



# Изменения гемостаза при трансплантации печени у детей

Д. И. НОВИКОВ<sup>1</sup>, А. Ю. ЗАЙЦЕВ<sup>1,2</sup>, К. В. ДУБРОВИН<sup>1,2</sup>, Е. К. БЕСПАЛОВ<sup>1</sup>, А. В. ФИЛИН<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва, РФ

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить динамику клинико-лабораторных показателей гемостаза у детей на этапах ортотопической трансплантации печени.

**Материалы и методы.** Проведено одноцентровое проспективное пилотное исследование показателей коагуляционных тестов 20 детей в возрасте от 0 до 11 лет с гепатобластомой после курса химиотерапии PRETEX IV, которым выполнена трансплантация печени от родственного донора.

**Результаты.** Дети от 0 до 11 лет с гепатобластомой после химиотерапии сохраняют нормальную функциональную активность системы гемостаза на добеспеченочном этапе трансплантации: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 34,6 (34,45; 38,65) с; протромбиновый индекс (ПИ) 83,53 (74,09; 87,87) %; международное нормализованное отношение (МНО) 1,22 (1,16; 1,42) в группе 0–2 года, АЧТВ 40,45 (34,9; 41,68), ПИ 75,57 (64,41; 80,45) %; МНО 1,39 (1,36; 1,87) в группе 3–11 лет. Выраженная гипокоагуляция развивается к концу беспеченочного этапа и в первые 15 мин после пуска артериального кровотока по трансплантату: СТ и CFT со 195,0 (189,0; 228,5) с и 163,0 (129,5; 171,5) с до 537,0 (456,0; 1 651,5) с и 468,0 (324,5; 611,5) с ( $p < 0,05$ ) соответственно в тесте INTEM. Гипокоагуляция в это время развивается из-за дефицита факторов свертывания и выделения эндогенных гликозаминогликанов из эндотелия трансплантата, на что указывает увеличение показателей СТ и CFT до 666,0 (468,5; 2 209,5) с и 254,5 (203,25; 305,75) с в INTEM, СТ до 525,0 (389,0; 2 028,0) с ( $p < 0,05$ ) в HEPTEM у детей до возрастной группы до 2 лет. В течение 1 ч после пуска артериального кровотока сохраняются явления системного действия гепариноидов, что подтверждается динамикой показателей СТ с 360,0 (219,5; 2 116,5) с до 960,0 (560,5; 1 440,5) с ( $p < 0,05$ ) в тесте EXTEM.

**Заключение.** Динамика показателей системы гемостаза в ходе оперативного вмешательства дает возможность судить о стремительно развивающихся нарушениях механизмов свертывающей и противосвертывающей систем крови детей в представленных возрастных группах. Особенности изменения коагуляционного профиля на этапах трансплантации печени у детей в возрасте до 11 лет включительно позволяют обойтись без рутинного проведения коррекции изменений системы гемостаза.

**Ключевые слова:** трансплантация печени, система гемостаза, коагуляционный профиль, дети

**Для цитирования:** Новиков Д. И., Зайцев А. Ю., Дубровин К. В., Беспалов Е. К., Филин А. В. Изменения гемостаза при трансплантации печени у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 67-74. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-67-74

## Changes in Hemostasis during Liver Transplantation in Children

D. I. NOVIKOV<sup>1</sup>, A. YU. ZAITSEV<sup>1,2</sup>, K. V. DUBROVIN<sup>1,2</sup>, E. K. BESPALOV<sup>1</sup>, A. V. FILIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Surgery Research Center Named after B. V. Petrovsky, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to assess changes of clinical and laboratory hemostatic parameters in children at the stages of orthotopic liver transplantation.

**Subjects and Methods.** A single-centre, prospective, pilot study of coagulation test scores was performed in 20 children aged 0 to 11 years with hepatoblastoma after a course of PRETEX IV chemotherapy who underwent liver transplantation from a related donor.

**Results.** Children from 0 to 11 years old with hepatoblastoma, after chemotherapy, retain the normal functional activity of the hemostasis system at the pre-hepatic stage of transplantation: APTT 34.6 (34.45; 38.65) s; prothrombin index (PI) 83.53 (74.09; 87.87) %; INR 1.22 (1.16; 1.42) in the 0–2 year group, APTT 40.45 (34.9; 41, 68), PI 75.57 (64.41; 80.45) %, and INR 1.39 (1.36; 1.87) in the group aged 3–11 years. Severe hypocoagulation develops by the end of the hepatic stage and in the first 15 minutes after the start of arterial blood flow through the graft: CT and CFT from 195.0 (189.0; 228.5) s and 163.0 (129.5; 171.5) s to 537.0 (456.0; 1,651.5) s and 468.0 (324.5; 611.5) s ( $p < 0.05$ ), respectively, in the INTEM test. Hypocoagulation at this time develops due to deficiency of coagulation factors and the release of endogenous glycosaminoglycans from the endothelium transplant, as indicated by an increase in CT and CFT to 666.0 (468.5; 2,209.5) s and 254.5 (203.25; 305.75) s in INTEM, CT to 525.0 (389.0; 2028.0) s with  $p < 0.05$  in HEPTEM in children under the age group of up to 2. Within 1 hour after the start of arterial blood flow, the effects of systemic heparinoid effects persist, which is confirmed by the dynamics of CT 360.0 (219.5; 2,116.5) s with up to 960.0 (560.5; 1,440.5) s with  $p < 0.05$  in the EXTEM test.

**Conclusion.** Changes in hemostasis system parameters during surgery make it possible to judge about rapidly developing coagulation and anticoagulation disorders in children of the presented age groups. Specific changes in the coagulation profile at the stages of liver transplantation in children under the age of 11 inclusive, make it possible to do without routine correction of changes in the hemostasis system.

**Key words:** liver transplantation, hemostasis system, coagulation profile, children

**For citations:** Novikov D.I., Zaitsev A.Yu., Dubrovin K.V., Bepalov E.K., Filin A.V. Changes in hemostasis during liver transplantation in children. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 1, P. 67-74. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-67-74

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

Correspondence:  
Denis I. Novikov  
Email: rastapyzik@yandex.ru

Трансплантация печени прошла путь от экспериментальных вмешательств до рутинного метода лечения пациентов с терминальными стадиями хронической печеночной недостаточности [21, 23].

Однако картина происходящих изменений в системе гемостаза у детей при трансплантации печени не отражает происходящих изменений гемокоагуляции в периоперационный период. Невозможность в

полной мере экстраполировать имеющиеся данные взрослых пациентов на детей порождает различные концепции и модели для описания происходящих в организме изменений [23].

