



Целеориентированная терапия коагулопатии при трансплантации печени детям (обзор литературы)

Д. И. НОВИКОВ^{1*}, А. Ю. ЗАЙЦЕВ^{1,2}, А. В. ФИЛИН¹, А. В. МЕТЕЛИН¹

¹ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 15.11.2024 г.; дата рецензирования 20.12.2024 г.

РЕЗЮМЕ

Введение. Методы коррекции периоперационной кровопотери и нарушений системы гемостаза у детей во время трансплантации печени все еще носят дискуссионный характер и во многом проводятся специалистами эмпирически. Дополнительные сложности накладываются и особенности непрерывно растущего и развивающегося организма, а также следующей за ним системы гемостаза.

Цель – проанализировать современные подходы к коррекции нарушений системы гемостаза у детей в периоперационном периоде трансплантации печени.

Материалы и методы. Проведен анализ литературных источников, индексируемых за период с 2000 по 2024 гг. в базах данных PubMed, Google Scholar, Cochrane MEDLINE и eLibrary (для российских авторов)

Результаты. Анализ литературы показал, что в настоящее время при трансплантации печени детям преобладает персонализированный подход в выборе тактики инфузионно-трансфузионной терапии и коррекции развивающихся изменений системы гемостаза. Современные подходы направлены на максимально быстрое определение конкретных периоперационных нарушений про- и антикоагулянтных факторов непосредственно «у постели больного» и прицельную коррекцию каждого конкретного элемента.

Заключение. Несмотря на активное развитие и совершенствование способов коррекции периоперационной нарушений системы гемостаза во время трансплантации печени, совершенствование протоколов фармакотерапии, минимизацию времени получения лабораторных данных и снижение влияния человеческого фактора на интерпретацию результатов и выбор лечения изучение системы гемостаза и коррекции ее нарушений еще далеко от финального этапа.

Ключевые слова: трансплантация печени, гемостаз, система гемостаза, нарушения гемостаза, кровопотеря, массивная кровопотеря, трансфузионная терапия, педиатрия

Для цитирования: Новиков Д. И., Зайцев А. Ю., Филин А. В., Метелин А. В. Целеориентированная терапия коагулопатии при трансплантации печени детям (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 127–138. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-127-138>.

Goal-oriented therapy of coagulopathy in liver transplantation in children (literature review)

DENIS I. NOVIKOV^{1*}, ANDREY YU. ZAITSEV^{1,2}, ANDREY V. FILIN¹, ALEXEY V. METELIN¹

¹ Petrovsky National Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Received 15.11.2024; review date 20.12.2024

ABSTRACT

Introduction. Methods for correcting perioperative blood loss and hemostasis disorders in children during liver transplantation are still controversial and are largely conducted empirically by specialists. Additional difficulties are imposed by the features of a continuously growing and developing organism, as well as the following hemostasis system.

The objective was to analyze modern approaches to the correction of hemostasis disorders in children in the perioperative period of liver transplantation.

Materials and methods. The analysis of literary sources indexed for the period from 2000 to 2024 in the databases PubMed, Google Scholar, Cochrane MEDLINE and E-Library (for Russian authors).

Results. The analysis of the literature has shown that at present, in liver transplantation in children, a personalized approach prevails in choosing the tactics of infusion – transfusion therapy and correction of developing changes in the hemostasis system. Modern approaches are aimed at the fastest possible identification of specific perioperative disorders of pro- and anticoagulant factors directly «at the patient's bedside» and targeted correction of each specific element.

Conclusion. Despite the active development and improvement of approaches to correcting perioperative hemostasis disorders during liver transplantation, improving pharmacotherapy protocols, minimizing the time to obtain laboratory data and reducing the influence of the human factor on the interpretation of results and treatment choice, the study of the hemostasis system and correction of its disorders is still very far from the final stage.

Keywords: liver transplantation, hemostasis, hemostasis system, hemostatic disorders, blood loss, massive blood loss, transfusion therapy, pediatrics

For citation: Novikov D. I., Zaitsev A. Yu., Filin A. V., Metelin A. V. Goal-oriented therapy of coagulopathy in liver transplantation in children (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 1, P. 127–138. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-1-127-138>.

* Для корреспонденции:
Денис Игоревич Новиков
E-mail: rastapyzik@yandex.ru

* Correspondence:
Denis I. Novikov
E-mail: rastapyzik@yandex.ru

Введение

Десятилетия понадобились для того, чтобы операции трансплантации печени превратились из экспериментальных в стандартный метод лечения терминальной печеночной недостаточности. Благодаря высокой сложности непосредственно самого оперативного вмешательства, а также значительным нарушениям системы гемостаза, имеющим совершенно различную этиологию, рискам развития метаболических нарушений, массивной кровопотери и массивной гемотрансфузии, теме трансплантации печени удается сохранять значительный интерес медицинского сообщества [6]. В педиатрической практике сложность ситуации усугубляется особенностями растущего организма и развивающейся синхронно с ним системы гемостаза, а также невозможностью слепого переноса данных и алгоритмов со взрослой группы пациентов на детей, тяжестью основного заболевания и низким объемом циркулирующей крови [38].

Обсуждая свертывающую и противосвертывающую системы крови у детей и особенности коррекции их нарушений во время трансплантации печени, в первую очередь необходимо понимание их физиологического функционирования [5, 38], что возможно исследовать при помощи трех основных моделей, описывающих работу системы гемостаза педиатрической группы пациентов [38].

Цель исследования – проанализировать современные подходы к коррекции нарушений системы гемостаза у детей в периоперационном периоде трансплантации печени.

Материалы и методы

Проведен анализ источников литературы, индексированных за период с 2000 по 2024 гг. в базах данных PubMed, Google Scholar, Cochrane MEDLINE и E-Library (для российских авторов). Были определены следующие *критерии включения*: оригинальные обзорные статьи, рандомизированные клинические исследования, мета-анализы и систематические обзоры посвященные инфузионно-трансфузионной терапии и коррекции нарушений системы гемостаза во время трансплантации печени. *Критерии исключения*: клинические случаи, комментарии к статьям, авторефераты диссертационных работ, отсутствие полнотекстовых статей.

Результаты

По результатам поиска было идентифицировано 2390 источников литературы, из них для проверки на приемлемость отобрано 121 исследование. По итогам проверки на приемлемость в обзор литературы было включено 132 источника. Результаты поиска отражены в блок-схеме PRISMA (рисунок)

