



## Влияние мини-инвазивного искусственного кровообращения на показатели эндотелиальной дисфункции у кардиохирургических больных

Вячеслав Иванович Корнев\*, Наталия Михайловна Калинина,  
Ольга Николаевна Старцева

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины  
им. А.М. Никифорова Министерства чрезвычайных ситуаций России,  
г. Санкт-Петербург, Россия

### Реферат

**Цель.** Оценить динамику нарушений показателей эндотелиальной дисфункции у кардиохирургических пациентов при искусственном кровообращении с мини-инвазивным экстракорпоральным контуром.

**Методы.** В исследование включены 50 пациентов после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Пациенты разделены на две группы: первая группа — 15 пациентов, оперированных с использованием мини-инвазивного искусственного кровообращения, вторая группа — 35 пациентов с использованием стандартного экстракорпорального контура. Оценку динамики лабораторных показателей проводили до операции, через 5 мин после внутривенного введения протамина сульфата, через 12 ч после окончания операции, на 7-е сутки после операции, при выписке пациента из стационара и через 1 мес после операции. У всех пациентов в венозной крови исследовали активность фактора Виллебранда, фактора VIII, количество активированных тромбоцитов.

**Результаты.** После введения протамина сульфата отмечен рост активности фактора Виллебранда до 164% в первой группе и до 193% во второй группе, с тенденцией к росту этого показателя через 12 ч. Пик эндотелиальной дисфункции с ростом фактора Виллебранда и фактора VIII приходится на 7-е сутки после операции. Снижение активности фактора Виллебранда зарегистрировано к выписке пациента, её нормализация — через 1 мес в группе с использованием мини-инвазивного искусственного кровообращения. Количество активированных тромбоцитов росло преимущественно во второй группе (6% против 4% в первой группе,  $p=0,29$ ). Экспрессия Р-селектина значимо выше во второй группе к выписке пациента из стационара (5,5% против 3,1% в первой группе,  $p < 0,001$ ) и через 1 мес (4,5% против 2,3% в первой группе,  $p < 0,001$ ).

**Вывод.** При использовании мини-инвазивного искусственного кровообращения снижается активация тромбоцитов; эндотелиальная дисфункция, сопровождающаяся повышением активности факторов Виллебранда и VIII, менее выражена при мини-инвазивном искусственном кровообращении; 7-е сутки после операции — период высокого риска тромбогенных осложнений.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, активированные тромбоциты, искусственное кровообращение, MiECC, Р-селектин.

**Для цитирования:** Корнев В.И., Калинина Н.М., Старцева О.Н. Влияние мини-инвазивного искусственного кровообращения на показатели эндотелиальной дисфункции у кардиохирургических больных. *Казанский мед. ж.* 2020; 101 (2): 279–283. DOI: 10.17816/KMJ2020-279.

### Effect of minimally invasive extracorporeal circulation on endothelial dysfunction in cardiac surgery patients

V.I. Kornev, N.M. Kalinina, O.N. Startseva

The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia,  
Saint Petersburg, Russia

**Abstract**

**Aim.** To assess the changes in endothelial dysfunction in patients undergoing cardiac surgery with minimally invasive extracorporeal circulation (MiECC).

**Methods.** The study included 50 patients who were undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). The patients were divided assigned to either a minimally invasive cardiopulmonary bypass system (group 1, n=15) or standard extracorporeal circuit (group 2, n=35). Changes in the laboratory parameters were assessed 5 times: before the operation, 5 minutes after protamine sulfate administration, 12 hours after the operation, 7 days after the patient's discharged from the hospital and one month after the operation. The activity of von Willebrand factor, factor VIII, and the number of activated platelets were examined in all patients in venous blood.