Известно, что трансплантация печени сопровождается выраженными коагулопатиями, влекущими за собой не только опасность развития острой массивной кровопотери, но и риски периоперационных тромбозов сосудистого русла трансплантата [1, 7, 11]. Все вышеперечисленное заставляет клиницистов проводить достаточно либеральную трансфузионную терапию [17, 20, 22, 27]. Однако в последнее время от либеральной стратегии начинают отказываться в пользу прецизионного воздействия на звенья системы гемостаза при помощи восполнения факторов свертывания, антифибринолитических препаратов и концентрата протромбинового комплекса [12, 23, 25, 28].

Кроме того, в диагностике нарушений гемокоагуляции за последние годы акцент значительно сместился от классических коагулологических тестов в сторону вязкоэластических методик, таких как тромбоэластография (TEG) и ротационная тромбоэластометрия (ROTEM) [13, 14, 24, 28, 30]. Тем не менее даже немногочисленные алгоритмы, используемые у взрослых пациентов, с трудом применимы в педиатрической практике. Особенно это справедливо для интраоперационных изменений коагуляционного профиля у детей младших возрастных групп, что требует дальнейшего детального изучения и адаптации известных алгоритмов к особенностям детского организма [10].

Цель исследования: оценить динамику клинико-лабораторных показателей гемостаза у детей на этапах ортотопической трансплантации печени.

## Материал и методы

Проведено проспективное открытое пилотное исследование интраоперационных показателей системы гемостаза у 20 детей в возрасте до 11 лет включительно, которым выполнена трансплантация фрагмента печени от родственного донора, посредством оценки данных коагулограммы и ROTEM. Пациенты разделены на две возрастные группы с учетом имеющихся данных об особенностях развития и функционирования системы гемостаза. Нами выделены группы детей в возрастном промежутке от 0 до 2 лет ( $n = 7$ ) и от 3 до 11 лет ( $n = 13$ ).

Критерии включения: 1) возраст пациентов до 11 лет включительно; 2) пациенты с очаговыми заболеваниями печени; 3) степень оценки соматического статуса пациентов по шкале ASA II–V; 4) операции трансплантации левой доли печени или левого латерального бисегмента печени от родственного донора.

Критерии исключения: 1) масса тела меньше 4 000 г; 2) наличие холестатических заболеваний печени; 3) операции ретрансплантации фрагмента печени от умершего донора.

Исследование включало четыре этапа: 1) добеспеченочный этап; 2) беспеченочный этап; 3) постбеспеченочный этап, эмпирически разделенный на два временных интервала, которые, по нашему мнению, являются критическими точками в развитии системных постреперфузионных изменений гомеостаза реципиента – это первые 15 мин после пуска артериального кровотока трансплантата и 1 ч после пуска артериального кровотока трансплантата.

На всех этапах исследования оценивали показатели коагулограммы, включающей время активированного свертывания, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПИ) и концентрацию фибриногена.

Для оценки функциональной активности свертывающей и противосвертывающей систем крови и динамики формирования сгустка использовали 4 теста ROTEM: INTEM – для оценки факторов свертывания крови внутреннего пути гемостаза; EXTEM – чувствительный к дефициту факторов свертывания внешнего пути гемостаза; FIBTEM – для выявления дефицита фибриногена либо нарушения процессов полимеризации фибрина; НЕРТЕМ для определения специфического действия антикоагулянтов [12]. В каждом из этих тестов определяли время свертывания (СТ), время образования сгустка (CFT), амплитуду на 5-й и 10-й мин (A5, A10), максимальную плотность сгустка (MCF) и максимальный лизис (ML).

Оценку интраоперационной кровопотери проводили гравиметрическим способом, по методике М. А. Либова по формуле:

$$V_{кр.} = (V_{сальф./2}) \times 15,$$

где  $V_{кр.}$  – расчетный объем кровопотери,  $V_{сальф.}$  – вес салфеток в граммах, 15% – величина погрешности при кровопотере менее 1 л, 30% – величина погрешности при кровопотере более 1 л.

Для подсчета кровопотери в % ОЦК использовали формулу Мооге:

$$кр (мл) = ОЦКд \times (Нбисх - Нб п/о) / Нбисх,$$

где  $V_{кр.}$  – расчетный объем кровопотери в мл, ОЦКд – должный объем циркулирующей крови (ОЦК), Нбисх – исходный уровень гемоглобина, Нб п/о – уровень гемоглобина после операции [4, 10].

Данные о кровопотере в группах представлены в табл. 1. Статистически значимых различий в объеме интраоперационной кровопотери при сравнении данных между группами детей в возрасте от 0 до 2 лет и от 3 до 11 лет не обнаружено.

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистического программного обеспечения StatPlus:mac Pro (AnalystSoft Inc. USA). Проверка гипотезы о нормальности распределения генеральной совокупности в группах проведена при помощи критерия согласия хи-квадрат Пирсона. Так как в обеих группах пациентов выявлено ненормальное распределение, для подсчета

Таблица 1. Объем интраоперационной кровопотери при трансплантации печени М (Q1; Q3)

Table 1. The volume of intraoperative blood loss during liver transplantation M (Q1; Q3)

Кровопотеря	1-я группа (1–2 года), n = 7	2-я группа (3–11 лет), n = 13
Кровопотеря мл · кг <sup>-1</sup> · ч <sup>-1</sup>	6,82 (4,33; 8,33)	2,09 (1,74; 4,54)
Кровопотеря в % ОЦК	96,26 (71,3; 147,06)	57,41 (27,43; 76,39)

статистических различий использованы методы непараметрической статистики для малых групп. При сравнении двух независимых выборок применены U-критерий Манна – Уитни, критерии Ансари – Бредли и Клотца для малых групп. Количественные показатели на графиках и в таблицах представлены медианой и квартилями Q1 и Q3 [3, 16].

Результаты

На добеспеченочном этапе трансплантации печени независимо от возраста ребенка сохраняется нормальный уровень функциональной активности системы гемостаза, что подтверждается как данными коагулограммы, так и параметрами ROTEM.

В группе детей от 0 до 2 лет получены следующие данные коагулограммы: АЧТВ 36,3 (36,3; 38,6) с; ПИ 21,7 (21,0; 31,7) %; МНО 1,59 (1,54; 2,43) отн. ед.; тромбиновое время 14,9 (14,7; 15,1) с; фибриноген 1,85 (1,83; 2,93) г/л.

