

Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор)

В. И. Решетняк¹, С. В. Журавель², Н. К. Кузнецова²,
В. М. Писарев¹, Е. В. Клычникова², В. Е. Сюткин², Т. М. Решетняк³

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,
Россия, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы,
Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

³ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой,
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

The System of Blood Coagulation in Normal and in Liver Transplantation (Review)

Vasiliy I. Reshetnyak¹, Sergey V. Zhuravel², Natalia K. Kuznetsova², Vladimir M. Pisarev¹,
Elena V. Klychnikova², Vladimir E. Syutkin², Tatiana M. Reshetnyak³

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

² N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department,
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090, Russia

³ V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology,
34A Kashirskoye highway, Moscow 115522, Russia

Обзор посвящен проблеме нарушений в системе гемостаза и их коррекции в периоперационном периоде у пациентов, подвергающихся трансплантации печени. Обсуждаются: физиология системы гемостаза; нарушения функции свертывающей системы крови у пациентов на различных стадиях операции трансплантации печени; коррекция нарушений гемостаза во время и после ортотопической трансплантации печени. Трансплантация печени выполняется пациентам с заболеваниями печени в терминальной стадии печеночно-клеточной недостаточности. При этом изменения в системе гемостаза этих больных представляют значительный риск развития, как кровотечений, так и тромбозов во время и после трансплантации печени. Коррекция нарушений гемостаза при трансплантации печени должна проходить с учетом нозологической формы повреждения печени, механизмов развития нарушений гемостаза реципиента и этапа операции.

Ключевые слова: гемостаз; трансплантация печени; свертывающая система крови; периоперационный период

The review dwells on the problem of hemostatic disorders in patients undergoing liver transplantation and their correction in the perioperative period. The physiology of the hemostatic system, disorders of the blood coagulation system in patients at various stages of liver transplantation, correction of hemostatic disorders during and after orthotopic liver transplantation are discussed. Liver transplantation is performed in patients with liver diseases in the terminal stage of liver failure. At the same time, changes in the hemostatic system of these patients pose a significant risk of developing bleeding and/or thrombosis during and after liver transplantation. The hypothesis is suggested that the personalized correction of hemostasis disorder in liver transplantation should be based on considering the nosological forms of the liver damage, mechanisms of development of recipient's hemostatic disorders, and the stage of the surgery.

Keywords: hemostasis; liver transplantation; coagulation; perioperative period

Введение

Первая ортотопическая трансплантация печени (ОТП) человеку была выполнена в Денвере (США) в марте 1963 года [1]. За полвека клинического применения ОТП количество выполняемых

Introduction

The first orthotopic liver transplantation (OLT) was performed in Denver, CO (USA) in March 1963 [1]. The list of indications for OLT for half a century of its clinical application has become longer from sev-

Адресс для корреспонденции:

Василий Решетняк
E-mail: vasiliy.reshetnyak@yandex.ru

Correspondence to:

Vasiliy I. Reshetnyak
E-mail: vasiliy.reshetnyak@yandex.ru

операций в мире постоянно растет и показания включают более 50 нозологических форм. Изменения в системе гемостаза пациентов с различными нозологическими формами заболеваний, приводящих к необходимости трансплантации печени, могут представлять собой значительный риск развития, как тромбозов, так и кровотечений во время и после операции трансплантации печени. Причины тромбоза или массивной кровопотери при трансплантации печени носят многофакторный характер и определяются предоперационным состоянием гемостаза у реципиента, а также ролью анестезиологических и хирургических методов.

Физиология системы гемостаза

Гемостаз — это одна из защитных функций и систем организма, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение крови в кровеносном русле в жидкоком агрегатном состоянии, а с другой — образование тромбов при повреждении стенки сосудов для остановки кровотечения и предотвращения кровопотери. Условно система гемостаза может быть подразделена на 3 компонента: свертывания, противосвертывания и фибринолиза. Условно, так как в действительности эти системы тесно взаимосвязаны, а их разделение является лишь способом изложения материала.

В печени синтезируются многие факторы свертывания (рис. 1): фибриноген (фактор I), протромбин (фактор II), фактор V, фактор VII, фактор IX, фактор X, фактор XI, фактор XII, фактор XIII, а также ингибиторы свертывания и фибринолиза.

Шероховатый эндоплазматический ретикулум гепатоцитов является основным местом синтеза белков свертывающей системы. Синтез протромбина и факторов VII, IX и X зависит от наличия витамина К — жирорастворимый витамин, вырабатываемый кишечными бактериями. Содержание витамина К сопряжено с всасыванием жиров в кишечнике.

Витамин К активирует ферменты эндоплазматического ретикулума гепатоцитов, катализирующие гамма-карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты в предшественниках факторов свертывания [2—4]. Благодаря гамма-карбоксилированию, в частности, возрастает способность протромбина связывать ионы кальция и фосфолипиды и быстро превращаться в тромбин в присутствии факторов V и X. Недостаточность витамина К приводит к нарушению карбоксилирования проферментов прокоагулянтного пути и сопровождается кровоточивостью, под кожными и внутренними кровоизлияниями.

Все ферменты прокоагулянтного пути являются сериновыми протеазами, синтезируются в печени в виде неактивных проферментов и в такой форме циркулируют в крови. В циркулирующей крови содержатся проферменты протеолитических ферментов:

general diseases (liver tumors, liver cirrhosis, congenital pathology) to a large list of over 50 nosological forms. Changes in the hemostatic system of patients with different liver disease that require it transplantation represent a significant risk of development of thrombosis or bleeding during and after surgery. The causes of thrombosis or massive blood loss in liver transplantation are multifactorial and are determined by the pre-operative state of hemostasis in the recipient, as well as the role of anesthesiological and surgical techniques.

Physiology of the hemostatic system

Hemostasis represents one of the protective functions and systems of the body, ensuring, on the one hand, blood preservation in the bloodstream in the liquid aggregate state, and, on the other, the formation blood clots in cases of vessel wall injury to stop bleeding and to prevent blood loss. Hemostatic system includes three components: coagulation, anticoagulation and fibrinolysis. In reality, however, majority of components this system are closely interrelated, and their separation is only a way to present the material.

Multiple coagulation factors are synthesized in the liver: fibrinogen (factor I), prothrombin (factor II), factor V, factor VII, factor IX, factor X, factor XI, factor XII, factor XIII, and inhibitors of coagulation and fibrinolysis. The rough endoplasmic reticulum of hepatocytes is the main site of synthesis of proteins related to the coagulation system. The synthesis of prothrombin and factors VII, IX and X depends on the presence of vitamin K, a fat-soluble vitamin produced by intestinal microbiota. The content of vitamin K is associated with the absorption of fats in the intestine (fig. 1).

Vitamin K activates enzymes of the endoplasmic reticulum of hepatocytes that catalyze the gamma-carboxylation of glutamic acid residues of coagulation factor precursors [2—4]. Due to gamma-carboxylation, the ability of prothrombin to bind calcium ions and phospholipids is increased and it rapidly converts into thrombin in the presence of factors V and X. Vitamin K deficiency leads to disruption of carboxylation of pro-enzyme procoagulant pathways and is accompanied by subcutaneous and internal hemorrhages.

Enzymes of the procoagulant pathway are serine proteases that synthesized in the liver as inactive proenzymes capable to circulate in the blood. The peripheral blood contains zymogens of proteolytic enzymes: factor II (prothrombin), factor VII (proconvertin), factor IX (Christmas factor), factor X (Stuart factor). During thrombogenic signaling, the zymogens (factors VII, IX, X, and II) convert to active enzymes via partial proteolysis. Blood factors Va (accelerin) and VIIIa (antihemophilic factor), as well as membrane protein tissue factor (TF, factor III) are the activator proteins of these enzymes.

Tissue factor (factor III) is a complex consisting of protein and phosphatidylserine. It is one of the key molecules of hemostasis [5]. The protein portion of the

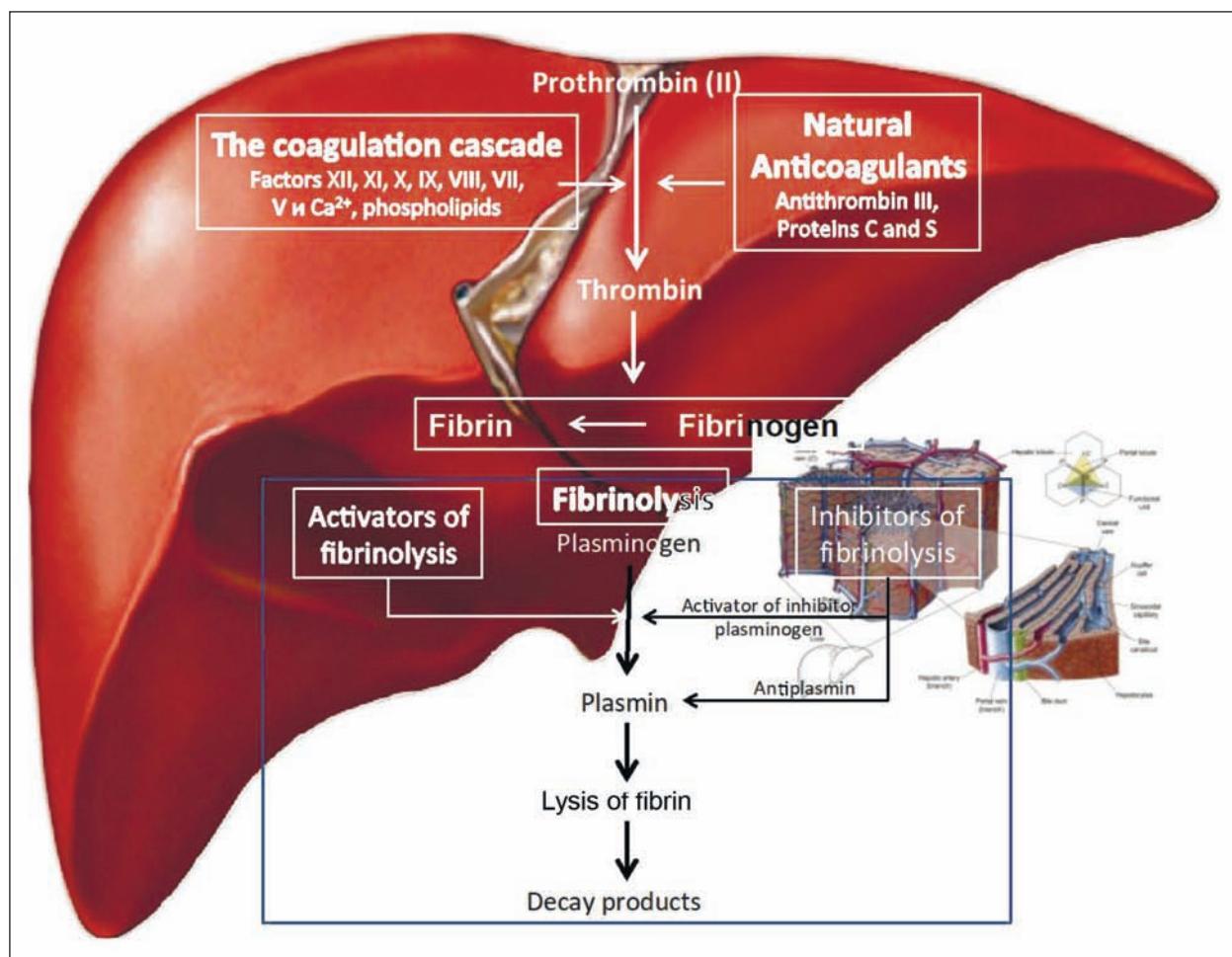


Рис. 1. Роль печени в функционировании компонентов системы гемостаза.
Fig. 1. Role of the liver in functioning of hemostasis system components.

фактор II (протромбин), фактор VII (проконвертин), фактор IX (Кристмас), фактор X (Стюарта). В процессе реализации тромбогенного сигнала проферменты (факторы VII, IX, X и II) за счет частичного протеолиза превращаются в активные ферменты. Находящиеся в крови факторы Va (акцептерин) и VIIIa (антгемофильный фактор), а также мембранный белок — тканевый фактор (ТФ, фактор III) являются белками-активаторами этих ферментов.

Тканевый фактор (фактор III) представляет собой комплекс, состоящий из белка и фосфатидилсерина. Он является одной из ключевых молекул системы гемостаза [5]. Белковая часть тканевого фактора (апопротеин III) экспонирована на поверхности многих клеток (мозга, легких, печени, селезенки и др.) и связана с фосфатидилсерином плазматических мембран. Однако появление апопротеина III на поверхности клеток, соприкасающихся с кровью (эндотелиальных и моноцитов), происходит только при определенных условиях: при повреждении сосуда и/или нарушении нормальной асимметрии их плазматических мембран. Тканевый фактор в протеолитической активации не нуждается.

tissue factor (apoprotein III) is exposed on the surface of different cells (brain, lungs, liver, spleen, etc.) and is associated with phosphatidylserine of plasma membranes. However, apoprotein III appears on the surface of blood-contacting cells (endotheliocytes) only under certain conditions: vessel damage and/or an alteration of the normal asymmetry of plasma membranes. The tissue factor does not require proteolytic activation for expressing the activity.

Thrombin performs a number of important physiological functions. It is an enzyme of the procoagulant and contact pathways of blood clotting that initiates reactions of the anticoagulant phase, causes platelet aggregation and provides a promitogenic effect contributing to proliferation and repair of cells. Being one of the key factors of coagulation, thrombin possesses dual anti-thrombotic and post-thrombotic capabilities that has been defined as a «thrombin paradox» [6]. The specificity of thrombin action is determined by its concentration. At low concentrations, thrombin is involved in inducing activity of protein C and is considered as an antithrombotic agent. Since the thrombin concentration in the blood is increasing, it converts fibrinogen into fibrin that leads to activation of factors

Тромбин выполняет ряд важных физиологических функций: является ферментом прокоагулянтного и контактного путей свертывания крови, инициирует реакции антикоагулянтной фазы, вызывает агрегацию тромбоцитов и оказывает митогенное действие, участвуя в пролиферации и репарации клеток. Тромбин, являясь одним из ключевых факторов свертывания, в тоже время выступает как с анти- так и с посттромботической способностью, что определило термин «тромбиновый парадокс» [6]. Концентрация тромбина определяет его специфичность. В низкой концентрации он участвует в активации протеина С и является антитромботическим агентом. При возрастании в крови его концентрации, он конвертирует фибриноген в фибрин, активируя факторы V и VIII. В данном случае он экспрессирует протромботическую способность. При очень высокой его концентрации экспрессируется антифибринолитическая активность, за счет активации тромбином ингибитора тромбин-индуцированного фибринолиза (TAFI) и фактора XIII.

Частичным протеолизом активируются также факторы V и VIII, превращаясь, соответственно, в факторы Va и VIIIa. В результате активации этих факторов изменяется их конформация и повышается сродство к фосфолипидам мембран и ферментам, которые они активируют.

Фактор V и фактор VIII – доменные белки, циркулирующие в крови. Оба фактора активируются частичным протеолизом под действием тромбина. Фактор VIII в плазме крови находится в комплексе с белком – фактором фон Виллебранда. Фактор фон Виллебранда в этом комплексе стабилизирует фактор VIII, препятствуя его разрушению протеолитическим ферментом антикоагулянтной фазы.

Фактор фон Виллебранда, который играет важную роль в гемостатических процессах, синтезируется в эндотелиальных клетках, а фактор VIII синтезируется как гепатоцитами, так и внепечечночными синусоидальными эндотелиоцитами. Фактор Виллебранда играет ключевую роль в адгезии и агрегации тромбоцитов. Он способствует связи тромбоцита с субэндотелием и стабилизирует фактор VIII, защищая его от инактивации и одновременно транспортирует фактор VIII к месту повреждения. Фактор VIII всегда связан с фактором Виллебранда.

Физиологические ингибиторы свертывания крови играют важную роль в поддержании гемостаза, так как они сохраняют кровь в жидким состоянии и препятствуют распространению тромба за его пределы. Свертывание крови должно быть ограничено не только в пространстве, но и во времени. Антикоагулянтная фаза ограничивает время существования активных факторов в крови и инициируется самим тромбином. Следовательно, тромбин, с одной стороны, ускоряет свертывание крови, являясь последним ферментом каскада

V and VIII. In this case, thrombin exhibits strong prothrombotic ability. Further, at a very high concentration, antifibrinolytic activity is expressed due to activation of thrombin inducible fibrinolysis inhibitor (TAFI) and factor XIII by thrombin.

Factors V and VIII are also activated by partial proteolysis, being converted into factors Va and VIIIa, respectively. Activation of these factors causes a change in their conformation and an increase in affinity for membrane phospholipids and enzymes, which they activate.

The factor V and factor VIII are blood-circulating domain proteins. Both factors are activated by thrombin via partial proteolysis. Factor VIII circulates in plasma in complex with the von Willebrand factor. The latter stabilizes factor VIII preventing it from destruction by the proteolytic enzyme of the anticoagulant phase.

Endothelial cells synthesize the von Willebrand factor, which plays an important role in hemostatic processes, whereas factor VIII is synthesized by both hepatic and extrahepatic sinusoidal endotheliocytes. The von Willebrand factor plays a key role in the adhesion and aggregation of platelets.

It promotes platelet binding to subendothelium and stabilizes factor VIII, protecting it from inactivation and simultaneously transports factor VIII to the site of injury. Factor VIII is always associated with the von Willebrand factor.

The physiological inhibitors of blood coagulation play an important role in maintaining hemostasis, as they keep blood liquid and prevent the spread of a blood clot beyond its limits. The clotting of blood should be limited not only within the local site, but also by time. The anticoagulant phase limits the time of active factors in the blood and is initiated by thrombin itself. On the one hand, thrombin accelerates the coagulation of blood being the last enzyme of the cascade of coagulation reactions. On the other hand, it inhibits the coagulation causing the formation of enzyme complexes of the anticoagulant phase on the intact vascular endothelium. This stage represents a short cascade of reactions in which, in addition to thrombin, the activating protein thrombomodulin (Tm), the vitamin K-dependent serine protease protein C, the activator protein S and the factors Va and VIIIa are involved. Natural anticoagulants that affect the coagulation cascade are also synthesized by the liver cells (fig. 1). Anticoagulant phase causes inhibition of the cascade of blood clotting reactions, and inhibitors of clotting enzymes inactivate active enzymes in the bloodstream.

The important function of phospholipids in blood clotting became known since it was shown that a mixture of phospholipids could replace platelets when blood clotting was activated *in vitro* [7–9]. James Morrissey from University of Illinois notes that biochemists have known for decades that the interaction of proteins – coagulation factors with the cell membranes is necessary to initiate clotting [10, 11]. It

реакций коагуляции, а с другой — тормозит его, вызывая образование ферментных комплексов антикоагулянтной фазы на неповрежденном эндотелии сосудов. Этот этап представляет собой короткий каскад реакций, в котором кроме тромбина участвуют белок-активатор тромбомодулин (Tm), витамин К-зависимая сериновая протеаза протеин С, белок-активатор S и факторы Va и VIIIa. Естественные антикоагулянты, влияющие на каскад свертывания, также синтезируются печенью. Антикоагулянтная фаза вызывает торможение каскада реакций свертывания крови, а ингибиторы ферментов свертывания инактивируют активные ферменты в кровяном русле.

Важная функция фосфолипидов в свертывании крови стала известной после того, как было показано, что смесь фосфолипидов может заменить тромбоциты при активации свертывания крови *in vitro* [7–9]. Джеймс Моррисси (James Morrissey) из Университета Иллинойса отмечает, что десятилетиями биохимики знали, что для «запуска» свертывания крови необходимо взаимодействие белков — факторов свертывания — с мембранными клетки [10, 11]. Было показано, что у каждого фактора свертывания крови в структуре имеется участок — gamma-carboxyglutamic acid-rich (GLA) domain, взаимодействующий со специфическими липидами клеточной мембранны, инициируя химические процессы, отвечающие за свертывание крови [12].

Тканевый фактор, фактор Va и фактор VIIIa имеют центры связывания с фосфолипидами мембран и ферментами VIIa, IXa и Xa, соответственно (рис. 2). При связывании с белками-активаторами в результате конформационных изменений активность этих ферментов повышается [11].

Взаимодействие ферментных комплексов с клеточными мембранами происходит с участием ионов Ca^{2+} . Все проферменты прокоагулянтного пути (II, VII, IX, X) содержат остатки γ -карбоксиглутаминовой кислоты, образующиеся в результате посттрансляционной модификации этих белков в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов. Остатки γ -карбоксиглутаминовой кислоты в факторах VIIa, IXa и Xa обеспечивают взаимодействие этих ферментов посредством Ca^{2+} с отрицательно заряженными фосфолипидами клеточных мембран.