Модели системы гемостаза у детей

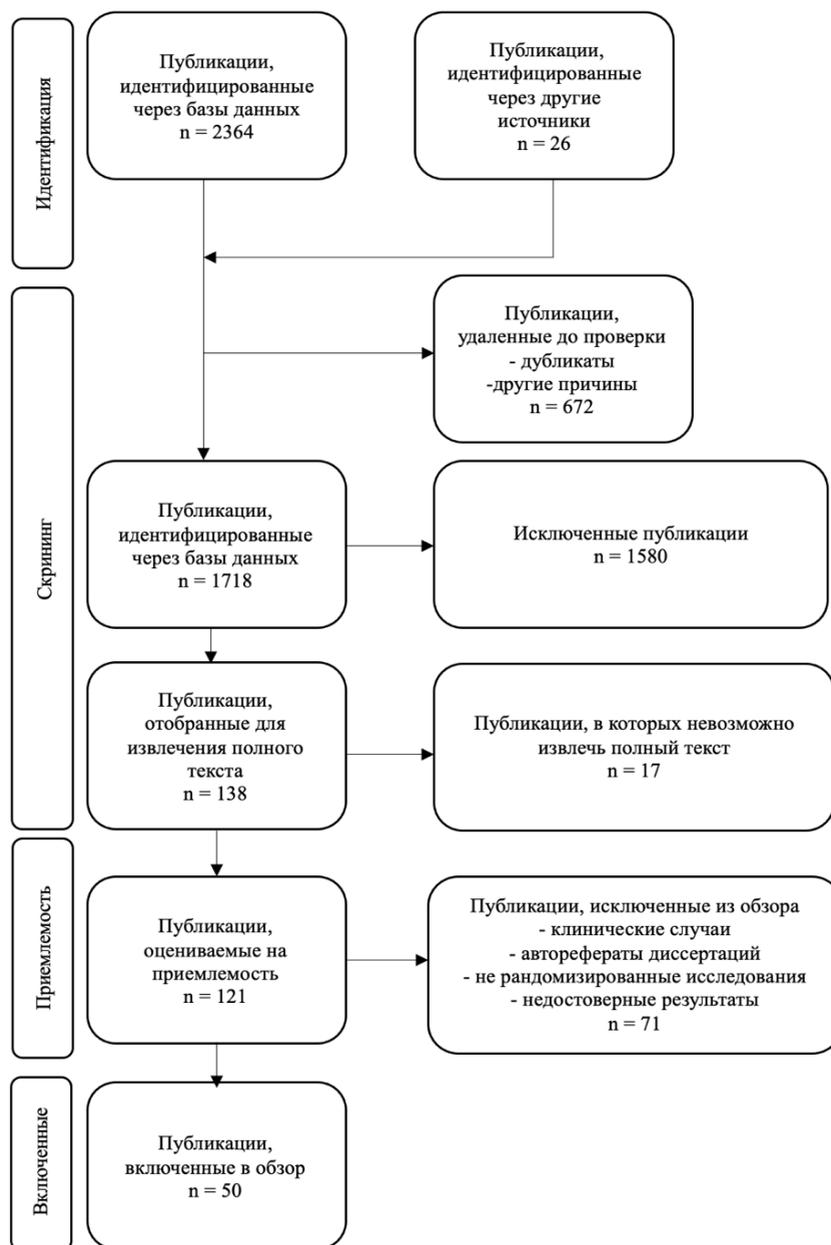
К одной из основных можно отнести «*модель формирующегося гемостаза*» (*Developmental hemostasis*) [10]. Ключевой идеей этой концепции является понимание гемостаза, как непрерывно меняющегося процесса и системы, созревающей в течение всего периода развития организма от плода до взрослого человека [10]. Наиболее ярко этот процесс выражен в первые месяцы жизни ребенка. Впервые модель была представлена еще в середине 80-х годов XX столетия группой ученых во главе с М. Andrew [10]. В последующем она неоднократно подтверждалась в различных исследованиях, которые показывали, что при рождении уровень большинства факторов был практически в два раза меньше, чем у взрослых, а у недоношенных существенно отличался по сравнению с новорожденными, родившимися в срок [38].

Так, С. Attard. et al. (2013г.) удалось показать значительные изменения различных факторов свертывания между возрастными группами детей [11]. Например, с возрастом существенно увеличиваются титры II, X, XI, XII факторов свертывания, протеина С, общего и свободного протеина S [11]. При этом количественные значения VIII и XIII факторов не претерпевают существенных изменений, а количество V фактора эквивалентно таковому у взрослых, но резко увеличивается в период от 1 года до 5 лет [11]. По мнению Р. Toulon (2016), развивающийся гемостаз может являться своего рода защитным механизмом для новорожденных и детей младшего возраста, способствуя снижению риска развития тромбоза либо кровотечений у этих возрастных групп [42].

«*Клеточная модель гемостаза*» была предложена М. Hoffman и D. Monroe в 2001 г. [24]. Авторы предлагают рассматривать гемостаз не как традиционный каскад реакций, описанный еще в 1964 г. R. G. McFarlane et al., а как три наслаивающихся друг на друга этапа: инициацию, амплификацию и распространение (наслоение – propagation) [24].

В качестве модернизации предложенной концепции в последующем некоторые авторы стали выделять еще и четвертую стадию – терминацию, заключающуюся в ограничении тромбообразования за пределами поврежденного участка [27]. В основе клеточной модели гемостаза лежат специфические поверхностные рецепторы клеточных мембран для белков свертывающей системы крови [38]. Таким образом, в зависимости от содержания на поверхности определенных рецепторов клетки с идентичным количеством фосфотидилсерина могут играть решительно разные роли в функционировании механизмов системы гемостаза [38].

Третья, не менее интересная, так называемая модель «*ребалансированной коагуляции*», которая заключается в значительном снижении как антикоагулянтных, так и прокоагулянтных факторов свертывания и приводит к формированию сбалансированной, условно нормально функционирующей системы гемостаза у пациентов с тяжелой



Блок-схема PRISMA
PRISMA flow diagram

печеночной недостаточностью [34]. Однако хрупкость этого баланса приводит к тому, что даже незначительные изменения могут привести к непредсказуемым последствиям и склонить чашу весов от высокого риска тромбообразования к кровотечениям и обратно [48]. Использование этой концепции потребовало разработки новых методов определения коагуляционной способности цельной крови и более педантичного выбора подходов к необходимости коррекции изменений системы гемостаза у пациентов с терминальными стадиями поражения печени, нуждающихся в оперативном лечении [48].

Нарушения коагуляции во время трансплантации печени детям

Одной из отличительных особенностей трансплантации печени от других хирургических вме-

шательств как у взрослых, так и у детей являются принципиальные различия в функционировании системы гемостаза на каждом из периодов операции [7, 38]. Выделяют три основных периода трансплантации печени: добеспеченочный (преагепатический), беспеченочный (агепатический) и постбеспеченочный (постагепатический), характеризующиеся своими особенностями.

Добеспеченочный период практически всегда сопряжен с наличием исходной коагулопатии, формирующейся в результате терминальной печеночной недостаточности, нарушения метаболических и синтетических функций печени. Часто имеющаяся коагулопатия усугубляется портальной гипертензией, а также возможными нюансами интраоперационной инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ) и особенностями мобилизации сосудистого русла конкретного реципиента [5].

Беспеченочный период принято считать самым напряженным с точки зрения нарушений коагуляции и чем он продолжительнее, тем более выраженными и значимыми будут эти нарушения [5, 22].

Основные проблемы на этом этапе обусловлены отсутствием синтеза факторов свертывания крови, отсутствием тканевого активатора плазминогена и неизменным уровнем ингибитора активации плазминогена первого типа; сочетание этих факторов приводит к развитию выраженного гиперфибринолиза. По данным Н. Y. Kong et al. (2020), объем интраоперационной кровопотери и гемотрансфузии был значимо выше в группе пациентов, у которых продолжительность беспеченочного периода во время трансплантации печени превышала 60 мин [32].

Постбеспеченочный период сопровождается последствиями длительной ишемии трансплантата и постреперфузионной травмой, которые могут оказывать негативное влияние не только на прокогулянтное, но и на антикоагулянтное звенья гемостаза. В это же время возможно развитие тромбоцитопении, которая с одной стороны вызвана задержкой тромбоцитов в синусах печени, а с другой – активацией тромбоцитов, происходящей параллельно. В постбеспеченочный период также усиливается гиперфибринолиз [33]. В основном, это происходит за счет усиленного выделения в системный кровоток тканевого активатора плазминогена [33].

Еще одной специфической особенностью постбеспеченочного периода трансплантации печени можно считать развитие феномена, носящего название «гепариноподобный эффект» [43]. В его развитии ключевую роль играет выделение в сосудистое русло реципиента большого количества эндогенных гепариноидов – гликозаминогликанов, наибольшее воздействие из которых будет оказывать гепаран-сульфат, являющийся структурным аналогом гепарина [2]. Разрушение гликокаликса эндотелиальной выстилки сосудистого русла трансплантата в результате воздействия тепловой и холодовой ишемии приводит к выделению гепаран-сульфата и последующему ингибированию им активированного Ха-фактора свертывания крови, что вызывает клиническую и лабораторную картину системного действия гепарина в отсутствие его экзогенного введения.