Во 2-й группе, куда входили дети от 3 до 11 лет, были следующие данные: АЧТВ 20,24 (20,24; 33,8) с; ПИ 65,31 (53,77; 77,86) %; МНО 1,59 (1,39; 2,47) отн. ед.; тромбиновое время 9,9 (0; 10,7) с; фибриноген 2,34 (1,96; 2,84) г/л (p > 0,05 при межгрупповом сравнении).

Данные ROTEM во время трансплантации отражены в табл. 2.

В дальнейшем изменения коагуляционного профиля при ортотопической трансплантации печени начинали происходить при выключении печени из системного кровотока на беспеченочном этапе оперативного вмешательства, что во многом обусловлено угнетением синтеза факторов свертывания крови. На коагулограмме данная клиническая ситуация отражалась увеличением значений МНО

с одновременным снижением протромбинового индекса (рис. 1 и 2).

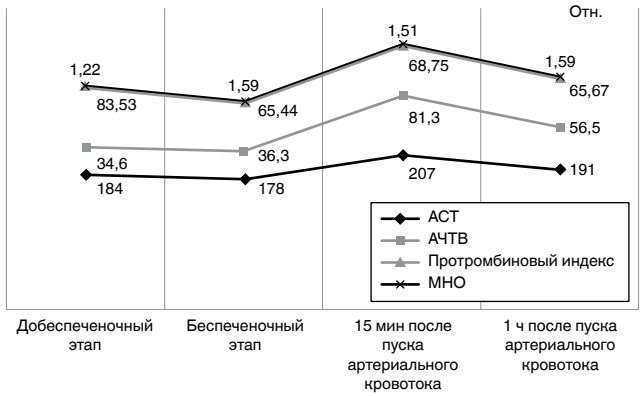


Рис. 1. Динамика параметров коагулограммы на этапах трансплантации печени у детей в возрасте до 2 лет М (Q1; Q3);

\* – p < 0,05 при сравнении между этапами исследования одной группы пациентов

Fig. 1. Dynamics of coagulogram parameters at the stages of liver transplantation in children under 2 years of age M (Q1; Q3);

\* – p < 0.05 when comparing between the stages of the study of the same group of patients

Уже спустя час после включения трансплантата печени в системный кровоток отмечалось снижение АЧТВ с 81,3 (73,05; 84,15) с до 56,5 (55,05; 77,35) с (p < 0,05) и МНО с 1,59 (1,48; 1,76) отн. ед. до 1,51 (1,44; 1,72) отн. ед. (p < 0,05).

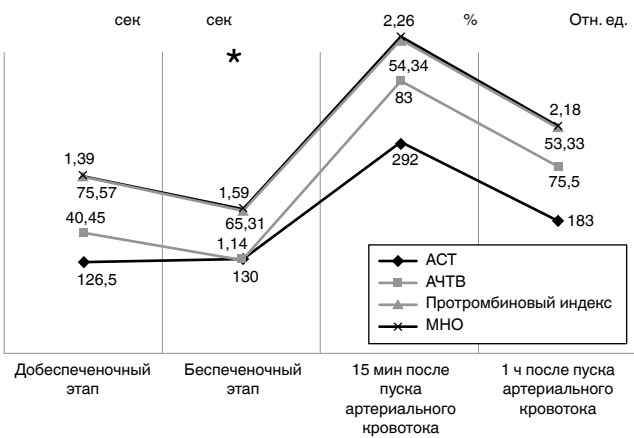
Однако не стоит забывать, что показатели классической коагулограммы во время критических ситуаций могут длительное время оставаться в пределах референсных значений, что не позволяет оценить изменения системы гемостаза в динамике, значительно отличающиеся не только

Таблица 2. Показатели тестов ROTEM на добеспеченочном этапе трансплантации печени М (Q1; Q3)

Table 2. ROTEM parameters at the pre-transplant stage of liver transplantation M (Q1; Q3)

Показатели	1-я группа (0–2 года), n = 7		2-я группа (3–11 лет), n = 13	
	INTEM	EXTEM	INTEM	EXTEM
CT	195,0 (189,0; 228,5)	85,0 (83,0; 88,0)	291,0 (204,0; 298,0)	58,0 (43,5; 78,0)
CFT	163,0 (129,5; 171,5)	141,0 (112,5; 172,5)	153,0 (99,0; 209,5)	117,5 (53,25; 231,75)
α	61,0 (59,0; 66,0)	71,0 (63,0; 72,0)	62,0 (54,0; 70,5)	65,0 (52,0; 68,0)
A5	30,0 (28,5; 35,5)	30,0 (27,5; 37,0)	23,0 (19,0; 38,0)	35,0 (23,5; 38,0)
A10	42,0 (39,5; 46,5)	42,0 (38,0; 48,0)	34,0 (28,0; 49,0)	45,0 (34,0; 48,0)
MCF	51,0 (48,0; 54,5)	54,0 (48,0; 58,0)	40,0 (40,0; 47,0)	47,5 (43,0; 50,0)
ML	3,0 (2,5; 8,5)	13,0 (7,5; 56,5)*	0,0 (0; 4,0)	0 (0; 1,75) *

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



**Рис. 2.** Динамика параметров коагулограммы на этапах трансплантации печени у детей в возрасте от 3 до 11 лет *M (Q1; Q3)*;  
\* –  $p < 0,05$  при сравнении между этапами исследования одной группы пациентов  
**Fig. 2.** Changes in coagulogram parameters at the stages of liver transplantation in children aged 3 to 11 years *M (Q1; Q3)*;  
\* –  $p < 0.05$  when comparing between the stages of the study of the same group of patients

на протяжении основных этапов оперативного вмешательства, но и при критической ситуации [10]. В таком случае хорошую прогностическую значимость проявляют различные тесты на основе тромбоэластометрии.

На добеспеченочном этапе у детей обеих групп большинство показателей теста ROTEM соответствовали референсным значениям, что сопоставимо с вышепредставленными показателями классической коагулограммы.

Изменения коагуляционного профиля отчетливо прослеживаются, начиная с беспеченочного этапа трансплантации печени, и имеют схожий характер в обеих возрастных группах до конца оперативного вмешательства. Динамика происходящих изменений в различных тестах ROTEM отражена в табл. 3 и 4.

