

DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-54-75

Clinical Studies and Practice

Особенности развития и течения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания при хирургических вмешательствах у детей с онкологическими заболеваниями

Н. П. Леонов¹, В. В. Шукин¹, Г. А. Новичкова¹, М. А. Масчан¹,
Ф. И. Атауллаханов¹⁻⁴, С. С. Яшин⁵, М. А. Зейналов¹, Е. А. Спиридонова^{1,5}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

² Физический факультет Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Россия, 119991, ГСП-1, г. Москва, Ленинские горы, МГУ им. М. В. Ломоносова, д. 1, стр. 2

³ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Россия, 109029, Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30

⁴ Московский физико-технический институт (государственный университет), Россия, 141701, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9.

⁵ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Features of Development and Course of Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome During Surgical Interventions in Children with Oncological Diseases

Nikolay P. Leonov¹, Vladislav V. Schukin¹, Galina A. Novichkova¹, Mikhail A. Maschan¹,
Fazoil I. Ataulakhanov¹⁻⁴, Sergey S. Yashin⁵, Azer M. Zeynalov¹, Elena A. Spiridonova^{1,5}

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 1 Samory Mashela Str., 117997, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Faculty of Physics, 12 Leninskiye Gory Russia, GSP-1, 119991, Moscow, Russia

³ Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, 30 Middle Kalitnikovskaya Str., 109029, Moscow, Russia

⁴ Moscow Institute of Physics and Technology,

9 Institutsky Side Str., 141701, Dolgoprudny, Russia

⁵ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20 Delegatskaya Str., 127473, Moscow, Russia

Для цитирования: Н. П. Леонов, В. В. Шукин, Г. А. Новичкова, М. А. Масчан, Ф. И. Атауллаханов, С. С. Яшин, М. А. Зейналов, Е. А. Спиридонова. Особенности развития и течения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания при хирургических вмешательствах у детей с онкологическими заболеваниями. *Общая реаниматология*. 2020; 16 (3): 54–75. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-54-75 [На русск. и англ.]

For citation: Nikolay P. Leonov, Vladislav V. Schukin, Galina A. Novichkova, Mikhail A. Maschan, Fazoil I. Ataulakhanov, Sergey S. Yashin, Azer M. Zeynalov, Elena A. Spiridonova. Features of Development and Course of Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome During Surgical Interventions in Children with Oncological Diseases. *Obshchaya Reanimatologiya = General Reanimatology*. 2020; 16 (3): 54–75. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-54-75 [In Russ. and Engl.]

Резюме

Кровопотере всегда сопутствует коагулопатия, а ее трансформация в синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) связана с повышенным уровнем заболеваемости и смертности.

Цель исследования. Охарактеризовать особенности развития и течения ДВС-синдрома при кровотечениях, а также выявить основные предикторы его формирования при оперативных вмешательствах у детей с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование у детей в возрасте до 18 лет с онкологическими заболеваниями, получавших хирургическое лечение в период с 2017 по 2019 годы. Отобрали детей, получавших гемотрансфузии и гемостатическую терапию при интраоперационном кровотечении. Полученную когорту ($n=207$) разделили на две группы с использованием модифицированной системы оценки ISTH: дети с ДВС-синдромом ($n=59$), без ДВС-синдрома ($n=148$). Провели сравнение демографических, клинических и лабораторных факторов между группами. В окончательную модель

Адрес для корреспонденции:

Николай Петрович Леонов
E-mail: NikoLeonov@yandex.ru

Correspondence to:

Nikolay P. Leonov
E-mail: NikoLeonov@yandex.ru

многофакторной логистической регрессии включили признаки, которые были до развития ДВС-синдрома на 2-е сутки после операции и были отобраны в результате однофакторного анализа ($p < 0,05$), имели менее 10% пропущенных данных и были клинически правдоподобными. Точность прогнозирования многофакторной модели проверили по анализу площади под кривой ROC.

Результаты. Установили, что ДВС-синдром у детей с онкологическими заболеваниями часто развивается при операциях в области забрюшинного пространства (OR=2,09 [1,07; 4,05]; $p=0,03$) и печени (OR=3,86 [1,72; 8,67]; $p=0,001$). Полиорганная недостаточность (ПОН) была более тяжелой и была представлена легочной, печеночной и почечной недостаточностью в группе с выявленным ДВС-синдромом. Развитие ПОН сопровождалось снижением показателей тканевой перфузии и ростом D-димера. Вероятность выявления острого тромбоза после операции была в 4,5 раза выше в группе пациентов с ДВС-синдромом, чем в группе без ДВС-синдрома (OR=4,5 [1,4; 14,3]; $p=0,01$). 90-дневная выживаемость составила в группе пациентов с ДВС-синдромом — $84,41 \pm 6,49\%$ [71,69%; 97,13%], а в группе без ДВС-синдрома — $96,22 \pm 3,12\%$ [90,1%; 100%]. Многофакторный анализ показал, что возраст менее 8 лет, количество тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$, гипокальциемия менее 1 ммоль/л и период интраоперационной критической гипотонии более 25 минут являются предикторами развития ДВС-синдрома после операции. ROC-анализ показал превосходное качество полученной прогностической модели (AUC=0,94 [0,9; 0,97]).

Заключение. У детей с онкологическими заболеваниями, при наличии кровотечения, коагулопатия в послеоперационном периоде трансформируется в ДВС-синдром, протекающий клинически с развитием органной недостаточности. Возраст менее 8 лет, количество тромбоцитов менее $150 \times 10^9/\text{л}$, гипокальциемия менее 1 ммоль/л и период интраоперационной критической гипотонии более 25 минут являются предикторами развития ДВС-синдрома. Крайним выражением ДВС-синдрома «органного типа» является прогрессирование тромботического синдрома до реализации осложнений, угрожающих жизни, что и уменьшает 90-дневную выживаемость на 12%.

Ключевые слова: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; полиорганная недостаточность; кровотечение; онкологические заболевания; тромбоз; коагулопатия

Summary

Coagulopathy always accompanies blood loss, and its transformation into disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC) is associated with increased morbidity and mortality.

Objective: to characterize the features of the development and course of DIC during bleeding, as well as identify the main predictors of its formation during surgical interventions in children with oncological diseases.

Material and Methods. A retrospective study of children under 18 years of age with oncological pathology who received surgical treatment for the period from 2017 to 2019 years. Children who received blood transfusion and hemostatic therapy with intraoperative bleeding were selected. The resulting cohort ($n=207$) was divided into two groups using the modified ISTH assessment system: children with DIC ($n=59$), without DIC ($n=148$). Demographic, clinical, and laboratory factors were compared between groups. The final model of multivariate logistic regression included signs that were before the development of DIC on the second day after the operation and were selected as a result of univariate analysis ($P < 0.05$), had less than 10% missing data and were clinically plausible. The prediction accuracy of the multivariate model was checked by analyzing the area under the ROC curve.

Results. DIC was found to develop often in children with cancer during surgical operations in the retroperitoneal space (OR=2.09 [1.07; 4.05]; $P=0.03$) and liver (OR=3.86 [1.72; 8.67]; $P=0.001$). Multiple organ failure (MOF) was more severe and was represented by pulmonary, hepatic and renal failure in the group with identified DIC. The development of MOF was accompanied by a decrease in tissue perfusion and an increase in D-dimer. The probability of detecting acute thrombosis after surgery was 4.5 times higher in the group of patients with DIC than in the group without DIC (OR=4.5 [1.4; 14.3]; $P=0.01$). 90-day survival was $84.41 \pm 6.49\%$ [71.69%; 97.13%] in the group of patients with DIC, and $96.22 \pm 3.12\%$ [90.1%; 100%] in the group without DIC. Multivariate analysis showed that age less than 8 years, platelet count less than $150 \times 10^9/\text{l}$, hypocalcemia less than 1 mmol/l and the period of intraoperative critical hypotension for more than 25 minutes are predictors of the development of DIC after surgery. ROC analysis showed excellent quality of the obtained predictive model (AUC=0,94 [0,9; 0,97]).

Conclusion. In children with oncological diseases, in the presence of bleeding, coagulopathy in the postoperative period is transformed into a DIC-syndrome, proceeding clinically with the development of organ failure. Age less than 8 years, platelet count less than $150 \times 10^9/\text{l}$, hypocalcemia less than 1 mmol/L and a period of intraoperative critical hypotension of more than 25 minutes are predictors of the development of DIC. The extreme expression of the «organ» type DIC is the progression of thrombotic syndrome to life threatening complications, which reduces the 90-day survival by 12%.

Keywords: disseminated intravascular coagulation syndrome; multiple organ failure; bleeding; oncological pathology; thrombosis; coagulopathy

Введение

Кровопотеря вносит значительный вклад в смертность при любых видах хирургических вмешательств, за счет развития и прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [1]. Смертность от СПОН высока и, по результатам различных исследований, колеблется в широких пределах: от 44 до 50% у взрослых и с 11 до 54% — у педиатрических больных [2]. Терапия интраоперационной кровопотери в понимании клиницистов ассоциируется с трансфузией большого объема гемоконпонентов и инфузионных сред за короткий промежуток времени, что само по себе несет риск осложнений и является одним из факторов прогрессирования полиорганной недостаточности и высокой смертности [3]. Коагулопатия всегда сопутствует кровопотере, а ее трансформация в синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) связана с увеличением уровня смертности на 10–15% [4, 5].

Хорошо известно, что дети с онкологическими заболеваниями имеют фоновые гематологические изменения, которые при условии минимального экзо(эндо)генного воздействия могут трансформироваться в тяжелые, представляющие угрозу для жизни, состояния. ДВС-синдром — одно из таких состояний, которое всегда развивается вторично по отношению к различным базовым расстройствам [6]. Еще в 2009г. Levi M. описал подходы к терапии ДВС-синдрома, обратив внимание на различия его клинических типов [7]. В 2012 году Wada H. et al. сформулировал четыре патофизиологических типа ДВС-синдрома. Их различия строятся на интенсивности процессов гиперкоагуляции и гиперфибринолиза [8]. При одинаковой силе процессов гиперкоагуляции и гиперфибринолиза развивается массивное кровотечение. Этот тип ДВС-синдрома называется «истошающим» и наблюдается у пациентов с некупированным кровотечением после обширных хирургических операций или при акушерской патологии. При преобладании гиперкоагуляции основным симптомом является органная недостаточность. Этот тип ДВС-синдрома называется «органным» («гиперкоагуляционным» или «гипофибринолитическим») и часто наблюдается при инфекционной патологии и травме, в том числе хирургической. Когда доминирует процесс гиперфибринолиза — развивается кровотечение. Этот тип ДВС-синдрома называется «гиперфибринолитическим» и часто наблюдается у пациентов с лейкозами, акушерской патологией, аневризмой аорты. При слабости процессов гиперкоагуляции и гиперфибрино-

Introduction

Blood loss largely contributes to mortality in any type of surgery due to development and progression of multiple organ failure (MOF) [1]. MOF-related morbidity is high and, according to different studies, varies between 44 and 50% in adults and between 11 and 54% in pediatric patients [2]. To clinicians' opinion, the intraoperative blood loss therapy is associated with transfusion of a large volume of blood components and infusion media for a short period of time, which alone bears the risk of complications and is a factor of multiple organ failure progression and high mortality [3]. Coagulopathy always accompanies blood loss and its transformation into disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC) is associated with 10–15% increase of morbidity [4, 5].

It is well known that children with oncological diseases have background hematological disturbances, which, in case of minimal exo(endo)genous action, might transform into severe life-threatening conditions. DIC is one of such conditions that is always secondary to various base disorders [6]. As early as year 2009, Levi M. described approaches to DIC therapy pointing out differences between its clinical types [7]. In 2012, Wada H. et al. worded four pathophysiological types of DIC. Their differentiation is based on the intensity of hypercoagulation and hyperfibrinolysis processes [8]. When hypercoagulation and hyperfibrinolysis are equally strong, massive bleeding develops. This type of DIC is called 'exhausting' and is observed in patients with non-reversed bleeding after major surgeries or obstetric pathologies. When hypercoagulation dominates, the main symptom is organ failure. DIC of this type is called 'organ' ('hypercoagulative' or 'hypofibrinolytic') and is frequently observed during infection pathologies and injuries including surgical. When hyperfibrinolysis dominates, a bleeding develops. DIC of this type is called 'hyperfibrinolytic' and is frequently observed in patients with leukemia, obstetric pathologies, and aortic aneurism. When the hypercoagulation and hyperfibrinolysis processes are weak there are almost no clinical symptoms, though hemostasis disorders can be identified in a laboratory. DIC of this type is called 'asymptomatic'.

In case of an acute intraoperative blood loss, at first we can speak only about presence of coagulopathy, i.e. hypocoagulation caused by thrombocytopenia, coagulation factors' deficit, and dilution [9]. In the very beginning, there is no microthrombosis or multiple organ failure. Additional factors are required for them to develop: severe hypoxia, shock, a major surgical injury, massive blood transfusions, hypothermia, hemolysis, comorbid infection, impaired platelet adhesion and aggregation due to progressing anemic syndrome,

лиза нет почти никаких клинических симптомов, хотя нарушения системы гемостаза лабораторно определяются. Этот тип ДВС называется «асимптомным».

При острой интраоперационной кровопотере изначально мы можем говорить только о наличии коагулопатии, то есть о гипокоагуляции, вызванной тромбоцитопенией, дефицитом факторов свертывания и дилуцией [9]. Микротромбоз и полиорганная недостаточность изначально отсутствуют. Для их развития требуются дополнительные факторы: тяжелая гипоксия, шок, обширная хирургическая травма, массивные гемотрансфузии, гипотермия, гемолиз, присоединение вторичной инфекции, нарушения адгезии и агрегации тромбоцитов за счет прогрессирования анемического синдрома, метаболические и электролитные изменения, такие как метаболический ацидоз, гипокальцемия и гиперхлоремия [10]. При полноценном и своевременном хирургическом гемостазе и адекватной заместительной терапии развития полиорганной недостаточности не происходит. При реализации дополнительных факторов происходит увеличение концентрации тромбина, системная активация и потребление «факторов-субстратов», антикоагулянтов и тромбоцитов, образуются фибриновые тромбы, которые блокируют систему микроциркуляции. После этого запускается процесс гиперфибринолиза, который способен привести к кровотечению. Поэтому, основной морфологической характеристикой ДВС-синдрома является образование тромбов в микроциркуляторном русле, приводящее к снижению доставки кислорода к клеткам и тканям, что и является причиной развития тяжелого СПОН [11].