M. Senzolo et al. (2009) в рамках ретроспективного исследования провели оценку лабораторных данных 211 пациентов, у которых в каждом из этапов выявляли выраженность гепариноподобного эффекта и его зависимость от этиологии печеночной недостаточности [43]. Так, уже на исходном этапе в 31% наблюдений был выявлен гепариноподобный эффект, а во время реперфузии эта цифра достигала 75%. Стоит отметить и ту особенность, что к концу операции эффект спонтанно купировался у 45% реципиентов. Авторам удалось показать, что пациенты с острой печеночной недостаточностью более склонны к развитию гепариноподобного синдрома по сравнению с группой хронической печеночной недостаточности.

Изучение данных ротационной тромбоэластометрии (ROTEM) и тромбоэластографии (ТЭГ) у детей во время трансплантации печени показали отсутствие достоверных отличий в максимальной амплитуде сгустка и времени формирования сгустка как в добеспеченочный период, так и в беспеченочный период [21]. Значительные нарушения формирования сгустка были отмечены именно во время реперфузии [21]. Такие результаты показывают схожее интраоперационное течение трансплантации печени у реципиентов взрослой и педиатрической группы [21].

По данным К. Sogaard et al. (2007), основные нарушения в работе системы гемостаза были отмечены на постбеспеченочном этапе после реперфузии, что сопровождалось удлинением ПВ, АЧТВ, удлинением времени свертывания, времени начала формирования сгустка и максимальной амплитудой сгустка [45]. Авторы связывают такую структуру изменений коагуляционного профиля с преобладанием в детской выборке трансплантаций холестатических заболеваний печени [45].

Таким образом, выраженность дисбаланса про- и антикоагулянтных звеньев системы гемостаза, степень их обособленных нарушений во время каждого из периодов трансплантации печени требуют более детального изучения у детей не только в связи с исходным патофизиологическим механизмом развития терминальной стадии печеночной недостаточности, но и для выявления корреляции имеющихся данных со взрослой группой пациентов. В настоящее время недостаточно данных об особенностях развития нарушений системы гемостаза у детей во время трансплантации печени, что требует дальнейшего проведения рандомизированных клинических исследований [38].

Стратегии трансфузионной и фармакологической терапии во время трансплантации печени детям

Классические подходы к проведению инфузионно-трансфузионной терапии. Более, чем за полвека, прошедшие от первой трансплантации печени, проблема коррекции развивающихся нарушений системы гемостаза и связанной с ними массивной кровопотери и гемотрансфузии так и не была окончательно решена. Исходная гипокоагуляция, анемия, дефицит плазменного и клеточного звеньев гемостаза заставляют использовать практически весь доступный ассортимент компонентов крови, часто начиная трансфузию с эритроцитарной взвеси, свежезамороженной плазмы и альбумина превентивно, практически с самого начала оперативного вмешательства [28].

Такой подход, несмотря на весомые достижения трансфузиологии как в области заготовки донорских компонентов крови, так и их применения, остается опасным для пациента в развитии возможных тяжелых посттрансфузионных осложнений непо-

средственно во время оперативного вмешательства, в раннем послеоперационном периоде, а также может оказывать значительное влияние на послеоперационную летальность. По данным А. М. Дзядзько и др. (2013), интраоперационная трансфузия эритроцитарной взвеси взрослому реципиенту в объеме, превышающем 2000 мл, увеличивает послеоперационную летальность в 9,5 раз [4].

Зачастую предполагаемый объем интраоперационной кровопотери заставляет анестезиологов – реаниматологов достаточно либерально подходить к выбору тактики инфузионно-трансфузионной терапии, часто вызывая ятрогенную гиперволемическую гемодилюцию [50]. Такая попытка минимизировать гемодинамические колебания во время реконструкции сосудистого русла сама по себе может стать причиной гипокоагуляции и, как следствие, кровопотери, заставляя прибегать к увеличению объема трансфузии компонентов крови. Кроме того, исследования L. Massicotte et al. (2018) показывают, что объем гемотрансфузии является независимым фактором риска развития инфекционных осложнений после трансплантации печени [37].

Таким образом, либеральная инфузионно-трансфузионная терапия имеет ряд существенных недостатков для реципиента на протяжении интраоперационного и послеоперационного этапов трансплантации печени: может быть причиной ранней дисфункции трансплантата, увеличивает риск развития инфекционных осложнений различной степени тяжести, а также является причиной значимого увеличения послеоперационных коагуляционных нарушений, кровопотери икратно увеличивает послеоперационную летальность. Однако в некоторых случаях такая тактика инфузионно-трансфузионной терапии может быть единственно возможным вариантом при трансплантации печени взрослым и детям и не должна полностью исключаться из практики [37].

Современные подходы к инфузионно-трансфузионной терапии

В настоящее время подходы к инфузионно-трансфузионной терапии претерпели существенные изменения. Произошел постепенный переход от либеральной ИТТ сначала к рестриктивной, а затем и к прецизионной инфузионной терапии [37]. Идея прецизионной инфузионной терапии строится не на стандартизированном, а на индивидуальном подходе к каждому конкретному пациенту и клиническому случаю с учетом данных лабораторного мониторинга, в том числе тромбоэластографии (ТЕГ) и ротационной тромбоэластометрии (ROTEM) [28]. В настоящее время широкое использование вязкоэластических методик для целенаправленного управления системой гемостаза непосредственно во время оперативного вмешательства позволяет сместить вектор терапии с непрерывного использования компонентов крови в сторону активного

применения широкого спектра фармакологических препаратов [42].

К наиболее часто используемым препаратам для коррекции нарушений системы гемостаза можно отнести следующие: антифибринолитические препараты, концентраты факторов свертывания, концентрат фибриногена, концентраты протромбинового комплекса (КПК), концентраты протеина С и S, антитромбин III [18].

Антифибринолитические препараты. Антифибринолитические препараты получили широкое распространение во время трансплантации печени благодаря гиперфибринолизу, существенно усиливающемуся во время беспеченочного периода. Своевременное его купирование может снизить объем интраоперационной кровопотери. Однако их использование потенциально может быть сопряжено с увеличением риска протромботических состояний [40]. Особенно часто с такими ситуациями можно столкнуться во время ретрансплантации печени, при первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите, болезни Бадда – Киари, а также тромбозе воротной вены и острой печеночной недостаточности [36].

Эффективность антифибринолитических препаратов в коррекции интраоперационных коагулопатий, связанных с фибринолизом, была подтверждена множеством исследований в различных областях хирургии [17]. Однако ранее проведенные исследования нередко приводили к совершенно противоположным результатам [17]. Например, неэффективность профилактического применения аминокaproновой кислоты (АКК) для уменьшения объема интраоперационной трансфузии компонентов крови во время пересадки печени была показана в исследовании A. Dalmau et al. (2004). Кроме того, авторы столкнулись с рядом почечных осложнений у пациентов, которым вводили АКК, таких, как острый клубочковый некроз, инфаркт почки, миопатия, пигмент-индуцированные почечные осложнения, тромбоз клубочковых капилляров, повышенное выделение микроглобулина β_2 [16].

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 [31].

Несмотря на то, что транексамовая кислота (ТК) обладает в 6–7 раз более выраженным эффектом по сравнению с АКК, и положительный эффект от ее применения в различных областях хирургии подтвержден многочисленными исследованиями, использование ТК в трансплантации печени для уменьшения кровопотери все еще подвергается критической оценке [16].

Еще в 1996 г. J. F. Boylan et al. было проведено исследование, посвященное анализу влияния высоких

доз ТК (до 20 г.) на кровопотерю и необходимость применения компонентов крови во время ортотопической трансплантации печени. Было показано, что применение ТК приводило к значительному снижению кровопотери и необходимости в интраоперационном введении 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 [14].

Напротив, в исследовании A. Dalmau et al. (2004), проведенном значительно позже, применение ТК в дозировке $10\text{мг}\cdot\text{кг}^{-1}\cdot\text{ч}^{-1}$ и аprotинина при ортотопической трансплантации печени не выявило существенной разницы в объеме интраоперационной кровопотери и необходимости применения компонентов крови по сравнению с контрольной группой. Также не было различий в частоте послеоперационных тромботических осложнений, повторных операций и смертности [16].