**Results.** After protamine sulfate administration, the activity of von Willebrand factor was increased to 164% in the group 1, and up to 193% in the group 2, with a tendency to increase the indicator after 12 hours. The peak of endothelial dysfunction, with the growth of von Willebrand factor and factor VIII, occurs on the 7th day after the operation. In patients of the group with MiECC, von Willebrand factor activity was decreased at the hospital discharge and returned to normal in 1 month. The number of activated platelets increases mainly in group 2 (6% versus 4% in group 1,  $p=0.29$ ). The expression of P-selectin was significantly higher in group 2 at the hospital discharge (5.5% versus 3.1% in group 1,  $p<0.001$ ), and in 1 month (4.5% versus 2.3% in group 1,  $p<0.001$ ).

**Conclusion.** In patients with minimally invasive cardiopulmonary bypass, platelet activation decreases, endothelial dysfunction, accompanied by an increase in the von Willebrand factor and factor VIII activity, is less pronounced; the seventh day after surgery is a period of the high risk of thrombogenic complications.

**Keywords:** endothelial dysfunction, platelet activation, cardiopulmonary bypass, MiECC, P-selectin.

**For citation:** Kornev V.I., Kalinina N.M., Startseva O.N. Effect of minimally invasive extracorporeal circulation on endothelial dysfunction in cardiac surgery patients. *Kazan medical journal*. 2020; 101 (2): 279–283. DOI: 10.17816/KMJ2020-279.

Согласно современной «клеточной» модели свёртывания крови, система гемостаза по Hoffman требует чёткого взаимодействия клеток эндотелия, белков плазмы крови и тромбоцитов [1]. Фаза инициации (initiation) напрямую зависит от участия тромбоцитов, циркулирующих в кровотоке и продолжающих взаимодействие с фактором VIII (FVIII) и фактором Виллебранда (vWF) в стадию амплификации (amplification). vWF — белок адгезии, высокомолекулярные мультимеры которого играют важную роль в первичном (сосудисто-тромбоцитарном) гемостазе, влияя на адгезию и агрегацию тромбоцитов. Он транспортирует FVIII к месту повреждения стенки сосуда. При стимуляции эндотелия повышается уровень vWF и P-селектина [2].

Известно, что FVIII в избыточном количестве повышает риск тромботических осложнений, в связи с этим образование комплекса FVIII и vWF позволяет снизить количество циркулирующего FVIII и минимизировать этот риск. По данным M.E. Elci и соавт. (2019) [3], контакт крови с искусственной поверхностью экстракорпорального контура вызывает активацию тромбоцитов. Одним из маркёров активации тромбоцитов служит экспрессия P-селектина.

Важность исследования данного вопроса продиктована высоким риском развития тромботических осложнений в условиях массивного

выброса тканевого фактора при хирургическом вмешательстве у пациентов, оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Цель исследования — оценить динамику нарушений показателей эндотелиальной дисфункции у кардиохирургических пациентов при ИК с мини-инвазивным экстракорпоральным контуром.

Исследование проспективное, одобрено локальным этическим комитетом (протокол №1/17 заседания независимого этического комитета при ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России от 09.02.2017). Все пациенты дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В основную группу (первая группа) были включены 15 пациентов со средним возрастом  $65\pm 5,6$  года, в контрольную группу (вторая группа) — 35 пациентов со средним возрастом  $61,6\pm 9,5$  года ( $p=0,27$ ). Пациентам основной группы выполняли аортокоронарное шунтирование в условиях мини-инвазивного ИК (MiECC). В контрольной группе ИК выполняли с использованием обычного экстракорпорального контура. Взятие образцов крови осуществляли до начала операции, через 15 мин после введения протамина сульфата (ООО «Эллара», Россия), через 12 ч после операции, при выписке пациента из стационара, на 7-е и 30-е сутки после операции.