Ферментные мембранные комплексы прокоагулянтного пути образуются только при наличии на внешней поверхности плазматической мембраны клеток тканевого фактора и отрицательно заряженных фосфолипидов (рис. 2). Поперечная асимметрия плазматических мембран, в частности, определяется преобладанием в наружном слое нейтральных фосфолипидов (фосфатидилхолина и сфингомиелина), а во внутреннем — отрицательно заряженных (фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина). Специальная ферментная система обеспечивает трансмембранный перенос и такое

has been shown that each blood coagulation factor in the structure has a gamma-carboxyglutamic acid-rich (GLA) domain that interacts with specific lipids in the cell membrane, by initiating the chemical processes that are responsible for blood clotting [12].

Tissue factor, factor Va, and factor VIIIa have binding centers for membrane phospholipids and the enzymes VIIa, IXa and Xa, respectively (fig. 2). When binding to the activator proteins due to conformational changes, the activity of these enzymes increases [11].

The interaction of enzyme complexes with cell membranes occurs with the participation of Ca^{2+} ions. All zymogens of the procoagulant factors II, VII, IX, X contain γ -carboxyglutamic acid residues arising from the posttranslational modification of these proteins in the endoplasmic reticulum of hepatocytes. The residues of γ -carboxyglutamic acid of factors VIIa, IXa and Xa are involved in interaction with negatively charged phospholipids of cell membranes with the aid of Ca^{2+} cations. Enzyme membrane complexes of the procoagulant pathway are solely formed in the presence of both tissue factor and negatively charged phospholipids on the outer surface of the cell membrane (fig. 2). Specifically, the transverse asymmetry of cell membranes is determined by the predominance of neutral phospholipids within the outer layer, and by negatively charged phospholipids in the internal layer. A special enzyme system provides a transmembrane transfer and a distribution of phospholipids in the cell membranes, in which the outer surface of plasma cell membranes is usually not charged.

The interactions of enzyme complexes with cell membranes occur under the action of Ca^{2+} cations. All the proenzymes of the procoagulant pathways (Factors II, VII, IX, X) contain the residues of γ -carboxyglutamic acid formed as a result of post-translational modification of these proteins in the endoplasmic reticulum of hepatocytes.

Negatively charged phospholipids, phosphatidylserine (PS) and phosphatidylethanolamine (PE) provide the most procoagulant activity. The GLA domain interacts with phosphatidylserine as a part of the cell membrane [10, 12]. In itself, the fragile binding of PS to the clotting factor becomes much stronger in the presence of another phospholipid - phosphatidylethanolamine. Both phospholipids, PS and PE, at high concentrations are localized in the inner petal of lipid bilayer of the resting cell cytoplasmic membrane. This location prevents them from contacting to the clotting factors. When the cell membrane is damaged, PS and PE interact with coagulation factors initiating the coagulation process. Presumably, under the activation of platelets and endotheliocytes, PS and PE move from the inner to the outer petal of lipid bilayer of cytoplasmic membrane and the negatively charged phospholipids become exposed to the outside surface of the cells.

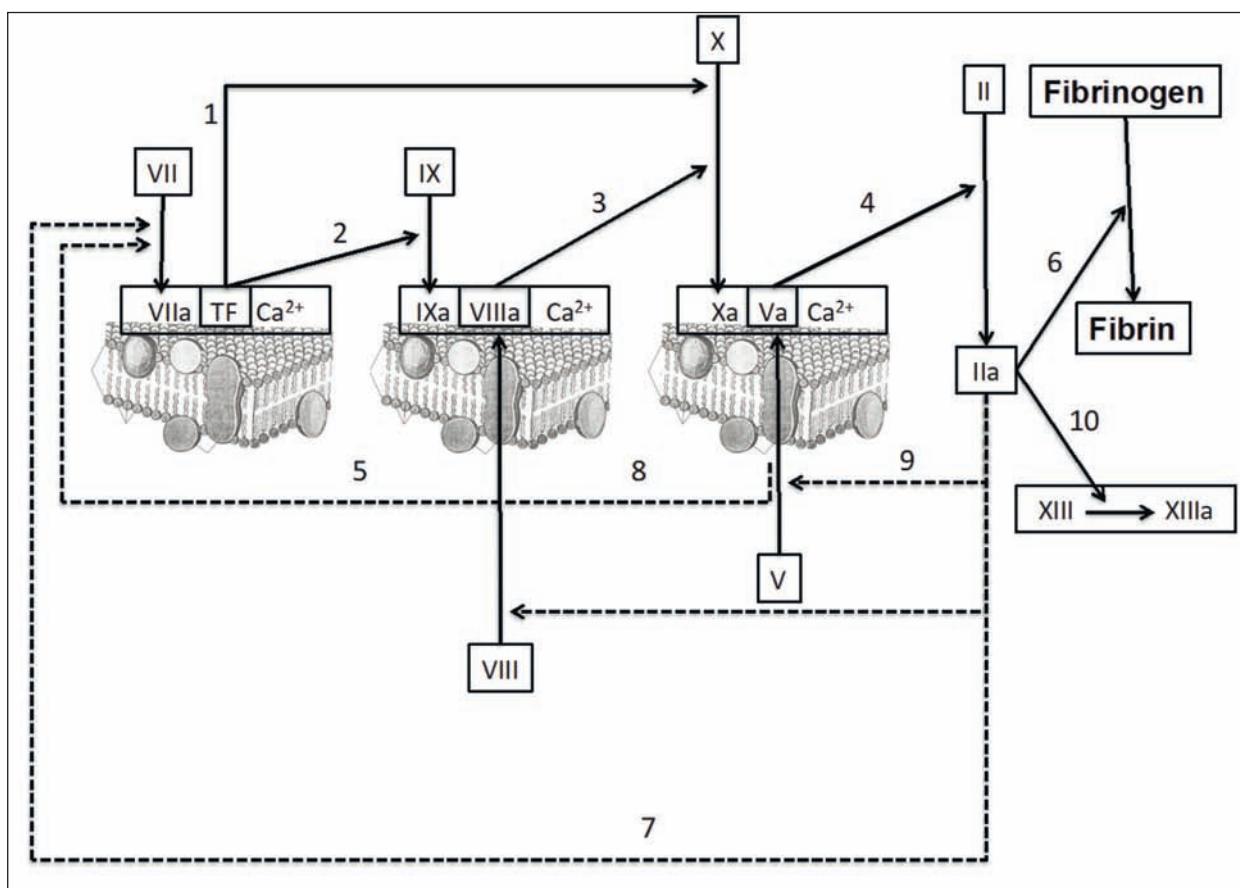


Рис. 2. Прокоагулянтный путь свёртывания крови.

Fig. 2. Procoagulant blood coagulation pathway.

Note. → — activation of clotting factors;> — activation of coagulation factors by the positive feedback; — Membrane phospholipid component of enzyme complexes. TF — tissue factor, Va, VIIIa are activating proteins. 1, 2 — factor VIIa of the VIIa-TF-Ca²⁺ membrane complex activates factors IX and X; 3 — factor IXa of the IXa-VIIIa-Ca²⁺ membrane complex activates factor X; 4, 5 — factor Xa of the Xa-Va-Ca²⁺ membrane complex converts prothrombin (factor II) to thrombin (factor IIa) and activates factor VII; 6—10 — thrombin (factor IIa) converts insoluble fibrinogen into soluble fibrin, activates Factors VII, VIII, V and XIII.

Примечание. → — активация факторов свертывания крови;> — активация факторов свертывания крови по принципу положительной обратной связи; — мембранный фосфолипидный компонент ферментных комплексов. TF — тканевой фактор (tissue factor), Va, VIIIa — белки-активаторы. 1, 2 — фактор VIIa мембранного комплекса VIIa-TF-Ca²⁺ активирует факторы IX и X; 3 — фактор IXa мембранного комплекса IXa-VIIIa-Ca²⁺ активирует фактор X; 4, 5 — фактор Xa мембранного комплекса Xa-Va-Ca²⁺ превращает протромбин (фактор II) в тромбин (фактор IIa) и активирует фактор VII; 6—10 — тромбин (фактор IIa) превращает нерастворимый фибриноген в растворимый фибрин, активирует факторы VII, VIII, V и XIII.

распределение фосфолипидов в клеточных мембранах, при котором в норме внешняя поверхность плазматических мембран клеток не заряжена.

Наибольшей коагуляционной активностью обладают отрицательно заряженные фосфолипиды: фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин. GLA-домен взаимодействует с фосфатидилсерином [phosphatidylserine (PS)], входящим в состав мембраны клетки [10, 12]. Само по себе непрочное связывание фосфатидилсерина (PS) с фактором свертывания становится гораздо более прочным в присутствии другого фосфолипида — фосфатидилэтаноламина (PE). Оба фосфолипида — PS и PE в больших концентрациях присутствуют на внутреннем лепестке цитоплазматической мембранны покоящейся клетки. И это затрудняет их контакт с факторами свертывания. При повреждении клеточной мембранны PS и PE взаимодействуют с фак-

Fibrinolysis

The thrombus is dissolving within a few days after the formation. Fibrinolysis is the enzymatic cleavage of fibrin fibers to form soluble peptides that are removed from the vascular bed. The destruction of fibrin in the thrombus is caused by the serine protease plasmin. Dissolution of the fibrin clot occurs during the interaction of fibrin, plasminogen and tissue-type plasminogen activator (tPA). All proteins involved in the fibrinolysis process, except tPA and the plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1), are synthesized in the liver. The decrease in fibrinolytic activity of the blood is accompanied by thrombosis.

There are several theoretical concepts of blood clotting:

- The classical theory of coagulation [13, 14];
- Waterfall theory or cascade theory [15, 16];

торами свертываемости, инициируя процесс коагуляции. Предположительно при активации тромбоцитов и эндотелиоцитов происходит перемещение PS и PE с внутреннего на внешний лепесток его цитоплазматической мембраны и происходит экспонирование отрицательно заряженных фосфолипидов наружу.

Фибринолиз

Тромб растворяется в течение нескольких дней после образования. Фибринолиз – ферментативное расщепление волокон фибрина с образованием растворимых пептидов, которые удаляются из сосудистого русла. Разрушение фибрина в составе тромба происходит под действием сериновой протеазы плазмина. Растворение фибринового сгустка происходит при взаимодействии фибрина, плазминогена и тканевого активатора плазминогена (ТАП). Нарушение разрушения фибринового сгустка может быть вызвано наследственным дефицитом плазминогена или генетическим дефектом его структуры, снижением поступления в кровь активаторов плазминогена, повышением содержания в крови ингибиторов фибринолиза (и-ТАП-1, и-ТАП-2, α_2 -антiplазмина). Все протеины, вовлеченные в процесс фибринолиза, за исключением ТАП и ингибитора активатора плазминогена 1 (ИАП-1), синтезируются в печени. Снижение фибринолитической активности крови сопровождается тромбозами.

Существует несколько теорий свертывания крови:

- Классическая теория свертывания [13, 14];
- Теория водопада или каскадная теория [15, 16];
- Пересмотренная теория коагуляции [17];
- Клеточная модель гемостаза [18].

Теории свертывания крови рассматривают последовательность событий, которые происходят после повреждения сосудистой стенки до момента образования фибринового сгустка. При повреждении сосуда «включается» каскадный механизм активации ферментов с последовательным образованием трех связанных с фосфолипидами клеточной мембраны ферментных комплексов. Каждый комплекс состоит из протеолитического фермента, белка-активатора и ионов Ca^{2+} : VIIa-TF- Ca^{2+} , IXa-VIIIa- Ca^{2+} (теназа), Xa-Va- Ca^{2+} (протромбиназа) (рис. 2). Комплекс Xa-Va- Ca^{2+} (протромбиназный комплекс) активирует протромбин (фактор II). Каскад ферментативных реакций завершается образованием мономеров фибрина и последующим формированием тромба.

В активации ферментов каскада выделяют три основных механизма: частичный протеолиз, взаимодействие с белками-активаторами и взаимодействие с модифицированными клеточными мембранами. Свертывание крови обеспечивается взаимодействием белков плазмы (факторов) и клеток

- The revised coagulation theory [17];
- Cell-based model of hemostasis [18].

The theories of blood coagulation consider the sequence of events that occur after damage to the vascular wall until the formation of the fibrin clot. When the vessel is damaged, the cascade mechanism of activation of enzymes is initiated that includes sequential formation of three enzyme complexes linked to phospholipids. Each complex consists of a proteolytic enzyme, an activator protein, and Ca^{2+} ions: VIIa-TF- Ca^{2+} , IXa-VIIIa- Ca^{2+} (tenase), Xa-Va- Ca^{2+} (fig. 2). Complex Xa-Va- Ca^{2+} (prothrombinase complex) activates prothrombin (factor II). The cascade of enzymatic reactions is completed by the formation of fibrin monomers followed by formation of a thrombus.

There are three main mechanisms of the activation of cascade enzymes that include partial proteolysis, interactions with activator proteins, and interaction with modified cell membranes. Blood coagulation occurs due to multiple interactions of plasma proteins (factors) and blood cells (platelets and monocytes) with damaged endothelium or subendothelial components. Normally, all proteins and blood cells involved in blood clotting are latent state; they are activated when the integrity of the vessel wall is damaged. It is believed that when the endothelium is injured, the platelets react first. The ability of platelets to adhere to the damaged surface of the vessel wall (adhesion) and to each other (aggregation), bind to fibrin, form a platelet thrombus, and secrete the hemostatic factors at the site of injury determine their role in hemostasis. Activation of platelets is accompanied by the appearance on the surface of the plasma membrane of negatively charged local areas formed by phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine.

The main inducers of platelet activation and aggregation are von Willebrand factor, collagen, thrombin, ADP. The platelet plasmatic membrane contains several types of von Willebrand factor receptors. This factor, interacting with the receptors, acts on the platelets through the inositol phosphate signal transfer system. As a result, thrombocytes acquire a spiked shape that facilitates their interaction with each other and with the surface of the damaged endothelium. The most important primary inducers of platelet activation are thrombin and collagen. The interaction of these proteins with specific receptors of the plasmatic membrane of platelets leads to the mobilization of Ca^{2+} from the tubular system into the cytoplasm, which ultimately causes their adhesion and aggregation.

Activation of platelets is accompanied by a change in their metabolism and the release of biologically active substances. These substances cause morphological changes, adhesion and aggregation of platelets that contribute to formation of thrombus.

Alterations of the functional activity of receptors and the secondary platelet mediators lead to a changes of functional activity of platelets that might contribute to pathogenesis of various diseases accompa-

крови (тромбоциты и моноциты) с поврежденным эндотелием или субэндотелиальными структурами. В норме все белки и клетки крови, участвующие в свертывании крови, находятся в латентном состоянии и активируются при нарушении целостности стенки сосудов. Считается, что при повреждении эндотелия, первыми реагируют тромбоциты. Способность тромбоцитов прилипать к поврежденной поверхности стенки сосуда (адгезия) и друг к другу (агрегация), связываться с фибрином, образуя тромбоцитарный тромб, и секretировать в месте повреждения сосуда гемостатические факторы определяет их роль в гемостазе. Активация тромбоцитов сопровождается появлением на поверхности плазматической мембраны отрицательно заряженных участков, образованных фосфатидилсерином.

Основные индукторы активации и агрегации тромбоцитов – фактор фон Виллебранда, коллаген, тромбин, АДФ. Плазматическая мембрана тромбоцитов содержит несколько типов рецепторов фактора фон Виллебранда. Этот фактор, взаимодействуя с рецепторами, действует на тромбоциты через инозитолфосфатную систему передачи сигнала. В результате этого тромбоциты приобретают шиповидносферическую форму, облегчающую их взаимодействие друг с другом и с поверхностью поврежденного эндотелия. Наиболее важные первичные индукторы активации тромбоцитов – тромбин и коллаген. Взаимодействие этих белков со специфическими рецепторами плазматической мембраны тромбоцитов приводит к мобилизации Ca^{2+} из плотной тубулярной системы в цитоплазму, что в конечном итоге вызывает их адгезию и агрегацию.

Активация тромбоцитов сопровождается изменением их метаболизма и освобождением биологически активных веществ. Эти вещества вызывают морфологические изменения, адгезию, агрегацию тромбоцитов и участвуют в образовании тромба.

Нарушение функциональной активности рецепторов и системы вторичных посредников тромбоцитов приводит к изменению их функции и может явиться причиной ряда заболеваний, сопровождающихся тромбозами или кровотечениями. Тромбоциты, скапливаясь в месте повреждения, образуют тромбоцитарную пробку, которая может остановить кровотечение из мелких сосудов. Стабилизация тромбов зависит от появления тромбина, который вызывает образование нитей фибринова, стабилизирующих тромбоцитарные агрегаты в артериях и являющихся основным компонентом венозных тромбов. Образование тромбина происходит в результате серии последовательных реакций, в которых участвуют 12 белков – факторов свертывания, ионы Ca^{2+} и фосфолипиды. Все факторы системы гемостаза, в активированной форме являются специализированными ферментами – сериновыми протеазами, а фактор XIII – трансглутаминазой. Прот-

nied by thrombosis or bleeding. Platelets accumulating at the site of injury form a platelet plug, which can stop bleeding from small vessels. Stabilization of thrombus depends on the appearance of thrombin, which causes the formation of fibrin filaments stabilizing platelet aggregation in the arteries or the veins. The formation of thrombin occurs as a result of a series of consecutive reactions, which include interactions of 12 proteins-clotting factors, Ca^{2+} ions and phospholipids. All factors of hemostasis system in activated form are serine proteases and factor XIII is transglutaminase. The process of coagulation is commonly subdivided into sequential stages, each of which ensures the activation of a certain component. Thereby, the blood coagulation represents a self-regulating process with multiple feedbacks that provide fast (positive), local (negative) and timing (fibrinolysis) thrombosis of damaged vessels. The figure 3 shows the general scheme of activation of the hemocoagulation cascade.

Factors V and VIII significantly accelerate two key stages of blood clotting: the activation of factor X and prothrombin. Both factors ensure the formation of multicomponent complexes on the surface of phospholipids.

Coagulation factors include fibrinogen, which under the influence of thrombin turns into insoluble fibrin, which is the structural basis of thrombus. Aggregation of platelets is one of the initial stages of the haemostatic process, which can stop bleeding from injured small vessels. In platelet aggregation, fibrinogen acts as a bridge between activated platelets.

Seasonal changes in concentration of fibrinogen are maximum in winter and minimum in the summer months. The most likely causes of increased fibrinogen in the winter months include increased incidence of respiratory diseases and the number of neutrophils in circulation [19–21].

M. Hoffman and D. M. Monroe propose a model in which coagulation is regulated by cell surface patterns [18]. Authors propose that coagulation occurs not as a «cascade», rather as three overlapping stages:

1. Initiation, which occurs on surface of TF expressing cells. Coagulation begins from the TF expressing cells like fibroblasts. If the procoagulant stimuli are sufficiently strong, optimal amount of factors Xa, IXa and thrombin are formed to successfully initiate the coagulation.

2. Amplification, in which platelets and cofactors are activated to generate thrombin on a large scale. Amplification of the coagulant response occurs as the «action» moves from the TF expressing cell to the platelet surface. The procoagulant stimulus is amplified as platelets adhere, become activated and accumulate activated cofactors on their surfaces (fig. 4).