Цель исследования — характеристика особенностей развития и течения, а также выявление основных предикторов формирования ДВС-синдрома при кровотечениях во время хирургических вмешательств у детей с онкологическими заболеваниями. Необходимость проведения данного исследования обусловлена оценкой эффективности существующей анестезиологической технологии обеспечения операций у детей с онкологическими заболеваниями.

Материал и методы

Провели ретроспективное наблюдательное исследование. У всех пациентов и их законных представителей взяли информированное согласие на хранение, сбор и обработку медицинских данных, в том числе в исследовательских целях. Публикуемая информация обезличена, этические принципы соблюдены. В исследование отобрали данные детей до 18 лет с онкологическими заболеваниями, получивших хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ

metabolic and electrolytic disorders such as metabolic acidosis, hypocalcemia, and hyperchloremia [10]. Full-value and timely surgical hemostasis and adequate replacement therapy prevent development of MOF. Implementation of additional factors leads to increased thrombin concentration, systemic activation and consumption of 'substrate factors', anticoagulants and platelets, formation of fibrin thrombi that block microcirculation. Thereafter, the process of hyperfibrinolysis is triggered, which can result in a hemorrhage. Therefore, formation of thrombi in the microcirculation bloodstream resulting in reduced oxygen deliver to cells and tissues and causing development of severe MOF is the main morphological feature of DIC [11].

The purpose of this study is to characterize the features of the development and course of DIC during bleeding, as well as identify the main predictors of its formation during surgical interventions in children with oncological diseases. The study relevance is related to efficacy assessment of the current anesthetic techniques of supporting surgery in children with oncological diseases.

Materials and Methods

A retrospective observational study has been carried out. Informed consent to medical data keeping, gathering and processing including research purposes was obtained from all lawful representatives of children under the study. The published information was anonymized, the ethical principles were observed. Children under 18 years of age with oncological pathology who received surgical treatment in Federal State Budgetary Institution, The Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology, and Immunology, the Russian Health Ministry, for the period from 2017 to 2019 years were chosen for the study ($n=2036$). The exclusion criteria included absence of an intraoperative hemorrhage that required use of blood components; a preoperative hemorrhage that required blood component therapy and preoperative DIC; preoperative antiplatelet and/or anticoagulant therapy; confirmed preoperative infection complications of bacterial or fungal origin such as a catheter-related blood and urinary tract infection, pneumonia (CPIS>6), neuroinfections; resuscitation measures 30 days before surgery; MLV and/or inotropic support 7 days before surgery; presence of decompensated heart failure (Class IV according to modified Ross classification) and/or one of the following factors: left ventricle ejection fraction <55%, TAPSE <17 mm, non-resolved congenital heart defect, or stent-dependent systemic-pulmonary blood circulation, pulmonary hypertension (Ppa>35 mmHg); severe liver failure: PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) score over 20 in children under 12 years of age and MELD (Model of End-Stage Liver Disease) score over 20 in children older than 12 years of age); Failure stage and a higher stage according to pRIFLE. The resulting cohort was split into groups of patients: the 1st (main) group included children with DIC on postoperative day 2, the 2nd (control) group included children without DIC. Patients for whom there were no data to diagnose DIC on postop-

им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за период с октября 2017 по октябрь 2019г ($n=2036$). Критериями исключения были: отсутствие интраоперационного кровотечения, требующего применения гемоконпонентов; наличие кровотечения до операции, требующее проведения гемоконпонентной терапии и ДВС-синдрома; прием антиагрегантов и/или антикоагулянтов до операции; наличие доказанных инфекционных осложнений бактериальной или грибковой этиологии до операции, таких как катетер-ассоциированные инфекции кровотока и мочевыводящих путей, пневмония (CPIIS>6 баллов), нейроинфекции; проведенные реанимационные мероприятия за 30 дней до операции; проведение ИВЛ и/или инотропной поддержки за 7 дней до операции; наличие декомпенсированной сердечной недостаточности (Класс IV по модифицированной классификации Ross) и/или одного из следующих факторов — фракции выброса левого желудочка <55%, TAPSE <17 mm, наличие некоррегированного врожденного порока сердца или шунт-зависимого системно-легочного кровотока, легочной гипертензии (Pла>35 mmHg); наличие тяжелой печеночной недостаточности (более 20 баллов по шкале PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease) у детей до 12 лет и по шкале MELD (Model of End-Stage Liver Disease) у детей после 12 лет); стадии недостаточность (Failure) и выше по шкале pRIFLE. После применения данных критериев полученную когорту разделили на две группы пациентов: 1-я группа (основная) — дети с ДВС-синдромом на вторые сутки после операции, 2-я (контрольная) — без ДВС-синдрома. При этом пациенты, у которых не было данных для оценки наличия или отсутствия ДВС синдрома на 2-е сутки после операции, были исключены из анализа. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Диагностику ДВС-синдрома на 2-е сутки после операции проводили по модифицированной системе оценки ISTH (International society on thrombosis and haematostasis). Оценка по данной шкале основана на суммировании баллов, которые получают, учитывая количество тромбоцитов ($> 100 \times 10^9/\text{л} = 0$, $<100 \times 10^9/\text{л} = 1$ и $<50 \times 10^9/\text{л} = 2$), содержание фибриногена ($>100 \text{ мг/дл} = 0$, $<100 \text{ мг/дл} = 1$), протромбиновое время ($<15 \text{ с} = 0$, $>15 \text{ с} = 1$, $>18 \text{ с} = 2$) и содержание D-димера ($<301 \text{ нг/мл} = 0$, $>301 \text{ нг/мл} = 1$, $>400 \text{ нг/мл} = 2$). На наличие ДВС-синдрома указывала сумма баллов по данной шкале, равная 5 баллам и более.

Из электронных историй болезни, наркозных карт и журналов мониторинга регистрировали показатели мониторинга, данные лабораторных исследований, особенности проводимой терапии. Собирали данные о демографии пациентов, области вмешательства, проведенной предоперационной полихимиотерапии и лучевой терапии, оценке анестезиологического риска. Оценку тяжести СПОН проводили с использованием шкалы pSOFA [12].

Тяжесть поражений печени оценили по шкале PELD у детей до 12 лет, шкале MELD — у детей после 12 лет. Для характеристики почечной дисфункции использовали шкалу pRIFLE. Определение скорости клубочковой фильтрации проводили по модифицированному уравнению Шварца. Максимальные значения вазоинотропного индекса (VIS) были использованы для учета интенсивности проводимой

erative day 2 were excluded for the analysis. The study design is shown on fig. 1.

DIC diagnosis on postoperative day 2 was made using modified ISTH (International society on thrombosis and haematostasis) assessment system. The assessment is based on summing up scores of platelet count ($>100 \times 10^9/\text{l} = 0$, $<100 \times 10^9/\text{l} = 1$ and $<50 \times 10^9/\text{l} = 2$), fibrinogen ($>100 \text{ mg/dl} = 0$, $<100 \text{ mg/dl} = 1$), prothrombin time ($<15 \text{ sec} = 0$, $>15 \text{ sec} = 1$, $>18 \text{ sec} = 2$), and D-dimer ($<301 \text{ ng/ml} = 0$, $>301 \text{ ng/ml} = 1$, $>400 \text{ ng/ml} = 2$). The total score of 5 and over indicated the presence of DIC.

Monitoring figures, laboratory findings, and therapy features were taken from electronic case files, narcosis sheets, and monitoring logs. Data on patients' demography, area of intervention, preoperative polychemotherapy and radiation therapy, anesthesiology risk assessment were collected. MOF severity was assessed according to pSOFA [12].

Liver impairment severity was assessed using PELD score in children under 12 years of age and using MELD score — in children older than 12 years of age. Renal dysfunction was assessed with the help of pRIFLE. Glomerular filtration rate was determined using modified Schwarz's equation. Maximal values of the vaso-inotropic index (VIS) were used to account inotropic support intensity during a surgery and postoperative 24 hours. The volume and quality of infusion and transfusion therapy were accounted. Total blood loss, the length of intraoperative critical hypotension, and the events of massive blood loss were recorded. According to the American Heart Association, in children, hypotension is regarded as critical at systolic arterial blood pressure $< 60 \text{ mm Hg}$ in newborns; $< 70 \text{ mm Hg}$ in infants under 1 year of age; $<70 \text{ mm Hg} + (2 \times \text{age in years})$ — in children aged 1 to 10 years; $<90 \text{ mm Hg}$ in children older than 10 years of age [13]. The massive blood loss criteria include a blood loss exceeding one volume of circulating blood during 24 hours, or loss of 50% of the circulating blood volume within 3 hours, or the requirement for transfusion of 10% of the circulating blood volume every 10 minutes during active bleeding [14]. Renal replacement therapy during 30 postoperative days, the events of acute thrombosis and surgical revision for surgical hemostasis, the length of mechanical lung ventilation and patient's stay in ICU, and 90-day mortality and survival were accounted.

Anesthetic surgery management was carried out following the unified protocol adopted in the center. Children did not receive premedication on the eve of surgery. Preoperative preparation included an extended examination that included laboratory diagnostics (total blood count; urinalysis; coagulogram; blood chemistry — renal and liver tests, blood serum electrolytic composition; infection monitoring; blood group and Rh factor), and instrumental diagnostics (chest X-ray; ECG and Echo-CG). Intraoperative baseline monitoring of general anesthesia efficacy included: respiratory capacity and minute volume, and airways pressure; inspiratory oximetry; CO₂ analysis; pulse oximetry; invasive and non-invasive arterial blood pressure measurement; electrocardiography; measurement of anesthetic concentration in the inhaled mixture and breathing gas flow; thermometry. Induction into anesthesia was performed using sevoflurane through fast inhalation induction based on pulmonary capacity, or, if vascular access is possible, 1% propofol intravenously at 1.5–2.5 mg/kg. Then, after the central ve-

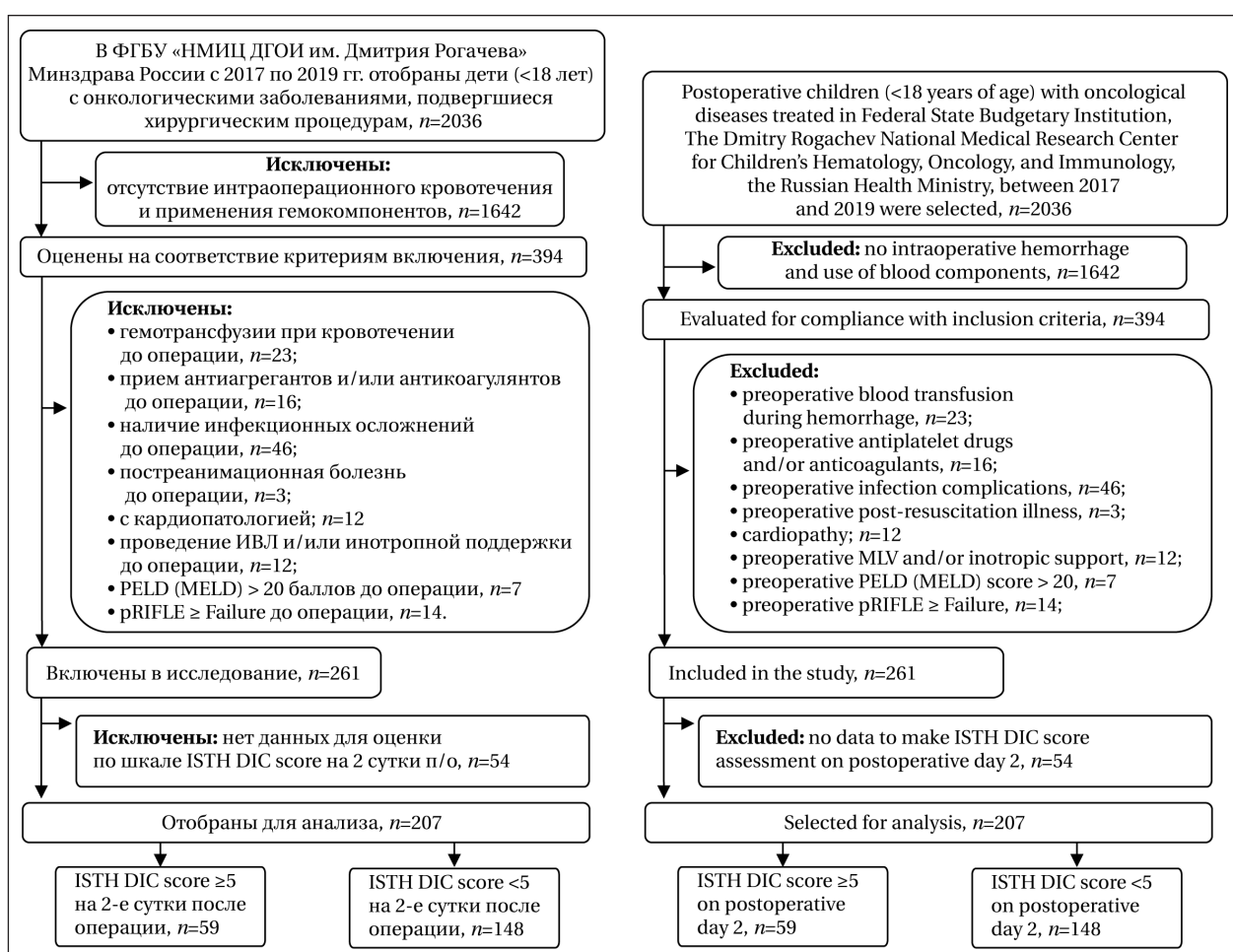


Рис. 1. Дизайн исследования.
Fig. 1. Study design.

инотропной поддержки на операции и в течение 24 часов после операции. Проводили учет объема и качества проведенной инфузионной и трансфузионной терапии. Регистрировали общую кровопотерю, длительность периода критической гипотензии на операции и случаи массивной кровопотери. Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации критической гипотензией у детей считаются показатели систолического артериального давления ниже расчетных: < 60 мм рт. ст. у новорожденных; < 70 мм рт. ст. у детей до 1 года жизни; < 70 мм рт. ст. + (2 × возраст в годах) — у детей от 1 до 10 лет; < 90 мм рт. ст. у детей старше 10 лет [13]. Критериями массивной кровопотери являются: потеря крови, превышающая один объем циркулирующей крови в течение 24 часов, либо потеря 50% объема циркулирующей крови в течение 3-часового периода, либо необходимость в трансфузии 10% ОЦК каждые 10 минут при активном кровотечении [14]. Проводили учет применения заместительной почечной терапии в течение 30 суток после операции, случаев острого тромбоза и повторного хирургического вмешательства с целью хирургического гемостаза, длительности искусственной вентиляции легких, срока пребывания пациента в ОРИТ, 90-дневной смертности и выживаемости.