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов (Me [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>])

Показатель	Первая группа (основная), n=15	Вторая группа (контрольная), n=35	p
Возраст, годы	65 [62; 68]	61 [55; 69]	0,27
Пол: мужской/женский, n (%)	13 (86,7)/2 (13,3)	24 (68,6)/11 (31,4)	0,29
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,1 [25,9; 30,6]	27,5 [26,3; 28,8]	0,63
Продолжительность анестезии, мин	360 [340; 430]	385 [340; 465]	0,48
Продолжительность операции, мин	310 [290; 360]	307 [270; 360]	0,75
Искусственное кровообращение, мин	128 [119; 136]	123 [108; 150]	0,38
Прайм в аппарат искусственного кровообращения, мл	575 [575; 575]	1500 [1500; 1700]	0,000
Интраоперационная кровопотеря, мл	400 [350; 500]	550 [450; 600]	0,01
Кровопотеря после операции за 12 ч, мл	220 [200; 350]	300 [200; 445]	0,19
Температурный режим искусственного кровообращения, °С	35,2 [35; 35,5]	35,1 [35; 35,3]	0,21

Критериями включения в исследование были: оперативные вмешательства у пациентов с аортокоронарным шунтированием в условиях ИК, в режиме умеренной гипотермии (35 °С), с периоперационным приёмом ингибиторов циклооксигеназы 1 (ацетилсалициловой кислоты), с отсутствием наследственных нарушений системы гемостаза, прошедших первичный скрининг гемостаза (количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, активированное время свёртывания, международное нормализованное отношение, тромбиновое время, уровень фибриногена, антитромбина III).

Критериями исключения из исследования были: наличие наследственных нарушений гемостаза, приём антагонистов P2Y<sub>12</sub>, низкомолекулярных и нефракционированных гепаринов, тромболитиков, антагонистов витамина К и новых пероральных антикоагулянтов.

Стандартное коагулологическое исследование включало определение количества тромбоцитов. Активность FVIII и vWF определяли на автоматическом анализаторе гемокоагуляции ACL TOP 500 (Instrumentation Laboratory Company, Италия) иммунотурбидиметрическим методом. Тромбоцитарное звено гемостаза оценивали путём определения относительного количества тромбоцитов CD41<sup>+</sup>, экспрессирующих CD62P<sup>+</sup> (P-селектин), с использованием проточной цитометрии на аппарате CYTOMICS FC500 (Beckman Coulter, США).

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft, США). За меру центральной тенденции принимали медиану (Me) с интерквартиль-

ной широтой Q<sub>25</sub> и Q<sub>75</sub>. Проверку нормальности распределения количественных признаков осуществляли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Межгрупповое сравнение количественных признаков независимых выборок проводили с использованием критерия Манна–Уитни (U-критерия). Сравнение показателей, полученных на разных этапах исследования, выполняли с использованием критерия Уилкоксона. Различия считали статистически значимыми при p < 0,05.

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Пациенты были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, продолжительности анестезии, операции и продолжительности ИК.

В табл. 2 представлены медианы и интерквартильная широта значений параметров в различные сроки наблюдения с данными межгрупповых различий при использовании критерия Манна–Уитни.

При межгрупповом сравнении активности vWF дооперационные показатели в обеих группах находились в пределах референтных значений. В период нейтрализации гепарина натрия (B. Braun, Германия) отмечен рост активности vWF до 164% в группе с использованием MiECC и до 193% при использовании стандартного контура (p < 0,01). Однако уже через 12 ч после оперативного вмешательства показатель активности vWF в обеих группах был практически одинаков, но с продолжающейся тенденцией к росту (232% в первой группе, 238% во второй группе). Пик эндотелиальной дисфункции по результатам нашего исследования приходится на 7-е сутки, с ростом

Таблица 2. Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (Ме [Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>])

