

Гемостаз при миниинвазивном искусственном кровообращении

Для корреспонденции:

Вячеслав Иванович Корнев,
v.i.kornev@mail.ru

Поступила в редакцию 7 октября 2019 г.
Исправлена 14 ноября 2019 г.
Принята к печати 18 ноября 2019 г.

Цитировать:

Корнев В.И., Шелухин Д.А.
Гемостаз при миниинвазивном искусственном кровообращении. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019;23(2):84-97. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-3-84-97>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

© В.И. Корнев, Д.А. Шелухин, 2019

Статья открытого доступа, распространяется по лицензии [Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

В.И. Корнев, Д.А. Шелухин

Федеральное государственное бюджетное учреждение Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Экстракорпоральное кровообращение с использованием миниинвазивного контура стремительно растет в последние годы во всем мире. Усовершенствованы компоненты и биопокрывтия миниинвазивного экстракорпорального контура (MiECC). Расширился спектр применения миниинвазивного искусственного кровообращения, однако основные показания к использованию MiECC в кардиохирургии не систематизированы. Отсутствуют представления о режиме антикоагулянтной терапии при проведении миниинвазивного искусственного кровообращения, его влиянии на кровопотерю и активацию коагуляции в периоперационном периоде. В данном обзоре освещены основные и дополнительные компоненты контура, практические аспекты использования MiECC. Сформулированы показания к использованию миниинвазивного контура. Классифицированы биосовместимые покрытия, используемые для снижения контактной активации гемостаза. По данным исследований, при проведении искусственного кровообращения с MiECC нарушен физиологический гемостатический баланс. Обнаруженные изменения плазменного гемостаза не позволяют сделать окончательный вывод о преимуществах MiECC, в отличие от клинических преимуществ. Требуются многоцентровые рандомизированные исследования с соблюдением правил преаналитического этапа изучения гемостаза и использованием глобальных тестов (тест генерации тромбина, тест тромбодинамики и другие). Изобилие исследований системы гемостаза при использовании MiECC не позволяет поставить точку в вопросе благоприятного влияния MiECC на систему гемостаза. Однако MiECC позволяет приблизиться к Fast Track кардиохирургии.

Ключевые слова: биосовместимое покрытие; гемостаз; искусственное кровообращение; кардиохирургия; коагуляция; миниинвазивное искусственное кровообращение; MiECC

Введение

XX век — эпоха создания первого аппарата искусственного кровообращения, и, основанного на научных достижениях, прогрессивного развития экстракорпоральных методик поддержания кровообращения. Искусственное кровообращение (ИК) до сих пор является «золотым стандартом» в кардиохирургии [1]. В последнее десятилетие продолжается совершенствование отдельных компонентов экстракорпорального контура и поиск оптимального биосовместимого покрытия,

уменьшающего негативное влияние ИК на систему гемостаза пациента. Создание миниинвазивных контуров с биопокрывтием являлось значимым этапом развития перфузиологии. MiECC позволяет осуществлять более безопасную перфузию за счет применения центробежного насоса, минимизированного закрытого контура с биопокрывтием, полного устранения контакта кровь – воздух, использования ловушки венозных пузырей, отсутствия прямого поступления кардиотомной крови в системный кровоток, использования системы для

аутогемотрансфузии (англ. Cell Saver — сохранение клеток). Однако нет убедительных доказательств идеального биосовместимого покрытия миниинвазивного экстракорпорального контура (MiECC). Не систематизированы основные показания к использованию MiECC в кардиохирургии. Отсутствуют четкие представления относительно режима антикоагулянтной терапии при проведении миниинвазивного ИК, его влияния на кровопотерю и активацию коагуляции в периоперационном периоде. В обзоре мы осветили основные принципы проведения миниинвазивного экстракорпорального кровообращения (MiECC), его компоненты и влияние на систему гемостаза. Поиск литературных данных осуществлялся по базам данных PubMed, Cochrane Library, Medline, Google Scholar.

Активно использовать MiECC при аортокоронарном шунтировании начал А. Phillip в 1998 г. в Университетской клинике Регенсбурга (Германия) [2]. С 2007 г. идею использования MiECC в перфузиологической практике стал активно развивать К. Anastasiadis, который считал, что MiECC — это абсолютно новая философия, которая должна интегрироваться в современную кардиохирургию [3, 4].

Термин MiECC и основные направления развития методики утверждены в 2016 г. на конгрессе специалистов международного общества минимально инвазивных экстракорпоральных технологий (англ. Minimal Invasive Extracorporeal Technologies International Society, MiECTis) [5].

По данным метаанализа 2016 г., сравнению MiECC (1 522 пациентов) и стандартного ИК (1 534 пациентов) посвящено 32 рандомизированных исследования [6].

Практические аспекты использования MiECC

Классификация и показания к использованию MiECC

По классификации К. Anastasiadis и соавт., системы MiECC разделили на четыре типа: I — стандарт, II — удаление воздуха, III — управление объемом и IV — управление кровью [5, 7].

В соответствии с классификацией I тип не включает функцию удаления воздуха из экстракорпорального контура, поэтому для безопасного использования закрытых систем рекомендовано использовать систему не ниже II типа [5].

Показания к использованию систем MiECC:

1. аортокоронарное шунтирование [8–10];
2. протезирование аортального клапана [8, 10–18];
3. пластика митрального клапана [17];
4. реконструктивная операция на грудной и брюшной аорте [17, 18];
5. имплантация вспомогательного устройства левого желудочка (LVAD) [19];
6. Fast Track протокол [16, 20].

Применение системы MiECC во многом зависит не только от опыта и доступности систем в учреждении, но и предпочтений хирурга.

Основные и дополнительные компоненты MiECC

Ловушка венозных пузырей

Воздушная ловушка является обязательным компонентом закрытых экстракорпоральных систем. Ловушка венозных пузырей интегрируется в венозный сегмент контура и препятствует попаданию воздуха в центробежный насос, обеспечивая безопасное проведение перфузии [21–24]. Объем заполнения ловушки составляет 160 мл, размер удаляемых пузырьков воздуха более 500 мкм [25]. Степень элиминации воздуха в MiECC выше, чем в обычном экстракорпоральном контуре (ЭКК) [26]. Это позволяет достоверно снизить когнитивные нарушения в послеоперационном периоде до 3% [27].

Основная причина поступления воздуха в контур пациента — это снижение венозного давления до критических значений и некачественное наложение обтяжек на венозную канюлю. Так, в 20% случаев использования MiECC венозное давление составляет менее -150 мм рт. ст., в 10% — давление в правом предсердии менее -100 мм рт. ст., в связи с этим включение в контур однонаправленного клапана с жестким резервуаром позволит снизить риск поступления воздуха ($p < 0,001$) [28].

Система для аутогемотрансфузии (Cell Saver)

Миниинвазивное искусственное кровообращение предполагает использование Cell Saver. Систему для аутогемотрансфузии следует использовать в течение всей операции [6, 16, 29], так как это препятствует активации коагуляции [30].

А. Vaueг и соавт. показали в рандомизированном исследовании, что использование системы аутогемотрансфузии для обработки кардиотомной крови

позволяет снизить системный воспалительный ответ [24]. Система для аутогемотрансфузии за счет уменьшения поступления цитокинов в системный кровоток дает уменьшить вазодилатацию, проявляющуюся снижением общего периферического сосудистого сопротивления на 28% от исходных значений [24].

Использование резервуара системы для аутогемотрансфузии при неконтролируемом кровотечении, на наш взгляд, нецелесообразно, так как приведет к массивной потере плазменных факторов свертывания и грубым расстройствам гемостаза, в том числе и за счет дополнительного поступления в системный кровоток нефракционированного гепарина, как необходимого компонента безопасного использования этой системы. В связи с этим необходимо включать в контур для экстренной конверсии стандартный кардиотомный резервуар.

Центробежный насос

При использовании MiECC возможно использование роликового и центробежного насосов [21]. Однако наиболее широко применяется центробежный насос, который является обязательным компонентом при использовании любого типа контура MiECC [14, 32]. Роликовый насос рекомендуется использовать в случае конверсии контура MiECC в стандартный ИК, который интегрируется в модуль с жестким (кардиотомным) резервуаром [33].