Анестезиологическое обеспечение операций проводили по единому, принятому в центре, прото-

colous access had been established, neuromuscular relaxants (pipecuronium bromide at a dose of 0.04–0.06 mg/kg or rocuronium bromide at a dose of 0.6 mg/kg) and narcotic analgesics (fentanyl, 2–5 mg/kg) were administered and trachea intubation was subsequently performed. During surgery and at its end, prophylaxis with antibiotics was carried out. Normal body temperature was maintained intraoperatively with the help of a thermal mattress and convection air systems to warm the patient. If medically required, the epidural space catheterization with morphine (0.05–0.1 mg/kg) or Ropivacaine (0.2–0.4 mg/kg/hr.) analgesia was carried out. Urine catheter and gastric tubes were inserted and radial artery was catheterized for invasive arterial blood pressure monitoring. Combined anesthesia was maintained by inhalation of sevoflurane (1 MAC) and continuous intravenous infusion of fentanyl (5–10 mg/kg/hr); myoplegia was maintained by continuous infusion of a neuromuscular relaxant. Mechanical lung ventilation was carried out in the normal ventilation mode with intraoperative monitoring of CO₂ and arterial (venous) blood gases every hour. The infusion therapy was performed using crystalloid solutions according to rule 4–2–1 following the Holliday, Segar, or Oh scheme [15]. In case of hypoalbuminemia of less than 30 g/l, transfusion of 25% albumin at 5–10 ml/kg was done. In case of bleeding a bolus Gelo-fusine dose of 10–15 ml/kg was administered; and to maintain the target arterial blood pressure, noradrena-

колу. Накануне операции детям не назначали премедикацию. Предоперационная подготовка предусматривала расширенное обследование, включающее лабораторную диагностику (общий анализ крови; общий анализ мочи; коагулограмму; биохимический анализ крови — почечные и печеночные пробы, электролитный состав сыворотки крови; инфекционный мониторинг; определение группы крови и резус фактора) и инструментальную диагностику (рентген органов грудной клетки; ЭКГ и ЭхоКГ). При выполнении вмешательств базовый мониторинг эффективности общей анестезии включал: регистрацию дыхательного и минутного объемов, а также давления в дыхательных путях; инспираторную оксиметрию; капнометрию; пульсоксиметрию; инвазивное и неинвазивное измерение артериального давления; электрокардиографию; измерение концентрации анестетика во вдыхаемой смеси и потока дыхательной смеси; термометрию. Индукцию в анестезию осуществляли севофлураном, методом быстрой ингаляционной индукции по жизненной емкости легких, или, при наличии сосудистого доступа, внутривенно 1% пропофолом 1,5–2,5 мг/кг. Затем, после обеспечения центрального венозного доступа, выполняли введение миорелаксантов (пипекурония бромид в дозе 0,04–0,06 мг/кг или рокурония бромид 0,6 мг/кг) и наркотических анальгетиков (фентанил 2–5 мкг/кг) с последующей интубацией трахеи. Во время операции и после ее окончания проводили антибиотикопрофилактику. Поддержание нормотермии на операции осуществляли за счет использования термоматраса и конвекционных воздушных систем для обогрева пациента. По показаниям выполняли катетеризацию эпидурального пространства, с аналгезией морфином (0,05–0,1 мг/кг) или ропивакайном (0,2–0,4 мг/кг/час). Устанавливали мочевого и желудочные зонды, катетеризировали лучевую артерию с целью инвазивного мониторинга артериального давления. Поддержание анестезии осуществляли с помощью комбинированной анестезии — ингаляционно подавали севофлуран (1 MAC), внутривенно проводили постоянную инфузию фентанила (5–10 мкг/кг/час), миоплегию поддерживали методом постоянной инфузии миорелаксанта. Искусственную вентиляцию легких проводили в режиме нормовентиляции под контролем капнометрии и артериальных (венозных) газов крови, которые выполнялись каждый час во время операции. Инфузионную терапию проводили кристаллоидными растворами согласно правилу 4–2–1 по схеме Holliday, Segar или Oh [15]. При гипоальбуминемии менее 30 г/л проводили трансфузию 25% альбумина 5–10 мл/кг. При кровотечении вводили болюс гелофузина 10–15 мл/кг, а также для поддержания целевого артериального давления использовали инфузию норадреналина — 0,05–0,3 мкг/кг/мин, до устранения гиповолемии. Гемостатическую терапию начинали с введения аминокaproновой кислоты — 2 мл/кг или транексамовой кислоты — 15 мг/кг. После проводили забор крови для экстренного выполнения коагулограммы. При массивном кровотечении применяли свежемороженную плазму (СЗП) — 20 мл/кг, если этого было недостаточно — использовали концентрат факторов свертывания (Протромплекс 600) в возрастных

line was infused at 0.05–0.3 mg/kg/min until hypovolemia was reversed. The hemostatic therapy began with administration of amino caproic acid at a dose of 2 ml/kg, or tranexamic acid at 15 mg/kg. Thereafter, blood was sampled for emergency coagulogram. In case of massive bleeding, fresh-frozen plasma (FFP) — 20 ml/kg — was used; when that was insufficient, factor concentrate (Protromplex 600) at age doses was used. If a bleeding continued, children were administered with an additional dose of FFP (15–20 ml/kg — at 1.5-fold INR over the norm and fibrinogen less than 1 g/l); cryoprecipitate (at fibrinogen less than 1 g/l — 0.5 dose/kg); platelet concentrate (at platelets count less than $50 \times 10^9/l$ — 0.3–0.5 dose/kg); additional 2 ml/kg dose of amino caproic acid, or continuous infusion of tranexamic acid at 2–5 mg/kg/hr. At the end of surgery, depending on the child's general condition, children were aroused and, after observation in the post anesthesia care unit, transferred to a specialized unit, or not aroused and transferred under MLV to ICU where MLV continued. Immediately after transfer from the operating room, as a rule, MLV was performed with $FiO_2=100\%$. Later, FiO_2 was selected with regard to blood gases until adequate figures were achieved. When necessary, children received vasoactive drugs: adrenaline, noradrenaline, dopamine. Sedation and analgesia was achieved by bolus doses or infusions of remifentanyl and/or fentanyl, which were discontinued shortly before extubation. Enteral feeding was commenced within the first 48 hours after surgery. The ICU postoperative examination plan included standard laboratory tests (total blood count; urinalysis; coagulogram; blood chemistry — renal and liver tests, blood serum electrolytes; bacteriological monitoring), and instrumental diagnostics (chest X-ray; ECG and Echo-CG).

Statistical methods. Demographic characteristics were presented with the help of descriptive statistics, continuous data — as median and interquartile ranges. Parameters characterizing qualitative indicators were shown as an absolute figure and a relative value in percent (%). For qualitative indicators, contingency tables where the Pearson Chi-square (χ^2) test with Yates' correction was applied if $n_{events}=5-9$ in one of cells; and if $n_{events}<5$, Fisher's exact test was used. For quantitative evaluation of differences found between the groups under study and a relation between a certain outcome and a risk factor, the odds ratio (OR) was calculated with the upper and lower 95% confidence interval (95%CI). Normality of quantitative indicators' distribution was checked by the Shapiro–Wilk test. The inter-group comparison of quantitative indicators between two groups, which distribution was asymmetric, or their dispersions were not homogeneous at a normal distribution, was performed using the Mann–Whitney *U*-test. For the comparison of indicators in the main and control groups at treatment stages, repeated measures analysis of variance was applied. Survivability was analyzed by building life tables with graphical presentation of survivability curves according to Kaplan–Meier. Comparison of survivability curves was carried out using logrank test. Statistical hypotheses were considered confirmed at significance level $P<0.05$, for post hoc comparisons — at $P<0.017$. The final stepwise logistic regression model included indicators, which had been present before DIC development on postoperative day two, were selected through single-factor analysis ($P<0.05$), had less than 10% of missing data,

дозировках. Если кровотечение продолжалось, то больным назначали: дополнительную дозу СЗП (15–20 мл/кг — при удлинении МНО в 1,5 раза от нормы и содержании фибриногена менее 1 г/л); криопреципитат (при содержании фибриногена менее 1 г/л — 0,5 дозы/кг); тромбомассу (при количестве тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ — 0,3–0,5 дозы/кг); дополнительные 2 мл/кг аминокaproновой кислоты или постоянную инфузию транексамовой кислоты — 2–5 мг/кг/час. После завершения операции, в зависимости от общего состояния, пациентов активизировали и после наблюдения в палате пробуждения переводили в профильное отделение, либо активизацию не проводили и больных на ИВЛ переводили в ОРИТ. После перевода в отделение интенсивной терапии пациенту продолжали ИВЛ. Сразу после перевода из операционной ИВЛ осуществляли, как правило, с $\text{FiO}_2=100\%$. В последующем FiO_2 подбирали с учетом газового состава крови до достижения адекватных показателей. При необходимости пациенты получали вазоактивные препараты: адреналин, норадреналин, допамин. Седации и анальгезии достигали путем введения болусов или инфузии реланиума и/или фетанила, которые прекращали незадолго до экстубации. Энтеральное питание начинали в течение первых 48 часов после операции. План послеоперационного обследования в ОРИТ включал стандартные лабораторные тесты (общий анализ крови; общий анализ мочи; коагулограмму; биохимический анализ крови — почечные и печеночные пробы, электролитный состав сыворотки крови; бактериологический мониторинг) и инструментальную диагностику (рентген органов грудной клетки; ЭКГ и ЭхоКГ).

Статистические методы. Демографические характеристики представили описательной статистикой, непрерывные данные — как медианные и межквартильные диапазоны. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указали абсолютное число и относительную величину в процентах (%). Для качественных признаков применили анализ таблиц сопряженности, где оценивали значение статистики Пирсона Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса при $n_{\text{ячеек}}=5-9$ в одной из ячеек, а при $n_{\text{ячеек}} < 5$ использовали точный критерий Фишера. Для количественной оценки найденных различий исследуемых групп и связи между определенным исходом и фактором риска применили расчет отношения шансов (OR) с верхним и нижним 95% доверительным интервалом (95%CI). Проверку нормальности распределения количественных признаков провели с использованием критерия Шапиро-Уилка. Межгрупповое сравнение количественных показателей для двух групп, имеющее ассиметричное распределение, либо при отсутствии гомогенности дисперсий при нормальном распределении, провели по *U*-критерию Манна-Уитни. Для сравнения показателей в основной и контрольной группах на этапах лечения использовали дисперсионный анализ повторных измерений. Анализ выживаемости провели путем построения таблиц дожития с графическим изображением кривых выживаемости по методу Каплана-Майера. Сравнение кривых выживаемости провели с помощью логрангового критерия. Статистические гипотезы считались подтвер-

and were clinically plausible. The multivariate analysis results were presented as an odds ratio and 95% confidence intervals; $P < 0.05$ were considered statistically significant. The accuracy of multivariate model forecasting was checked by analyzing the area under ROC-curve. To determine parameter cutoff points, characteristic curves (ROC-curves) were built. The value on the ROC-curve with the highest sum of sensitivity and specificity was determined as the parameter cutoff point. Statistical analysis of data was carried out according to standard methods using MedCalc version 11.3.3 (MedCalc Software) and STATISTICA version 8.0 (StatSoft, Inc.).

Results and Discussion

394 children with a bleeding that required a hemostatic therapy were identified from 2036 children subjected to surgery during 2 years. After the exclusion criteria were applied, the resultant cohort selected for analysis consisted of 207 children. From them, 59 children (15%) experienced DIC according to ISTH on postoperative day 2.

Tables 1–4 show inter-group comparisons of the main characteristics under study. The quantitative indicators in the study groups had a distribution that differed from normal ($P < 0.05$).

Comparison of demographic and clinical data showed that children in the DIC group were of younger age, shorter, had a smaller body weight, a larger total blood loss and a greater number of massive blood loss events, a longer period of critical hypotension during surgery. The cases of metabolic acidosis, hypocalcemia and hyperchloremia were recorded more often in that group, too. The analysis of differences between the groups in the surgical field showed that a surgery on liver and retroperitoneal space are associated with a higher probability of DIC. Further statistical analysis established that in children with oncological diseases, the probability of DIC related to a surgery on liver is 3.86 times higher (OR=3.86 [1.72; 8.67]; $P=0.001$), and related to a surgery on retroperitoneal space is 2.09 times higher (OR=2.09 [1.07; 4.05]; $P=0.03$) compared to other surgeries. It was also discovered that in that group of patients, the probability of DIC related to an orthopedic surgery is 72% lower (OR=0.28 [0.11; 0.69]; $P=0.006$) than other surgeries. The odds ratio analysis has shown that there is no statistically significant relation between nasopharynx surgeries and development of DIC (OR=0.09 [0.01; 1.58]; $P=0.1$).

Analysis of the infusion and hemostatic therapy performed intraoperatively and during the first 24 hours postoperatively showed that children in the DIC group received higher volumes of colloids (Gelofusine and 25% albumin) and crystalloids (0.9% sodium chloride and Sterofundin), also required a larger volume of RBC suspension, fresh-frozen plasma, and platelet concentrate. Besides, in the DIC group, the scope of intraoperative and postoperative inotropic support was significantly greater than the group without DIC.

жденными при уровне значимости $p < 0,05$, для апостериорных сравнений $p < 0,017$. В окончательную модель пошаговой логистической регрессии включили признаки, которые были до развития ДВС-синдрома на вторые сутки после операции, отобранные в результате однофакторного анализа ($p < 0,05$), с менее 10% пропущенных данных, и были клинически правдоподобными. Результаты многофакторного анализа представили как отношение шансов и 95% доверительные интервалы; p значения $< 0,05$ считали статистически значимыми. Точность прогнозирования многофакторной модели проверили по анализу площади под кривой ROC. Для определения точки разделения параметров построили характеристические кривые (ROC). Значение на ROC с наибольшей суммой чувствительности и специфичности определили как точку разделения параметра. Статистический анализ данных провели согласно общепринятым методам, используя программы MedCalc версии 11.3.3 (MedCalc Software) и STATISTICA версии 8.0 (StatSoft, Inc.).

Результаты и обсуждение

Идентифицировали 394 пациента с кровотечением, потребовавшим применение гемостатической терапии, из 2036 прооперированных за 2 года больных. После применения критериев исключения когорты, отобранная для анализа, содержала 207 больных. Из них, 59 больных (15%) имели на 2-е сутки после операции ДВС-синдром согласно шкале ISTH.

В табл. 1–4 представили межгрупповые сравнения основных исследуемых характеристик. Количественные показатели в группах исследования имели распределение, отличное от нормального ($p < 0,05$).