Таким образом, хоть антифибринолитические препараты надежно закрепились на поле терапии периоперационных нарушений коагулопатии во многих областях хирургии, в особенности у взрослых пациентов, не стоит вносить их в стандартный протокол трансплантации печени без достоверного лабораторного подтверждения гиперфибринолиза [38]. По-прежнему остается много дискуссионных вопросов в спектре их применения, требующих проведения масштабных рандомизированных клинических исследований [17].

Концентраты факторов свертывания крови

Рекомбинантный VIIa фактор свертывания крови. Несмотря на то, что применение рекомбинантного VIIa фактора свертывания крови переживает определенный ренессанс в отдельных областях хирургии, особенно в качестве «терапии спасения» при неконтролируемых кровотечениях, его доказательная база имеет весьма умеренную силу [39]. Например, в кардиохирургии и нейрохирургии активное использование VIIa фактора неразрывно связано с увеличением количества тромбоэмболических осложнений [39].

Систематический обзор, проведенный V. Yank et al. (2011), хоть и не выявил значимого влияния применения рекомбинантного VIIa фактора на увеличение частоты тромбоэмболических осложнений, тем не менее авторы рекомендуют не рассматривать данный препарат в качестве профилактики, а использовать его только в качестве терапии при массивных кровотечениях, когда остальные препараты оказались не эффективны [49].

Препарат привлек к себе внимание в коррекции неконтролируемых кровотечений в травматологии и ортопедии, однако необходимость его использования в хирургии печени по-прежнему остается весьма дискуссионной. Связано это с тем, что само лекар-

ственное средство не является заменой факторам свертывания крови, а последствия его применения по-прежнему остаются до конца не изученными [39].

Анализ данных исследования J. L. Scheffert et al. (2013), выполненного с использованием информации о трансплантациях печени 473 взрослым пациентам, показал, что интраоперационное применение рекомбинантного VIIa фактора приводило к достоверно большему использованию компонентов крови, а также увеличению времени нахождения в отделении интенсивной терапии, увеличению частоты послеоперационной дисфункции трансплантата. Несмотря на это авторы полагают, что превентивное использование VIIa фактора у пациентов высокого риска может оказаться более эффективным по сравнению с его интраоперационным применением [41].

Интересны данные метаанализа N. C. Chavez-Tapia et al., опубликованного в 2011 г. Было продемонстрировано, что во всех, проведенных на тот момент рандомизированных клинических исследованиях, наблюдалось явное отсутствие эффекта от применения рекомбинантного VIIa фактора во время ортотопической трансплантации печени [15].

Несмотря на то, что за последнее десятилетие показания к применению в педиатрической практике VIIa рекомбинантного фактора свертывания значительно расширилось, количество проведенных исследований и неоднозначность полученных в них результатов не дает возможности в полной мере рекомендовать рекомбинантный VIIa фактор свертывания в качестве препарата выбора для коррекции периоперационных кровотечений, вызванных коагулопатией во время обширных хирургических вмешательств на печени [39, 49].

Концентрат факторов протромбинового комплекса. Эффективность применения препаратов факторов концентрата протромбинового комплекса (КПК) в качестве компонента гемостатической терапии при коагулопатии пациентов с терминальными заболеваниями печени была показана еще в середине XX столетия [17]. Несмотря на более высокую эффективность КПК по сравнению с СЗП, остаются достаточно высокими риски послеоперационных осложнений, таких как тромбоз печеночных артерий трансплантата, отторжение, а также внутрикардиальный тромбоз и ТЭЛА [12].

В систематическом обзоре N. Warnaar et al. (2008) было показано, что у 75 пациентов с интраоперационными осложнениями ортотопической трансплантации печени, которым во время операции вводили КПК, в 43% случаев отмечалась изолированная ТЭЛА, а в 57% – отмечалось сочетание ТЭЛА с интракардиальным тромбозом. Тем не менее авторы сообщают о полиэтиологичности тромбоэмболических осложнений во время трансплантации, не имеющих при этом прямой связи с конкретными этапами оперативного вмешательства [50].

В 2020 г. S. Vos et al. показали, что применение КПК у пациентов во время операций на печени обладает значительно большим прокоагулянтным

эффектом и приводит к увеличению образования тромбина по сравнению с использованием СЗП и рекомбинантного VIIa фактора свертывания. Однако авторы делают вывод, что высокая гемостатическая эффективность КПК приводит к необходимости его более аккуратного дозирования во избежание увеличения риска тромботических осложнений [13].

Таким образом, можно сделать вывод, что использование КПК в качестве лекарственного средства для коррекции коагулопатии имеет определенные преимущества по сравнению со СЗП, тем не менее, высокая вероятность тромбозов не позволяет рекомендовать рутинное применение данных препаратов. Они могут с осторожностью применяться только при таргетной терапии коагулопатии под контролем вязкоэластических методов периоперационной лабораторной диагностики [13].

Концентраты протеина С и S. Активированная форма протеина С (ПрС), открытого в крови крупного рогатого скота J. Stenflo в 1975 г., обладает антикоагулянтной активностью. Главным органом, участвующим в ее синтезе, является печень. Однако он также был обнаружен в тканях легких, головного мозга, почек и эпидермиса.

В свою очередь, протеин S играет решающее значение в регуляции внешнего и внутреннего пути свертывания крови, являясь кофактором активированного протеина С в регуляции внутреннего пути и кофактором ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) в регуляции внешнего пути свертывания крови. Белок S усиливает опосредованную инактивацию факторов Va и VIIa, опосредованную активированным протеином С. Кроме того, стимулирует ингибирование фактора Ха TFPI. Дефицит белков С и S напрямую связан с увеличением риска тромбообразования [23, 42].

По данным Н. С. Hung et al., дефицит белков С и S являлся единственным независимым фактором риска развития тромбоза воротной вены [38]. Однако еще в исследовании 1993 г., выполненном G. Himmelreich et al., были получены данные об отсутствии корреляции между заболеванием печени и уровнем протеина S. При этом в добеспеченочном и беспеченочном периоде трансплантации печени было отмечено незначительное увеличение концентрации протеинов С и S [23].

Интересно, что при трансплантации печени реципиенту от донора с дефицитом протеина S в различных исследованиях были получены кардинально противоположные результаты. Еще в 1999 г. S. M. Schuetze et al. показали, что трансплантация печени от реципиента с дефицитом протеина S приводит таковому и у реципиента, повышая риск тромбообразования [42]. Напротив, в более позднем сообщении W. H. Kitchens et al. удалось выполнить успешную трансплантацию печени от донора с дефицитом протеина S без развития аналогичного состояния у реципиента. Объяснить полученные разрозненность результатов можно несколькими причинами: разнородностью мутаций протеина S,

коих в настоящий момент насчитывается более 200, формирующих широкий спектр заболеваний различной степени выраженности, а также компенсацией печеночного дефицита протеина S его внепеченочным синтезом у конкретного пациента [42].

Антитромбин III. Синтез протромботических агентов после трансплантации печени запускается несколько активнее, чем антитромботических, что является причиной повышенного риска тромбообразования. Дефицит Антитромбина III (АТ III), гликопротеина, синтезируемого в печени и ингибирующего тромбин, плазминоген и IXa, Ха, XIa и XIIa факторы свертывания крови, развивается, начиная с беспеченочного периода трансплантации, и сохраняется в послеоперационном периоде. По данным ретроспективного одноцентрового обсервационного исследования M. Hukkinen et al. (2022), всем детям, перенесшим трансплантацию печени, требовалось введение АТ III, при этом самостоятельное поддержание его уровня достигалось лишь с 4-го дня терапии после операции. В то же время, уровень протромбина был ниже 70% до 9 дня после операции включительно [25]. В. R. Kim et al. (2023) сравнили эффективность дробного введения АТ III и его продленной послеоперационной инфузии в течение 72 ч после перенесенной трансплантации печени. Так, в группе непрерывного введения удавалось быстрее достигать целевых значений АТ III и поддерживать его в пределах референсных по сравнению с группой дробного введения [29]. Однако стоит отметить, что эффективность рутинного применения АТ III у всех пациентов, перенесших трансплантацию печени, в настоящий момент не доказана и требует дальнейшего углубленного изучения [25].