Оксигенатор и артериальный фильтр

При проведении искусственного кровообращения с MiECC используется мембранный оксигенатор с биосовместимым покрытием [22, 34]. Артериальный фильтр может включаться в контур MiECC [35], но не является обязательным компонентом экстракорпорального контура. Интеграция артериального фильтра в оксигенатор позволила значительно снизить количество и размер воздушных пузырей, поступающих в кровоток пациента [25].

Заполнение контура

Объем заполнения, по данным метаанализа, зависит от производителя и типа контура, и в среднем составляет 500 мл [6]. Для снижения гемодилиции и объема гемотрансфузий при отсутствии гипотензии рекомендовано использовать ретроградное заполнение контура [4, 16, 22, 29, 34, 36]. Методика выполнения аутологичного ретроградного заполнения включает снятие зажима с арте-

риальной части магистрали ЭКК с вытеснением прайма из контура за счет артериального давления пациента, а затем снятие зажима с венозной магистрали контура и аналогичным образом смещение прайма из венозной части ЭКК. Для улучшения оттока при ретроградном заполнении венозной магистрали используют положение Тренделенбурга.

Кардиоплегия

Защита миокарда при проведении перфузии с MiECC стандартно осуществляется по Calafiori шприцевым инфузатом гиперкалиемической кровяной смесью через корень аорты либо за счет создаваемого положительного давления (без дополнительного насоса) с флоуметрией для определения объема кардиopleгии [22, 37, 38]. Появившаяся в последнее время методика микроплегии с использованием системы MPS для защиты миокарда (англ. Miocardial Protection System, MPS) также может успешно использоваться при проведении кардиopleгии. Подача кардиopleгического раствора с помощью MPS осуществляется со скоростью 300 мл/мин в течение 2 мин и давлением в корне аорты не более 250 мм рт. ст. [39]. Повторное проведение кардиopleгии выполняется каждые 20 мин. Реперфузия 1 мин со скоростью 300 мл/мин.

Широкое применение в ряде клиник получил Базельский протокол микроплегии. По данному протоколу при MiECC антеградно в корень аорты вводится ручным способом 100 мл (два шприца по 50 мл) кардиopleкса. Повторное проведение микроплегии осуществляется каждые 45 мин, с общим объемом кардиopleкса не более 500 мл [40].

Дополнительные компоненты контура

Для повышения безопасности рекомендовано использовать в качестве дополнительного компонента мягкий резервуар, а в сложных ситуациях жесткий (кардиотомный) резервуар [21]. У пациентов, находящихся на хроническом диализе, в контур MiECC после оценки волемического статуса для коррекции гипергидратации возможно включение гемофильтра [17]. Артериальная (забор) линия гемофильтра устанавливается в контур MiECC после оксигенатора, а венозная (возврат) — до ловушки венозных пузырей.

Конверсия

Системы MiECC, по данным авторов, в 0,4% случаев (у 8 из 2 243 пациентов) потребовали конвер-

сии в стандартное искусственное кровообращение [1]. Для быстрой конверсии в открытую систему в 2015 г. разработана модульная система АНЕРА (тип IV) [4, 7]. По данным отечественных исследователей, из 10 проведенных операций с MiECC переход на стандартный ИК не потребовался ни в одном случае [20].

Канюляция

Канюляция восходящей аорты и правого предсердия осуществляется по общепринятой в кардиохирургии методике. Используется венозная двуступенчатая канюля 32/36–32/40 Fr [25, 34, 41, 42] и аортальная канюля 20–24 Fr [25, 34, 41, 43] в соответствии с площадью поверхности тела. Так как объемная скорость перфузии зависит от венозного притока [23], значение имеет корректное положение венозной канюли. Следует отметить, что снижение давления в венозном сегменте контура до -300 мм рт. ст. и менее, как правило, связано с изменением положения или обструкцией канюли, массивной кровопотерей, позиционированием сердца, системной вазоплегией [23]. Авторы рекомендуют определять пороговое значение коллабирования венозного сегмента у конкретного пациента, которое, по их данным, варьирует от -8 до -54 мм рт. ст. [21].

Декомпрессия левого желудочка контролируется хирургом и осуществляется канюляцией корня аорты (канюля 7 Fr) с интеграцией в венозную магистраль контура при аортокоронарном шунтировании либо канюляцией правой верхней легочной вены при коррекции клапанов и соединении с мягким венозным резервуаром [16, 36].

Антикоагуляция

Снижение контактной активации гемостаза за счет различных покрытий экстракорпорального контура позволило перейти на более низкие дозы гепарина [44]. Гепарин увеличивает способность антитромбина ингибировать только активированные во время ИК факторы свертывания IIa и Ха [45].

Исследования системной гипокоагуляции при MiECC проведены с различными биопокрытиями контуров и протоколами антикоагулянтной терапии [46]. Расчетная доза нефракционированного гепарина, по данным метаанализа, при использовании гепарин-покрытых ЭКК состав-

ляет от 150 до 400 ед./кг (150 ед./кг — 9 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ); 200 ед./кг — 2 РКИ; 300 ед./кг — 8 РКИ; 400 ед./кг — 2 РКИ) с минимальным допустимым временем активированного свертывания (ВАС), по данным авторов, от 250 до 450 с (450 с — 2 РКИ; 400 с — 3 РКИ; 350 с — 4 РКИ; 300 с — 4 РКИ; 250 с — 6 РКИ) [6].

Применение высоких доз гепарина (400 ед./кг) приводит к активации коагуляции, тогда как снижение дозы до 200 ед./кг не приводит к активации коагуляции и фибринолиза [46]. Нефракционированный гепарин, по данным M.D. Linden и соавт., приводит к активации тромбоцитов [45] и выбросу, соответственно, антигепаринового фактора (фактор 4 тромбоцитов), который препятствует взаимодействию гепарина с антитромбином. Таким образом, чем выше доза гепарина при ИК, тем меньше активного комплекса гепарин-антитромбина образуется, и тем больше в перфузионный период генерация тромбина. Протокол антикоагулянтной терапии низкими дозами снижает эндотелиальную дисфункцию [31]. В рандомизированном исследовании N. Mirow и соавт. в 2001 г. доказана меньшая активация тромбоцитов при использовании комбинации низких доз гепарина и биологически-активных покрытий контура с гепарином [47]. Ряд авторов говорят о возможности использования еще более низких доз гепарина. Так, A. Napea и соавт., а также другие исследователи эффективно использовали дозу 150 ед./кг [8, 34, 48]. Целевые значения ВАС при перфузии с MiECC должны составлять 250–300 с [43, 49]. T. Puehler и соавт. в течение 10 лет у 2 243 пациентов, оперированных в условиях MiECC с покрытием Bioline, использовали без развития тромботических событий дозу гепарина 125 ед./кг с ВАС 250–300 с [1], схожие результаты отражены в работе M. Ried и соавт. [42].

Время активированного свертывания — стандартная методика определения эффективности антикоагулянтной терапии во время ИК [45]. Нейтрализацию гепарина протамином сульфата осуществляют до ВАС в пределах $\pm 10\%$ от исходных значений [14].

Преимущества систем

MiECC позволяет устранить гемодинамические нарушения при аортокоронарном шунтировании

без искусственного кровообращения (off-pump), а также снизить количество осложнений при использовании стандартного экстракорпорального контура [50, 51].

Закрытые минимизированные контуры позволяют оптимизировать гемодинамические показатели. В метаанализе С. Wiesenack и соавт. показали значительно лучшее сохранение микроциркуляции, лучшую перфузию органов и систем [48]. Однако это требует от перфузиолога и анестезиолога постоянного волеического контроля, сбор кардиотомной крови системой для аутогемотрансфузии и контроля общего периферического сосудистого сопротивления [21].

MiECC, по мнению ряда исследователей, снижает периоперационные осложнения. Риск почечных дисфункций, по сравнению с обычным ИК, при использовании MiECC снижается более чем на 50% [6]. По данным метаанализа РКИ, развитие инфаркта миокарда — 2,16 против 5,29% при обычном ИК, инсульта — 0,65 против 1,24% [6].