Сравнение демографических и клинических данных показало: больные в группе с ДВС-синдромом имели меньший возраст, рост, массу тела, большую общую кровопотерю и число случаев массивной кровопотери, больший период критической гипотензии во время операции. Также в данной группе чаще регистрировали случаи метаболического ацидоза, гипокальцемии и гиперхлоремии. Анализ различий групп по области операции показал, что операции на печени и забрюшинном пространстве сопряжены с большей вероятностью развития ДВС-синдрома. Дальнейший статистический анализ выявил, что у детей с онкологическими заболеваниями вероятность развития ДВС-синдром при операциях на печени в 3,86 раза выше (OR=3,86 [1,72; 8,67]; $p=0,001$), а при операциях в области забрюшинного пространства в 2,09 раза выше (OR=2,09 [1,07; 4,05]; $p=0,03$), чем при других операциях. Также выявили, что у данной группы больных при ортопедических операциях на 72% уменьшается вероятность развития ДВС-синдрома (OR=0,28 [0,11; 0,69]; $p=0,006$), чем при других

Comparison of laboratory tests' data between the two groups before surgery showed that children in the DIC group had a smaller count of platelets, fibrinogen, and a more prominent anemia syndrome vs. the group without DIC. 48 hours after surgery, significant differences between the study groups were found in all indicators given in the table. The anemia syndrome, hyperbilirubinemia, decreased GFR, hypoalbuminemia, impaired tissue perfusion (hyperlactatemia and reduced oxygen saturation of pooled venous blood) on the second postoperative day were considerably more severe in the DIC group. The latter group of patients experienced more severe hemostasis impairment in the extrinsic, intrinsic, and final coagulation pathways and more significant thrombocytopenia, hypofibrinogenemia, and hyperfibrinolysis, i.e. alterations typical for coagulopathy. The group without DIC did not feature so significant changes. On the seventh day it was discovered that the albumin figures did not differ between the groups and were improving. Total bilirubin figures were significantly higher in the DIC group and remained at the level of postoperative day two figures. In the group without DIC, bilirubin decreased and tended to preoperative figures. On the postoperative day seven, GFR was progressively worsening and significantly lower in the DIC group. In the group without DIC, GFR remained normal.

It has been established that in the DIC group, the probability of revision for surgical hemostasis was 8.3 times higher than in the group without DIC (OR=8.3 [1.6; 42.2]; $P=0.01$). The hemorrhage therapy continued in ICU immediately after surgery according to the Center's protocol. A bleeding fully stopped by the end of the first 24 hours. Subsequent blood transfusions were performed in ICU for replacement and correction purposes. The acute thrombosis cases verified postoperatively during the 90-day follow-up period had the following locations: the inferior and superior venae cava, jugular veins, kidney and liver vessels, celiac trunk vessels, also intracardiac thrombi and pulmonary artery thrombi. In the DIC group, the probability of detecting acute thrombosis was 4.5 times higher compared to the group without DIC (OR=4.5 [1.4; 14.3]; $P=0.01$).

The repeated measures analysis of variance for MOF severity assessed according to pSOFA established differences between the groups ($P < 0.001$), differences in time periods ($P < 0.001$), and differences between the groups in their time periods ($P < 0.001$). The Mann–Whitney U -test of intra-group differences in MOF severity in the groups at each stage of the study found that there was no significant difference between the groups in MOF severity before surgery ($P=0.1$), while on postoperative days two ($P < 0.001$) and seven ($P < 0.001$) MOF severity was higher in the DIC group. The repeated measures analysis of variance for liver fail-

Таблица 1. Демографические и клинические данные.

Table 1. Demographic and clinical data.

Indicators	DIC (+), n=59	DIC (-), n=148	Statistical analysis
Gender: Male, n (%) / Female, n (%)	28 (47%)/31 (53%)	75 (51%)/73 (49%)	$\chi^2=0.18$; $P=0.68$
Age (years)	3 (1.5; 8)	7 (2; 14)	$U=3198$; $P=0.003$
Body weight (kg)	14 (10; 24)	20.5 (13; 49)	$U=3139$; $P=0.002$
Height (cm)	100 (82; 136)	129(89; 164)	$U=1813.5$; $P=0.02$
Surgical field, n (%):			
Brain	6 (10.2%)	23 (15.5%)	$\chi^2_{(YC)}=0.61$; $P=0.43$
Mediastinum and lungs	7 (11.9%)	9 (6.1%)	$\chi^2_{(YC)}=1.25$; $P=0.26$
Liver	16 (27.1%)	13 (8.8%)	$\chi^2=11.8$; $P<0.001$
Spleen	3 (5%)	2 (1.4%)	$P=0.14$
Retroperitoneal space	21 (35.6%)	31 (20.9%)	$\chi^2=4.8$; $P=0.03$
Intestines	0	7 (4.7%)	$P=0.2$
Bones	6 (10.2%)	43 (29.1%)	$\chi^2_{(YC)}=7.31$; $P=0.007$
Nasopharynx	0	12 (8.1%)	$P=0.021$
Soft tissue of the head and neck	0	8 (5.4%)	$P=0.11$
Chemotherapy and Radiation before surgery, n (%)	42 (71%)	89 (60%)	$\chi^2=2.22$; $P=0.14$
ASA risk, n (%)			
I	7 (11.9%)	28 (18.9%)	$\chi^2_{(YC)}=1.03$; $P=0.31$
II	29 (49.1%)	55 (37.2%)	$\chi^2=2.52$; $P=0.11$
III	19 (32.2%)	50 (33.8%)	$\chi^2=0.05$; $P=0.83$
IV	4 (6.8%)	15 (10.1%)	$P=0.6$
pSOFA before surgery (points)	1 (0; 2)	2 (0; 3)	$U=3730$; $P=0.1$
PELD(MELD) before surgery (points)	0 (0; 0)	0 (0; 6.8)	$U=3868$; $P=0.2$
pRIFLE before surgery, n (%)			
Risk	10 (16.9%)	34 (23%)	$\chi^2=0.92$; $P=0.34$
Injury	4 (6.8%)	16 (10.8%)	$P=0.45$
Blood loss (ml/kg)	33 (15; 73)	15 (7; 31)	$U=2763$; $P<0.001$
Massive blood loss, n (%)	18 (30.5%)	10 (6.8%)	$\chi^2=20.35$; $P<0.001$ OR=6 [2.6; 13.9]; $P<0.001$
Duration of critical hypotension during surgery (min)	35 (25; 40)	10 (0; 15)	$U=1179$; $P<0.001$
pH<7,2 and HCO ₃ ⁻ <20 mmol/L [#] , n (%)	50 (84.7%)	67 (45.3%)	$\chi^2_{(YC)}=25.17$; $P<0.001$ OR=6.7 [3.1; 14.7]; $P<0.001$
iCa ²⁺ ≤1 mmol/L [#] , n (%)	10 (16.9%)	8 (5.4%)	$\chi^2_{(YC)}= 5.7$; $P=0.017$ OR=3.6 [1.3; 9.7]; $P=0.011$
Cl ⁻ ≥110 mmol/L [#] , n (%)	47 (79.7%)	76 (51.4%)	$\chi^2=12.2$; $P<0.001$ OR=3.7 [1.8; 7.6]; $P<0.001$

Note. For table 1–4, Fig. 2: DIC — disseminated intravascular coagulation. pH<7,2 and HCO₃⁻<20 mmol/L — metabolic acidosis; iCa²⁺≤1 mmol/L — hypocalcemia; Cl⁻≥110 mmol/L — hyperchloremia; # — during surgery and the first 24 hours after surgery. Used: Mann–Whitney test, analysis of contingency tables (Chi-square test, Chi-square test with Yates correction, Fisher's exact test), odds ratio (OR) with upper and lower 95% confidence interval (95% CI).

Примечание. Для табл. 1–4: indicators — показатели; для табл. 1–4, рис. 2: DIC — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; gender — пол; male — мужской; female — женский; age (years) — возраст (годы); body weight — масса тела; height — вес; surgical field — область операции; brain — головной мозг; mediastinum and lungs — средостение и легкие; liver — печень; spleen — селезенка; retroperitoneal space — забрюшинное пространство; intestines — кишечник; bones — кости скелета; nasopharynx — носоглотка; soft tissue of the head and neck — мягкие ткани головы и шеи; chemotherapy and radiation — химиотерапия и лучевая терапия; ASA risk — оценка риска анестезии; pSOFA (points) — оценка тяжести СПОН (баллы); PELD (MELD) — оценка тяжести печеночной недостаточности; pRIFLE, risk, injury — оценка почечной функции, риск, повреждение; blood loss — кровопотеря; massive — массивная; duration of critical hypotension during surgery (min) — длительность критической гипотензии во время операции (мин); pH<7,2 and HCO₃⁻<20 mmol/L — метаболический ацидоз; iCa²⁺≤1 mmol/L — гипокальцемия; Cl⁻≥110 mmol/L — гиперхлоремия; # — during surgery and the first 24 hours after surgery before surgery — во время операции и первые 24 часа после операции; before surgery — до операции. Применяли: тест Манна–Уитни, анализ таблиц сопряженности (Хи-квадрат, Хи-квадрат с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера), отношение шансов (OR) с верхним и нижним 95% доверительным интервалом (95% CI).

операциях. Анализ отношения шансов показал, что нет статистической значимой связи между операциями в области носоглотки и развитием ДВС-синдрома (OR=0,09 [0,01; 1,58]; $p=0,1$).

Анализ данных проведенной инфузионной и гемостатической терапии интраоперационно и в 1-е сутки после операции показал, что больные в группе с ДВС-синдромом имели большие объемы применения коллоидов (Гелофузина и 25% раствора альбумина) и кристаллоидов (0,9% раствора натрия хлорида и

ure severity assessed by PELD(MELD) score identified differences between the groups ($P<0.012$), differences in time periods ($P<0.001$), and differences between the groups in their time periods ($P<0.001$). The Mann–Whitney U -test of intra-group differences in liver failure severity at each stage of the study discovered that there was no significant difference between the groups in liver failure severity before surgery ($P=0.2$), while on postoperative days two ($P<0.001$) and seven ($P=0.01$) liver failure severity was higher in the DIC group.

Таблица 2. Особенности лекарственной терапии.**Table 2. Drug therapy.**

Indicators	DIC (+), n=59	DIC (-), n=148	Statistical analysis
Crystalloids (ml/kg)			
— 0.9% NaCl	9 (0; 23)	1 (0; 9)	$U=3231$; $P<0.004$
— Ringer's Lactate	0 (0; 22)	0 (0; 0)	$U=3949$; $P=0.28$
— Sterofundin® ISO	100 (35; 192)	62 (39; 105)	$U=3448$; $P=0.018$
Total crystalloids volume	142 (79; 247)	79 (58; 128)	$U=2818$; $P<0.001$
Colloids (ml/kg)			
— Gelofusine®	12 (0; 36)	3 (0; 12)	$U=2969$; $P<0.001$
— Albumin (Human) 25% solution	4 (0; 7)	0 (0; 0)	$U=1969$; $P<0.001$
RBCs (ml/kg)	27 (19; 48)	15 (10; 24)	$U=2089$; $P<0.001$
FFP (ml/kg)	26 (19; 44)	16 (8; 24)	$U=2461$; $P<0.001$
Cryoprecipitate (ml / kg)	0 (0; 0)	0 (0; 0)	$U=3801$; $P=0.15$
Platelet Concentrate (ml / kg)	0 (0; 8)	0 (0; 0)	$U=2843$; $P<0.001$
EAKK (mg/kg)	2.2 (2; 2.5)	2 (2; 2.5)	$U=840$; $P=0.33$
Tranexamic acid (mg/kg)	28 (16; 33)	22 (16; 27)	$U=706$; $P=0.09$
Ratio RBCs/FFP	1.1 (0.9; 1.5)	1.1 (0.8; 1.3)	$U=3262$; $P=0.1$
Prothromplex, n (%)	6 (10.2%)	9 (6.1%)	$\chi^2_{(YC)}=0.53$; $P=0.47$
VISmax during surgery (points)	20 (10; 40)	6 (0; 15)	$U=2096$; $P<0.001$
VISmax within 24 hours after surgery (points)	2 (0; 20)	0 (0; 0)	$U=2829$; $P<0.001$

Note. Used: Mann–Whitney test, analysis of contingency tables (Chi-square test with Yates correction).

Примечание. Crystalloids — кристаллоиды; 0,9% NaCl (normal saline) — физиологический раствор; Ringer's lactate — Рингера лактат; Sterofundin® ISO — Стерофундин; total crystalloids volume — общий объем кристаллоидов; colloids — коллоиды; Gelofusine® — Гелофузин; Albumin (Human) 25% solution — 25% раствор альбумина; RBCs (red blood cells) — эритроцитарная взвесь; FFP (fresh frozen plasma) — свежемороженая плазма; cryoprecipitate — криопреципитат; platelet concentrate — тромбомакса; EAKK (ϵ -aminocaproic acid) — ϵ -аминокапроновая кислота; tranexamic acid — транексам; prothromplex — протромплекс; VISmax (maximum vasoconstrictor index) — максимальный вазоинотропный индекс; during surgery (points) — в течение операции (баллы); within 24 hours after surgery — в течение 24 часов после операции. Применяли — тест Манна–Уитни, анализ таблиц сопряженности (Хи-квадрат с поправкой Йейтса).

Стерофундина), а также требовали большего объема эритроцитарной взвеси, свежемороженой плазмы и тромбоконцентрата. Кроме этого, в группе больных с ДВС-синдромом объем инотропной поддержки на операции и после нее был значительно больше по сравнению с группой больных без ДВС-синдрома.

Сравнение данных лабораторных исследований двух групп до операции показало, что больные в группе с ДВС-синдромом имели меньшее количество тромбоцитов, фибриногена и более выраженный анемический синдром по сравнению с группой без ДВС-синдрома. Через 48 часов после операции выявили значимые различия между исследуемыми группами по всем представленным в таблице показателям. Анемический синдром, гипербилирубинемия, снижение СКФ, гипоальбуминемия, нарушения тканевой перфузии (гиперлактатемия и снижение насыщения кислородом смешанной венозной крови) на вторые сутки после операции были значительно выраженной в группе больных с ДВС-синдромом. Данная группа больных имела более тяжелые изменения показателей гемостаза по внешнему, внутреннему и конечному пути свертывания крови, а также более выраженные тромбоцитопению, гипофибриногемию и гиперфибринолиз, то есть изменения, характерные для коагулопатии. В группе без ДВС-синдрома таких выраженных изменений не было. На седьмые сутки обнару-

The DIC group displayed a longer MLV period and ICU stay vs. the group without DIC. It was also found that the incidence of kidney failure on the seventh day and the prevalence of renal replacement therapy (RRT) during the 30-day postoperative follow-up period was higher in patients with DIC. The probability of RRT was 9.8 times higher in the DIC group compared to the group without DIC (OR=9.8 [2; 48.8]; $P=0.005$).