Концентрат фибриногена. Хотя история фибрина берет свое начало еще на рубеже XVIII–XIX веков, а термин «фибриноген» начинает использоваться несколько десятилетий спустя с предложения Рудольфа Людвига Карла Вирхова (1847 г.), интерес к этому белку, как фактору свертывания крови, разгорелся значительно позже. Кардинальная смена парадигмы произошла во время Второй мировой войны, когда на замену трансфузии цельной крови пришло использование ее компонентов, а позднее и компонентов очищенной плазмы. В качестве гемостатического агента начинает успешно применяться фибриновая пена [35].

Позднее, в конце XX века, было показано, что во время массивной кровопотери и массивной гемотрансфузии уровень фибриногена первым достигает критически низких значений, требующих специфической коррекции для нормального функционирования системы гемостаза [35]. Развитие гипофибриногенемии во время трансплантации печени носит мультифакторный характер, объяснить который пытаются целой плеядой теорий, каждая из которых в итоге приводит к усилению фибринолиза [35].

Традиционно в такой ситуации наиболее популярно применение СЗП и криопреципитата. Однако

этому способу присущ ряд недостатков, связанных не только с объемом трансфузии, но и с возможными рисками различных инфекционных осложнений, которых лишены готовые фармацевтические продукты [30]. Средняя концентрация фибриногена в СЗП составляет приблизительно 2 г/л, а в стандартной дозе СЗП в 300 мл – приблизительно 0,6 г. Однако эта концентрация в значительной степени может варьировать в каждой отдельно взятой дозе [3]. При этом в большинстве исследований эффективность трансфузии СЗП, даже в больших объемах, для коррекции гипофибриногенемии была не доказана. Напротив, криопреципитат оказывает значительно более сильное влияние на коррекцию уровня фибриногена крови [1]. Тем не менее, его использование имеет ряд недостатков: необходимость группового подбора по системе АВ0, необходимое время для подготовки препарата и непосредственно трансфузии, увеличение риска инфекционных осложнений [3].

Концентрат фибриногена снижал широкую популярность во многих странах. Так, в США, Великобритании и Канаде концентрат фибриногена используется только для коррекции врожденного дефицита фибриногена, в то время как в материковой Европе его активно применяют и для врожденных, и для приобретенных гипофибриногенемий.

В России в настоящее время нет зарегистрированных препаратов концентрата фибриногена. В Советском союзе программа производства концентрата фибриногена была закрыта на рубеже 80–90-х гг. XX столетия. Во многом это было обусловлено не только невозможностью достаточной вирусной инактивации сырьевых компонентов, но и невысоким качеством готового продукта. Г. М. Галстян и др. (2014) детально объясняли значимость концентрата фибриногена для пациентов с его дефицитом, необходимость собственного производства в РФ концентрата плазменного вирусинактивированного фибриногена и регистрации его существующих зарубежных аналогов, а кроме того, разработки собственного вирусбезопасного рекомбинантного фибриногена [3]. Позднее, в 2019 г., группой ученых во главе с В. В. Хурдиным был разработан лабораторный метод получения стабильного высокоочищенного вирус-безопасного концентрата фибриногена [8].

В зарубежной практике концентрат фибриногена с большим успехом применяется для уменьшения кровопотери во время кардиохирургических операций с использованием искусственного кровообращения. Так, например, в исследовании С. F. Tirota et al. (2022) было показано, что введенный после прекращения искусственного кровообращения концентрат человеческого фибриногена в дозировке 70 мг/кг значимо снижал объем интраоперационной трансфузии криопреципитата, а амплитуда максимальной плотности сгустка $МСF_{\text{ФИБТЕМ}}$ была выше, чем у пациентов, которым проводили стандартную терапию. Однако различий в параметрах

INTEM, EXTEM, HEPTEM, а также объеме интраоперационной кровопотери, частоте осложнений и коагулограмме обнаружено не было [46].

В недавнем мета-анализе, проведенном в январе 2024 г. M. Gomes et al. (2024), также была подтверждена эффективность применения концентрата фибриногена для периоперационной коррекции гипофибриногенемии у взрослых пациентов общехирургического профиля, не связанных с травматологией и акушерством [20].

В ряде работ был показан терапевтический эффект от введения концентрата фибриногена не только при снижении абсолютного значения фибриногена, но и во время гипофибриногенемии, обусловленной гемодилюцией [20].

Анализ публикаций, посвященных использованию фибриногена, позволяет сделать несколько выводов. Во-первых, для достижения терапевтического эффекта при коррекции гипофибриногенемии во время кровотечений и коагулопатий применяется достаточно широкий диапазон дозировок: от 25 мг/кг до 75 мг/кг. Во-вторых, выбор пороговых значений по-прежнему остается дискуссионным, в особенности у педиатрических пациентов. По мнению большинства авторов значения фибриногена 1,5–4,5 г/л не требуют коррекции у взрослых пациентов. И в-третьих, хотя большинство клинических исследований показывают эффективность и безопасность использования концентрата фибриногена, фактически нам приходится вводить прокоагулянтный препарат пациентам с коагулопатией и исходно высоким риском развития тромботических осложнений, что требует разработки строгих показаний его введения пациентам в периоперационном периоде [20].

Таким образом, концентрат фибриногена может быть незаменимым препаратом в лечении врожденных и приобретенных гипофибриногенемий различной этиологии и может послужить достойной альтернативой концентрату факторов протромбинового комплекса в коррекции гипофибриногенемии во время трансплантации печени как у взрослых пациентов, так, в особенности, и в педиатрической практике. Тем не менее, объем исследований, проведенных к настоящему моменту, не позволяет говорить об этом с абсолютной уверенностью [30].

Заключение

Вектор периоперационного ведения пациентов при трансплантации печени независимо от возраста сначала сместился от либеральной инфузионно-трансфузионной терапии к раннему выявлению нарушений в отдельных звеньях системы гемостаза и оперативному прецизионному воздействию на каждое из них, минимально возможной трансфузии компонентов крови, и, как следствие, снижению рисков различных тяжелых сосудистых, печеночных и почечных осложнений, ускоренному восстановлению пациентов. В настоящее время в мировой практике приоритет зачастую отдается фармакотерапии и

компенсации дефицита факторов свертывания крови посредством применения концентратов отдельных факторов или их групп, реинфузии собственных отмытых эритроцитов и использованию сочетания сбалансированных полиионных растворов с альбумином для поддержания адекватного волемического статуса [21]. Кроме того, использование концепции рестриктивной инфузионной терапии значимо снижает объемы трансфузии компонентов крови во время оперативного вмешательства.

Применение КПК, концентратов факторов свертывания крови, концентратов протеинов С и S, хоть и имеет ряд неоспоримых преимуществ по сравнению с традиционным использованием СЗП, тем не менее, сопряжено с высокой вероятностью развития тромботических состояний. Высокие риски различных осложнений не позволяют рекомендовать рутинное применение данных препаратов. Они могут с осторожностью применяться только при таргетной терапии коагулопатии под контролем вязкоэластических методов периперационной лабораторной диагностики [21].

Достойной альтернативой СЗП и криопреципитату для коррекции приобретенного дефицита фибрино-

гена во время трансплантации печени может послужить концентрат фибриногена. Однако объем данных и проведенных исследований, а также недоступность препарата для применения на территории России не позволяют в настоящий момент делать однозначные заключения и требует дальнейшего изучения [11].

