00 (18,75;23,50)*	10 - 20	14,50 (11,00;15,00)	10 - 20
<b>HCO3- c mmol/l</b>	21,35 (19,28;23,48)	22.0 – 29.0	21,30 (19,30;24,43)	22.0 – 29.0
<b>HCo3- std mmol/l</b>	19,65 (17,00;22,53)	-	22,15 (20,03;23,33)	-
<b>Hct c %</b>	37,00 (32,50;39,00)	35 - 51	32,00 (28,75;35,00)	35 - 51

\*p<0,05 при сравнении между возрастными группами пациентов перенесших трансплантацию печени. П- показатели, РЗ – референсные значения.

Оценка показателей КЩС у реципиентов на добеспеченочном этапе трансплантации печени показала, что у большинства пациентов лабораторные данные находились в пределах референсных значений (Табл. 4.1.1). Однако, обращает на себя внимание тот факт, что у детей в возрасте до 2-х лет еще на этапе мобилизации магистральных сосудов отмечалось развитие декомпенсированного метаболического ацидоза. В свою очередь, подобных изменений у детей в возрастной группе от 3-х до 11 лет отмечено не было. Столь выраженные различия между возрастными группами могут говорить как о значительно ограниченных компенсаторных возможностях организма раннего детского возраста, так и о критическом влиянии хирургической агрессии и анестезиологического обеспечения на метаболизм организма скомпрометированной паренхимой печени. Несмотря на отсутствие значимых различий в большинстве показателей КЩС на добеспеченочном этапе трансплантации печени, обращают на себя внимание различия в анионом интервале (AG) между возрастными группами пациентов. Если в возрастной группе от 3 до 11 лет показатели AG находятся в пределах референсных значений, то у детей до 2-х лет был либо на верхней границе нормы или превышал её, что может быть следствием метаболического ацидоза.

Таблица 4.1.2

**Показатели КЩС во время, беспеченочного этапа трансплантации  
печени М(Q1;Q3)**

	Трансплантации печени			
	Группа 1 (0-2 года) N=10		Группа 2 (3-11 лет) N= 13	
	П	РЗ	П	РЗ
<b>pH</b>	7,23 (7,13;7,33)	7.32 - 7.43	7,34 (7,31;7,37) •	7.32 - 7.43
<b>pCO2 mmHg</b>	44,00 (41,75;49,25)	39 - 51	41,50 (36,00;45,25)	39 - 51
<b>Na+ mmol/l</b>	144,50 (142,75;146,25)*	135 - 145	139,00 (139,00;42,50)	135 - 145
<b>K+ mmol/l</b>	4,00 (3,93;4,23)*	3.5 – 5.1	3,75 (2,53;3,80)	3.5 – 5.1
<b>Cl- mmol/l</b>	107,50 (102,00;112,75)	98 - 107	106,00 (104,75;108)	98 - 107
<b>Ca++ mmol/l</b>	1,14 (1,03;1,28)	1.13 – 1.32	1,16 (1,02;1,24)	1.13 – 1.32
<b>Glu mmol/l</b>	6,80 (5,95;9,03)	3.5 – 5.1	6,40 (5,60;6,90)	3.5 – 5.1
<b>Lac mmol/l</b>	9,95 (7,80;13,40)*	0.7 – 1.7	2,80 (2,05;4,43)	0.7 – 1.7
<b>tHb g/l</b>	79,00 (63,75;92,50)	117 - 160	111,00 (87,50;115,25)	117 - 160
<b>O2Hb %</b>	86,00 (77,78;87,40)	-	82,20 (75,55;87,00)	-
<b>COHb %</b>	2,25 (1,73;2,63)	0.5 – 1.5	1,85 (1,60;2,38)	0.5 – 1.5
<b>sO2 %</b>	88,70 (79,83;90,80)	40.0 – 70.0	84,70 (77,68;89,40)	40.0 – 70.0
<b>BE (B) mmol/l</b>	-7,30 (-10,90;-3,98)	-2.0 – 3.0	-3,00 (-7,35;-1,70)	-2.0 – 3.0
<b>Ca++ (7.4) mmol/l</b>	1,08 (0,92;1,26)	-	1,08 (0,99;1,13)	-
<b>AG mmol/l</b>	21,00 (16,25;26,00)	10 - 20	16,00 (12,75;16,00)	10 - 20
<b>HCO3- c mmol/l</b>	20,60 (18,53;22,13)	22.0 – 29.0	22,70 (19,30;24,28)	22.0 – 29.0
<b>HCo3-std mmol/l</b>	19,05 (16,53;21,58)	-	22,20 (18,98;23,33)	-
<b>Hct c %</b>	24,00 (19,50;27,75)	35 - 51	33,00 (26,25;35,00)	35 - 51

\*p<0,05 при сравнении между возрастными группами пациентов перенесших трансплантацию печени. • p>0,05 при сравнении между возрастными группами пациентов, перенесших трансплантацию печени. П- показатели, РЗ – референсные значения.

В Табл. 4.1.2 представлены данные, отражающие состояние КЩС во время беспеченочного этапа ортотопической трансплантации печени. Несмотря на отсутствие значимых различий в большинстве показателей между возрастными группами пациентов, обращает на себя внимание сохраняющийся метаболический ацидоз с прогрессирующим ростом лактата. Рост лактата плазмы крови на беспеченочном этапе, сам по себе, является закономерной особенностью трансплантации печени. Что обусловлено как метаболическими изменениями, связанными со снижением его клиренса, при выключении печени из кровотока, тканевой ишемией, которая в ряде случаев может оказывать значительное влияние на метаболические изменения при трансплантации печени, так и трансфузией компонентов крови. Влияние гипотермии на изменения уровня лактата плазмы крови у детей во время беспеченочного этапа, по всей видимости, имеет менее выраженное значение, что связано с большими технологическими возможностями интраоперационного согревания маленького организма.

Таблица 4.1.3

**Показатели КЩС через 15 мин. после пуска печеночной артерии при  
трансплантации печени М(Q1;Q3)**

	Трансплантации печени			
	Группа 1 (0-2 года) N=10		Группа 2 (3-11 лет) N= 13	
	П	РЗ	П	РЗ
<b>pH</b>	7,30 (7,22;7,36)	7.32 - 7.43	7,30 (7,28;7,34)	7.32 - 7.43
<b>pCO2 mmHg</b>	44,50 (40,50;51,00)	39 - 51	43,00 (41,75;44,25)	39 - 51
<b>Na+ mmol/l</b>	146,50 (144,50;149,50)	135 - 145	143,00 (140,50;144,00)	135 - 145
<b>K+ mmol/l</b>	3,85 (3,30;4,35)	3.5 – 5.1	3,70 (2,88;3,70)	3.5 – 5.1
<b>Cl- mmol/l</b>	106,00 (101,50;112,00)	98 - 107	106,50 (104,75;108,00)	98 - 107
<b>Ca++ mmol/l</b>	0,89 (0,83;0,94)	1.13 – 1.32	1,10 (0,96;1,19)	1.13 – 1.32
<b>Glu mmol/l</b>	6,90 (5,88;7,00)	3.5 – 5.1	6,60 (6,40;6,73)	3.5 – 5.1
<b>Lac mmol/l</b>	10,55 (9,08;12,95)*	0.7 – 1.7	5,95 (4,00;7,40)	0.7 – 1.7
<b>tHb g/l</b>	88,00 (77,25;100,50)	117 - 160	104,00 (101,00;110,75)	117 - 160
<b>O2Hb %</b>	82,10 (76,40;87,30)	-	85,00 (75,60;87,10)	-
<b>COHb %</b>	2,30 (1,85;2,70)	0.5 – 1.5	1,90 (1,68;2,70)	0.5 – 1.5
<b>sO2 %</b>	84,40 (78,95;89,75)	40.0 – 70.0	87,90 (77,50;90,13)	40.0 – 70.0
<b>BE (B) mmol/l</b>	-1,95 (-4,53;-0,40)	-2.0 – 3.0	-5,55 (-8,13;-3,02)	-2.0 – 3.0
<b>Ca++ (7.4) mmol/l</b>	0,92 (0,85;0,96)	-	1,05 (0,90;1,14)	-
<b>AG mmol/l</b>	19,50 (17,50;21,75)	10 - 20	16,00 (14,50;19,50)	10 - 20
<b>HCO3- c mmol/l</b>	22,90 (20,70;24,65)	22.0 – 29.0	21,20 (19,18;22,68)	22.0 – 29.0
<b>HCo3std Mmol/l</b>	21,95 (20,43;22,78)	-	20,50 (18,54;22,18)	-
<b>Hct c %</b>	24,00 (21,75;25,75)*	35 - 51	31,00 (30,00;33,25)	35 - 51

\*p<0,05 при сравнении между возрастными группами пациентов перенесших трансплантацию печени.

Через 15 мин. после пуска артериального кровотока по трансплантату (Табл. 4.1.3) достоверных различий в большинстве показателей КЩС между возрастными группами обнаружено не было. Однако, достоверно ниже был уровень гематокрита у детей возрасте до 2-х лет 24,00 (21,75;25,75) ммоль/л в отличие от 31,00 (30,00;33,25) ммоль/л ( $p < 0,05$ ) в группе 3 – 11 лет, что может быть связано с большим процентным соотношением кровопотери во время беспеченочного этапа трансплантации печени относительно ОЦК пациентов младшей возрастной группы. Разница в уровне ацидоза нивелировалась оптимизацией интраоперационной инфузионно- трансфузионной терапии.

В свою очередь спустя 1 час после пуска артериального кровотока по трансплантату показатель КЩС в обеих группах находились в пределах нормальных значений. Хотя уровень гематокрита в возрастной группе пациентов до 2-х лет был все еще достоверно ниже по сравнению с таковым у детей от 3 до 11 лет, 24,50 (22,25;26,25) % в первой группе, по сравнению с 32,00 (30,50;32,25) % во второй группе ( $p < 0,05$ ) (Таб. 4.1.4).

Таблица 4.1.4

**Показатели КЩС через 1 час после пуска печеночной артерии при  
трансплантации печени M(Q1;Q3)**

	Трансплантации печени			
	Группа 1 (0-2 года) N=10		Группа 2 (3-11 лет) N= 13	
	П	РЗ	П	РЗ
<b>pH</b>	7,33 (7,25;7,39)	7.32 - 7.43	7,37 (7,34;7,38)	7.32 - 7.43
<b>pCO2 mmHg</b>	44,50 (40,75;50,75)	39 - 51	41,50 (38,50;44,00)	39 - 51
<b>Na+ mmol/l</b>	148,00 (146,25;150,75)	135 - 145	143,50 (141,00;146,25)	135 - 145
<b>K+ mmol/l</b>	3,95 (3,60;4,28)	3.5 – 5.1	3,30 (3,18;3,53)	3.5 – 5.1
<b>Cl- mmol/l</b>	108,00 (103,50;113,00)	98 - 107	105,00 (103,00;107,50)	98 - 107
<b>Ca++ mmol/l</b>	1,04 (0,99;1,10)	1.13 – 1.32	1,01 (0,92;1,07)	1.13 – 1.32
<b>Glu mmol/l</b>	6,75 (6,20;6,90)	3.5 – 5.1	7,25 (5,78;8,05)	3.5 – 5.1
<b>Lac mmol/l</b>	11,15 (8,75;14,23)	0.7 – 1.7	6,45 (5,13;10,20)	0.7 – 1.7
<b>tHb g/l</b>	89,00 (83,00;94,50)	117 - 160	103,50 (99,25;107,00)	117 - 160
<b>O2Hb %</b>	84,70 (78,55;86,30)	-	84,65 (81,48;86,30)	-
<b>COHb %</b>	2,25 (1,90;2,60)	0.5 – 1.5	1,95 (1,60;2,40)	0.5 – 1.5
<b>sO2 %</b>	87,50 (81,00;89,08)	40.0 – 70.0	87,65 (84,93;88,93)	40.0 – 70.0
<b>BE (B) mmol/l</b>	-0,75 (-2,90;-0,03)	-2.0 – 3.0	-2,55 (-3,60;0,88)	-2.0 – 3.0
<b>Ca++ (7.4) mmol/l</b>	1,03 (0,99;1,07)	-	0,96 (0,91;1,06)	-
<b>AG mmol/l</b>	20,00 (17,50;23,00)	10 - 20	17,00 (12,25;20,00)	10 - 20
<b>HCO3- c mmol/l</b>	25,35 (22,95;26,53)	22.0 – 29.0	21,90 (20,33;24,43)	22.0 – 29.0
<b>HCo3-std mmol/l</b>	23,75 (21,95;24,58)	-	22,00 (20,65;23,30)	-
<b>Hct c %</b>	24,50 (22,25;26,25)*	35 - 51	32,00 (30,50;32,25)	35 - 51

\*p<0,05 при сравнении между возрастными группами пациентов перенесших трансплантацию печени.



Имеющиеся данные указывают на находящиеся в пределах нормальных значений показатели КЩС во время основных этапов ортотопической трансплантации печени. Интраоперационная динамика лактата сопоставима с данными, имеющимися как в мировой, так и в отечественной литературе. [64, 122] Закономерный рост лактата плазмы крови, достигающий своего пика к первому часу после пуска артериального кровотока, обусловленный прогрессирующими метаболическими нарушениями и выключением печени из кровотока, постепенно нивелируется с началом функционирования трансплантата. Однако, стоит отметить, что дети 2-х лет более склонны к развитию декомпенсированного метаболического ацидоза, по сравнению с детьми от 3 до 11 лет, что может быть связано со значительно меньшими компенсаторными возможностями их организмов. Что требует от анестезиологов-реаниматологов более деликатного проведения коррекционной терапии и подготовки таких пациентов к наиболее травматичным этапам хирургического лечения.

#### **4.2. Динамика показателей коагулограммы на основных этапах трансплантации печени у детей.**

Проведенный проспективный анализ лабораторных данных коагулограммы, полученных на основных этапах ортотопической трансплантации печени у детей младших возрастных групп, позволил выявить особенности интраоперационной динамики коагуляционного профиля.

Стоит отметить, что на добеспеченочном этапе трансплантации печени показатели коагулограммы в обеих группах пациентов находились в пределах нормальных значений (Табл. 4.2.1). Что может свидетельствовать как об отсутствии выраженных нарушений коагуляции при терминальных стадиях поражения печени у детей младших возрастных групп, так и значительной степени компенсации свертывающей и противосвертывающей систем.

**Показатели коагулограммы на добеспеченочном этапе трансплантации  
печени M(Q1;Q3)**

	Трансплантации печени			
	Группа 1 (0-2 года) N=10		Группа 2 (3-11 лет) N= 13	
	П	РЗ	П	РЗ
<b>АЧТВ сек.</b>	34,60 (34,45;38,65) •	35 - 47	40,45 (34,90;41,68)	35 - 47
<b>АЧТВ-ПО отн. к норме</b>	0,99 (0,98;1,11)	0,8 – 1,1,2	1,16 (0,99;1,19)	0,8 – 1,1,2
<b>МНО отн. ед.</b>	1,22 (1,16;1,42)	0,82 – 1,18	1,39 (1,36;1,87)	0,82 – 1,18
<b>Тромбиновое время сек</b>	14,30 (13,55;14,55)	13 - 16	10,15 (9,60;14,10)	13 - 16
<b>Фибриноген г/л</b>	2,55 (2,28;3,45)	2,0 – 4,0	2,15 (1,61;2,48)	2,0 - 4,0

•  $p > 0,05$  при сравнении между возрастными группами пациентов перенесших трансплантацию печени.

П – показатели

РЗ – референсные значения

На беспеченочном этапе трансплантации печени обращают на себя внимание укорочение АЧТВ более чем на 10 сек. в группе пациентов до 11 лет, что характерно для активации внутреннего пути гемостаза. В тоже время, подобных изменений у детей до 2-х лет не наблюдалось (Табл. 4.2.2).

Крайне интересен тот факт, что на этом фоне в обеих группах пациентов происходит снижение уровня фибриногена, снижение протромбинового индекса и рост МНО. Подобные изменения более характерны для беспеченочного этапа трансплантации печени, так как отражают снижение синтеза витамин К зависимых факторов свертывания крови, таких как FII, FVII, FIX, FX, во время выключения печени из кровотока и, как следствие, прекращения её синтетических функций. При вышеописанных изменениях не наблюдалось достоверных различий между группами пациентов.

Таблица 4.2.2

**Показатели коагулограммы на беспеченочном этапе трансплантации  
печени M(Q1;Q3)**

	Трансплантации печени			
	Группа 1 (0-2 года) N=10		Группа 2 (3-11 лет) N= 13	
	П	РЗ	П	РЗ
<b>АЧТВ сек.</b>	36,30 (36,30;38,60)	35 - 47	20,24 (20,24;33,80)	35 - 47
<b>АЧТВ-ПО отн. к норме</b>	1,04 (1,04;1,11)	0,8 – 1,1,2	1,11 (0,41;9,98)	0,8 – 1,1,2
<b>МНО отн. ед.</b>	1,59 (1,54;2,43)	0,82 – 1,18	1,59 (1,39;2,47)	0,82 – 1,18
<b>Тромбиновое время сек</b>	14,90 (14,70;15,10)	13 - 16	9,90 (0,00;10,70)	13 - 16
<b>Фибриноген г/л</b>	1,85 (1,83;2,93)	2,0 – 4,0	2,34 (1,96;2,84)	2,0 – 4,0

$p > 0,05$  при сравнении между возрастными группами пациентов перенесших трансплантацию печени.

П – показатели

РЗ – референсные значения

Представленные в Табл. 4.2.3 данные отражают изменения коагулограммы через 15 мин. после пуска артериального кровотока трансплантата. На этом этапе в обеих возрастных группах пациентов наблюдаются максимальный уровень гипокоагуляции за все время оперативного вмешательства, что отражается увеличением показателей АЧТВ и МНО. Однако, уровень фибриногена на данном этапе остается на неизменном уровне, хотя и находился в обеих группах несколько ниже нормы. При этом тромбиновое время оставалось в пределах референсных значений, что является критерием нормальной функции фибриногена, процессов полимеризации и стабилизации фибрина.

Таким образом, полученные данные позволяют нам говорить об отсутствии фибринолиза, характерного для аналогичных этапов трансплантации печени у взрослых пациентов.

**Показатели коагулограммы через 15 мин. после пуска артериального кровотока при трансплантации печени М(Q1;Q3)**

	Трансплантации печени			
	Группа 1 (0-2 года) N=10		Группа 2 (3-11 лет) N= 13	
	П	РЗ	П	РЗ
<b>АЧТВ сек.</b>	81,30 (73,05;84,15)	35 - 47	83,00 (57,80;255,50)	35 - 47
<b>АЧТВ-ПО отн. к норме</b>	2,32 (2,09;2,56)	0,8 – 1,1,2	2,37 (1,66;7,30)	0,8 – 1,1,2
<b>МНО отн. ед.</b>	1,51 (1,44;1,72)	0,82 – 1,18	2,26 (1,53;2,52)	0,82 – 1,18
<b>Тромбиновое время сек</b>	14,00 (11,90;16,70)	13 - 16	9,15 (2,28;12,73)	13 - 16
<b>Фибриноген г/л</b>	1,63 (1,62;1,87)	2,0 – 4,0	2,08 (1,13;2,82)	2,0 – 4,0

$p > 0,05$  при сравнении между возрастными группами пациентов перенесших трансплантацию печени.

П – показатели

РЗ – Референсные значения

Через час после пуска артериального кровотока в обеих группа пациентов сохраняется картина гипокоагуляции (Табл. 4.3.3). Остается высоким значение МНО, в то время как уровень тромбинового времени и фибриногена незначительно увеличивается по сравнению предыдущим этапом. Данные изменения являются характерной клинической картиной включения трансплантата печени в кровотока и активацией синтетических функций печени.

Таблица 4.3.3

**Показатели коагулограммы через 1 час после пуска артериального кровотока при трансплантации печени М(Q1;Q3)**

	Трансплантации печени			
	Группа 1 (0-2 года) N=10		Группа 2 (3-11 лет) N= 13	
	П	РЗ	П	РЗ
<b>АЧТВ сек.</b>	56,50 (55,05;77,35)	35 - 47	75,50 (57,00;84,00)	35 - 47
<b>АЧТВ-ПО отн. к норме</b>	1,61 (1,57;2,21)	0,8 – 1,1,2	2,16 (1,63;24,16)	0,8 – 1,1,2
<b>МНО отн. ед.</b>	1,59 (1,48;1,76)	0,82 – 1,18	2,18 (1,86;2,41)	0,82 – 1,18
<b>Тромбиновое время сек</b>	13,50 (11,15;16,15)	13 - 16	14,70 (11,90;17,63)	13 - 16
<b>Фибриноген г/л</b>	1,65 (1,57;1,89)	2,0 – 4,0	2,60 (2,34;3,32)	2,0 – 4,0

$p > 0,05$  при сравнении между возрастными группами пациентов перенесших трансплантацию печени.

П – показатели

РЗ – Референсные значения

Интраоперационная динамика коагуляционного профиля на основных этапах ортотопической трансплантации печени у детей младших возрастных групп представлена на Рис. 4.2.1 и Рис.4.2.2. Обращает на себя внимание исходно компенсированное состояние свертывающей системы крови детей обеих возрастных групп с терминальными стадиями заболеваний печени, требующими радикального оперативного лечения. Это может быть связано, не только с сохранением достаточной функциональной активности паренхимы пораженного органа, но и с характерной для детского организма особенностью – ребалансированным гемостазом, ситуацией, при которой одновременное снижение функций свертывающей и противосвертывающей систем крови приводит к образованию новой, очень тонко сбалансированной условно нормально работающей системы. Активное вмешательство в баланс такой

системы может непредсказуемо склонить чашу весов в одну из сторон и привести к критической, крайне сложно исправимой ситуации.

На беспеченочном этапе у обеих возрастных групп пациентов отмечается тенденция к гипокоагуляции, что отражается в увеличении значений МНО и снижении протромбина по Квику. Данная ситуация развивается в результате выключения печени из кровотока организма. В результате чего происходит угнетение синтеза факторов свертывания крови.

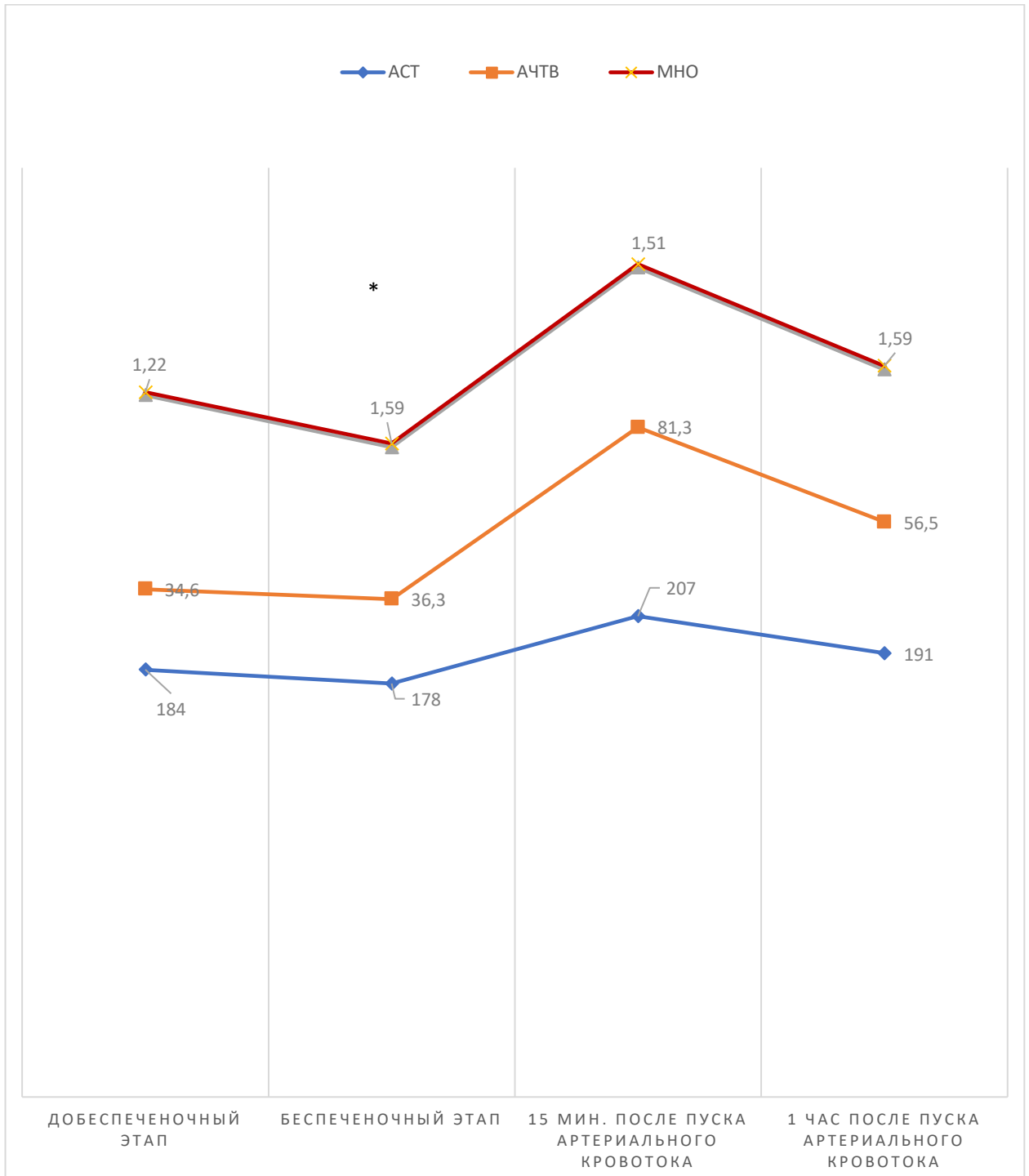
Своего пика гипокоагуляция достигает к концу беспеченочного этапа трансплантации печени и в первые минуты после пуска артериального кровотока. Что может быть обусловлено не только отсутствием синтетической функции печени, но и присоединением к этому состоянию системного действия эндогенных гликозаминогликанов, выделяемых из поврежденного гликокаликса эндотелия сосудистого русла трансплантата и проявлению гепариноподобного эффекта.

По нашему мнению, необходимость активной коррекции данного состояния должна носить персонифицированный характер, и решение о её проведении должно рассматриваться анестезиологами-реаниматологами индивидуально в каждом конкретном случае.

После пуска кровотока по артериальным анастомозам трансплантат печени начинает синтезировать факторы свертывания здорового донора в организме реципиента, что в купе со снижением гепариноподобного эффекта и распадом гепарансульфата приводит к постепенной компенсации состояния и склонности организма к нормокоагуляции. Эти изменения можно отметить на коагулограмме уже спустя час после включения трансплантата печени в системный кровоток, что отражается снижением АЧТВ и МНО.

Таким образом проведенное нами проспективное исследование позволило наглядно показать интраоперационные изменения коагуляционного профиля детей во время основных этапов ортотопической трансплантации печени. Стоит отметить, что несмотря на особенности свертывающей и противосвертывающей систем детей различных возрастных

групп, нами не было обнаружено достоверных различий между группами пациентов не только на этапе дооперационного обследования, но и во время самого оперативного вмешательства.



**Рис, 4.2.1** Динамика показателей коагулограммы на основных этапах трансплантации печени у пациентов в возрастной группе до 2х лет.

\* $p < 0,05$  при сравнении между этапами трансплантации фрагмента печени



**Рисунок 4.2.2** Динамика показателей коагулограммы на основных этапах трансплантации печени у пациентов в возрастной группе от 3 до 11 лет.

\* $p < 0,05$  при сравнении между этапами трансплантации фрагмента печени

### 4.3. Динамика показателей ротационной тромбэластометрии на основных этапах трансплантации печени детям.

Так как показатели классической коагулограммы во время критических ситуаций могут длительное время оставаться в пределах условно нормальных значений и не дают возможности в полной мере быстро оценить динамические изменения системы гемостаза, значительно отличающиеся не только на протяжении основных этапов оперативного вмешательства, но и во время остро развивающейся ситуации. Быстрое и своевременное понимание происходящих изменений в свертывающей и противосвертывающей системах крови с возможностью их прецизионной терапии заставляет задуматься о применении иных методов лабораторной диагностики. За последние годы акцент от классических коагулологических тестов значительно сместился в



сторону вязкоэластических методик, таких как TEG и ROTEM. Однако, стоит учитывать тот факт, что даже немногочисленные алгоритмы, имеющиеся в трансплантации печени у взрослых пациентов с трудом применимы в педиатрической практике. А динамика интраоперационных изменений коагуляционного профиля детей младших возрастных групп во время ортотопической трансплантации печени требует дальнейшего детального изучения и адаптации известных алгоритмов к особенностям детского организма.