The probability of 90-day mortality was 8.3 times higher in DIC patients vs. the group without DIC (OR=8.3 [1.6; 42.2]; $P=0.01$).

The 90-day survival with a standard deviation and 95% confidence intervals was equal to 84.41±6.49% [71.69%; 97.13%] in the DIC group and 96.22±3.12% [90.1%;100%] in the group without DIC. The survival curves of the study groups and the findings of their comparison are given in fig. 2. The ad hoc test proved lower survival in the DIC group ($P=0.009$).

As a result of the single-factor analysis, the following indicators were selected: body weight; age; fibrinogen, preoperative platelet and BRC counts; maximal values of VIS index; critical hypotension duration; blood loss volume; presence of a massive blood loss, metabolic acidosis, hypocalcemia and hyperchloremia; used volumes of infusions and transfusion solutions. Those indicators were included in the final equation for the multivariate analysis of DIC predictors. The findings of the stepwise logistic regression analysis are shown in table 5.

Таблица 3. Данные лабораторных исследований.
Table 3. Laboratory tests data.

Indicators	DIC (+), n=59	DIC (-), n=148	Statistical analysis
Platelet count ($\times 10^9/l$)			
before surgery	180 (104; 280)	274 (215; 345)	$U=2300$; $P<0.001$
after 48 hours	52 (31; 81)	162 (122; 204)	$U=804$; $P<0.001$
aPTT (sec.)			
before surgery	32 (30.2; 34.6)	31.3 (29; 34.6)	$U=3328$; $P=0.25$
after 48 hours	47.5 (38.7; 72.5)	33.7 (29.2; 39.7)	$U=975$; $P<0.001$
PT (sec.)			
before surgery	12.6 (12.2; 13.7)	12.5 (11.8; 13.4)	$U=3250$; $P=0.17$
after 48 hours	19.6 (16.6; 25.8)	14.2 (12.9; 15.6)	$U=1036$; $P<0.001$
Fibrinogen (g/l)			
before surgery	2.3 (1.8; 3)	2.6 (2.02; 3.22)	$U=3005$; $P=0.036$
after 48 hours	0.9 (0.7; 1.2)	1.7 (1.3; 1.9)	$U=1454$; $P<0.001$
TCT (sec.)			
before surgery	25.8 (23.7; 28.5)	24.8 (22.9; 27.3)	$U=3082$; $P=0.06$
after 48 hours	32.7 (28.1; 37.1)	27 (25.2; 30.6)	$U=1165$; $P<0.001$
D-dimer (mg/ml)			
before surgery	0 (0; 0)	0 (0; 0)	$U=3480$; $P=0.39$
after 48 hours	1.1 (0.8; 1.5)	0.15 (0; 0.3)	$U=300$; $P<0.001$
Hemoglobin (g/l)			
before surgery	102 (95; 118)	112 (103; 122)	$U=2880$; $P=0.014$
after 48 hours	84 (79; 93)	104 (96; 113)	$U=709$; $P<0.001$
Lactate (mmol/l)			
before surgery	1.1 (0.8; 1.4)	1 (0.8; 1.4)	$U=3601$; $P=0.72$
after 48 hours	3.1 (1.9; 5)	1.2 (0.9; 2.0)	$U=1085$; $P<0.001$
SvO ₂ (%)			
before surgery	94 (90; 98)	93 (86; 96)	$U=3179$; $P=0.11$
after 48 hours	72 (61; 84)	82 (72; 90)	$U=2448$; $P<0.001$
Albumin (g/l)			RM-ANOVA (BSE — $P=0.04$; WSE-T — $P<0.001$; WSE-T*G — $P<0.21$)
before surgery	39 (35; 43)	40 (36; 44)	$U=3783$; $P=0.13$
after 48 hours	28 (22; 34)	31 (26; 36)	$U=3180$; $P=0.002$
on the 7 th day	36 (33; 40)	37 (34; 41)	$U=3830$; $P=0.17$
Total bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)			RM-ANOVA (BSE — $P=0.025$; WSE-T — $P<0.005$; WSE-T*G — $P<0.001$)
before surgery	7.8 (4.7; 11.9)	9.4 (5.5; 15)	$U=3662$; $P=0.25$
after 48 hours	19 (13.2; 32.8)	14.7 (10.6; 25.2)	$U=2870$; $P=0.003$
on the 7 th day	20.1 (10.8; 52)	10.7 (7.4; 19.7)	$U=2442$; $P<0.001$
GFR (ml/min/1.73m ²)			RM-ANOVA (BSE — $P=0.002$; WSE-T — $P<0.001$; WSE-T*G — $P<0.001$)
before surgery	63 (43; 92)	76 (61; 103)	$U=3702$; $P=0.1$
after 48 hours	54 (36; 84)	81 (67; 95)	$U=2671$; $P<0.001$
on the 7 th day	48 (27; 67)	94 (69; 109)	$U=2045$; $P<0.001$

Note. Used: RM-ANOVA: BSE — Between-subjects factors (differences between groups); WSE — within subjects effects (T — differences in time periods, T * G — differences between groups in their time periods); Mann-Whitney test.

Примечание. Platelet count — число тромбоцитов; aPTT (Activated Partial Thromboplastin Time) — активированное частичное тромбопластиновое время; PT (Prothrombin time) — протромбиновое время; TCT (thrombin clotting time) — тромбиновое время; fibrinogen — фибриноген; D-dimer — Д-димер; hemoglobin — гемоглобин; lactate — лактат; SvO₂ (mixed venous blood oxygen saturation) — насыщение кислородом смешанной венозной крови; albumin — альбумин; total bilirubin — общий билирубин; GFR (glomerular filtration rate) — скорость клубочковой фильтрации; before surgery — до операции; after 48 hours — через 48 часов; on the 7th day — на 7 сутки. Применяли — RM-ANOVA: BSE — межгрупповой эффект (различия между группами); WSE — внутригрупповые эффекты (T — различия временных периодов; T*G — различия между группами в их временных рядах); тест Манна-Уитни.

жили, что показатели альбумина не отличались между исследуемыми группами и улучшались. Показатели общего билирубина были значительно выше в группе с ДВС-синдромом, оставаясь на уровне показателей, полученных на вторые сутки после операции. Тогда как в группе больных без ДВС-синдрома показатели билирубина уменьшались и стремились к дооперационным значениям. СКФ на седьмые сутки после операции прогрессивно ухудшалась и была значительно ниже в группе боль-

The multivariate analysis discovered that the age, preoperative platelet count, the duration of intraoperative critical hypotension, and hypocalcemia are independently related to DIC formation on postoperative day two in children with oncological diseases. According to the model presented, the probability of postoperative DIC development increases by 19% for every minute of critical hypotension, decreases by 20% for every year of life and by 1% for every 1000 platelets per microliter. Besides, detection of hypocalcemia ($i\text{Ca}^{+2} \leq 1 \text{ mmol/L}$) in-

Таблица 4. Послеоперационное состояние больных.
Table 4. The postoperative condition of patients.

Indicators	DIC (+), n=59	DIC (-), n=148	Statistical analysis
Duration of mechanical ventilation (hours)	16 (4; 72)	2 (0; 6)	$U=2145; P<0.001$
pSOFA (points)			
for 2 days	7 (6; 8)	1 (0; 3)	$U=137; P<0.001$
on the 7 th day	4 (3; 8)*	1 (0; 2)*	$U=518; P<0.001$
pRIFLE on the 7 th day, n (%)			
Risk	15 (25.4%)	35 (23.6%)	$\chi^2=0.07; P=0.79$
Injury	8 (13.6%)	16 (10.8%)	$\chi^2_{(YC)}=0.1; P=0.75$
Failure	3 (5.1%)	0	$P=0.02$
RRT within 30 days after surgery, n(%)	7 (11.9%)	2 (1.4%)	$P=0.003$
PELD(MELD) (points)			
- for 2 days	6.3 (5; 12,6)	1.4 (0; 9)	$U=2589; P<0.001$
- on the 7 th day	2 (0; 10.1)*	0 (0; 8)*	$U=3400; P=0.01$
Repeated surgical hemostasis within 48 hours after surgery, n (%)	6 (8.5%)	2 (1.4%)	$P=0.007$
Acute thrombosis, n (%)	8 (13.6%)	5 (3.4%)	$\chi^2_{(YC)}=5.8; P=0.02$
Length of stay in the ICU (hours)	72 (17; 192)	18 (15; 32)	$U=2450; P<0.001$
90-day mortality (%)	6 (10.2%)	2 (1.4%)	$P=0.007$

Note. Used: Mann–Whitney test; analysis of contingency tables (Chi-square test, Chi-square test with Yates correction, Fisher's exact test); calculation of the odds ratio (OR) with 95% confidence intervals; * — $P<0.05$ for the Wilcoxon test.

Примечание. Duration of mechanical ventilation (hours) — длительность ИВЛ (часы); pSOFA (points) for 2 days, on the 7th day — оценка тяжести СПОН (баллы) на 2-е сутки, на 7-е сутки; pRIFLE, risk, injury, failure — оценка почечной функции, риск, повреждение, недостаточность; RRT (renal replacement therapy) within 30 days after surgery — ЗПТ (заместительная почечная терапия) в течение 30 дней после операции; PELD(MELD) — оценка печеночной недостаточности; repeated surgical hemostasis within 48 hours after surgery — повторный хирургический гемостаз в течение 48 часов после операции; acute thrombosis — острый тромбоз; length of stay in the ICU (hours) — длительность пребывания в ОРИТ (часы); 90-day mortality — 90-дневная смертность. Применяли — тест Манна–Уитни; анализ таблиц сопряженности (Хи-квадрат, Хи-квадрат с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера); расчет отношения шансов (OR) с 95% доверительными интервалами; * — $p<0,05$ для теста Уилкоксона.

ных с ДВС-синдром. В группе больных без ДВС-синдрома СКФ сохранялась на уровне нормы.

Установили, что в группе с ДВС-синдромом вероятность повторного хирургического вмешательства с целью хирургического гемостаза в 8,3 раза выше, чем в группе без ДВС синдрома (OR=8,3 [1,6; 42,2]; $p=0,01$). В ОРИТ сразу после операции терапия геморрагического синдрома продолжалась согласно протоколу центра. Кровотечение полностью прекращалось к концу первых суток. Дальнейшие гемотрансфузии в отделение ОРИТ носили заместительный и корректирующий характер. Верифицированные после операции в течение периода наблюдения 90 дней случаи острого тромбоза имели следующую локализацию: нижняя и верхняя полые вены, яремные вены, почечные и печеночные сосуды, сосуды чревного ствола, а также внутрисердечные тромбы и тромбы в легочной артерии. В группе больных с ДВС-синдромом вероятность обнаружения острого тромбоза была в 4,5 раза выше по сравнению с группой без ДВС-синдрома (OR=4,5 [1,4; 14,3]; $p=0,01$).

При использовании дисперсионного анализа повторных измерений для степени тяжести СПОН, оцененной по шкале pSOFA, выявили различия между группами ($p<0,001$), различия временных периодов ($p<0,001$) и различия между группами в их временных периодах ($p<0,001$). При анализе межгрупповых раз-

traoperatively and within the first postoperative 24 hours 10-fold raises the probability of DIC diagnosis during the postoperative period. The area under ROC-curve was equal to: AUC=0.94 [0.9; 0.97], thus proving the excellent prognosis quality of the resultant model.

For the resultant DIC predictors, dichotomization by determining cutoff points on ROC curves produced the following findings: for variable 'age', the cutoff point was 8 years of age (AUC=0.63 [0.55; 0.72] $P=0.001$; sensitivity — 76%; Specificity — 45%); for critical hypotension duration — 25 min. (AUC=0.87 [0.8; 0.93] $P<0.001$; sensitivity — 75%; specificity — 99%); for the platelet count — $150 \times 10^9/l$ (AUC=0.69 [0.61; 0.78] $P<0.001$; sensitivity — 49%; Specificity — 87%).

The technological development of surgical oncology, anesthesiological and postoperative intensive care during oncological pathologies for the recent four decades has assisted extension of indications for resection of tumors which were previously considered difficult or undesirable. Children with large hypervascularized tumors encapsulating large blood vessels are now regarded as acceptable candidates for surgery. A surgery on such children is associated with a much greater severity of multiple organ failure and high mortality due to realization of the risk of intra — and postoperative blood loss, development and progression of a coagulopathy, perfusion impairments during unstable hemodynamics, postoperative thrombotic events, and

личий показателей тяжести СПОН в группах на каждом этапе исследования с использованием *U*-критерия Манна–Уитни установили, что до операции не было значимых различий между группами в тяжести СПОН ($p=0,1$), а на вторые ($p<0,001$) и седьмые сутки ($p<0,001$) тяжесть СПОН была выше в группе больных с ДВС-синдромом. При использовании дисперсионного анализа повторных измерений для степени тяжести печеночной недостаточности при ее оценке по шкалам PELD(MELD) выявили различия между группами ($p<0,012$), различия временных периодов ($p<0,001$) и различия между группами в их временных периодах ($p<0,001$). При анализе межгрупповых различий показателей тяжести печеночной недостаточности в группах на каждом этапе исследования с использованием *U*-критерия Манна–Уитни установили, что до операции не было значимых различий между группами в тяжести печеночной недостаточности ($p=0,2$), а на вторые ($p<0,001$) и седьмые сутки ($p=0,01$) тяжесть печеночной недостаточности была выше в группе больных с ДВС-синдромом.

В группе больных с ДВС-синдромом отмечались большие длительность ИВЛ и срок пребывания в ОРИТ по сравнению с группой без ДВС-синдрома. Также установили, что частота больных с почечной недостаточностью на седьмые сутки и частота применения заместительной почечной терапии (ЗПТ) за период наблюдения 30 дней после операции была выше у больных с ДВС-синдромом. При этом вероятность проведения ЗПТ была в 9,8 раз выше в группе больных с ДВС-синдромом, по сравнению с группой без ДВС-синдрома (OR=9,8 [2; 48,8]; $p=0,005$).

Вероятность 90-дневной летальности была в 8,3 раза выше у больных с ДВС-синдромом по сравнению с группой без ДВС-синдрома (OR=8,3 [1,6; 42,2]; $p=0,01$).