При аортокоронарном шунтировании [52] и протезировании аортального клапана в условиях MiECC отмечается более короткое время перфузии [15]. По данным К. Anastasiadis и соавт., время перфузии составляет $102,9 \pm 25,0$ мин при использовании миниинвазивного контура против $122,2 \pm 33,0$ мин при использовании стандартного ЭКК ($p < 0,001$) [4].

Использование MiECC имеет преимущество у пациентов высокого риска: старшей возрастной группы и пожилых, с сахарным диабетом, предоперационной анемией, синдромом малого сердечного выброса, предполагаемым длительным ИК и другими категориями высокого риска [10, 41, 43, 52–54].

М. Di Eusanio и соавт. в исследовании по коррекции пороков аортального клапана при миниинвазивном хирургическом доступе в комбинации с MiECC и сверхбыстрым восстановлением после анестезиологического пособия показала возможность использовать MiECC у кардиохирургических пациентов в концепции Fast Track кардиохирургии (быстрая послеоперационная реабилитация) [16].

Анализ экономической эффективности использования медицинскими учреждениями России MiECC не проводился, однако, по данным ряда европейских стран, а затраты снизились: на

1 590 евро в Нидерландах, на 635 евро в Греции, на 375 евро в Швейцарии, на 297 евро в Германии [55].

Биосовместимость

Основные патофизиологические процессы при использовании систем для проведения искусственного кровообращения связаны с синдромом системного воспалительного ответа и коагулопатией на фоне контакта крови с неэндотелиальной поверхностью контура и воздухом [5, 15, 31, 46]. Основную роль в контактной активации системы гемостаза во время искусственного кровообращения играет XII фактор, активация которого (XIIa) приводит к активации внутреннего пути и образованию тромбина [32, 56, 57].

С целью уменьшения отрицательного воздействия контура созданы различные покрытия экстракорпорального контура. Для повышения биосовместимости в состав покрытия контура большинства экстракорпоральных систем включен гепарин [35, 46], который имитирует эндотелиальную поверхность сосудистой стенки, предотвращая образование тромбов и соответственно эмболизацию [6]. Тем не менее, по данным проспективного рандомизированного исследования 2018 г., авторы делают выводы, что достоверных преимуществ биосовместимых покрытий перед обычным ЭКК не обнаружено [58].

В настоящее время выделяют два типа покрытий: биоактивные и биопассивные.

Биоактивное покрытие оказывает прямое ингибирующее влияние на коагуляцию за счет включения в состав активного фармакологического агента [56]. Основой в биологически активных покрытиях являются ионно или ковалентно связанные молекулы гепарина, ориентированные таким образом, чтобы активно участвовать в реакциях по снижению образования тромбина и нейтрализации уже образовавшегося при участии антитромбина. Биопассивные покрытия повышают атромбогенность ЭКК за счет применения синтетических полимеров и соединений, обладающих гидрофобными или гидрофильными свойствами на внутренней поверхности контура [56].

Классификация покрытий, используемых при обеспечении экстракорпорального кровообращения, представлена в *таблице*.

Классификация биосовместимых покрытий и особенности покрытий экстракорпорального контура

Покрытие	Производитель	Особенности покрытия
I. Биоактивные		
Bioline	Maquet	ковалентно связанное гепарин-альбуминовое покрытие
Carmeda	Medtronic	ковалентно связанное гепариновое покрытие
Corline (CHS)	Corline System AB	ковалентно связанное гепариновое покрытие
Duraflo II	Baxter	ионно связанное гепариновое покрытие
COAFREE	JMS	ковалентно связанное гепариновое покрытие
II. Биопассивные		
Physio	Soring	фосфорилхолиновое покрытие
Trillium	Medtronic	два синтетических полимерных гидрофильных слоя с ковалентно связанным гепарином
Softline	Maquet	синтетический полимер с гидрофильными и гидрофобными свойствами
Safeline	Maquet	синтетический полимер с альбуминовым покрытием
X-Coating (PMEA)	Terumo	два синтетических гидрофильных и гидрофобных полимера
SMARxT	Soring	три синтетических полимера
Balance	Medtronic	синтетический гидрофильный полимер

Смертность

Предикторами внутрибольничной летальности при ИК с MiECC являются низкая фракция выброса (менее 30%), высокие дозы катехоламинов, экстренные и повторные операции, сопутствующие заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, заболевания периферических артерий), переливание более одной дозы эритроцитарных компонентов крови в периоперационном периоде, пожилой возраст [1, 52, 55].

P. Kolat и соавт. показали в ретроспективном нерандомизированном исследовании на 2 274 пациентах, что 30-дневная смертность в возрасте 60–69 лет составляет 1,8% при использовании MiECC с гепариновым покрытием против 4,5% при использовании обычного контура ($p = 0,03$) [53]. У более пожилых пациентов при использовании MiECC отмечается рост 30-дневной смертности до 2,3–2,6% [1, 52, 54].

Гемодилуционная анемия, по данным некоторых авторов, приводит к увеличению смертности и органной дисфункции в раннем послеоперационном периоде [34]. В то же время у пациентов с исходной анемией летальность ниже при использовании MiECC ($p < 0,05$) [43], особенно у пациентов с сахарным диабетом, — 1,7 против 3,7% у пациентов, оперированных в условиях стандартного контура без гепаринового покрытия ($p = 0,035$) [41].

При ретроспективном анализе экстренных операций внутрибольничная смертность ниже в группе с MiECC (113 пациентов) 4,4 против 6,8% (74 пациентов) в группе со стандартным искусственным кровообращением ($p = 0,48$) [10]. Однако следует отметить, что на 30-дневную летальность при экстренных операциях тип используемого ЭКК MiECC не оказывает влияния [42]. По данным исследования F.R. Halfwerk и соавт., никаких преимуществ относительно 5-летней выживаемости при сравнении II и более современного IV типа MiECC нет [14].

По данным рандомизированного контролируемого исследования, летальность от любых причин при использовании MiECC составила 1,2 против 2,59% при использовании стандартного ИК [6]. По данным B. Winkler и соавт., со средним сроком наблюдения 3,6 года у 2 130 пациентов после аортокоронарного шунтирования с MiECC 30-дневная летальность составила 0,8%, отдаленные результаты по смертности у этих пациентов сопоставимы с общей продолжительностью жизни населения в целом [55].

Кровопотеря и трансфузии

Гемодилуция приводит к развитию дилуционной коагулопатии. MiECC позволяет снизить гемодилуцию, риск кровотечений [59] и потребность в периоперационном использовании препаратов крови [6, 9, 15, 22, 27, 34, 37, 48, 60, 61]. На кровопотерю и частоту использования компонентов крови

влияет и продолжительность искусственного кровообращения [62].

По одним данным, различия в потребности в гемотрансфузиях при проведении ИК с обычным контуром и MiECC отсутствуют [51, 63]. По другим данным, значительно меньше периоперационных трансфузий компонентов крови при использовании MiECC, в том числе и у пациентов старшей возрастной группы, у пациентов с исходной анемией и при выполнении экстренных операций [10, 43, 52, 54].

Кровопотеря в первые 12 и 24 ч после операции ниже в группе MiECC [14, 22, 60], однако при использовании MiECC IV типа кровопотеря за первые 12 ч после операции значимо выше, чем при использовании II типа: 288 против 230 мл ($p = 0,04$) [14]. Данный факт, на наш взгляд, связан с более сложной схемой экстракорпорального контура IV типа, который, во-первых, имеет фазу контакта крови с воздухом в жестком кардиотомическом резервуаре, а во-вторых, позволяет работать перфузиологу и хирургу в стереотипах обычного контура ИК, что и приводит к заведомо большей кровопотере. В одном исследовании авторы показали, что с приобретением опыта работы с закрытыми системами MiECC снижается потребность в интраоперационном переливании крови [4].

В доступных исследованиях данные о дренажных потерях в раннем послеоперационном периоде достаточно противоречивые. Так, дренажные потери в группе MiECC после операции значительно меньше и составили $446,77 \pm 134,12$ против $672,22 \pm 57,09$ мл при использовании обычного контура ($p < 0,05$) [34]. По другим данным, потери по дренажам менее 600 мл составляли без статистической значимости в группе MiECC у 48,5% пациентов против 45,4% в группе с обычным экстракорпоральным контуром [37].