Propagation, in which large amounts of thrombin are generated on the platelet surface. In the propagation phase, the active proteases combine with their cofactors on the platelet surface best adapted for generating he-

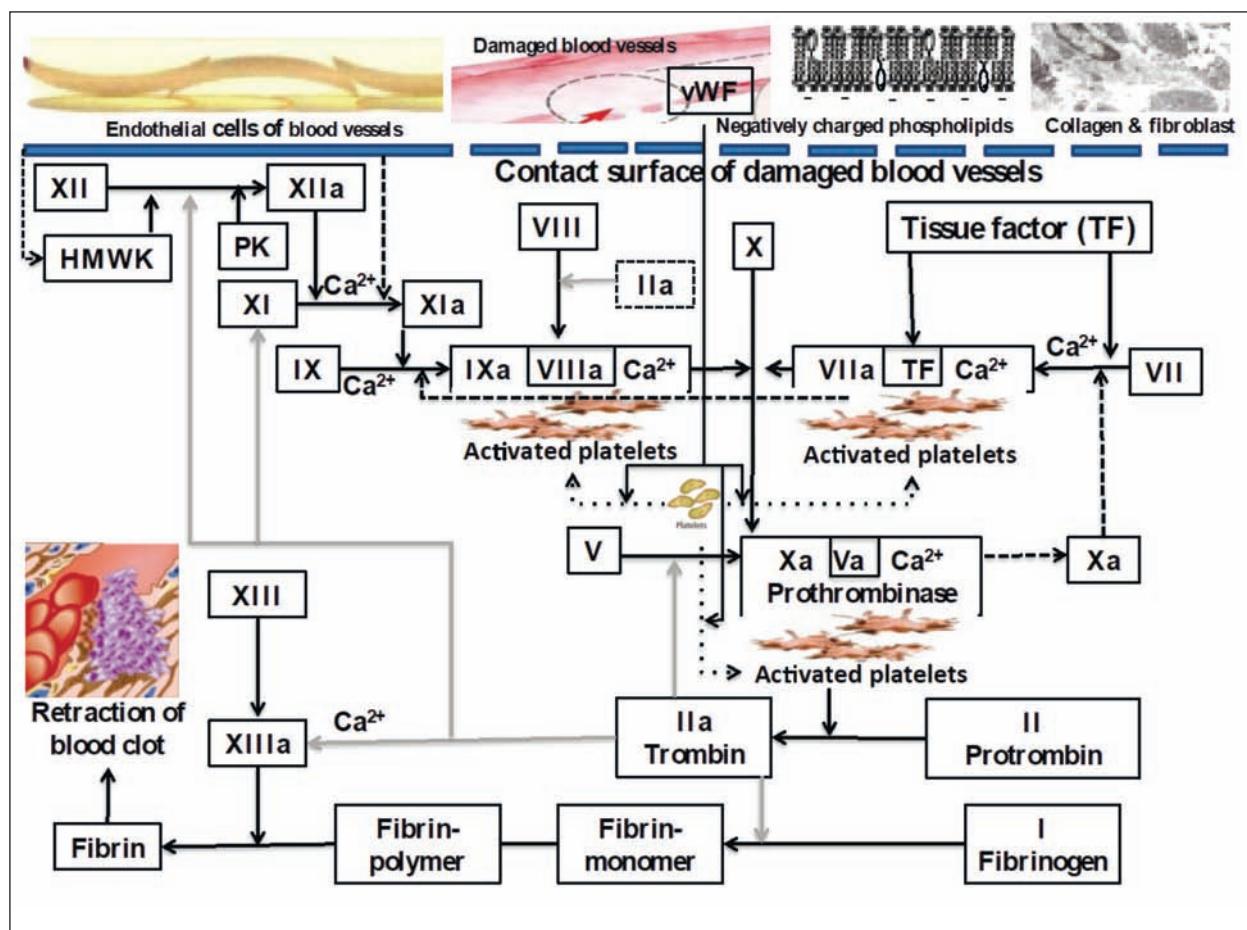


Рис. 3. Каскадный механизм свертывания крови.

Fig. 3. Cascade mechanism of hemocoagulation.

Note. → — Activation of factors blood clotting;> — activation of platelets; HMWK — High-molecular-weight kininogen; PK — Prokallikrein; vWF — von Willebrand factor.

Примечание. → — активация факторов свертывания крови (Activation of factors blood clotting);> — активация тромбоцитов (Activation of platelets); HMWK — Высокомолекулярный кининоген (High molecular weight kininogen); PK — Прокалликреин (Prokallikrein); vWF — фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor).

цесс свертывания принято делить на последовательные стадии, каждая из которых состоит в превращении определенного компонента в его активную форму. Процесс свертывания — сложно регулируемый процесс со множественными обратными связями, обеспечивающими быстрое (положительные), локальное (отрицательные) и временное (фибринолиз) тромбирование поврежденных сосудов.

На рис. 3 представлена общая схема активации каскада гемокоагуляции.

Факторы V и VIII значительно ускоряют две ключевые стадии свертывания крови: активацию фактора X и протромбина. Оба фактора обеспечивают образование многокомпонентных комплексов на поверхности фосфолипидов.

К числу факторов свертывания относят и фибриноген, который под воздействием тромбина превращается в нерастворимый фибрин, составляющий структурную основу тромба.

Агрегация тромбоцитов является одной из начальных стадий гемостатического процесса, кото-

ростатиче amounts of thrombin. Increased procoagulant complexes activities produce the burst-like thrombin formation that results in fibrin polymerization.

M. Hoffman cell-based model of coagulation explains some aspects of hemostasis *in vivo* that should be taken into account when interpreting the results of laboratory coagulation tests.

- *In vivo*, the process of blood clotting is unified and is associated with hemostatic reactions of platelets. Platelets not only participate in the activation of coagulation factors, but also serve as a regulatory element for the entire blood clotting process.

- The coagulation under physiological conditions is localized within the zone of the vessel injury. Its non-spreading character is promoted by an anticoagulant system and normally functioning endothelial cells.

- Excessive thrombin amount in biological liquids is inactivated by antithrombin III, which is also active against factors IXa, Xa, XIa, XIIa.

- The maintenance of blood in the liquid state is facilitated by the reticuloendothelial system and he-

рая может остановить кровотечение при повреждении мелких сосудов. В агрегации тромбоцитов фибриноген выполняет роль мостиков, связывающих между собой активированные тромбоциты.

Для фибриногена описаны сезонные изменения концентрации с максимумом в зимние и минимумом в летние месяцы. Наиболее вероятной причиной повышения фибриногена в зимние месяцы является увеличение частоты респираторных заболеваний и количества нейтрофилов [19–21].

M Hoffman and DM Monroe III предложили клеточную модель свертывания крови (cell-based model of coagulation). Она предполагает, что процесс коагуляции регулируется за счет изменений свойств клеточной поверхности [18]. Клеточная модель свертывания крови включает три фазы:

1. Инициация. В первую фазу происходит активация фактора VII на поверхности клеток, содержащих тканевой фактор (TF). К таким клеткам относятся фибробласты, гладкомышечные клетки сосудов, моноциты, нейтрофилы. Клетки, несущие TF, начинают контактировать с плазмой. При повреждении сосудистой стенки обнажаются субэндотелиальные структуры (коллаген), что приводит к скоплению в этой области тромбоцитов (адгезия). TF связывается с фактором VII с образованием комплекса TF/VIIa, который локально на поверхности TF-несущих клеток активирует факторы X и IX. Фактор IXa мигрирует и связывается с поверхностью тромбоцитов, в то время как фактор Xa остается на поверхности клеток, несущих TF. Фактор Xa активирует фактор V. В результате, образовавшийся на поверхности TF-несущих клеток комплекс Xa/Va расщепляет протромбин (фактор II) с образованием небольшого количества тромбина, ключевого фактора последующего усиления активации системы свертывания.

2. Амплификация. Реакции фазы «Амплификации» происходят на поверхности тромбоцитов. Небольшое количество тромбина, образовавшегося в фазу «Инициации», активирует тромбоциты, факторы V, VIII, XI. Тромбин способствует высвобождению фактора VIII из комплекса с фактором Виллебранда, в результате образуется VIIIa. Активированные небольшим количеством образовавшегося в фазу «Инициации» тромбина факторы в следующую фазу (фазу «Распространения») обеспечивают формирование на тромбоцитарной матрице огромного количества тромбина, которое способно перевести фибриноген в фибрин.

3. Распространение. На поверхности активированных тромбоцитов формируются теназный (VIIIa/IXa) и протромбиназный (Va/Xa/кальций/фактор III тромбоцитов) комплексы, что провоцирует так называемый «тромбиновый взрыв». Тромбин переводит Фибриноген в Фибрин, а также активирует фактор XIII, обеспечивающий стабилизацию фибриновых нитей и образование множества ковалентных перекрестных связей между ними.

патоциты that specifically remove the activated clotting factors and fibrinogen from circulation with no effect on the precursors. The limitation of spreading the coagulation is ensured by contribution of tissue factor pathway inhibitor, thrombomodulin, and heparin-like glycosaminoglycans on the surface of endotheliocytes.

In norm, the hemostasis system is in a dynamic equilibrium. Excess or insufficient number of thrombogenic factors or lacks of anticoagulant are the main cause of hemostasis disorders.

Changes in the hemostatic system in surgery phases of the liver transplantation

Liver transplantation is performed under general anesthesia with propofol, inhalational anesthetics, xenon and other drugs [22]. At the terminal stage of hepatic failure, various mechanisms can impair the anesthesia drug pharmacokinetics. Influence of anesthetics on the hemostatic system should be considered because:

- activities of virtually all enzyme systems contributing to hepatic metabolism and excretion of drugs are suppressed;
- alteration of intrahepatic blood circulation and the development of portal hypertension leads to an increased concentration of drugs in the systemic blood flow because of impaired metabolism in the liver;
- impairment of the protein synthesis in hepatocytes leads to decreased concentration of albumin in the blood and a reduction in its ability to bind drugs; and
- increase in the proportion of drugs not bound to albumin is accompanied by increased activity and/or faster elimination of the drug.

One of most important principles of anesthesia is the anticipatory or preventive nature of treatment options, the choice of which is based upon the results of detailed preoperative assessment of the patient's condition. Since the severity of pharmacodynamic effects and the duration of the action of anesthetic drugs in liver transplantation are still not sufficiently predictable, it is advisable to monitor both the depth of anesthesia and neuromuscular conduction, and the state of the hemostatic system.

Liver transplantation is a surgical operation with a high risk of massive blood loss, possibly necessitating transfusion therapy. The volume of blood loss varies significantly, and in most studies it correlates with high mortality, poor graft function and risk of infection [23, 24]. In recent years, improvements in anesthetic maintenance, surgical techniques, methods of graft conservation, and methods of monitoring and correction of the hemostatic system have reduced the average volume of blood loss and led to a significant reduction in cases requiring hemotransfusions [25,

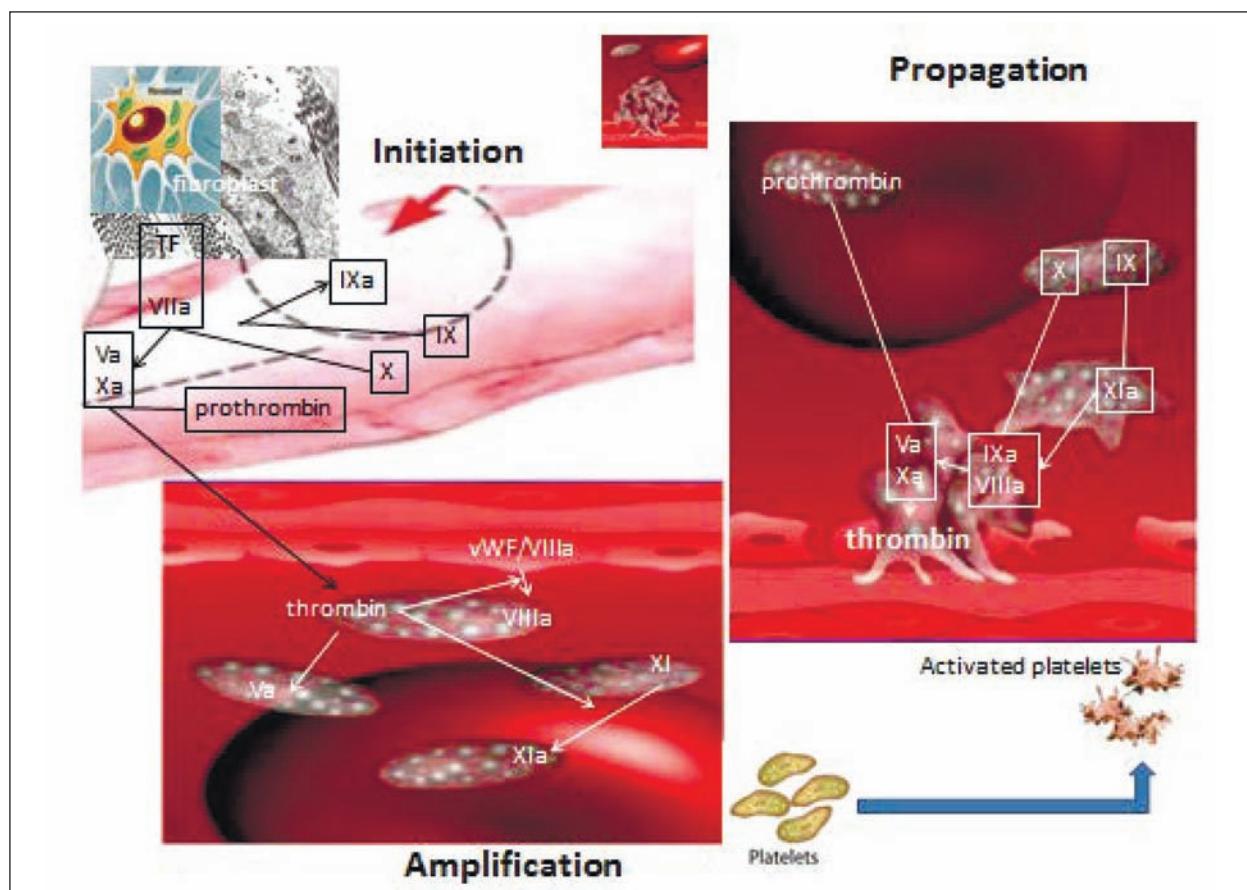


Рис. 4. Клеточная модель свертывания крови.

Fig. 4. Cell-based model of coagulation.

Note. The three phases of coagulation occur on different cell surfaces: Initiation on the tissue factor-bearing cell; Amplification on the platelet as it becomes activated; and Propagation on the activated platelet surface.

Примечание. Три фазы свертывания крови происходят на различных поверхностях клетки: Инициация — на ТФ-несущих клетках; Амплификация — на тромбоцитах, по мере их активирования; и Распространение — на активированной поверхности тромбоцитов.

Три фазы свертывания крови происходят на различных поверхностях клетки: Инициация — на ТФ-несущих клетках; Амплификация — на тромбоцитах, по мере их активирования; и Распространение — на активированной поверхности тромбоцитов.

Клеточная модель свертывания крови (рис. 4), призвана описать процессы гемокоагуляции *in vivo* и объяснить ограничения, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов лабораторных коагуляционных тестов.

- *In vivo* процесс свертывания крови является единым и связан с гемостатическими реакциями тромбоцитов. Тромбоциты не только участвуют в активации коагуляционных факторов, но и выполняют функцию регуляции всего процесса свертывания крови.

- Коагуляционный процесс в физиологических условиях локализован зоной дефекта сосуда. Его нераспространению способствуют противосвертывающая система и нормально функционирующие эндотелиоциты.

- Избыток тромбина в организме человека инактивируется антитромбином III, который также активен в отношении факторов XIIa, XIa, IXa, Xa.

26]. Minimizing blood loss in the intraoperative period is a great achievement because the need for massive hemotransfusions is associated with adverse outcomes in patients with OLT [27, 28]. Currently, cases with very high blood loss during liver transplantation are extremely rare, and in some cases it has become possible to perform liver transplantation even without transfusion of erythrocyte mass.

Transplantation of the liver is characterized by clearly delineated stages of the procedural implementation. The initial stage of the operation, right up to the ligation of the portal vein and the hepatic artery, is typically called the «preanhepatic phase». The next stage, the «anhepatic phase», continues until the beginning of reperfusion of the graft. The final stage is the «postanhepatic phase». From the point of view of an anesthesiologist, it is also important to consider the period of time immediately prior to the surgery beginning, when the recipient is prepared for surgery and general anesthesia.

To prevent complications due to blood coagulation (bleeding or thrombosis), constant monitoring of the hemostatic system is obligatory in each surgery phase. Disturbances of hemostasis during the operation

- Поддержанию крови в жидким состоянии способствуют ретикулоэндотелиальная система и гепатоциты посредством специфического удаления активированных факторов свертывания крови и фибриногена без какого-либо влияния на предшественники, путем ограничения распространения коагуляции при участии ингибитора пути тканевого фактора (tissue factor path way inhibitor, TFPI), тромбомодулина, гепариноподобных гликозаминонгликанов поверхности эндотелиоцитов.

В норме система гемостаза находится в динамическом равновесии. Избыточное или недостаточное количество тромбогенных факторов или недостаточность антикоагулянтных — основная причина нарушений гемостаза.

Изменения в системе гемостаза на различных этапах операции трансплантации печени

Трансплантация печени проводится под общей анестезией с применением пропофола, ингаляционных анестетиков, ксенона и других препаратов [22]. При терминальной стадии печеночно-клеточной недостаточности формируется ряд общих механизмов, нарушающих фармакокинетические свойства лекарственных препаратов:

- Происходит подавление активности практически всех ферментных систем, необходимых для печеночного метаболизма и выведения лекарственных средств.
- Нарушение внутрипеченочной гемоциркуляции и развитие портальной гипертензии приводит к попаданию всосавшихся в кишечнике лекарственных препаратов сразу в системный кровоток, минуя печень.
- Снижение белково-синтетической функции гепатоцитов приводит к уменьшению концентрации альбумина в крови и связыванию с ним лекарственных препаратов.
- Увеличение доли несвязанных с альбумином лекарственных веществ может сопровождаться повышением их активности или способствовать более быстрой элиминации.

Важнейшим принципом анестезиологического пособия является опережающий или превентивный характер лечебных мер, выбор которых основан на результатах детальной предоперационной оценки состояния пациента. Тяжесть исходного состояния и травматичность операции определяют многообразие и выраженность острых расстройств витальных функций при трансплантации печени. Учитывая, что выраженность фармакодинамических эффектов и длительность действия анестезиологических препаратов при трансплантации печени недостаточно предсказуемы, целесообразно использовать не только мониторинг глубины анестезии и нервно-мышечной проводимости, но и состояние системы гемостаза.

may constitute a consequence of the initial coagulopathy, massive blood loss and hemodilution, pathological alterations of the hemostatic system during the anhepatic phase and, later, during the reperfusion of the graft, as well as from progressive metabolic disorders or hypothermia. During surgical intervention, the processes of clotting and fibrinolysis are activated.

Preanhepatic phase

Massive hemorrhage is a serious complication of liver transplantation. Blood loss in the first phase of the operation depends on the basic disease, severity of portal hypertension, alterations of the system of hemostasis, and surgical technique. Neither preoperative coagulation tests nor fibrinolysis markers during surgery are informative enough to suggest the volume of intraoperative blood loss [29]. The latter depends on the development of collateral circulation due to portal hypertension and the presence of adhesions with organs of the abdominal cavity because of previous operations.

Scoring by the Child-Turcotte-Pugh scale or numerical scale has been used to prioritize adult liver transplant candidates. The model for end-stage liver disease (commonly known as MELD) score used in the preoperative period might be useful for prediction of blood loss risk. However, data have demonstrated that MELD scores do not predict blood losses nor an estimation of required blood product for patients during the liver transplant surgery [30]. On the other hand, levels of hemoglobin [29, 31–33], thrombocytopenia [33, 34] and hypofibrinemia, and increased international normalized ratio values might serve as predictors of hemotransfusion volume during the surgery [35–38].

The first stage of the operation is characterized by enhanced traumatism due to dissection of the adhesions and the intersection of a multitude of collateral vessels. Alterations in the integrity of the vascular wall can dramatically shift the fragile compensatory balance of the hemostatic system, thereby increasing the risk of bleeding or thrombosis. Comorbidities that might impact the coagulation system presurgery in concert with a degree of correction of preexisting disorders prior to the operation might significantly affect risk of bleeding or developing thrombosis.

The improvement of surgical techniques and the accumulation of experience in liver transplantation are of decisive importance for reducing intraoperative blood loss. We now know that the use of venous-venous shunting is a risk factor for increased blood loss and need for blood transfusion [39, 40], and that use of the alternative «piggyback» surgical technique results in reduced volume of blood transfusions [41–43].

Disturbances in the hemocoagulation status during the preanhepatic phase of the operation correlate with preoperative changes in the hemostatic system of the recipient (basic hypocoagulation or hypercoagulation, increased fibrinolytic activity, etc.) and the pharmacological effects that accompany any surgical

Трансплантация печени является операцией с высокими факторами риска массивной кровопотери и необходимостью трансфузионной терапии. Объем кровопотери сильно варьирует, и в большинстве исследований коррелирует с высокой летальностью, плохой функцией трансплантата и риском инфекционных осложнений [23, 24].

Улучшения в анестезиологическом обеспечении, совершенствование хирургической техники и консервации органа, улучшение методов мониторинга и коррекции системы гемостаза сократили объем кровопотери и позволили в последние годы значительно снизить потребность в гемотрансfusionах [25, 26]. Минимизация кровопотери в интраоперационном периоде является большим достижением, в связи с тем, что необходимость массивной гемотрансfusionии ассоциируется с неблагоприятными исходами у пациентов при ОТП [27, 28]. В настоящее время трансплантация печени редко сопровождается массивной кровопотерей и в ряде случаев операция выполняется вообще без трансfusionии компонентов аллогенной крови.

Трансплантация печени характеризуется четко очерченными этапами ее выполнения. Начальный этап операции, вплоть до лигирования воротной вены и печеночной артерии, принято называть «доброполученочным». Следующий этап — «бесполученочный», продолжается до начала реинфузии трансплантата. Завершающий этап — «постбесполученочный». С позиции анестезиолога важно рассмотреть также и период непосредственной подготовки к операции и общей анестезии.

Для предупреждения осложнений со стороны свертывающей системы крови (развитие кровотечений или тромбозов), на каждом из этих этапов важно учитывать состояние системы гемостаза. Нарушения гемостаза во время операции — следствие исходной коагулопатии, массивной кровопотери и гемодиллюции, патологических изменений системы гемостаза во время бесполученочного периода и на этапе реинфузии трансплантата, а также прогрессирующих метаболических расстройств и гипотермии. Во время хирургического вмешательства активируются процессы свертывания и фибринолиза.