90-дневная выживаемость со стандартным отклонением и 95% доверительными интервалами составила в группе пациентов с ДВС-синдромом — 84,41±6,49% [71,69%; 97,13%],

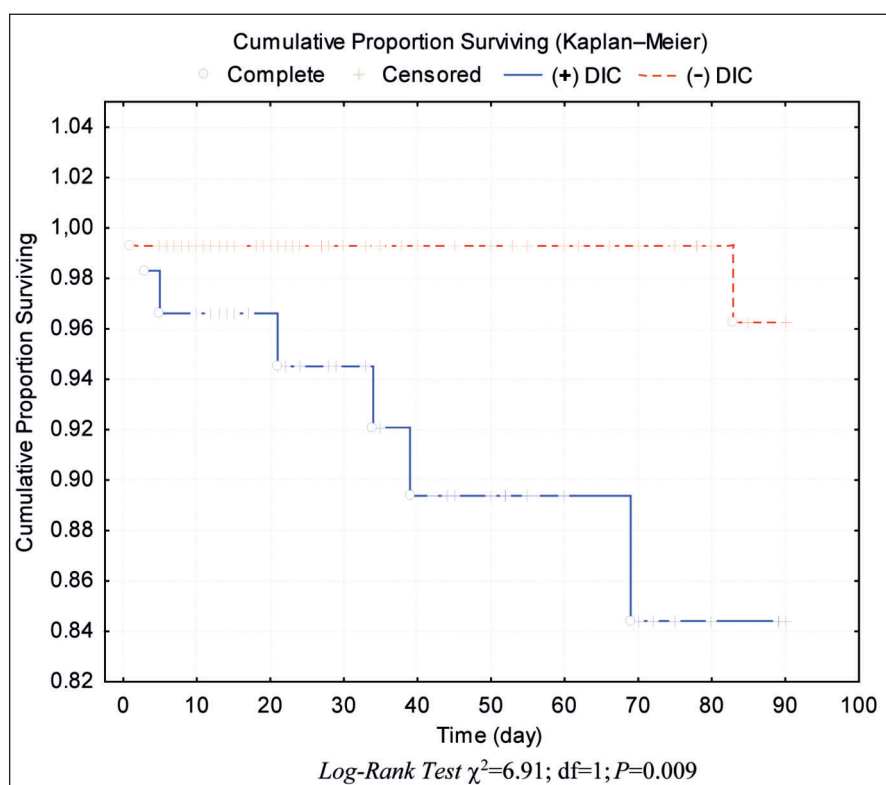


Рис. 2. Анализ выживаемости.
Fig. 2. Survival analysis.

the risks of massive blood transfusion and infusion therapy [16]. This explains the high probability of DIC development during liver and retroperitoneal space surgeries.

In spite of the fact that in this study, before surgery the resultant cohort did not include children with bleedings, MOF symptoms, an infection pathology, iatrogenic factors predisposing to a coagulopathy, it had been found that every sixth patient with a bleeding during a surgical correction of an oncological pathology developed DIC. This result approaches the DIC prevalence described in septic shock patients [17]. The low probability of DIC development during orthopedic surgeries demonstrated herein is connected with an older age of children of this group, predominance of little surgical traumas, greater opportunities for surgical and anesthesiological management of such interventions, which allows controlling the risk of thrombohemorrhagic complications.

Preoperative presence in children with oncological disease of an early age with a small body weight of such factors as a low platelet count and low fibrinogen is an indicator of misadaptation of the blood coagulation system in spite of absence of MOF, an infection pathology or iatrogenic factors of the said mechanism decompensation [18]. Intraoperatively, this mechanism is initiated because of sometimes inevitable bleeding into the hypocoagulation syndrome that is called 'coagulopathy'.

Таблица 5. Предикторы ДВС-синдрома у детей с онкологическими заболеваниями после операции
Table 5. Predictors of DIC in children with oncological diseases after surgery

Predictor	Multivariate analysis		
	OR	±95% CI	P value
Age (years)	0.8	[0.7; 0.9]	<0.001
Duration of critical hypotension during surgery (min)	1.19	[1.12; 1.25]	<0.001
$iCa^{+2} \leq 1$ mmol/l during surgery and the first 24 hours after surgery	10	[2; 47]	0.004
Platelet count before surgery ($\times 10^9/l$)	0.99	[0.98; 0.99]	<0.001

Note. Overall model fit $\chi^2=137$; $df=4$; $P<0.001$. ROC curve analysis — $AUC \pm SE$ 0.94 \pm 0.02 95%CI [0.9; 0.97].

Примечание. Age (years) — возраст (годы); duration of critical hypotension during surgery (min) — длительность критической гипотензии во время операции (мин), $iCa^{+2} \leq 1$ mmol/l during surgery and the first 24 hours after surgery — уровень ионизированного кальция в сыворотке крови менее 1 ммоль/л в течение операции и в первые 24 часа после операции, Platelet count before surgery — количество тромбоцитов до операции. Оценка правдоподобности итоговой модели $\chi^2=137$; $df=4$; $p<0,001$. Анализ кривой ROC для оценки точности прогнозирования — $AUC \pm SE$ 0,94 \pm 0,02 95%CI [0,9; 0,97].

а в группе без ДВС-синдрома — 96,22 \pm 3,12% [90,1%; 100%]. Кривые выживаемости исследуемых групп, а также результаты их сравнения представили на рис. 2. По результатам логрангового теста доказали, что выживаемость в группе с ДВС-синдромом была ниже ($p=0,009$).

В результате однофакторного анализа отобрали признаки: масса тела; возраст; показатели фибриногена, количества тромбоцитов, гемоглобина до операции; максимальные показатели VIS индекса; длительность периода критической гипотензии; объем кровопотери; наличие массивной кровопотери, метаболического ацидоза, гипокальцемии и гиперхлоремии; объемы использованных инфузионных и трансфузионных растворов. Данные показатели включили в итоговое уравнение для проведения многофакторного анализа предикторов ДВС-синдрома. Результаты пошагового логистического регрессионного анализа представили в табл. 5.

В результате многофакторного анализа выявили, что возраст, предоперационное количество тромбоцитов, длительность периода критической гипотензии на операции, гипокальцемия независимо связаны с формированием ДВС-синдрома на вторые сутки после операции у детей с онкологическими заболеваниями. Согласно представленной модели, вероятность развития ДВС-синдрома в послеоперационном периоде увеличивается на 19% для каждой минуты критической гипотензии, уменьшается на 20% для каждого года жизни и на 1% для каждой 1000 клеток тромбоцитов на микролитр. Кроме этого, выявление факта гипокальцемии ($iCa^{+2} \leq 1$ mmol/L) интраоперационно и в первые 24 часа после операции в 10 раз увеличивает вероятность диагностики ДВС-синдрома в послеоперационном периоде. Площадь под ROC-кривой составила $AUC=0,94$ [0.9; 0.97], что показывает отличное качество прогнозирования полученной модели.

Для полученных предикторов развития ДВС-синдрома привели результаты дихотомии-

Many factors promote its progression. Administration of a large volume of infusion solutions causes dilution of coagulation factors [19]. In spite of predominant usage of balanced crystalloid solutions, hypervolemic metabolic acidosis, which is a factor of vascular endothelium damage and hypocoagulation bleeding progressing, develops inevitably. In 2014, based on the findings of a multi-center randomized study in children younger than 36 months of age, Nicola Disma demonstrated that Sterofundin infusion exceeding 46.7 ml per 1 kg causes hyperchloremia. The Sterofundin chloride concentration might well be too high for infants [20]. Gelofusine renders opposite effects on the hemostasis system: on the one hand, dilution of coagulation factors might increase the risk of excessive bleeding; on the other hand, a gelatin-related amplification of the aggregative properties of platelets, which leads to hypercoagulation and might be accompanied with decreased density of functioning capillaries and vascular resistance growth, has been proven. Modified gelatins are not recommended in children with impaired coagulation system or high risk of thrombotic complications [21]. Calcium is important: it supports the contractile capacity of myocardium and smooth muscle cells, is involved in platelet adhesion, provides activation of factors II, VII, IX, and X and C and S proteins, plays a role in the stabilization of fibrinogen and platelets in a developing thrombus. A hypocoagulation promoting hypocalcemia develops not so much due to calcium consumption in the course of coagulation as due to concurrent transfusion of sodium citrate administered together with blood components because liver hypoperfusion and hypothermia might compromise sodium citrate clearance [22]. In spite of factors predisposing to hypocoagulation and bleeding progression, there are also intraoperative hypercoagulation factors. Firstly, a surgical trauma initiates the coagulation system action according to the cellular coagulation theory [23]. Secondly, employment of an aggressive hemostatic and blood replacement therapy supports the hemostatic mechanism ac-

зации с помощью определения точки отсечения при построении ROC-кривых: для переменной «возраст» точка отсечения составила 8 лет (AUC=0,63 [0,55; 0,72] $p=0,001$; Чувствительность 76%; Специфичность 45%); для длительности критической гипотензии — 25 мин (AUC=0,87 [0,8; 0,93] $p<0,001$; Чувствительность 75%; Специфичность 99%); для уровня тромбоцитов $150 \times 10^9/\text{л}$ (AUC=0,69 [0,61; 0,78] $p<0,001$; Чувствительность 49%; Специфичность 87%).

За последние 4 десятилетия развитие технологий хирургической онкологии, анестезиологической и послеоперационной интенсивной терапии при онкологических заболеваниях способствовало расширению показаний к резекции опухолей, которые в прошлом считались трудными или нежелательными. Пациенты с большими гиперваскуляризованными опухолями, инкапсулирующими крупные кровеносные сосуды, теперь считаются приемлемыми кандидатами для хирургического лечения. Выполнение операции у таких пациентов сопряжено с значительным увеличением тяжести полиорганной недостаточности и высокой смертностью за счет реализации рисков интра — и послеоперационной кровопотери, развития и прогрессирования коагулопатии, перфузионных повреждений в период нестабильной гемодинамики, тромботических событий в послеоперационном периоде, а также рисков массивной гемотрансфузионной и инфузионной терапии [16]. Это объясняет высокую вероятность развития ДВС-синдрома при операциях на печени и забрюшинном пространстве.

Несмотря на то, что в данном исследовании полученная когорта до операции не содержала больных с кровотечениями, признаками СПОН, инфекционной патологией, ятрогенными факторами предрасполагающими к коагулопатии, выявлено, что каждый шестой пациент с кровотечением во время хирургической коррекции онкологической патологии развивает ДВС-синдром. Данный результат приближается к распространенности ДВС-синдрома описанной среди больных с септическим шоком [17]. Низкая вероятность развития ДВС-синдрома при ортопедических операциях, показанная в представленном исследовании, связана с большим возрастом больных данной группы, преобладанием малотравматичных хирургических процедур, большими возможностями хирургического и анестезиологического менеджмента данных вмешательств, позволяющим справиться с риском развития тромбгеморрагических осложнений.

У онкологических больных раннего возраста с низкой массой тела в предоперационном периоде наличие таких факторов как низкое количество тромбоцитов и фибриногена

Thirdly, the pathophysiological centralization of blood circulation combined with a lengthy critical hypotension episode and a forced therapy with large doses of noradrenalin compromise perfusion, which leads to reduced delivery of oxygen to cells and tissues, while loss of endothelial hypocoagulation properties at a background of dilution and depletion of anticoagulant factors of the blood coagulation system predisposes to thrombus formation [24, 25].

These are the changes that cause a severe MOF. It is known that DIC is characterized by formation of fibrin markers (fibrinogen and fibrin degradation products) and reflects an acquired (inflammatory) or non-inflammatory disorder of microvasculature. World literature pays much attention to this mechanism of MOF development, while pathophysiological features of this process and approaches to a therapy for this condition are still investigated [18, 25]. So, coagulopathy transformation into an organ-type DIC takes place as early as intraoperatively during the first 24 postoperative hours. This fact is supported by a proven significant impairment of tissue perfusion (decreased pooled venous saturation and hyperlactatemia), growth of D-dimer in the DIC group. MOF during DIC involves lungs, liver, and cardiovascular system. In addition to fibrin markers, the laboratory peculiarities include: thrombocytopenia, decreased RBC, albumin, and GFR, as well as hyperbilirubinemia. According to the study findings, GFR decreased progressively in the DIC group not only due to kidney damage caused by hyperchloremia but due to ischemic impairment and microthrombus formation, too. This fact accounts for the growth of cases of kidney risk, damage, and failure diagnoses according to pRIFLE and a greater incidence of renal replacement therapy procedures in DIC patients. That group also had a higher PELD(MELD) score on postoperative day two. Hypocoagulation, hypoalbuminemia and renal dysfunction affected this result. Ischemic liver impairment is also associated with hyperbilirubinemia, which, in spite of hypoalbuminemia removal and INR normalization by the seventh day, persisted at the previous level. DIC patients required a prolonged mechanical lung ventilation due to lung parenchyma impairment at a background of an aggressive transfusion and infusion therapy. Verification, within 30 postoperative days, of a greater prevalence of life-threatening acute thrombosis located in kidneys, liver, and lungs in DIC patients confirms this hypothesis. These circumstances evidently increase the length of ICU stay and 90-day mortality in this group of patients.

Considering the retrospective study findings, it can be surmised that the current technique of prophylaxis and therapy of hemostatic and hemodynamic critical incidents needs improvement. An

является показателем дезадаптации системы свертывания крови, несмотря на отсутствие СПОН, инфекционной патологии и ятрогенных факторов декомпенсации данного механизма [18]. Во время операции данный механизм реализуется на фоне порой неизбежного хирургического кровотечения в гипокоагуляционный синдром, который называют коагулопатией. Его прогрессирование обеспечивает многие факторы. Введение большого объема инфузионных растворов вызывает дилуцию факторов свертывания [19]. Несмотря на использование преимущественно сбалансированных кристаллоидных растворов неизбежно развивается гиперхлоремический метаболический ацидоз, который, как известно, является фактором повреждения эндотелия сосудов и прогрессирования гипокоагуляционного кровотечения.

В 2014 году Nicola Disma основываясь на результатах проведенного мультицентрового рандомизированного исследования у детей младше 36 месяцев показал, что при инфузии стерофундина более 46,7 мл на 1 кг возникает гиперхлоремия. Вполне возможно, что концентрация хлорида в стерофундине слишком велика для детей младшей возрастной группы [20]. Действие гелофузина на систему гемостаза разнонаправлено: с одной стороны, дилуция факторов свертывания может привести к увеличению риска повышенной кровоточивости, с другой — доказано усиление агрегационных свойств тромбоцитов при применении желатина, приводящее к гиперкоагуляции, что может сопровождаться уменьшением плотности функционирующих капилляров и ростом сосудистого сопротивления. Применение модифицированных желатинов не рекомендовано при недостаточности системы свертывания и у пациентов с высоким риском тромботических осложнений [21].