В поиске ответов на эти вопросы, нами был проведен проспективный анализ данных 4х основных тестов ROTEM у 23 детей в возрасте до 11 лет на основных этапах операции.

Ниже в Табл. 4.3.1 представлены данные тестов ROTEM на добеспеченочном этапе трансплантации печени. Стоит отметить, что на этом этапе большинство показателей тестов находятся в пределах референсных значений и отражают картину нормальной коагуляции, что сопоставимо с представленными выше показателями классической коагулограммы.

Однако, обращает на себя внимание наличие достоверных различий в уровне ML тестов EXTEM, FIBTEM, HEPTEM при сравнении пациентов между возрастными группами детей. Данный параметр позволяет судить о выраженности лизиса сгустка в конце исследования, и дает возможность оценить выраженность фибринолиза. Стоит отметить, что несмотря на наличие достоверных различий между возрастными группами, данный показатель находился в пределах нормальных значений как у детей до 2-х лет, так и от трех до 11 лет. Не стоит забывать, что оценка уровня фибринолиза на основании только одного теста является недостоверной, так как должна проводиться в купе с другими показателями и может сильно зависеть от времени проведения теста.



LI60 (%)	LI45	LI30 (%)	ML (%)	MCF (mm)	A10 (mm)
98,00 (94,50; 98,00)	98,00 (97,00; 99,00)	100,00 (100,00; 100,00)	3,00 (2,50;8,50)	51,00 (48,00;54,50)	42,00 (39,50;46,50)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66
97,00 (94,00;98,00)*	99,00 (97,50; 99,00)	100,00 (100,00; 100,00)	13,00 (7,50; 56,50)	54,00 (48,00;58,00)	42,00 (38,00;48,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	43 - 65
100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	6,00 (3,50; 53,00)	19,00 (13,00;19,00)	12,00 (9,50;14,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	10 - 25	9 - 23
97,00 (96,50;97,50)	98,50 (98,25; 98,75)	100,00 (100,00; 100,00)	5,50 (3,75;7,25) *	49,50 (46,25;52,75)	41,50 (38,25;44,75)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66
100,00 (98,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	0,00 (0,00;4,00)	40,00 (40,00;47,00)	34,00 (28,00;49,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66
100,00 (99,25; 100,00)*	100,00 (100,00; 100,00) *	100,00 (100,00; 100,00)	0,00 (0,00; 1,75)*	47,50 (43,00;50,00)	45,00 (34,00;48,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	43 - 65
100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	0,00 (0,00; 0,00) *	9,50 (9,00; 10,00)	8,00 (7,25;8,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	10 - 25	9 - 23
100,00 (98,00; 100,00)	100,00 (100,00;10 0,00)	100,00 (100,00; 100,00) *	0,00 (0,00; 2,00) *	54,00 (41,00; 54,00)	45,00 (29,00;45,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66

•  $p > 0,05$  при сравнении между возрастными группами пациентов перенесших трансплантацию печени.

\*  $p < 0,05$  при сравнении между возрастными группами пациентов перенесших трансплантацию печени.

П – показатели, PЗ - референсные значения

Также уровень лизиса сгустка на 45 и 60 минутах исследования (LI 45, LI60) был достоверно выше у пациентов младшей возрастной группы. Хотя необходимо принимать во внимание тот факт, что полное отсутствие лизиса у пациентов от трех лет и лизис, не превышающий 2% у детей до 2-х лет, находятся в пределах нормальных значений и говорят, скорее, об отсутствии фибринолиза. В Табл. 4.3.2 отражены данные изменений ROTEM на беспеченочном этапе трансплантации печени. 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<sub>СТ</sub> до 537,0 (456,0; 1651,5) с ( $p < 0,05$ ), а INTEM<sub>СFT</sub> 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<sub>СТ</sub> до 350,0 (281,5; 847,0) с ( $p < 0,05$ ), INTEM<sub>СFT</sub> до 305,5 (149,5; 536,5) с ( $p < 0,05$ ).

Также в обеих группах пациентов было отмечено снижение угла  $\alpha$ , по которому можно судить о скорости роста и структуре фибриновой сетки, и снижение амплитуды сгустка на 5 и 10 минуте проведения исследования (A5 и A10 соответственно). Таким образом, на беспеченочном этапе трансплантации печени проявляется картина, характерная для выключения печени из системного кровотока, когда прекращается синтез факторов свертывания внутреннего пути гемостаза. В свою очередь это приводит к развитию гипокоагуляции, нарастающей на протяжении беспеченочного этапа. Стоит отметить, что несмотря на выявление достоверных различий между возрастными группами пациентов в показателях СТ и СFT тестов EXTEM и FIVTEM их данные находились в диапазоне нормальных значений, что может говорить о достаточной функциональной активности фибрина и тромбоцитарного звена гемостаза. Интересен и тот факт, что у детей обеих возрастных групп не наблюдалось выраженных проявлений фибринолиза, характерных для трансплантации печени у взрослых пациентов.

## Показатели тестов ROTEM во время беспеченочного этапа трансплантации печени M(Q1;Q3)

Трансплантации печени																					
Группа 1 (0-2 года) N=10								Группа 2 (3-11 лет) N= 13													
A5 (mm)	INTEM		EXTEM		FIBTEM		HEPTEM		INTEM		EXTEM		FIBTEM		HEPTEM						
	П	P3	П	P3	П	P3	П	P3	П	P3	П	P3	П	P3	П	P3					
20,00 (16,00;24,00)	44,50 (37,75; 51,25)	468,00 (324,50; 611,50)	537,00 (456,00; 1651,50)	70 - 83	30 - 110	100 - 200	77,00 (76,50;77,50) *	38 - 79	93,00 (88,50; 2600,00) *	38 - 62	253,00 (201,00; 332,50)	100 - 240	350,00 (281,50; 847,00)	100 - 200	146,00 (120,00; 187,00)	82,00 (67,75;121,25) *	38 - 79	60,00 (42,00;71,75) *	38 - 62	253,00 (201,00; 332,50)	100 - 240
38 - 57	26,00 (18,00;29,00)	206,00 (171,00; 631,50)	77,00 (76,50;77,50) *	53,00 (40,50; 58,50)	34 - 159	38 - 79	77,00 (76,50;77,50) *	38 - 79	93,00 (88,50; 2600,00) *	38 - 62	253,00 (201,00; 332,50)	100 - 240	350,00 (281,50; 847,00)	100 - 200	146,00 (120,00; 187,00)	82,00 (67,75;121,25) *	38 - 79	60,00 (42,00;71,75) *	38 - 62	253,00 (201,00; 332,50)	100 - 240
35 - 55	8,50 (7,75;9,25)	34 - 159	38 - 79	63 - 83	-	-	34 - 159	38 - 79	93,00 (88,50; 2600,00) *	38 - 62	253,00 (201,00; 332,50)	100 - 240	350,00 (281,50; 847,00)	100 - 200	146,00 (120,00; 187,00)	82,00 (67,75;121,25) *	38 - 79	60,00 (42,00;71,75) *	38 - 62	253,00 (201,00; 332,50)	100 - 240
8 - 17	28,00 (19,50;30,50)	190,00 (164,50; 566,00)	253,00 (201,00; 332,50)	55,00 (40,50; 59,00)	30 - 110	30 - 110	190,00 (164,50; 566,00)	30 - 110	190,00 (164,50; 566,00)	30 - 110	190,00 (164,50; 566,00)	30 - 110	305,50 (149,50; 536,50)	30 - 110	146,00 (120,00; 187,00)	82,00 (67,75;121,25) *	38 - 79	60,00 (42,00;71,75) *	38 - 62	253,00 (201,00; 332,50)	100 - 240
38 - 57	25,50 (20,00;45,25)	305,50 (149,50; 536,50)	350,00 (281,50; 847,00)	45,00 (29,75; 68,25)	30 - 110	30 - 110	190,00 (164,50; 566,00)	30 - 110	190,00 (164,50; 566,00)	30 - 110	190,00 (164,50; 566,00)	30 - 110	305,50 (149,50; 536,50)	30 - 110	146,00 (120,00; 187,00)	82,00 (67,75;121,25) *	38 - 79	60,00 (42,00;71,75) *	38 - 62	253,00 (201,00; 332,50)	100 - 240
38 - 57	30,50 (26,75;40,00)	305,50 (149,50; 536,50)	350,00 (281,50; 847,00)	70 - 83	30 - 110	30 - 110	190,00 (164,50; 566,00)	30 - 110	190,00 (164,50; 566,00)	30 - 110	190,00 (164,50; 566,00)	30 - 110	305,50 (149,50; 536,50)	30 - 110	146,00 (120,00; 187,00)	82,00 (67,75;121,25) *	38 - 79	60,00 (42,00;71,75) *	38 - 62	253,00 (201,00; 332,50)	100 - 240
35 - 55	7,00 (6,25;10,00)	34 - 159	38 - 79	63 - 83	-	-	34 - 159	38 - 79	93,00 (88,50; 2600,00) *	38 - 62	253,00 (201,00; 332,50)	100 - 240	350,00 (281,50; 847,00)	100 - 200	146,00 (120,00; 187,00)	82,00 (67,75;121,25) *	38 - 79	60,00 (42,00;71,75) *	38 - 62	253,00 (201,00; 332,50)	100 - 240
8 - 17	28,00 (19,50;30,50)	190,00 (164,50; 566,00)	253,00 (201,00; 332,50)	55,00 (40,50; 59,00)	30 - 110	30 - 110	190,00 (164,50; 566,00)	30 - 110	190,00 (164,50; 566,00)	30 - 110	190,00 (164,50; 566,00)	30 - 110	305,50 (149,50; 536,50)	30 - 110	146,00 (120,00; 187,00)	82,00 (67,75;121,25) *	38 - 79	60,00 (42,00;71,75) *	38 - 62	253,00 (201,00; 332,50)	100 - 240
38 - 57	38 - 57	190,00 (164,50; 566,00)	253,00 (201,00; 332,50)	70 - 83	30 - 110	30 - 110	190,00 (164,50; 566,00)	30 - 110	190,00 (164,50; 566,00)	30 - 110	190,00 (164,50; 566,00)	30 - 110	305,50 (149,50; 536,50)	30 - 110	146,00 (120,00; 187,00)	82,00 (67,75;121,25) *	38 - 79	60,00 (42,00;71,75) *	38 - 62	253,00 (201,00; 332,50)	100 - 240

LI60 (%)	LI45 (%)	LI30 (%)	ML (%)	MCF (mm)	A10 (mm)
99,50 (99,25; 99,75) *	100,00 (100,00;100,00) *	100,00 (100,00;100,00)	1,50 (0,75;2,25)	39,00 (33,00;45,00)	28,50 (23,25; 33,75)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66
100,00 (99,50; 100,0)	100,00 (100,00;100,00)	100,00 (100,00;100,00)	1,00 (1,00;2,50)	49,00 (37,00;50,00)	38,00 (26,50; 39,50)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	43 - 65
100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00;100,00)	100,00 (100,00;100,00)	3,00 (1,50;4,50)	11,50 (10,75;12,25)	10,00 (9,00;11,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	10 - 25	9 - 23
100,00 (99,50; 100,00)	100,00 (100,00;100,00)	100,00 (100,00;100,00)	1,00 (0,50;2,00)	49,00 (37,50;50,00)	39,00 (27,50; 41,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66
99,00 (98,00; 100,00) *	99,00 (98,00;100,00) *	100,00 (100,00;100,00)	4,50 (0,00;13,00)	40,00 (37,00;50,00)	29,00 (26,50; 42,75)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66
100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00;100,00)	100,00 (100,00;100,00)	2,00 (1,75;16,50)	49,00 (47,50;60,00)	39,50 (36,00; 52,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	43 - 65
100,00 (99,50;100,0 0)	100,00 (99,50;100,00)	100,00 (99,50;100,00)	4,50 (2,00;85,00)	10,00 (9,25;16,00)	8,00 (6,50;12,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	10 - 25	9 - 23
100,00 (99,50; 100,00)	100,00 (100,00;100,00)	100,00 (100,00;100,00)	1,00 (0,50;2,00)	49,00 (37,50;50,00)	39,00 (27,50; 41,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66

\* $p < 0,05$  при сравнении между возрастными группами пациентов перенесших трансплантацию печени. П – показатели, P3 – референсные значения

Через 15 минут после пуска артериального кровотока по трансплантату печени, явления гипокоагуляции в тестах ROTEM, сопоставимо с данными коагулограммы, достигают пиковых значений. Ведущая роль в развитии подобного состояния, по всей видимости лежит на присоединении гепариноподобного эффекта к дефициту факторов внешнего и внутреннего пути свертывания крови. Отражались, описанные выше изменения, у детей до двух лет в удлинении INTEM<sub>СТ</sub> до 666,0 (468,5; 2209,5) с, INTEM<sub>СФТ</sub> до 254,5 (203,25; 305,75) с, EXTEM<sub>СТ</sub> до 360,0 (219,5; 2116,5) с ( $p < 0,05$ ). Так же было отмечено удлинение НЕРТЕМ<sub>СТ</sub> до 525,0 (389,0; 2028,0) с ( $p < 0,05$ ). В группе детей от 3 до 11 лет INTEM<sub>СТ</sub> составило 305,0 (289,0; 330,0) с, INTEM<sub>СФТ</sub> - 300,0 (149,0; 309,0) с, EXTEM<sub>СТ</sub> - 80,0 (67,0; 82,0) с, НЕРТЕМ<sub>СТ</sub> - 307,0 (227,0; 686,5) с, НЕРТЕМ<sub>СФТ</sub> - 272,0 (152,25; 288,25) с ( $p < 0,05$ ).

Тем не менее, достоверной разницы при межгрупповом сравнении основных показателей ROTEM в 4-х стандартных тестах выявлено не было. Отсутствие различий между группами детей в возрасте до 2-х лет и детей от 3-х до 11 лет, может быть связано не только с небольшим объемом выборки, но и со значительно более выраженным влиянием реперфузионного синдрома в первом случае так как значения медиан СТ у этих пациентов практически вдвое превышают показатели во второй группе.

Необходимо отметить отсутствие фибринолиза на беспеченочном и постбеспеченочном этапах трансплантации печени, во всех возрастных группах пациентов, который присущ аналогичным этапам оперативного вмешательства у взрослых. Это можно заметить по стабильности показателей  $\alpha$ , A5, A10 и ML.

Таблица 4.3.3

**Показатели тестов ROTEM через 15 мин. после пуска артериального кровотока при трансплантации печени  
M(Q1;Q3)**

Трансплантации печени																			
A5 (mm)	Группа 1 (0-2 года) N=10								Группа 2 (3-11 лет) N= 13										
	INTEM		EXTEM		FIBTEM		HEPTEM		INTEM		EXTEM		FIBTEM		HEPTEM				
	П	P3	П	P3	П	P3	П	P3	П	P3	П	P3	П	P3	П	P3			
	CT (s)		CFT (s)		$\alpha$ (°)		CT (s)		CFT (s)		$\alpha$ (°)		CT (s)		CFT (s)		$\alpha$ (°)		
24,00 (21,00;27,00)	38 - 57	50,00 (44,00; 56,00)	254,50 (203,25;305,75)	666,00 (468,50; 2209,50)	70 - 83	-	34 - 159	307,00 (227,00; 686,50)	30 - 110	-	63 - 83	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 200	305,00 (289,00; 330,00)	100 - 200	307,00 (227,00; 686,50)	70 - 83
17,00 (11,00;22,50)	38 - 57	-	-	360,00 (219,50; 2116,50)	70 - 83	-	34 - 159	307,00 (227,00; 686,50)	30 - 110	-	63 - 83	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 200	305,00 (289,00; 330,00)	100 - 200	307,00 (227,00; 686,50)	70 - 83
35 - 55	38 - 57	63 - 83	34 - 159	38 - 79	63 - 83	-	34 - 159	307,00 (227,00; 686,50)	30 - 110	-	63 - 83	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 200	305,00 (289,00; 330,00)	100 - 200	307,00 (227,00; 686,50)	70 - 83
9,50 (8,75;10,25)	8 - 17	-	-	38 - 79	-	-	-	307,00 (227,00; 686,50)	30 - 110	-	63 - 83	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 200	305,00 (289,00; 330,00)	100 - 200	307,00 (227,00; 686,50)	70 - 83
16,00 (10,00;22,00)	8 - 17	-	-	38 - 79	-	-	-	307,00 (227,00; 686,50)	30 - 110	-	63 - 83	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 200	305,00 (289,00; 330,00)	100 - 200	307,00 (227,00; 686,50)	70 - 83
38 - 57	38 - 57	70 - 83	34 - 159	38 - 79	70 - 83	-	34 - 159	307,00 (227,00; 686,50)	30 - 110	-	63 - 83	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 200	305,00 (289,00; 330,00)	100 - 200	307,00 (227,00; 686,50)	70 - 83
20,00 (19,00;29,00)	38 - 57	48,00 (46,00; 64,00)	300,00 (149,00;309,00)	305,00 (289,00; 330,00)	70 - 83	-	34 - 159	307,00 (227,00; 686,50)	30 - 110	-	63 - 83	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 200	305,00 (289,00; 330,00)	100 - 200	307,00 (227,00; 686,50)	70 - 83
30,50 (22,50;40,00)	38 - 57	61,50 (53,25; 63,00)	221,50 (163,50;269,50)	80,00 (67,00;82,00)	70 - 83	-	34 - 159	307,00 (227,00; 686,50)	30 - 110	-	63 - 83	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 200	305,00 (289,00; 330,00)	100 - 200	307,00 (227,00; 686,50)	70 - 83
7,00 (7,00;16,50)	35 - 55	-	-	38 - 79	-	-	-	307,00 (227,00; 686,50)	30 - 110	-	63 - 83	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 200	305,00 (289,00; 330,00)	100 - 200	307,00 (227,00; 686,50)	70 - 83
8 - 17	35 - 55	-	-	38 - 79	-	-	-	307,00 (227,00; 686,50)	30 - 110	-	63 - 83	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 200	305,00 (289,00; 330,00)	100 - 200	307,00 (227,00; 686,50)	70 - 83
21,00 (20,00;29,50)	38 - 57	50,00 (46,25; 61,00)	272,00 (152,25;288,25)	307,00 (227,00; 686,50)	70 - 83	-	34 - 159	307,00 (227,00; 686,50)	30 - 110	-	63 - 83	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 200	305,00 (289,00; 330,00)	100 - 200	307,00 (227,00; 686,50)	70 - 83
38 - 57	38 - 57	70 - 83	34 - 159	38 - 79	70 - 83	-	34 - 159	307,00 (227,00; 686,50)	30 - 110	-	63 - 83	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 200	305,00 (289,00; 330,00)	100 - 200	307,00 (227,00; 686,50)	70 - 83



LI60 (%)	LI45 (%)	LI30 (%)	ML (%)	MCF (mm)	A10 (mm)
99,50 (99,25;99,75)	99,50 (99,25;99,75)	100,00 (100,00; 100,00)	5,00 (4,50;5,50)	45,50 (42,25; 48,75)	34,00 (30,50; 37,50)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66
100,00 (100,00;100,00)	100,00 (100,00;100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	52,00 (28,00; 76,00)	28,50 (17,75; 39,25)	22,50 (14,25; 30,75)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	43 - 65
100,00 (100,00;100,00)	100,00 (100,00;100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	0,00 (0,00;0,00)	12,00 (10,50; 13,50)	11,00 (10,00; 12,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	10 - 25	9 - 23
98,50 (97,75;99,25)	98,50 (97,75;99,25)	100,00 (100,00; 100,00)	2,50 (1,25;3,75)	28,50 (20,25; 36,75)	22,00 (14,00; 30,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66
100,00 (100,00;100,00)	100,00 (100,00;100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	6,00 (0,00; 12,00)	40,00 (37,00; 50,00)	28,00 (26,25; 38,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66
100,00 (100,00;100,00)	100,00 (100,00;100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	0,00 (0,00;0,00)	50,00 (43,75; 55,00)	41,00 (31,50; 54,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	43 - 65
100,00 (100,00;100,00)	100,00 (100,00;100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	0,00 (0,00;0,00)	9,00 (9,00;23,00)	8,00 (7,00;20,50)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	10 - 25	9 - 23
100,00 (97,00;100,00)	100,00 (99,25;100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	0,00 (0,00;4,00)	42,00 (41,00; 44,00)	30,00 (29,50; 39,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66

•  $p > 0,05$  при сравнении между возрастными группами пациентов перенесших трансплантацию печени. П – показатели P3 – референсные значения

Ниже в Табл. 4.3.4 представлены показатели ROTEM через 1 час после пуска артериального кровотока. 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  $INTEM_{CT}$  равнялось 650,0 (468,5; 2209,5) с,  $INTEM_{CFT}$  - 254,5 (203,25; 305,75) с,  $EXTEM_{CT}$  - 960,0 (560,5; 1440,5) с,  $HEPTEM_{CFT}$  - 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  $INTEM_{CT}$  составляло 415,0 (240,0; 293,25) с,  $INTEM_{CFT}$  - 129,0 (110,0; 314,0) с,  $EXTEM_{CT}$  - 77,5 (59,25; 80,0) с,  $EXTEM_{CFT}$  - 159,0 (152,0; 269,0) с,  $HEPTEM_{CT}$  равнялось 364,5 (227,0; 782,0) с,  $HEPTEM_{CFT}$  - 272,0 (127,0; 366,0) с ( $p < 0,05$ ).

Хотя нами и не было получено достоверных различий при межгрупповом сравнении, явления гипокоагуляции у детей до 2-х лет носят более выраженный характер. Это может быть связано с большей восприимчивостью маленького организма к дефициту факторов свертывания, отсутствию белково- синтетической функции печени, реперфузионным изменениям и действию экзогенных и эндогенных антикоагулянтов. Подобные изменения у детей второй группы, сохраняя общую динамику коагуляционного профиля на выделенных этапах оперативного вмешательства, носили менее ярко выраженный характер.

В целом, можно судить о схожести выявленных нами изменений коагуляции как в тестах ROTEM, так и при использовании классических тестов коагулограммы. Однако использование вязкоэластических тестов позволяет не только более широко и полно оценивать происходящие изменения, но и при необходимости, проводить прецизионную терапию, стремительно развивающихся клинических изменений во время различных этапов ортотопической трансплантации печени.

**Показатели тестов ROTEM через 1 час после пуска артериального кровотока при трансплантации печени**  
**M(Q1;Q3)**

Трансплантации печени																					
Группа 1 (0-2 года) N=10								Группа 2 (3-11 лет) N= 13													
INTEM		EXTEM		FIBTEM		HEPTEM		INTEM		EXTEM		FIBTEM		HEPTEM							
П	РЗ	П	РЗ	П	РЗ	П	РЗ	П	РЗ	П	РЗ	П	РЗ	П	РЗ						
24,00 (21,00;27,00)	50,00 (44,00;56,00)	254,50 (203,25;305,75)	30 - 110	650,00 (468,50; 2209,50)	100 - 200	-	-	71,00 (52,00;83,00)	129,00 (110,00; 314,00)	415,00 (240,00; 293,25)	100 - 200	-	-	50,00 (30,00;54,00)	63,00 (51,00;83,00)	159,00 (152,00; 269,00)	34 - 159	77,50 (59,25; 80,00)	38 - 79	66,00 (62,00; 73,00)	38 - 62
38 - 57	70 - 83	-	63 - 83	960,00 (560,50; 1440,50)	38 - 79	-	-	70 - 83	30 - 110	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 240	-	-	-	70 - 83	34 - 159	38 - 79	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 240
17,00 (11,00;22,50)	-	-	63 - 83	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	-	-	70 - 83	30 - 110	-	100 - 240	-	-	38 - 57	70 - 83	30 - 110	38 - 79	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 240
9,50 (8,75;10,25)	-	-	63 - 83	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	-	-	70 - 83	30 - 110	-	100 - 240	-	-	38 - 57	70 - 83	30 - 110	38 - 79	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 240
8 - 17	-	-	63 - 83	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	-	-	70 - 83	30 - 110	-	100 - 240	-	-	38 - 57	70 - 83	30 - 110	38 - 79	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 240
16,00 (10,00;22,00)	-	-	63 - 83	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	-	-	70 - 83	30 - 110	-	100 - 240	-	-	38 - 57	70 - 83	30 - 110	38 - 79	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 240
34,00 (31,00;56,00)	71,00 (52,00;83,00)	129,00 (110,00; 314,00)	30 - 110	415,00 (240,00; 293,25)	100 - 200	-	-	70 - 83	30 - 110	100 - 200	100 - 200	-	-	38 - 57	70 - 83	30 - 110	38 - 79	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 240
38 - 57	70 - 83	30 - 110	30 - 110	415,00 (240,00; 293,25)	100 - 200	-	-	70 - 83	30 - 110	100 - 200	100 - 200	-	-	38 - 57	70 - 83	30 - 110	38 - 79	72,00 (66,00; 1842,00)	38 - 62	525,00 (389,00; 2028,00)	100 - 240
50,00 (30,00;54,00)	63,00 (51,00;83,00)	159,00 (152,00; 269,00)	34 - 159	77,50 (59,25; 80,00)	38 - 79	-	-	63 - 83	34 - 159	38 - 79	38 - 79	-	-	35 - 55	63 - 83	34 - 159	38 - 79	77,50 (59,25; 80,00)	38 - 79	66,00 (62,00; 73,00)	38 - 62
35 - 55	63 - 83	34 - 159	34 - 159	77,50 (59,25; 80,00)	38 - 79	-	-	63 - 83	34 - 159	38 - 79	38 - 79	-	-	35 - 55	63 - 83	34 - 159	38 - 79	77,50 (59,25; 80,00)	38 - 79	66,00 (62,00; 73,00)	38 - 62
-	-	-	-	66,00 (62,00; 73,00)	38 - 62	-	-	-	-	66,00 (62,00; 73,00)	38 - 62	-	-	8 - 17	-	-	38 - 62	66,00 (62,00; 73,00)	38 - 62	66,00 (62,00; 73,00)	38 - 62
8 - 17	-	-	-	66,00 (62,00; 73,00)	38 - 62	-	-	-	-	66,00 (62,00; 73,00)	38 - 62	-	-	8 - 17	-	-	38 - 62	66,00 (62,00; 73,00)	38 - 62	66,00 (62,00; 73,00)	38 - 62
21,00 (17,00;32,00)	50,00 (37,00;66,00)	272,00 (127,00; 366,00)	30 - 110	364,50 (227,00; 782,00)	100 - 240	-	-	50,00 (37,00;66,00)	272,00 (127,00; 366,00)	364,50 (227,00; 782,00)	100 - 240	-	-	38 - 57	70 - 83	30 - 110	100 - 240	364,50 (227,00; 782,00)	100 - 240	364,50 (227,00; 782,00)	100 - 240
38 - 57	70 - 83	30 - 110	30 - 110	364,50 (227,00; 782,00)	100 - 240	-	-	70 - 83	30 - 110	364,50 (227,00; 782,00)	100 - 240	-	-	38 - 57	70 - 83	30 - 110	100 - 240	364,50 (227,00; 782,00)	100 - 240	364,50 (227,00; 782,00)	100 - 240