Так, на беспеченочном этапе трансплантации печени обращает на себя внимание увеличение, по сравнению с добеспеченочным этапом, показателей CT и CFT со 195,0 (189,0; 228,5) с и 163,0 (129,5; 171,5) с до 537,0 (456,0; 1651,5) с и 468,0 (324,5; 611,5) с ( $p < 0,05$ ) соответственно в тесте INTEM [8, 28].

Также в обеих группах имело место уменьшение величины угла  $\alpha$  с 61,0 (59,0; 66,0)° в 1-й группе и

**Таблица 3.** Показатели ROTEM на этапах трансплантации печени у детей от 0 до 2 лет *M (Q1; Q3)*  
**Table 3.** ROTEM parameters at the stages of liver transplantation in children from 0 to 2 years old *M (Q1; Q3)*

Этапы	Параметры	INTEM	EXTEM	FIBTEM	HEPTEM
Добеспеченочный этап	CT	195,0* (189,0; 228,5)	85,0 (83,0; 88,0)*	86,0 (76,5; 87,5)	267,0 (220,5; 1 911,5)
	CFT	163,0 (129,5; 171,5)*	141,0 (112,5; 172,5)*	-	145,5 (120,75; 170,25)
	$\alpha$	61,0 (59,0; 66,0)*	71,0 (63,0; 72,0)*	-	63,0 (59,0; 67,0)
	A5	30,0 (28,5; 35,5)	30,0 (27,5; 37,0)*	8,0 (7,5; 11,5)	32,5 (29,25; 35,75)
	A10	42,0 (39,5; 46,5)*	42,0 (38,0; 48,0)	12,0 (9,5; 14,0)	41,5 (38,25; 44,75)
	MCF	51,0 (48,0; 54,5)	54,0 (48,0; 58,0)	19,0 (13,0; 19,0)	49,5 (46,25; 52,75)
Беспеченочный этап	CT	537,0 (456,0; 1 651,5)*	77,0 (76,5; 77,5)#	93,0 (88,5; 2 600,0) #	253,0 (201,0; 332,5)
	CFT	468,0 (324,5; 611,5)*	206,0 (171,0; 631,5)	-	190,0(164,5; 566,0)
	$\alpha$	44,5 (37,75; 51,25)	53,0 (40,5; 58,5)	-	55,0 (40,5; 59,0)
	A5	20,0 (16,0; 24,0)	26,0 (18,0; 29,0)	8,5 (7,75; 9,25)	28,0 (19,5; 30,5)
	A10	28,5 (23,25; 33,75)	38,0 (26,5; 39,5)	10,0 (9,0; 11,0)	39,0 (27,5; 41,0)
	MCF	39,0 (33,0; 4 5,0)	49,0 (37,0; 50,0)	11,5 (10,75; 12,25)	49,0 (37,5; 50,0)
15 мин после пуска артериального кровотока трансплантата	CT	666,0 (468,5; 2 209,5)	360,0 (219,5; 2 116,5)	72,0 (66,0; 1 842,0)	525,0 (389,0; 2 028,0)
	CFT	254,5 (203,25; 305,75)	-	-	-
	$\alpha$	50,0 (44,0; 56,0)	-	-	-
	A5	24,0 (21,0; 27,0)	17,0 (11,0; 22,5)	9,5 (8,75; 10,25)	16,0 (10,0; 22,0)
	A10	34,0 (30,5; 37,5)	22,5 (14,25; 30,75)	11,0 (10,0; 12,0)	22,0 (14,0; 30,0)
	MCF	45,5 (42,25; 48,75)	28,5 (17,75; 39,25)	12,0 (10,5; 13,5)	28,5 (20,25; 36,75)
1 ч после пуска артериального кровотока трансплантата	CT	650,0 (468,5; 2 209,5)*	960,0 (560,5; 1 440,5)	72,0 (66,0; 1 842,0)	525,0 (389,0; 2 028,0)
	CFT	254,5 (203,25; 305,75)*	-	-	-
	$\alpha$	50,0 (44,0; 56,0)	-	-	-
	A5	24,0 (21,0; 27,0)	17,0 (11,0; 22,5)	9,5 (8,75; 10,25)	16,0 (10,0; 22,0)
	A10	34,0 (30,5; 37,5)	22,5 (14,25; 30,75)	11,0 (10,0; 12,0)	22,0 (14,0; 30,0)
	MCF	45,5 (42,25; 48,75)	28,5 (17,75; 39,25)	12,0 (10,5; 13,5)	28,5 (20,25; 36,75)

Примечание: здесь и в табл. 4 \* –  $p < 0,05$  при сравнении между этапами исследования одной группы пациентов; #  $p < 0,05$  при сравнении между группами пациентов

Таблица 4. Показатели ROTEM на этапах трансплантации печени у детей от 3 до 11 лет M (Q1; Q3)  
Table 4. ROTEM parameters at the stages of liver transplantation in children from 3 to 11 years old M (Q1; Q3)