Роль кальция важна — он обеспечивает сократительную способность миокарда и гладкомышечных клеток, участвует в адгезии тромбоцитов, обеспечивает активацию II, VII, IX и X факторов, а также белков C и S, играет роль в стабилизации фибриногена и тромбоцитов в развивающемся тромбе. Гипокальцемия, способствующая гипокоагуляции, развивается не столько за счет потребления кальция в процессе свертывания, сколько за счет сопутствующей трансфузии цитрата натрия, вводимого вместе с гемоконпонентами, ведь из-за гипоперфузии и гипотермии в печени может ухудшаться клиренс цитрата натрия [22].

Несмотря на предрасполагающие факторы гипокоагуляции и прогрессирования кровотечения, имеются и гиперкоагуляционные факторы во время операции. Во-первых, хирургиче-

adequate program of transfusion and hemostatic therapy for massive postoperative bleeding in children cannot be applied without an adequate bedside monitoring of the blood coagulation system. Conventional prescription of a 'total coagulogram' to all patients has a poor, limited diagnostic value. Thromboelastography can provide valuable data for targeted hemostasis therapy enabling defining concrete indications to use of this hemostatic drug or other [26–28]. Besides, an opinion exists that substitution of donor hemostatic products with recombinant fibrinogen products and coagulation factor concentrates may improve care outcome. For example, foreign experience shows efficacy of the transfusion-free fresh-frozen plasma strategy (FFP-free strategy) and fibrinogen concentrate in postcardiosurgical adults [29, 30]. The European Consensus on surgery recommends preferable use of isotonic balanced solutions and 1–2.5% glucose as an infusion therapy in pediatric practice [31]. Their safety, however, is yet to be assessed in children with oncological diseases undergoing surgery. According to international standards, surgery in children must be carried out under monitoring of hemodynamic parameters including cardiac output measurement. An intraoperative goal-directed therapy (GDT) taking into account hemodynamic parameters and tissue perfusion indicators can improve the efficacy of volume and inotropic therapy with regard to a particular clinical situation. Numerous studies demonstrate potential advantages of GDT, but there is no general consensus on GDT usage [32, 33]. The advantages of GDT in surgical patients and ICU include reduced incidence of cardiovascular complications and arrhythmia, acute kidney injury, respiratory failure, wound infection, faster recovery of normal gastrointestinal tract functions, and shorter stay in ICU and hospital [34]. A goal-directed therapy should commence as soon as possible because its late commencement does not decrease the 30-day mortality and prevalence of severe complications during stay in hospital compared to usual treatment of oncological patients who experienced a high-risk surgery [35].

Oncological patients are characterized by a high risk of development of thrombotic complications including pulmonary artery thromboembolism. Such complications worsen care outcomes and are among leading causes of death in patients with malignant neoplasms [36]. The study has found that in children with oncological diseases, postoperative MOF during DIC development is associated with progression of thrombotic processes and high prevalence of life-threatening thrombotic complications. Early prophylaxis and therapy for these conditions might improve survivability of this population of patients. Nevertheless, the problem of bleeding during thrombolytic therapy does not lose its relevance. Medicinal activation of the plas-

ская травма инициирует работу свертывающей системы согласно клеточной теории свертывания [23]. Во-вторых, применение агрессивной гемостатической и гемозаместительной терапии поддерживает работу гемостатического механизма. В-третьих, патофизиологическая централизация кровообращения, в совокупности с длительным эпизодом критической гипотензии, а также вынужденная терапия большими дозами норадреналина ухудшают перфузию, приводя к снижению доставки кислорода к клеткам и тканям, а потеря гипокоагуляционных свойств эндотелия на фоне дилуции и истощения антикоагулянтных факторов системы свертывания крови предрасполагает к тромбообразованию [24, 25].

Эти изменения и являются причиной развития тяжелого СПОН. Как известно, ДВС-синдром характеризуется образованием фибриновых маркеров (продукты распада фибриногена и фибрина) и отражает приобретенное (воспалительное) или невоспалительное расстройство микроциркуляторного русла. Этому механизму развития СПОН в мировой научной литературе уделяется большое внимание, а патофизиологические особенности данного процесса и подходы к терапии данного состояния до сих пор исследуются [18, 25].

Таким образом, коагулопатия трансформируется уже на этапе операции и первых суток после нее в ДВС-синдром «органного типа». Подтверждением данного фактора является доказанное значительное ухудшение показателей перфузии тканей (снижение смешанной венозной сатурации и гиперлактатемия), рост D-димера в группе больных с ДВС-синдромом. Полиорганная недостаточность при ДВС-синдроме представлена поражением легких, печени, сердечно-сосудистой системы. Лабораторными особенностями помимо фибриновых маркеров являются: тромбоцитопения, пониженные значения гемоглобина, альбумина, СКФ, гипербилирубинемия.

По результатам проведенного исследования в группе больных с ДВС-синдромом СКФ прогрессивно снижалась, что является не только результатом повреждения почек в результате гиперхлоремии, но и результатом ишемического повреждения и микротромбообразования. С этим фактом связан рост случаев диагностики по шкале pRIFLE почечного риска, повреждения и недостаточности, а также большая частота процедур заместительной почечной терапии у больных ДВС-синдромом. Также у данной группы больных была выше оценка по шкале PELD(MELD) на вторые сутки после операции. На данный результат влияли гипокоагуляция, гипоальбуминемия и почечная дисфункция.

min fibrinolysis system leads to depletion of the blood coagulation system. Hence, usage of plasminogen activators always bears a risk of bleeding. Subtilisin-based medicines lead to lysis of denatured proteins only and do not affect soluble protein factors of blood coagulation. Application of subtilisin-based drugs might help avoiding the risk of bleeding and achieving the optimal thrombolytic effect [37].

Thus, to abate the severity of organs' injuries during surgeries in children with oncological diseases and improve clinical outcomes, it is necessary to develop a tailored technology that would combine approaches and methods of resolving hemodynamic and hemostasis impairments and make application of the infusion, blood transfusion, hemostatic and antiplatelet therapies rational.

Conclusion

Children with oncological diseases have a high risk of DIC development during intraoperative bleeding that amounts to 15%.

The probability of DIC is increasing during liver and retroperitoneal space surgeries.

In children under 8 years of age with oncological diseases, during the postoperative period, in the setting of a low baseline platelet count (less than $150 \times 10^9/l$), hypocalcemia ($iCa^{+2} \leq 1$ mmol/L) and lengthy intraoperative critical hypotension (over 25 min), coagulopathy transforms into 'organ'-type DIC characterized by a lung, liver, and kidney failure.

Reduced tissue perfusion along with increased D-dimer concentration demonstrate microthrombus formation and organ-type DIC development.

The uttermost presentation of the 'organ-type' DIC is the thrombotic syndrome progression leading to life-threatening complications, which decreases the 90-day survival by 12%.

Successfulness of surgeries in children with oncological diseases requires the development of new techniques for prophylaxis and management of 'organ-type' DIC.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

С ишемическим повреждением печени связанна и гипербилирубинемия, которая несмотря на устранение гипоальбуминемии и нормализацию МНО к седьмым суткам сохранялась на прежнем уровне. Больные с ДВС-синдромом требовали продленной искусственной вентиляции легких, что обусловлено повреждением ткани легких на фоне агрессивной трансфузионной и инфузионной терапии. Верификация в течение 30 дней после операции большей частоты жизнеугрожающих ост-

рых тромбозов почечной, печеночной, легочной локализации у больных ДВС-синдромом подтверждает данную гипотезу. Данные обстоятельства объяснимо увеличивают длительность госпитализации в ОРИТ и 90-дневную смертность у больных данной группы.

Учитывая полученные в проведенном ретроспективном исследовании данные можно полагать, что существующая технология профилактики и терапии гемостатических и гемодинамических критических инцидентов нуждается в улучшении. Применение адекватной программы трансфузионной и гемостатической терапии при массивном послеоперационном кровотечении у детей невозможно без адекватного прикроватного мониторинга системы свертывания крови. Шаблонное назначение всем больным «общей коагулограммы» имеет низкую, ограниченную диагностическую ценность. Технология тромбоэластографии способна предоставить ценные данные для целенаправленной терапии гемостаза, позволяя конкретизировать показания к применению того или иного гемостатического препарата [26–28].

Помимо этого, есть мнение, что замена донорских гемостатических препаратов на рекомбинантные препараты фибриногена и концентратов факторов свертывания способно улучшить результаты терапии. Так, например, зарубежный опыт показывает эффективность применения стратегии свободной от трансфузий свежезамороженной плазмы (FFP-free strategy) и эффективность применения концентрата фибриногена у взрослых после кардиохирургических операций [29, 30]. Согласно рекомендациям Европейского консенсуса на операции для инфузионной терапии в педиатрической практике отдано предпочтение использованию изотонических сбалансированных растворов и 1–2,5% глюкозе [31]. Но изучение их безопасности в популяции детей хирургического профиля с онкологическими заболеваниями остается на настоящий момент актуальным вопросом. Согласно мировым стандартам хирургические операции у детей должны проводиться в условиях мониторинга параметров гемодинамики, включающего и измерение сердечного выброса. Интраоперационная цель-ориентированная терапия (ЦОТ), учитывающая гемодинамические параметры и показатели тканевой перфузии способна улучшить эффективность применяемой волюмической и инотропной терапии в зависимости от конкретной клинической ситуации. Многочисленные исследования показывают потенциальные преимущества ЦОТ, но единого мнения об использовании ЦОТ не существует [32, 33].

Преимуществами ЦОТ у хирургических пациентов, а также в отделениях интенсивной

терапии являются снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений и аритмий, острого почечного повреждения, дыхательной недостаточности, раневой инфекции, быстрой нормализацией функции желудочно-кишечного тракта, снижение времени пребывания в ОРИТ и госпитализации [34]. Цель-ориентированная терапия должна начинаться как можно раньше, т.к. позднее ее начало не снижает 30-дневную смертность и частоту тяжелых осложнений во время пребывания в стационаре по сравнению с обычным лечением у онкологических больных, перенесших операцию высокого риска [35].

Для онкологических больных характерен высокий риск развития тромботических осложнений, в том числе тромбоэмболии легочной артерии. Эти осложнения ухудшают исходы лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти больных злокачественными новообразованиями [36]. В проведенном исследовании выявлено, что у детей с онкологическими заболеваниями при развитии ДВС-синдрома СПОН в послеоперационном периоде связан с прогрессированием тромботических процессов и высокой частотой жизнеугрожающих тромботических осложнений. Ранняя профилактика и терапия данных состояний может улучшить выживаемость пациентов данной популяции. Но проблема кровотечений во время проведения тромболитической терапии не перестает быть актуальной. Медикаментозная активация системы плазминового фибринолиза приводит к истощению свертывающей системы крови. Следовательно, использование активаторов плазминогена всегда несет в себе риск кровотечений. Лекарственные средства на основе субтилизина приводят к лизису только денатурированных белков, не влияя на растворимые белковые факторы свертывания крови. Возможно, применение препаратов на основе субтилизина поможет избежать риска кровотечения и достигнуть оптимального тромболитического эффекта [37].

Таким образом, при хирургических операциях у детей с онкологическими заболеваниями для уменьшения тяжести органных поражений и улучшения клинических исходов необходима разработка индивидуализированной технологии, которая объединит подходы и методы решения проблем нарушений гемодинамики и системы гемостаза, а также сделает рациональным применение инфузионной, гемотрансфузионной, гемостатической и антитромботической терапии.

Заключение

В популяции детей с онкологическими заболеваниями при интраоперационном кро-

вотечении риск развития ДВС-синдрома высок и составляет 15%.

Вероятность реализации данного процесса увеличивается при операциях на печени и в области забрюшинного пространства.

У детей младше 8 лет с онкологическими заболеваниями в послеоперационном периоде при исходно низком числе тромбоцитов (менее $150 \times 10^9/\text{л}$), гипокальцемии ($i\text{Ca}^{+2} \leq 1 \text{ mmol/l}$) и длительном периоде интраоперационной критической гипотензии (более 25 мин.) происходит трансформация коагулопатии в ДВС-синдром «органного типа», характеризующийся легочной, печеночной и почечной недостаточностью.

Снижение показателей тканевой перфузии в сочетании с ростом D-димера является

фактом реализации процесса микротромбообразования и формирования ДВС-синдрома «органного типа».

Крайним выражением ДВС-синдрома «органного типа» является прогрессирование тромботического синдрома до реализации жизнеугрожающих осложнений, что и уменьшает 90-дневную выживаемость на 12%.

У детей с онкологическими заболеваниями при хирургических операциях необходима разработка новых технологий профилактики и лечения ДВС-синдрома «органного» типа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Halmin M., Chiesa F, Vasan S.K., Wikman A., Norda R., Rostgaard K., Pedersen O.B., Erikstrup Ch., Nielsen K.R., Titlestad K., Ullum H., Hjalgrim H., Edgren G. Epidemiology of Massive Transfusion: A Binational Study From Sweden and Denmark. *Crit Care Med.* 2016; 44 (3): 468–477. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001410.
- Ramírez M. Multiple organ dysfunction syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2013; 43 (10): 273–277. DOI: 10.1016/j.cppeds.2013.10.003.
- Halmin M., Chiesa F, Vasan S.K., Wikman A., Norda R., Rostgaard K., Birger O., Pedersen V., Erikstrup Ch., Nielsen K.R., Titlestad K., Ullum H., Hjalgrim H., Edgren G. Epidemiology of Massive Transfusion: A Binational Study From Sweden and Denmark. *Crit Care Med.* 2016; 44 (3): 468–477. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001410. PMID: 26901542
- Saito S., Uchino S., Hayakawa M., Yamakawa K., Kudo D., Iizuka Y., Sanui M., Takimoto K., Mayumi T., Sasabuchi Y. Japan Septic Disseminated Intravascular Coagulation (JSEPTIC DIC) study group. Epidemiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis and validation of scoring systems. *J Crit Care.* 2019; 50: 23–30. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2018.11.009. Epub 2018 Nov 14.
- Hernández-Ramírez O., Sánchez-Hurtado L.A., Ferrer-Burgos G., Guevara-García H., García-Guillen F.J., Namendys-Silva S.A. Incidence of disseminated intravascular coagulation in critically ill cancer patients. *J Intensive Care Soc.* 2019; 20 (3): NP17–NP18. DOI: 10.1177/1751143719840262. Epub 2019 Apr 15.
- Levi M., Sivapalaratnam S. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. *Expert Rev Hematol.* 2018; 11 (8): 663–672. DOI: 10.1080/17474086.2018.1500173. Epub 2018 Jul 20.
- Levi M., Toh C.H., Thachil J., Watson H.G. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009; 145 (1): 24–33. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x. Epub 2009 Feb 12.
- Wada H., Matsumoto T., Hatada T. Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. *Expert Rev Hematol.* 2012; 5 (6): 643–652. DOI: 10.1586/ehm.12.57.
- Куликов А.В., Шифман Е.М., Буланов А.Ю., Заболотских И.Б., Синьков С.В. Интенсивная терапия острых нарушений гемостаза в акушерстве (ДВС-синдром). Клинические рекомендации (протоколы лечения). *Анестезиология и реаниматология.* 2017; 62 (5): 399–406. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-5-399-406
- Goobie S.M., Haas T. Perioperative bleeding management in pediatric patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016; 29 (3): 352–358. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000308.
- Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med.* 2010; 38 (2 Suppl): S35–42. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c9e31d.
- Kawasaki T., Shime N., Straney L., Bellomo R., MacLaren G., Pilcher D., Schlapbach L.J. Paediatric sequential organ failure assessment score (pSOFA): a plea for the world-wide collaboration for consensus. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (6): 995–997. DOI: 10.1007/s00134-018-5188-7. Epub 2018 Apr 27.
- Sarganas G., Schaffrath Rosario A., Berger S., Neuhauser H.K. An unambiguous definition of pediatric hypotension is still lacking: Gaps between two percentile-based definitions and Pediatric Advanced Life Support/Advanced Trauma Life Support guidelines. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019; 86 (3): 448–453. DOI: 10.1097/TA.0000000000002139.