LI60 (%)	LI45 (%)	LI30 (%)	ML (%)	MCF (mm)	A10 (mm)
99,50 (99,25;99,75)	99,50 (99,25; 99,75)	100,00 (100,00;100,00)	5,00 (4,50;5,50)	45,50 (42,25;48,75)	34,00 (30,50;37,50)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66
100,00 (100,00;100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00;100,00)	52,00 (28,00;76,00)	28,50 (17,75;39,25)	22,50 (14,25;30,75)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	43 - 65
100,00 (100,00;100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00;100,00)	0,00 (0,00;0,00)	12,00 (10,50;13,50)	11,00 (10,00;12,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	10 - 25	9 - 23
98,50 (97,75;99,25) *	98,50 (97,75; 99,25) *	100,00 (100,00;100,00)	2,50 (1,25;3,75)	28,50 (20,25;36,75)	22,00 (14,00;30,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66
100,00 (99,88; 100,00)	100,00 (99,88; 100,00)	100,00 (100,00;100,00)	0,00 (0,00;15,00)	53,00 (52,00;72,00)	42,00 (41,00;66,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66
100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00;100,00)	0,00 (0,00;15,00)	51,00 (45,00;72,00)	42,00 (39,00;62,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	43 - 65
100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00;100,00)	0,00 (0,00;0,00)	12,50 (9,00;22,50)	-
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	10 - 25	9 - 23
100,00 (96,00; 100,00) *	100,00 (96,00; 100,00) *	100,00 (100,00;100,00)	0,00 (0,00;11,00)	41,00 (41,00;53,00)	29,00 (28,00;42,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66

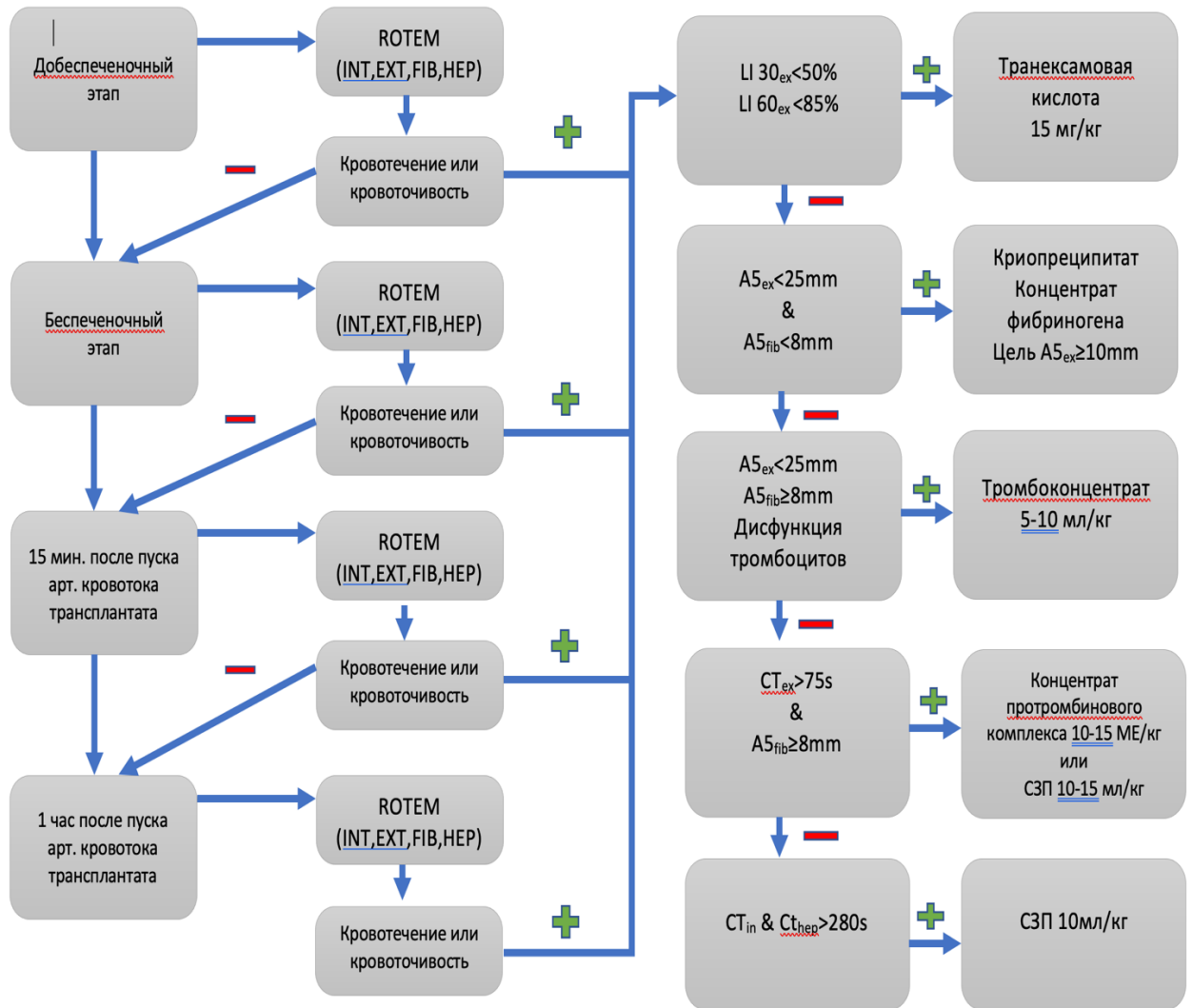
\* $p < 0,05$  при сравнении между возрастными группами пациентов перенесших трансплантацию печени. П - показатели РЗ – референсные значения

#### **4.4 Применение в клинической практике алгоритма коррекции нарушений системы гемостаза во время трансплантации фрагмента печени детям.**

Был разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм необходимого лабораторного мониторинга и прецизионной коррекции нарушений системы гемостаза во время ортотопической трансплантации фрагмента печени детям в возрасте от 3 мес. до 11 лет (Рис. 4.4.1). В основу создания алгоритма легли полученные в исследовании данные динамики изменения показателей ROTEM и коагулограммы на этапах трансплантации фрагмента печени, а также современные протоколы применения вязкоэластических методик, используемые у взрослых пациентов, которые были модифицированы для применения в педиатрической практике.

Во время каждого из этапов оперативного вмешательства необходимо параллельное определение изменений коагулограммы и ROTEM, позволяющее получить своевременную и наиболее полную картину выраженности развивающихся нарушений системы гемостаза.

Однако, стоит отметить, что отсутствует выраженная необходимость в коррекции изменений системы гемостаза без клинических проявлений диффузной кровоточивости. Активная терапия может нарушить хрупкий баланс гемокоагуляции ребенка во время трансплантации печени.



**Рис. 4.4.1 Алгоритм мониторинга и коррекции нарушений системы гемостаза во время трансплантации фрагмента печени детям в возрасте от 3 мес. до 11 лет.**

Применение в клинической практике разработанного алгоритма мониторинга и цельноориентированной коррекции развивающихся на этапах оперативного вмешательства нарушений системы гемостаза у детей от 3 месяцев до 11 лет позволило достигнуть значительного снижения интраоперационной кровопотери, а как следствие и трансфузии компонентов крови во время хирургического лечения. Так применение алгоритма прецизионной коррекции позволило снизить кровопотерю во время оперативного вмешательства на 26,99% ( $p < 0,05$ ) в пересчете на % ОЦК при сравнении между

группами пациентов, которым выполнены трансплантации фрагмента печени в 2019- 2020 годах и 2021 году (Таб. 4.4.1).

Таблица 4.4.1

**Снижение объема кровопотери во время трансплантации печени.**

**M(Q1;Q3)**

<b>Группы</b> <b>Кровопотеря</b>	<b>Трансплантации</b> <b>2018-2020</b> <b>N=15</b>	<b>Трансплантации</b> <b>2021</b> <b>N=8</b>	<b>Снижение</b> <b>кровопотери в</b> <b>%</b>
<b>Кровопотеря мл</b>	800,00 (325,00; 1800,00) *	325,00 (275,00; 412,50)	40,63%
<b>Кровопотеря мл/кг</b>	52,78 (25,40; 81,81) *	13,54 (10,88; 16,49)	25,65%
<b>Кровопотеря</b> <b>мл/кг/час</b>	4,33 (1,85; 5,79) *	0,91 (0,68; 1,18)	21,02%
<b>Кровопотеря %</b> <b>ОЦК</b>	66,90 (32,18; 99,46) *	18,06 (14,81; 21,99)	26,99%

\* $p < 0,05$  при сравнении между группами пациентов перенесших трансплантацию печени.

В значительной степени изменение объема интраоперационной кровопотери было связано с пересмотром тактики инфузионно – трансфузионной терапии. Так базовая инфузия была построена на применении сбалансированных полиионных растворов и 5%, используемого для компенсации гипоальбуминемии и в качестве натурального коллоидного раствора. Превентивная трансфузия компонентов крови не проводилась (Таб. 4.4.2).

Стоит отметить, что понимание динамики происходящих во время оперативного вмешательства изменений системы гемостаза, благодаря адекватному и своевременному лабораторному мониторингу, а также коррекция подходов к инфузионно – трансфузионной терапии позволили снизить интраоперационную трансфузию компонентов крови. В отдельных случаях, при отсутствии хирургического кровотечения, удавалось полностью отказаться от эритроцитарной взвеси и СЗП во время трансплантации фрагмента печени детям обеих возрастных групп.

Таблица 4.4.2

**Изменение объема инфузионно- трансфузионная терапии при  
трансплантации печени  
M(Q1;Q3)**

	<b>Трансплантации 2018-2020 N=15</b>	<b>Трансплантации 2021 N=8</b>
<b>Кристаллоиды мл</b>	800,00 (600,00; 1525,00) *	3800,00 (2720,00; 4900,00)
<b>Коллоиды мл</b>	0,00 (0,00; 200,00)	0,00 (0,00; 50,00)
<b>Альбумин 5% мл</b>	200,00 (137,50; 262,50) *	625,00 (500,00; 750,00)
<b>Эритроцитарная взвесь мл</b>	390,00 (145,00; 932,50) *	0,00 (0,00; 92,50)
<b>СЗП мл</b>	1107,50 (387,50; 1211,25) *	0,00 (0,00; 67,50)
<b>Аутокровь мл</b>	0,00 (0,00; 198,75)	99,50 (0,00; 201,25)

\*p<0,05 при сравнении между группами пациентов перенесших трансплантацию печени.

### Краткое резюме.

Проведен проспективный анализ лабораторных данных КЩС, коагулограммы и ROTEM детей в возрасте до 11 лет (n=23). Всем пациентам выполнены оперативные вмешательства в объеме трансплантации левой доли печени или левого латерального бисегмента печени от живого родственного донора.

Были выявлены особенности лабораторного мониторинга во время четырех критических этапов оперативного вмешательства: добеспеченочного, беспеченочного и дважды во время постбеспеченочного этапа трансплантации печени (через 15 мин. после пуска артериального кровотока трансплантата и через 1 час после пуска артериального кровотока). Определены закономерности изменения коагуляционного профиля детей младших возрастных групп во время ортотопической трансплантации печени.



С одной стороны, анализ полученных данных позволил говорить об исходной компенсации свертывающей и противосвертывающей систем крови у детей младшего возраста с терминальными стадиями поражений печени. С другой, позволил определить степень выраженности развития гипокоагуляции на беспеченочном этапе, что обусловлено выключением печени из системного кровотока, прекращением синтетических функций печени. Данная ситуация достигает своего пика к концу беспеченочного этапа трансплантации печени и спустя 15 минут после пуска артериального кровотока. Это обусловлено как нарастанием дефицита печеночных функций, так и развитием гепариноподобного эффекта, связанного с попаданием гликозаминогликанов эндотелия сосудов трансплантата в системный кровоток.

Стоит отметить, что дети младших возрастных групп имеют общие закономерности изменения интраоперационного коагуляционного профиля, отражающиеся в сопоставимых данных классической коагулограммы и вязкоэластических тестов. Однако, у детей до 2-х лет они носят более ярко выраженный характер по сравнению с детьми от 3-х до 11 лет, также они более склонны к развитию декомпенсированного метаболического ацидоза, что может быть связано с меньшими компенсаторными резервами детского организма.

Таким образом, широкое понимание изменений свертывающей и противосвертывающей систем крови во время ортотопической трансплантации печени у детей и возможность их прецизионной коррекции при развитии критических ситуаций является крайне важной для обеспечения интраоперационной безопасности детей младших возрастных групп. Однако вопрос о необходимости рутинной активной коррекции изменений, по-прежнему, остается дискуссионным и требует индивидуального подхода в каждом конкретном случае.

## **Глава 5.**

### **Интраоперационные изменения системы гемостаза во время резекции печени у детей**

Безусловно резекции печени у детей носят менее травматичный характер оперативного вмешательства по сравнению с трансплантациями. Они сопровождаются меньшей длительностью, и меньшей травматичностью, что напрямую связано с объемом интраоперационной кровопотери, и рисками развития массивных кровотечений. Однако, проведение расширенных гемигепатэктомий, в особенности у детей младших возрастных групп, остается серьезной мультидисциплинарной проблемой.

Четкое понимание всеми членами операционной бригады происходящих в организме ребенка изменений на всех этапах хирургического лечения, возможность своевременной и целенаправленной коррекции быстро развивающихся изменений крайне важна для достижения успешного результата. Что напрямую обусловлено не только значительно меньшими функциональными резервами детского организма по сравнению со взрослыми пациентами, но и узким терапевтическим диапазоном возможностей.

#### **5.1. Нарушения кислотно- основного состояния крови на основных этапах резекции печени у детей младших возрастных групп.**

Для определения интраоперационной динамики изменений системы гемостаза и кислотно основного состояния крови на этапах хирургического лечения был выполнен проспективный анализ лабораторных данных 25 детей в возрасте до 11 лет во время проведения расширенной гемигепатэктомии.

Таблица 5.1.1

## Исходные показатели КЩС при гемигепатэктомии M(Q1;Q3)

	Резекции печени			
	Группа 1 (0-2 года) N = 14		Группа 2 (3-11 лет) N=11	
	П	РЗ	П	РЗ
<b>pH</b>	7,35 (7,32;7,37)*	7.32 - 7.43	7,40 (7,39;7,40)*	7.32 - 7.43
<b>pCO2 mmHg</b>	41,00 (40,00;42;75)	39 - 51	41,40 (41,00;45,25)	39 - 51
<b>Na+ mmol/l</b>	137,50 (137,00;140,00)	135 - 145	137,00 (137,00;139,75)	135 - 145
<b>K+ mmol/l</b>	3,50 (3,03;3,98)	3.5 – 5.1	3,90 (3,65;4,08)	3.5 – 5.1
<b>Cl- mmol/l</b>	107,50 (106,00;110,00)	98 - 107	106,00 (105,00;109,25)	98 - 107
<b>Ca++ mmol/l</b>	1,19 (1,12;1,28)	1.13 – 1.32	1,18 (1,14;1,19)	1.13 – 1.32
<b>Glu mmol/l</b>	4,48 (4,50;6,12)	3.5 – 5.1	4,90 (4,33;7,20)	3.5 – 5.1
<b>Lac mmol/l</b>	0,70 (0,53;0,90) *	0.7 – 1.7	1,20 (0,86;2,00) *	0.7 – 1.7
<b>tHb g/l</b>	89,00 (77,00;100,75)	117 - 160	98,50 (89,25;105,75)	117 - 160
<b>O2Hb %</b>	74,60 (71,25;78,72)	-	78,35 (74,85;80,08)	-
<b>COHb %</b>	1,45 (1,20;1,68)	0.5 – 1.5	1,45 (1,15;1,68)	0.5 – 1.5
<b>MetHb %</b>	0,65 (0,43;0,98)	0.0 – 1.5	0,70 (0,63;0,93)	0.0 – 1.5
<b>sO2 %</b>	76,05 (73,00;80,58)	40.0 – 70.0	80,25 (76,28;82,08)	40.0 – 70.0
<b>BE (B) mmol/l</b>	-3,80 (-5,73;-2,10) *	-2.0 – 3.0	0,15 (-1,90;0,30) *	-2.0 – 3.0
<b>AG mmol/l</b>	12,00 (11,00;13,00) *	10 - 20	12,00 (10,00;12,00) *	10 - 20
<b>HCO3- c mmol/l</b>	21,90 (20,83;23,50)*	22.0 – 29.0	24,80 (23,55;25,40)*	22.0 – 29.0
<b>Нсг с %</b>	26,50 (23,25;30,50)	35 -51	29,95 (26,75;32,00)	35 - 51

\*p<0,05 при сравнении между возрастными группами пациентов перенесших гемигепатэктомию. П – показатели, РЗ – Референсные значения

Проведенная оценка исходных показателей КЩС у пациентов в начале оперативного вмешательства показала, что у большинства детей лабораторные данные находились в пределах нормальных значений (Табл.5.1.1). Однако, стоит отметить тот факт, что у детей возрасте до 11 лет наблюдалась тенденция к развитию компенсированного метаболического алкалоза. Подобных изменений у детей в возрасте до 2-х лет обнаружено не было. Также обращает на себя внимание достоверно больший исходный уровень  $\text{Lac}$ ,  $\text{BE}$  и  $\text{HCO}_3$  у детей в возрастной группе от 3-х до 11 лет по сравнению с детьми до 2х лет. Возможно, подобные изменения могут быть следствием предоперационного голодания пациентов с учетом уровня основного обмена, вдвое превышающего у детей старшей группы аналогичные показатели детей до 2х лет. Так же можно предположить большее влияние стартовой инфузионной терапии на детей младшей возрастной группы, что приводит к снижению показателей  $\text{pH}$ ,  $\text{BE}$  и  $\text{HCO}_3$  уже в самом начале интраоперационного периода.

Исходные показатели  $\text{AG}$  несмотря на то, что находились в обеих группах в пределах нормальных значений, были достоверно выше у детей до 2-х лет по сравнению с детьми до 11 лет. Возможно, это тоже могло послужить причиной меньшего  $\text{pH}$  в младшей возрастной группе.

Ниже в Табл. 5.1.2 представлены данные отражающие изменения КЩС в начале резекции печени. На этом этапе лабораторные показатели кислотно-основного состояния крови компенсированы и находятся в пределах нормальных значений. Однако, при межгрупповом сравнении были обнаружены различия в уровне  $\text{Lac}$  и  $\text{Hb}$ . У пациентов в возрасте от 3х до 11 лет значения этих показателей были достоверно выше по сравнению с детьми до 2х лет. Это может быть связано с большим уровнем  $\text{Ht}$  во второй группе, как результатом ответа на рестриктивную инфузионную терапию.

**Показатели КЩС перед началом резекции печени при  
гемигепатэктомии М(Q1;Q3)**

	Резекции печени			
	Группа 1 (0-2 года) N = 14		Группа 2 (3-11 лет) N=11	
	П	РЗ	П	РЗ
<b>pH</b>	7,32 (7,30;7,34)	7.32 - 7.43	7,37 (7,31;7,40)	7.32 - 7.43
<b>pCO2 mmHg</b>	42,50 (38,25;45,00)	39 - 51	38,00 (36,00;39,00)	39 - 51
<b>Na+ mmol/l</b>	139,00 (137,25;141,00)	135 - 145	139,00 (137,00;141,00)	135 - 145
<b>K+ mmol/l</b>	3,90 (3,00;4,28)	3.5 – 5.1	4,20 (3,90;4,20)	3.5 – 5.1
<b>Cl- mmol/l</b>	107,50 (106,25;109,00)	98 - 107	106,00 (104,00;107,00)	98 - 107
<b>Ca++ mmol/l</b>	1,14 (0,95;1,21)	1.13 – 1.32	1,16 (1,15;1,18)	1.13 – 1.32
<b>Glu mmol/l</b>	7,10 (6,63;8,63)	3.5 – 5.1	9,00 (7,50;9,40)	3.5 – 5.1
<b>Lac mmol/l</b>	1,45 (0,83;2,20) *	0.7 – 1.7	3,30 (2,60;3,30) *	0.7 – 1.7
<b>tHb g/l</b>	95,00 (86,25;104,00) *	117 - 160	108,00 (104,00;114,00) *	117 - 160
<b>O2Hb %</b>	75,55 (66,40;79,05) *	-	82,30 (78,20;85,00) *	-
<b>COHb %</b>	1,40 (1,22;1,65)	0.5 – 1.5	1,70 (1,50;1,80)	0.5 – 1.5
<b>MetHb %</b>	0,65 (0,43;85)	0.0 – 1.5	0,80 (0,50;0,90)	0.0 – 1.5
<b>sO2 %</b>	79,30 (69,78;80,55)	40.0 – 70.0	84,00 (80,50;87,30)	40.0 – 70.0
<b>BE (B) mmol/l</b>	-4,64 (-7,57;-3,45)	-2.0 – 3.0	-3,50 (-4,80;-0,80)	-2.0 – 3.0
<b>AG mmol/l</b>	14,00 (12,25;14,00)	10 - 20	14,00 (13,00;19,00)	10 - 20
<b>HCO3- c mmol/l</b>	21,80 (18,90;22,50)	22.0 – 29.0	22,00 (20,20;22,80)	22.0 – 29.0
<b>Hct c %</b>	28,50 (26,00;31,00) *	35 -51	32,00 (31,00;34,00) *	35 - 51

\*p<0,05 при сравнении между возрастными группами пациентов перенесших гемигепатэктомию. П – показатели РЗ – референсные значения

Так же, обращает на себя внимание значительное увеличение лактата крови в обеих возрастных группах пациентов, возникающее уже к началу разделения паренхимы печени. Что может свидетельствовать о выраженном влиянии хирургической агрессии на печеночный метаболизм даже на этапе мобилизации сосудистого русла.

По завершении гемигепатэктомии большинство показателей кислотно-основного состояния крови сохраняется в пределах нормальных значений, что может свидетельствовать как о компенсированности метаболических процессов детского организма во время резекции печени, так и об адекватности анестезиологического обеспечения во время проведения оперативного вмешательства.

Стоит отметить, что после завершения разделения паренхимы печени уровень лактата крови в группе детей от 3-х до 11 лет имеет тенденцию к снижению, в то время как у детей до 2-х лет он остается на неизменном уровне, хоть и достоверно меньшим по сравнению со второй группой. Причиной этому могут послужить меньшие компенсаторные и метаболические возможности детей младших возрастных групп.

**Показатели КЩС после завершения резекции печени при  
гемигепатэктомии М(Q1;Q3)**

	Резекции печени			
	Группа 1 (0-2 года) N = 14		Группа 2 (3-11 лет) N=11	
	П	РЗ	П	РЗ
<b>pH</b>	7,35 (7,29;7,37)	7.32 - 7.43	7,39 (7,39;7,39)	7.32 - 7.43
<b>pCO2 mmHg</b>	43,00 (41,25;46,50)	39 - 51	37,00 (35,00;38,00)	39 - 51
<b>Na+ mmol/l</b>	138,00 (137,25;141,75)	135 - 145	140,00 (138,00;142,00)	135 - 145
<b>K+ mmol/l</b>	4,00 (3,90;4,68)	3.5 – 5.1	4,00 (3,80;4,10)	3.5 – 5.1
<b>Cl- mmol/l</b>	107,50 (105,25;109,75)	98 - 107	107,00 (105,00;109,00)	98 - 107
<b>Ca++ mmol/l</b>	1,14 (1,09;1,17)	1.13 – 1.32	1,18 (1,08;1,20)	1.13 – 1.32
<b>Glu mmol/l</b>	7,50 (6,52;8,25)	3.5 – 5.1	8,10 (7,40;9,00)	3.5 – 5.1
<b>Lac mmol/l</b>	1,50 (1,23;1,98) *	0.7 – 1.7	3,10 (2,90;3,60) *	0.7 – 1.7
<b>tHb g/l</b>	103,00 (94,25;105,00) *	117 - 160	108,00 (93,00;113,00) *	117 - 160
<b>O2Hb %</b>	75,55 (70,35;78,35)	-	83,20 (74,50;85,10)	-
<b>COHb %</b>	1,40 (1,30;1,65)	0.5 – 1.5	1,80 (1,40;1,80)	0.5 – 1.5
<b>MetHb %</b>	0,95 (0,80;1,10)	0.0 – 1.5	0,70 (0,50;0,90)	0.0 – 1.5
<b>sO2 %</b>	77,20 (71,93;80,33)	40.0 – 70.0	85,00 (75,90;87,00)	40.0 – 70.0
<b>BE (B) mmol/l</b>	-3,75 (-6,08;-1,58)	-2.0 – 3.0	-3,50 (-4,70;-0,30)	-2.0 – 3.0
<b>AG mmol/l</b>	12,50 (11,00;14,00)	10 - 20	16,00 (12,00;18,00)	10 - 20
<b>HCO3- c mmol/l</b>	22,20 (20,25;24,60)	22.0 – 29.0	21,20 (21,10;25,20)	22.0 – 29.0
<b>Нсt c %</b>	31,00 (28,25;32,75)	35 - 51	32,00 (28,00;34,00)	35 - 51

\*p<0,05 при сравнении между возрастными группами пациентов перенесших гемигепатэктомию.

П – показатели

РЗ – референсные значения

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у детей младших возрастных групп в начале интраоперационного этапа хирургического лечения гемигепатэктомии показатели кислотно-основного состояния крови компенсированы и находятся в пределах нормальных значений. Однако, можно предположить, что дети до 2-х лет имеют меньшие компенсаторные резервы организма по сравнению с детьми от трех до 11 лет и более склонны к развитию ацидоза. В свою очередь, в более старшей возрастной группе отмечается тенденция к компенсированному метаболическому алкалозу, что может быть обусловлено различиями в уровне основного обмена. На последующих этапах гемигепатэктомии вышеописанные тенденции сохраняются в обеих группах пациентов, хотя показатели КЩС находятся в них в пределах нормальных значений.

Также стоит отметить, что наличие достоверной разницы в динамике лактата на всех этапах оперативного вмешательства может свидетельствовать о меньших компенсаторных резервах органа детей до 2-х лет, по сравнению с более старшей возрастной группой.

Таким образом анестезиологическое обеспечение детей младших возрастных групп требует от анестезиологов-реаниматологов более деликатного проведения коррекционной терапии и подготовки таких пациентов к наиболее травматичным этапам хирургического лечения.

## **5.2. Динамика показателей коагулограммы на основных этапах резекции печени у детей.**

Несмотря на то, что резекция печени, ввиду массы особенностей и отличий от трансплантации связана, со значительно меньшими объемами интраоперационной кровопотери. Специфика интраоперационной рестриктивной инфузионно-трансфузионной терапии резко ограничивает как временной интервал, так и терапевтические возможности для своевременной коррекции быстро развивающихся изменений у детей младших возрастных



групп. Понимание происходящих во время оперативного лечения изменений свертывающей и противосвертывающей систем крови и принятие решения о необходимости проведения коррекционной терапии во время резекций печени у детей младших возрастных групп является для анестезиологов-реаниматологов одной из основных задач на пути достижения благоприятного результата операции.

Проведенный нами проспективный анализ лабораторных данных коагулограммы в начале гемигепатэктомии у детей младших возрастных групп не выявил выраженных изменений коагулограммы в обеих группах пациентов. Полученные данные свидетельствуют об исходной компенсации состояния системы гемостаза у детей во время выполнения расширенных резекций печени (Табл. 5.2.1). Все исследуемые нами параметры находились в пределах нормальных значений у обеих групп пациентов и достоверной разницы между ними выявлено не было.

**Показатели коагулограммы в начале резекции печени при  
гемигепатэктомии М(Q1;Q3)**

	Резекции печени			
	Группа 1 (0-2 года) N = 14		Группа 2 (3-11 лет) N=11	
	П	РЗ	П	РЗ
<b>АЧТВ сек.</b>	41,10 (33,80;50,90)	35 - 47	39,00 (30,10;41,50)	35 - 47
<b>АЧТВ-ПО отн. к норме</b>	1,17 (0,97;1,45)	0,8 – 1,1,2	1,11 (0,86;1,19)	0,8 – 1,1,2
<b>МНО отн. ед.</b>	1,23 (1,22;1,35)	0,82 – 1,18	1,24 (1,19;1,31)	0,82 – 1,18
<b>Тромбиновое время сек</b>	13,60 (11,90;16,20)	13 - 16	11,60 (10,30;13,80)	13 - 16
<b>Фибриноген г/л</b>	1,84 (1,38;2,44)	2,0 – 4,0	1,90 (1,84;2,44)	2,0 – 4,0

p > 0,05 при сравнении между возрастными группами.

П – показатели

РЗ – референсные значения

После разделения паренхимы печени и выполнения гемигепатэктомии нами не было обнаружено значительных изменений в показателях коагулограммы относительно предыдущего этапа операции (Табл.5.2.2). Однако стоит отметить появление достоверной разницы в показателях АЧТВ при межгрупповом сравнении детей в конце гемигепатэктомии. У пациентов в возрасте до 2-х лет параметры АЧТВ хоть и находились в пределах референсных значений были значительно выше, чем пациентов в возрасте от 3-х до 11 лет. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что хирургические манипуляции в области магистральных сосудов паренхимы печени у детей в возрасте до 2-х лет могут оказывать влияние на как на синтез факторов свертывания, так на возможное выделение эндогенных гепариноидов. Хотя, в отличие от трансплантации печени у пациентов

аналогичного возраста выраженность этих изменений носит минимальный характер.