Показатели (норма)	До операции		После введения протамина сульфата		Через 12 ч	
	Первая группа, n=15	Вторая группа, n=35	Первая группа, n=15	Вторая группа, n=35	Первая группа, n=15	Вторая группа, n=35
Фактор VIII (50–150), %	124 [87; 142]	179 [106; 239]	115 [92; 190]	168 [112; 260]*	201 [172; 232]	171 [110; 222]
Фактор Виллебранда (61–158), %	147 [84; 174]	154 [123; 202]	164 [127; 185]	193 [175; 238]**	232 [210; 258]	238 [192; 328]
Количество тромбоцитов CD41+CD62P+, (1–4), %	4,1 [2,9; 4,3]	4,0 [3,2; 4,8]	4,0 [3,6; 6,6]	6,0 [4,2; 8,0]	3,7 [2,5; 5,8]	4,4 [3,4; 6,7]
Показатели (норма)	7-е сутки после операции		Выписка		Через 1 мес	
	Первая группа, n=15	Вторая группа, n=35	Первая группа, n=15	Вторая группа, n=35	Первая группа, n=15	Вторая группа, n=35
Фактор VIII (50–150), %	216 [199; 221]	264 [226; 315]*	210 [198; 257]	208 [169; 293]	182 [176; 221]	181 [167; 221]
Фактор Виллебранда (61–158), %	253 [204; 276]	248 [209; 279]	206 [186; 223]	213 [190; 238]	158 [146; 173]	179 [147; 213]
Количество тромбоцитов CD41+CD62P+, (1–4), %	4,1 [2,9; 4,3]	4,0 [3,2; 4,8]	3,1 [2,5; 3,5]	5,5 [4,0; 8,5]***	2,3 [1,7; 2,8]	4,5 [3,7; 5,8]***

Примечание: различия статистически значимы между первой и второй группами (критерий Манна–Уитни) — \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001.

активности vWF в первой группе на 72% от показателя исходной активности и ростом на 61% во второй группе, без межгрупповой статистической значимости различий на данном этапе исследования. Снижение активности vWF зарегистрировано к моменту выписки пациентов из стационара, более выраженное — в группе с MiECC (206% против 213% в группе с обычным контуром). Через 1 мес активность vWF нормализовалась в группе с использованием мини-инвазивного контура на фоне повышенной активности (179%) при использовании обычного контура.

Сохранение эндотелиальной дисфункции через 1 мес после аортокоронарного шунтирования в условиях ИК во второй группе связано, по нашему мнению, с повышенным уровнем vWF и FVIII, влияющих на функцию эндотелиоцитов и обладающих протромбогенной активностью. Кроме того, на дисфункцию эндотелиоцитов может оказывать влияние снижение синтеза либо ускоренный распад оксида азота у пациентов при ИК с использованием стандартного экстракорпорального контура.

Полученные нами результаты продемонстрировали в целом более выраженную эндотели-

альную дисфункцию в группе с использованием стандартного экстракорпорального контура. Эти данные подтверждены исследованиями M. Ranussi и соавт. (2019) [4] и J. Wipperfmann и соавт. (2005) [5].

С ростом активности vWF растёт активность FVIII, с пиком активности этого показателя, как и активности vWF, на 7-е сутки после операции (216% в первой группе против 264% во второй группе, p < 0,05).

Количество активированных тромбоцитов растёт в период нейтрализации гепарина натрия протамина сульфата: 4% в первой группе и 6% во второй. Данный факт, на наш взгляд, связан с контактом крови с неэндотелиальной поверхностью экстракорпорального контура, использованием во второй группе роликового насоса, а также более высоких доз гепарина натрия и протамина сульфата, что подтверждается исследованиями M.D. Linden (2003) [6] и M. Perthel и соавт. (2007) [7]. Однако, по данным работы M. Johnell и соавт. (2002) [8], экспрессия P-селектина не зависит от протокола гепаринизации. Количество активированных тромбоцитов остаётся значимо выше в группе с обычным контуром к моменту выписки

пациентов (3,1% в группе с МиЕСС против 5,5% в группе с обычным контуром,  $p < 0,001$ ) и через 1 мес после операции (2,3% в группе с МиЕСС против 4,5% в группе с обычным контуром,  $p < 0,001$ ). Сохранению повышенной активации тромбоцитов через месяц наблюдения во второй группе в отличие от первой группы способствует сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция.