Операции трансплантации печени неминуемо сопровождаются выраженными нарушениями системы гемостаза, которые требуют своевременной и точной коррекции [38]. Стремительное развитие и совершенствование методов лабораторной диагностики, позволяет анестезиологам-реаниматологам осуществлять периперационный контроль стремительно развивающегося состояния и осуществлять его своевременную прецизионную коррекцию. Методики становятся совершеннее, быстрее и доступнее. Происходит упрощение и минимизация влияния человеческого фактора. Кроме того, переживает ренессанс изучение влияния эндотелиальных факторов на свертывающую и противосвертывающую системы крови [2, 9, 44]. Однако изучение работы системы гемостаза во время трансплантации печени еще очень далеко от заключительного этапа как в хирургии взрослых, так, в особенности, и у детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будник И. А., Морозова О. Л., Цымбал А. А. и др. Влияние концентратов фибриногена, фактора XIII и активированного тромбином ингибитора фибринолиза на плотность и фибринолитическую устойчивость кровяного сгустка в модели гиперфибринолиза // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2017. – Т. 61, № 4. – С. 44–50.
2. Буланов А. Ю., Яцков К. В., Шулуток Е. М. и др. Эндогенный гепариноподобный синдром: анализ клинических наблюдений // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 7. – С. 3.
3. Галстян Г. М., Берковский А. Л., Журавлев В. В. Нужны ли в России препараты фибриногена? // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 3. – С. 49–59.
4. Дзядько А. М., Щерб А. Е., Руммо О. О. Ишемически-реперфузионное повреждение печени // Медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 27–31.
5. Минов А. Ф., Дзядько А. М., Руммо О. О. Нарушения гемостаза при заболеваниях печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – № 2, Т. 12. – С. 82–91.
6. Морозов Ю. А., Медников Р. В., Чернова. М. А. Нарушения системы гемостаза при патологии печени и их диагностика // Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии. – 2014. – № 1. – С. 82–91.
7. Решетняк В. И., Журавель С. В., Кузнецова Н. К. и др. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор) // Общая реаниматология. – 2018. – № 14. – № 5. – С. 58–84.
8. Хуртин В. В., Берковский А. Л., Сергеева Е. В. и др. Получение очищенного концентрата фибриногена. // Гематология и трансфузиология. – 2019. – № 1, Т. 64. – С. 73–78.

REFERENCES

1. Budnik I. A., Morozova O. L., Tsymbal A. A. et al. The effect of fibrinogen concentrates, factor XIII and a thrombin-activated fibrinolysis inhibitor on the density and fibrinolytic stability of a blood clot in a hyperfibrinolysis model. *Pathological physiology and experimental therapy*, 2017, vol. 61, no. 4, pp. 44–50. (In Russ.).
2. Bulanov A. Yu., Yatskov K. V., Shulutko E. M. et al. Endogenous heparin-like syndrome: an analysis of clinical observations. *Anesthesiology and intensive care*, 2012, no. 7, pp. 3. (In Russ.).
3. Galstyan G. M., Berkovsky A. L., Zhuravlev V. V. Are fibrinogen preparations needed in Russia? *Anesthesiology and intensive care*, 2014, no. 3, pp. 49–59. (In Russ.).
4. Dziadzko A. M., Shcherba A. E., Rummo O. O. Ischemic reperfusion injury of the liver. *Medical Journal*, 2013, no. 1, pp. 27–31. (In Russ.).
5. Minov A. F., Dziadzko A. M., Rummo O. O. Hemostasis disorders in liver diseases. *Bulletin of Transplantation and artificial organs*, 2010, no. 2 –12, pp. 82–91. (In Russ.).
6. Morozov Yu. A., Mednikov R. V., Chernova M. A. Disorders of the hemostasis system in liver pathology and their diagnosis. *Hemorrhagic diathesis, thrombosis, thrombophilia*, 2014, vol. 1, pp. 82–91. (In Russ.).
7. Reshetnyak V. I., Zhuravel S. V., Kuznetsova N. K. et al. The hemostasis system is normal and during liver transplantation (review). *General resuscitation*, 2018, vol. 5, pp. 14, pp. 58–84. (In Russ.).
8. Khurtin V. V., Berkovsky A. L., Sergeeva E. V. et al. Obtaining a scientific concentrate of fibrinogen. *Mathematics and Phraseology*, 2019, vol. 64, pp. 1, pp. 73–78. (In Russ.).