Так же, можно предположить, что выполнение классической коагулограммы может не давать представления о полной картине происходящих в системе гемостаза изменений, во время резекции печени у детей младших возрастных групп.

Таблица 5.2.2

**Показатели коагулограммы после завершения резекции печени при гемигепатэктомии М(Q1;Q3)**

	Резекции печени			
	Группа 1 (0-2 года) N = 14		Группа 2 (3-11 лет) N=11	
	П	РЗ	П	РЗ
<b>АЧТВ</b> сек.	37,00 (35,25;39,58) *	35 - 47	31,05 (30,03;32,58) *	35 - 47
<b>АЧТВ-ПО</b> отн. к норме	1,06 (1,01;1,15) *	0,8 – 1,1,2	0,89 (0,86;0,93) *	0,8 – 1,1,2
<b>МНО</b> отн. ед.	1,27 (1,22;1,45)	0,82 – 1,18	1,21 (1,19;1,27)	0,82 – 1,18
<b>Тромбиновое время</b> сек	13,05 (10,53;16,78)	13 - 16	11,25 (9,95;11,65)	13 - 16
<b>Фибриноген</b> г/л	1,63 (1,47;2,25)	2,0 – 4,0	1,80 (1,71;2,30)	2,0 – 4,0

\* $p < 0,05$  при сравнении между возрастными группами пациентов перенесших гемигепатэктомию.

П – показатели

РЗ – рефернсные значения

### **5.3. Динамика показателей ротационной тромбоэластометрии на основных этапах резекции печени у детей.**

Так как показатели классической коагулограммы во время критических ситуаций могут длительное время оставаться в пределах условно нормальных значений и не дают возможности в полной мере быстро оценить динамические изменения системы гемостаза, значительно отличающиеся не только на протяжении основных этапов оперативного вмешательства, но и во время остро развивающейся ситуации. Быстрое и своевременное понимание происходящих изменений в свертывающей и противосвертывающей системах крови с возможностью их прецизионной терапии заставляет задуматься о применении иных методов лабораторной диагностики. За последние годы акцент от классических коагулологических тестов значительно сместился в сторону вязкоэластических методик, таких как TEG и ROTEM. Однако, не стоит забывать, что алгоритмы проведения вязкоэластических тестов и коррекция изменений гемостаза на основе анализа полученных результатов являются общим для большинства видов хирургических вмешательств. В настоящее время не существует рекомендаций по применению ROTEM при гемигепатэктомии, а достоверность и необходимость переноса имеющихся методик на детей младшего возраста требует дальнейшего изучения.

Для точного определения происходящих в организме ребенка изменений системы гемостаза во время гемигепатэктомии, нами был проведен проспективный анализ 4-х тестов ROTEM, взятых на основных этапах хирургического лечения 25 детей в возрасте до 11 лет.

Представленные в Таб. 5.3.1 и Таб. 5.3.2 данные не выявили достоверных различий при сравнении, как между возрастными группами пациентов в начале и в конце резекции, так и при сравнении между одинаковыми показателями тестов гемостаза на этапах хирургического лечения.

Перед началом разделения паренхимы печени дети обеих возрастных групп сохраняли нормокоагуляцию. У детей до 2 лет к началу резекции печени  $INTEM_{CT}$  равнялось 200,00 (186,0; 238,0) с,  $INTEM_{CFT}$  - 88,00 (83,0; 139,0) с,  $EXTEM_{CT}$  - 73,00 (71,5; 74,5) с, а  $EXTEM_{CFT}$  - 136,00 (98,5; 153,5) с.

В группе детей от 3 до 11 лет перед началом гемигепатэктомии  $INTEM_{CT}$  достигало 191,00 (179,0; 199,0) с,  $INTEM_{CFT}$  - 84,00 (79,0; 103,0) с,  $EXTEM_{CT}$  - 66,00 (61,0; 72,0) с, а  $EXTEM_{CFT}$  - 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  $INTEM_{CT}$  равнялось 201,00 (161,0; 237,5) с,  $INTEM_{CFT}$  - 93,00 (95,0; 112,0) с,  $EXTEM_{CT}$  - 71,00 (60,5; 72,5) с, а  $EXTEM_{CFT}$  - 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  $INTEM_{CT}$  равному 229,00 (201,0; 285,0) с,  $INTEM_{CFT}$  - 93,00 (78,0; 177,0) с,  $EXTEM_{CT}$  - 61,00 (61,0; 61,0) с, а  $EXTEM_{CFT}$  - 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



LI60 (%)	LI45 (%)	LI30 (%)	ML (%)	MCF (mm)	A10 (mm)
100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	0,00 (0,00; 5,00)	54,00 (51,00; 61,00)	49,00 (42,50; 54,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66
100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	0,00 (0,00; 5,00)	52,00 (47,00; 57,00)	48,00 (42,00; 53,50)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	43 - 65
100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	0,00 (0,00; 0,00)	13,50 (11,00; 17,50)	13,00 (10,25; 15,75)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	10 - 25	9 - 23
100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	5,00 (3,50; 5,00)	60,00 (53,50; 64,00)	54,00 (48,00; 56,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66
100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	4,00 (3,00; 9,00)	60,00 (58,00; 64,00)	52,00 (49,00; 56,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66
100,00 (98,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	7,00 (3,00; 10,00)	59,00 (52,00; 63,00)	52,00 (48,00; 55,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	43 - 65
100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	0,00 (0,00; 0,00)	12,00 (11,00; 18,00)	11,00 (10,00; 15,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	10 - 25	9 - 23
100,00 (99,00;100,0 0)	100,00 (99,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	3,00 (3,00; 7,00)	59,00 (52,00; 59,00)	53,00 (45,00; 53,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66

•  $p > 0,05$  при сравнении между возрастными группами пациентов перенесших гемигепатэктомию.

П – показатели РЗ – референсные значения

## Показатели тестов ROTEM после завершения резекции печени при гемигепатэктомии M(Q1;Q3)

Резекции печени																	
Группа 1 (0-2 года) N = 14								Группа 2 (3-11 лет) N=11									
A5	INTEM		EXTEM		FIBTEM		HEPTEM		INTEM		EXTEM		FIBTEM		HEPTEM		
	П	Р3	П	Р3	П	Р3	П	Р3	П	Р3	П	Р3	П	Р3	П	Р3	
39,00 (35,00; 45,00)	71,00 (70,50; 74,00)	93,00 (95,00;112,00)	201,00 (161,00;237,50)	39,00 (35,00; 45,00)	71,00 (70,50; 74,00)	93,00 (95,00;112,00)	201,00 (161,00;237,50)	39,00 (35,00; 45,00)	71,00 (70,50; 74,00)	93,00 (95,00;112,00)	201,00 (161,00;237,50)	39,00 (35,00; 45,00)	71,00 (70,50; 74,00)	93,00 (95,00;112,00)	201,00 (161,00;237,50)	39,00 (35,00; 45,00)	71,00 (70,50; 74,00)
38 - 57	70 - 83	30 - 110	100 - 200	38 - 57	70 - 83	30 - 110	100 - 200	38 - 57	70 - 83	30 - 110	100 - 200	38 - 57	70 - 83	30 - 110	100 - 200	38 - 57	70 - 83
38,00 (31,00; 44,00)	69,00 (60,50; 73,00)	125,00 (98,00;173,50)	71,00 (60,50;72,50)	38,00 (31,00; 44,00)	69,00 (60,50; 73,00)	125,00 (98,00;173,50)	71,00 (60,50;72,50)	38,00 (31,00; 44,00)	69,00 (60,50; 73,00)	125,00 (98,00;173,50)	71,00 (60,50;72,50)	38,00 (31,00; 44,00)	69,00 (60,50; 73,00)	125,00 (98,00;173,50)	71,00 (60,50;72,50)	38,00 (31,00; 44,00)	69,00 (60,50; 73,00)
35 - 55	63 - 83	34 - 159	38 - 79	35 - 55	63 - 83	34 - 159	38 - 79	35 - 55	63 - 83	34 - 159	38 - 79	35 - 55	63 - 83	34 - 159	38 - 79	35 - 55	63 - 83
9,50 (8,25; 10,00)	-	-	63,00 (55,50; 70,00)	9,50 (8,25; 10,00)	-	-	63,00 (55,50; 70,00)	9,50 (8,25; 10,00)	-	-	63,00 (55,50; 70,00)	9,50 (8,25; 10,00)	-	-	63,00 (55,50; 70,00)	9,50 (8,25; 10,00)	-
8 - 17	-	-	38 - 62	8 - 17	-	-	38 - 62	8 - 17	-	-	38 - 62	8 - 17	-	-	38 - 62	8 - 17	-
33,00 (28,00; 39,50)	66,00 (62,50; 68,00)	152,00 (114,50;176,00)	338,00 (202,00;352,50)	33,00 (28,00; 39,50)	66,00 (62,50; 68,00)	152,00 (114,50;176,00)	338,00 (202,00;352,50)	33,00 (28,00; 39,50)	66,00 (62,50; 68,00)	152,00 (114,50;176,00)	338,00 (202,00;352,50)	33,00 (28,00; 39,50)	66,00 (62,50; 68,00)	152,00 (114,50;176,00)	338,00 (202,00;352,50)	33,00 (28,00; 39,50)	66,00 (62,50; 68,00)
38 - 57	70 - 83	30 - 110	100 - 240	38 - 57	70 - 83	30 - 110	100 - 240	38 - 57	70 - 83	30 - 110	100 - 240	38 - 57	70 - 83	30 - 110	100 - 240	38 - 57	70 - 83
41,00 (28,00;45,0 0)	71,00 (69,00; 74,00)	93,00 (78,00;177,00)	229,00 (201,00;285,00)	41,00 (28,00;45,0 0)	71,00 (69,00; 74,00)	93,00 (78,00;177,00)	229,00 (201,00;285,00)	41,00 (28,00;45,0 0)	71,00 (69,00; 74,00)	93,00 (78,00;177,00)	229,00 (201,00;285,00)	41,00 (28,00;45,0 0)	71,00 (69,00; 74,00)	93,00 (78,00;177,00)	229,00 (201,00;285,00)	41,00 (28,00;45,0 0)	71,00 (69,00; 74,00)
38 - 57	70 - 83	30 - 110	100 - 200	38 - 57	70 - 83	30 - 110	100 - 200	38 - 57	70 - 83	30 - 110	100 - 200	38 - 57	70 - 83	30 - 110	100 - 200	38 - 57	70 - 83
43,00 (27,00; 46,00)	72,00 (59,00; 74,00)	91,00 (81,00;184,00)	61,00 (61,00;61,00)	43,00 (27,00; 46,00)	72,00 (59,00; 74,00)	91,00 (81,00;184,00)	61,00 (61,00;61,00)	43,00 (27,00; 46,00)	72,00 (59,00; 74,00)	91,00 (81,00;184,00)	61,00 (61,00;61,00)	43,00 (27,00; 46,00)	72,00 (59,00; 74,00)	91,00 (81,00;184,00)	61,00 (61,00;61,00)	43,00 (27,00; 46,00)	72,00 (59,00; 74,00)
35 - 55	63 - 83	34 - 159	38 - 79	35 - 55	63 - 83	34 - 159	38 - 79	35 - 55	63 - 83	34 - 159	38 - 79	35 - 55	63 - 83	34 - 159	38 - 79	35 - 55	63 - 83
10,00 (9,00; 11,00)	-	-	63,00 (59,00;67,00)	10,00 (9,00; 11,00)	-	-	63,00 (59,00;67,00)	10,00 (9,00; 11,00)	-	-	63,00 (59,00;67,00)	10,00 (9,00; 11,00)	-	-	63,00 (59,00;67,00)	10,00 (9,00; 11,00)	-
8 - 17	-	-	38 - 62	8 - 17	-	-	38 - 62	8 - 17	-	-	38 - 62	8 - 17	-	-	38 - 62	8 - 17	-
28,00 (28,00; 38,00)	62,00 (57,00; 68,00)	176,00 (108,00;178,00)	250,00 (250,00; 260,00)	28,00 (28,00; 38,00)	62,00 (57,00; 68,00)	176,00 (108,00;178,00)	250,00 (250,00; 260,00)	28,00 (28,00; 38,00)	62,00 (57,00; 68,00)	176,00 (108,00;178,00)	250,00 (250,00; 260,00)	28,00 (28,00; 38,00)	62,00 (57,00; 68,00)	176,00 (108,00;178,00)	250,00 (250,00; 260,00)	28,00 (28,00; 38,00)	62,00 (57,00; 68,00)
38 - 57	70 - 83	30 - 110	100 - 240	38 - 57	70 - 83	30 - 110	100 - 240	38 - 57	70 - 83	30 - 110	100 - 240	38 - 57	70 - 83	30 - 110	100 - 240	38 - 57	70 - 83



LI60 (%)	LI45 (%)	LI30 (%)	ML (%)	MCF	A10
100,00 (98,00; 100,00)	100,00 (99,00;100,00)	100,00 (100,00;100,00)	6,00 (2,00;10,00)	54,00 (52,50; 59,50)	49,00 (45,00; 54,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66
100,00 (98,00; 100,00)	100,00 (99,00;100,00)	100,00 (100,00;100,00)	9,00 (3,50;12,50)	55,00 (50,50; 60,50)	48,00 (40,50; 54,50)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	43 - 65
100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00;100,00)	0,00 (0,00;0,00)	11,50 (10,25; 13,50)	11,00 (9,50; 11,75)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	10 - 25	9 - 23
100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00; 100,00)	100,00 (100,00;100,00)	6,00 (4,50;7,50)	51,00 (45,00; 56,00)	44,00 (35,00; 50,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66
100,00 (96,00; 100,00)	100,00 (98,00;100,00)	100,00 (100,00;100,00)	5,00 (5,00;10,00)	59,00 (49,00; 60,00)	52,00 (38,00; 56,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66
100,00 (98,00; 96,00)	100,00 (98,00;100,00)	100,00 (100,00;100,00)	11,00 (8,00;12,00)	60,00 (51,00; 61,00)	54,00 (39,00; 56,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	43 - 65
100,00 (96,00; 100,00)	100,00 (98,00;100,00)	100,00 (100,00;100,00)	0,00 (0,00;1,00)	13,00 (12,00; 15,00)	11,00 (11,00; 12,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	10 - 25	9 - 23
100 (96,00; 100,00)	100,00 (98,00;100,00)	100,00 (100,00;100,00)	7,00 (7,00;9,00)	49,00 (49,00; 57,00)	38,00 (38,00; 49,00)
94 - 100	94 - 100	94 - 100	0 - 15	50 - 72	44 - 66

•  $p > 0,05$  при сравнении между возрастными группами пациентов перенесших гемигепатэктомию.

П – показатели

РЗ – референсные значения

### **Краткое резюме.**

Проведен проспективный анализ лабораторных данных КЩС, коагулограммы и ROTEM детей в возрасте до 11 лет (n=25). Всем пациентам выполнены оперативные вмешательства в объеме расширенной гемигепатэктомии.

Было выявлено, что отсутствуют выраженные изменения лабораторных данных интраоперационного мониторинга на основных этапах оперативного вмешательства. Что позволяет судить о компенсации кислотно-основного состояния крови, свертывающей и противосвертывающей систем у детей младших возрастных групп не только на предоперационном периоде, но и на основных этапах интраоперационного периода.

Однако, для проведения адекватного анестезиологического обеспечения расширенных резекций печени и цельориентированной своевременной коррекции развивающихся изменений стоит учитывать значительно меньшие компенсаторные возможности детей в возрасте до 2-х лет и возможное влияние значительно более высокого уровня основного обмена у детей в возрасте от 3-х до 11 лет.

Таким образом, можно сделать вывод, что в отличие от трансплантации печени, во время 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.

## Заключение

Совершенствование хирургических методик и подходов к анестезиологическому обеспечению обширных оперативных вмешательств на печени позволило осуществлять своевременное радикальное лечение детей с гепатобластомой. Однако, наработанный во взрослой хирургической практике опыт не может быть в полной мере экстраполирован на детей, в особенности младшего возраста. Специфика физиологических особенностей их функциональных систем, носящих радикальные отличия в каждой возрастной группе и стремительно меняющихся по мере роста и развития организма заставляет вносить индивидуальные коррективы в лечебный процесс каждого специалиста мультидисциплинарной команды.

Нарушения системы гемостаза, развивающиеся в переоперационном периоде у детей с тяжелыми и терминальными заболеваниями печени, все еще остаются крайне тяжелой и до конца не решенной проблемой, которая сама по себе может привести к развитию серьезных осложнений.

Наряду с коагулопатией, одной из актуальных проблем, связанных с неудовлетворительными результатами хирургического лечения и приводящей к росту послеоперационной летальности, по-прежнему, остается массивная кровопотеря. Кровотечения при обширных хирургических операциях на печени таких как трансплантация или резекция часто требуют применения компонентов крови. Что уже само по себе несет высокие риски тяжелых осложнений для пациентов в раннем послеоперационном периоде. Одними из факторов риска массивной гемотрансфузии у детей в периоперационном периоде обширных операций на печени являются: трансплантация доли печени от умершего донора, исходно низкий уровень тромбоцитов и высокий уровень лейкоцитов. Тромбоцитопения, является неотъемлемой спутницей терминальных заболеваний печени, что в свою очередь вызвано низким уровнем тромбопротеина и секвестрацией тромбоцитов при гиперспленизме на фоне портальной гипертензии.

Вышеописанные проблемы заставляют клиницистов непрерывно искать оптимальные методы своевременного выявления развивающихся нарушений свертывающей и противосвертывающей систем крови.

Данные об особенностях мониторинга у пациентов, нуждающихся в обширных хирургических операциях на печени, несмотря на большое количество печатных работ, носят единичный и несистематизированный характер, а пути коррекции гемостаза по сей день дискуссионны и используются специалистами по большей степени эмпирически, на основании личного опыта или традиций лечебного учреждения.

Вышеописанные проблемы анестезиологического обеспечения обширных оперативных вмешательств на печени у детей подвели нас к цели исследования, которой послужила оптимизация мероприятий по выявлению и коррекции изменений гемостаза при трансплантации и обширной резекции печени.

Для решения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. Определить нарушения системы гемостаза в зависимости от вида хирургического лечения 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 гемостаза в интраоперационном периоде в соответствии с тяжестью изменений параметров коагуляционных тестов и характера оперативного вмешательства.

Для решения одной из поставленных задач было проведено исследование позволившее объективно оценить происходящие изменения системы гемостаза у детей возрасте от 0 до 11 лет, как на этапах

ортотопической трансплантации фрагмента печени от родственного донора, так и во время резекций печени.

Были выявлены особенности лабораторного мониторинга КЩС, коагулограммы и ROTEM у детей во время четырех, критически значимых, этапов трансплантации печени: добеспеченочного этапа, беспеченочного этапа и постбеспеченочного этапа, эмпирически разделенного нами на 2 временных отрезка - 15 мин. после пуска артериального кровотока трансплантата и 1 час после пуска артериального кровотока трансплантата.

Анализ полученных данных позволил нам сделать выводы о исходной компенсации свертывающей и противосвертывающей систем крови детей младшего возраста с терминальными стадиями поражения печени. Во многом это может быть обусловлено характерной для детского организма особенностью функционирования системы гемостаза, именуемой в зарубежной литературе ребалансированным гемостазом. Модель, предложенная Andrew M. et al. еще 1987 году, описывает ситуацию, при которой параллельное угнетение функциональных возможностей свертывающей и противосвертывающей систем крови, приводит к формированию новой, тонко сбалансированной системы гемостаза. Активное вмешательство в её механизмы, может очень легко нарушить баланс и, склонив чашу весов в одну из сторон, привести к критическим, крайне тяжело исправимой ситуации.

Таким образом, проведенное исследование позволило показать, что отсекает острая необходимость в проведении активных мероприятий по коррекции гипокоагуляционного состояния у детей младшего возраста на добеспеченочном этапе трансплантации печени. Понимая значительную скомпрометированность большинства синтетических функций организма, в особенности после проведения курсов химиотерапии, у детей перед трансплантацией печени, концепции либеральной трансфузионной терапии компонентами крови видятся нам в данной ситуации нецелесообразными. В отсутствие выраженной кровоточивости, необходимо проведение

расширенного мониторинга системы гемостаза, позволяющего, при необходимости, провести своевременную прецизионную терапию.

Выраженные гипокоагуляционные нарушения начинают развиваться в организме с момента выключения печени из системного кровотока на беспеченочном этапе. Обусловлена эта ситуация прекращением синтеза в организме белков и факторов свертывания крови.

С одной стороны, в отсутствие выраженного хирургического кровотечения, развивающаяся гипокоагуляция, сама по себе, не приводит к развитию кровотечения. В некоторой степени, данная ситуация носит скорее благоприятных характер, так как позволяет отказаться от применения экзогенного гепарина во время формирования сосудистых анастомозов. Однако, отсутствие синтеза белков плазмы крови, часто сопровождающееся выраженной плазмореей из операционного поля, неминуемо приводит к развитию гипоальбуминемии. В свою очередь, не представляется возможным игнорировать развитие такого состояния, так как это может привести не только к критическим нарушениям метаболизма, но и развитию выраженных гипокоагуляционных нарушений с последующим массивным кровотечением.

Вышеописанная ситуация заставляет в обязательном порядке вносить коррективы в проводимую инфузионную терапию, добавляя к базовым сбалансированным полиионным растворам инфузию 5% или 10% альбумина.

Инфузию альбумина следует начинать заблаговременно в конце добеспеченочного этапа, что позволяет не только избежать развития гипоальбумин- и гипопротеинемии, но и создает фундамент волемиической нагрузки, позволяющий избежать развития гипотонии во время гепатэктомии и формирования сосудистых анастомозов. В этом случае 5% альбумин выступает в качестве натурального коллоидного раствора.

Полученные результаты соответствуют сложившимся мировым тенденциям в трансплантации печени как у взрослого населения, так и в педиатрии, что отражается в работах Nacoti M. и Görlinger K..

Так же, проведенное исследование позволило выявить, что максимально выраженная гипокоагуляция развивается к концу беспеченочного периода и достигает своего пика в первые 15 мин после пуска артериального кровотока трансплантата. Во многом, подобная динамика развития гипокоагуляционного процесса может быть обусловлена сочетанием дефицита факторов свертывания внешнего и внутреннего пути с разрушением гликокаликса эндотелиальной выстилки сосудистого русла трансплантата во время периодов тепловой и холодовой ишемии. В результате, после формирования сосудистых анастомозов в системный кровоток выделяется значительное количество эндогенных гепариноидов, особую роль среди которых, играет структурный аналог гепарина – гепаран сульфат. В динамике лабораторных данных отследить развитие этого процесса, представляется возможным только при использовании модифицированных вязкоэластических тестов с гепариназой. Определение классической коагулограммы, в этом случае будет являться неинформативным, а у детей первого года жизни может привести к необоснованному увеличению объема интраоперационной кровопотери, за счет увеличения числа анализов. Ситуация, при которой по лабораторным данным ROTEM можно определить системное действие гепарина в отсутствие его экзогенного введения, носит название гепариноподобного эффекта.

По данным работ Agarwal et al. системное действие гепариноподобного эффекта ослабевает в течение часа, за счет разрушения гликозаминогликанов в кровотоке. Аналогичные данные были получены в проведенном нами исследовании, где в течение первого часа после пуска артериального кровотока, хоть и сохранялась гипокоагуляция, прослеживалась тенденция к снижению гепариноподобного эффекта и к постепенной нормализации свертывающей и противосвертывающей систем крови.

Стоит отметить, что проведение коррекции системного действия эндогенных гепариноидов введением протамина является нецелесообразным, так как, за счет структурных особенностей гликозаминогликанов инактивация их происходит только при помощи гепариназы. Степень выраженности

гепариноподобного эффекта носит индивидуальный характер. Однако, стоит отметить, что у детей до 2 лет может быть более выраженной за счет соотношения массы тела реципиента к объему трансплантата.

Необходимо упомянуть, что у всех, выделенных нами возрастных групп детей, динамика развития коагуляционных изменений на основных этапах ортотопической трансплантации печени носила аналогичных характер.

Проведенное исследование позволило четко определить динамику развивающихся изменений системы гемостаза у детей от 3 месяцев до 11 лет на этапах трансплантации печени. Определить необходимость проведения расширенного лабораторного мониторинга на всех этапах оперативного вмешательства и показать необходимость индивидуального подхода в каждом конкретном случае.

Таким образом, поставленную в исследовании задачу можно считать полностью выполненной.

Для решения следующей задачи нами было проведено аналогичное исследование, позволившее дать объективную оценку происходящих изменений системы гемостаза у детей от 3 месяцев до 11 лет на этапах резекции печени.

Проведенное исследование позволило выявить, что отсутствуют выраженные изменения коагулограммы и ROTEM на этапе мобилизации сосудистого русла. Аналогично пациентам, накануне предстоящей трансплантации печени, перед резекцией печени у детей в возрасте от 3 мес до 11 лет сохраняется нормальный уровень функциональной активности свертывающей и противосвертывающей систем крови. Стоит отметить, что даже пациенты с гепатобластомой, после 4 курсов химиотерапии не требуют активного вмешательства в систему гемостаза как на дооперационном этапе, так и в начале оперативного вмешательства.

Специфика основного этапа операции и ряд особенностей анестезиологического обеспечения резекций печени позволяет, при штатном течении хирургического лечения, практически полностью избежать



кровопотери. Как следствие, в интраоперационном периоде у детей от 3-х месяцев до 11 лет, отсутствуют выраженные изменения как системной гемодинамики, так и локального кровотока функционально сохранной паренхимы печени, что позволяет избежать значимого разрушения гликокаликса эндотелиальной выстилки сосудистого русла и выделения эндогенных гепариноидов. Подтверждается это и полученными лабораторными данными. В ходе исследования нами не было выявлено выраженных изменений показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови на основных этапах резекции печени не только при выполнении коагулограммы, но и при использовании тестов ROTEM. Отсутствие массивной кровопотери и значимых изменений системы гемостаза, позволяет у большинства пациентов отказаться от применения компонентов крови, препаратов концентрата протромбинового комплекса и факторов свертывания крови у детей до 11 лет во время операций резекции печени.

Интересным остается и тот факт, что во время всего процесса хирургического лечения уровень фибриногена остается в пределах нормальных значений, а данные тестов ROTEM позволяют судить об отсутствии выраженного гиперфибринолиза, требующего активной медикаментозной коррекции. По нашему мнению, представленные в работе результаты, являются убедительными данными в пользу отсутствия необходимости в повсеместном или профилактическом применении транексамовой кислоты у основного пула пациентов во время резекций печени.

Таким образом, проведенное нами исследование позволило детально определить развивающиеся нарушения системы гемостаза у детей младших возрастных групп с гепатобластомой на этапах трансплантации печени и расширенной резекции. Имеющиеся данные позволяют говорить о наличии некоторых параллелей при сравнении детей обеих возрастных групп не только с предстоящей резекцией печени, но и с трансплантацией.

Одной из них является сохранение достаточной функциональной активности свертывающей и противосвертывающей систем крови у детей в возрасте от трех месяцев до 11 лет на предоперационном этапе обоих видов вмешательств. Аналогично система гемостаза продолжает функционировать у обеих возрастных групп детей и на этапе выделения и мобилизации сосудистого русла. В дальнейшем, во время резекции печени не отмечается выраженных нарушений коагуляции, требующих активного лечения. По нашему мнению, в такой ситуации рутинное проведение тестов ROTEM во время гемигепатэктомии является не рациональным, так как требует достаточно много времени и зачастую длится дольше основного этапа оперативного вмешательства.

Напротив, риски развития массивного кровотечения, стремительно развивающиеся нарушения гемокоагуляционного профиля детей на этапах трансплантации печени, носящие многофакторный характер, требуют точного и своевременного понимания причин происходящих процессов с возможностью их последующей адекватной прецизионной коррекции.