Доброполученочный период

Кровопотеря на первом этапе операции зависит от исходного заболевания, выраженности портальной гипертензии, изменений в системе гемостаза и хирургической техники. Ни предоперационные коагуляционные тесты, ни маркеры фибринолиза во время операции не позволяют предположить объем интраоперационной кровопотери [29]. Он может возрастать при наличии у пациента спаек (одна из причин — операции в анамнезе) или множественных коллатералей вследствие портальной гипертензии.

intervention [44]. As a rule, moderate coagulation disorders and moderate blood loss occur, associated with the complexity of hepatectomy, the extent of hypocoagulation and the intensity of corrections before surgery. The cause of a liver disease affects blood loss and, accordingly, the need for transfusion. Coagulopathy and the severity of portal hypertension in non-cholestatic cirrhosis are associated with the development of intraoperative hemorrhage to a greater extent than disorders of the hemostatic system in cholestatic liver diseases [45].

In pediatric liver transplantation to address biliary atresia, coagulation disorders are not as significant as for patients with cirrhosis of another etiology.

Anhepatic phase

Changes in the hemostatic system during the anhepatic phase of surgery are due to the absence of synthetic, detoxification and elimination functions of the liver. The course of the anhepatic phase is characterized by a progressive decrease in the fibrinogen content in the blood and clotting factors synthesized by the liver (factors II, V, VII, VIII, IX, X, XI and XII), in combination with activation of fibrinolysis and a severe deficit of antiplasmin [46–48]. During the anhepatic phase of the operation there is a decreased excretion of activated proteins belonging to blood coagulation components and their inhibitors. Since the half-life of certain clotting factors is short, the state of hypocoagulation at this stage is enhanced.

During this period, blood loss is minimal, since the main vessels are constricted, but bleeding may develop due to changes in the hemostasis. Sometimes, persistent thrombocytopenia of unclear etiology persists. One of the causes of coagulopathy in recipients may include preexisting alloimmunization to class I HLA antigens, which otherwise serve to reduce the activity of HLA-expressing platelets. With the use of venous-venous bypass, thrombocytopenia increases as a result of adhesion of platelets to the endothelial cells of the main vessels [49, 50]. Moreover, bleeding may be increased due to heparin leakage from the heparin-coated venous-venous bypass cannula.

The presence of hyperfibrinolysis during this period of the operation has also been demonstrated [46, 51]. There is an increase of tPA concentration in the bloodstream, which is not eliminated by the liver. The simultaneous decrease of α_2 -antiplasmin and plasminogen and increase of degradation products of fibrin and fibrinogen might reflect the active fibrinolytic process.

Hypothermia, which is considered an integral companion of any surgical intervention and anesthesia, significantly impacts the state of the hemostatic system. Severe hypothermia in liver transplantation is associated with the duration of surgical intervention and anesthesia. Through the surgical access point (a large wound surface), thermal losses and fluid losses are re-

Прогностическое значение шкалы MELD (model for end-stage liver disease) в отношении предполагаемой интраоперационной кровопотери в последних исследованиях подвергается сомнению [30]. А уровень гемоглобина [29, 31–33], тромбоцитопения [33, 34], гипофибриногенемия и повышение МНО могут служить предикторами для определения объема гемотрансфузии во время операции [35–38].

Совершенствование хирургических методик и накопление опыта при трансплантации печени имеет определяющее значение для снижения интраоперационной кровопотери. Использование методики вено-венозного шунтирования является фактором увеличения кровопотери и гемотрансфузии [39, 40]. Использование хирургической техники «piggyback» (комбинированная, совмещенная) позволило сократить объем гемотрансфузий [41–43] по сравнению с классической методикой в условиях применения вено-венозного шунтирования. Данная техника подразумевает отделение печени от позадипеченочного отдела нижней полой вены, что нередко представляет значительные технические трудности. Все мелкие печеночные вены, дренирующие хвостатую долю, и добавочные правые печеночные вены раздельно лигируются и пересекаются по направлению снизу вверх до уровня основных печеночных вен. Таким образом, нижняя полая вена реципиента сохраняется на всем протяжении. Выполняется гепатэктомия без пережатия нижней полой вены.

Нарушения в гемокоагуляционном статусе во время добесценочного периода операции коррелируют с предоперационными изменениями в системе гемостаза реципиента (базовая гипо- или гиперкоагуляция, усиленная фибринолитическая активность и т. п.) и фармакологическими воздействиями, которыми сопровождается любая общая анестезия [44]. Как правило, наблюдаются умеренные нарушения коагуляции и умеренная кровопотеря, которая коррелирует со сложностью гепатэктомии, степенью выраженности гипокоагуляции и ее скорrigированности до операции. Этиология заболевания печени влияет на кровопотерю и, соответственно, на потребность в трансфузии. Коагулопатии и выраженностю портальной гипертензии при циррозах печени не-холестатической этиологии в большей степени способствуют развитию интраоперационного кровотечения, чем нарушения в системе гемостаза при холестатических заболеваниях печени [45].

При трансплантации у детей по поводу билиарной атрезии нарушения коагуляции не столь значительны, как при циррозе другой этиологии.

Беспеченочный период

Изменения в системе гемостаза во время беспеченочного периода обусловлены отсутствием

alized, both of which require adequate replenishment. Despite the use of thermal mattresses, foil wrapping and heating of solutions, after 5–6 h of anesthesia, the temperature in the rectum and esophagus of the recipient decreases from 36.6°C to 34.9°C and the peripheral temperature at the fingertip diminishes from 34°C to 26°C [52, 53]. The temperature decrease continues through the operation stage, during which the donor liver is extracted from ice storage and transferred to inside the abdominal cavity of the recipient.

Hypothermia leads to coagulopathy, increased bleeding time and inhibition of platelet function by altering the release of thromboxane A₂. The decrease in temperature by itself might inhibit the function of the enzymes of the coagulation cascade [54–56]. Hypothermia more than 2°C severely increases intraoperative blood loss and the need for hemotransfusion [57, 58].

Postanhepatic phase and the reperfusion and postreperfusion stage

After a short period following the initiation of a blood flow through the transplant, it is possible to preevaluate the functionality of the transplant by considering the color, turgor pressure and presence or absence of bile secretion. Certainly, the parameters of the blood coagulation system, which react sensitively to the functional capabilities of the transplant, might also be of informative value. Since the function of the transplant is recovering in the 30–40 min after the start of reperfusion, the coagulation index of the blood, as a rule, begins to stabilize, showing gradual improvement at first. Reperfusion is the key point of the operation, and it can significantly alter the blood coagulation, possibly resulting in severe coagulopathy soon after the blood flow through the transplant begins. Nonretractive coagulopathy associated with the progressive fibrinolysis is typical for the primary non-functioning graft.

After the liver transplant is included into the bloodstream flow, disorders of hemostasis are determined by the condition of various systems of the recipient's body, quality of the transplanted organ, severity of the reperfusion syndrome, and release of exogenous heparin and endogenous heparin-like substances from the donor liver [59].

Storage of the donor liver from the withdrawal time to the initiation of reperfusion initiation is accompanied by transplant ischemia [60]. In this period, natural anticoagulants and unidentified coagulation inhibitors can accumulate in the donor liver. A definite contribution can be made by heparin and heparin-like substances eluted from the donor liver [61]. Heparin, which is used during the withdrawal and preservation of the donor liver, enters the recipient's bloodstream during reperfusion of the graft. In addition, it is known that the donor liver is a source of a large amount of tPA; and, a low level of its inhibitor in the recipient promotes activation of fibrinolysis [62]. Along with all

синтетической, детоксикационной и элиминационной функций печени. Течение беспеченочного периода характеризуется прогрессирующим уменьшением содержания в крови фибриногена и факторов свертывания, вырабатываемых в печени — II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII — в сочетании с активацией фибринолиза при резком дефиците антиплазмина [46–48]. На беспеченочном этапе операции отмечается сниженное выведение активированных белков свертывающей системы крови и ингибиторов. Так как период полувыведения некоторых факторов свертывания короткий, состояние гипокоагуляции на данном этапе усиливается. В этот период кровопотеря минимальна, так как основные сосуды пережаты, но вследствие изменений в гемостазе может развиться кровотечение. Одной из причин коагулопатии может быть предсуществующая аллоиммунизация реципиентов к HLA-антителам, что снижает активность тромбоцитов с HLA-антителами I класса. При использовании вено-венозного обхода (BVO) нарастает тромбоцитопения вследствие адгезии тромбоцитов на стенках магистральных сосудов [49, 50]. Поступление в кровь гепарина из покрытия канюль для BVO может способствовать повышению кровоточивости.

Доказано наличие гиперфибринолиза в этот период операции [46, 51]. Происходит увеличение концентрации тканевого активатора плазминогена, который не элиминируется печенью, выключенной из кровотока. Доказательством активного фибринолитического процесса служат одновременное снижение α_2 -антiplазмина и плазминогена и увеличение продуктов деградации фиброна и фибриногена.

Существенное влияние на состояние системы гемостаза оказывает гипотермия, которая является неотъемлемым спутником любого оперативного вмешательства и анестезии. Выраженная гипотермия при трансплантации печени связана с длительностью оперативного вмешательства и анестезии. Через хирургический доступ, открывающий большую раневую поверхность, осуществляются не только тепловые потери, но и большие перспирационные потери жидкости, нуждающиеся в адекватном восполнении. Несмотря на использование тепловых матрацев, укутывания фольгой, подогревание растворов, к исходу 5–6 часа анестезии температура в прямой кишке и пищеводе реципиента снижается с 36,6° до 34,9°C, периферическая на пальце — с 34° до 26°C [52, 53]. Снижение температуры продолжается на этапе операции, когда извлеченная из льда донорская печень помещается в брюшную полость реципиента.

Гипотермия ведет к коагулопатии, увеличению времени кровотечения, угнетению функции тромбоцитов за счет изменения высвобождения тромбоксана A₂. Снижение температуры и само по себе угнетает функцию ферментов свертывающего каскада [54–56]. Гипотермия более чем

of the above, the low content of coagulation factors in the blood of the recipient is observed following the anhepatic phase.

Hyperfibrinolysis is the most important and significant factor determining the volume of a blood loss in the postanhepatic phase of the operation. The bleeding is facilitated by the sequestration of platelets in the transplant. Experiments have shown that the percent difference between the content of platelets in the arterial and venous blood of the transplanted donor liver can reach 55%. Furthermore, this difference is reportedly associated with worsened platelet aggregation [63]. The pathogenesis of reperfusion fibrinolysis is complex, including release of tissue activators of fibrinolysis and plasminogen, and decreases in hepatic clearance of plasmin and level of antiplasmin. Fibrinolysis activity decreases within 60 min after reperfusion, and remains elevated in poor graft function.

Hypothermia, acidosis, hypocalcemia and hemodynamic disorders alter the hemostasis [64]. Concomitant hypotension, hypoxia, acidosis and possible dysfunction of the transplant make a second hit on the hemostatic system, possibly leading to the development of disseminated intravascular coagulation in the intraoperative stage. Symptoms of disseminated intravascular coagulation after reperfusion indicate poor quality of the transplanted organ. With a nonfunctioning graft, the risk of uncontrolled intraoperative bleeding increases by several fold [65].

Postoperative period

Early postoperative hemorrhages after liver transplantation reportedly occur in 7–19.9% of cases and are associated with altered hemostasis [66, 67]. Increased number of transfused packed erythrocytes and prolonged stay in the Intensive Care Unit were reported to be associated with postsurgery hemorrhages, that in turn impacted the posttransplantation mortality rate [67].

Postoperative blood clotting rates depend on the condition of the transplanted donor liver. In those cases where bleeding is caused by insufficient function of the transplanted liver, conservative tactics aiming to correct the coagulation system of the blood seem appropriate. If the function of the donor organ has been compromised, a marked defibrillation may occur after revascularization, followed by uncontrolled hemorrhage. By the end of the second and third days after the operation, if the transplant demonstrates adequate functioning, the parameters of hemostasis are becoming normalized.

Thrombocytopenia frequently persists in the early postoperative period, mainly due to the activation and consumption of platelets after the reperfusion of the graft, and as the recovery of liver function occurs. With normal synthetic liver function, the level of thrombopoietin in the blood increases significantly on the first day, leading to an increase in the number

на 2°C существенно увеличивает интраоперационную кровопотерю и потребность в гемотрансфузии [57, 58].

Постбесеченочный период. Реперфузия и постреперфузионный период

Через некоторое время после пуска кровотока через трансплантант можно предварительно судить о его функциональной состоятельности по окраске, тургору, наличию или отсутствию желчеотделения. И, конечно же, по состоянию свертывающей системы крови, которая очень чутко реагирует на функциональную неполноценность трансплантата. По мере восстановления функции трансплантата (через 30–40 минут после начала реперфузии) показатели свертываемости крови, как правило, начинают стабилизироваться с постепенным их улучшением. Реперфузия – ключевой момент операции, который может приводить к значительным нарушениям свертывания крови, тяжелой коагулопатии после пуска кровотока через трансплантат. Некупирующаяся коагулопатия с прогрессирующим фибринолизом характерна для первично нефункционирующего трансплантата.

После включения печеночного трансплантата в кровоток, нарушения гемостаза определяются состоянием различных систем организма реципиента, качеством пересаженного органа, выраженностью реперфузионного синдрома, выделением экзогенного гепарина и эндогенных гепариноидов из донорской печени [59].

Хранение донорской печени от момента изъятия до реперфузии сопровождается ишемией трансплантата [60]. В этот период в донорской печени могут накапливаться естественные антикоагулянты и неидентифицированные ингибиторы коагуляции. Определенный вклад могут вносить гепарин и гепариноподобные вещества, вымываемые из донорской печени [61]. Гепарин, который применяют во время изъятия и консервации донорской печени, попадает в кровоток во время реперфузии трансплантата. Кроме того, известно, что донорская печень является источником большого количества тканевого активатора плазминогена, а низкий уровень его ингибитора у реципиента способствует активации фибринолиза [62]. Наряду с этим отмечается низкое содержание факторов свертывания в крови реципиента после бесченочного периода операции.

Гиперфибринолиз является самым важным и значительным фактором, обуславливающим объем кровопотери в постбесеченочный период операции. Кровоточивости способствует секвестрация тромбоцитов в трансплантате. В экспериментах показано, что разница между содержанием тромбоцитов в артериальной и венозной крови пересаженной донорской печени может достигать 55%. В

of platelets starting from d 5 postsurgery. Normalization of the number of platelets is observed at 14 d after the operation. In some patients, persistent thrombocytopenia is observed, associated with persistent splenomegaly.

Impaired platelet-dependent hemostasis leads to an increased risk of complications in patients undergoing anesthesia and surgery [68]. Various intravenous, inhaled and local anesthetics inhibit the aggregation of platelets, thereby increasing the risk of bleeding during surgery and in the postoperative period [69]. In 1971, Ueda and coauthors [70] demonstrated anesthesia-linked bleeding complications for the first time in dogs, showing that the magnitude of this inhibitory effect varied depending on the drug. The data confirmed the role of anesthetics in the hemostatic system and highlighted the need of careful consideration of possibilities of drug-induced bleeding in surgery.

Thrombosis in the area of an anastomosis of the hepatic artery and portal vein represents the most serious complication of the early postoperative period [71]. Thrombosis of the arteries of the liver is one of the main causes of graft rejection. Alterations of the hemostatic system associated with an imbalance between the pro-coagulation and anticoagulation cascades significantly contribute to the development of this life-threatening complication. The probability of development of thrombosis in the postoperative period in patients with cholestatic liver damage and with liver damage that has developed because of altered blood flow through the blood vessels of the liver may be higher than in patients with noncholestatic liver damage.

Alertness to the development of postoperative thrombosis should be very high when considering patients who were identified in the presurgery period as being prone to thrombosis. The detection of high levels of aPLs in patients with thrombotic complications before surgery demonstrates the need for their determination in the postoperative period. There is an opinion that it is easier to cope with bleeding than with thrombosis that arises as a complication during or after the surgery. In general, therefore, the earlier that the deviations in the hemostatic system are revealed the easier it is to prevent the occurrence of complications accompanied by bleeding or thrombosis.

To monitor the condition of the hemostatic system during liver transplantation, multiple determinations of coagulogram indices are made; these include platelet count, prothrombin index, international normalized ratio, antithrombin III level, fibrin-monomer complex and fibrin degradation products. The earliest signs of hemostasis normalization can be documented with thrombelastography [72]. Most transplant centers use their own protocols to monitor the hemostatic system parameters [73].

In a retrospective study, it was found that every 10 sec of prolonged activated partial thromboplastin time increases the risk of bleeding by 7%. The age of the patient has also been identified as a risk factor for

этот период выявлено ухудшение агрегации тромбоцитов [63]. Патогенез реперфузионного фибринолиза комплексный: выброс тканевых активаторов фибринолиза и плазминогена, уменьшение печеночного клиренса плазмина при одновременном снижении уровня антиплазмина. Активность фибринолиза снижается в течение 60 минут после реперфузии, и остается повышенной при плохой функции трансплантата.

Нарушают гемостаз гипотермия, ацидоз, гипокальциемия и гемодинамические расстройства [64]. Сопутствующие гипотония, гипоксия, ацидоз и возможная дисфункция трансплантата влияют на систему гемостаза вторично и могут приводить к развитию ДВС-синдрома в интраоперационном периоде. Симптомы ДВС-синдрома после реперфузии свидетельствуют о плохом качестве трансплантированного органа. При нефункционирующем трансплантате риск неконтролируемого интраоперационного кровотечения увеличивается многократно [65].

Послеоперационный период

Ранние послеоперационные кровотечения встречаются в 7–19,9% наблюдений и бывают связаны с нарушением гемостаза [66, 67]. Послеоперационные кровотечения сопровождаются увеличением количества гемотрансфузий после трансплантации печени и более длительным пребыванием пациентов в отделении интенсивной терапии, что, в свою очередь, влияет на показатель послеоперационной смертности [67].

Послеоперационные показатели свертывания крови зависят от состояния трансплантированной донорской печени. В тех случаях, когда кровотечение обусловлено недостаточной функцией пересаженной печени, целесообразна консервативная тактика, направленная на коррекцию свертывающей системы крови. Если функция донорского органа оказалась скомпрометированной, после реваскуляризации может развиться выраженная дефибринация с последующим неконтролируемым кровотечением. К концу двух-трех суток после операции при адекватной функции трансплантата показатели гемостаза нормализуются.

Тромбоцитопения часто сохраняется в раннем послеоперационном периоде, в основном вследствие активации и потребления тромбоцитов после реперфузии трансплантата, и по мере восстановления функции печени уменьшается. При нормальной синтетической функции печени уровень тромбоэтина в крови значительно повышается в первый день, что ведет к увеличению числа тромбоцитов с 5-х суток. Нормализация количества тромбоцитов отмечается после 14-х суток. Наблюдаемая у некоторых пациентов стойкая тромбоцитопения связана с сохраняющейся спленомегалией.

bleeding. In elderly patients the risk of bleeding increases two-fold, and there is an additional risk of hemorrhagic stroke [74–76].

The management strategy for patients before the liver transplant operation and at the various stages of the liver transplantation requires various approaches to correct the accompanying disorders in the hemostatic system.

Principles of correction of hemostasis disorders during and after OLT

The therapeutic measures aimed at maintaining the hemostatic system should be performed pre-surgery, from the very beginning of the anesthetic aid, during the phases of operation and post-transplantation. Changes in the hemostatic system of the recipient prior to surgery, as well as changes caused by anesthesia and surgical technique, determine the selection and conducting therapeutic correction of disorders of the blood coagulation system in patients undergoing liver transplantation. OLT is associated with an essential need for transfusion therapy. Since OLT is accompanied by significant blood loss, hemotransfusion remains the traditionally effective treatment option.

In the process of development and improvement of surgical operation strategies for liver transplantation, the hemotransfusion intraoperative strategy underwent gradual changes. These strategies started from the preventive massive blood transfusion with transfusion of more than 20 units per surgery to the transplantation without any hemotransfusion. In the 1980s years the average blood loss during OLT was 8–12 liters, which required a significant transfusion of blood products [77]. During the improvements of surgical operations and anesthesia in the course of liver transplantation, the options for hemotransfusion therapy have been changed. In a study by deBoer M.T. a reduction in the transfusion of any blood component during surgery has been estimated as more than 25%: from 100% in the 1980s – 1990s to 74% at the beginning of the third millennium [78, 79].

Replenishment of blood loss should be carried out, adhering to advancing tactics. In patients with initial anemia or hypovolemia, the hemotransfusion should be started already at the preparatory stage of anesthesia. In the case of single-stage massive blood loss when during the operation, evaluation of the coagulation state and the level of Hb is limited by real time, then blood transfusion should be performed in accordance with clinical indications using erythrocyte mass, blood plasma, platelets and crystalloid solutions [80].