Учитывая, что поверхность активированного тромбоцита служит хорошим субстратом для протекания реакций не только сосудисто-тромбоцитарного, но и плазменного (коагуляционного) гемостаза, пациенты после аортокоронарного шунтирования в условиях ИК имеют смещение баланса системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции, менее выраженную при использовании МиЕСС. Наиболее выраженные признаки эндотелиальной дисфункции (рост активности vWF и FVIII) в условиях большого количества активированных тромбоцитов обнаружены нами на 7-е сутки после операции. Полученные результаты указывают на необходимость возможного усиления антиагрегантной терапии у пациентов после аортокоронарного шунтирования в условиях ИК, особенно при наличии дополнительных факторов тромботического риска.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов, оперированных в условиях мини-инвазивного искусственного кровообращения, отмечена меньшая активация тромбоцитов, в оценке которой большое значение имеет мониторинг уровня экспрессии Р-селектина.

2. Повышение активности фактора Виллебранда и фактора VIII при искусственном кровообращении свидетельствует о развитии в периоперационном периоде эндотелиальной дисфункции, повышающей риск тромботических осложнений, преимущественно в первую неделю после операции.

3. Устранение агрессивных для эндотелия факторов при использовании мини-инвазивных систем (снижение хирургической агрессии, использование сниженных доз лекарств, индуцирующих эндотелиальную дисфункцию, и т.д.) приводит к снижению эндотелиальной дисфункции.

4. Лабораторное исследование активности фактора Виллебранда и экспрессии Р-селектина в клинической практике может служить важным инструментом объективного контроля изменений со стороны сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

**Участие авторов.** В.И.К. отвечал за сбор и анализ результатов, Н.М.К. была руководителем исследования, О.Н.С. проводила лабораторные исследования.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

## ЛИТЕРАТУРА

- Hoffman M., Monroe D.M. A cell-based model of hemostasis. *Thromb. Haemost.* 2001; 85 (6): 958–965. PMID: 11434702.
- Пизов Н.А., Пизов А.В., Скачкова О.А., Пизова Н.В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии. *Мед. совет.* 2019; (6): 154–159. [Pizov N.A., Pizov A.V., Skachkova O.A., Pizova N.V. Endothelial function in normal and pathological conditions. *Meditsinsky Sovet.* 2019; (6): 154–159. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-6-154-159.
- Elci M.E., Kahraman A., Mutlu E., Ispir C.S. Effects of minimal extracorporeal circulation on the systemic inflammatory response and the need for transfusion after coronary bypass grafting surgery. *Cardiol. Res. Pract.* 2019; 2019: 1726150. DOI: 10.1155/2019/1726150.
- Ranucci M., Baryshnikova E. Inflammation and coagulation following minimally invasive extracorporeal circulation technologies. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11 (suppl. 10): S1480–S1488. DOI: 10.21037/jtd.2019.01.27.
- Wippermann J., Albes J.M., Hartrumpf M. et al. Comparison of minimally invasive closed circuit extracorporeal circulation with conventional cardiopulmonary bypass and with off-pump technique in CABG patients: selected parameters of coagulation and inflammatory system. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 28 (1): 127–132. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.03.032.
- Linden M.D. The hemostatic defect of cardiopulmonary bypass. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2003; 16 (3): 129–147. DOI: 10.1023/b:thro.0000024051.12177.e9.
- Perthel M., El-Ayoubi L., Bendisch A. et al. Clinical advantages of using mini-bypass systems in terms of blood product use, postoperative bleeding and air entrainment: an *in vivo* clinical perspective. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 31 (6): 1070–1075. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.01.065.
- Johnell M., Elgue G., Larsson R. et al. Coagulation, fibrinolysis, and cell activation in patients and shed mediastinal blood during coronary artery bypass grafting with a new heparin-coated surface. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 124 (2): 321–332. DOI: 10.1067/mtc.2002.122551.