Так, например, с момента гепатэктомии, отсутствие синтеза факторов свертывания крови приводит к развитию выраженной гипокоагуляции по данным лабораторных тестов как при использовании коагулограммы, так и при применении вязкоэластических методик. В последующем, после пуска артериального кровотока трансплантата, это состояние усиливается за счет присоединения к дефициту факторов свертывания крови системного действия эндогенных гепариноидов. Однако, чаще всего, развитие такого состояния не только не приводит к диффузной кровоточивости, но и позволяет отказаться от введения гепарина при формировании сосудистых анастомозов с последующей его продленной инфузией после пуска кровотока трансплантата.

Такой подход требует от анестезиологов максимального контроля и возможности своевременного прецизионного вмешательства.

Обеспечить это, только лишь при помощи классической коагулограммы не представляется возможным. В современных реалиях использование

вязкоэластических методик лабораторной диагностики на основных этапах трансплантации печени, хотя и имеет ряд недостатков, является необходимым видом интраоперационного мониторинга системы гемостаза.

Таким образом, поставленную в исследовании цель можно считать выполненной. Точное понимание динамики происходящих изменений на этапах ортотопической трансплантации печени позволило значительно сократить объемы трансфузии компонентов крови у детей в возрасте от 3 месяцев до 11 лет, а в последнее время практически полностью от них отказаться и прийти к поддержанию волемии за счет инфузии сбалансированных полиионных растворов и 5% альбумина. Альбумин, в таком случае, использовался в качестве натурального коллоидного раствора и для компенсации гипоальбуминемии, развивающейся с момента выключения печени из системного кровотока.

Логическим завершением проведенного нами исследования является создание и внедрение в клиническую практику отделения общей анестезиологии и реанимации алгоритма мониторинга и коррекции изменений гемостаза у детей во время обширных оперативных вмешательств на печени. В его основу были положены современные протоколы вязкоэластических методик, применяемые во время трансплантации печени у взрослых, которые были модифицированы и оптимизированы для применения в педиатрии.

Идейное продолжение научной работы видится нам в нескольких направлениях. Одно из них, безусловно, заключается в детальном изучении и оптимизации подходов к инфузионной терапии у детей во время трансплантации и обширной резекции печени. Другое - в необходимости разработки новых, более доступных и быстрых как со стороны осуществления самих исследований, так и со стороны их интерпретации, методов детального контроля периоперационного гемостаза у детей во время трансплантации печени. Которые, в свою очередь, позволят значительно сократить время от начала развития ситуации до момента принятия целенаправленного прецизионного решения, позволяющего сохранять оптимальное состояние

организма пациента за счет минимально агрессивного ятрогенного вмешательства.

Так же необходимо изучение и разработка объективных методов предоперационного прогнозирования возможных гемодинамических и гемокоагуляционных нарушений в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде.

Несмотря на значительный интерес научно-исследовательского сообщества, вопросов в анестезиологическом обеспечении трансплантации печени у детей остается значительно больше чем ответов, что оставляет огромные просторы для последующих научных работ.

## 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 итраоперационное 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 литературы:**

1. Андрейченко С.А., Глухова Т.Е., Буланов А.Ю. и др. Эндогенный гепариноподобный эффект: современное состояние проблемы. // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2013. — №1(53). — С. 18. УДК 616.151.514:612–115–35:616–092 /, Andreichenko S.A., Gluhova T.E., Bulanov A. Yu. et al. endogenous heparin-like effect: modern state of problem // Thrombosis, hemostasis and rheology — 2013. — №1(53). — P. 18.
2. Бельский В.А., Мольков А.М., Уткин И.А. и др. Протокол анестезии при обширных резекциях печени. // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. - №2(21). - С. 39-51. / Belsky V.A., Molkov A.M., Utkin I.A. et al. Anesthesiology protocol in major liver resections. // Annals of HPB surgery. - 2016. - №2(21). - P. 39-51.
3. Буланов А.Ю., Яцков К.В. Шулутко Е.М. и др. Эндогенный гепариноподобный синдром: анализ клинических наблюдений. // Анестезиология и реаниматология. - 2012. - №3(3). – С. 51-54. УДК 616.151.514-092:612.014.1:547.963.1 / Bulanov A. Yu., Yatskov K.V., Shulutko E.M. et al. Endogenous heparine- like syndrome: clinical observations analysis. // Anesthesiology and intensive care. - 2012. - №3(3). – P. 51-54.
4. Вишневский В.А., Назаренко Н.А., Икрамов Р.З. и др. Обширные резекции печени при высоком риске массивной кровопотери. // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. - 2008. - №3(3). – С. 18-22. / Vishnevsky A.V., Nazarenko N.A., Ikramov R.Z. et al. Extensive liver resections with high risk of massive blood loss. // Almanac of the Vishnevsky Institute of Surgery. - 2008. - №3(3). – P. 18-22.
5. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Якоалева Е.В. и др. Применение ротационной тромбоэластометрии для диагностики дефицита факторов свертывания и контроля гемостатической терапии у больных с наследственными коагулопатиями. // Гематология и трансфузиология. – 2019. - № 3 (64). - С. 297–316. / Galstyan G.M., Polevodova O.A., Yakovleva E.V. et al. Rotation thromboelastometry for the diagnosis of factor deficiency and

- management of the hemostatic therapy in patients with inherited coagulation disorders // *Hematology and Transfusiology*. - 2019. - № 3 (64). - P. 297–316.
6. Герасимова О.А. Нехирургические аспекты трансплантации печени: анализ листа ожидания РНЦРХТ в 2000–2007 гг. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. - 2008. - №5(43). – С. 8–12. / Gerasimova O.A. Non-surgical aspects of liver transplantation: analysis of the waiting list of the RNCRT // *Russian journal of transplantology and artificial organs*. - 2008. - №5(43). – P. 8–12.
  7. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н. и др. Опыт 100 трансплантаций трупной печени в одном центре. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2012. – №14(1). – С. 6–14. / Gautier S.V., Moisuk Ya.G., Poptsov V.N. et al. Experience of 100 cadaveric liver transplants in one center. // *Russian journal of transplantology and artificial organs*. - 2012. – №14(1). – P. 6–14.
  8. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н. и др. Отдаленные результаты трансплантации трупной печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. - №16(3). – С. 45–53. / Gautier S.V., Moisuk Ya.G., Poptsov V.N. et al. Long-term results of cadaveric liver transplantation. // *Russian journal of transplantology and artificial organs*. - 2014. - №16(3). – P. 45–53.
  9. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году. VI Сообщение регистра Российского трансплантологического общества. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2014. – №16(2). – С. 5–23. / Gautier S.V., Moisuk Ya.G., Homiakov S.M. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2013. VI Report of the Register of the Russian Transplant Society. // *Russian journal of transplantology and artificial organs*. - 2014. – №16(2). – P. 5–23.
  10. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 г. VII сообщение регистра



- Российского трансплантологического общества. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. - №17(2). – С. 7–22. / Gautier S.V., Moisuk Ya.G., Homiakov S.M. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2014. VII Report of the Register of the Russian Transplant Society. // Russian journal of transplantology and artificial organs. 2015. - №17(2). – P. 7–22.
11. Готье С.В., Хомяков С.М. Обоснование рационального числа центров трансплантации и донорских баз в Российской Федерации, их географии и номенклатуры. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2013. - №15(4). – С. 5–16. / Gautier S.V., Homiakov S.M. Substantiation of the rational number of transplant centers and donor bases in the Russian Federation, their geography and nomenclature. // Russian journal of transplantology and artificial organs. - 2013. - №15(4). – P. 5–16.
12. Готье С.В., Цирульникова О.М., Мойсюк Я.Г. Трансплантация печени детям: анализ шестилетнего опыта. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. - №16(3). - С. 54–62. / Gautier S.V., Tsiurulnikova O.M., Moisuk Ya.G., Liver transplantation for children: an analysis of six years of experience. // Russian journal of transplantology and artificial organs. – 2014. - №16(3). - P. 54–62.
13. Готье С.В., Филин А.В., Цирульникова О.М. Обширные анатомические резекции в лечении очаговых поражений печени. // Анналы Российского научного центра хирургии Российской академии медицинских наук. – 2000. - №9. – С. 12–18. / Gautier S.V., Filin A.V., Tsiurulnikova O.M. Extensive anatomical resections in the treatment of focal liver lesions. // Annals of the RRCS. - 2000. - №9. – P. 12–18.
14. Гранов Д.А., Герасимова О.А., Жеребцов Ф.К. Основные принципы отбора на трансплантацию печени и динамика листа ожидания в ЦНИРРИ (1998–2006 гг.). // Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии. - 2007. – №2. – С. 17–19. / Granov D.A., Gerasimova O.A., Zherebtsov F.K. The basic principles of selection for liver transplantation and the dynamics of the

- waiting list in the CRIRST (1998-2006). // *Outpatient surgery. Stationary substituting technologies.* - 2007. – №2. – P. 17–19.
15. Гриневич Т.Н., Наумов А.В., Лелевич С.В. Ротационная тромбоэластометрия. (ROTEM). // *Журнал ГрГМУ.* – 2010. - №1. – С.6-8. УДК 616-005.6-072: 616.71-089.844-089.2 / Grinevich T.N., Naumov A.V., Lelevich S.V. Rotational thromboelastometry. (ROTEM). // *Journal of GrSMU.* – 2010. - №1. – P. 6-8.
16. Дементьева И.И. Тромбоэластография в диагностике гиперфибринолиза. // *Клиническая лабораторная диагностика.* - 2010. - №9(3). - С. 57- 59. / Dementieva I.I. Thromboelastography in the diagnosis of hyperfibrinolysis. // *Clinical laboratory diagnostics.* – 2010. - №9(3). - P. 57- 59.
17. Дзядзько А.М., Щерба А.Е., Болонкин Л.С., и др. Анестезиологическое обеспечение и периоперационная интенсивная терапия в резекционной хирургии печени. Минск: Белорусская медицинская академия последипломного образования. - 2012. – С. 39.
18. Журавель С.В., Уткина И.И., Журавель Н.С., и др. Диагностика и терапия нарушений в системе гемостаза при трансплантации печени. // *Трансплантология.* – 2017. - №3(9). – С. 252-255. / Zhuravel' S.V., Utkina I.I., Zhuravel' N.S., et al. Diagnosis and therapy of the hemostatic system disorders in liver transplantation. // *Transplantology.* - 2017. - №3(9). – P. 252-255.
19. Жалялов А.С., Баландина А.Н., Купраш А.Д. и др. Современные представления о системе фибринолиза и методах диагностики её нарушений // *Вопросы гематологии/ онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* – 2017. - №1 (16). – С. 69-82. / Zhalyalov A.S., Balandina A.N., Kuprash A.D. et al. The overview of fibrinolysis system contemporary concept and of its disorders diagnostic methods *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* – 2017. - №1 (16). – P. 69-82.
20. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Лебединский К.М. и др. Периоперационное ведение пациентов с нарушением системы гемостаза // *Анестезиология и реаниматология.* – 2018. - №1 (2). С. 58-81. / Zabolotskikh

- I.B., Sinkov S.V., Lebedinsky K.M., et al. Perioperative management of patients with hemostasis system disorders. // Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. – 2018. - №1 (2). P. 58-81.
21. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. // Чита: Экспресс издательство. - 2010. – С. 287. / Kuznik B.I. Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in norm and pathology. // Chita: Express Publishing House. – 2010. – P. 287.
22. Колосков А.В. Развивающийся гемостаз и наследственные нарушения свертывающей системы крови у новорожденных. // Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - №5(19). – С. 20-23. / Koloskov A.V. Developing hemostasis and hereditary disorders of the blood coagulation system in newborns. // Health and millennium education. 2017. - №5(19). – P. 20-23.
23. Кузнецова Н.К. Изменения в системе гемостаза и их коррекция при трансплантации печени: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.37. / Кузнецова Н.К. – 2009. – С. - 12 – 18.
24. Лихванцев В.В., Смирнова В.И., Вишнеvский В.А. и др. Анестезиологическое обеспечение операций на печени. // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. - №3(1). – С. 117–126. / Likhvantsev V.V., Smirnova V.I., Vishnevsky V.A. et al. Anesthesiological support of liver surgery. // Annals of Surgical Hepatology. - 1998. - №3(1). – P. 117–126.
25. Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Нарушения гемостаза при заболеваниях печени. Пособие для гематологов и педиатров 2004г.
26. Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Нарушения гемостаза при заболеваниях печени. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. - №2(12). - С. - 82-92. / Minov A.F., Dzyadsko A.M., Rummo O.O. Hemostatic disorders in liver diseases. - 2010. - №2(12). - P. - 82-92.
27. Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Щерба. А.Е. Алгоритм интенсивной терапии нарушений гемостаза при трансплантации печени // Наука и инновации. - 2016. - №162. – С. 43- 47. / Minov A.F., Dzyadsko A.M., Sherba A.E. Algorithm

- of intensive therapy of hemostasis disorders in liver transplantation // Science and Innovation. - 2016. - №162. – P. 43- 47.
28. Морозов Ю.А., Медников Р.В., Чарная М.А. Нарушения системы гемостаза при патологии печени и их диагностика // Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии. - 2014. - №1. – С. 45 – 49. / Morozov Yu.A., Mednikov R.V., Charnaya M.A. Hemostatic disorders in liver pathology and their diagnosis // Hemorrhagic diathesis, thrombosis, thrombophilia. - 2014. - No. 1. – p. 45-49.
29. Нехаев И.В., Приходченко А.О., Жужгинова О.А., Рекомбинантный VIIa фактор в интенсивной терапии. // Гематология и трансфузиология. - 2015. - №2 (60). - С. 32-37. / Nehaev I.V., Prikhodchenko A.O., Zhuzhginova O.A. / Recombinant VIIa – factor in intensive care. // Hemostasiology and transfusiology. -2015. - №2 (60). - P. 32-37.
30. Николаенко А.С., Гриценко С.Н., Собокарь В.А. и др. Анестезия и интенсивная терапия при трансплантации печени. // Медицина неотложных состояний. – 2013. - №6(53). – С. 146-151. УДК 616.36-089.844:617-089.5]-08 / Nikolaenko A.S., Gritsenko S.N., Sobokar V.A. et al. Anesthesia and intensive care in liver transplantation. // Emergenty medicine. - №6(53). – P. 146-151.
31. Ройтман Е.В. Применение транексамовой кислоты в педиатрической практике // Клиническая фармакология и фармакотерапия. -2009. -№3 (8). - С. 21-27. / Roitman E. Use of tranexamic acid in pediatric practice. -2009. -№3 (8). - P. 21-27.
32. Ройтман Е.В. Know-how лабораторной диагностики состояния системы свертывания крови // Российский журнал детской онкологии и гематологии. – 2015. - №1. С. 27-35. / Roitman E. Know-how laboratory diagnosis of blood coagulation condition. - 2015. - №1. С. 27-35.
33. Тимербулатов Ш.В., Фаязов Р.Р., Смыр Р.А. и др. Определение объема и степени острой кровопотери // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – №2 (7). – С. 69–72. / Timerbulatov SH., Fayazov R., Smyr R. et al.

- Determination of acute blood loss volume and severity // *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. – 2012. – №2 (7). – P. 69–72.
34. Федоров В.Д., Вишневецкий В.А., Назаренко Н.А. и др. Основные осложнения обширных резекций печени и пути их предупреждения. // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2007. - №3. – С. 16-20. / Fedorov V.D., Vishnevsky V.A., Nazarenko N.A. et al. The main complications of extensive liver resections and ways to prevent them. / *Bulletin of Siberian Medicine*. – 2007. - №3. – P. 16-20.
35. Хороненко В.Э., Варварин В.В., Баскаков Д.С., и др. Опыт клинического применения терлипрессина при онкологических операциях на печени. // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2017. - № 6(1). – С. 44-48. / Khoronenko VE, Varvarin VV, Baskakov DS, et al. The first experience with clinical use of terlipressin during surgery for liver cancer. // *P.A. Herzen Journal of Oncology*. - - 2017. - № 6(1). – С. 44-48.
36. Хороненко В.Э., Донскова Ю.С., Баскаков Д.С. и др. Профилактика печеночной недостаточности при обширных резекциях печени. // *Анестезиология и реаниматология*. – 2014. - №59(4). – С. 33-38. / Khoronenko V.E., Donskova Yu.S., Baskakov D.S. et al. Prevention of liver failure with extensive liver resections. // *Anesthesiology and Reanimatology*. – 2014. - №59(4). – P. 33-38.
37. Хубутя М.Ш., Андрейцева О.И., Журавель С.В., Результаты трансплантации печени в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2010. - №2. С. - 14–15. / Hubutia M.Sh., Andreitseva O.I., Zhuravel S.V. et al. Results of liver transplantation at the N.V. Sklifosovsky Institute. // *Russian journal of transplantology and artificial organs*. - 2010. - №2. P. - 14–15.
38. Хубутя М.Ш., Кабанова С.А. История отечественной трансплантологии, приоритеты и особенности развития. // *Трансплантология*. – 2011. - №1. - С. 55–64. / Hubutia M.Sh., Kabanova S.A., The history of Russian transplantology,

- priorities and features of development. // *Transplantology*. – 2011. - №1. - С. 55–64.
39. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Карпова Р.В. и др. Регенерация печени при циррозе под действием криопреципитата. // *Новости хирургии*. – 2017. - №25 (4). – С. 350-358. doi: 10.18484/2305-0047.2017.4.350 / Chernousov A.F., Horobrih T.V., Karpova R.V. et al. Liver regeneration in cirrhosis under the action of cryoprecipitate. // *Surgery news*. – 2017. - №25 (4). – С. 350-358. doi: 10.18484/2305-0047.2017.4.350
40. Шадрин К.Б. Оптимизация клинико-лабораторного мониторинга после ортотопической трансплантации печени. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. - 2010.
41. Шумаков В.И., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н. Опыт трансплантации печени в одном центре: современные технологии и проблемы улучшения результатов. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2008. - №1. – С. 5–13. / Shumakov V.I., Moisiuk Ya.G., Poptsov V.N. The experience of liver transplantation in one center: modern technologies and problems of improving results. // *Russian journal of transplantology and artificial organs*. - – 2008. - №1. – P. 5–13.
42. Эсауленко Е.В. Сухорук А.А. Трансплантация печени в детском возрасте и у взрослых. // *Педиатр*. – 2015. - № 3 (5). – С. 98-102. / Esaulenko E.V., Suhoruk A.A. Liver transplantation in children and adult. // *Pediatr*. – 2015. - № 3 (5). – С. 98-102.
43. Ярец Ю.И. Тромбоэластография: основные показатели, интерпретация результатов. Практическое пособие для врачей. // Гомель, ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». – 2018. УДК 616-005.1-08-076(075.8)
44. Ярец Ю.И. Специфические белки крови. Часть 1 Лабораторные тесты исследования специфических белков. Практическое пособие для врачей. Гомель, ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». – 2015. УДК 616.153.96-076(076)
45. Agopian VG., Petrowsky H, Kaldas FM. et al. The evolution of liver transplantation during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at

- a single center. // *Annals of surgery*. – 2013. - №258. P. 409-421. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182a15db4
46. Agarwal A, Sharma N, Vivek I. Point-of-care coagulation monitoring during liver transplantation. // *The Anesthesiology and Critical care*. – 2013. - №3. – P. 42-48.
47. Agarwal B., Wright G., Gatt A., et al. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. // *Journal of Hepatology*. – 2012.- №57. – P. 780-786 doi: 10.1016/j.jhep.2012.06.020.
48. Ammar T., Fisher CF. The effects of heparinase 1 and protamine on platelet reactivity. // *Anesthesiology*. – 1997. - №86. – P. 1382-1386.
49. Andrew M., Vegh P., Johnston M., Maturation of the hemostatic system during childhood. // *Blood*. – 1992. – №80. – P. 1998-2005.
50. Andrew M., Paes B., Milner R., et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. // *Blood*. – 1987. - №70. – P. 165-172.
51. Andrew M., Paes B., Milner R., Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. // *Blood*. – 1988. - №72. – P. 1651-1657.
52. Andrew M., Paes B., Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. // *American Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. – 1990. - №12. – P. 95-104. doi:10.1097/00043426 -199021000-00019.
53. Al-Holou S., Mathur AK., Ranney D., et al. Survival among children with portal vein thrombosis and end-stage liver disease. // *Pediatric Transplantation*. – 2010. - №14. – P. 132-137.
54. Afshari A., Wikkelsø A., Brok J., et al. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2011. - (3):CD007871 doi:10.1002/14651858.CD007871.pub2
55. Almac E., Ince C., The impact of storage on red cell function in blood transfusion. *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*. – 2007. - №21. – P. 195-208. DOI: 10.1016/j.bpa.2007.01.004.

56. Arshad F., Ickx B., van Beem RT., et al. Prothrombin complex concentrate in the reduction of blood loss during orthotopic liver transplantation: PROTON-trial. // BMC Surg. – 2013. -№13. – P. 22 . - PMID:23815798 DOI: 10.1186/1471-2482-13-22.
57. Alper I., Ulukaya S. Anesthetic management in pediatric liver transplantation: a comparison of deceased or live donor liver transplantations. // Journal of Anesthesiology. – 2010. - №24. – P. 399-406. PMID: 20339881 DOI: 10.1007/s00540-010-0928-z.
58. Alkozai EM, Lisman T, Porte RJ. Bleeding in liver surgery: prevention and treatment. // Clinical Liver Diseases. – 2009. - №13. – P. 145-154. PMID: 19150318 DOI: 10.1016/j.cld.2008.09.012.
59. Ashworth A, Klein AA. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia. // British Journal of Anesthesiology. – 2010. - №105.- P. 401-416. PMID: 20802228 DOI: 10.1093/bja/aeq24.
60. Abu-Amaral M. Systematic review of randomized controlled trials of pharmacological interventions to reduce ischaemia-reperfusion injury in elective liver resection with vascular occlusion. // Liver Transplantation.– 2005. – №4. – P. 80–87.
61. Al-Mandhari S., Maddali MM., Al-Bahrani MJ. Cell salvage during coronary artery bypass surgery and allogenic blood exposure. // Asian Cardiovascular and Thoracic Annals. – 2015. - №23.- P. 913–916.
62. Araujo RL., Pantanali CA., Haddad L., et al. Does autologous blood transfusion during liver transplantation for hepatocellular carcinoma increase risk of recurrence? // World Journal of Gastrointestinal Surgery.- 2016. - №8. – P. 161-168.
63. Afshari A., Wikkelsø A., Brok J., et al. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. // Cochrane Database Syst Rev. – 2011. - (3): CD007871 PMID: 21412912 DOI:10.1002/14651858.CD007871.pub2.



64. Attard C., van der Straaten T., Karlaftis V., et al. Developmental hemostasis: age-specific differences in the levels of hemostatic proteins. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2013. – N.11. – V. 10. – P. 1850-1854. doi: 10.1111/jth.12372.
65. Barcelona SL, Thompson AA, Cote CJ. Intraoperative pediatric blood transfusion therapy: a review of common issues. Part II: transfusion therapy, special considerations, and reduction of allogenic blood transfusions. *Pediatric Anesthesiology*. – 2005. №15. – P. 814-830.
66. Broering DC., Kim JS., Mueller T., et al. One hundred thirty-two consecutive pediatric liver transplants without hospital mortality: lessons learned and outlook for the future. // *Annals of Surgery*. – 2004. - №240. – P. 1002-112. PMID: 15570206 DOI: 10.1097/01.sla.0000146148.01586.72.
67. Baliga P., Alvarez S., Lindblad A., et al. Posttransplant survival in pediatric fulminant hepatic failure: the SPLIT experience. // *Liver Transplantation*. - 2004. - №10. – P 1364-1371. PMID: 15497159 DOI: 10.1002/lt.20252.
68. Bhatia V, Lodha R. Intensive care management of children with acute liver failure. - *Indian Journal of Pediatrics*. – 2010. - №77. - P. 1288-1295. PMID:20799075 DOI: 10.1007/s12098-010-0167-1.
69. Ben-Ari Z., Panagou M., Patch D., Hypercoagulability in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis evaluated by thrombelastography. // *Journal of Hepatology*. -1997. - №26. P. 554-559. PMID:9075662 DOI: 10.1016/S0168-8278(97)80420-5.
70. Borgman MA., Spinella PC, Perkins JG., et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. // *Journal of Traumatology* 2007; 63: 805-813 [PMID: 18090009 DOI: 10.1097/TA.0b013e3181271ba3]
71. Brenn BR, Theroux MC, Dabney KW, Miller F. Clotting parameters and thromboelastography in children with neuromuscular and idiopathic scoliosis undergoing posterior spinal fusion. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2004. - №29. - E310-E314. PMID: 15284525 DOI: 10.1097/01.BRS.0000132513.88038.64.

72. Boyer TD., Haskal ZJ. The Role of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) in the Management of Portal Hypertension: update 2009. // *Hepatology*. - 2010. - №51. - 306. PMID: 19902484 DOI: 10.1002/hep.23383.
73. Bowen RE., Gardner S., Scaduto AA., et al. Efficacy of intraoperative cell salvage systems in pediatric idiopathic scoliosis patients undergoing posterior spinal fusion with segmental spinal instrumentation. // *Spine (Phila Pa 1976)*. - 2010. - № 35. - P. 246-251. PMID: 20081521 DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181bdf22a.
74. Bayly PJ, Thick M. Reversal of post-reperfusion coagulopathy by protamine sulphate in orthotopic liver transplantation. // *British Journal of Anaesthesiology*. - 1994. - №73 P. 840-842. PMID: 7880678 DOI: 10.1093/bja/73.6.840.
75. Brander L., Reil A., Bux J., Severe transfusion-related acute lung injury. // *Anesthesia and Analgesia*. - 2005. - №101. - P. 499-501. PMID: 16037167 DOI: 10.1213/01.ANE.0000159375.26910.9C.
76. Brines M., Cerami A. Erythropoietin-mediated tissue protection: reducing collateral damage from the primary injury response. - *J Intern Med*. - 2008. - N. 264. - V. 5. - P. 405-432.
77. Buetens O., Shirey RS., Goble-Lee M., et al Prevalence of HLA antibodies in transfused patients with and without red cell antibodies // *Transfusion*. - 2006. - №46. P. 754-756. PMID: 166 86842 DOI: 10.1111 /j.1537-2995.2006.00793.x.
78. Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN., et al. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. // *Anesthesiology*. - 1996. - 85. - P. 1043-1048.
79. Bowley DM, Barker P, Boffard KD. Intraoperative blood salvage in penetrating abdominal trauma: a randomised, controlled trial. // *World Journal of Surgery*. - 2006. - №30. - 1074-1080. PMID: 16736339 DOI:10.1007/s00268-005-0466-2.