Показанием для трансфузии препаратов крови при MiECC является снижение гемоглобина менее 70 г/л или гематокрита менее 21% [4, 36].

Система гемостаза

Искусственное кровообращение приводит к нарушениям в системе гемостаза, увеличивая риск тромбозов и кровотечений [45]. Имеется положительная корреляция степени активации гемостаза и продолжительности ИК [30]. По данным

литературы, результаты оценки системы гемостаза при использовании MiECC достаточно противоречивы и связаны, на наш взгляд, с различными протоколами антикоагулянтной терапии и типом используемых контуров. Основная причина изменений в системе гемостаза при проведении искусственного кровообращения — это снижение факторов свертывания и белков фибринолитической системы на фоне гемодилюции [22]. Большое количество исследований по системам MiECC свидетельствует о более низкой гемодилюции при искусственном кровообращении [4, 6, 31, 34, 35, 49, 64]. При проведении операций с MiECC за счет снижения гемодилюции в послеоперационном периоде выше уровень гематокрита [5]. В исследовании К. Anastasiadis и соавт. уровень гематокрита после операции составил $30,4 \pm 3,8$ против $24,9 \pm 3,9\%$ в группе со стандартным ИК ($p < 0,001$) [65]. Эти данные согласуются с другими исследованиями. Так, уровень гематокрита в первый послеоперационный день в группе MiECC составил $33,7 \pm 2,0\%$, в группе со стандартным ИК — $32,2 \pm 3,3\%$ [51]. По данным М.Е. Elçi и соавт., уровень гематокрита после ИК $32,71 \pm 3,98$ при MiECC против $28,82 \pm 4,39$ при обычном [34].

Фибриноген

Уровень фибриногена подвержен в основном влиянию степени гемодилюции. В конце операции пациенты с MiECC имеют менее выраженное снижение фибриногена ($p = 0,001$), спустя 4 ч — повышение ($p = 0,022$), а к концу первых суток — нормальные значения и выше, при этом создается протромбогенная ситуация [66]. Уровень фибриногена через 1 ч после ИК выше в группе MiECC со сниженной дозой гепарина ($ВАС \geq 300$ с против $ВАС \geq 450$ с) [67]. По данным F. Formica и соавт., восстановление фибриногена до базового уровня происходит в среднем за 11,2 ч вне зависимости от типа контура ИК ($p = 0,854$) и оперативного вмешательства ($p = 0,860$) [51].

Для контроля фибриногена во время перфузии кроме стандартного определения уровня фибриногена возможно использование ROTEM. Его показатель Fibtem-MCF коррелирует с фибриногеном ($r = 0,810$, $p < 0,001$), при этом Fibtem-MCF в группе с MiECC на 2,6 мм был выше ($p < 0,001$) [66].

Тромбин-антитромбиновый комплекс и фрагменты протромбина

Маркерами тромбинемии являются фрагменты протромбина (F1+2) и тромбин-антитромбиновый (ТАТ) комплекс. Тромбин образуется постоянно в течение всего периода ИК [45], однако гепариновое покрытие ЭКК способно уменьшить образование тромбина [35].

На генерацию тромбина важное влияние оказывает хирургическая агрессия с реинфузией кардиотомной крови, содержащей в 2 раза больше тканевого фактора, чем интактная кровь ($p < 0,001$) [46], а также продолжительность искусственного кровообращения [62]. По данным автора, генерация тромбина увеличивается при снижении антикоагуляции во время ИК с $ВАС < 240$ с [67].

ТАТ комплекс образуется при нейтрализации тромбина антитромбином в присутствии гепарина, свидетельствующей об активации коагуляции [57]. Гепарин может отщепляться от образовавшегося ТАТ комплекса и вновь участвовать в активации свободного антитромбина [45].

Во время операции уровень тромбин-антитромбина увеличивается в 2–3 раза при использовании МiЕСС и обычного контура без значимых различий [68]. J. Wipperfmann и соавт. приводят данные, свидетельствующие о низкой активации коагуляции во время операции при МiЕСС (ТАТ комплекс $4,7 \pm 0,9$ нг/мл, при стандартном ИК $31,1 \pm 15,8$ нг/мл, $p \leq 0,001$) и незначимом повышении коагуляционного потенциала в первый послеоперационный день ($8,5 \pm 4,2$ против $5,8 \pm 2,4$ нг/мл) [69]. Полученные данные согласуются с данными другого исследования, где ТАТ комплекс после деканюляции составил $8,1 \pm 4,8$ и $31,1 \pm 15,8$ нг/мл ($p < 0,05$), а в первые сутки $6,5 \pm 3,7$ нг/мл и $5,8 \pm 2,4$ нг/мл соответственно [30]. Спустя 24 ч после операции различия в уровне ТАТ комплекса отсутствуют [15].

Фрагменты протромбина увеличиваются при ИК [22, 30], но значительно меньше при использовании МiЕСС с биосовместимым покрытием ($p < 0,0001$) [69], что подтверждает M. Ranussi и соавт. [32].

Антитромбин

Антитромбин является основным ингибитором тромбина. Антитромбин после операции при проведении ИК со стандартным контуром снижается

с 92 ± 11 до $60 \pm 8\%$ после операции ($p < 0,001$) [62]. По данным G. Nollert и соавт., уровень антитромбина в конце операции и через 6 ч после операции в группе с МiЕСС составил $48,1 \pm 9,4$ и $60,1 \pm 10,3\%$, а в группе с использованием стандартного ЭКК $36,9 \pm 7,6$ и $50,3 \pm 12,6\%$ соответственно ($p = 0,02$) [70].

Д-димер

В качестве маркера биосовместимости контура используется лабораторный тест на определение Д-димера [57]. Уровень Д-димера увеличивается после операции вне зависимости от используемого контура [51, 62]. Однако E. Гугах и соавт. показали отсутствие значимого роста уровня Д-димера спустя 24 ч после протезирования аортального клапана в сравнении с базовым уровнем этого показателя при использовании стандартного контура и МiЕСС без покрытия контуров в обеих группах [15]. На увеличение Д-димера при МiЕСС может влиять сниженный первичный объем заполнения контура и низкие дозы гепарина [15]. Эти данные подтверждаются рандомизированным исследованием A. Bauer и соавт., которое показало, что пик роста показателя Д-димера приходится на выписку пациента из стационара, при $ВАС \geq 300$ с медиана Д-димера составила 2 877 [1 477 ; 8 547], при $ВАС \geq 450$ с — 1 954 [1 265 ; 4 282], $p = 0,011$ [67].

Уровень Д-димера после ИК в группах со стандартным гепарин-покрытым контуром и роликовым насосом был значительно меньше ($p < 0,001$) при интраоперационном использовании систем для аутогемотрансфузии [60].

Активированное частичное тромбопластиновое время

Внутренний путь коагуляции представлен факторами VIII, IX, XI, XII и их кофакторами (прекалькреин, высокомолекулярный кининоген). Для оценки внутреннего пути при искусственном кровообращении используется тест на определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). В раннем послеоперационном периоде (2, 6 и 12 ч) АЧТВ было значимо удлинено при использовании стандартного контура ИК, при использовании МiЕСС АЧТВ находилось в пределах референтных значений [61, 63]. Повышение АЧТВ после операции при использовании стандартного контура получили A. Wahba и соавт. с 36 ± 4 до $41 \pm$

4 с ($p < 0,001$) [62]. В проспективном рандомизированном исследовании А.Н. Kiessling и соавт. более низкие показатели АЧТВ в группе с МiЕСС — 35,54 против 41,04 с в группе с обычным ЭКК ($p < 0,05$) [58].

Протромбиновое время и международное нормализованное отношение

Внешний путь коагуляции включает фактор VII (проконвертин) и тканевой фактор. Коагулогическая активность факторов внешнего пути коагуляции при искусственном кровообращении определяется тестом протромбинового времени.