To limit the use of allogeneic erythrocytes during surgery, the method of blood saving was employed that included reinfusion of self-blood with the help of «cell-saver» technique. The effectiveness of cell-savers has been convincingly demonstrated by a number of studies [81–84]. Questions are raised about the use of this tech-

На тромбоцитарный гемостаз могут оказывать влияние средства, применяемые при анестезии [68]. Имеются сведения, что внутривенные, ингаляционные и местные анестетики, ингибируют агрегацию тромбоцитов [69]. Это может приводить к возрастанию риска развития кровотечения во время операции и в послеоперационном периоде. В 1971 году Ueda с соавторами впервые продемонстрировали этот эффект на тромбоцитах собак [70]. Величина этого ингибирующего эффекта, по-видимому, различается у разных агентов. Получены данные подтверждающие роль анестетиков в системе гемостаза указывающие на необходимость учитывать возможность развития медикаментозного кровотечения в хирургии.

Тромбоз в области анастомоза печеночной артерии и воротной вены наиболее серьезные осложнения в раннем послеоперационном периоде [71]. Тромбоз артерий печени — одна из основных причин потери транспланта после операций. Нарушение в системе гемостаза, связанные с дисбалансом между прокоагуляционным и антикоагуляционным каскадом играют важную роль в развитие этого жизнеугрожающего осложнения. Вероятность развития тромбоза в послеоперационном периоде у пациентов с холестатическим повреждением печени и с повреждениями печени, которые развиваются вследствие нарушения проходимости сосудов печени, могут быть выше, чем при не-холестатических повреждениях печени.

Настороженность в развитии послеоперационных тромбозов должна быть в отношении пациентов, имевших склонность к тромбозам в период подготовки их к операции. Выявление высоких уровней антиосфолипидных антител у пациентов с тромботическими осложнениями до операции, диктует необходимость их определения в послеоперационном периоде. Есть мнение, что с кровотечением справиться бывает легче, чем с тромбозом возникающим, как осложнение во время и после операции. И чем раньше будут выявлены отклонения в системе гемостаза, тем легче предупредить возникновение осложнений, сопровождаемых кровотечениями или тромбозами.

Для контроля за состоянием системы гемостаза при трансплантации печени проводят многократное определение показателей коагулограммы, включая количество тромбоцитов, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение (МНО), уровень анти-тромбина III, комплекс фибрин-мономер, продукты деградации фибрина. Наиболее ранние признаки нормализации гемостаза можно зарегистрировать с помощью тромбоэластографии [72]. Следует отметить, что в большинстве центров трансплантации используются собственные протоколы контроля системы гемостаза и показаний к ним [73].

nique in liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma because of the high risk of recurrent cancer. However, Liang TB and Araujo RL with co-authors have demonstrated the effective use of leukocyte filters to prevent recurrent hepatocellular cancer [85, 86].

Hemotransfusions remain an inevitable part of anesthetic aid during the surgical operation procedure liver transplantation. However, it should be remembered that blood transfusion and its products is also represents the operation of transplantation of donor blood. It should be carried out strictly according to the indications and only then it will have a positive therapeutic effect. Otherwise, transfusions of blood and its preparations may lead to the development of various complications and adverse reactions. Due to risk of various complications and adverse reactions, the medical community seeks to limit transfusions of blood and its products during liver transplantation. It has been shown that transfusion of erythrocyte suspension and other blood donor products is associated with unfavorable outcomes in patients with OLT [27, 28]. Even a moderate amount of hemotransfusion leads to an increase in the length of hospital stay and affects survival [27, 33, 39, 79].

It has been established that transfusion of more than two doses of donor erythrocytes is a risk factor for the development of surgical infections in recipients [87]. Massive blood transfusion can promote the development of acute renal damage increasing the indications for renal replacement therapy in the postoperative period [33, 88]. In many studies, the concentration of preoperative hemoglobin levels below 70 g/l is defined as a predictor of a need in intraoperative blood transfusion [24].

When using blood products during the operation, the timing of their storage is of great importance. It has been shown that after 15 days of storage of erythrocyte in suspension, the structural and functional properties of cells significantly change [89–91]. In the course of long-term storage, most of the erythrocytes lose their disk-shaped form, and are transformed into echinocytes [89]. Data demonstrated that the use of stored more than 15 days of red blood cells for transfusion restricts their oxygen transport function. The persisting and/or developing hypoxia can exacerbate metabolic abnormalities in the transplant and contribute to the development of infectious complications.

In the early stages of the development of TNA, the volume of intra-surgery use of allogeneic fresh frozen plasma (FFP) could reach several tens of doses [66]. Currently, the number and time of initiation of FFP transfusion is determined by clinical assessments, local practice and timely coagulation testing, as well as the initial coagulation profile of the patient. Reducing the total volume of FFP transfusion is facilitated by the widespread use of the most accessible, «bedside» hemostatic test for the determination of activated clotting time and thromboelastometry / thromboelastography (TEG, ROTEM) [92].

В ретроспективном исследовании показано, что каждые 10 секунд удлинения активированного частичного тромбопластинового времени увеличивают риск кровотечения на 7%. Возраст пациента является фактором риска кровотечения. Так, у пожилых пациентов риск кровотечения возрастает в 2 раза, и имеется риск развития геморрагического инсульта [74–76].

Соответственно тактика ведения этих пациентов, как до операции, так и на различных этапах трансплантации печени требует различных способов коррекции этих нарушений.

Принципы коррекции нарушений гемостаза во время и после ортоптической трансплантации печени

Лечебные мероприятия, направленные на поддержание системы гемостаза, должны проводиться при подготовке пациента к операции и с самого начала анестезиологического пособия. Изменения в системе гемостаза реципиента до операции, а также изменения, вызываемые анестезиологическим пособием и техникой хирургического вмешательства должны быть ведущими для определения принципов подбора и проведения корригирующей терапии нарушений в свертывающей системе крови во время трансплантации печени. Ортоптическая трансплантация печени ассоциируется с неотъемлемой потребностью в трансфузационной терапии. В связи с тем, что ОТП сопровождается значительной кровопотерей, основу трансфузционной терапии составляет гемотрансфузия.

В процессе становления и развития хирургических операций по трансплантации печени гемотрансфузионная интраоперационная стратегия претерпевала постепенные изменения: от этапа превентивной массивной гемотрансфузии, с трансфузией более 20 ед. крови за операцию, до — трансплантации без гемотрансфузии. В 80-е годы XX столетия средняя кровопотеря во время ОТП достигала 8–12 л., что требовало значительного переливания препаратов крови [77]. В процессе развития способов хирургических операций и анестезиологического пособия при проведении трансплантации печени менялась и тактика проведения гемотрансфузионной терапии. В работе de Boer M.T. было показано снижение переливания любого компонента крови во время операции со 100% в 80–90-е годы до 74% в начале третьего тысячелетия [78, 79].

В случае, когда определяется одномоментная массивная кровопотеря во время операции, оценка состояния коагуляции и уровня Hb ограничена в реальном времени, гемотрансфузию следует проводить в соответствии с клиническими показаниями с использованием эритроцитарной массы, плазмы крови, тромбоцитов и кристаллоидных растворов [80].

Recombinant seventh clotting factor (rFVIIa) represents an effective molecule to treat coagulopathy. This drug can restore to norm the coagulation that has been altered by various mechanisms. In 2001, in a pilot study in a limited cohort of six patients Hendriks HG et al. showed that intraoperative application of rFVIIa reduced blood loss in the intraoperative period [93]. The authors used rFVIIa at a dose of 80 mkg/kg. In 2007, the results of a double-blind, randomized, and prospective study of 20 patients showed that the intraoperative use of rFVIIa in a dose of 40 mkg/kg contributes to a reduction in the use of the blood component [94]. However, recent studies do not recommend the prophylactic use of rFVIIa [95–97].

In hepatocellular carcinoma and cholestatic liver damages because of primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis there is a trend to hypercoagulation as determined by thromboelastogram. Thromboelastometry data might determine the presence of fibrinolysis and the need for antifibrinolytic therapy in patients undergoing liver transplantation [98]. With thromboelastometry, patients with PBC and PSC possess less significant fibrinolytic activity. Therefore, in patients with hepatocellular carcinoma and cholestatic liver damage the antifibrinolytic drugs in the intra- and postoperative period are usually not prescribed [99]. Antifibrinolytic drugs should be used only if fibrinolysis is diagnosed as confirmed by TEG or ROTEM tests and if observed clinically as diffuse bleeding [100, 101].

Since the one of possible causes of hypercoagulation in patients with PBC and PSC is an increased content of biliary acids in the general blood stream, the methods of extracorporeal detoxification (plasmapheresis) to remove excess bile acids from the general circulation are highly recommended [102].

Numerous studies described the use of antifibrinolytic agents (aprotinin, epsilon-aminocaproic acid, tranexamic acid) during TNA have provided contradictory results [103, 104, 99]. Along with the therapeutic effectiveness, the side effects have also been noted. The latter include alterations of microcirculation, thrombosis of vascular anastomoses and thromboembolic complications [99]. Therefore, current international recommendations exclude the routine use of antifibrinolytic agents. The only indication for their use is solely based on activation of fibrinolysis observed clinically as microvascular bleeding, or confirmed by a TEG test.

Infusion therapy is considered as a tactically important procedure in liver transplantation since it provides multiple effects on hemostasis. It is known that hemodilution aggravates coagulation disorders, and also increases the risk of thrombosis. Due to the «dilution» effect, the concentration of both coagulation and anticoagulant factors in blood decreases most evidently in patients with liver damage caused by thrombosis of the blood vessels in the liver. Hemodilution in these patients can lead to a breach of the fragile hemo-

Ограничить применение аллогенных эритроцитов во время операции позволила методика кровосбережения — аппаратная реинфузии аутокрови с помощью «cell-saver». Ее эффективность убедительно продемонстрирована рядом исследований [81–84]. Вопросы вызывает применение данной методики при трансплантации печени у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой из-за высокого риска возвратного рака. В работах Liang T.B. et al. и Araujo R.L. et al. продемонстрировано эффективное использование лейкоцитарных фильтров для профилактики возвратного гепатоцеллюлярного рака [85, 86].

Гемотрансфузии являются неизбежной составляющей анестезиологического пособия во время трансплантации печени. Однако при этом необходимо помнить, что переливание крови и ее препаратов — это тоже операция трансплантации донорской крови. Она должна выполняться строго по показаниям и только тогда она может иметь положительный лечебный эффект. В противном случае переливания крови и ее препаратов могут приводить к развитию различных осложнений и побочных реакций. Поэтому медицинское хирургическое сообщество стремится ограничить гемотрансфузии во время трансплантации печени. Показано так же, что переливание эритроцитарной взвеси и других продуктов донорской крови связано с неблагоприятными исходами у пациентов при ОТП [27, 28]. Даже умеренный объем гемотрансфузии приводит к увеличению продолжительности пребывания пациентов в стационаре и влияет на выживаемость [27, 33, 39, 79]. Установлено, что трансфузия более 2 доз донорских эритроцитов является фактором риска развития хирургических инфекций у реципиентов [87]. Массивная гемотрансфузия может способствовать развитию острого повреждения почек и показанию для проведения заместительной почечной терапии в послеоперационном периоде [33, 88]. При этом во многих исследованиях концентрация предоперационного уровня гемоглобина ниже 70 г/л определена как предиктор интраоперационной гемотрансфузии [24].

При использовании во время операции препаратов крови большое значение имеют сроки их хранения. Показано, что после 15 суток хранения эритроцитарной взвеси, существенно меняются структурно-функциональные свойства эритроцитов [89–91]. В процессе длительного хранения, большая часть эритроцитов теряет дисковидную форму, и превращаются в эхиноциты [89]. Использование для трансфузии таких эритроцитов не позволяет им выполнять в полной мере газотранспортную функцию. Сохраняющаяся и/или развивающаяся гипоксия может усугублять метаболические нарушения в трансплантате и способствовать развитию инфекционных осложнений.

static balance equilibrium by reducing the concentration of anticoagulation factors in the blood to start the process of thrombosis.

Some authors described the therapeutic strategy of maintaining «low» central venous pressure (CVP) to reduce blood loss during liver transplantation [105, 106]. However, excessive fluid restriction may possess negative consequences including hemodynamic instability and postoperative renal failure. Schroeder et al. performed a retrospective analysis comparing two centers of liver transplantation using «low» CVP (<5 mmHg) and «normal» CVP (7–10 mmHg) during liver transplantation [107]. Despite the fact that the frequency of blood transfusion was lower in the group of «low» CVP, these patients had increased rates of postoperative renal insufficiency and 30-day mortality.

Prothrombin complex (PC) includes procoagulants and anticoagulants. It is known, that patient's volemic status is not affected by the clinical use of PC. Administration of PC within the intraoperative period, however, decreased the blood loss [108, 109]. From the other hand, the deficiency of Antithrombin 3, the main endogenous anticoagulant, is considered as an informative marker of critical illness including sepsis or DIC syndrome. Antithrombin 3 is prescribed when heparin or low molecular weight heparin is ineffective in thrombosis prevention in early postoperative period [110]. Recent studies, however, have demonstrated its limited effect in preventing deaths [111].

На ранних этапах развития ОТП объем использования во время операции аллогенной свежезамороженной плазмы (СЗП) мог достигать нескольких десятков доз [66]. На современном этапе количество и время начала трансфузии СЗП определяется опытными клиническими оценками, местной практикой и своевременной проверкой коагуляции, а также исходным состоянием коагуляции у пациента. Сокращению трансфузии СЗП способствует широкое использование максимально доступного, «прикроватного» гемостатического теста определения активированного времени свертывания и тромбоэластометрия/тромбоэластография (TEG, ROTEM) [92].

Эффективным средством лечения коагулопатии может быть рекомбинантный седьмой фактор свертывания (rFVIIa). Этот препарат позволяет восстановить нормальную коагуляцию при различных механизмах ее нарушения. В 2001 г в пилотном исследовании Hendriks HG с соавт. на 6 пациентах показали, что интраоперационное применение rFVIIa снижает кровопотерю в интраоперационном периоде. Авторы применяли rFVIIa в дозе 80 мкг/кг [93]. В 2007 г. результаты двойного слепого рандомизированного проспективного исследования на 20 пациентах показали, что интраоперацион-

ное использование rFVIIa в дозе 40 мкг/кг способствует уменьшению использования компонентов крови [94]. При этом увеличения случаев тромбоза в послеоперационном периоде выявлено не было.

Однако профилактически использовать rFVIIa, в исследованиях последних лет, не рекомендуют [95–97].

При гепатоцеллюлярной карциноме, холестатических повреждениях печени (первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз) наблюдается склонность к гиперкоагуляции, определяемая по тромбоэластограмме. По данным тромбоэластометрии можно определить наличие фибринолиза и необходимость антифибринолитической терапии при трансплантации печени [98]. С помощью тромбоэластометрии у пациентов с ПБЦ и ПСХ отмечена менее выраженная фибринолитическая активность. Поэтому пациентам с гепатоцеллюлярной карциномой и холестатическими повреждениями печени антифибринолитические препараты в интра- и послеоперационном периоде обычно не назначаются [99]. Антифибринолитики следует применять только при наличии фибринолиза, подтвержденного тестами TEG или ROTEM и наблюданного клинически в виде диффузного кровотечения [100, 101].

Учитывая, что одной из возможных причин развития гиперкоагуляции у пациентов с ПБЦ и ПСХ является повышенное содержание желчных кислот в общем кровотоке, то некоторые авторы в период подготовки их к операции, рекомендуют применять методы экстракорпоральной детоксикации (плазмаферез) для удаления избыточных желчных кислот из общей циркуляции [102].

Данные многочисленных исследований, направленных на использование во время ОТП антифибринолитических средств (апротинин, эпсилон-аминокапроновая кислота, транексамовая кислота) дают противоречивые результаты [103, 104, 99]. Наряду с терапевтической эффективностью отмечают и побочные эффекты. Речь идет о расстройствах микроциркуляции, тромбозах сосудистых анастомозов и тромбоэмболических осложнениях [99]. Поэтому современные международные рекомендации исключают рутинное использование антифибринолитиков. Единственное показание для их использования – исключительно активация фибринолиза, наблюданного клинически как микрососудистое кровотечение или подтвержденное тестом ТЭГ.

Тактически важным моментом во время трансплантации печени, оказывающим много-

факторное влияние на гемостаз, является инфузионная терапия. Известно, что гемодилюция усугубляет коагуляционные нарушения, а также повышает риск тромбообразования. За счет эффекта «разведения» снижается концентрация в крови как коагуляционных, так и антикоагуляционных факторов, уровень которых у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью и так снижен. Особенно важно это учитывать у пациентов с повреждениями печени, обусловленными тромбозами сосудов печени. Гемодилюция у этих пациентов может привести к нарушению хрупкого равновесного гемостатического баланса, за счет уменьшения в крови концентрации факторов свертывания, и запустить процесс тромбообразования.

Некоторые авторы описывают стратегию поддержания «низкого» центрального венозного давления (ЦВД), как позволяющую уменьшить кровопотерю во время трансплантации печени [105, 106]. Однако чрезмерное ограничение жидкости может иметь отрицательные последствия, включая гемодинамическую нестабильность и послеоперационную почечную недостаточность. Schroeder et al. провели ретроспективный анализ, в котором сравнивали два центра трансплантации печени с использованием «низкого» ЦВД (< 5 мм рт. ст.) и «нормального» ЦВД (7–10 мм рт. ст.) во время трансплантации печени [107]. Несмотря на то, что частота переливания крови была ниже в группе «низкого» ЦВД, у этих пациентов наблюдались повышенные показатели послеоперационной почечной недостаточности и 30-суточная летальность.

После трансплантации печени также используют протромбиновый комплекс и анти-тромбин 3. В состав протромбинового комплекса входят проокоагулянты и антикоагулянты и его использование не влияет на волемический статус пациента. Показано, что его применение в интраоперационном периоде приводит к снижению кровопотери [108, 109].

Антитромбин 3 является основным эндогенным антикоагулянтом. Его дефицит важный маркер развития сепсиса и ДВС синдрома. Назначение антитромбина 3 показано при неэффективности гепарина и низкомолекулярных гепаринов для профилактики тромбозов в раннем послеоперационном периоде [110]. Но при этом использование антитромбина 3 у пациентов критическом состоянии с сепсисом и ДВС синдромом не приводит к снижению летальности [111].