80. Boese CK, Centeno L, Walters RW: Blood conservation using tranexamic acid is not superior to epsilon-aminocaproic acid after total knee arthroplasty. // *Journal Bone Joint Surgery*. – 2017. -№99. -1621-1628.
81. Beck-Schimmer B., Breitenstein S., Urech S., et al. // *Ann Surg*. – 2008. – V.248. – P.909–918. A randomized controlled trial on pharmacological preconditioning in liver surgery using a volatile anesthetic // *Annals of Surgery*. – 2008. – V.248. – P. 909–918.
82. Blumberg N. Deleterious clinical effects of transfusion immunomodulation: proven beyond a reasonable doubt. // *Transfusion*. – 2005. – 45. - 33S-39S. discussion 39S-40S [PMID:16086785 DOI:10.1111/j.1537-2995.2005.00529.x.
83. Broering DC., Kim JS., Mueller T., et al. One hundred thirty-two consecutive pediatric liver transplants without hospital mortality: lessons learned and outlook for the future. // *Annals of Surgery*. – 2004. – V. 240. – P. 1002-112. PMID: 15570206 DOI: 10.1097/01.sla.0000146148.01586.72.
84. Bowen RE., Gardner S., Scaduto AA., et al. Efficacy of intraoperative cell salvage systems in pediatric idiopathic scoliosis patients undergoing posterior spinal fusion with segmental spinal instrumentation. // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2010. – V. 35. – P. 246-251. PMID: 20081521 DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181bdf22a.
85. Cacciarelli TV., Esquivel CO., Moore DH., Factors affecting survival after orthotopic liver transplantation in infants. // *Transplantation*. – 1997. – V. 64. – P. 242-248. PMID: 9256181 DOI: 10.1097/00007890-1997 07270-00011.
86. Cacciarelli TV., Keeffe EB., Moore DH., Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. // *Archives of Surgery*. – 1999. – V. 134. - 25-29. PMID: 9927126 DOI: 10.1001/archsurg.134.1.25.
87. Caldwell SH., Hoffman M., Lisman T., et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of

- current management. // *Hepatology*. - 2006. – V. 44. – P. 1039-1046. PMID: 17006940 DOI: 10.1002/hep.21303.
- 88.Chan KL., Summerhayes RG., Ignjatovic V., et al. Reference values for kaolin-activated thromboelastography in healthy children. // *Anesthesia and Analgesia*. – 2007. – V. 105. – P. 1610-1613. PMID:18042858 DOI: 10.1213/01.ane.0000287645.26763.be.
- 89.Chen CL., Concejero A., Wang CC., Living donor liver transplantation for biliary atresia: a single-center experience with first 100 cases. // *American Journal of Transplantation*. - 2006. – V. 6 P. 2672-2679 PMID: 16939513 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01528.x.
- 90.Clevenger B., Mallett SV., Transfusion and coagulation management in liver transplantation. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – V. 20. – P. 6146-6158. PMID: 24876736 DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6146.
- 91.Chen Y., Xu F., Hu L., et al. Significance of postoperative changes in hemodynamics and biochemical indices in pediatric recipients of live-donor liver transplants. // *Transplant Proc*. – 2013. – V. 45. P. 3320-3324. PMID: 24182810 DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.04.013.
- 92.Collet JP., Montalescot G. Platelet function testing and implications for clinical practice. // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapy*. – 2016. -V.- 22. – I. -6.
- 93.Cholette JM., Mamikonian L., Alfieri GM., Aspirin resistance following pediatric cardiac surgery. // *Thrombosis Research*. – 2010. – V. 126. - P. 200-206. PMID: 20550971 DOI: 10.1016/j.thromres.2010.05.017.
- 94.Carless PA., Henry DA., Moxey AJ., et al. Cell salvage for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. // *Cochrane Database Syst Rev*. - 2010. – V. 3 CD001888. PMID: 20238316 DOI: 10.1002/14651858.CD001888.pub3.
- 95.Cardone D., Klein AA. Perioperative blood conservation. *European Journal of Anaesthesiology*. – 2009. – V. 26. – P. 722-729. PMID: 19448549 DOI: 10.1097/ EJA.0b013e32832c5280.

96. Cholette JM., Powers KS., Alfieris GM., Transfusion of cell saver salvaged blood in neonates and infants undergoing open heart surgery significantly reduces RBC and coagulant product transfusions and donor exposures: results of a prospective, randomized, clinical trial. // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2013. – V. 14. – P. 137-147. PMID: 23287903 DOI: 10.1097/PCC.0b013e31826e741c.
97. Castelino DJ., Salem HH. Natural anticoagulants and the liver. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 1997. – V. 12. – P. 77-83. PMID: 9076629 DOI: 10.1111/j.1440-1746.1997.tb00351.x.
98. Cheema SP., Hughes A., Webster NR., et al. Cardiac function during orthotopic liver transplantation with venovenous bypass. // *Anaesthesia*. – 1995. – V. 50. – P. 776-778. PMID: 7573866.
99. Carless PA., Henry DA., Moxey AJ., et al. Cell salvage for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2006. – (4). – CD001888. PMID: 17054147 DOI: 10.1002/14651858.CD001888.pub2.
100. Connor JP., Morris PC., Alagoz T., et al. Intraoperative autologous blood collection and autotransfusion in the surgical management of early cancers of the uterine cervix. // *Obstetrics and Gynecology*. – 1995. – V. 86. – P. 373-378. PMID: 7651645 DOI: 10.1016/0029-7844(95)00183-R.
101. Catling S., Williams S., Freitas O., Use of a leucocyte filter to remove tumour cells from intraoperative cell salvage blood. // *Anaesthesia*. – 2008. – V. 63. – P. 1332-1338 [PMID: 19032302 DOI: 10.1111 /j.1365-2044.2008.05637]
102. Churchill JL., Puca KE., Meyer ES., et al. Comparison of ε-aminocaproic acid and tranexamic acid in reducing postoperative transfusions in total hip arthroplasty. // *Journal of Arthroplasty*. – 2016. – V. 31: 2795-2799.
103. Cacciarelli TV., Keeffe EB., Moore DH., et al. Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. // *Archives*

- of Surgery. – 1999. – V. 134. – P. 25-29. [PMID: 9927126 DOI: 10.1001/archsurg.134.1.25]
104. Churchill JL., Puca KE., Meyer E., et al. Comparing e-aminocaproic acid and tranexamic acid in reducing postoperative transfusions in total knee arthroplasty. // *Journal of Knee Surgery*. – 2017. – V. 30. – P. 460-466.
105. Camarasa MA., Ollé G., Serra-Prat M., et al. Efficacy of aminocaproic, tranexamic acids in the control of bleeding during total knee replacement: A randomized clinical trial. // *British Journal of Anaesthesiology*. - 2006 - V. – 96. – P. 576-582.
106. Chow, J., Lee K., Abuelkasem, E., Coagulation Management During Liver Transplantation: Use of Fibrinogen Concentrate, Recombinant Activated Factor VII, Prothrombin Complex Concentrate, and Antifibrinolytics. // *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – V. 22(2). – P. 164-173. <https://doi.org/10.1177/1089253217739689>)
107. Clevenger B, Mallett SV., Review Transfusion and coagulation management in liver transplantation. // *World Journal of Gastroenterol*. – 2014. – V. 20(20). – P. 6146-6158.
108. Carless PA., Henry DA., Moxey AJ., et al. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. // *Cochrane Database Systematic Review*. - 2010. – V. 3: CD001888 [PMID: 20238316 DOI: 10.1002/14651858. CD001888.pub3]
109. Carless PA., Henry DA., Moxey AJ., et al. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. // *Cochrane Database Syst Rev* 2006. - (4): CD001888 [PMID: 17054147 DOI: 10.1002/14651858. CD001888.pub2]
110. Cardone D., Klein AA., Perioperative blood conservation. // *European Journal of Anesthesiology*. – 2009. – V. 26. – P. 722-729. [PMID: 19448549 DOI: 10.1097/ EJA.0b013e32832c5280]
111. Cholette JM., Powers KS., Alfieris GM., et al. Transfusion of cell saver salvaged blood in neonates and infants undergoing open heart surgery

- significantly reduces RBC and coagulant product transfusions and donor exposures: results of a prospective, randomized, clinical trial. // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2013. – V. 14. – P. 137-147. [PMID: 23287903 DOI: 10.1097/ PCC.0b013e31826e741c]
112. Cleland S., Corredor C., Ye JJ., et al. Massive haemorrhage in liver transplantation: Consequences, prediction and management. // *World Journal of Transplantation*. – 2016. – V. 6. – P. 291–305.
113. Chavez-Tapia NC., Alfaro-Lara R., Tellez-Avila F., et al. Prophylactic activated recombinant factor VII in liver resection and liver transplantation: systematic review and meta-analysis. // *PLoS One*. - 2011. – V. 6: e22581 [PMID: 21818342 DOI: 10.1371/journal. pone.0022581]
114. de Boer MT., Molenaar IQ., Hendriks HG., et al. Minimizing blood loss in liver transplantation: progress through research and evolution of techniques. // *Digestive Surgery*. - 2005. – V. 22.- P. 265-275 [PMID: 16174983 DOI: 10.1159/000088056]
115. Tripodi A., Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. // *The New England Journal of Medicine*. – 2011. – V. 365. - 147-156 [PMID: 21751907 DOI:10.1056/NEJMra1011170]
116. Devictor D., Tissieres P., Afanetti M., Acute liver failure in children. // *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. - 2011. – V. 35. – P. 430-437 [PMID: 21531191 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.03.005]
117. Di Giorgio A., Agazzi R., Alberti D., et al. Feasibility and efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in children. // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. – 2012. – 54. – P. 594-600 [PMID: 22228077 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3182490c05]
118. Diab YA., Wong EC., Luban NL. Massive transfusion in children and neonates. // *British Journal of Hematology*. – 2013. – V. 161. – P. 15-26.
119. Devi AS., Ogawa Y., Shimoji Y., et al. Cloning, expression, purification, crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of the collagen-binding region of RspB from *Erysipelothrix rhusiopathiae*. // *Acta*

- Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun. – 2010. – V. 66. – P. 156-159  
[PMID: 20124711 DOI: 10.4103/0972-5229.58536]
120. De Boer MT., Christensen MC., Asmussen M., et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. // *Anesthesia and Analgesia*. – 2008. – V. 106. – P. 32-44 [PMID: 1816 5548 DOI: 10.1213/01.ane.0000289638.26666.ed]
121. Davis M., Sofer M., Gomez-Marin O., et al. The use of cell salvage during radical retropubic prostatectomy: does it influence cancer recurrence? – *British journal of urology*. – 2003. – V. 91. – P. 474-476 [PMID: 12656896 DOI: 10.1046/j.1464-410X.2003.04129.x]
122. Dalmau A., Sabaté A., Acosta F., et al. Tranexamic acid reduces red cell transfusion better than epsilon-aminocaproic acid or placebo in liver transplantation. // *Anesthesia and Analgesia*. – 2000. – V. 91. – P. 29-34 [PMID:10866882]
123. Dalmau A., Sabaté A., Koo M., et al. The prophylactic use of tranexamic acid and aprotinin in orthotopic liver transplantation: a comparative study. // *Liver Transplantation* 2004. – V. 10. – P. 279-284 [PMID: 14762867 DOI: 10.1002/lt.20075]
124. Deakin M., Gunson BK., Dunn JA., et al. Factors influencing blood transfusion during adult liver transplantation. // *Ann R Coll Surg Engl*. – 1993. – V. 75. - P. 339-344 [PMID: 8215151]
125. Duffy JP., Hong JC., Farmer DG., et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: experience in more than 4,200 patients. // *J Am Coll Surg*. – 2009. – V. 208. – P. 896-903. [PMID: 19476857 DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.032]
126. Dunn LK., Thiele RH., Ma JZ., et al. Duration of red blood cell storage and outcomes following orthotopic liver transplantation. // *Liver Transplantation*. – 2012. – V. 18. - 475 -481 .



127. Dupont J., Messiant F., Declerck N., et al. Liver transplantation without the use of fresh frozen plasma. // *Anesthesia and Analgesia*. – 1996. – V. 83. – P. 681-686 [PMID: 8831303]
128. Duramaz A., Bilgili MG., Bayram B., The role of intraoperative cell salvage system on blood management in major orthopedic surgeries: a cost-benefit analysis. // *European journal of orthopaedic surgery & traumatology*. – 2018. – V. 28. – P. 991–997.
129. DeAndrade D., Waters JH., Triulzi DJ., et al. Very low rate of patient-related adverse events associated with the use of intraoperative cell salvage. // *Transfusion*. – 2016. – V. 56. -P. 2768–2772.
130. Edwards RM., Naik-Mathuria BJ., Gay AN., et al. Parameters of thromboelastography in healthy newborns. // *American Journal of Clinical Pathology*. – 2008. – V. 130. – P. 99-102. [PMID: 18550478 DOI: 10.1309/LABNMY41RUD099J2]
131. Eikelboom JW., Cook RJ., Liu Y., et al. Duration of red cell storage before transfusion and in-hospital mortality. // *Am Heart J* .- 2010. – N. 159. – P. 737 -743
132. Everson G.T. A hepatologist's perspective on the management of coagulation disorders before liver transplantation. // *Liver Transplantation Surgery*. – 1997. Vol. 3. P. 646–652.
133. Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation // *Dig. Dis. Sci*. - 1981. - Vol. 26. - P. 388–393.
134. Elmalky M., Yasin N., Rodrigues-Pinto R., et al. The safety, efficacy, and cost-effectiveness of intraoperative cell salvage in metastatic spine tumor surgery. // *Spine J*. – 2017. – V. 17. – P. 977–982.
135. Edelman MJ., Potter P., Mahaffey KG., et al. The potential for reintroduction of tumor cells during intraoperative blood salvage: reduction of risk with use of the RC-400 leukocyte depletion filter. // *Urology*. - 1996. – V. 47. – P. 179–181.

136. Fan ST., Yong BH., Lo CM., et al. Right lobe living donor liver transplantation with or without venovenous bypass. // *British Journal of Surgery*. – 2003. – V. 90. – P. 48-56 [PMID: 12520574 DOI: 10.1002/bjs.4026]
137. Farmer DG., Venick RS., McDiarmid SV., et al. Predictors of outcomes after pediatric liver transplantation: an analysis of more than 800 cases performed at a single institution. // *J Am Coll Surg*. - 2007. – V. 204. – P. 904-14 [PMID: 17481508 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.061]
138. Flanders MM., Crist RA., Roberts WL., et al. Pediatric reference intervals for seven common coagulation assays. // *Clin Chem*. - 2005. – V. 51. - 1738-1742 [PMID: 16120957 DOI: 10.1373/clinchem.2005.050211]
139. Franchini M., Montagnana M., Manzato F., et al. Thyroid dysfunction and hemostasis: an issue still unresolved. // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2009. – V. 35. – P. 288-294 [PMID: 19452404 DOI:10.1055/s-0029-1222607]
140. Favaloro EJ. Clinical utility of the PFA-100. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2008. – V. 34. - 709-733 [PMID: 19214910 DOI: 10.1055/s-0029-1145254]
141. Feng ZY., Xu X., Zhu SM., et al. Effects of low central venous pressure during preanhepatic phase on blood loss and liver and renal function in liver transplantation. // *World Journal of Surgery*. – 2010. – V. 34. - 1864-1873 [PMID: 20372900 DOI: 10.1007/s00268-010-0544-y]
142. Faraoni D., Goobie SM. The efficacy of antifibrinolytic drugs in children undergoing noncardiac surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesia and Analgesia*. -2014. – V. 118. – P. 628-636 [PMID: 24557107 DOI: 10.1213/ANE.0000000000000080]
143. Feltracco P., Brezzi M., Barbieri S., et al. Blood loss, predictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation. // *World Journal of Hepatology*. – 2013. – V. 5. – P. 1-15 [PMID: 23383361 DOI: 10.4254/wjh.v5.i1.1]

144. Feltracco P., Michieletto E., Barbieri S., et al. Microbiologic contamination of intraoperative blood salvaged during liver transplantation. // *Transplant Proc* 2007. – V. 39. – P. 1889-1891 [PMID: 17692644 DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.05.005]
145. Feltracco P., Barbieri S., Galligioni H. et al., Intensive care management of liver transplanted patients. // *World Journal of Hepatology* 2011. – V. 3. - 61-71 [PMID: 21487537 DOI: 10.4254/wjh.v3.i3.61]
146. Freeman JW., Williamson LM., Llewelyn C., et al. A randomized trial of solvent/detergent and standard fresh frozen plasma in the treatment of the coagulopathy seen during Orthotopic Liver Transplantation. // *Vox Sang* 1998. – V. 74.- V. – P. 225-229 [PMID: 9789533 DOI: 10.1046/j.1423-0410.1998.7440225.x]
147. Ferrara A., MacArthur JD., Wright HK., et al. Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring massive transfusion. // *American Journal of Surgery.* – 1990. – V. 160. – P. 515-518 [PMID: 2240386]
148. Fan ST., Yong BH., Lo CM., et al. Right lobe living donor liver transplantation with or without venovenous bypass. // *British Journal of Surgery.* – 2003. – V. 90. -P. 48-56 [PMID: 12520574 DOI: 10.1002/bjs.4026]
149. Fergusson DA., Hébert PC., Mazer CD., et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. // *New England Journal of Medicine.* – 2008. - V. 358. – P. 2319-2331 [PMID: 18480196 DOI: 10.1056/NEJMoa0802395]
150. Findlay JY., Rettke SR., Ereth MH., et al. Aprotinin reduces red blood cell transfusion in orthotopic liver transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. // *Liver Transplantation.* 2001. – V. 7. – P. 802-807 [PMID: 11552215 DOI: 10.1053/jlts.2001.27086]
151. Findlay JY., Rettke SR. Poor prediction of blood transfusion requirements in adult liver transplantations from preoperative variables. //

- Journal of Clinical Anesthesiology. – 2000. – V. 12. – P. 319-323 [PMID: 10960206]
152. Francesco, D. Use of N-Acetylcysteine during liver procurement. Final Report of a Prospective Randomized Controlled Study/ Francesco D. et al. // Liver Transplantation. – 2008. – V.16. – N. 6. – p.71.
153. Farmer DG., Venick RS., McDiarmid SV., et al. Predictors of outcomes after pediatric liver transplantation: an analysis of more than 800 cases performed at a single institution. // J Am Coll Surg. – 2007. – 204:904-14; discussion 914-6 [PMID: 17481508 DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.061]
154. Fayed N., Refaat EK., Yassein TE., et al. Effect of perioperative terlipressin infusion on systemic, hepatic, and renal hemodynamics during living donor liver transplantation. // Journal of Critical Care. – 2013. – N. 28. – 775 -782.
155. Freeman JW., Williamson LM., Llewelyn C., et al. A randomized trial of solvent/detergent and standard fresh frozen plasma in the treatment of the coagulopathy seen during Orthotopic Liver Transplantation. // Vox Sang 1998. – N. 74. - Suppl 1. – P. 225-229 [PMID: 9789533 DOI: 10.1046/j.1423-0410.1998.7440225.x]
156. French CJ., Bellomo R., Angus P. Cryoprecipitate for the correction of coagulopathy associated with liver disease. // Anaesthesia and Intensive Care. – 2003. – N. 31. – P. 357–361.
157. Foltys D., Zimmermann T., Heise M., et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma-is there a risk of recurrence caused by intraoperative blood salvage autotransfusion? // Eur Surg Res. – 2011. – N. 47. – P. 182-187.
158. Gaspari R., Teofili L., Aceto P., et al. Thromboelastography does not reduce transfusion requirements in liver transplantation: A propensity score-matched study. // Journal of Clinical Anesthesia. – 2021. – N. 69. -110154. doi: 10.1016/j.jclinane.2020.110154. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33333373.
159. Guo CB., Pu CL., Li YC., et al. Thirty-five consecutive pediatric living donor liver transplantation: experiences and lessons learned from a single

- center. // *Hepatogastroenterology*. – 2014. – N. 61. – P. 391-397 [PMID:24901148]
160. Glance LG., Dick AW., Mukamel DB., et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. // *Anesthesiology*. – 2011. – N. 114. – P. 283-292. [PMID: 21239971 DOI:10.1097/ALN.0b013e3182054d06]
161. Gurusamy KS., Pissanou T., Pikhart H., et al Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. // *Cochrane Database Syst Rev*. - 2011(12). - CD009052 [PMID: 22161443 DOI: 10.1002/14651858.CD009052.pub2]
162. Gurusamy KS., Pamecha V., Davidson BR. Piggy-back graft for liver transplantation. // *Cochrane Database Syst Rev*. - 2011. - (1): CD008258 [PMID: 21249703 DOI: 10.1002/14651858.CD008258. pub2]
163. Gurusamy KS., Pissanou T., Pikhart H., et al. Methods to decrease blood loss and transfusion requirements for liver transplantation. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2011. - (12): CD009052 [PMID: 22161443 DOI: 10.1002/14651858.CD009052.pub2]
164. Gurusamy KS., Pissanou T., Pikhart H., et al. Vaughan J, Burroughs AK, Davidson BR. Methods of reducing blood loss and transfusion requirements in liver transplantation. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2011. – V. 12. - CD009052. DOI: 10.1002 / 14651858.CD009052.pub2)
165. Gurusamy KS., Pamecha V., Davidson BR. Piggy-back graft for liver transplantation. // *Cochrane Database Syst Rev*. - 2011. – V. (1): CD008258 [PMID: 21249703 DOI: 10.1002/14651858.CD008258.pub2]
166. Hillyer CD., Mondoro TH., Josephson CD., et al. Pediatric transfusion medicine: development of a critical mass. // *Transfusion*. – 2009. – N. 49. – P. 596-601 [PMID: 19040410 DOI: 10.1111/j.1537-2995.2008.02015.x]

167. Hoffman M., Monroe DM. A cell-based model of hemostasis. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2001. – N. 85. – P. 958-965 [PMID: 11434702]
168. Huang CJ., Cheng KW., Chen CL., et al. Predictive factors for pediatric patients requiring massive blood transfusion during living donor liver transplantation. *Annals of Transplantology*. – 2013. - N. 18. – P. 443-447 [PMID:23999839 DOI:10.12659/AOT.889293]
169. Huang HW., Lu HF., Chiang MH., et al. Hemodynamic changes during the anhepatic phase in pediatric patient with biliary atresia versus glycogen storage disease undergoing living donor liver transplantation. // *Transplant Proc*. – 2012. – N. 44. – P. 473-475 [PMID: 22410048 DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.12.062]
170. Hugenholtz GG., Porte RJ., Lisman T. The platelet and platelet function testing in liver disease. // *Clinical Liver Disiases*. // 2009. – 13. – P. 11-20 [PMID: 19150305 DOI: 10.1016/j.cld.2008.09.010]
171. Hardikar W., Poddar U., Chamberlain J., et al. Evaluation of operative thrombin inhibitor replacement protocol to reduce haemorrhagic and thrombotic complications after paediatric liver transplantation. // *Thromb Res* 2010. – N. 126. – P. 191-194 [PMID: 20541794 DOI: 10.1016/j.thromres.2010.05.015]
172. Holcomb JB., Wade CE., Michalek JE., et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. // *Annals of Surgery*. – 2008. – N. 248. – P. 447-458 [PMID: 18791365 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318185a9ad]
173. Hanebutt FL., Rolf N., Loesel A., et al. Evaluation of desmopressin effects on haemostasis in children with congenital bleeding disorders. // *Haemophilia*. - 2008. – N. 14. – P. 524-530 [PMID: 18284449 DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01672.x]
174. Hunt H, Stanworth S, Curry N, Woolley T, Cooper C, Ukoumunne O, Zhelev Z, Hyde C. Thromboelastography (TEG) and rotational

- thromboelastometry (ROTEM) for trauma induced coagulopathy in adult trauma patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2: CD010438 [PMID: 25686465 DOI: 10.1002/14651858.cd010438.pub2]
175. Haizinger B., Gombotz H., Rehak P., et al. Activated thrombelastogram in neonates and infants with complex congenital heart disease in comparison with healthy children. // *British Journal of Anesthesiology*. – 2006. – N. 97. – P. 545-552 [PMID: 16873390 DOI: 10.1093/bja/ael206]
176. Henry DA., Carless PA., Moxey AJ., et al. Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2011. – (3): CD001886 [PMID: 21412876 DOI:10.1002/14651858.CD001886.pub3]
177. Harding SA., Mallett SV., Peachey TD., et al Use of heparinase modified thrombelastography in liver transplantation. // *British Journal of Anaesthesiology*. – 1997. – N. 78. – P. 175-179 [PMID: 9068337 DOI: 10.1093/bja/78.2.175]
178. Hannaman MJ., Hevesi ZG. Anesthesia care for liver transplantation. // *Transplant Rev (Orlando)*. – 2011. – N. 25. – P. 36-43 [PMID: 21126662 DOI: 10.1016/j.trre.2010.10.004]
179. Hébert PC., Yetisir E., Martin C., et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? // *Critical Care Medicine*. - 2001. – N. 29. – P. 227-234 [PMID: 11246298]
180. Hendriks HG., Meijer K., de Wolf JT., et al. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. // *Transplantation*. – 2001. -N. 71. – P. 402-405 [PMID: 11233901]
181. Hendriks HG., van der Meer J., de Wolf JT., et al Intraoperative blood transfusion requirement is the main determinant of early surgical re-intervention after orthotopic liver transplantation. // *Transpl Int*. – 2005. -N. 17. – P. 673-679 [PMID: 15717214 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2004.tb00493.x]

182. Hendriks HG., van der Meer J., Klompmaker IJ., et al. Blood loss in orthotopic liver transplantation: a retrospective analysis of transfusion requirements and the effects of autotransfusion of cell saver blood in 164 consecutive patients. // *Blood Coagulation Fibrinolysis*. – 2000. – N. 11 Suppl 1: S87-S93 [PMID: 10850571]
183. Harper PL., Edgar PF., Luddington RJ., et al. Protein C deficiency and portal thrombosis in liver transplantation in children. // *Lancet*. - 1988. -N. 2. – P. 924-927 [PMID: 2902380 DOI:10.1016/S0140-6736(88)92597-4]
184. Henry DA., Carless PA., Moxey AJ., et al. Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2011. - (3): CD001886 [PMID: 21412876]
185. Hansen E., Bechmann V., Altmeyen J. Intraoperative blood salvage with irradiation of blood in cancer surgery – answers to current queries. // *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. – 2002. – N. 37. – P. 740-744 [PMID: 12469288 DOI: 10.1055/s-2002-35917]
186. Heres EK., Horrow JC., Gravlee GP., et al. A dose-determining trial of heparinase-I (Neutralase) for heparin neutralization in coronary artery surgery. // *Anesthesia and Analgesia*. – 2001. – N. 93. – P. 1446-1452.
187. Harper PL., Edgar PF., Luddington RJ., et al. Protein C deficiency and portal thrombosis in liver transplantation in children. // *Lancet*. – 1988. – N. 2. – P. 924-927 [PMID: 2902380 DOI:10.1016/S0140-6736(88)92597-4]
188. Hébert PC., Wells G., Blajchman MA., et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. // *New England Journal of Medicine*. – 1999. -N. 340. – P. 409–417.
189. Hajjar LA., Vincent JL., Galas FR., et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. // *JAMA*. – 2010. – N. 304. – P. 1559–1567.