References

- Halmin M., Chiesa F, Vasan SK, Wikman A, Norda R, Rostgaard K., Pedersen O.B., Erikstrup Ch., Nielsen K.R., Titlestad K., Ullum H., Hjalgrim H., Edgren G. Epidemiology of Massive Transfusion: A Binational Study From Sweden and Denmark. *Crit Care Med.* 2016; 44 (3): 468–477. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001410.
- Ramírez M. Multiple organ dysfunction syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2013; 43 (10): 273–7. DOI: 10.1016/j.cppeds.2013.10.003.
- Halmin M., Chiesa F, Vasan S.K., Wikman A., Norda R., Rostgaard K., Birger O., Pedersen V., Erikstrup Ch., Nielsen K.R., Titlestad K., Ullum H., Hjalgrim H., Edgren G. Epidemiology of Massive Transfusion: A Binational Study From Sweden and Denmark. *Crit Care Med.* 2016; 44 (3): 468–477. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001410. PMID: 26901542
- Saito S, Uchino S, Hayakawa M, Yamakawa K, Kudo D, Iizuka Y, Sanui M, Takimoto K, Mayumi T, Sasabuchi Y. Japan Septic Disseminated Intravascular Coagulation (JSEPTIC DIC) study group. Epidemiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis and validation of scoring systems. *J Crit Care.* 2019; 50: 23–30. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2018.11.009. Epub 2018 Nov 14.
- Hernández-Ramírez O., Sánchez-Hurtado L.A., Ferrer-Burgos G., Guevara-García H., García-Guillen F.J., Namendys-Silva S.A. Incidence of disseminated intravascular coagulation in critically ill cancer patients. *J Intensive Care Soc.* 2019; 20 (3): NP17–NP18. DOI: 10.1177/1751143719840262. Epub 2019 Apr 15.
- Levi M., Sivapalaratnam S. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. *Expert Rev Hematol.* 2018; 11 (8): 663–672. DOI: 10.1080/17474086.2018.1500173. Epub 2018 Jul 20.
- Levi M., Toh C.H., Thachil J., Watson H.G. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009; 145 (1): 24–33. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x. Epub 2009 Feb 12.
- Wada H, Matsumoto T, Hatada T. Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. *Expert Rev Hematol.* 2012; 5 (6): 643–652. DOI: 10.1586/ehm.12.57.
- Kulikov A.V., Shifman E.M., Bulanov A.YU., Zabolotskih I.B., Sinkov S.V. Intensive therapy of acute hemostatic disorders in obstetrics (DIC-syndrome). Clinical recommendations (treatment protocols). *Anesthesiol. i Reanimatol.* 2017; 62 (5): 399–406 [In Russ.]. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-5-399-406
- Goobie S.M., Haas T. Perioperative bleeding management in pediatric patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016; 29 (3): 352–358. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000308.
- Gando S. Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med.* 2010; 38 (2 Suppl): S35–42. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c9e31d.
- Kawasaki T., Shime N., Straney L., Bellomo R., MacLaren G., Pilcher D., Schlapbach L.J. Paediatric sequential organ failure assessment score (pSOFA): a plea for the world-wide collaboration for consensus. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (6): 995–997. DOI: 10.1007/s00134-018-5188-7. Epub 2018 Apr 27.
- Sarganas G., Schaffrath Rosario A., Berger S., Neuhauser H.K. An unambiguous definition of pediatric hypotension is still lacking: Gaps between two percentile-based definitions and Pediatric Advanced Life Support/Advanced Trauma Life Support guidelines. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019; 86 (3): 448–453. DOI: 10.1097/TA.0000000000002139.

14. Maw G, Furyk C. Pediatric Massive Transfusion: A Systematic Review. *Pediatr Emerg Care*. 2018 Aug; 34 (8): 594–598. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001570
15. Oh G.J., Sutherland S.M. Perioperative fluid management and postoperative hyponatremia in children. *Pediatr Nephrol*. 2016 Jan; 31 (1): 53–60. DOI: 10.1007/s00467-015-3081-y. Epub 2015 Mar 18.
16. Lison S., Weiss G., Spannagl M., Heindl B. Postoperative changes in procoagulant factors after major surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011; 22 (3): 190–196. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328343f7be.
17. Byuk S.K., Hyun Y.Ch., Seung M.R., Myung Ch.K., Woong J, Sung H.P., Lee Ch.M., Kim W.Y. The Prevalence and Significance of Overt Disseminated Intravascular Coagulation in Patients with Septic Shock in the Emergency Department According to the Third International Consensus Definition. *Korean J Crit Care Med*. 2016; 31 (4): 334–341 DOI: 10.4266/kjccm.2016.00339
18. Wada H., Matsumoto T, Suzuki K., Imai H., Katayama N., Iba T, Matsumoto M. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thromb J*. 2018; 16: 14. DOI: 10.1186/s12959-018-0168-2. eCollection 2018.
19. Levi M. Pathogenesis and diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol*. 2018; 40 Suppl 1: 15–20. DOI: 10.1111/ijlh.12830.
20. Disma N., Marnelli L., Pistorio A., Davidson A., Barabino P, Locatelli B.G., Sonzogni V., Montobbio G. A novel balanced isotonic sodium solution vs normal saline during major surgery in children up to 36 months: a multicenter RCT. *Paediatr Anaesth*. 2014; 24 (9): 980–986. DOI: 10.1111/pan.12439. Epub 2014 May 14.
21. Александрович Ю.С., Воронцова Н.Ю., Гребенников В.А., Диордиев А.В., Жиркова Ю.В., Кочкин В.С., Лазарев В.В., Лекманов А.У., Матинян Н.В., Пишенисов К.В., Степаненко С.М., Цылин Л.Е., Шукин В.В., Хамин И.Г. Рекомендации по проведению инфузионно-трансфузионной терапии у детей во время хирургических операций. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15 (2): 68–84. DOI: 10.21292/2078-5658-2018-15-2-68-84
22. Giancarelli A., Birrer K.L., Alban R.F., Hobbs B.P., Liu-DeRyke X. Hypocalcemia in trauma patients receiving massive transfusion. *J Surg Res*. 2016; 202 (1): 182–187. DOI: 10.1016/j.jss.2015.12.036. Epub 2015 Dec 30.
23. Ho K.M., Pavey W. Applying the cell-based coagulation model in the management of critical bleeding. *Anaesth Intensive Care*. 2017; 45 (2): 166–176. DOI: 10.1177/0310057X1704500206
24. Gando S. Hemostasis and thrombosis in trauma patients. *Semin Thromb Hemost*. 2015; 41 (1): 26–34. DOI: 10.1055/s-0034-1398378. Epub 2015 Jan 20.
25. Chang J.C. Disseminated intravascular coagulation: is it fact or fancy? *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018; 29 (3): 330–337. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000727.
26. Deppe A.C., Weber C., Zimmermann J., Kuhn E.W., Slottosch I., Liakopoulos O.J., Choi Y.H., Wahlers T. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res*. 2016; 203 (2): 424–433. DOI: 10.1016/j.jss.2016.03.008. Epub 2016 Mar 26.
27. Francis R.C.E., Theurl I., Maegele M., Graw J.A. Point-of-Care diagnostics of coagulation in the management of bleeding and transfusion in trauma patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020 Feb 4. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000836.
28. Dias J.D., Sauaia A., Achneck H.E., Hartmann J., Moore E.E. Thromboelastography-guided therapy improves patient blood management and certain clinical outcomes in elective cardiac and liver surgery and emergency resuscitation: A systematic review and analysis. *J Thromb Haemost*. 2019; 17 (6): 984–994. DOI: 10.1111/jth.14447. Epub 2019 May 13.
29. Fominskiy E., Nepomniashchikh V.A., Lomivorotov V.V., Monaco F, Vitello C., Zangrillo A., Landoni G. Efficacy and Safety of Fibrinogen Concentrate in Surgical Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016; 30 (5): 1196–1204. DOI: 10.1053/j.jvca.2016.04.015. Epub 2016 Apr 16.
30. Ranucci M., Baryshnikova E., Pistuddi V., Menicanti L., Frigiola A. for the Surgical and Clinical Outcome REsearch (SCORE) Group The effectiveness of 10 years of interventions to control postoperative bleeding in adult cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017; 24 (2): 196–202. DOI: 10.1093/icvts/ivw339.
31. Bhardwaj N. Perioperative fluid therapy and intraoperative blood loss in children. *Indian J Anaesth*. 2019; 63 (9): 729–736. DOI: 10.4103/ija.IJA_493_19
32. Ding X.F., Yang Z.Y., Xu Z.T., L.-F Li, Yuan B., Guo L.-N., Wang L.-X., Zhu X., Sun T.-W. Early goal-directed and lactate-guided therapy in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Transl Med*. 2018; 16 (1): 331. Published 2018 Nov 29. DOI: 10.1186/s12967-018-1700-7
33. Deng Q.W., Tan W.C., Zhao B.C., Wen S.H., Shen J.T., Xu M. Is goal-directed fluid therapy based on dynamic variables alone sufficient to

- improve clinical outcomes among patients undergoing surgery? A meta-analysis. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 298. Published 2018 Nov 14. DOI: 10.1186/s13054-018-2251-2
34. Osawa E.A., Rhodes A., Landoni G., Galas F.R., Fukushima J.T., Park C.H., Clarice H. L., Almeida J.P., Nakamura R.E., Strabelli T.M.V., Pileggi B., Leme A., Fominskiy E., Sakr Y., Lima M., Franco R., Chan R., Piccion, M., Mendes P., Menezes S., Bruno T., Gaiotto F., Lisboa L., Dallan L., Hueb A., Pomerantzeff P., Kalil Filho R., Jatene F., Auler Junior J.O.C., Hajjar L.A. Effect of Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Resuscitation Therapy on Outcomes Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial and Systematic Review. *Crit Care Med*. 2016; 44 (4): 724–733. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001479.
35. Gerent A.R.M, Almeida J.P, Fominskiy E., Landoni G., Queiroz de Oliveira G., Itala Rizk S., Tizue Fukushima J., Marques Simoes C., Ribeiro U.Jr3, Lee Park C., Ely Nakamura R., Alves Franco R., Inês Cândido P, Tavares C. R., Camara L., dos Santos Rocha Ferreira G., Pinto Maranhão de Almeida E., Filho R. K., Barbosa Gomes Galas F.R., Abrahão Hajjar L. Effect of postoperative goal-directed therapy in cancer patients undergoing high-risk surgery: a randomized clinical trial and meta-analysis. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 133. Published 2018 May 23. DOI: 10.1186/s13054-018-2055-4
36. Соменова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л. Тромбозы и тромбоэмболии в онкологии. Современный взгляд на проблему. *Злокачественные опухоли*. 2014; (3): 172–176. DOI: 10.18027/2224-5057-2014-3-172-176
37. Мишенина С.В., Мадонов П.Г., Байкалов Г.И., Леонтьев С.Г., Зотов С.П. Пероральный тромболитиз при венозных тромбозах (клиническое исследование) *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2019. №4 (80): 54–67. DOI: 10.25555/THR.2019.4.0900
- improve clinical outcomes among patients undergoing surgery? A meta-analysis. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 298. Published 2018 Nov 14. DOI: 10.1186/s13054-018-2251-2
34. Osawa E.A., Rhodes A., Landoni G., Galas F.R., Fukushima J.T., Park C.H., Clarice H. L., Almeida J.P., Nakamura R.E., Strabelli T.M.V., Pileggi B., Leme A., Fominskiy E., Sakr Y., Lima M., Franco R., Chan R., Piccion, M., Mendes P., Menezes S., Bruno T., Gaiotto F., Lisboa L., Dallan L., Hueb A., Pomerantzeff P., Kalil Filho R., Jatene F., Auler Junior J.O.C., Hajjar L.A. Effect of Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Resuscitation Therapy on Outcomes Following Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial and Systematic Review. *Crit Care Med*. 2016; 44 (4): 724–733. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001479.
35. Gerent A.R.M, Almeida J.P, Fominskiy E., Landoni G., Queiroz de Oliveira G., Itala Rizk S., Tizue Fukushima J., Marques Simoes C., Ribeiro U.Jr3, Lee Park C., Ely Nakamura R., Alves Franco R., Inês Cândido P, Tavares C. R., Camara L., dos Santos Rocha Ferreira G., Pinto Maranhão de Almeida E., Filho R. K., Barbosa Gomes Galas F.R., Abrahão Hajjar L. Effect of postoperative goal-directed therapy in cancer patients undergoing high-risk surgery: a randomized clinical trial and meta-analysis. *Crit Care*. 2018; 22 (1): 133. Published 2018 May 23. DOI: 10.1186/s13054-018-2055-4
36. Somonova O.V., Madzhuga A.V., Elizarova A.L. Thrombosis and thromboembolism in oncology. A modern view of the problem. *Zlo-kachestvennye opukholi*. 2014; (3): 172–176 [In Russ.]. DOI: 10.18027/2224-5057-2014-3-172-176
37. Mishenina S.V., Madonov P.G., Bajkalov G.I., Leontev S.G., Zotov S.P. Oral thrombolysis in venous thrombosis (clinical trial). *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2019. 4 (80): 54–67 [In Russ.]. DOI: 10.25555/THR.2019.4.0900

Поступила 08.03.2020

Received 08.03.2020