Этапы		Параметры	INTEM	EXTEM	FIBTEM	HEPTEM
Добеспеченочный этап		CT	291,0 (204,0; 298,0)*	58,0 (43,5; 78,0)	61,0 (43,75; 65,0)	204,0 (135,25; 234,5)
		CFT	153,0 (99,0; 209,5)*	117,5 (53,25; 231,75)	-	98,0 (50,0; 262,0)
		α	62,0 (54,0; 70,5)*	65,0 (52,0; 68,0)	-	72,0 (50,0; 75,0)
		A5	23,0 (19,0; 38,0)*	35,0 (23,5; 38,0)	7,0 (7,0; 8,0)	38,0 (21,0; 40,0)
		A10	34,0 (28,0; 49,0)*	45,0 (34,0; 48,0)	8,0 (7,25; 8,0)	45,0 (29,0; 45,0)
		MCF	40,0 (40,0; 47,0)*	47,5 (43,0; 50,0)	9,5 (9,0; 10,0)	54,0 (41,0; 54,0)
Беспеченочный этап		CT	350,0 (281,5; 847,0)	82,0 (67,75; 121,25) #	60,0 (42,0; 71,75) *	253,0 (201,0; 332,5)
		CFT	305,5 (149,5; 536,5)*	146,0 (120,0; 187,0)	-	190,0 (164,5; 566,0)
		α	45,0 (29,75; 68,25)*	63,5 (59,75; 72,0)	-	55,0 (40,5; 59,0)
A5	25,5 (20,0; 45,25)	30,5 (26,75; 40,0)	7,0 (6,25; 10,0)	28,0 (19,5; 30,5)	-	-
A10	29,0 (26,5; 42,75)	39,5 (36,0; 52,0)	8,0 (6,5; 12,0)	39,0 (27,5; 41,0)	-	-
MCF	40,0 (37,0; 50,0)	49,0 (47,5; 60,0)	10,0 (9,25; 16,0)	49,0 (37,5; 50,0)	-	-
15 мин после пуска артериального кровотока трансплантата		CT	305,0 (289,0; 330,0)	80,0 (67,0; 82,0)	62,0 (61,0; 77,0)	307,0 (227,0; 686,5)
		CFT	300,0 (149,0; 309,0)	221,5 (163,5; 269,5)	-	272,0 (152,25; 288,25)
		α	48,0 (46,0; 64,0)	61,5 (53,25; 63,0)	-	50,0 (46,25; 61,0)
		A5	20,0 (19,0; 29,0)	30,5 (22,5; 40,0)	7,0 (7,0; 16,5)	21,0 (20,0; 29,5)
		A10	28,0 (26,25; 38,0)	41,0 (31,5; 54,0)	8,0 (7,0; 20,5)	30,0 (29,5; 39,0)
		MCF	40,0 (37,0; 50,0)	50,0 (43,75; 55,0)	9,0 (9,0; 23,0)	42,0 (41,0; 44,0)
1 ч после пуска артериального кровотока трансплантата		CT	415,0 (240,0; 293,25)	77,5 (59,25; 80,0)	66,0 (62,0; 73,0)	364,5 (227,0; 782,0)
		CFT	129,0 (110,0; 314,0)	159,0 (152,0; 269,0)	-	272,0 (127,0; 366,0)
		α	71,0 (52,0; 83,0)	63,0 (51,0; 83,0)	-	50,0 (37,0; 66,0)
		A5	34,0 (31,0; 56,0)	50,0 (30,0; 54,0)	-	21,0 (17,0; 32,0)
		A10	42,0 (41,0; 66,0)	42,0 (39,0; 62,0)	-	29,0 (28,0; 42,0)
		MCF	53,0 (52,0; 72,0)	51,0 (45,0; 72,0)	12,5 (9,0; 22,5)	41,0 (41,0; 53,0)

62,0 (54,0; 70,5)° во 2-й до 44,5 (37,75; 51,25)° и 45,0 (29,75; 68,25)°,  $p < 0,05$ .

Можно отметить и снижение амплитуды сгустка на 5-й и 10-й мин исследования (A5 и A10) с 30,0 (28,5; 35,5) мм и 42,0 (39,5; 46,5) мм до 20,0 (16,0; 24,0) мм и 28,5 (23,25; 33,75) мм ( $p < 0,05$ ) у детей до 2 лет. Во 2-й группе амплитуды A5 и A10 снижались с 25,5 (20,0; 45,25) мм и 34,0 (28,0; 49,0) мм до 23,0 (19,0; 38,0) мм и 29,0 (26,5; 42,75) мм ( $p < 0,05$ ).

Через 15 мин после пуска артериального кровотока по трансплантату печени явления гипокоагуляции в тестах ROTEM достигают пиковых значений и сопоставимы с данными коагулограммы. Это можно отметить по увеличению параметров CT и CFT до 666,0 (468,5; 2209,5) с и 254,5 (203,25; 305,75) с в INTEM; CT до 525,0 (389,0; 2 028,0) с ( $p < 0,05$ ) в HEPTEM у детей до 2 лет. У детей старше 2 лет наблюдалась аналогичная картина, однако изменения были менее выраженными.

Через 15 мин после пуска артериального кровотока по трансплантату печени явления гипокоагуляции в тестах ROTEM достигают пиковых значений и сопоставимы с данными коагулограммы. Это мож-

но отметить по увеличению параметров CT и CFT до 666,0 (468,5; 2209,5) с и 254,5 (203,25; 305,75) с в INTEM; CT до 525,0 (389,0; 2028,0) с ( $p < 0,05$ ) в HEPTEM у детей до 2 лет. У детей старше 2 лет наблюдалась аналогичная картина, однако изменения были менее выраженными.

Разницы при межгрупповом сравнении основных показателей ROTEM в 4 стандартных тестах через 15 мин и 1 ч после пуска артериального кровотока не выявлено.

Через 1 ч после пуска артериального кровотока по трансплантату отмечается значительное увеличение показателя CT с 360,0 (219,5; 2 116,5) с до 960,0 (560,5; 1 440,5) с ( $p < 0,05$ ) в тесте EXTEM у детей 1-й группы по сравнению с аналогичными параметрами предыдущего этапа исследования.

Обсуждение

Нормальный уровень показателей системы гемостаза, сохраняющийся на добеспеченочном этапе трансплантации печени, свидетельствует не столько о сохранении достаточной функциональной активности паренхимы пораженного органа, сколько о



характерной для детского организма особенности – ребалансированном гемостазе.

Ребалансированный гемостаз – это ситуация, при которой одновременное снижение функций свертывающей и противосвертывающей систем крови приводит к образованию новой, очень тонко сбалансированной, условно нормально работающей системы [23]. Активное вмешательство в баланс такой системы может непредсказуемо склонить чашу весов в одну из сторон и привести к критической, крайне сложно исправимой ситуации [15, 19].

Необходимость активной коррекции данного состояния должна носить персонафицированный характер, и решение о ее проведении должно рассматриваться анестезиологами-реаниматологами индивидуально в каждом конкретном случае [25].

С одной стороны, после пуска кровотока по артериальным анастомозам трансплантат печени начинает синтезировать факторы свертывания здорового донора в организме реципиента, что приводит к улучшению показателей коагулограммы, с другой – такая динамика коагулограммы связана со снижением гепариноподобного эффекта и распадом гепарансульфата, что и приводит к постепенной компенсации состояния и склонности организма к нормокоагуляции [18, 31].

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 всего беспеченочного этапа [2].

Стоит отметить, что, несмотря на выявление значимых различий между возрастными группами пациентов в показателях СТ и CFT тестов EXTEM и FIBTEM, их данные находились в диапазоне референсных значений, что может свидетельствовать о достаточной функциональной активности фибрина и тромбоцитарного звена гемостаза.

Заслуживает внимания и тот факт, что у детей обеих групп не наблюдалось выраженных проявлений фибринолиза, характерных для трансплантации печени у взрослых пациентов [8]. Это подтверждается нормальными показателями ML, LI45 и LI60 как в тесте с фибринолизом, так и в тестах INTEM и EXTEM. Полученные нами данные ROTEM сопоставимы с вышепредставленными показателями коагулограммы.