190. Hassan M., Pham TN., Cuschieri J., et al. The association between the transfusion of older blood and outcomes after trauma. // *Shock*. – 2011. – N. 35. – P. 3-8.
191. Hendriks HG., van der Meer J., Klompmaker IJ., et al. Blood loss in orthotopic liver transplantation: a retrospective analysis of transfusion requirements and the effects of autotransfusion of cell saver blood in 164 consecutive patients. // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 2000. – N. 11. - Suppl 1. - S87-S93 [PMID: 10850571]
192. Hogen R, Dhanireddy K, Clark D., et al. Balanced blood product transfusion during liver transplantation. // *Clinical Transplantation*. - 2018. - N.- 32. – V. (3): P. - e13191.. PMID: 29314246.
193. Ibáñez Pradas V., Cortés Cerisuelo M., Montalvá Orón E. Pediatric liver transplantation. // *Cir Pediatr*. – 2022. – N. 35. – V. 1. – P.1-9. doi: 10.54847/cp.2022.01.11. PMID: 35037433.
194. Ignjatovic V., Mertyn E., Monagle P. The coagulation system in children: developmental and pathophysiological considerations. // *Seminars of Thrombosis and Hemostasis*. – 2011. – N. 37. – P. 723-729 [PMID: 22187394 DOI:10.1055/s-0031-1297162]
195. Innerhofer P., Klingler A., Klimmer C., et al. Risk for postoperative infection after transfusion of white blood cell-filtered allogeneic or autologous blood components in orthopedic patients undergoing primary arthroplasty. // *Transfusion*. - 2005. – N. 45. – P. 103-110 [PMID: 15647025 DOI: 10.1111/j.1537-2995.2005.04149.x]
196. Jain A., Mazariegos G., Kashyap R., et al. Pediatric liver transplantation. A single center experience spanning 20 years. // *Transplantation*. – 2002. – N. 73. – P. 941-947 [PMID: 11923697 DOI: 10.1097/00007890-200203270-00020]
197. Jabbour N., Gagandeep S., Thomas D., et al. Transfusion-free techniques in pediatric live donor liver transplantation. // *Journal of Pediatric*

- Gastroenterology and Nutrition. – 2005. – N. 40. – P. 521-523 [PMID: 15795606 DOI: 10.1097/01.MPG.0000157590.23126.FD]
198. Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2009. – N. 102. – P. 248-257 [PMID: 19652875 DOI:10.1160/TH09-03-0192]
199. Jawan B., de Villa V., Luk HN., et al. Perioperative normovolemic anemia is safe in pediatric livingdonor liver transplantation. // *Transplantation* 2004. – N. 77. – P. 1394-1398 [PMID: 15167597 DOI: 10.1097/01.TP.0000122419.66639.19]
200. Jabbour N., Gagandeep S., Mateo R., et al. Transfusion free surgery: single institution experience of 27 consecutive liver transplants in Jehovah's Witnesses. // *J Am Coll Surg*. – 2005. – N. 201. – P. 412-417 [PMID: 16125075 DOI: 10.1016/j.jamcol lsurg.2005.04.006]
201. Jabbour N., Gagandeep S., Shah H., et al. Impact of a transfusion-free program on non-Jehovah's Witness patients undergoing liver transplantation. // *Arch Surg*. – 2006. – N. 141. – P. 913-917 [PMID: 17001788 DOI: 10.1001/archsurg.141.9.913]
202. Jawan B., de Villa V., Luk HN., et al. Perioperative normovolemic anemia is safe in pediatric livingdonor liver transplantation. // *Transplantation* 2004. – N. 77. – P. 1394-1398 [PMID: 15167597 DOI: 10.1097/01.TP.0000122419.66639.19]
203. Ruzicka J., Stengl M., Bolek L., et al. Hypothermic anticoagulation: testing individual responses to graded severe hypothermia with thromboelastography. // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2012. – N. 23. - V. 4. -P. 285–289 DOI: 10.1097/MBC.0b013e328351885a ,PMID: 22356838
204. Kamath BM., Olthoff KM. Liver transplantation in children: update 2010. // *Pediatr Clin North Am*. – 2010. – N. 57. – P. 401-414 [PMID: 20371044 DOI: 10.1016/j.pcl.2010.01.012]

205. Kang Y., Borland LM., Picone J., et al. Intraoperative coagulation changes in children undergoing liver transplantation. // *Anesthesiology*. – 1989. – N. 71. – P. 44-47 [PMID: 2665575 DOI: 10.1097/00 000542-198907000-00008]
206. Kang Yg., Gasior TA. Blood coagulation during liver, kidney, pancreas, and lung transplantation. In: Spiess BD, Counts RB, Gould SA, editors. // *Perioperative Transfusion Medicine*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins. – 1998. – P. 471-492
207. Kang Yg., Gasior TA. Blood coagulation during liver, kidney, pancreas, and lung transplantation. In: Spiess BD, Counts RB, Gould SA, editors. // *Perioperative Transfusion Medicine*. Baltimore, MD: Williams and Wilkins. – 1998. – P. 471-492
208. Kang YG., Martin DJ., Marquez J., et al. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. // *Anesthesia and Analgesia*. – 1985. – N. 64. – P. 888-896 [PMID: 3896028 DOI: 10.1213/00000539 198509000-00008]
209. Kebschull L., Theilmann LFC., Mohr A., et al. EPOR<sub>2</sub>/βcR<sub>2</sub>-independent effects of low-dose epoetin-α in porcine liver transplantation. // *Biosci Rep*. – 2017. – N. 37. – V. 6. doi: 10.1042/BSR20171007. PMID: 29127105; PMCID: PMC5715127.
210. Kerr R., Newsome P., Germain L., et al. Effects of acute liver injury on blood coagulation. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2003. – N. 1. – P. 754-759 [PMID: 12871412 DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00194.x]
211. Krzanicki D., Sugavanam A., Mallett S. Intraoperative hypercoagulability during liver transplantation as demonstrated by thromboelastography. // *Liver Transplantation*. – 2013. – N. 19. – P. 852-861 [PMID:23696318 DOI: 10.1002/lt.23668]
212. Kozek-Langenecker SA., Afshari A., Albaladejo P., et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of

- Anaesthesiology. // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2013. – N. 30. – P. 270-382 [PMID: 23656742 DOI:10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b]
213. Kor DJ., Stubbs JR., Gajic O. Perioperative coagulation management-fresh frozen plasma. // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. – 2010. – N. 24. -P. 51-64 [PMID: 20402170 DOI: 10.1016/j.bpa.2009.09.007]
214. Klink JR. Liver Transplantation: Anesthesia. *Anesthesia and Intensive Care for Organ Transplantation*. // London: Chapman and Hall. – 1998. – P. 169-199
215. Kopko PM., Holland PV. Mechanisms of severe transfusion reactions. // *Transfus Clin Biol*. – 2001. – N. 8. – P. 278-281 [PMID: 11499977]
216. Khan H., Belsher J., Yilmaz M., et al. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. // *Chest*. – 2007. – N. 131. – P. 1308-1314 [PMID: 17400669 DOI: 10.1378/chest.06-3048]
217. Ker K., Edwards P., Perel P., et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. // *BMJ*. – 2012. – N. 344: e3054 [PMID:22611164 DOI:10.1136/bmj.e3054]
218. Kemper RR., Menitove JE., Hanto DW. Cost analysis of intraoperative blood salvage during orthotopic liver transplantation. // *Liver Transplantation Surgery*. – 1997. – N. 3. – P. 513-517 [PMID: 9346794]
219. Kongsgaard UE., Wang MY., Kvalheim G. Leucocyte depletion filter removes cancer cells in human blood. // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 1996. N. 40. – P. 118-120 [PMID: 8904269]
220. Kamath BM., Olthoff KM. Liver transplantation in children: update 2010. // *Pediatr Clin North Am*. – 2010. – N. 57. – P. 401-414 [PMID: 20371044 DOI: 10.1016/j.pcl.2010.01.012]
221. Kozek-Langenecker SA., Afshari A., Albaladejo P., et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology.// *European Journal of Anaesthesiology*. - 2013. – N. 30. – P. 270-382 [PMID:23656742 DOI: 10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b])

222. Kor DJ., Kashyap R., Weiskopf RB., et al. Fresh red blood cell transfusion and short-term pulmonary, immunologic, and coagulation status: a randomized clinical trial. // *Am J Respir Crit Care Med.* - 2012. – N. 185. - 842-850.
223. Koch CG., Li L., Sessler DI., et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. // *The New England Journal of Medicine.* – 2008. – N. 358.- 1229-1239.
224. Koh A., Adiamah A., Gomez D., et al. Safety and Efficacy of Tranexamic Acid to Minimise Perioperative Bleeding in Hepatic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. // *World Journal of Surgery.* – 2022. – N. 46. -V. 2. – P. 441-449. doi: 10.1007/s00268-021-06355-2. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34762141.
225. Klink JR. Liver Transplantation: Anesthesia. In: Klink JR, Lindop MJ, editors. *Anesthesia and Intensive Care for Organ Transplantation.* // London: Chapman and Hall. – 1998. – P. 169-199
226. Khan H., Belsher J., Yilmaz M., et al. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. // *Chest.* - 2007. – N. 131. – P. 1308-1314 [PMID: 17400669 DOI: 10.1378/chest.06-3048]
227. Kirpan M., Tezcaner T., Ayvazoğlu Soy HE., et al. Efficacy of cell saver use in living-donor liver transplant. // *Exp Clin Transplant.* – 2015. – N. 13. – S. 1. – P. 315-317.
228. Landis RC., Asimakopoulos G., Poullis M., et al. The antithrombotic and anti-inflammatory mechanisms of action of aprotinin. // *Annals of Thoracic Surgery.* – 2001. – N. 72. – P. 2169-2175 [PMID: 11789829]
229. Liang C., Takahashi K., Furuya K., et al. Dualistic role of platelets in living donor liver transplantation: Are they harmful? // *World Journal of Gastroenterology.* – 2022. – N. 28. – V. 9. – P. 897-908. doi: 10.3748/wjg.v28.i9.897. PMID: 35317052; PMCID: PMC8908284.

230. Lisman T., Leebeek FW., Mosnier LO., et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology*. – 2001. – N. 121. – P. 131-139 [PMID: 11438502 DOI: 10.1053/gast.2001.25481]
231. Lisman T., Leebeek FW., Meijer K., et al. Recombinant factor VIIa improves clot formation but not fibrolytic potential in patients with cirrhosis and during liver transplantation. // *Hepatology*. – 2002. – N. 35. – P. 616-621 [PMID: 11870375 DOI: 10.1053/jhep.2002.31771]
232. Lisman T., Platto M., Meijers JC., et al. The hemostatic status of pediatric recipients of adult liver grafts suggests that plasma levels of hemostatic proteins are not regulated by the liver. // *Blood*. – 2011. – N. 117. – P. 2070-2072 [PMID: 21068434 DOI:10.1182/blood-2010-08-300913]
233. Levy-Shraga Y., Maayan-Metzger A., Lubetsky A., et al. Platelet function of newborns as tested by cone and plate(let) analyzer correlates with gestational Age. // *Acta Haematol.* - 2006. – N. 115. – P. 152-156 [PMID: 16549889 DOI: 10.1159/000090928]
234. Lavoie J. Blood transfusion risks and alternative strategies in pediatric patients. // *Paediatric Anaesthesiology*. – 2011. – N. 21. – P. 14-24 [PMID: 21155923 DOI: 10.1111/j.1460-9592.2010.03470.x]
235. Li Z., Sun YM., Wu FX., et al. Controlled low central venous pressure reduces blood loss and transfusion requirements in hepatectomy. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – N. 20. – P. 303-309 [PMID: 24415886 DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.303]
236. Lacroix J., Hébert PC., Hutchison JS., et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. // *The New England Journal of Medicine*. – 2007. – N. 356. – P. 1609-1619 [PMID: 17442904 DOI: 10.1056/NEJMoa066240]
237. Levi M., Levy JH., Andersen HF., et al. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. *The New England Journal of*

- Medicine. – 2010. – N. 363. – P. 1791-1800 [PMID: 21047223 DOI: 10.1056/NEJMoa1006221]
238. Liu LL., Niemann CU. Intraoperative management of liver transplant patients. // *Transplant Rev (Orlando)*. – 2011. – N. 25. – P. 124-129 [PMID: 21514137 DOI: 10.1016/j.trre.2010.10.006]
239. Li GS., Ye QF., Xia SS., et al. Acute respiratory distress syndrome after liver transplantation: etiology, prevention and management. // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* . – 2002. – N. 1. – P. 330-334 [PMID: 14607702]
240. Lentschener C., Roche K., Ozier Y. A review of aprotinin in orthotopic liver transplantation: can its harmful effects offset its beneficial effects? // *Anesthesia and Analgesia*. – 2005. – N. 100. – P. 1248-1255 [PMID: 15845662 DOI: 10.1213/01.ANE.0000148125.12008.9A]
241. Liu CM., Chen J., Wang XH. Requirements for transfusion and postoperative outcomes in orthotopic liver transplantation: a meta-analysis on aprotinin. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2008. – N. 14. – P. 1425-1429 [PMID: 18322960 DOI: 10.3748/wjg.14.1425]
242. Lodge JP., Jonas S., Jones RM., et al. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. // *Liver Transplantation*. – 2005. – N. 11. – P. 973-979 [PMID: 16035095 DOI: 10.1002/lt.20470]
243. Liumbruno GM., Bennardello F., Lattanzio A., et al. Recommendations for the transfusion management of patients in the peri-operative period. II. The intra-operative period. // *Blood Transfus.* – 2011. – N. 9. – P. 189-217 [PMID: 21527082 DOI: 10.2450/2011.0075-10]
244. Lutz JT., Valentín-Gamazo C., Görlinger K., et al. Blood-transfusion requirements and blood salvage in donors undergoing right hepatectomy for living related liver transplantation. // *Anesthesia and Analgesia*. – 2003. – N. 96. – P. 351-355 [PMID: 12538176 DOI: 10.1213/01.ANE.0000041595.94354.48]

245. Liang TB., Li DL., Liang L., et al. Intraoperative blood salvage during liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: efficiency of leukocyte depletion filters in the removal of tumor cells. // *Transplantation*. – 2008. – N. 85. – P. 863-869 [PMID: 18360269 DOI: 10.1097/TP.0b013e3181671f2e]
246. Loinaz, C. Marginal donors in liver. // *Hepatogastroenterology*. - 2000. – V.47. – P. 56–63
247. Liu S., Fan J., Wang X. et al. Intraoperative cryoprecipitate transfusion and its association with the incidence of biliary complications after liver transplantation'a retrospective cohort study. // *PLoS One*. – 2013. – 8. - e60727.
248. Lyon TD., Ferroni MC., Turner RM, et al. Short-term Outcomes of Intraoperative Cell Saver Transfusion During Open Partial Nephrectomy. // *Urology*. – 2015. – N. 86. – P. 1153–1158.
249. Liang TB., Li DL., Liang L., et al. Intraoperative blood salvage during liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: efficiency of leukocyte depletion filters in the removal of tumor cells. // *Transplantation*. - 2008. – N. 85. – P. 863–869.
250. McDiarmid SV., Anand R., Martz K., et al. A multivariate analysis of pre-, peri-, and post-transplant factors affecting outcome after pediatric liver transplantation. // *Annals of Surgery*. – 2011. – N. 254. – P. 145-154 [PMID: 21606838 DOI: 10.1097/SLA.0b013e31821ad86a]
251. Malleeswaran S., Sivajothi S., Reddy MS. Viscoelastic Monitoring in Liver Transplantation. // *Liver Transplantation*. – 2022. – N. 28. – V. 6. – P. 1090-1102. doi: 10.1002/lt.26352. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34724319.
252. Massicotte L., Beaulieu D., Roy JD., et al. MELD score and blood product requirements during liver transplantation: no link. // *Transplantation*. – 2009. – N. 87. – P. 1689-1694 [PMID: 19502961 DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a5e5f1]



253. Massicotte L., Denault AY., Beaulieu D., et al. Transfusion rate for 500 consecutive liver transplantations: experience of one liver transplantation center. // *Transplantation*. – 2012. – N. 93. – P. 1276-1281 [PMID: 22617090 DOI: 10.1097/TP.0b013e318250fc25]
254. Massicotte L., Thibeault L., Beaulieu D., et al. Coagulopathy and pediatric liver transplantation of cell salvage autotransfusion utility during liver transplantation. // *HPB (Oxford)*. – 2007. – N. 9. – P. 52-57 [PMID: 18333113 DOI: 10.1080/13 651820601090596]
255. Massicotte L., Sassine MP., Lenis S., et al. Transfusion predictors in liver transplant. // *Anesthesia and Analgesia*. – 2004. – N. 98. – P. 1245-1251, [PMID: 15105195 DOI: 10.1213/01. ANE.0000111184.21278.07]
256. Massicotte L., Lenis S., Thibeault L., et al. Reduction of blood product transfusions during liver transplantation. // *Can J Anaesth*. – 2005. – N. 52. – P. 545-546 [PMID: 15872137]
257. Massicotte L., Beaulieu D., Roy JD., et al. MELD score and blood product requirements during liver transplantation: no link. // *Transplantation* 2009. – N. 87. – P. 1689-1694 [PMID: 19502961 DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a5e5f1]
258. Massicotte L., Lenis S., Thibeault L., et al. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplantations. // *Liver Transplantation*. – 2006. – N. 12. – P. 117-123 [PMID: 16382461 DOI: 10.1007/BF03016538]
259. Massicotte L., Beaulieu D., Thibeault L. Con: low central venous pressure during liver transplantation. // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesiology*. – 2008. – N. 22. – P. 315-317 [PMID: 18375342]
260. Massicotte L., Denault AY., Beaulieu D., et al. Aprotinin versus tranexamic acid during liver transplantation: impact on blood product requirements and survival. // *Transplantation*. – 2011. – N. 91. – P. 1273-1278 [PMID: 2161 7589 DOI: 10.1097/TP.0b013e31821ab9f8]

261. Meijer K, Hendriks HG, De Wolf JT et al. Recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: influence on parameters of coagulation and fibrinolysis. // *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. – 2003. – N. 14. – V.- 2. – P. 169-74. doi: 10.1097/01.mbc.0000046194.72384.99. PMID: 12632027.
262. Monagle P., Ignjatovic V., Savoia H. Hemostasis in neonates and children: pitfalls and dilemmas. // *Blood Rev.* - 2010. – N. 24. – P. 63-68 [PMID: 20074839 DOI: 10.1016/j.blre.2009.12.001]
263. Monagle P., Chan AK., Goldenberg NA., et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. // *Chest*. – 2012. – N. 141. - e737S-e801S [PMID: 22315277 DOI: 10.1378/chest.11-2308]
264. Monagle P., Barnes C., Ignjatovic V., et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2006. – N. 95. – P. 362-372 [PMID: 16493500 DOI: 10.1160/th05-01-0047])
265. Mizuta K., Sanada Y., Wakiya T., et al. Livingdonor liver transplantation in 126 patients with biliary atresia: single-center experience. // *Transplant Proc.* – 2010. – 42. – P. 4127-4131 [PMID: 21168643 DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.11.002]
266. Morley SL. Management of acquired coagulopathy in acute paediatrics. // *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* – 2011. – N. 96. P. 49-60 [PMID: 20876597 DOI: 10.1136/adc.2007.135749]
267. Mahadeb P., Gras J., Sokal E., et al. Liver transplantation in children with fulminant hepatic failure: The UCL experience. // *Pediatric Transplantation*. – 2009. – N. 13. – P. 414-420 [PMID: 19017285 DOI: 10.1111/j.1399-3046.2008.01008.x]
268. Mannucci PM., Tripodi A. Liver disease, coagulopathies and transfusion therapy. // *Blood Transfus.* – 2013. – N. 11. – P. 32-36 [PMID: 23058863 DOI: 10.2450/2012.0151-12]

269. Magnusson M., Berndtsson M., Fischler B., et al. Thrombin generation test in children and adolescents with chronic liver disease. // *Thromb Res.* – 2015. – N. 135. – P. 382-387 [PMID: 25541032 DOI: 10.1016/j.thromres.2014.11.040]
270. Mimuro J., Mizuta K., Kawano Y., et al. Impact of acute cellular rejection on coagulation and fibrinolysis biomarkers within the immediate post-operative period in pediatric liver transplantation. // *Pediatric Transplantation.* – 2010. – N. 14. – P. 369-376 [PMID: 19793340 DOI: 10.1111/j.1399 3046.2009.01248.x]
271. McDiarmid SV., Anand R., Lindblad AS. Development of a pediatric end-stage liver disease score to predict poor outcome in children awaiting liver transplantation. // *Transplantation.* – 2002. – N. 74. – P. 173-181 [PMID: 12151728 DOI: 10.1097/00007890-200207270-00006]
272. Mannucci PM., Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. // *New England Journal of Medicine.* – 2007. – N. 356. – P. 2301-2311 [PMID: 17538089 DOI: 10.1056/NEJMra067742]
273. Markiewicz M., Kalicinski P., Kaminski A., et al. Acute coagulopathy after reperfusion of the liver graft in children correction with recombinant activated factor VII. // *Transplant Proc.* – 2003. – N. 35. – P. 2318-2319 [PMID:14529927 DOI: 10.1016/S0041-1345(03)00784-X]
274. Marcel Levi Hemostasis and Thrombosis in Extreme Temperatures (Hypo- and Hyperthermia) // *Seminars Thrombosis and Hemostasis.* - 2018. – N. 44. – V. 07. – P. 651-655 DOI: 10.1055/s-0038-1648231
275. Molenaar IQ., Warnaar N., Groen H., et al. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. // *American Journal of Transplantation.* – 2007. -N. 7. – P. 185-194 [PMID: 17227567 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01591.x]
276. Molenaar IQ., Begliomini B., Martinelli G., et al. Reduced need for vasopressors in patients receiving aprotinin during orthotopic liver

- transplantation. // *Anesthesiology*. – 2001. – N. 94. – P. 433-438 [PMID: 11374602]
277. Mangano DT., Tudor IC., Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – N. 354. – P. 353-365 [PMID: 16436767 DOI: 10.1056/NEJMoa051379]
278. Maxwell MJ., Wilson MJA. Complications of blood transfusion. Continuing Education in Anaesthesia. // *Crit Care Pain*. – 2006. – N. 6. – P. 225-229 [DOI: 10.1093/bjaceaccp/mkl053]
279. Martell M., Coll M., Ezkurdia N., et al. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. // *World Journal of Hepatology*. – 2010. – N. 2. – P. 208-220 [PMID: 21160999 DOI:10.4254/wjh.v2.i6.208]
280. Murthy T. Transfusion support in liver transplantation. // *Indian Journal of Anaesthesiology*. – 2007. – N. 51. – P. 13-19. Available from: URL: <http://www.ijaweb.org/text.asp?2007/51/1/13/61108>
281. Miyamoto S., Polak WG., Geuken E., et al. Liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. A comparison of conventional and piggyback techniques in adults. // *Clinical Transplantology*. – 2004. – N. 18. – P. 686-693 [PMID: 15516245 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2004.00278.x]
282. Makwana J., Paranjape S., Goswami J. Antifibrinolytics in liver surgery. // *Indian Journal of Anaesthesiology*. – 2010. – N. 54. – P. 489-495 [PMID: 21224964 DOI: 10.4103/0019-5049.72636]
283. Markiewicz M., Kalicinski P., Kaminski A., et al. Acute coagulopathy after reperfusion of the liver graft in children correction with recombinant activated factor VII. // *Transplant Proc*. – 2003. – N. 35. – P. 2318-2319 [PMID: 14529927]
284. Muscari F., Suc B., Vigouroux D., et al. Blood salvage autotransfusion during transplantation for hepatocarcinoma: does it increase the risk of neoplastic recurrence? // *Transpl Int*. – 2005. – N. 18. – P. 1236-1239 [PMID: 16221153 DOI:10.1111/j.1432-2277.2005.00207.x]

285. McCormack PL. Tranexamic acid: A review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis. // *Drugs*. – 2012. – N. 72. – P. 585-617.
286. Merion, R., Nathan P., Goodrich S., et al. How can we define expanded criteria for liver donors? // *Journal of Hepatology*. – 2006. – V. 45. – P. 483.
287. Mitra B., Olaussen A., Cameron PA., et al. Massive blood transfusions post trauma in the elderly compared to younger patients. // *Injury*. – 2014. -N. 45. – P. 1296-1300.
288. Mukhtar A., Salah M., Aboulfetouh F., et al. The use of terlipressin during living donor liver transplantation: effects on systemic and splanchnic hemodynamics and renal function. // *Crit Care Med*. – 2011. – N. 39. – P. 1329 -1334 .
289. Mannucci PM., Tripodi A. Liver disease, coagulopathies and transfusion therapy. // *Blood Transfus*. – 2013. – N.11. – V. 1. – P. 32–36.
290. Maxwell MJ., Wilson MJA. Complications of blood transfusion. // *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*.- 2006. – N. 6. -P. 225–229.
291. Macartney CA, Chan AK. Thrombosis in children. // *Semin Thromb Hemost*. – 2011. – N. 37. – V. 7. – P. - 763
292. Muscari F., Suc B., Vigouroux D., et al. Blood salvage autotransfusion during transplantation for hepatocarcinoma: does it increase the risk of neoplastic recurrence? // *Transpl Int*. – 2005. – N. 18. – P. 1236–1239.
293. Marcelo A Pinto., Marcio F., Sekine L., et al. Intraoperative cell salvage with autologous transfusion in liver transplantation // *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2019. – N. 11 – V. 1. – P. 11-18 doi: 10.4240/wjgs.v11.i1.11
294. Miyamoto S., Polak WG., Geuken E., et al. Liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. A comparison of conventional and piggyback techniques in adults. // *Clinical Transplantation*. – 2004. – N. 18. – P. 686-693 [PMID: 15516245 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2004.00278.x]
295. Michelson A.D. Hypothermia- induced reversible platelet dysfunction. // *Thrombosis and Haemostasis*. – 1994. – V. 71. – P. 775-785

296. Nacoti M., Barlera S., Codazzi D., et al. Early detection of the graft failure after pediatric liver transplantation: a Bergamo experience. // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2011. – N. 55. – P. 842-850 [PMID: 21658019 DOI:10.1111/j.1399-6576.2011.02473.x]
297. Nacoti M., Cazzaniga S., Lorusso F., et al. The impact of perioperative transfusion of blood products on survival after pediatric liver transplantation. // *Pediatric Transplantation.* – 2012. – N. 16. P. 357-366 [PMID: 22429563 DOI: 10.1111/j.1399-3046.2012.01674.x]
298. Nascimento B., Goodnough L. Levy J., et al. Cryoprecipitate therapy // *British Journal of Anaesthesia.* – 2014. - N. 113. – V. 6. - P. 922–934 doi:10.1093/bja/aeu158
299. Niemann CU., Behrends M., Quan D., et al. Recombinant factor VIIa reduces transfusion requirements in liver transplant patients with high MELD scores. // *Transfus Med.* – 2006. – N. 16. - P. 93-100 [PMID: 16623915 DOI: 10.1111/j.1365-3148.2006.00653.x]
300. Nguyen-Buckley C, Gao W, Agopian V., et al. Major Thromboembolic Complications in Liver Transplantation: The Role of Rotational Thromboelastometry and Cryoprecipitate Transfusion. // *Transplantation.* – 2021. – N. 105. – V. 8. – P. 1771-1777. doi: 10.1097/TP.0000000000003427. PMID: 32852404.
301. Nadeau RP., Howard JL., Naudie DD. Antifibrinolytic therapy for perioperative blood conservation in lower-extremity primary total joint arthroplasty. // *JBJS.* – 2015. – N. 3.
302. Nielsen V., Geary B. Hepatoenteric ischaemia-reperfusion increases circulating heparinoid activity in rabbits. // *Journal of Critical Care.* – 2000. – N. 15. - P. 142-146.
303. Ng VL., Fecteau A., Shepherd R., et al. Outcomes of 5-year survivors of pediatric liver transplantation: report on 461 children from a north american multicenter registry. // *Pediatrics.* – 2008. – N. 122. - e1128-e1135 [PMID: 19047213 DOI: 10.1542/peds.2008-1363]

304. Northup PG., McMahon MM., Ruhl AP., et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. // *American Journal of Gastroenterology*. – 2006. – N. 101. – P. 1524-1528 [PMID: 16863556 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00588.x]
305. Nystrup KB., Windeløv NA., Thomsen AB., et al. Reduced clot strength upon admission, evaluated by thrombelastography (TEG), in trauma patients is independently associated with increased 30-day mortality. // *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. – 2011. – N. 19. P. 52 [PMID: 21955460 DOI: 10.1186/1757-7241-19-52]
306. Oswald E., Stalzer B., Heitz E., et al. Thromboelastometry (ROTEM) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. // *British Journal of Anaesthesiology*. – 2010. – N. 105. -P. 827-835 [PMID:20884636 DOI:10.1093/bja/aeq258]
307. Osthaus WA., Boethig D., Johanning K., et al. Whole blood coagulation measured by modified thrombelastography (ROTEM) is impaired in infants with congenital heart diseases. // *Blood Coagul Fibrinolysis*. – 2008. – N. 19. - P. 220-225. [PMID: 18388502 DOI: 10.1097/ MBC.0b013e3282f54532]
308. Ozier Y., Tsou MY. Changing trends in transfusion practice in liver transplantation. // *Curr Opin Organ Transplant*. – 2008. – N. 13. – P. 304-309 [PMID: 18685322 DOI: 10.1097/MOT.0b013e3282faa0dd]
309. Ortmann E., Besser MW., Klein AA. Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice. // *British Journal of Anaesthesia*. – 2013. – N. 111. – P. 549-563 [PMID: 23661406 DOI: 10.1093/bja/aet154]
310. Ozier Y., Pessione F., Samain E., et al. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. // *Anesthesia and Analgesia* 2003. – N. 97. – P. 671-679 [PMID: 12933381 DOI: 10.1213/01.ANE.0000073354.38695]
311. Patt A. Hypothermia-induced coagulopathies in trauma // *Surg. Din. North. Ctm* . – 1988. – V. 68 .- P. 775-785

312. Porte RJ. Coagulation and fibrinolysis in orthotopic liver transplantation: current views and insights. // *Seminars of Thrombosis and Hemostasis*. -1993. -N. 19. – P. 191-196 [PMID: 8362248 DOI: 10.1055/s-2007-994025]
313. Porte RJ., Molenaar IQ., Begliomini B., et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomised double-blind study. EMSALT Study Group. // *Lancet*. – 2000. – N. 355. - P. 1303-1309 [PMID: 10776742]
314. Plotkin AJ., Wade CE., Jenkins DH., et al. A reduction in clot formation rate and strength assessed by thrombelastography is indicative of transfusion requirements in patients with penetrating injuries. // *Journal of Trauma*. – 2008. – P. 64. - S64-S68 [PMID: 18376174 DOI: 10.1097/TA.0b013e318160772d]
315. Pivalizza EG., Pivalizza PJ., Gottschalk LI., et al. Celite-activated thrombelastography in children. // *Journal of Clinical Anesthesiology*. – 2001. – N. 13. – P. 20-23 [PMID: 11259890 DOI: 10.1016/S0952-8180(00)00238-5]
316. Palomo Sanchez JC., Jimenez C., Moreno Gonzalez E., et al. Effects of intraoperative blood transfusion on postoperative complications and survival after orthotopic liver transplantation. // *Hepatogastroenterology*. – 1998. – N. 45. – P.1026-1033 [PMID: 9756002]
317. Pereboom IT., de Boer MT., Haagsma EB., et al. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. // *Anesthesia and Analgesia*. – 2009. – N. 108. – P. 1083-1091 [PMID: 19299765 DOI: 10.1213/ane.0b013e3181948a59]
318. Porte RJ., Molenaar IQ., Begliomini B., et al. Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation: a multicentre randomised double-blind study. EMSALT Study Group. // *Lancet*. – 2000. – N. 355. – P. 1303-1309 [PMID: 10776742]



319. Planinsic RM., van der Meer J., Testa G., et al. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. // *Liver Transplantation*. – 2005. – N. 11. P. 895-900 [PMID: 16035081 DOI: 10.1002/lt.20458]
320. Pham H. P., Sireci A., Kim C., et al. Cost-Effectiveness Analysis of Plasma Versus Recombinant Factor VIIa for Placing Intracranial Pressure Monitors in Pretransplant Patients With Acute Liver Failure. // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – P. – 607–614. <https://doi.org/10.1177/1076029614524621>
321. Pereboom IT., de Boer MT., Haagsma EB., et al. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. // *Anesthesia and Analgesia*. – 2009. – N. 108. – P. 1083-1091 [PMID: 19299765 DOI: 10.1213/ane.0b013e3181948a59]
322. Pugliese F., Ruberto F., Summonti D., et al. Activated recombinant factor VII in orthotopic liver transplantation. // *Transplant Proc*. – 2007. – N. 39. – P. 1883-1885 [PMID: 17692642 DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.05.062]
323. Phillips SD., Maguire D., Deshpande R., et al. A prospective study investigating the cost effectiveness of intraoperative blood salvage during liver transplantation. // *Transplantation*. – 2006. – N. 81. – P. 536-540 [PMID: 16495800 DOI: 10.1097/01.tp.0000199318.17013.c5]
324. Ramos E., Dalmau A., Sabate A., et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. // *Liver Transplantation*. – 2003. – N. 9. – P. 1320-1327 [PMID: 14625833 DOI: 10.1016/jlts.2003.50204]
325. Ralley FE., De Varennes B. Use of heparinase I in a patient with protamine allergy undergoing redo myocardial revascularization. // *Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2000. – N. 14. – P. 710-711.