В ретроспективном анализе изменений протромбинового времени Y. Liu и соавт. не показали различий при использовании МiЕСС и стандартного контура значимых в раннем послеоперационном периоде [63]. Не обнаружено значимых изменений протромбинового времени между группами с обычным контуром и МiЕСС в проспективном рандомизированном исследовании А.Н. Kiessling и соавт. [58]. А. Bauer и соавт. продемонстрировали, что при использовании МiЕСС с различными режимами антикоагуляции через 10 мин после окончания ИК и $VAC \geq 450$ с международное нормализованное отношение выше, чем при $VAC \geq 300$ с ($1,4 \pm 0,13$ против $1,25 \pm 0,15$; $p = 0,0001$), что связано, по их мнению, с неадекватной нейтрализацией гепарина протамином [67].

Фактор Виллебранда

Фактор Виллебранда выполняет протекторную роль в отношении фактора VIII, а также способствует адгезии тромбоцитов к коллагену сосудистой стенки и является маркером эндотелиальной дисфункции.

Более низкая активация коагуляции и эндотелиальная дисфункция во время операции отмечаются в группе с МiЕСС: концентрация фактора Виллебранда 133 ± 52 против $241 \pm 128\%$ ($p = 0,052$) [69]. Низкая активность фактора Виллебранда при использовании МiЕСС подтверждена исследованием М. Ranussi и соавт. [32]. Однако в первый послеоперационный день тенденция к повышению фактора Виллебранда до $249 \pm 83\%$ в группе с МiЕСС и до $260 \pm 96\%$ с обычным искусственным кровообращением [69].

Фибринолиз

Во время проведения искусственного кровообращения и в раннем постперфузионном периоде

отмечается активация системы фибринолиза. Активация фибринолиза обусловлена ингибированием α_2 антиплазмина, высокими дозами гепарина, выбросом tPA [45]. Продолжительность искусственного кровообращения не влияет на фибринолиз [62].

Основными показателями системы фибринолиза являются tPA, D-димер, PAP, α_2 антиплазмин, плазминоген, ингибитор активатора плазминогена (PAI1).

Данные исследований относительно фибринолиза с МiЕСС достаточно противоречивы. Одни авторы утверждают, что отсутствуют различия в активации системы фибринолиза при проведении ИК с МiЕСС и стандартным контуром по уровню tPA ($p = 0,06$), D-димера ($p = 0,99$), tPA и PAI1 ($p = 0,21$) [67]. Другие, напротив, говорят о низкой активации фибринолиза по уровню PAP во время операции при использовании МiЕСС (214 ± 30 против 897 ± 367 нг/мл) и повышении фибринолитической активности после операции (PAP 458 ± 98 против 159 ± 128 нг/мл) [46, 69]. Исследования J.M. Albes и соавт. и М. Ranussi и соавт. подтвердили снижение активации фибринолиза при использовании МiЕСС со снижением комплекса плазмин-антиплазмин и при использовании обычного контура с повышением комплекса плазмин-антиплазмин и снижением в первые сутки после операции [30, 32].

Гепарин способствует активации фибринолиза при ИК за счет стимуляции высвобождения tPA и PAI1 [45]. Уровень tPA повышается после операции с обычным ИК с 37 ± 15 до 74 ± 26 ($p < 0,001$), а α_2 антиплазмина снижается после операции с обычным ИК с 93 ± 12 до $58 \pm 12\%$ ($p < 0,001$) [62] и остается еще сниженным в течение 48–72 ч [45].

Тромбоциты и их активация

Белковое покрытие ЭКК препятствует адсорбции белков плазмы крови (фибриногена, XI и XII факторов, фактора Виллебранда и других) с последующей адгезией и активацией тромбоцитов [57]. Активацию тромбоцитов вызывает контакт крови с неэндотелиальной поверхностью контура [34] и использование роликового насоса [14]. Лекарственное взаимодействие во время анестезии также может приводить к изменениям в тромбоцитарном гемостазе и в конечном итоге к их активации и агрегации [30]. Так, нефракционированный гепарин и протамин сульфат повышает активацию тромбоцитов и увеличивает их агрегационную

способность [45]. Что касается контакта крови с воздухом во время ИК, то экспериментальная работа А.М. El-Sabbagh и соавт. показала развитие гемолиза и активацию гранулоцитов, но не активацию тромбоцитов [71].

В ряду исследований отмечают снижение уровня тромбоцитов без значимых различий в интраоперационном периоде [35, 49, 51, 61, 69]. По данным рандомизированного исследования А. Вауер и соавт., уровень тромбоцитов во время операции и в первый день после операции не отличается [30]. Однако спустя 6 ч после операции в группе с использованием MiECC средний уровень тромбоцитов был выше в сравнении с обычным контуром: 140,152 против 107,910, $p < 0,01$ [9]. Эти данные согласуются с исследованием J. Remadi и соавт., в котором также показали более высокий уровень тромбоцитов через 6 ч после операции в группе MiECC — 179,141 против 122,91 в группе со стандартным контуром ИК ($p < 0,04$) [11]. Продолжительность ИК при использовании стандартного контура коррелирует со снижением количества тромбоцитов и их функциональной активностью [62]. Доказано, что использование биосовместимых покрытий снижает активацию тромбоцитов [22, 35].

P-селектин и тромбоцитарный фактор 4 являются стандартом в оценке активации тромбоцитов [57]. Экспрессия P-селектина увеличивается вне зависимости от протокола гепаринизации 200, 300 или 600 ед./кг [46]. Тромбоцитарный фактор 4 повышается после операции с обычным ИК с 10 ± 10 до 24 ± 15 μl ($p < 0,001$), а P-селектин с $8,0 \pm 0,6$ до $8,3 \pm 0,6$ ($p < 0,001$) [62].

По данным многочисленных исследований, хотя и достаточно противоречивых, при проведении MiECC нарушен физиологический гемостатический баланс. Об этом свидетельствуют изменения в плазменной системе гемостаза, не позволяющие убедительно говорить о преимуществах или недостатках миниинвазивных систем перед стандартными контурами. Однако при сомнительных лабораторных преимуществах имеются явные клинические преимущества в виде снижения кровопотери, использования препаратов крови, смертности. Для дальнейшего изучения и оценки системы гемостаза требуются многоцентровые проспективные рандомизированные исследования с соблюдением всех правил преаналитического этапа изучения систе-

мы гемостаза. Важной является комбинация долгосрочного клинического наблюдения и использование всей панели «локальных» лабораторных тестов, включая и новые «глобальные» тесты (тест генерации тромбина, тромбодинамика, низкочастотная пьезотромбоэластография).

Заключение

Сохраняется интерес к миниинвазивным методам проведения искусственного кровообращения. Технический прогресс в обеспечении этого метода значительно расширил показания к перфузии с MiECC. Несмотря на это, использование MiECC, особенно в России, остается на очень низком уровне, что в первую очередь связано с дополнительными экономическими затратами учреждений, во вторую — с нежеланием многих кардиохирургов менять привычное мировоззрение в отношении искусственного кровообращения.

Большинство исследований имеют ограниченное количество пациентов и сообщают о краткосрочных результатах. Отсутствует четкий протокол антикоагулянтной терапии во время проведения перфузии с MiECC. Среди лабораторных методов в исследованиях превалируют «локальные» тесты и практически не используются «глобальные», позволяющие оценить не отдельные звенья гемостаза, а всю гемостазиологическую картину в целом. Требуются дальнейшие мультицентровые проспективные рандомизированные исследования с включением теста тромбодинамики, теста генерации тромбина, низкочастотной пьезотромбоэластографии, с соблюдением преаналитических правил забора проб крови.

Новые тенденции в кардиохирургии должны быть направлены на уменьшение любой агрессии, а это может быть достигнуто использованием миниинвазивных систем. Изобилие исследований системы гемостаза при использовании MiECC не позволяет поставить точку в вопросе благоприятного влияния MiECC на систему гемостаза. Однако MiECC позволяет приблизиться к Fast Track кардиохирургии.