9. Agarwal S. The prevalence of a heparin-like effect shown on the thromboelastograph in patients undergoing liver transplantation // *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. – 2008. – № 6. – Vol. 14. – P. 855–860. <https://doi.org/10.1002/lt.21437>.
10. Andrew M. Development of the human coagulation system in the full-term infant // *Blood*. 1987. – Vol. 70, № 1. – P. 165–172. PMID: 3593964
11. Bhalla S. Preoperative risk evaluation and optimization for patients with liver disease // *Gastroenterology report*. – 2024. – Vol. 12. – P. 071. <https://doi.org/10.1093/gastro/goae071>.
12. Bos S. Efficacy of pro- and anticoagulant strategies in plasma of patients undergoing hepatobiliary surgery. // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. – 2020. – Vol. 11, № 18. – C. 2840–2851. <https://doi.org/10.1111/jth.15060>.
13. Boylan J. F. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation // *Anesthesiology*. – 1996. – Vol. 85, № 5. – P. 1043–1048 <https://doi.org/10.1097/00000542-199611000-00012>.
14. Chavez-Tapia N. C. Prophylactic activated recombinant factor VII in liver resection and liver transplantation: systematic review and meta-analysis // *PloS one*. – 2011. – Vol. 7, № 6. – P. e22581. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022581>.
15. Dalmau A. The prophylactic use of tranexamic acid and aprotinin in orthotopic liver transplantation: a comparative study // *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. – 2004. – Vol. 10, № 2. – P. 279–284. <https://doi.org/10.1002/lt.20075>.
16. Dios Domínguez C. De, Pérez Cadena L. G., Pérez Cadena M. G. Does tranexamic acid reduce transfusion requirements in children with cerebral palsy undergoing osteotomies? A systematic review and meta-analysis // *Journal of orthopaedics*. – 2024. – Vol. 58. – P. 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2024.06.036>.
17. Feltracco P. Blood loss, predictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation // *World Journal of Hepatology*. – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 1–15. <https://doi.org/10.4254/wjh.v5.i1.1>.
18. Freitas Dutra V. de. A challenge for blood management: A patient presenting anti-Vel antibody undergoing orthotopic liver transplantation. // *Transfusion medicine (Oxford, England)*. – 2023. – Vol. 33, № 5. – P. 426–427. <https://doi.org/10.1111/tme.12996>.
19. Gomes M. Safety of fibrinogen concentrate in non-trauma and non-obstetric adult patients during perioperative care: systematic review and meta-analysis // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – № 12. – P. 13. <https://doi.org/10.3390/jcm13123482>.
20. Görlinger K. ROTEM-guided bleeding management in complex pediatric surgery and obstetrics. – 2018. – № 2. – P. 317–318. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.14719.30885>.
21. Hartmann M., Szalai C., Saner F. H. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. // *World journal of gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 1541–1550. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1541>.
22. Himmelreich G. Pathophysiologic role of contact activation in bleeding followed by thromboembolic complications after implantation of a ventricular assist device // *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs)*. 1992. – 1995. – Vol. 41, № 3. – P. M790–4. <https://doi.org/10.1097/00002480-199507000-00122>.
23. Hoffman M., Monroe D. M. A cell-based model of hemostasis // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2001. – № 6. – P. 958–965.
24. Hukkinen M. Antithrombin supplementation for prevention of vascular thrombosis after pediatric liver transplantation // *Journal of pediatric surgery*. – 2022. – Vol. 57, № 11. – P. 666–675.
25. Hung H. C. Protein S for portal vein thrombosis in cirrhotic patients waiting for liver transplantation // *Journal of clinical medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 4. – P. 1181. <https://doi.org/10.3390/jcm9041181>.
26. Ker K. Tranexamic acid for postpartum bleeding: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials // *Lancet (London, England)*. – 2024. – Vol. 10463, № 404. – P. 1657–1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02102-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02102-0).
27. Kilercik H. Factors affecting intraoperative blood transfusion requirements during living donor liver transplantation // *Journal of clinical medicine*. – 2024. – № 19. – P. 13.
28. Kim B. R. Continuous versus intermittent infusion of human antithrombin III concentrate in the immediate postoperative period after liver transplantation // *Clinical and translational science*. – 2023. – Vol. 16, № 7. – P. 1177–1185.
29. Kim J. H. Comparison of fibrinogen concentrate and cryoprecipitate on major thromboembolic events after living donor liver transplantation // *Journal of clinical medicine*. – 2023. – № 23. – P. 12. <https://doi.org/10.3390/jcm12237496>.
9. Agarwal S. The prevalence of a heparin-like effect shown on the thromboelastograph in patients undergoing liver transplantation. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 2008, no. 6, vol. 14, pp. 855–860. <https://doi.org/10.1002/lt.21437>.
10. Andrew M. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*, 1987, vol. 70, pp. 1, no. 165–172. PMID: 3593964.
11. Bhalla S. Preoperative risk evaluation and optimization for patients with liver disease. *Gastroenterology report*, 2024, vol. 12, pp. 071. <https://doi.org/10.1093/gastro/goae071>.
12. Bos S. Efficacy of pro- and anticoagulant strategies in plasma of patients undergoing hepatobiliary surgery. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 2020, vol. 11, no. 18, pp. 2840–2851. <https://doi.org/10.1111/jth.15060>.
13. Boylan J. F. Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology*, 1996, vol. 85, no. 5, pp. 1043–1048. <https://doi.org/10.1097/00000542-199611000-00012>.
14. Chavez-Tapia N. C. Prophylactic activated recombinant factor VII in liver resection and liver transplantation: systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 2011, vol. 7, pp. 6, no. e22581. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022581>.
15. Dalmau A. The prophylactic use of tranexamic acid and aprotinin in orthotopic liver transplantation: a comparative study. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 2004, vol. 10, no. 2, pp. 279–284. <https://doi.org/10.1002/lt.20075>.
16. Dios Domínguez C. De, Pérez Cadena L. G., Pérez Cadena M. G. Does tranexamic acid reduce transfusion requirements in children with cerebral palsy undergoing osteotomies? A systematic review and meta-analysis. *Journal of orthopaedics*, 2024, vol. 58, pp. 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2024.06.036>.
17. Feltracco P. Blood loss, predictors of bleeding, transfusion practice and strategies of blood cell salvaging during liver transplantation. *World journal of Hepatology*, 2013, vol. 5, no. 1, pp. 1–15. <https://doi.org/10.4254/wjh.v5.i1.1>.
18. Freitas Dutra V. de. A challenge for blood management: A patient presenting anti-Vel antibody undergoing orthotopic liver transplantation. *Transfusion medicine (Oxford, England)*, 2023, pp. 33, vol. 5, pp. 426–427. <https://doi.org/10.1111/tme.12996>.
19. Gomes M. Safety of fibrinogen concentrate in non-trauma and non-obstetric adult patients during perioperative care: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 2024, no. 12, pp. 13. <https://doi.org/10.3390/jcm13123482>.
20. Görlinger K. ROTEM-guided bleeding management in complex pediatric surgery and obstetrics, 2018, no. 2, pp. 317–318. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.14719.30885>.
21. Hartmann M., Szalai C., Saner F. H. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. *World journal of gastroenterology*, 2016, vol. 22, pp. 4, pp. 1541–1550. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1541>.
22. Himmelreich G. Pathophysiologic role of contact activation in bleeding followed by thromboembolic complications after implantation of a ventricular assist device. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs)*: 1992, 1995, vol. 41, no. 3, pp. M790–4. <https://doi.org/10.1097/00002480-199507000-00122>.
23. Hoffman M., Monroe D. M. A cell-based model of hemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*, 2001, no. 6, 85, pp. 958–965.
24. Hukkinen M. Antithrombin supplementation for prevention of vascular thrombosis after pediatric liver transplantation. *Journal of pediatric surgery*, 2022, vol. 57, no. 11, pp. 666–675.
25. Hung H. C. Protein S for portal vein thrombosis in cirrhotic patients waiting for liver transplantation. *Journal of clinical medicine*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 1181. <https://doi.org/10.3390/jcm9041181>.
26. Ker K. Tranexamic acid for postpartum bleeding: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*, 2024, vol. 10463, no. 404, pp. 1657–1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02102-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02102-0).
27. Kilercik H. Factors affecting intraoperative blood transfusion requirements during living donor liver transplantation. *Journal of clinical medicine*, 2024, no. 19, pp. 13.
28. Kim B. R. Continuous versus intermittent infusion of human antithrombin III concentrate in the immediate postoperative period after liver transplantation. *Clinical and translational science*, 2023, vol. 16, no. 7, pp. 1177–1185.
29. Kim J. H. Comparison of fibrinogen concentrate and cryoprecipitate on major thromboembolic events after living donor liver transplantation. *Journal of clinical medicine*, 2023, no. 23, pp. 12. <https://doi.org/10.3390/jcm12237496>.