References

1. Starzl T.E., Demetris A.J. Liver transplantation: a 31-year perspective. Chicago, London, Boca Raton, Littleton, Mass: Year book medical publishers, Inc.; 1990: 206. ISBN: 0-8151-7931-6
2. Oldenburg J., Marinova M., Müller-Reible C., Watzka M. The vitamin K cycle. *Vitam. Horm.* 2008; 78: 35-62. DOI: 10.1016/S0083-6729(07)00003-9. PMID: 18374189
1. Starzl T.E., Demetris A.J. Liver transplantation: a 31-year perspective. Chicago, London, Boca Raton, Littleton, Mass: Year book medical publishers, Inc.; 1990: 206. ISBN: 0-8151-7931-6
2. Oldenburg J., Marinova M., Müller-Reible C., Watzka M. The vitamin K cycle. *Vitam. Horm.* 2008; 78: 35-62. DOI: 10.1016/S0083-6729(07)00003-9. PMID: 18374189

3. *Bandyopadhyay P.K., Garrett J.E., Shetty R.P., Keate T., Walker C.S., Oliveira B.M.* gamma-Glutamyl carboxylation: an extracellular posttranslational modification that antedates the divergence of molluscs, arthropods, and chordates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (3): 1264-1269. DOI: 10.1073/pnas.022637099. PMID: 11818531
4. *Bandyopadhyay P.K.* Vitamin K-dependent gamma-glutamylcarboxylation: an ancient posttranslational modification. *Vitam. Horm.* 2008; 78: 157-184. DOI: 10.1016/S0083-6729(07)00008-8. PMID: 18374194
5. *Morrissey J.H.* Tissue factor: a key molecule in hemostatic and nonhemostatic systems. *Int. J. Hematol.* 2004; 79 (2): 103-108. DOI: 10.1532/IJH97.03167. PMID: 15005335
6. *Hanson S.R., Griffin J.H., Harker L.A., Kelly A.B., Esmon C.T., Gruber A.* Antithrombotic effects of thrombin-induced activation of endogenous protein C in primates. *J. Clin. Invest.* 1993; 92 (4): 2003-2012. DOI: 10.1172/JCI116795. PMID: 8408654
7. *Shaw A.W., Pureza V.S., Sligar S.G., Morrissey J.H.* The local phospholipid environment modulates the activation of blood clotting. *J. Biol. Chem.* 2007; 282 (9): 6556-6563. DOI: 1074/jbc.M607973200. PMID: 17200119
8. *Morrissey J.H., Pureza V., Davis-Harrison R.L., Sligar S.G., Ohkubo Y.Z., Tajkhorshid E.* Blood clotting reactions on nanoscale phospholipid bilayers. *Thromb. Res.* 2008; 122 (Suppl 1): S23-S26. DOI: 10.1016/S0049-3848(08)70014-8. PMID: 18691494
9. *Smith S.A., Morrissey J.H.* Polyphosphate: a new player in the field of hemostasis. *Curr. Opin. Hematol.* 2014; 21 (5): 388-394. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000069. PMID: 25010799
10. *Morrissey J.H., Davis-Harrison R.L., Tavoosi N., Ke K., Pureza V., Boettcher J.M., Clay M.C., Rienstra C.M., Ohkubo Y.Z., Pogorelov T.V., Tajkhorshid E.* Protein-phospholipid interactions in blood clotting. *Thromb. Res.* 2010; 125 (Suppl 1): S23-S25. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.01.027. PMID: 20129649
11. *Ke K., Yuan J., Morrissey J.H.* Tissue factor residues that putatively interact with membrane phospholipids. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e88675. DOI: 10.1371/journal.pone.0088675. PMID: 24516673
12. *Tavoosi N., Smith S.A., Davis-Harrison R.L., Morrissey J.H.* Factor VII and protein C areaphosphatidic acid-binding proteins. *Biochemistry.* 2013; 52 (33): 5545-5552. DOI: 10.1021/bi4006368. PMID: 23879866
13. *Morawitz P.* Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. Beitr. chem. Physiol. Pathol. 1904; 5: 133-141.
14. *Morawitz P.* Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. 2. Mitteilung. Arch. Klin. Med. 1904; 79: 215-233.
15. *Nahas L., Macfarlane R.G., Denson K.W.* A study of the coagulant action of eight snake venoms. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1964; 12: 355-367. PMID: 14254694
16. *Davie E.W., Ratnoff O.D.* Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science.* 1964; 145 (3638): 1310-1312. DOI: 10.1126/science.145.3638.1310. PMID: 14173416
17. *Broze G.J.Jr.* Tissue factor pathway inhibitor and the current concept of blood coagulation. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 1995; 6 (Suppl 1): S7-S13. DOI: 10.1097/00001721-199506001-00002. PMID: 7647225
18. *Hoffman M.A., Monroe D.M.3rd.* Cell-based model of hemostasis. *Thromb. Haemost.* 2001; 85 (6): 958-965. PMID: 11434702
19. *Stout R.W., Crawford V.* Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet.* 1991; 338 (8758): 9-13. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90004-9. PMID: 1676131
20. *Stout R.W., Crawford V.L., McDermott M.J., Rocks M.J., Morris T.C.* Seasonal changes in haemostatic factors in young and elderly subjects. *Age Ageing.* 1996; 25 (3): 256-258. DOI: 10.1093/ageing/25.3.256. PMID: 8670564
21. *Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E., López J.E., Fernández J.R., Mojón A., Domínguez M.J., Covelo M.* Seasonal variation of fibrinogen in dipper and nondipper hypertensive patients. *Circulation.* 2003; 108 (9): 1101-1106. DOI: 10.1161/01.CIR.0000085992.67380.7B. PMID: 12912809
22. *Hall T.H., Dhir A.* Anesthesia for liver transplantation. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 17 (3): 180-194. DOI: 10.1177/1089253213481115. PMID: 23482506
23. *Palomo Sanchez J.C., Jimenez C., Moreno Gonzalez E., Garcia I., Palma F., Loinaz C., Gonzalez Ghamorro A.* Effects of intraoperative blood transfusion on postoperative complications and survival after orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 1998; 45 (22): 1026-1033. PMID: 9756002
24. *Cleland S., Corredor C., Ye J.J., Srinivas C., McCluskey S.A.* Massive haemorrhage in liver transplantation: consequences, prediction and management. *World J. Transplant.* 2016; 6 (2): 291-305. DOI: 10.5500/wjt.v6.i2.291. PMID: 27358774
25. *Kang Y.G., Martin D.J., Marquez J., Lewis J.H., Bontempo F.A., Shaw B.W.Jr., Starzl T.E., Winter P.M.* Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth. Analg.* 1985; 64 (9): 888-896. DOI: 10.1213/00000539-198509000-00008. PMID: 3896028
3. *Bandyopadhyay P.K., Garrett J.E., Shetty R.P., Keate T., Walker C.S., Oliveira B.M.* gamma-Glutamyl carboxylation: an extracellular posttranslational modification that antedates the divergence of molluscs, arthropods, and chordates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99 (3): 1264-1269. DOI: 10.1073/pnas.022637099. PMID: 11818531
4. *Bandyopadhyay P.K.* Vitamin K-dependent gamma-glutamylcarboxylation: an ancient posttranslational modification. *Vitam. Horm.* 2008; 78: 157-184. DOI: 10.1016/S0083-6729(07)00008-8. PMID: 18374194
5. *Morrissey J.H.* Tissue factor: a key molecule in hemostatic and nonhemostatic systems. *Int. J. Hematol.* 2004; 79 (2): 103-108. DOI: 10.1532/IJH97.03167. PMID: 15005335
6. *Hanson S.R., Griffin J.H., Harker L.A., Kelly A.B., Esmon C.T., Gruber A.* Antithrombotic effects of thrombin-induced activation of endogenous protein C in primates. *J. Clin. Invest.* 1993; 92 (4): 2003-2012. DOI: 10.1172/JCI116795. PMID: 8408654
7. *Shaw A.W., Pureza V.S., Sligar S.G., Morrissey J.H.* The local phospholipid environment modulates the activation of blood clotting. *J. Biol. Chem.* 2007; 282 (9): 6556-6563. DOI: 1074/jbc.M607973200. PMID: 17200119
8. *Morrissey J.H., Pureza V., Davis-Harrison R.L., Sligar S.G., Ohkubo Y.Z., Tajkhorshid E.* Blood clotting reactions on nanoscale phospholipid bilayers. *Thromb. Res.* 2008; 122 (Suppl 1): S23-S26. DOI: 10.1016/S0049-3848(08)70014-8. PMID: 18691494
9. *Smith S.A., Morrissey J.H.* Polyphosphate: a new player in the field of hemostasis. *Curr. Opin. Hematol.* 2014; 21 (5): 388-394. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000069. PMID: 25010799
10. *Morrissey J.H., Davis-Harrison R.L., Tavoosi N., Ke K., Pureza V., Boettcher J.M., Clay M.C., Rienstra C.M., Ohkubo Y.Z., Pogorelov T.V., Tajkhorshid E.* Protein-phospholipid interactions in blood clotting. *Thromb. Res.* 2010; 125 (Suppl 1): S23-S25. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.01.027. PMID: 20129649
11. *Ke K., Yuan J., Morrissey J.H.* Tissue factor residues that putatively interact with membrane phospholipids. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e88675. DOI: 10.1371/journal.pone.0088675. PMID: 24516673
12. *Tavoosi N., Smith S.A., Davis-Harrison R.L., Morrissey J.H.* Factor VII and protein C areaphosphatidic acid-binding proteins. *Biochemistry.* 2013; 52 (33): 5545-5552. DOI: 10.1021/bi4006368. PMID: 23879866
13. *Morawitz P.* Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. Beitr. chem. Physiol. Pathol. 1904; 5: 133-141.
14. *Morawitz P.* Beiträge zur Kenntnis der Blutgerinnung. 2. Mitteilung. Arch. Klin. Med. 1904; 79: 215-233.
15. *Nahas L., Macfarlane R.G., Denson K.W.* A study of the coagulant action of eight snake venoms. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1964; 12: 355-367. PMID: 14254694
16. *Davie E.W., Ratnoff O.D.* Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science.* 1964; 145 (3638): 1310-1312. DOI: 10.1126/science.145.3638.1310. PMID: 14173416
17. *Broze G.J.Jr.* Tissue factor pathway inhibitor and the current concept of blood coagulation. *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 1995; 6 (Suppl 1): S7-S13. DOI: 10.1097/00001721-199506001-00002. PMID: 7647225
18. *Hoffman M.A., Monroe D.M.3rd.* Cell-based model of hemostasis. *Thromb. Haemost.* 2001; 85 (6): 958-965. PMID: 11434702
19. *Stout R.W., Crawford V.* Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet.* 1991; 338 (8758): 9-13. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90004-9. PMID: 1676131
20. *Stout R.W., Crawford V.L., McDermott M.J., Rocks M.J., Morris T.C.* Seasonal changes in haemostatic factors in young and elderly subjects. *Age Ageing.* 1996; 25 (3): 256-258. DOI: 10.1093/ageing/25.3.256. PMID: 8670564
21. *Hermida R.C., Calvo C., Ayala D.E., López J.E., Fernández J.R., Mojón A., Domínguez M.J., Covelo M.* Seasonal variation of fibrinogen in dipper and nondipper hypertensive patients. *Circulation.* 2003; 108 (9): 1101-1106. DOI: 10.1161/01.CIR.0000085992.67380.7B. PMID: 12912809
22. *Hall T.H., Dhir A.* Anesthesia for liver transplantation. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2013; 17 (3): 180-194. DOI: 10.1177/1089253213481115. PMID: 23482506
23. *Palomo Sanchez J.C., Jimenez C., Moreno Gonzalez E., Garcia I., Palma F., Loinaz C., Gonzalez Ghamorro A.* Effects of intraoperative blood transfusion on postoperative complications and survival after orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 1998; 45 (22): 1026-1033. PMID: 9756002
24. *Cleland S., Corredor C., Ye J.J., Srinivas C., McCluskey S.A.* Massive haemorrhage in liver transplantation: consequences, prediction and management. *World J. Transplant.* 2016; 6 (2): 291-305. DOI: 10.5500/wjt.v6.i2.291. PMID: 27358774
25. *Kang Y.G., Martin D.J., Marquez J., Lewis J.H., Bontempo F.A., Shaw B.W.Jr., Starzl T.E., Winter P.M.* Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth. Analg.* 1985; 64 (9): 888-896. DOI: 10.1213/00000539-198509000-00008. PMID: 3896028

26. Kriz N., Rinder C.S., Rinder H.M. Physiology of hemostasis: with relevance to current and future laboratory testing. *Clin. Lab. Med.* 2009; 29 (2): 159–174. DOI: 10.1016/j.cll.2009.06.004. PMID: 19665673
27. Rana A., Petrowsky H., Hong J.C., Agopian V.G., Kaldas F.M., Farmer D., Yersiz H., Hiatt J.R., Busuttil R.W. Blood transfusion requirement during liver transplantation is an important risk factor for mortality. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216 (5): 902–907. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.047. PMID: 23478547
28. Pereboom I.T., de Boer M.T., Haagsma E.B., Hendriks H.G., Lisman T., Porte R.J. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth. Analg.* 2009; 108 (4): 1083–1091. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181948a59. PMID: 19299765
29. Steib A., Freys G., Lehmann C., Meyer C., Mahoudeau G. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. *Can. J. Anaesth.* 2001; 48 (11): 1075–1079. DOI: 10.1007/BF03020372. PMID: 11744582
30. Massicotte L., Beaulieu D., Roy J.D., Marleau D., Vandenbroucke F., Dagenais M., Lapointe R., Roy A. MELD score and blood product requirements during liver transplantation: no link. *Transplantation.* 2009; 87 (11): 1689–1694. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a5e5f1. PMID: 19502961
31. Mangus R.S., Kinsella S.B., Nobari M.M., Fridell J.A., Vianna R.M., Ward E.S., Nobari R., Tector A.J. Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transplant. Proc.* 2007; 39 (10): 3207–3213. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.09.029. PMID: 18089355
32. Feng Z.Y., Jin X.D., Chen Y.Z. Predictors of massive blood transfusion in liver transplantation for patients with benign end-stage liver disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2008; 88: 3040–3044. PMID: 19192401
33. Li C., Mi K., Wen T.F., Yan L.N., Li B., Wei Y.G., Yang J.Y., Xu M.Q., Wang W.T. Risk factors and outcomes of massive red blood cell transfusion following living donor liver transplantation. *J. Dig. Dis.* 2012; 13 (3): 161–167. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00570.x. PMID: 22356311
34. Tao Y.F., Teng F., Wang Z.X., Guo W.Y., Shi X.M., Wang G.H., Ding G.S., Fu Z.R. Liver transplant recipients with portal vein thrombosis: a single center retrospective study. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2009; 8 (1): 34–39. PMID: 19208512
35. Esmat Gamil M., Pirene J., Van Malenstein H., Verhaegen M., Desschans B., Monbaliu D., Aerts R., Laleman W., Cassiman D., Verslype C., Van Steenbergen W., Van Pelt J., Nevens F. Risk factors for bleeding and clinical implications in patients undergoing liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2012; 44 (9): 2857–2860. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.09.085. PMID: 23146542
36. Varotti G., Santori G., Andorno E., Morelli N., Ertre M., Strada P., Porcile E., Casaccia M., Centanaro M., Valente U. Impact of Model for End-Stage Liver Disease score on transfusion rates in liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2013; 45 (7): 2684–2688. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.07.006. PMID: 24034024
37. De Santis G.C., Brunetta D.M., Nardo M., Oliveira L.C., Souza F.F., Cagnolati D., Mente K.D., Sankarankutty A.K., Covas D.T., de Castro e Silva O. Preoperative variables associated with transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. *Transfus. Apher. Sci.* 2014; 50 (1): 99–105. DOI: 10.1016/j.transci.2013.10.006. PMID: 24291115
38. Cywinski J.B., Alster J.M., Miller C., Vogt D.P., Parker B.M. Prediction of intraoperative transfusion requirements during orthotopic liver transplantation and the influence on postoperative patient survival. *Anesth. Analg.* 2014; 118 (2): 428–437. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182a76f19. PMID: 24445640
39. Ramos E., Dalmau A., Sabate A., Lama C., Llado L., Figueras J., Jaurrieta E. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl.* 2003; 9 (12): 1320–1327. DOI: 10.1016/j.jlts.2003.50204. PMID: 14625833
40. Fan S.T., Yong B.H., Lo C.M., Liu C.L., Wong J. Right lobe living donor liver transplantation with or without venous bypass. *Br. J. Surg.* 2003; 90 (1): 48–56. DOI: 10.1002/bjs.4026. PMID: 12520574
41. Busque S., Esquivel C.O., Concepcion W., So S.K. Experience with the piggyback technique without caval occlusion in adult orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1998; 65 (1): 77–82. DOI: 10.1097/00007890-199801150-00015. PMID: 9448148
42. Hosein Shokouh-Amiri M., Osama Gaber A., Bagous W.A., Grewal H.P., Hathaway D.K., Vera S.R., Stratta R.J., Bagous T.N., Kizilisik T. Choice of surgical technique influences perioperative outcomes in liver transplantation. *Ann. Surg.* 2000; 231 (6): 814–823. DOI: 10.1097/00000658-200006000-00005. PMID: 10816624
43. Nishida S., Nakamura N., Vaidya A., Levi D.M., Kato T., Nery J.R., Madariaga J.R., Molina E., Ruiz P., Gyamfi A., Tzakis A.G. Piggyback technique in adult orthotopic liver transplantation: an analysis of 1067 liver transplants at a single center. *HPB (Oxford).* 2006; 8 (3): 182–188. DOI: 10.1080/13651820500542135. PMID: 18333273
44. Senzolo M., Burra P., Cholongitas E., Burroughs A.K. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J. Gas-*
26. Kriz N., Rinder C.S., Rinder H.M. Physiology of hemostasis: with relevance to current and future laboratory testing. *Clin. Lab. Med.* 2009; 29 (2): 159–174. DOI: 10.1016/j.cll.2009.06.004. PMID: 19665673
27. Rana A., Petrowsky H., Hong J.C., Agopian V.G., Kaldas F.M., Farmer D., Yersiz H., Hiatt J.R., Busuttil R.W. Blood transfusion requirement during liver transplantation is an important risk factor for mortality. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216 (5): 902–907. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.12.047. PMID: 23478547
28. Pereboom I.T., de Boer M.T., Haagsma E.B., Hendriks H.G., Lisman T., Porte R.J. Platelet transfusion during liver transplantation is associated with increased postoperative mortality due to acute lung injury. *Anesth. Analg.* 2009; 108 (4): 1083–1091. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181948a59. PMID: 19299765
29. Steib A., Freys G., Lehmann C., Meyer C., Mahoudeau G. Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict. *Can. J. Anaesth.* 2001; 48 (11): 1075–1079. DOI: 10.1007/BF03020372. PMID: 11744582
30. Massicotte L., Beaulieu D., Roy J.D., Marleau D., Vandenbroucke F., Dagenais M., Lapointe R., Roy A. MELD score and blood product requirements during liver transplantation: no link. *Transplantation.* 2009; 87 (11): 1689–1694. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181a5e5f1. PMID: 19502961
31. Mangus R.S., Kinsella S.B., Nobari M.M., Fridell J.A., Vianna R.M., Ward E.S., Nobari R., Tector A.J. Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggyback hepatectomy technique. *Transplant. Proc.* 2007; 39 (10): 3207–3213. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.09.029. PMID: 18089355
32. Feng Z.Y., Jin X.D., Chen Y.Z. Predictors of massive blood transfusion in liver transplantation for patients with benign end-stage liver disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2008; 88: 3040–3044. PMID: 19192401
33. Li C., Mi K., Wen T.F., Yan L.N., Li B., Wei Y.G., Yang J.Y., Xu M.Q., Wang W.T. Risk factors and outcomes of massive red blood cell transfusion following living donor liver transplantation. *J. Dig. Dis.* 2012; 13 (3): 161–167. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00570.x. PMID: 22356311
34. Tao Y.F., Teng F., Wang Z.X., Guo W.Y., Shi X.M., Wang G.H., Ding G.S., Fu Z.R. Liver transplant recipients with portal vein thrombosis: a single center retrospective study. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2009; 8 (1): 34–39. PMID: 19208512
35. Esmat Gamil M., Pirene J., Van Malenstein H., Verhaegen M., Desschans B., Monbaliu D., Aerts R., Laleman W., Cassiman D., Verslype C., Van Steenbergen W., Van Pelt J., Nevens F. Risk factors for bleeding and clinical implications in patients undergoing liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2012; 44 (9): 2857–2860. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.09.085. PMID: 23146542
36. Varotti G., Santori G., Andorno E., Morelli N., Ertre M., Strada P., Porcile E., Casaccia M., Centanaro M., Valente U. Impact of Model for End-Stage Liver Disease score on transfusion rates in liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2013; 45 (7): 2684–2688. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.07.006. PMID: 24034024
37. De Santis G.C., Brunetta D.M., Nardo M., Oliveira L.C., Souza F.F., Cagnolati D., Mente K.D., Sankarankutty A.K., Covas D.T., de Castro e Silva O. Preoperative variables associated with transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. *Transfus. Apher. Sci.* 2014; 50 (1): 99–105. DOI: 10.1016/j.transci.2013.10.006. PMID: 24291115
38. Cywinski J.B., Alster J.M., Miller C., Vogt D.P., Parker B.M. Prediction of intraoperative transfusion requirements during orthotopic liver transplantation and the influence on postoperative patient survival. *Anesth. Analg.* 2014; 118 (2): 428–437. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182a76f19. PMID: 24445640
39. Ramos E., Dalmau A., Sabate A., Lama C., Llado L., Figueras J., Jaurrieta E. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transpl.* 2003; 9 (12): 1320–1327. DOI: 10.1016/j.jlts.2003.50204. PMID: 14625833
40. Fan S.T., Yong B.H., Lo C.M., Liu C.L., Wong J. Right lobe living donor liver transplantation with or without venous bypass. *Br. J. Surg.* 2003; 90 (1): 48–56. DOI: 10.1002/bjs.4026. PMID: 12520574
41. Busque S., Esquivel C.O., Concepcion W., So S.K. Experience with the piggyback technique without caval occlusion in adult orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1998; 65 (1): 77–82. DOI: 10.1097/00007890-199801150-00015. PMID: 9448148
42. Hosein Shokouh-Amiri M., Osama Gaber A., Bagous W.A., Grewal H.P., Hathaway D.K., Vera S.R., Stratta R.J., Bagous T.N., Kizilisik T. Choice of surgical technique influences perioperative outcomes in liver transplantation. *Ann. Surg.* 2000; 231 (6): 814–823. DOI: 10.1097/00000658-200006000-00005. PMID: 10816624
43. Nishida S., Nakamura N., Vaidya A., Levi D.M., Kato T., Nery J.R., Madariaga J.R., Molina E., Ruiz P., Gyamfi A., Tzakis A.G. Piggyback technique in adult orthotopic liver transplantation: an analysis of 1067 liver transplants at a single center. *HPB (Oxford).* 2006; 8 (3): 182–188. DOI: 10.1080/13651820500542135. PMID: 18333273
44. Senzolo M., Burra P., Cholongitas E., Burroughs A.K. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J. Gas-*