Анализ полученных данных СТ и CFT одновременно в тестах INTEM и HEPTEM через 15 мин после пуска артериального кровотока позволяет судить о развитии гипокоагуляции, ведущую роль в развитии которой играет дефицит факторов свертывания крови и возможное развитие гепариноподобного эффекта [9, 18, 29].

Существует мнение, что гепариноподобный эффект связан с выделением эндогенных гликозаминогликанов, в частности гепарансульфата, из поврежденного гликокаликса эндотелиальной выстилки сосудистого русла трансплантата [5, 18, 31]. При этом, с одной стороны, выраженный эффект эндогенного действия гепарина может стать причиной развития массивного кровотечения, с другой – умеренная гипокоагуляция на этапе формирования сосудистых анастомозов и пуска артериального кровотока связана с меньшими рисками тромботических осложнений [6, 26].

Необходимо отметить отсутствие фибринолиза на беспеченочном и постбеспеченочном этапах трансплантации печени, даже в условиях массивной кровопотери, у всех возрастных групп пациентов, который, по данным литературы, присущ аналогичным этапам оперативного вмешательства у взрослых. Это можно заметить по стабильности показателей  $\alpha$ , A5, A10 и ML.

Таким образом, выявленные изменения ROTEM позволяют прецизионно выявить механизм нарушения гемокоагуляции на этапах трансплантации печени у детей различных возрастных групп.

При этом четко отслеживается дефицит факторов свертывания внутреннего пути каскада коагуляции на беспеченочном этапе с последующим присоединением гепариноподобного эффекта за счет эндогенных гликозаминогликанов, выделяющихся из трансплантата [2].

## Выводы

1. Проведенное исследование выявило отсутствие различий в расстройствах гемокоагуляционного профиля у детей разных возрастных групп на этапах ортотопической трансплантации печени.
2. Выраженная гипокоагуляция развивается во время беспеченочного этапа трансплантации печени, что является следствием угнетения синтеза факторов свертывания крови.
3. После пуска артериального кровотока по трансплантату гипокоагуляция достигает максимальных значений, что обусловлено присоединением к дефициту факторов свертывания эндогенных гликозаминогликанов, выделяемых из поврежденного гликокаликса эндотелия сосудистого русла трансплантата.
4. С началом функционирования трансплантата печени наблюдается постепенная нормализация работы свертывающей и противосвертывающей систем крови.
5. Применение вязкоэластических тестов позволяет более широко и полно оценивать происходящие изменения во время ортотопической трансплантации печени.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

# ЛИТЕРАТУРА

1. Венцловайте Н. Д., Ефремова Н. А., Горячева Л. Г. и др. Трансплантация печени у детей: опыт последних десятилетий, актуальные проблемы и пути их решения // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 52–56. doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-2-52-57.
2. Минов А. Ф., Дзядзько А. М., Руммо О. О. Нарушения гемостаза при заболеваниях печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. 2, № 12. – С. 82–91. doi: 10.15825/1995-1191-2010-2-82-91.
3. Носовский А. М., Пихлак А. Э., Логачев В. А. и др. Статистика малых выборок в медицинских исследованиях // Российский медицинский журнал. – 2013. – № 6. – С. 57–60.
4. Тимербулатов Ш. В., Фаязов Р. Р., Смыр Р. А. и др. Определение объема и степени острой кровопотери // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 2, № 7. – С. 69–72.
5. Arnold K., Xu Y. E., Liao Y. et al. Synthetic anticoagulant heparan sulfate attenuates liver ischemia reperfusion injury // *Scient. Rep.* – 2020. – № 1 (10) – P. 1–10. C. 17187. doi:10.1038/s41598-020-74275-7.
6. Cleland S., Corredor C., Ye J. J. et al. Massive haemorrhage in liver transplantation: Consequences, prediction and management // *World J. Transplant.* – 2016. – № 2 (6). – P. 291–305. doi:10.5500/wjt.v6.i2.291.
7. Cuenca A. G., Kim H. B., Vakili K. Pediatric liver transplantation // *Semin. Pediatr. Surg.* – 2017. – № 4 (26). – P. 217–223. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.07.014.
8. 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 J. Hepatol.* – 2013. – № 1 (5). – P. 1–15. doi:10.4254/wjh.v5.i1.
9. Field A., Poole T., Bamber J. H. ROTEM(\*) sigma reference range validity // *Anaesthesia*. – 2019. – № 8 (74). – P. 1062–1071. doi:10.1111/anae.14711.
10. Fyodorova T., Rogachevsky A., Strelnikova A. et al. Massive hemorrhages in pregnant women with placenta previa and accreta: A transfusionist's view // *Sklifosovsky J. Emerg. Med. Care*. – 2018. – № 3 (7). – P. 253–259. doi:10.23934/2223-9022-2018-7-3-253-259.
11. Gautier S., Monakhov A., Tsirolnikova O. et al. Split liver transplantation: a single center experience // *Alman. Clin. Med.* – 2020. – № 3 (48). – P. 162–170. doi:10.18786/2072-0505-2020-48-031.
12. Görlinger K. ROTEM-guided bleeding management in complex pediatric surgery and obstetrics // *Hospital del Nino, San Borja, Lima, Peru*. – 2018. – doi:10.13140/RG.2.2.14719.30885.
13. Görlinger K., Pérez-Ferrer A., Dirkmann D. et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management // *Korean J. anesthesiol.* – 2019. – № 4 (72). – P. 297–322. doi:10.4097/kja.19169.
14. Hartmann M., Warde C., Dirkmann D. et al. Safety of coagulation factor concentrates guided by ROTEMTM-analyses in liver transplantation: Results from 372 procedures // *BMC Anesthesiol.* – 2019. – № 1 (19). – P. 1–11. doi: 10.1186/s12871-019-0767-x.
15. Henry Z., Northup P. G. The Rebalanced hemostasis system in end-stage liver disease and its impact on liver transplantation // *Intern. Anesthesiol. Clin.* – 2017. – № 2 (55). – P. 107–120. doi: doi:10.1097/AIA.000000000000139.
16. Kinney E. L. Primer of biostatistics. – 1987. – P. 847.
17. Kloesel B., Kovatsis P. G., Faraoni D. et al. Incidence and predictors of massive bleeding in children undergoing liver transplantation: A single-center retrospective analysis // *Paediat. Anaesth.* – 2017. – № 7 (27). – P. 718–725. doi:10.1111/pan.13162.
18. Li J.-P., Kusche-Gullberg M. Heparan sulfate: biosynthesis, structure, and function // *Intern. Rev. Cell Molec. Biol.* – 2016. – Vol. 325. – P. 215–273. doi:10.1016/bbs.ircmb.2016.02.009.
19. Lisman T., Porte R. J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences // *Blood*. – 2010. – № 6 (116). – P. 878–885. doi:10.1182/blood-2010-02-261891.
20. Malhotra S., Sibal A., Goyal N. Pediatric liver transplantation in India: 22 years and counting // *Indian Pediatr.* – 2020. – № 12 (57). – P. 1110–1113.
21. Meirelles Júnior R. F., Salvalaggio P., Rezende M. B. et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives // *Einstein (São Paulo, Brazil)*. – 2015. – № 1 (13). – P. 149–152. doi:10.1590/S1679-45082015RW3164.
22. Metcalf R. A., Pagano M. B., Hess J. R. et al. A data-driven patient blood management strategy in liver transplantation // *Vox sanguinis*. – 2018. – № 113 (5). – P. 421–429. doi:10.1111/vox.12650.
23. Nacoti M., Corbella D., Fazzi F. et al. Coagulopathy and transfusion therapy in pediatric liver transplantation // *World J. Gastroenter.* – 2016. – № 6 (22). – P. 2005–2023. doi:10.3748/wjg.v22.i6.2005.