Список литературы / References

1. Puehler T., Haneya A., Philipp A., Zausig Y.A., Kobuch R., Diez C., Birnbaum D.E., Schmid C. Minimized extracorporeal circulation system in coronary artery bypass surgery: a 10-year single-center experience with 2243 patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;39(4):459-64. PMID: 20851618. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.08.006>

2. Foltan M., Philipp A., Birnbaum D. Extended use of ECC. *Perfusion*. 2007;22(3):173-8. PMID: 18018396. <https://doi.org/10.1177/0267659107076873>
3. Anastasiadis K., Bauer A., Antonitsis P., Gygax E., Schaarschmidt J., Carrel T. Minimal invasive extra-corporeal circulation (MiECC): a revolutionary evolution in perfusion. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(4):541-2. PMID: 25536672. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivu304>
4. Anastasiadis K., Antonitsis P., Asteriou C., Argiriadou H., Deliopoulos A., Konstantinou D., Grosomanidis V., Tossios P. Quantification of operational learning in minimal invasive extracorporeal circulation. *Artif Organs*. 2017;41(7):628-636. PMID: 27925235. <https://doi.org/10.1111/aor.12813>
5. Anastasiadis K., Murkin J., Antonitsis P., Bauer A., Ranucci M., Gygax E., Schaarschmidt J., Fromes Y., Philipp A., Eberle B., Punjabi P., Argiriadou H., Kadner A., Jenni H., Albrecht G., van Boven W., Liebold A., de Somer F., Hausmann H., Deliopoulos A., El-Essawi A., Mazzei V., Biancari F., Fernandez A., Weerwind P., Puehler T., Serrick C., Waanders F., Gunaydin S., Ohri S., Gummert J., Angelini G., Falk V., Carrel T. Use of minimal invasive extracorporeal circulation in cardiac surgery: principles, definitions and potential benefits. A position paper from the Minimal Invasive Extra-Corporeal Technologies international Society (MIECTIS). *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22(5):647-62. PMID: 26819269. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv380>
6. Kowalewski M., Pawliszak W., Raffa G.M., Malvindi P.G., Kowalkowska M.E., Zaborowska K., Kowalewski J., Tarelli G., Taggart D.P., Anisimowicz L. Safety and efficacy of miniaturized extracorporeal circulation when compared with off-pump and conventional coronary artery bypass grafting: evidence synthesis from a comprehensive Bayesian-framework network meta-analysis of 134 randomized controlled trials involving 22 778 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(5):1428-40. PMID: 26537755. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv387>
7. Anastasiadis K., Antonitsis P., Argiriadou H., Deliopoulos A., Grosomanidis V., Tossios P. Modular minimally invasive extracorporeal circulation systems; can they become the standard practice for performing cardiac surgery? *Perfusion*. 2015;30(3):195-200. PMID: 25564510. <https://doi.org/10.1177/0267659114567555>
8. Remadi J.P., Marticho P., Butoi I., Rakotoarivelo Z., Trojette F., Benamar A., Beloucif S., Foure D., Poulain H.J. Clinical experience with the mini-extracorporeal circulation system: an evolution or a revolution? *Ann Thorac Surg*. 2004;77(6):2172-5. PMID: 15172290. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00977-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00977-9)
9. Remadi J.P., Rakotoarivelo Z., Marticho P., Benamar A. Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra System or with a standard cardiopulmonary bypass. *Am Heart J*. 2006;151(1):198. PMID: 16368318. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.03.067>
10. Rufa M., Schubel J., Ulrich C., Schaarschmidt J., Tiliscan C., Bauer A., Hausmann H. A retrospective comparative study of minimally invasive extracorporeal circulation versus conventional extracorporeal circulation in emergency coronary artery bypass surgery patients: a single surgeon analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;21(1):102-7. PMID: 25911678. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv103>
11. Remadi J.P., Rakotoarivello Z., Marticho P., Trojette F., Benamar A., Poulain H., Tribouilloy C. Aortic valve replacement with the minimal extracorporeal circulation (Jostra MECC System) versus standard cardiopulmonary bypass: a randomized prospective trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(3):436-41. PMID: 15354105. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2004.01.041>
12. Starinieri P., Declercq P.E., Robic B., Yilmaz A., Van Tornout M., Dubois J., Mees U., Hendrikx M. A comparison between minimized extracorporeal circuits and conventional extracorporeal circuits in patients undergoing aortic valve surgery: is minimally invasive extracorporeal circulation 'just low prime or closed loop perfusion? *Perfusion*. 2017;32(5):403-408. PMID: 28553780. <https://doi.org/10.1177/0267659117691814>
13. Basciani R., Kröninger F., Gygax E., Jenni H., Reineke D., Stucki M., Hagenbuch N., Carrel T., Eberle B., Erdoes G. Cerebral microembolization during aortic valve replacement using minimally invasive or conventional extracorporeal circulation: A randomized trial. *Artif Organs*. 2016;40(12):E280-E291. PMID: 27283935. <https://doi.org/10.1111/aor.12744>
14. Halfwerk F.R., Knol K., Mariani S., Grandjean J.G., Mecozzi G. Randomized trial of miniaturized versus standard extracorporeal circulation in aortic valve surgery. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(1):37-44. PMID: 30771329. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.01.019>
15. Gygax E., Kaeser H.U., Stalder M., Gahl B., Rieben R., Carrel T., Erdoes G. Type II minimal-invasive extracorporeal circuit for aortic valve replacement: a randomized controlled trial. *Artif Organs*. 2018;42(6):620-9. PMID: 29435996. <https://doi.org/10.1111/aor.13093>
16. Di Eusanio M., Vessella W., Carozza R., Capestro F., D'Alfonso A., Zingaro C., Munch C., Berretta P. Ultra fast-track minimally invasive aortic valve replacement: going beyond reduced incisions. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(suppl_2):ii14-ii18. PMID: 29370357. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx508>
17. 2nd International Symposium on Minimal Invasive Extracorporeal Technologies Athens, Greece, 9-11 June 2016. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;23(4):i1-i4. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw269>
18. Palombo D., Valenti D., Gaggiano A., Lupo M., Borin P. Early experience with the minimal extracorporeal circulation system (MECC) during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2004;27(3):324-6. PMID: 14760604. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2003.11.012>
19. Anastasiadis K., Antonitsis P., Argiriadou H., Khayat A., Papakonstantinou C., Westaby S. Use of minimal extracorporeal circulation circuit for left ventricular assist device implantation. *ASAIO J*. 2011;57(6):547-9. PMID: 21970982. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e318232d5d5>
20. Дворянчикова В.А., Пасечник И.Н., Цепенщиков В.А., Губайдуллин Р.Р., Пиданов О.Ю., Васягин Е.В. Пути предотвращения пост-перфузионного синдрома при операциях на сердце у взрослых. *Доктор.Ру*. 2017;6(135):12-18. [Dvoryanchikova V.A., Pasechnik I.N., Tsepenshchikov V.A., Gubaidullin R.R., Pidalov O.Yu., Vasyagin E.V. Preventing postperfusion syndrome in adults after cardiac surgery. *Doctor.Ru*. 2017;6(135):12-18. (In Russ.)]
21. Momin A., Sharabiani M., Mulholland J., Yarham G., Reeves B., Anderson J., Angelini G. Miniaturized cardiopulmonary bypass: the Hammersmith technique. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8:143. PMID: 23731623. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-8-143>
22. Perthel M., El-Ayoubi L., Bendisch A., Laas J., Gerigk M. 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):1070-5; discussion 1075. PMID: 17337198. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.01.065>