- troenterol.* 2006; 12 (48): 7725–7736. DOI: 10.3748/wjg.v12.i48.7725. PMID: 17203512
45. Журавель С.В., Андрейцева О.И., Донова Л.В., Джаграев К.Р., Чжао А.В. Профилактика и лечение сосудистых осложнений после трансплантации печени. *Трансплантология.* 2012; 1-2: 33-37.
46. Bakker C.M., Metselaar H.J., Groenland T.N., Terpstra O.T., Stibbe J. Increased fibrinolysis in orthotopic but not in heterotopic liver transplantation: the role of the anhepatic phase. *Transpl. Int.* 1992; 5 (Suppl 1): S173-S174. DOI: 10.1007/978-3-642-77423-2_54. PMID: 14621767
47. Bakker C.M., Metselaar H.J., Groenland T.N., Gomes M.J., Knot E.A., Hesselink E.J., Schalm S.W., Stibbe J., Terpstra O.T. Increased tissue-type plasminogen activator activity in orthotopic but not heterotopic liver transplantation: the role of the anhepatic period. *Hepatology.* 1992; 16 (2): 404-408. DOI: 10.1002/hep.1840160219. PMID: 1639350
48. Azad S.C., Kratzer M.A., Groh J., Welte M., Haller M., Pratschke E. Intraoperative monitoring and postoperative reevaluation of hemostasis in orthotopic liver transplantation. *Semin. Thromb. Hemost.* 1993; 19 (3): 233-237. DOI: 10.1055/s-2007-994031. PMID: 8362253
49. Paulsen A.W., Whitten C.W., Ramsay M.A., Klintmalm G.B. Considerations for anesthetic management during veno-venous bypass in adult hepatic transplantation. *Anesth. Analg.* 1989; 68 (4): 489-496. DOI: 10.1213/00000539-198904000-00012. PMID: 2648895
50. Scherer R., Giebler R., Erhard J., Lange R., Günicker M., Schmutzler M., Paar D., Kox W.J. A new method of veno-venous bypass during human orthotopic liver transplantation. *Anaesthesia.* 1994; 49 (5): 398-402. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1994.tb03471.x. PMID: 8209979
51. Shimauchi T., Yamaura K., Higashi M., Abe K., Yoshizumi T., Hoka S. Fibrinolysis in living donor liver transplantation recipients evaluated using thromboelastometry: impact on mortality. *Transplant. Proc.* 2017; 49 (9): 2117-2121. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.09.025. PMID: 29149971
52. Bakker C.M., Blankenstein J.D., Schleijn P., Porte R.J., Gomes M.J., Lampe H.I., Stibbe J., Terpstra O.T. The effects of long-term graft preservation on intraoperative hemostatic changes in liver transplantation. A comparison between orthotopic and heterotopic transplantation in the pig. *HPB Surg.* 1994; 7 (4): 265-280. DOI: 10.1155/1994/27915. PMID: 8204546
53. Wolberg A.S., Meng Z.H., Monroe D.M.3rd, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J. Trauma.* 2004; 56 (6): 1221-1228. DOI: 10.1097/TA.0000064328.97941.FC. PMID: 15211129
54. Martini W.Z. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J. Trauma* 2009; 67 (1): 202-208. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181a602a7. PMID: 19590336
55. Han S.B., Gweak M.S., Choi S.J., Kim M.H., Ko J.S., Kim G.S., Joo H.S. Effect of active airway warming on body core temperature during adult liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2013; 45(1): 251-254. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.05.088. PMID: 23375310
56. Ghadimi K., Levy J.H., Welsby I.J. Perioperative management of the bleeding patient. *Br. J. Anaesth.* 2016; 117 (Suppl 3): iii18-iii30. DOI: 10.1093/bja/aew358. PMID: 27940453
57. Reynolds L., Beckmann J., Kurz A. Perioperative complications of hypothermia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2008; 22 (4): 645-657. DOI: 10.1016/j.bpa.2008.07.005. PMID: 19137808
58. Pandey C.K., Singh A., Kajal K., Dhankhar M., Tandon M., Pandey V.K., Karna S.T. Intraoperative blood loss in orthotopic liver transplantation: the predictive factors. *World J. Gastrointest. Surg.* 2015; 7 (6): 86-93. DOI: 10.4240/wjgs.v7.i6.86. PMID: 26131330
59. Senzolo M., Cholongitas E., Thalheimer U., Riddell A., Agarwal S., Mallett S., Ferronato C., Burroughs A.K. Heparin-like effect in liver disease and liver transplantation. *Clin. Liver Dis.* 2009; 13 (1): 43-53. DOI: 10.1016/j.cld.2008.09.004. PMID: 19150308
60. Tomescu D., Popescu M., Jipa L., Fota R., Ungureanu D., Zamfir R., Orban C., Dima S.O., Popescu I. The impact of donor liver graft quality on post-operative outcome in liver transplant recipients. A single centre experience. *Rom. J. Anaesth. Intensive Care.* 2016; 23 (1): 19-26. DOI: 10.21454/rjaic.7518.231.gft. PMID: 28913473
61. Morlau M., Kestens P.J., Masure R. Heparin and antifibrinolytic agents during experimental hepatectomy and liver transplantation. *Pathol. Eur.* 1969; 4 (2): 172-182. PMID: 4896202
62. Porte R.J., Bontempo F.A., Knot E.A., Lewis J.H., Kang Y.G., Starzl T.E. Systemic effects of tissue plasminogen activator-associated fibrinolysis and its relation to thrombin generation in orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1989; 47 (6): 978-984. DOI: 10.1097/00007890-198906000-00012. PMID: 2499962
63. Hutchison D.E., Genton E., Porter K.A., Daloze P.M., Huguet C., Brettschneider L., Groth C.G., Starzl T.E. Platelet changes following clinical and experimental hepatic homotransplantation. *Arch. Surg.* 1968; 97 (1): 27-33. DOI: 10.1001/archsurg.1968.01340010057003. PMID: 4232038
64. Reuvers C.B., Terpstra O.T., Groenland T.H., Boks A.L., Faithfull N.S., ten Kate F.W. Hemodynamics and coagulation in experimental auxiliary liver
- troenterol. 2006; 12 (48): 7725–7736. DOI: 10.3748/wjg.v12.i48.7725. PMID: 17203512
45. Zhuravel S.V., Andreitseva O.I., Donova L.V., Dzhagraev K.R., Chzhao A.V. Prophylaxis and treatment of vascular complications after liver transplantation. *Transplantologiya.* 2012; 1-2: 33-37. [In Russ.]
46. Bakker C.M., Metselaar H.J., Groenland T.N., Terpstra O.T., Stibbe J. Increased fibrinolysis in orthotopic but not in heterotopic liver transplantation: the role of the anhepatic phase. *Transpl. Int.* 1992; 5 (Suppl 1): S173-S174. DOI: 10.1007/978-3-642-77423-2_54. PMID: 14621767
47. Bakker C.M., Metselaar H.J., Groenland T.N., Gomes M.J., Knot E.A., Hesselink E.J., Schalm S.W., Stibbe J., Terpstra O.T. Increased tissue-type plasminogen activator activity in orthotopic but not heterotopic liver transplantation: the role of the anhepatic period. *Hepatology.* 1992; 16 (2): 404-408. DOI: 10.1002/hep.1840160219. PMID: 1639350
48. Azad S.C., Kratzer M.A., Groh J., Welte M., Haller M., Pratschke E. Intraoperative monitoring and postoperative reevaluation of hemostasis in orthotopic liver transplantation. *Semin. Thromb. Hemost.* 1993; 19 (3): 233-237. DOI: 10.1055/s-2007-994031. PMID: 8362253
49. Paulsen A.W., Whitten C.W., Ramsay M.A., Klintmalm G.B. Considerations for anesthetic management during veno-venous bypass in adult hepatic transplantation. *Anesth. Analg.* 1989; 68 (4): 489-496. DOI: 10.1213/00000539-198904000-00012. PMID: 2648895
50. Scherer R., Giebler R., Erhard J., Lange R., Günicker M., Schmutzler M., Paar D., Kox W.J. A new method of veno-venous bypass during human orthotopic liver transplantation. *Anaesthesia.* 1994; 49 (5): 398-402. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1994.tb03471.x. PMID: 8209979
51. Shimauchi T., Yamaura K., Higashi M., Abe K., Yoshizumi T., Hoka S. Fibrinolysis in living donor liver transplantation recipients evaluated using thromboelastometry: impact on mortality. *Transplant. Proc.* 2017; 49 (9): 2117-2121. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.09.025. PMID: 29149971
52. Bakker C.M., Blankenstein J.D., Schleijn P., Porte R.J., Gomes M.J., Lampe H.I., Stibbe J., Terpstra O.T. The effects of long-term graft preservation on intraoperative hemostatic changes in liver transplantation. A comparison between orthotopic and heterotopic transplantation in the pig. *HPB Surg.* 1994; 7 (4): 265-280. DOI: 10.1155/1994/27915. PMID: 8204546
53. Walberg A.S., Meng Z.H., Monroe D.M.3rd, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J. Trauma.* 2004; 56 (6): 1221-1228. DOI: 10.1097/TA.0000064328.97941.FC. PMID: 15211129
54. Martini W.Z. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J. Trauma* 2009; 67 (1): 202-208. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181a602a7. PMID: 19590336
55. Han S.B., Gweak M.S., Choi S.J., Kim M.H., Ko J.S., Kim G.S., Joo H.S. Effect of active airway warming on body core temperature during adult liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2013; 45(1): 251-254. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.05.088. PMID: 23375310
56. Ghadimi K., Levy J.H., Welsby I.J. Perioperative management of the bleeding patient. *Br. J. Anaesth.* 2016; 117 (Suppl 3): iii18-iii30. DOI: 10.1093/bja/aew358. PMID: 27940453
57. Reynolds L., Beckmann J., Kurz A. Perioperative complications of hypothermia. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2008; 22 (4): 645-657. DOI: 10.1016/j.bpa.2008.07.005. PMID: 19137808
58. Pandey C.K., Singh A., Kajal K., Dhankhar M., Tandon M., Pandey V.K., Karna S.T. Intraoperative blood loss in orthotopic liver transplantation: the predictive factors. *World J. Gastrointest. Surg.* 2015; 7 (6): 86-93. DOI: 10.4240/wjgs.v7.i6.86. PMID: 26131330
59. Senzolo M., Cholongitas E., Thalheimer U., Riddell A., Agarwal S., Mallett S., Ferronato C., Burroughs A.K. Heparin-like effect in liver disease and liver transplantation. *Clin. Liver Dis.* 2009; 13 (1): 43-53. DOI: 10.1016/j.cld.2008.09.004. PMID: 19150308
60. Tomescu D., Popescu M., Jipa L., Fota R., Ungureanu D., Zamfir R., Orban C., Dima S.O., Popescu I. The impact of donor liver graft quality on post-operative outcome in liver transplant recipients. A single centre experience. *Rom. J. Anaesth. Intensive Care.* 2016; 23 (1): 19-26. DOI: 10.21454/rjaic.7518.231.gft. PMID: 28913473
61. Morlau M., Kestens P.J., Masure R. Heparin and antifibrinolytic agents during experimental hepatectomy and liver transplantation. *Pathol. Eur.* 1969; 4 (2): 172-182. PMID: 4896202
62. Porte R.J., Bontempo F.A., Knot E.A., Lewis J.H., Kang Y.G., Starzl T.E. Systemic effects of tissue plasminogen activator-associated fibrinolysis and its relation to thrombin generation in orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1989; 47 (6): 978-984. DOI: 10.1097/00007890-198906000-00012. PMID: 2499962
63. Hutchison D.E., Genton E., Porter K.A., Daloze P.M., Huguet C., Brettschneider L., Groth C.G., Starzl T.E. Platelet changes following clinical and experimental hepatic homotransplantation. *Arch. Surg.* 1968; 97 (1): 27-33. DOI: 10.1001/archsurg.1968.01340010057003. PMID: 4232038
64. Reuvers C.B., Terpstra O.T., Groenland T.H., Boks A.L., Faithfull N.S., ten Kate F.W. Hemodynamics and coagulation in experimental auxiliary liver

- transplantation during fulminant hepatic failure. *Ann. Surg.* 1986; 204 (5): 552-558. DOI: 10.1097/00000658-198611000-00008. PMID: 3532973
65. Kang Y., Audu P. Coagulation and liver transplantation. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2006; 44 (4): 17-36. DOI: 10.1097/01.aia.0000210811.77663.1e. PMID: 17033477
 66. Шумаков В.И. (ред.). Трансплантология. М.: МИА; 2006: 310-330. ISBN: 5-89481-453-7
 67. Schrem H., Klußmann A., Focken M., Emmanouilidis N., Oldhafer F., Klempnauer J., Kaltenborn A. Post-operative hemorrhage after liver transplantation: risk factors and long-term outcome. *Ann. Transplant.* 2016; 21: 46-55. DOI: 10.12659/AOT.895605. PMID: 26818716
 68. Yuki K., Bu W., Shimaoka M., Eckenhoff R. Volatile anesthetics, not intravenous anesthetic propofol bind to and attenuate the activation of platelet receptor integrin $\alpha IIb\beta 3$. *PLoS One.* 2013; 8 (4): e60415. DOI: 10.1371/journal.pone.0060415. PMID: 23573252
 69. Faraday N. Platelets, perioperative hemostasis, and anesthesia. *Anesthesiology.* 2002; 96 (5): 1042-1043. DOI: 10.1097/00000542-200205000-00003. PMID: 11981140
 70. Ueda I. The effects of volatile general anesthetics on adenosine diphosphate-induced platelet aggregation. *Anesthesiology.* 1971; 34 (5): 405-408. DOI: 10.1097/00000542-197105000-00006. PMID: 5554584
 71. Журавель С.В., Чугунов А.О., Салиенко А.А., Донова Л.В. Трансплантация печени, осложненная острым тромбозом воротной вены. *Вестн. интенс. терапии.* 2009; 3: 70-72.
 72. Abuelkarem E., Lu S., Tanaka K., Planinsic R., Sakai T. Comparison between thrombelastography and thromboelastometry in hyperfibrinolysis detection during adult liver transplantation. *Br. J. Anaesth.* 2016; 116 (4): 507-512. DOI: 10.1093/bja/aew023. PMID: 26934942
 73. Ozier Y., Pessione F., Samain E., Courtois F.; French Study Group on Blood Transfusion in Liver Transplantation. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth. Analg.* 2003; 97 (3): 671-679. DOI: 10.1213/01.ANE.0000073354.38695.7C. PMID: 12933381
 74. Hutton B.A., Lensing A.W., Kraaijenhagen R.A., Prins M.H. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging.* 1999; 14 (4): 303-312. DOI: 10.2165/00002512-199914040-00005. PMID: 10319243
 75. Anand S.S., Bates S., Ginsberg J.S., Levine M., Buller H., Prins M., Haley S., Kearon C., Hirsh J., Gent M. Recurrent venous thrombosis and heparin therapy: an evaluation of the importance of early activated partial thromboplastin times. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (17): 2029-2032. DOI: 10.1001/archinte.159.17.2029. PMID: 10510988
 76. Algarni A.A., Mourad M.M., Bramhall S.R. Anticoagulation and antiplatelets as prophylaxis for hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (9): 1238-1243. DOI: 10.4254/wjh.v7.i9.1238. PMID: 26019738
 77. Wall W.J., Grant D.R., Duff J.H., Kutt J.L., Ghent C.N. Blood transfusion requirements and renal function in patient undergoing liver transplantation without venous bypass. *Transplant. Proc.* 1987; 19 (4 Suppl 3): 17-20. PMID: 3303529
 78. de Boer M.T., Molenaar I.Q., Hendriks H.G., Slooff M.J., Porte R.J. Minimizing blood loss in liver transplantation: progress through research and evolution of techniques. *Dig. Surg.* 2005; 22 (4): 265-275. DOI: 10.1159/000088056. PMID: 16174983
 79. de Boer M.T., Christensen M.C., Asmussen M., van der Hilst C.S., Hendriks H.G., Slooff M.J., Porte R.J. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth. Analg.* 2008; 106 (1): 32-44. DOI: 10.1213/01.ane.0000289638.26666.ed. PMID: 18165548
 80. Cap A.P., Spinella P.C., Borgman M.A., Blackbourne L.H., Perkins J.G. Timing and location of blood product transfusion and outcomes in massively transfused combat casualties. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73 (2 Suppl 1): S89-S94. DOI: 10.1097/TA.0b013e318260625a. PMID: 22847102
 81. Phillips S.D., Maguire D., Deshpande R., Muiyesan P., Bowles M.J., Rela M., Heaton N.D. A prospective study investigating the cost effectiveness of intraoperative blood salvage during liver transplantation. *Transplantation.* 2006; 81 (4): 536-540. DOI: 10.1097/01.tp.0000199318.17013.c5. PMID: 16495800
 82. Massicotte L., Thibault L., Beaulieu D., Roy J.D., Roy A. Evaluation of cell salvage autotransfusion utility during liver transplantation. *HPB (Oxford).* 2007; 9 (1): 52-57. DOI: 10.1080/13651820601090596. PMID: 18333113
 83. Massicotte L., Thibault L., Roy A. Classical notions of coagulation revisited in relation with blood losses, transfusion rate for 700 consecutive liver transplants. *Semin. Thromb. Hemost.* 2015; 41 (5): 538-546. DOI: 10.1055/s-0035-1550428. PMID: 26080304
 84. Kirnap M., Tezcaner T., Ayvazoğlu Soy H.E., Akdur A., Yıldırım S., Torgay A., Moray G., Haberal M. Efficacy of cell saver use in living-donor liver transplant. *Exp. Clin. Transplant.* 2015; 13 (Suppl 1): 315-317. DOI: 10.6002/ect.mesot2014.P153. PMID: 25894181
 85. Liang T.B., Li D.L., Liang L., Li J.J., Bai X.L., Yu W., Wang W.L., Shen Y., Zhang M., Zheng S.S. Intraoperative blood salvage during liver transplan-
 - transplantation during fulminant hepatic failure. *Ann. Surg.* 1986; 204 (5): 552-558. DOI: 10.1097/00000658-198611000-00008. PMID: 3532973
 65. Kang Y., Audu P. Coagulation and liver transplantation. *Int. Anesthesiol. Clin.* 2006; 44 (4): 17-36. DOI: 10.1097/01.aia.0000210811.77663.1e. PMID: 17033477
 66. Shumakov V.I. (ed.). Transplantation. Moscow: Meditsinskoe Informacionnoe Agentstvo, 2006: 310-330. ISBN: 5-89481-453-7 [In Russ.]
 67. Schrem H., Klußmann A., Focken M., Emmanouilidis N., Oldhafer F., Klempnauer J., Kaltenborn A. Post-operative hemorrhage after liver transplantation: risk factors and long-term outcome. *Ann. Transplant.* 2016; 21: 46-55. DOI: 10.12659/AOT.895605. PMID: 26818716
 68. Yuki K., Bu W., Shimaoka M., Eckenhoff R. Volatile anesthetics, not intravenous anesthetic propofol bind to and attenuate the activation of platelet receptor integrin $\alpha IIb\beta 3$. *PLoS One.* 2013; 8 (4): e60415. DOI: 10.1371/journal.pone.0060415. PMID: 23573252
 69. Faraday N. Platelets, perioperative hemostasis, and anesthesia. *Anesthesiology.* 2002; 96 (5): 1042-1043. DOI: 10.1097/00000542-200205000-00003. PMID: 11981140
 70. Ueda I. The effects of volatile general anesthetics on adenosine diphosphate-induced platelet aggregation. *Anesthesiology.* 1971; 34 (5): 405-408. DOI: 10.1097/00000542-197105000-00006. PMID: 5554584
 71. Zhuravel S.V., Chugunov A.O., Salienko A.A., Donova L.V. Liver transplantation complicated by acute portal vein thrombosis. *Vestnik Intensivnoi Terapii.* 2009; 3: 70-72. [In Russ.]
 72. Abuelkarem E., Lu S., Tanaka K., Planinsic R., Sakai T. Comparison between thrombelastography and thromboelastometry in hyperfibrinolysis detection during adult liver transplantation. *Br. J. Anaesth.* 2016; 116 (4): 507-512. DOI: 10.1093/bja/aew023. PMID: 26934942
 73. Ozier Y., Pessione F., Samain E., Courtois F.; French Study Group on Blood Transfusion in Liver Transplantation. Institutional variability in transfusion practice for liver transplantation. *Anesth. Analg.* 2003; 97 (3): 671-679. DOI: 10.1213/01.ANE.0000073354.38695.7C. PMID: 12933381
 74. Hutton B.A., Lensing A.W., Kraaijenhagen R.A., Prins M.H. Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly. A systematic review. *Drugs Aging.* 1999; 14 (4): 303-312. DOI: 10.2165/00002512-199914040-00005. PMID: 10319243
 75. Anand S.S., Bates S., Ginsberg J.S., Levine M., Buller H., Prins M., Haley S., Kearon C., Hirsh J., Gent M. Recurrent venous thrombosis and heparin therapy: an evaluation of the importance of early activated partial thromboplastin times. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159 (17): 2029-2032. DOI: 10.1001/archinte.159.17.2029. PMID: 10510988
 76. Algarni A.A., Mourad M.M., Bramhall S.R. Anticoagulation and antiplatelets as prophylaxis for hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (9): 1238-1243. DOI: 10.4254/wjh.v7.i9.1238. PMID: 26019738
 77. Wall W.J., Grant D.R., Duff J.H., Kutt J.L., Ghent C.N. Blood transfusion requirements and renal function in patient undergoing liver transplantation without venous bypass. *Transplant. Proc.* 1987; 19 (4 Suppl 3): 17-20. PMID: 3303529
 78. de Boer M.T., Molenaar I.Q., Hendriks H.G., Slooff M.J., Porte R.J. Minimizing blood loss in liver transplantation: progress through research and evolution of techniques. *Dig. Surg.* 2005; 22 (4): 265-275. DOI: 10.1159/000088056. PMID: 16174983
 79. de Boer M.T., Christensen M.C., Asmussen M., van der Hilst C.S., Hendriks H.G., Slooff M.J., Porte R.J. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth. Analg.* 2008; 106 (1): 32-44. DOI: 10.1213/01.ane.0000289638.26666.ed. PMID: 18165548
 80. Cap A.P., Spinella P.C., Borgman M.A., Blackbourne L.H., Perkins J.G. Timing and location of blood product transfusion and outcomes in massively transfused combat casualties. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73 (2 Suppl 1): S89-S94. DOI: 10.1097/TA.0b013e318260625a. PMID: 22847102
 81. Phillips S.D., Maguire D., Deshpande R., Muiyesan P., Bowles M.J., Rela M., Heaton N.D. A prospective study investigating the cost effectiveness of intraoperative blood salvage during liver transplantation. *Transplantation.* 2006; 81 (4): 536-540. DOI: 10.1097/01.tp.0000199318.17013.c5. PMID: 16495800
 82. Massicotte L., Thibault L., Beaulieu D., Roy J.D., Roy A. Evaluation of cell salvage autotransfusion utility during liver transplantation. *HPB (Oxford).* 2007; 9 (1): 52-57. DOI: 10.1080/13651820601090596. PMID: 18333113
 83. Massicotte L., Thibault L., Roy A. Classical notions of coagulation revisited in relation with blood losses, transfusion rate for 700 consecutive liver transplants. *Semin. Thromb. Hemost.* 2015; 41 (5): 538-546. DOI: 10.1055/s-0035-1550428. PMID: 26080304
 84. Kirnap M., Tezcaner T., Ayvazoğlu Soy H.E., Akdur A., Yıldırım S., Torgay A., Moray G., Haberal M. Efficacy of cell saver use in living-donor liver transplant. *Exp. Clin. Transplant.* 2015; 13 (Suppl 1): 315-317. DOI: 10.6002/ect.mesot2014.P153. PMID: 25894181
 85. Liang T.B., Li D.L., Liang L., Li J.J., Bai X.L., Yu W., Wang W.L., Shen Y., Zhang M., Zheng S.S. Intraoperative blood salvage during liver transplan-