# REFERENCES

1. Ventslovayte N.D., Efremova N.A., Goryacheva L.G. et al. Liver transplantation in children: the experience of last decades, current problems and solutions. *Detskiye Infektsii*, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 52–56. (In Russ.) doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-2-52-57.
2. Minov A.F., Dzyadzko A.M., Rummo O.O. Hemostatic disorders in liver diseases. *Vestnik Transplantologii I Iskusstvennykh Organov*, 2010, vol. 2, no. 12, pp. 82–91. (In Russ.) doi: 10.15825/1995-1191-2010-2-82-91.
3. Nosovskiy A.M., Pikhak A.E., Logachev V.A. et al. Small sample statistics in medical research. *Rossiyskiy Meditsinskiy Zhurnal*, 2013, no. 6, pp. 57–60. (In Russ.)
4. Timerbulatov Sh.V., Fayazov R.R., Smyr R.A. et al. Determination of volume and degree of acute blood loss. *Meditsinskiy Vestnik Bashkortostana*, 2012, vol. 2, no. 7, pp. 69–72. (In Russ.)
5. Arnold K., Xu Y. E., Liao Y. et al. Synthetic anticoagulant heparan sulfate attenuates liver ischemia reperfusion injury. *Scient. Rep.*, 2020, no. 1 (10), pp. 1–10. C. 17187. doi:10.1038/s41598-020-74275-7.
6. Cleland S., Corredor C., Ye J.J. et al. Massive haemorrhage in liver transplantation: Consequences, prediction and management. *World J. Transplant.*, 2016, no. 2 (6), pp. 291–305. doi:10.5500/wjt.v6.i2.291.
7. Cuenca A.G., Kim H.B., Vakili K. Pediatric liver transplantation. *Semin. Pediatr. Surg.*, 2017, no. 4 (26), pp. 217–223. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2017.07.014.
8. 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 J. Hepatol.*, 2013, no. 1 (5), pp. 1–15. doi:10.4254/wjh.v5.i1.
9. Field A., Poole T., Bamber J.H. ROTEM(\*) sigma reference range validity. *Anaesthesia*, 2019, no. 8 (74), pp. 1062–1071. doi:10.1111/anae.14711.
10. Fyodorova T., Rogachevsky A., Strelnikova A. et al. Massive hemorrhages in pregnant women with placenta previa and accreta: A transfusionist's view. *Sklifosovsky J. Emerg. Med. Care*, 2018, no. 3 (7), pp. 253–259. doi:10.23934/2223-9022-2018-7-3-253-259.
11. Gautier S., Monakhov A., Tsirolnikova O. et al. Split liver transplantation: a single center experience. *Alman. Clin. Med.*, 2020, no. 3 (48), pp. 162–170. doi:10.18786/2072-0505-2020-48-031.
12. Görlinger K. ROTEM-guided Bleeding Management in complex Pediatric Surgery and Obstetrics. *Hospital del Nino, San Borja, Lima, Peru*. 2018. doi:10.13140/RG.2.2.14719.30885.
13. Görlinger K., Pérez-Ferrer A., Dirkmann D. et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J. Anesthesiol.*, 2019, no. 4 (72), pp. 297–322. doi:10.4097/kja.19169.
14. Hartmann M., Warde C., Dirkmann D. et al. Safety of coagulation factor concentrates guided by ROTEMTM-analyses in liver transplantation: Results from 372 procedures. *BMC Anesthesiol.*, 2019, no. 1 (19), pp. 1–11. doi: 10.1186/s12871-019-0767-x.
15. Henry Z., Northup P.G. The Rebalanced hemostasis system in end-stage liver disease and its impact on liver transplantation. *Intern. Anesthesiol. Clin.*, 2017, no. 2 (55), pp. 107–120. doi:10.1097/AIA.000000000000139.
16. Kinney E.L. Primer of biostatistics. 1987, pp. 847.
17. Kloesel B., Kovatsis P.G., Faraoni D. et al. Incidence and predictors of massive bleeding in children undergoing liver transplantation: A single-center retrospective analysis. *Paediat. Anaesth.*, 2017, no. 7 (27), pp. 718–725. doi:10.1111/pan.13162.
18. Li J.-P., Kusche-Gullberg M. Heparan sulfate: biosynthesis, structure, and function. *Intern. Rev. Cell Molec. Biol.*, 2016, vol. 325, pp. 215–273. doi:10.1016/bbs.ircmb.2016.02.009.
19. Lisman T., Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood*, 2010, no. 6 (116), pp. 878–885. doi:10.1182/blood-2010-02-261891.
20. Malhotra S., Sibal A., Goyal N. Pediatric liver transplantation in India: 22 years and counting. *Indian Pediatr.*, 2020, no. 12 (57), pp. 1110–1113.
21. Meirelles Júnior R.F., Salvalaggio P., Rezende M.B. et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (São Paulo, Brazil)*, 2015, no. 1 (13), pp. 149–152. doi:10.1590/S1679-45082015RW3164.
22. Metcalf R.A., Pagano M.B., Hess J.R. et al. A data-driven patient blood management strategy in liver transplantation. *Vox Sanguinis*, 2018, no. 113 (5), pp. 421–429. doi:10.1111/vox.12650.
23. Nacoti M., Corbella D., Fazzi F. et al. Coagulopathy and transfusion therapy in pediatric liver transplantation. *World J. Gastroenter.*, 2016, no. 6 (22), pp. 2005–2023. doi:10.3748/wjg.v22.i6.2005.