23. Ganushchak Y.M., Severdija E.E., Simons A.P., van Garsse L., Weerwind P.W. Can minimized cardiopulmonary bypass systems be safer? *Perfusion*. 2012;27(3):176-82. PMID: 22337763. <https://doi.org/10.1177/0267659112437902>
24. Bauer A., Hausmann H., Schaarschmidt J., Scharpenberg M., Troitzsch D., Johansen P., Nygaard H., Eberle T., Hasenkam J.M. Shed-blood-separation and cell-saver: an integral Part of MiECC? Shed-blood-separation and its influence on the perioperative inflammatory response during coronary revascularization with minimal invasive extracorporeal circulation systems - a randomized controlled trial. *Perfusion*. 2018;33(2):136-47. PMID: 28937313. <https://doi.org/10.1177/0267659117728195>
25. Stehouwer M.C., Boers C., de Vroeghe R., C Kelder J., Yilmaz A., Bruins P. Clinical evaluation of the air removal characteristics of an oxygenator with integrated arterial filter in a minimized extracorporeal circuit. *Int J Artif Organs*. 2011;34(4):374-82. PMID: 21534248. <https://doi.org/10.5301/IJAO.2011.7749>
26. Kutschka I., Schönrock U., El Essawi A., Pahari D., Anssar M., Harringer W. A new minimized perfusion circuit provides highly effective ultrasound controlled deairing. *Artif Organs*. 2007;31(3):215-20. PMID: 17343697. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2007.00367.x>
27. Panday G.F., Fischer S., Bauer A., Metz D., Schubel J., ElShouki N., Eberle T., Hausmann H. Minimal extracorporeal circulation and off-pump compared to conventional cardiopulmonary bypass in coronary surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9(5):832-6. PMID: 19671581. <https://doi.org/10.1510/icvts.2009.206466>
28. About A., Mederos-Dahms H., Liebing K., Zittermann A., Schubert H., Murray E., Renner A., Gummert J., Börgermann J. Counteracting negative venous line pressures to avoid arterial air bubbles: an experimental study comparing two different types of miniaturized extracorporeal perfusion systems. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:81. PMID: 26021999. <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0058-0>
29. Menkis A.H., Martin J., Cheng D.C., Fitzgerald D.C., Freedman J.J., Gao C., Koster A., Mackenzie G.S., Murphy G.J., Spiess B., Ad N. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011. *Innovations (Phila)*. 2012;7(4):229-41. PMID: 23123988. <https://doi.org/10.1097/IMI.0b013e3182747699>
30. Bauer A., Hausmann H., Schaarschmidt J., Scharpenberg M., Troitzsch D., Johansen P., Nygaard H., Eberle T., Hasenkam J.M. Shed-blood-separation and cell-saver: an integral Part of MiECC? Shed-blood-separation and its influence on the perioperative inflammatory response during coronary revascularization with minimal invasive extracorporeal circulation systems - a randomized controlled trial. *Perfusion*. 2018;33(2):136-147. PMID: 28937313. <https://doi.org/10.1177/0267659117728195>
31. Anastasiadis K., Antonitsis P., Ranucci M., Murkin J. Minimally invasive extracorporeal circulation (MiECC): towards a more physiologic perfusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(2):280-1. PMID: 27013118. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.01.018>
32. Ranucci M., Baryshnikova E. Inflammation and coagulation following minimally invasive extracorporeal circulation technologies. *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 10):S1480-S1488. PMID: 31293797. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.01.27>
33. Ganushchak Y.M., Körver E.P., Yamamoto Y., Weerwind P.W. Versatile minimized system--a step towards safe perfusion. *Perfusion*. 2016;31(4):295-9. PMID: 26354746. <https://doi.org/10.1177/0267659115604711>
34. Elçi M.E., Kahraman A., Mutlu E., İspir 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;4:2019:1726150. PMID: 31275639. <https://doi.org/10.1155/2019/1726150>
35. Fromes Y., Gaillard D., Ponzio O., Chauffert M., Gerhardt M.F., Deleuze P., Bical O.M. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22(4):527-33. PMID: 12297167. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(02\)00372-x](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(02)00372-x)
36. El-Essawi A., Morjan M., Breitenbach I., Bechri A., Brouwer R., Harringer W. Modular minimal invasive extracorporeal circuits: another step toward universal applicability? *Perfusion*. 2017;32(7):598-605. PMID: 28578622. <https://doi.org/10.1177/0267659117712404>
37. Ellam S., Pitkänen O., Lahtinen P., Musialowicz T., Hippeläinen M., Hartikainen J., Halonen J. Impact of minimal invasive extracorporeal circulation on the need of red blood cell transfusion. *Perfusion*. 2019;34(7):605-12. PMID: 31027452. <https://doi.org/10.1177/0267659119842811>
38. Tschopp S., Eckstein F., Matt P. Low-volume cardioplegia and myocardial protection in coronary artery bypass graft surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;67(6):484-487. PMID: 30071564. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1667322>
39. Koechlin L., Zenklusen U., Doebele T., Rrahmani B., Gahl B., Berdajs D., Grapow M.T.R., Eckstein F.S., Reuthebuch O. Clinical implementation of a novel myocardial protection pathway in coronary artery bypass surgery with minimal extracorporeal circulation. *Perfusion*. 2019;34(4):277-84. PMID: 30565517. <https://doi.org/10.1177/0267659118815287>
40. Koechlin L., Rrahmani B., Gahl B., Berdajs D., Grapow M.T.R., Eckstein F.S., Reuthebuch O. Microplegia versus cardioplexol in coronary artery bypass surgery with minimal extracorporeal circulation: comparison of two cardioplegia concepts. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2019. PMID: 31022735. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687843>
41. Haneya A., Puehler T., Philipp A., Diez C., Ried M., Kobuch R., Hirt S.W., Metterlein T., Schmid C., Lehle K. Coronary artery bypass grafting in patients with type 2 diabetes mellitus: a comparison between minimized and conventional extracorporeal circulation. *ASAIO J*. 2011;57(6):501-6. PMID: 22036720. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e318236e7af>
42. Ried M., Haneya A., Kolat P., Philipp A., Kobuch R., Hilker M., Schmid C., Diez C. Emergency coronary artery bypass grafting using minimized versus standard extracorporeal circulation--a propensity score analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8:59. PMID: 23547910. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-8-59>
43. Haneya A., Philipp A., Von Suesskind-Schwendi M., Diez C., Hirt S.W., Kolat P., Attmann T., Schoettler J., Zausig Y., Ried M., Schmid C. Impact of minimized extracorporeal circulation on outcome in patients with preoperative anemia undergoing coronary artery bypass surgery. *ASAIO J*. 2013;59(3):269-74. PMID: 23644614. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e3182894351>
44. Baikoussis N.G., Papakonstantinou N.A., Apostolakis E. The "benefits" of the mini-extracorporeal circulation in the minimal