326. Roschitz B., Sudi K., Köstenberger M., et al. Shorter PFA-100 closure times in neonates than in adults: role of red cells, white cells, platelets and von Willebrand factor. // *Acta Paediatr.* – 2001. – N. 90. – P. 664-670 [PMID: 11440101 DOI: 10.1111/j.1651-2227.2001.tb02431.x]
327. Rosendaal FR., Helmerhorst FM., Vandembroucke JP. Female hormones and thrombosis. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2002. – N. 22. – P. 201-210 [PMID: 11834517 DOI: 10.1161/hq0202.102318]
328. Rouillet S., Pillot J., Freyburger G., et al. Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia during orthotopic liver transplantation. // *British Journal of Anaesthesiology.* – 2010. – N. 104. – P. 422-428 [PMID: 20185519 DOI: 10.1093/bja/aeq022]
329. Robinson SD., Janssen C., Fretz EB., et al. Red blood cell storage duration and mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. // *American Heart Journal.* – 2010. – N. 159. – P. 876-881.
330. Ryan F., O’Shea S., Byrne S. The reliability of point-of-care prothrombin time testing. A comparison of CoaguChek S and XS INR measurements with hospital laboratory monitoring. // *Int J Lab Hematol.* - 2010. – N. 32. - e26-e33 [PMID: 19032373 DOI: 10.1111/ j.1751-553X.2008.01120.x]
331. Roschitz B., Thaller S., Koestenberger M., et al. PFA-100 closure times in preoperative screening in 500 pediatric patients. // *Thrombosis and Haemostasis.* – 2007. – N. 98. – P. 243-247 [PMID: 17598019 DOI: 10.1160/th06-09-0493]
332. Rajwal S., Richards M., O’Meara M. The use of recalcified citrated whole blood - a pragmatic approach for thromboelastography in children. // *Paediatric Anaesthesiology.* – 2004. – N. 14. – P. 656-660 [PMID: 15283824 DOI: 10.1111/j.1460-9592.2004.01275.x]
333. Romero FA, Razonable RR. Infections in liver transplant recipients. *World J Hepatol* 2011 ; 3: 83-92 [PMID: 216 03030 DOI: 10.4254/wjh.v3.i4.83]

334. Rouillet S., Biaï M., Millas E., et al. Risk factors for bleeding and transfusion during orthotopic liver transplantation. // *Ann Fr Anesth Reanim* 2011. - N. 30. - P. 349-352 [PMID: 21353450 DOI: 10.1016/j.annfar.2011.01.008]
335. Roberts HR., Monroe DM., White GC. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. // *Blood* 2004. - N. 104. - P. 3858-3864 [PMID: 15328151 DOI: 10.1182/blood-2004-06-2223]
336. Ronald W., The Utility of Marginal Donors in Liver Transplantation/ Ronald W. Busuttil and Koichi Tanaka // *Liver Transplantation*. - 2003.-V. 9. - N. 7. - P. 651-663.
337. Rahbar E., Fox EE., del Junco DJ., et al. Early resuscitation intensity as a surrogate for bleeding severity and early mortality in the PROMMTT study. // *J Trauma Acute Care Surg*. - 2013. - N. 75. - S16-S23. [PubMed] [DOI]
338. Reddy MS., Kaliasmoorthy I., Rajakumar A., et al. Double-blind randomized controlled trial of the routine perioperative use of terlipressin in adult living donor liver transplantation. // *Liver Transplantation* 2017. -N. 23. - P. 1007-1014.
339. Reed R. Hypothermia and blood coagulation: dissociation between enzyme activity and clotting factor levels/ R.L. Reed // *Circ. Shock*. - 1990. - V. 32 - P. 141-152.
340. Spada M., Riva S., Maggiore G., et al. Pediatric liver transplantation. // *World Journal of Gastroenterology*. - 2009. - N. 156. - P. 648-674. doi: 10.3748/wjg.15.648. PMID: 19222089; PMCID: PMC2653434.
341. Strauss T., Levy-Shraga Y., Ravid B., et al. Clot formation of neonates tested by thromboelastography correlates with gestational age. // *Thrombosis and Haemostasis*. - 2010. - N. 103. - P. 344-350 [PMID: 20076842 DOI: 10.1160/TH09-05-0282]
342. Strauss T., Sidlik-Muskatel R., Kenet G. Developmental hemostasis: primary hemostasis and evaluation of platelet function in neonates. // *Semin*

- Fetal Neonatal Med. – 2011. – N. 16. – P. 301-304 [PMID:21810548 DOI: 10.1016/j.siny.2011.07.001]
343. Scheffert JL, Taber DJ, Pilch NA., et al. Timing of factor VIIa in liver transplantation impacts cost and clinical outcomes. // *Pharmacotherapy*. – 2013. – N. 335. – P. 483-488. doi: 10.1002/phar.1230. Epub 2013 Mar 6. PMID: 23468226.
344. Squires RH. Acute liver failure in children. // *Seminars of Liver Disiases*. – 2008 . – N. 28. – P. 153-166 [PMID: 18452115 DOI: 10.1055/s-2008-1073115]
345. Squires RH., Shneider BL., Bucuvalas J., et al. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. // *Journal of Pediatrics*. – 2006. – N. 148. – P. 652-658 [PMID: 16737880 DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.12.051]
346. Schiodt FV., Atillasoy E., Shakil AO., et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. // *Liver Transplantation Surgery*. – 1999. – N. 5. – P. 29-34 [PMID: 9873089 DOI:10.1002/lt.500050102]
347. Stravitz RT., Lisman T., Luketic VA., et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. // *Journal of Hepatology*. – 2012. – N. 56. – P. 129-136 [PMID:21703173 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.04.020]
348. Søggaard KK., Horváth-Puhó E., Grønbaek H., et al. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. // *American Journal of Gastroenterology*. – 2009. – N. 104. – P. 96-101 [PMID: 19098856 DOI:10.1038/ajg.2008.34]
349. Senzolo M., Agarwal S., Zappoli P., et al. Heparin-like effect contributes to the coagulopathy in patients with acute liver failure undergoing liver transplantation. // *Liver Int*. – 2009. – N. 29. – P. 754-759 [PMID: 19220741 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.01977.x]

350. Schulte am Esch J., Akyildiz A., Tustas RY., et al. ADP-dependent platelet function prior to and in the early course of pediatric liver transplantation and persisting thrombocytopenia are positively correlated with ischemia/reperfusion injury. // *Transpl Int* 2010. – N. 23. – P. 745-752 [PMID: 20136783 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2010.01054.x]
351. Spahn DR., Cerny V., Coats TJ., et al. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. // *Critical Care*. – 2007. – N. 11. - R17 [PMID: 17298665 DOI: 10.1186/cc5686]
352. Spahn DR., Bouillon B., Cerny V., et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. // *Critical Care*. – 2013. – N. 17. - R76 [PMID: 23601765 DOI: 10.1186/cc12685]
353. Shakur H., Roberts I., Bautista R., et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. // *Lancet*. – 2010. – N. 376. P. 23-32 [PMID: 20554319 DOI: 10.1016/S0140-6736(10)608355]
354. Solheim BG., Hess JR. Liquid preservation of red cells metabolism and preservation. // *Rossi's Principles of Transfusion Medicine*, 4th Edition. Baltimore: Blackwell Publishing Ltd.. – 2009. P. 54-68 [DOI:10.1002/9781444303513.ch4]
355. Schroeder RA., Collins BH., Tuttle-Newhall E., et al. Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. // *Journal Cardiothoracic and Vascular Anesthesiology*. – 2004. – N. 18. – P. 438-441 [PMID: 15365923 DOI: 10.1053/j.jvca.2004.05.020]
356. Schouten ES., van de Pol AC., Schouten AN., et al. The effect of aprotinin, tranexamic acid, and aminocaproic acid on blood loss and use of blood products in major pediatric surgery: a meta-analysis. // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2009. – N. 10. – P. 182-190 [PMID: 19188875 DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181956d61]

357. Sanjo A., Satoi J., Ohnishi A., et al. Role of elevated platelet-associated immunoglobulin G and hypersplenism in thrombocytopenia of chronic liver diseases. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2003. – N. 18. – P. 638-644 [PMID: 12753144 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03026.x]
358. Steib A., Freys G., Lehmann C., et al. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. // *Can J Anaesth*. – 2001. – N. 48. – P. 1075-1079 [PMID: 11 744582 DOI: 10.1007/BF03020372]
359. Sindram D., Porte RJ., Hoffman MR., et al. Platelets induce sinusoidal endothelial cell apoptosis upon reperfusion of the cold ischemic rat liver. // *Gastroenterology*. – 2000. – N. 118. – P. 183-191 [PMID: 10611167]
360. Surgenor SD., DeFoe GR., Fillinger MP., et al. Intraoperative red blood cell transfusion during coronary artery bypass graft surgery increases the risk of postoperative low-output heart failure. // *Circulation*. – 2006. – N. 114. – P. 143-148 [PMID: 16820613 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.001271]
361. Schroeder RA., Collins BH., Tuttle-Newhall E., et al. Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2004. – N. 18. – P. 438-441 [PMID: 15365923]
362. Schroeder RA., Kuo PC. Pro: low central venous pressure during liver transplantation--not too low. // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2008. – N. 22. – P. 311 -314 [PMID: 18375341 DOI: 10.1053/j.jvca.2007.12.009]
363. Schobersberger W. Changes of biochemical markers and functional tests for clot formation during long-haul flights // *J.Thrombosis Research*. – 2002. – V. 108, N 1. – P. 19–24.
364. Scholz T., Solberg R., Okkenhaug C., et al. Veno-venous bypass in liver transplantation: heparin-coated perfusion circuits reduce the activation of

- humoral defense systems in an in vitro model. // *Perfusion*. – 2001 . – N. 16. – P. 285-292 [PMID: 11486847]
365. Sun Z., Chen YH., Wang P., et al. The blockage of the high-affinity lysine binding sites of plasminogen by EACA significantly inhibits prourokinase- induced plasminogen activation. // *Biochim Biophys Acta*. – 2002. – N. 1596. – P. 182-192 [PMID: 12007600]
366. Sankarankutty AK., Teixeira AC., Souza FF., et al. Impact of blood salvage during liver transplantation on reduction in transfusion requirements. // *Acta Cir Bras*. – 2006. – N. 21. – S. 1 .- P. 44-47 [PMID: 17013513]
367. Sugai Y., Sugai K., Fuse A. Current status of bacterial contamination of autologous blood for transfusion. // *Transfus Apher Sci*. – 2001. – N. 24. – P. 255-259 [PMID: 11791700]
368. Sherman LA., Ramsey G.. Solid-organ transplantation. Principles of Transfusion Medicine. 2nd ed. // Baltimore: Williams and Wilkins. – 1996. – P. 635-637
369. Shander A., Hofmann A., Ozawa S., et al. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. // *Transfusion*. – 2010. - N.50. – P. 753.
370. Shimauchi T., Yamaura K., Higashi M., et al. Fibrinolysis in Living Donor Liver Transplantation Recipients Evaluated Using Thromboelastometry: Impact on Mortality. // *Transplant Proc*. – 2017. -N. 49. – V. 9. – P. 2117-2121. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.09.025. PMID: 29149971.
371. Senzolo M., Agarwal S., Zappoli P., et al. Heparin-like effect contributes to the coagulopathy in patients with acute liver failure undergoing liver transplantation. // *Liver Intern*. – 2009. – N. 29. – P. 754-759.
372. Stafford-Smith M., Lefrak EA., Qazi AG., et al. Members of the Global Perioperative Research Organization. Efficacy and safety of heparinase I versus protamine in patients undergoing coronary artery bypass grafting with

- and without cardiopulmonary bypass. // *Anesthesiology*. – 2005 . – N. 103. – 229-240.
373. Segal H., Cottam S., Potter D., et al. Coagulation and fibrinolysis in PBC compared with other liver disease and during OLT. // *Hepatology*. – 1997. – N. 25. – P. 683–688.)
374. Stainsby D., MacLennan S., Hamilton PJ. Management of massive blood loss: a template guideline. // *British Journal of Anaesthesia*. 2000. -N. 85. – P. 487-491.
375. Steib A., Freys G., Lehmann C., et al. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. // *Can J Anaesth*. – 2001. – N. 48. – P. 1075-1079 [PMID: 11 744582 DOI: 10.1007/BF03020372]
376. Sahu S., Hemlata VA. Adverse events related to blood transfusion. // *Indian Journal of Anaesthesiology*. – 2014. – N. 58. – V. 5. – P. 543–551.
377. Sankarankutty AK., Teixeira AC., Souza FF., et al. Impact of blood salvage during liver transplantation on reduction in transfusion requirements. // *Acta Cir Bras*. – 2006. – N. 21. – S. 1. – P. 44-47 [PMID: 17013513]
378. Scholz T., Solberg R., Okkenhaug C., et al. Veno-venous bypass in liver transplantation: heparin-coated perfusion circuits reduce the activation of humoral defense systems in an in vitro model. // *Perfusion*. – 2001. – N. 16. – P. 285-292 [PMID: 11486847]
379. Scarlatescu E., Kietai SA., Tomescu DR. The effect of a viscoelastic-guided bleeding algorithm implementation on blood products use in adult liver transplant patients. A propensity score-matched before-after study. // *Transfus Apher Sci*. – 2022. – N. 61. – V. 2. - 103322. doi: 10.1016/j.transci.2021.103322. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34799243.
380. Spinella PC., Carroll CL., Staff I., et al. Duration of red blood cell storage is associated with increased incidence of deep vein thrombosis and in hospital mortality in patients with traumatic injuries. // *Critical Care*. – 2009. – N. 13. - R151.



381. Taneja S., Chawla YK. Perioperative use of terlipressin in adult liver transplant. // *Liver Transplantation*. – 2017. – N. 23. – V. 8. – P. 995-996. doi: 10.1002/lt.24800. PMID: 28618096.
382. Tangcheewinsirikul N., Moonla C., Uaprasert N., et al. Viscoelastometric versus standard coagulation tests to guide periprocedural transfusion in adults with cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. // *Vox Sang*. – 2022. – N. 117. – V. 4. – P. 553-561. doi: 10.1111/vox.13225. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34911140.
383. Thuluvath PJ., Guidinger MK., Fung JJ., et al. Liver transplantation in the United States. - 1999-2008. // *American Journal of Transplantation*. – 2010. – N. 10. – P. 1003-1019 [PMID: 20420649 DOI:10.1111/j.1600-6143.2010.03037.x]
384. Tripodi A., Ramenghi LA., Chantarangkul V., et al. Normal thrombin generation in neonates in spite of prolonged conventional coagulation tests. // *Haematologica*. – 2008. – N. 93. – P. 1256-1259 [PMID: 18403390 DOI: 10.3324/haematol.12566]
385. Tran LT, Mazariegos GV, Damian D, et al. Red Blood Cell Transfusion in Pediatric Orthotopic Liver Transplantation: What a Difference a Few Decades Make. // *Anesthesia and Analgesia*. – 2019. – N. 129. – V. 4. – P. - 1087-1092. doi: 10.1213/ANE.0000000000003832. PMID: 30286008.
386. Tripodi A., Primignani M., Chantarangkul V., et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. // *Hepatology*. / 2006. – N. 44. - P. 440-445 [PMID: 16871542 DOI: 10.1002/hep.21266]
387. Tirosh-Wagner T., Strauss T., Rubinshtein M., et al. Point of care testing in children undergoing cardiopulmonary bypass. // *Pediatr Blood Cancer*. – 2011. – N. 56. – P. 794-798. [PMID: 21370413 DOI: 10.1002/pbc.22803]
388. Teine AN. Heparin elimination in patients with liver cirrhosis. // *Thrombosis and Haemostasis*. - 1977. – N. 388. – P. 701-706.

389. Utterson EC., Shepherd RW., Sokol RJ., et al. Biliary atresia: clinical profiles, risk factors, and outcomes of 755 patients listed for liver transplantation. // *Journal of Pediatrics*. – 2005. – N. 147. – P. 180-185 [PMID: 16126046 DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.04.073]
390. Ulukaya S., Acar L., Ayanoglu HO. Transfusion requirements during cadaveric and living donor pediatric liver transplantation. // *Pediatric Transplantation*. – 2005. – N. 9. – P. 332-337 [PMID: 15910390 DOI: 10.1111/j.1399-3046.2005.00284.x]
391. Varon D., Dardik R., Shenkman B., et al. A new method for quantitative analysis of whole blood platelet interaction with extracellular matrix under flow conditions. // *Thromb Res*. – 1997. – N. 85. – P. 283-294 [PMID: 9062952 DOI: 10.1016/S0049-3848(97)00014-5]
392. Vega RA., Lyon C., Kierce JF., et al. Minimizing transfusion requirements for children undergoing craniosynostosis repair: the CHoR protocol. // *J Neurosurg Pediatr*. – 2014. – N. 14. – P. 190-195 [PMID: 24877603 DOI: 10.3171/2014.4.PEDS 13449]
393. van der Hulst VP., Henny CP., Moulijn AC., et al. Veno-venous bypass without systemic heparinization using a centrifugal pump: a blind comparison of a heparin bonded circuit versus a non heparin bonded circuit. // *Journal of Cardiovascular Surgery (Torino)*. – 1989. – N. 30. – P. 18-123 [PMID: 2925769]
394. Van Voorst SJ., Peters TG., Williams JW., et al. Autotransfusion in hepatic transplantation. *American Surgery*. – 1985. – N. 51. – P. 623-626 [PMID: 3904551]
395. Van Voorst SJ., Peters TG., Williams JW., et al. Autotransfusion in hepatic transplantation. // *American Surgery*. – 1985. - N. 51. – P. 623-626 [PMID: 3904551]
396. van der Hulst VP., Henny CP., Moulijn AC., et al. Veno-venous bypass without systemic heparinization using a centrifugal pump: a blind comparison of a heparin bonded circuit versus a non heparin bonded circuit. // *Journal of*

- Cardiovascular Surgery (Torino). – 1989. – N. 30. – P. 118-123 [PMID: 2925769]
397. Weeder PD., Porte RJ., Lisman T. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. // *Transfus Med Rev* . – 2014. – N. 28. – P. 107-113
398. Warnaar N., Molenaar IQ., Colquhoun SD., et al. Intraoperative pulmonary embolism and intracardiac thrombosis complicating liver transplantation: a systematic review. // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2008. – N. 6. - P. 297-302 [PMID:18005235 DOI:10.1111/j.1538-7836.2008.02831.x]
399. Whiting D., DiNardo JA. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. // *American Journal of Hematology*. – 2014. – N. 89. – P. 228-232 [PMID: 24123050 DOI: 10.1002/ajh.23599]
400. Wang B., He HK., Cheng B., et al. Effect of low central venous pressure on postoperative pulmonary complications in patients undergoing liver transplantation. // *Surgery Today* 2013. – N. 43. – P. 777-781 [PMID: 23238884 DOI: 10.1007/s00595-012-0419-y]
401. Wang SC., Shieh JF., Chang KY., et al. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. // *Transplant Proc*. – 2010. – N. 42. – P. 2590-2593 [PMID: 20832550 DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.05.144]
402. Wegner J., Popovsky MA. Clinical utility of thromboelastography: one size does not fit all. // *Seminars of Thrombosis and Hemostasis*. – 2010. – N. 36. P. - 699-706 [PMID: 20978990 DOI: 10.1055/s-0030-1265286]
403. Waters JR., Meier HH., Waters JH. An economic analysis of costs associated with development of a cell salvage program. // *Anesthesia and Analgesia*. – 2007. – N. 104. – P. 869-875 [PMID: 17377098 DOI: 10.1213/01.ane.0000258039.79028.7c]

404. Williamson KR., Taswell HF., Rettke SR., et al. Intraoperative autologous transfusion: its role in orthotopic liver transplantation. // *Mayo Clin Proc.* – 1989. – N. 64. – P. 340-345 [PMID:2495389]
405. Wang PP, Huang X, Yang MW et al. Effects of non-drug treatment on liver cells apoptosis during hepatic ischemia-reperfusion injury. // *Life Sci.* - 2021. – N. 15. – P. 275:119321
406. Waters JH., Tuohy MJ., Hobson DF., et al. Bacterial reduction by cell salvage washing and leukocyte depletion filtration. // *Anesthesiology.* – 2003. – N. 99. – P. 652-655 [PMID: 12960550]
407. Waters JH., Williams B., Yazer MH., et al. Modification of suction-induced hemolysis during cell salvage. // *Anesthesia and Analgesia.* – 2007. – N. 104. – P. 684-687 [PMID: 17312230 DOI:10.1213/01.ane.0000255208.96685.2e]
408. Wang H., Shen B., Zeng Y. Comparison of topical versus intravenous tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a metaanalysis of randomized controlled and prospective cohort trials. // *Knee.* – 2014. – N. 21. -P. 987-993.
409. Wang S., Shieh J., Chang KY., et al. Thromboelastographyguided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. // *Transplant Proc.* – 2010. – N. 42. – P. 2590-2593 [PMID: 20832550 DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.05.144]
410. Wagener G., Gubitosa G., Renz J., et al. Vasopressin decreases portal vein pressure and flow in the native liver during liver transplantation. // *Liver Transplantation.* – 2008. – N.14. – V. 11. – P. 1664-1670. doi: 10.1002/lt.21602.
411. Weinberg JA., McGwin G. Jr., Marques MB., et al. Transfusions in the less severely injured: does age of transfused blood affect outcomes? // *Journal of Traumatology.* – 2008. -N. 65. – P. 794 -798 .

412. Weinberg JA., McGwin G. Jr., Vandromme MJ., et al. Duration of red cell storage influences mortality after trauma. // *Journal of Traumatology*. – 2010. – N. 69. – P. 1427-1431.
413. Waters JR., Meier HH., Waters JH. An economic analysis of costs associated with development of a cell salvage program. // *Anesthesia and Analgesia*. – 2007. – N. 104. – P. 869-875 [PMID: 17377098 DOI: 10.1213/01.ane.0000258039.79028.7c]
414. Williamson KR., Taswell HF., Rettke SR., et al. Intraoperative autologous transfusion: its role in orthotopic liver transplantation. // *Mayo Clin Proc*. – 1989. – N. 64. – P. 340-345 [PMID: 2495389]
415. Xia VW., Ho JK., Nourmand H., et al. Incidental intracardiac thromboemboli during liver transplantation: incidence, risk factors, and management. // *Liver Transplantation*. – 2010. – N. 16. – P. 1421-1427 [PMID: 21117252 DOI: 10.1002/lt.22182]
416. Yang C., Zhao T., Lin M., et al. Helix B surface peptide administered after insult of ischemia reperfusion improved renal function, structure and apoptosis through beta common receptor/erythropoietin receptor and PI3K/Akt pathway in a murine model. // *Exp Biol Med (Maywood)*. – 2013. – N. 238. – V.1. – P.111-119.
417. Yuasa T., Niwa N., Kimura S., et al. Intraoperative blood loss during living donor liver transplantation: an analysis of 635 recipients at a single center. // *Transfusion*. – 2005. – N. 45. – P. 879-884 [PMID: 15934985 DOI: 10.1111/j.1537-2995.2005.04330.x]
418. Yost CS., Niemann CU. *Miller's Anesthesia. Anesthesia for Abdominal Organ Transplantation*. 7th ed. // Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier. – 2010. – P. 2155-2184
419. Yoon U., Bartoszko J., Bezinover D., et al. Intraoperative transfusion management, antifibrinolytic therapy, coagulation monitoring and the impact on short-term outcomes after liver transplantation - A systematic review of the literature and expert panel recommendations. // *Clinical Transplantation*.

- 2022. - e14637. doi: 10.1111/ctr.14637. Epub ahead of print. PMID: 35249250.
420. Yuasa T., Niwa N., Kimura S., et al. Intraoperative blood loss during living donor liver transplantation: an analysis of 635 recipients at a single center. // *Transfusion*. – 2005. – N. 45. – P. 879-884 [PMID: 15934985 DOI: 10.1111/j.1537-2995.2005.04330.x]
421. Yank V., Tuohy CV., Logan AC., et al. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. // *Ann Intern Med*. – 2011. – N. 154. – P. 529-540 [PMID: 21502651 DOI: 10.1059/0003-4819-154-8-2011 04190- 00004]
422. Zachary C., Lum DO., Martin A. et al. Intravenous Tranexamic Acid Versus Topical Aminocaproic Acid: Which Method Has the Least Blood Loss and Transfusion Rates? // *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons JAAOS Glob Res Rev*. – 2018. – V. 2. - e072DOI: 10.5435/JAAOSGlobal-D-18-00072
423. Watanabe M., Lundgren T., Saito Y. et al. A Nonhematopoietic Erythropoietin Analogue, ARA 290, Inhibits Macrophage Activation and Prevents Damage to Transplanted Islets. // *Transplantation*. – 2016. – N. 100. – V. 3. – P. 554–562 DOI: 10.1097/TP.0000000000001026 , PMID: 26683514
424. Wona Y., Kimb H., Lima B. et al. Emerging Perspectives in Transplantation Liver transplantation Effect of Perioperative Terlipressin on Postoperative Renal Function in Patients Who Have Undergone Living Donor Liver Transplantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Author links open overlay <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.06.023>
425. Zambruni A., Thalheimer U., Coppel J., et al. Endogenous heparin-like activity detected by anti-Xa assay in infected cirrhotic and non- cirrhotic patients. // *Scand J Gastroenterol*. – 2004. – N. 39. – P. 830-836.