24. Schmidt A., Israel A., Refaai M. The utility of thromboelastography to guide blood product transfusion // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2019. – № 4 (152). – P. 407–422. doi:10.1093/ajcp/aqz074.
25. Schumacher C., Eismann H., Sieg L. et al. Use of rotational thromboelastometry in liver transplantation is associated with reduced transfusion requirements // *Experim. Clin. Transplant.: official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation.* – 2019. – № 2 (17). – P. 222–230. doi:10.6002/ect.2017.0236.
26. Tan E. K., Tan B. K., Fong H. C. et al. Impact of microsurgical anastomosis of hepatic artery on arterial complications and survival outcomes after liver transplantation // *Transplant. Proc.* – 2021. – № 1 (53). – P. 65–72. doi:10.1016/j.transproceed.2020.08.017.
27. Villarreal J. A., Yoeli D., Ackah. et al. Intraoperative blood loss and transfusion during primary pediatric liver transplantation: A single-center experience // *Pediatric Transplant.* – 2019. – № 4 (23). – P. e13449. doi:10.1111/ptr.13449.
28. Vitin A. A., Tomescu D., Azamfirei L. Hemodynamic optimization strategies in anesthesia care for liver transplantation // *Liver Cirrhosis – Update and Current Challenges.* – 2017. – P. 173–195. doi:10.5772/intechopen.68416.
29. Whiting D., Di Nardo J. A. TEG and ROTEM: technology and clinical applications // *Am. J. Hematol.* – 2014. – № 2 (89). – P. 228–232. doi:10.1002/ajh.23599.
30. Wikkels A., Wetterslev J., Moller A. M. et al. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding // *The Cochrane database of systematic reviews.* – 2016. – № 8 (2016). – P. CD007871. doi:10.1002/14651858.CD007871.pub3.
31. Zulueta M. M. L., Chyan C. L., Hung S. C. Structural analysis of synthetic heparan sulfate oligosaccharides with fibroblast growth factors and heparin-binding hemagglutinin // *Curr. Opin. Struct. Biol.* – 2018. – Vol. 50. – P. 126–133. doi:10.1016/j.sbi.2018.03.003.
24. Schmidt A., Israel A., Refaai M. The utility of thromboelastography to guide blood product transfusion. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2019, no. 4 (152), pp. 407–422. doi:10.1093/ajcp/aqz074.
25. Schumacher C., Eismann H., Sieg L. et al. Use of rotational thromboelastometry in liver transplantation is associated with reduced transfusion requirements. *Experim. Clin. Transplant.: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation*, 2019, no. 2 (17), pp. 222–230. doi:10.6002/ect.2017.0236.
26. Tan E.K., Tan B.K., Fong H.C. et al. Impact of microsurgical anastomosis of hepatic artery on arterial complications and survival outcomes after liver transplantation. *Transplant. Proc.*, 2021, no. 1 (53), pp. 65–72. doi:10.1016/j.transproceed.2020.08.017.
27. Villarreal J.A., Yoeli D., Ackah. et al. Intraoperative blood loss and transfusion during primary pediatric liver transplantation: A single-center experience. *Pediatric Transplant.*, 2019, no. 4 (23), pp. e13449. doi:10.1111/ptr.13449.
28. Vitin A.A., Tomescu D., Azamfirei L. Hemodynamic optimization strategies in anesthesia care for liver transplantation. *Liver Cirrhosis – Update and Current Challenges*, 2017, pp. 173–195. doi:10.5772/intechopen.68416.
29. Whiting D., Di Nardo J.A. TEG and ROTEM: technology and clinical applications. *Am. J. Hematol.*, 2014, no. 2 (89), pp. 228–232. doi:10.1002/ajh.23599.
30. Wikkels A., Wetterslev J., Moller A.M. et al. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, no. 8 (2016), pp. CD007871. doi:10.1002/14651858.CD007871.pub3.
31. Zulueta M.M.L., Chyan C.L., Hung S.C. Structural analysis of synthetic heparan sulfate oligosaccharides with fibroblast growth factors and heparin-binding hemagglutinin. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 2018, vol. 50, pp. 126–133. doi:10.1016/j.sbi.2018.03.003.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «РНИЦ им. акад. Б. В. Петровского»,  
119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2.

**Новиков Денис Игоревич**

врач – анестезиолог-реаниматолог  
отделения анестезиологии  
и реанимации I ГИЦ РФ.  
E-mail: rastapyzik@yandex.ru

**Зайцев Андрей Юрьевич**

доктор медицинских наук, заведующий отделением  
анестезиологии и реанимации I ГИЦ РФ,  
главный научный сотрудник.  
E-mail: rabotaz1@yandex.ru

**Дубровин Кирилл Викторович**

кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник отделения  
анестезиологии и реанимации I ГИЦ РФ.  
E-mail: cyrill81@gmail.com

**Беспалов Евгений Константинович**

врач – анестезиолог-реаниматолог  
отделения анестезиологии  
и реанимации I ГИЦ РФ.  
E-mail: evgenbepalov@yandex.ru

**Филин Андрей Валерьевич**

доктор медицинских наук, заведующий отделением  
пересадки печени ГИЦ РФ.  
E-mail: docfilin@inbox.ru

## INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Russian Surgery Research Center Named after B.V. Petrovsky,  
2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991.

**Denis I. Novikov**

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology  
and Intensive Care Unit no. 1 of the Russian Federation State  
Research Center.  
Email: rastapyzik@yandex.ru

**Andrey Yu. Zaitsev**

Doctor of Medical Sciences, Head of Anesthesiology and  
Intensive Care Unit no. 1 of the Russian Federation State  
Research Center, Head Researcher  
Email: rabotaz1@yandex.ru

**Kirill V. Dubrovin**

Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of  
Anesthesiology and Intensive Care Unit no. 1 of the Russian  
Federation State Research Center.  
Email: cyrill81@gmail.com

**Evgeniy K. Bepalov**

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology  
and Intensive Care Unit no. 1 of the Russian Federation State  
Research Center.  
Email: evgenbepalov@yandex.ru

**Andrey V. Filin**

Doctor of Medical Sciences, Head of Liver Transplantation  
Department of the Russian Federation State Research Center.  
Email: docfilin@inbox.ru