- invasive cardiac surgery era. *J Cardiol*. 2014;63(6):391-6. PMID: 24629908. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2013.12.014>
45. Linden M.D. The hemostatic defect of cardiopulmonary bypass. *J Thromb Thrombolysis*. 2003;16(3):129-47. PMID: 15087599. <https://doi.org/10.1023/b:thro.0000024051.12177.e9>
 46. Johnell M., Elgue G., Larsson R., Larsson A., Thelin S., Siegbahn A. 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):321-32. PMID: 12167793. <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.122551>
 47. Mirow N., Brinkmann T., Minami K., Tenderich G., Schulte-Eistrup S., Kleesiek K., Körfer R. Low dose systemic heparinization combined with heparin-coated extracorporeal circulation. Effects related to platelets. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2001;42(5):579-85. PMID: 11562580.
 48. Wiesenack C., Liebold A., Philipp A., Ritzka M., Koppenberg J., Birnbaum D.E., Keyl C. Four years experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome. *Artif Organs*. 2004;28(12):1082-8. PMID: 15554936. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2004.00030.x>
 49. Haneya A., Philipp A., Camboni D., Fabricius A., Diez C., Kobuch R., Hirt S.W., Keyser A., Rupperecht L., Hilker M., Schmid C., Puehler T. Successful coronary artery bypass grafting with the aid of a portable minimized extracorporeal life support system. *ASAIO J*. 2012;58(4):337-42. PMID: 22717590. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e31825fdcfb>
 50. Anastasiadis K., Antonitsis P., Bauer A., Carrel T. Minimal invasive Extracorporeal Technologies international Society (MIECTIS). Minimal invasive extracorporeal circulation should become the standard practice in coronary revascularization surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(1):189. PMID: 26834234. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw004>
 51. Formica F., Mariani S., Broccolo F., Caruso R., Corti F., D'Alessandro S., Amigoni P., Sangalli F., Paolini G. Systemic and myocardial inflammatory response in coronary artery bypass graft surgery with miniaturized extracorporeal circulation: differences with a standard circuit and off-pump technique in a randomized clinical trial. *ASAIO J*. 2013;59(6):600-6. PMID: 24172265. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e3182a817aa>
 52. Freundt M., Ried M., Philipp A., Diez C., Kolat P., Hirt S.W., Schmid C., Haneya A. Minimized extracorporeal circulation is improving outcome of coronary artery bypass surgery in the elderly. *Perfusion*. 2016;31(2):143-8. PMID: 26034198. <https://doi.org/10.1177/0267659115588634>
 53. Kolat P., Ried M., Haneya A., Philipp A., Kobuch R., Hirt S., Hilker M., Schmid C., Diez C. Impact of age on early outcome after coronary bypass graft surgery using minimized versus conventional extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:143. PMID: 25185963. <https://doi.org/10.1186/s13019-014-0143-3>
 54. El-Essawi A., Breitenbach I., Haupt B., Brouwer R., Baraki H., Harringer W. Impact of minimally invasive extracorporeal circuits on octogenarians undergoing coronary artery bypass grafting. Have we been looking in the wrong direction? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017;52(6):1175-81. PMID: 28582490. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx156>
 55. Winkler B., Heinisch P.P., Zuk G., Zuk K., Gahl B., Jenni H.J., Kadner A., Huber C., Carrel T. Minimally invasive extracorporeal circulation: excellent outcome and life expectancy after coronary artery bypass grafting surgery. *Swiss Med Wkly*. 2017;147:w14474. PMID: 28695560. <https://doi.org/10.4414/SMW.2017.14474>
 56. Biran R., Pond D. Heparin coatings for improving blood compatibility of medical devices. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;112:12-23. PMID: 28042080. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.12.002>
 57. Weber M., Steinle H., Golombek S., Hann L., Schlensak C., Wendel H.P., Avci-Adali M. Blood-contacting biomaterials: in vitro evaluation of the hemocompatibility. *Front Bioeng Biotechnol*. 2018;6:99. PMID: 30062094. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00099>
 58. Kiessling A.H., Keller H., Moritz A. Prospective, randomized un-blinded three arm controlled study in coronary artery revascularization with Minimal invasive Extracorporeal Circulation Systems (MI-ECC): surrogate parameter analysis of biocompatibility. *Heart Surg Forum*. 2018;21(3):E179-E186. PMID: 29893677. <https://doi.org/10.1532/hcf.1946>
 59. Haneya A., Philipp A., Diez C., Ried M., Puehler T., Camboni D., Zausig Y., Lehle K., Schmid C. Comparison of two different minimized extracorporeal circulation systems: hematological effects after coronary surgery. *ASAIO J*. 2009;55(6):592-7. PMID: 19812477. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e3181be2f5c>
 60. Muraki R., Totsugawa T., Nagata K., Nakajima K., Oshita T., Arimichi M., Yoshitaka H., Sakaguchi T. Cell salvage processing of residual cardiopulmonary bypass volume in minimally invasive cardiac surgery. *Heart Vessels*. 2019;34(8):1280-6. PMID: 30810800. <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01365-6>
 61. Liu Y., Tao L., Wang X., Cui H., Chen X., Ji B. Beneficial effects of using a minimal extracorporeal circulation system during coronary artery bypass grafting. *Perfusion*. 2012;27(1):83-9. PMID: 21987667. <https://doi.org/10.1177/0267659111424636>
 62. Wahba A., Rothe G., Lodes H., Barlage S., Schmitz G. The influence of the duration of cardiopulmonary bypass on coagulation, fibrinolysis and platelet function. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;49(3):153-6. PMID: 11432473. <https://doi.org/10.1055/s-2001-14292>
 63. Liu Y., Cui H.J., Tao L., Chen X.F. Clinical research of minimal extracorporeal circulation in perioperative blood conservation of coronary artery bypass graft. [Article in Chinese]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2011;49(4):307-10. PMID: 21612694.
 64. Yuruk K., Bezemer R., Euser M., Milstein D.M., de Geus H.H., Scholten E.W., de Mol B.A., Ince C. The effects of conventional extracorporeal circulation versus miniaturized extracorporeal circulation on microcirculation during cardiopulmonary bypass-assisted coronary artery bypass graft surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15(3):364-70. PMID: 22700685. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivs271>
 65. Anastasiadis K., Antonitsis P., Kostarellou G., Kleontas A., Deliopoulos A., Grosomanidis V., Argiriadou H. Minimally invasive extracorporeal circulation improves quality of life after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50(6):1196-203. PMID: 27307483. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezw210>
 66. Erdoes G., Dietrich W., Stucki M.P., Merz T.M., Angelillo-Scherrer A., Nagler M., Carrel T., Eberle B. Short-term recovery pattern of plasma fibrinogen after cardiac surgery: a prospective observational study. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201647. PMID: 30075017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201647>

67. Bauer A., Hausmann H., Schaarschmidt J., Szlapka M., Scharpenberg M., Eberle T., Hasenkam J.M. Is 300 Seconds ACT Safe and Efficient during MiECC Procedures? *Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67(3):191-202. PMID: 29290078. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1609019>
68. Lindholm L., Westerberg M., Bengtsson A., Ekroth R., Jensen E., Jeppsson A. A closed perfusion system with heparin coating and centrifugal pump improves cardiopulmonary bypass biocompatibility in elderly patients. *Ann Thorac Surg.* 2004;78(6):2131-8; discussion 2138. PMID: 15561050. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2004.06.011>
69. Wippermann J., Albes J.M., Hartrumpf M., Kaluza M., Vollandt R., Bruhin R., Wahlers T. 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):127-32. PMID: 15939621. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.03.032>
70. Nollert G., Schwabenland I., Maktav D., Kur F, Christ F., Fraunberger P., Reichart B., Vicol C. Miniaturized cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass surgery: marginal impact on inflammation and coagulation but loss of safety margins. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(6):2326-32. PMID: 16305899. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.05.080>
71. El-Sabbagh A.M., Toomasian C.J., Toomasian J.M., Ulysse G., Major T., Bartlett R.H. Effect of air exposure and suction on blood cell activation and hemolysis in an in vitro cardiotomy suction model. *ASAIO J.* 2013;59(5):474-9. PMID: 23896771. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e31829f0e6e>

Haemostasis and minimally invasive extracorporeal circulation

Vyacheslav I. Kornev, Daniil A. Shelukhin

All-Russian Centre for Emergency and Radiation Medicine n. a. A. M. Nikiforov, Saint Petersburg, Russian Federation

Corresponding author. Vyacheslav I. Kornev, v.i.kornev@mail.ru

Advances in extracorporeal circulation using a minimally invasive circuit have rapidly emerged, and the components and biocoatings of the minimally invasive extracorporeal circuit (MiECC) have improved. The application range of minimally invasive cardiopulmonary bypass has expanded, however the main indications for the use of MiECCs during cardiac surgery have not yet been systematized. To the best of our knowledge, no guidelines for anticoagulant therapy regimens during minimally invasive cardiopulmonary bypass exist, and its effect on blood loss and the activation of coagulation in the perioperative period remain unclear. The present review highlighted the components of the circuit and the practical aspects of using MiECC. We formulated indications for the use of minimally invasive circuits and classified biocompatible coatings used to reduce the contact activation of haemostasis. According to the literature, when performing cardiopulmonary bypass with MiECC, the physiological haemostatic balance is disturbed. The detected changes in plasma haemostasis do not allow drawing conclusions regarding the advantages of MiECC, despite its clinical benefits. Multicentre randomized trials that comply with the rules of the pre-analytical stage of haemostasis and use global tests (thrombin generation test, thrombodynamics test, etc.) are required. The available studies on the haemostatic system using MiECC are not adequate for determining whether MiECCs on a haemostatic system are recommendable. However, MiECCs allow physicians to get closer to the fast track cardiac surgery ideal.

Keywords: biocompatible coatings; cardiac surgery; cardiopulmonary bypass; coagulation; hemostasis; minimally invasive extracorporeal circulation

Received 7 October 2019. Revised 14 November 2019. Accepted 18 November 2019.

Funding: The study did not have sponsorship.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Copyright: © 2019 Kornev et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

How to cite: Kornev V.I., Shelukhin D.A. Haemostasis and minimally invasive extracorporeal circulation. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2019;23(3):84-97. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-3-84-97> (In Russ.)