30. Koh A. Safety and efficacy of tranexamic acid to minimise perioperative bleeding in hepatic surgery: a systematic review and meta-analysis // *World journal of surgery*. – 2022. – Vol. 46, № 2. – P. 441–449. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06355-2>.
31. Kong H.-Y., Zhao X., Wang K.-R. Intraoperative management and early post-operative outcomes of patients with coronary artery disease who underwent orthotopic liver transplantation // *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT*. – 2020. – Vol. 19, № 1. – P. 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2019.12.003>.
32. Krom R. J. Incidence of postreperfusion hyperfibrinolysis in liver transplantation by donor type and observed treatment strategies // *Anesthesia and analgesia*. – 2023. – Vol. 136, № 3. – P. 518–523. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000006302>.
33. Lisman T., Porte R. J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences // *Blood*. – 2010. – Vol. 116, № 6. – P. 878–885. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-261891>.
34. Lubkin D. T., Does an early, balanced resuscitation strategy reduce the incidence of hypofibrinogenemia in hemorrhagic shock? // *Trauma surgery & acute care open*. – 2024. – Vol. 9, № 1. – P. 878–885. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2023-001193>.
35. Martinelli E. S. The debate on antifibrinolytics in liver transplantation: always, never, or sometimes? // *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*. – 2024. – Vol. 74, № 6. – P. 844562. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2024.844562>.
36. Massicotte L. Development of a predictive model for blood transfusions and bleeding during liver transplantation: an observational cohort study // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. – 2018. – Vol. 32, № 4 – P. 1722–1730. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.10.011>.
37. Nacoti M. Coagulopathy and transfusion therapy in pediatric liver transplantation // *World Journal of Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 22, № 6. – P. 2005–2023. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i6.2005>.
38. Osuna M. Changes in coagulation potential over time after administration of recombinant activated factor VII in an emicizumab-treated hemophilia A patient with inhibitors // *International journal of hematology*. – 2024. – Vol. 120, № 5. – P. 639–644. <https://doi.org/10.1007/s12185-024-03828-7>.
39. Sabate A., Caballero M., Pérez L. Comments on: tranexamic acid administration during liver transplantation is not associated with lower blood loss or with reduced utilization of red blood cell transfusion // *Anesthesia and analgesia*. – 2024. – Vol. 139, № 4. – P. c32–c33. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000007029>.
40. Scheffert J. L. Timing of factor VIIa in liver transplantation impacts cost and clinical outcomes. // *Pharmacotherapy*. – 2013. – Vol. 33, № 5. – P. 483–488. <https://doi.org/10.1002/phar.1230>.
41. Schuetz S. M., Linenberger M. Acquired protein S deficiency with multiple thrombotic complications after orthotopic liver transplant // *Transplantation*. – 1999. – Vol. 67, № 10. – P. 1366–1369. <https://doi.org/10.1097/00007890-199905270-00013>.
42. Senzolo M. Heparin-like effect in liver disease and liver transplantation // *Clinics in liver disease*. – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2008.09.004>.
43. Shalaby S. Endothelial damage of the portal vein is associated with heparin-like effect in advanced stages of cirrhosis. // *Thrombosis and haemostasis*. – 2020. – Vol. 120, № 8. – P. 1173–1181. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713169>.
44. Sogaard K. K. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment // *BMC gastroenterology*. – 2007. – Vol. 7. – P. 34. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-7-34>.
45. Tirotta C. F. A Randomized pilot trial assessing the role of human fibrinogen concentrate in decreasing cryoprecipitate use and blood loss in infants undergoing cardiopulmonary bypass // *Pediatric cardiology*. – 2022. – Vol. 43, № 7. – P. 1444–1454. <https://doi.org/10.1007/s00246-022-02866-4>.
46. Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications // *International journal of laboratory hematology*. – 2016. – Vol. 38, Suppl 1. – P. 66–77. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12531>.
47. Vandyck K. B. Coagulation management during liver transplantation: monitoring and decision making for hemostatic interventions // *Current opinion in organ transplantation*. – 2023. – Vol. 28, № 6. – P. 404–411. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000001101>.
48. Yank V. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications // *Annals of internal medicine*. – 2011. – Vol. 154, № 8. – P. 529–540. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00004>.
49. Warnaar N., Molenaar I. Q., Colquhoun S. D. et al. Intraoperative pulmonary embolism and intracardiac thrombosis complicating liver transplantation: a systematic review // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2008. – Vol. 2. – P. 297–302. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02831.x>.
30. Koh A. Safety and efficacy of tranexamic acid to minimise perioperative bleeding in hepatic surgery: a systematic review and meta-analysis. *World journal of surgery*, 2022, vol. 46, no. 2, pp. 441–449. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06355-2>.
31. Kong H.-Y., Zhao X., Wang K.-R. Intraoperative management and early post-operative outcomes of patients with coronary artery disease who underwent orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international: HBPD INT*, 2020, vol. 19, no. 1, pp. 12–16. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2019.12.003>.
32. Krom R. J. Incidence of postreperfusion hyperfibrinolysis in liver transplantation by donor type and observed treatment strategies. *Anesthesia and analgesia*, 2023, vol. 136, no. 3, pp. 518–523. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000006302>.
33. Lisman T., Porte R. J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*, 2010, vol. 116, no. 6, pp. 878–885. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-261891>.
34. Lubkin D. T., Does an early, balanced resuscitation strategy reduce the incidence of hypofibrinogenemia in hemorrhagic shock? *Trauma surgery & acute care open*, 2024, vol. 9, no. 1, pp. 878–885. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2023-001193>.
35. Martinelli E. S. The debate on antifibrinolytics in liver transplantation: always, never, or sometimes? *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*, 2024, vol. 74, no. 6, pp. 844562. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2024.844562>.
36. Massicotte L. Development of a predictive model for blood transfusions and bleeding during liver transplantation: an observational cohort study. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 2018, vol. 32, no. 4, pp. 1722–1730. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.10.011>.
37. Nacoti M. Coagulopathy and transfusion therapy in pediatric liver transplantation. *World Journal of Gastroenterology*, 2016, vol. 22, no. 6, pp. 2005–2023. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i6.2005>.
38. Osuna M. Changes in coagulation potential over time after administration of recombinant activated factor VII in an emicizumab-treated hemophilia A patient with inhibitors. *International journal of hematology*, 2024, vol. 120, no. 5, pp. 639–644. <https://doi.org/10.1007/s12185-024-03828-7>.
39. Sabate A., Caballero M., Pérez L. Comments on: tranexamic acid administration during liver transplantation is not associated with lower blood loss or with reduced utilization of red blood cell transfusion. *Anesthesia and analgesia*, 2024, vol. 139, no. 4, pp. c32–c33. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000007029>.
40. Scheffert J. L. Timing of factor VIIa in liver transplantation impacts cost and clinical outcomes. *Pharmacotherapy*, 2013, vol. 33, no. 5, pp. 483–488. <https://doi.org/10.1002/phar.1230>.
41. Schuetz S. M., Linenberger M. Acquired protein S deficiency with multiple thrombotic complications after orthotopic liver transplant. *Transplantation*, 1999, vol. 67, no. 10, pp. 1366–1369. <https://doi.org/10.1097/00007890-199905270-00013>.
42. Senzolo M. Heparin-like effect in liver disease and liver transplantation. *Clinics in liver disease*, 2009, vol. 13, no. 1, pp. 43–53. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2008.09.004>.
43. Shalaby S. Endothelial damage of the portal vein is associated with heparin-like effect in advanced stages of cirrhosis. *Thrombosis and haemostasis*, 2020, vol. 120, no. 8, pp. 1173–1181. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713169>.
44. Sogaard K. K. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC gastroenterology*, 2007, vol. 7, pp. 34. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-7-34>.
45. Tirotta C. F. A Randomized pilot trial assessing the role of human fibrinogen concentrate in decreasing cryoprecipitate use and blood loss in infants undergoing cardiopulmonary bypass. *Pediatric cardiology*, 2022, vol. 43, no. 7, pp. 1444–1454. <https://doi.org/10.1007/s00246-022-02866-4>.
46. Toulon P. Developmental hemostasis: laboratory and clinical implications. *International journal of laboratory hematology*, 2016, vol. 38, suppl. 1, pp. 66–77. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12531>.
47. Vandyck K. B. Coagulation management during liver transplantation: monitoring and decision making for hemostatic interventions. *Current opinion in organ transplantation*, 2023, vol. 28, no. 6, pp. 404–411. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000001101>.
48. Yank V. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. *Annals of internal medicine*, 2011, vol. 154, no. 8, pp. 529–540. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00004>.
49. Warnaar N., Molenaar I. Q., Colquhoun S. D. et al. Intraoperative pulmonary embolism and intracardiac thrombosis complicating liver transplantation: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2008, vol. 2, pp. 297–302. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02831.x>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского»,
119991, Россия, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет),
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Новиков Денис Игоревич

канд. мед. наук, врач-анестезиолог-реаниматолог, старший научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации I, Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского.

E-mail: rastapyzik@yandex.ru, SPIN: 9963-8303, ORCID: 0000-0001-9685-768X

Зайцев Андрей Юрьевич

д-р мед. наук, зав., главный научный сотрудник отделением анестезиологии и реанимации I, Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

E-mail: rabotaz1@yandex.ru, SPIN:3013-9774, ORCID: 0000-0001-9425-202X

Филин Андрей Валерьевич

д-р мед. наук, зав. отделением пересадки печени, Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского.

E-mail: docfilin@inbox.ru, SPIN: 6926-5039, ORCID: 0000-0003-4205-5627

Метелин Алексей Владимирович

врач-хирург, младший научный сотрудник отделения пересадки печени, Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского.

E-mail: alex2799757@gmail.com, SPIN: 7733-1158, ORCID: 0000-0002-2399-6811

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Petrovsky National Scientific Center of Surgery, 2, Abrikosovsky per., Moscow, 119991, Russia

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Novikov Denis I.

Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist and Intensivisr, Senior Research Fellow of the Department of Anesthesiology and Intensive Care I, Petrovsky National Scientific Center of Surgery.

E-mail: rastapyzik@yandex.ru, SPIN: 9963-8303, ORCID: 0000-0001-9685-768X

Zaitsev Andrey Yu.

Dr. of Sci. (Med.), Head, Chief Research Fellow of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the State Research Center I, Petrovsky National Scientific Center of Surgery, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: rabotaz1@yandex.ru, SPIN:3013-9774, ORCID: 0000-0001-9425-202X

Filin Andrey V.

Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Liver Transplantation, Petrovsky National Scientific Center of Surgery.

E-mail: docfilin@inbox.ru, SPIN: 6926-5039, ORCID: 0000-0003-4205-5627

Metelin Alexey V.

Surgeon, Junior Research Fellow of the Department of Liver Transplantation, Petrovsky National Scientific Center of Surgery.

E-mail: alex2799757@gmail.com, SPIN: 7733-1158, ORCID: 0000-0002-2399-6811