- tation in patients with hepatocellular carcinoma: efficiency of leukocyte depletion filters in the removal of tumor cells. *Transplantation*. 2008; 85 (6): 863-869. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181671f2e. PMID: 18360269
86. Araujo R.L., Pantanali C.A., Haddad L., Rocha Filho J.A., D'Albuquerque L.A., Andraus W. Does autologous blood transfusion during liver transplantation for hepatocellular carcinoma increase risk of recurrence? *World J. Gastrointest. Surg.* 2016; 8 (2): 161-168. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i2.161. PMID: 26981190
87. Freire M.P., Soares Oshiro I.C., Bonazzi P.R., Guimarães T., Ramos Figueira E.R., Bacchella T., Costa S.F., Carneiro D'Albuquerque L.A., Abdala E. Surgical site infections in liver transplant recipients in the model for end-stage liver disease era: an analysis of the epidemiology, risk factors, and outcomes. *Liver Transpl.* 2013; 19 (9): 1011-1019. DOI: 10.1002/lt.23682. PMID: 23744748
88. Reichert B., Kaltenborn A., Becker T., Schiffer M., Klempnauer J., Schrem H. Massive blood transfusion after the first cut in liver transplantation predicts renal outcome and survival. *Langenbecks Arch. Surg.* 2014; 399 (4): 429-440. DOI: 10.1007/s00423-014-1181-y. PMID: 24682384
89. Мороз В.В., Черныш А.М., Козлова Е.К., Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Хорошилов С.Е., Онуфриевич А.Д., Костин А.И. Нарушения морфологии иnanoструктуры мембран эритроцитов при длительном хранении эритроцитарной взвеси (исследование при помощи атомной силовой микроскопии). *Бiol. эксперим. биологии и медицины*. 2015; 159 (3): 390-394. DOI: 10.1007/s10517-015-2975-9. PMID: 26212816
90. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Manchenko E. Morphology, membrane nanostructure and stiffness for quality assessment of packed red blood cells. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 7846. DOI: 1038/s41598-017-08255-9. PMID: 28798476
91. Сергунова В.А., Гудкова О.Е., Манченко Е.А., Козлова Е.К., Бобринская И.Г., Черныш А.М., Козлов А.П. Влияние температуры эритроцитарной взвеси на морфологию и nanoструктуру мембран клеток. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (4): 30-37. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-30-37
92. Wang S.C., Shieh J.F., Chang K.Y., Chu Y.C., Liu C.S., Loong C.C., Chan K.H., Mandell S., Tsou M.Y. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (7): 2590-2593. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.05.144. PMID: 20832550
93. Hendriks H.G., Meijer K., de Wolf J.T., Klompmaker I.J., Porte R.J., de Kam P.J., Hagenaars A.J., Melsen T., Slooff M.J., van der Meer J. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Transplantation*. 2001; 71 (3): 402-405. DOI: 10.1097/00007890-200102150-00011. PMID: 11233901
94. Pugliese F., Ruberto F., Summonti D., Perrella S., Cappannoli A., Tosi A., D'ilio A., Bruno K., Martelli S., Celli P., Morabito V., Rossi M., Berlolo P.B., Pietropaoli P. Activated recombinant factor VII in orthotopic liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2007; 39 (6): 1883-1885. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.05.062. PMID: 17692642
95. Chavez-Tapia N.C., Alfaro-Lara R., Tellez-Avila F., Barrientos-Gutiérrez T., González-Chon O., Mendez-Sánchez N., Uribe M. Prophylactic activated recombinant factor VII in liver resection and liver transplantation: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011; 6 (7): e22581. DOI: 10.1371/journal.pone.0022581. PMID: 21818342
96. Scheffert J.L., Taber D.J., Pilch N.A., McGillicuddy J.W., Baliga P.K., Chavin K.D. Timing of factor VIIa in liver transplantation impacts cost and clinical outcomes. *Pharmacotherapy*. 2013; 33 (5): 483-488. DOI: 10.1002/phar.1230. PMID: 23468226
97. Helfritz F.A., Stiefel P., Manns M.P., Klempnauer J., Lehner F., Lenzen H., Ciesek S. Use of recombinant factor VIIa as a risk factor for graft loss after orthotopic liver transplantation due to hepatic artery thrombosis. *J. Bioequiv. Availab.* 2016; 8: 8-12. DOI: 10.4172/jbb.1000259
98. Trzebicki J., Flakiewicz E., Kosieradzki M., Blaszczyk B., Kołacz M., Jureczko L., Pacholczyk M., Chmura A., Lagiewska B., Lisik W., Wasik D., Kosson D., Kwiatkowski A., Lazowski T. The use of thromboelastometry in the assessment of hemostasis during orthotopic liver transplantation reduces the demand for blood products. *Ann. Transplant.* 2010; 15 (3): 19-24. PMID: 20877262
99. Molenaar I.Q., Warnaar N., Groen H., Tengvagert E.M., Slooff M.J., Porte R.J. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 (1): 185-194. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01591.x. PMID: 17227567
100. Kozeck-Langenecker S.A., Afshari A., Albaladejo P., Santullano C.A., De Robertis E., Filipescu D.C., Fries D., Görlinger K., Haas T., Imberger G., Jacob M., Lancé M., Llau J., Mallett S., Meier J., Rahe-Meyer N., Samama C.M., Smith A., Solomon C., Van der Linden P., Wikkelso A.J., Wouters P., Wyffels P. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2013; 30 (6): 270-382. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b. PMID: 23656742
101. Ogren M., Bergqvist D., Björck M., Acosta S., Eriksson H., Sternby N.H. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (13): 2115-2119. DOI: 10.3748/wjg.v12.i13.2115. PMID: 16610067
- depletion filters in the removal of tumor cells. *Transplantation*. 2008; 85 (6): 863-869. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181671f2e. PMID: 18360269
86. Araujo R.L., Pantanali C.A., Haddad L., Rocha Filho J.A., D'Albuquerque L.A., Andraus W. Does autologous blood transfusion during liver transplantation for hepatocellular carcinoma increase risk of recurrence? *World J. Gastrointest. Surg.* 2016; 8 (2): 161-168. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i2.161. PMID: 26981190
87. Freire M.P., Soares Oshiro I.C., Bonazzi P.R., Guimarães T., Ramos Figueira E.R., Bacchella T., Costa S.F., Carneiro D'Albuquerque L.A., Abdala E. Surgical site infections in liver transplant recipients in the model for end-stage liver disease era: an analysis of the epidemiology, risk factors, and outcomes. *Liver Transpl.* 2013; 19 (9): 1011-1019. DOI: 10.1002/lt.23682. PMID: 23744748
88. Reichert B., Kaltenborn A., Becker T., Schiffer M., Klempnauer J., Schrem H. Massive blood transfusion after the first cut in liver transplantation predicts renal outcome and survival. *Langenbecks Arch. Surg.* 2014; 399 (4): 429-440. DOI: 10.1007/s00423-014-1181-y. PMID: 24682384
89. Moroz V.V., Chernysh A.M., Kozlova E.K., Sergunova V.A., Gudkova O.E., Khoroshilov S.E., Onufrievich A.D., Kostin A.I. Disorders in the morphology and nanostructure of erythrocyte membranes after long-term storage of erythrocyte suspension: atomic force microscopy study. *Bulleten Experimentalnoi Biologii i Meditsiny*. 2015; 159 (3): 406-410. DOI: 10.1007/s10517-015-2975-9. PMID: 26212816. [In Russ., In Engl.]
90. Kozlova E., Chernysh A., Moroz V., Sergunova V., Gudkova O., Manchenko E. Morphology, membrane nanostructure and stiffness for quality assessment of packed red blood cells. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 7846. DOI: 1038/s41598-017-08255-9. PMID: 28798476
91. Sergunova V.A., Gudkova O.E., Manchenko E.A., Kozlova E.K., Bobrinskaya I.G., Chernysh A.M., Kozlov A.P. The effect of the erythrocyte suspension temperature on the morphology and nanostructure of cell membranes. *Obozhchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (4): 30-37. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-4-30-37. [In Russ., In Engl.]
92. Wang S.C., Shieh J.F., Chang K.Y., Chu Y.C., Liu C.S., Loong C.C., Chan K.H., Mandell S., Tsou M.Y. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (7): 2590-2593. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.05.144. PMID: 20832550
93. Hendriks H.G., Meijer K., de Wolf J.T., Klompmaker I.J., Porte R.J., de Kam P.J., Hagenaars A.J., Melsen T., Slooff M.J., van der Meer J. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: a pilot study. *Transplantation*. 2001; 71 (3): 402-405. DOI: 10.1097/00007890-200102150-00011. PMID: 11233901
94. Pugliese F., Ruberto F., Summonti D., Perrella S., Cappannoli A., Tosi A., D'ilio A., Bruno K., Martelli S., Celli P., Morabito V., Rossi M., Berlolo P.B., Pietropaoli P. Activated recombinant factor VII in orthotopic liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2007; 39 (6): 1883-1885. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.05.062. PMID: 17692642
95. Chavez-Tapia N.C., Alfaro-Lara R., Tellez-Avila F., Barrientos-Gutiérrez T., González-Chon O., Mendez-Sánchez N., Uribe M. Prophylactic activated recombinant factor VII in liver resection and liver transplantation: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011; 6 (7): e22581. DOI: 10.1371/journal.pone.0022581. PMID: 21818342
96. Scheffert J.L., Taber D.J., Pilch N.A., McGillicuddy J.W., Baliga P.K., Chavin K.D. Timing of factor VIIa in liver transplantation impacts cost and clinical outcomes. *Pharmacotherapy*. 2013; 33 (5): 483-488. DOI: 10.1002/phar.1230. PMID: 23468226
97. Helfritz F.A., Stiefel P., Manns M.P., Klempnauer J., Lehner F., Lenzen H., Ciesek S. Use of recombinant factor VIIa as a risk factor for graft loss after orthotopic liver transplantation due to hepatic artery thrombosis. *J. Bioequiv. Availab.* 2016; 8: 8-12. DOI: 10.4172/jbb.1000259
98. Tizebicki J., Flakiewicz E., Kosieradzki M., Blaszczyk B., Kołacz M., Jureczko L., Pacholczyk M., Chmura A., Lagiewska B., Lisik W., Wasik D., Kosson D., Kwiatkowski A., Lazowski T. The use of thromboelastometry in the assessment of hemostasis during orthotopic liver transplantation reduces the demand for blood products. *Ann. Transplant.* 2010; 15 (3): 19-24. PMID: 20877262
99. Molenaar I.Q., Warnaar N., Groen H., Tengvagert E.M., Slooff M.J., Porte R.J. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Transplant.* 2007; 7 (1): 185-194. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01591.x. PMID: 17227567
100. Kozeck-Langenecker S.A., Afshari A., Albaladejo P., Santullano C.A., De Robertis E., Filipescu D.C., Fries D., Görlinger K., Haas T., Imberger G., Jacob M., Lancé M., Llau J., Mallett S., Meier J., Rahe-Meyer N., Samama C.M., Smith A., Solomon C., Van der Linden P., Wikkelso A.J., Wouters P., Wyffels P. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2013; 30 (6): 270-382. DOI: 10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b. PMID: 23656742
101. Ogren M., Bergqvist D., Björck M., Acosta S., Eriksson H., Sternby N.H. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (13): 2115-2119. DOI: 10.3748/wjg.v12.i13.2115. PMID: 16610067

102. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (5): 85-108. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108
103. Trzebicki J., Kosieradzki M., Flakiewicz E., Kuzminski G., Wasiak D., Paczolczyk M., Lagiewska B., Lisik W., Kosson D., Kulik A., Chmura A., Laziowski T. Detrimental effect of aprotinin ban on amount of blood loss during liver transplantation: single-center experience. *Transplant. Proc.* 2011; 43 (5): 1725–1727. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.01.182. PMID: 21693266
104. Schofield N., Sugavanam A., Thompson K., Mallett S.V. No increase in blood transfusions during liver transplantation since the withdrawal of aprotinin. *Liver Transpl.* 2014; 20 (5): 584–590. DOI: 10.1002/lt.23839. PMID: 24481770
105. Massicotte L., Lenis S., Thibeault L., Sasseine M.P., Seal R.F., Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplants. *Liver Transpl.* 2006; 12 (1): 117-123. DOI: 10.1002/lt.20559. PMID: 16382461
106. Massicotte L., Beaulieu D., Thibeault L., Roy J.D., Marleau D., Lapointe R., Roy A. Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation* 2008; 85 (7): 956-962. DOI: 10.1097/TP.0b013e318168fc4. PMID: 18408574
107. Schroeder R.A., Collins B.H., Tuttle-Newhall E., Robertson K., Plotkin J., Johnson L.B., Kuo P.C. Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2004; 18 (4): 438–441. DOI: 10.1053/j.jvca.2004.05.020. PMID: 15365923
108. Colomina M.J., Díez Lobo A., Garutti I., Gómez-Luque A., Llau J.V., Pita E. Perioperative use of prothrombin complex concentrates. *Minerva Anestesiologica*. 2012; 78: 358-368. PMID: 22357373
109. Arshad F., Ickx B., van Beem R.T., Polak W., Grüne F., Nevens F., Ilmakunnas M., Koivusalo A.M., Isoniemi H., Strengers P.F., Groen H., Hendriks H.G., Lisman T., Pirenne J., Porte R.J. Prothrombin complex concentrate in the reduction of blood loss during orthotopic liver transplantation: PROTON-trial. *BMC Surg.* 2013; 13: 22. DOI: 0.1186/1471-2482-13-22. PMID: 23815798
110. Quintero J., Ortega J., Miserachs M., Bueno J., Bilbao I., Charco R. Low plasma levels of antithrombin III in the early post-operative period following pediatric liver transplantation: should they be replaced? A single-center pilot study. *Pediatr. Transplant.* 2014; 18 (2): 185-189. DOI: 10.1111/petr.12217. PMID: 24438318
111. Allingstrup M., Wetterslev J., Ravn F.B., Møller A.M., Afshari A. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 2: CD005370. DOI: 10.1002/14651858.CD005370.pub3. PMID: 26858174
102. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Detoxication in critical conditions: an insight into the scientific problem in the XXI century (review). *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2017; 13 (5): 85-108. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108. [In Russ., In Engl.]
103. Trzebicki J., Kosieradzki M., Flakiewicz E., Kuzminski G., Wasiak D., Paczolczyk M., Lagiewska B., Lisik W., Kosson D., Kulik A., Chmura A., Laziowski T. Detrimental effect of aprotinin ban on amount of blood loss during liver transplantation: single-center experience. *Transplant. Proc.* 2011; 43 (5): 1725–1727. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.01.182. PMID: 21693266
104. Schofield N., Sugavanam A., Thompson K., Mallett S.V. No increase in blood transfusions during liver transplantation since the withdrawal of aprotinin. *Liver Transpl.* 2014; 20 (5): 584–590. DOI: 10.1002/lt.23839. PMID: 24481770
105. Massicotte L., Lenis S., Thibeault L., Sasseine M.P., Seal R.F., Roy A. Effect of low central venous pressure and phlebotomy on blood product transfusion requirements during liver transplants. *Liver Transpl.* 2006; 12 (1): 117-123. DOI: 10.1002/lt.20559. PMID: 16382461
106. Massicotte L., Beaulieu D., Thibeault L., Roy J.D., Marleau D., Lapointe R., Roy A. Coagulation defects do not predict blood product requirements during liver transplantation. *Transplantation* 2008; 85 (7): 956-962. DOI: 10.1097/TP.0b013e318168fc4. PMID: 18408574
107. Schroeder R.A., Collins B.H., Tuttle-Newhall E., Robertson K., Plotkin J., Johnson L.B., Kuo P.C. Intraoperative fluid management during orthotopic liver transplantation. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2004; 18 (4): 438–441. DOI: 10.1053/j.jvca.2004.05.020. PMID: 15365923
108. Colomina M.J., Díez Lobo A., Garutti I., Gómez-Luque A., Llau J.V., Pita E. Perioperative use of prothrombin complex concentrates. *Minerva Anestesiologica*. 2012; 78: 358-368. PMID: 22357373
109. Arshad F., Ickx B., van Beem R.T., Polak W., Grüne F., Nevens F., Ilmakunnas M., Koivusalo A.M., Isoniemi H., Strengers P.F., Groen H., Hendriks H.G., Lisman T., Pirenne J., Porte R.J. Prothrombin complex concentrate in the reduction of blood loss during orthotopic liver transplantation: PROTON-trial. *BMC Surg.* 2013; 13: 22. DOI: 0.1186/1471-2482-13-22. PMID: 23815798
110. Quintero J., Ortega J., Miserachs M., Bueno J., Bilbao I., Charco R. Low plasma levels of antithrombin III in the early post-operative period following pediatric liver transplantation: should they be replaced? A single-center pilot study. *Pediatr. Transplant.* 2014; 18 (2): 185-189. DOI: 10.1111/petr.12217. PMID: 24438318
111. Allingstrup M., Wetterslev J., Ravn F.B., Møller A.M., Afshari A. Antithrombin III for critically ill patients. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 2: CD005370. DOI: 10.1002/14651858.CD005370.pub3. PMID: 26858174

Поступила 04.06.18

Received 04.06.18

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,
входящий в перечень ВАК РФ, в Scopus и другие базы данных,
предназначен для врачей анестезиологов-реаниматологов и научных сотрудников.

Тематика журнала: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний; оказание догоспитальной помощи при критических состояниях; обучение населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях; оптимизация работы ОРИТ; юридические и этические вопросы в области анестезиологии-реаниматологии.

Аудитория: лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последипломного образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Книга-Сервис»

- индекс 46338 – для индивидуальных подписчиков