

Получена: 02 декабря 2019 / Принята: 27 января 2020 / Опубликовано online: 29 февраля 2020

DOI:10.34689/SH.2020.22.1.001

УДК 616.1+612.115.38+577.29

ПРИЧИНЫ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ МЕХАНИЧЕСКИМ УСТРОЙСТВОМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Мадина Р. Жалбинова ^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>

Сауле Е. Рахимова ¹, <http://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

Махаббат С. Бекбосынова ³, **Салтанат А. Андосова** ³,

Айнур Р. Акильжанова ^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

¹ National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

³ АО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Введение. Хроническая сердечная недостаточность является одной из главных проблем здравоохранения Республики Казахстан, которая требует проведения трансплантации сердца (ТС) для продления жизни пациента. Пересадка сердца не доступна каждому пациенту из-за ограниченного количества доноров сердца. На сегодняшний день альтернативным методом ТС является имплантация вспомогательного механического устройства левого желудочка (left ventricular assist device, LVAD), которая помогает пациентам дожить до пересадки. Однако, лечение с LVAD вызывает риск образования тромба и кровотечения у пациентов с сердечной недостаточностью.

Цель. Рассмотреть причины и механизмы развития гематологических осложнений у пациентов с имплантированным механическим устройством левого желудочка LVAD по данным обзора литературы.

Стратегия поиска. Поиск научных публикаций осуществляли в поисковых системах: Web of Science, ResearchGate, PubMed, Google Академия, e-library.ru. Определены критерии включения публикаций в обзор литературы – это публикации с полным текстом, на русском и английском языках, со статистически выверенными выводами. Из 73 литературных источников 54 публикации были отобраны в качестве аналитического материала.

Результаты. Причиной возникновения тромба и кровотечения является наличие высокого нефизиологического напряжения сдвига (non-physiologic shear stress, NPSS) ротора LVAD, который вращается в диапазоне от 5000 до 12000 оборотов в минуту. Высокое напряжение сдвига способствует повреждению рецепторов гликопротеина (GPIIb, GPIIb/IIIa) тромбоцита, системы коагуляции, нарушению гемостаза, а также деградации мультимеров Фактора Фон Виллебранда. Также на сегодняшний день перспективным направлением в этой области является изучение генетического полиморфизма рецепторов тромбоцита, которые могут повлиять на снижение риска тромбообразования и кровотечения при имплантации LVAD. Мутации генов, кодирующих рецепторы, могут привести к изменениям функции тромбоцитов, тем самым оказывая влияние на исход лечения механическим устройством LVAD.

Выводы. Фактор Фон Виллебранда и рецепторы гликопротеина на поверхности тромбоцита очень важны для сохранения сбалансированного процесса гемостаза для предотвращения кровотечения и образования тромба у пациентов с имплантированным устройством LVAD.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, рецептор, Фактора Фон Виллебранда, полиморфизм генов.

Abstract

CAUSES AND MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF HEMATOLOGICAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH AN IMPLANTED MECHANICAL DEVICE OF THE LEFT VENTRICLE

Madina R. Zhalbinova ^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>

Saule E. Rakhimova ¹, <http://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

Makhabbat S. Bekbosynova ³, **Saltanat A. Andosova** ³,

Ainur R. Akilzhanova ^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

¹ National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;

² L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan;

³ JSC “National Research Cardiac Surgery Center”, Nur-Sultan, Kazakhstan.

Introduction. Chronic heart failure is one of the main health problems of the Republic of Kazakhstan, which requires heart transplantation (HT) to extend the patient's life. A heart transplant is not available to every patient due to the limited number of heart donors. Today, an alternative method of the HT is the implantation of a left ventricular assist device (LVAD),

which helps patients survive before transplantation. However, treatment with LVAD causes risk of thrombosis and bleeding in patients with heart failure.

Aim. To do research about mechanisms of the development of the hematological complications and the causes in patients with an implanted left ventricular assist devices (LVAD) according to the literature review.

Research strategy. Search for scientific publications was carried out in search engines: Web of Science, ResearchGate, PubMed, Google Academy, elibrary.ru. Criteria for inclusion of publications in the literature review are defined as publications with the full text, in Russian and English, with statistically verified conclusions. Of 73 literary sources, 54 articles were selected as analytical material for this article.

Results. The reason of thrombosis and bleeding is the presence of a high non-physiological shear stress (NPSS) of the LVAD rotor, which rotates in the range of 5000 to 12000 rpm. High shear stress causes damage of the platelet's glycoprotein receptors (GPIIb, GPVI and GPIIb/IIIa), the coagulation system, impaired hemostasis, and the degradation of the multimers of Von Willebrand Factor. Nowadays, a perspective way in this area is the study of genetic polymorphism of the platelet receptors, which can affect the reduction of the risk of thrombosis and bleeding during LVAD implantation. Mutations of the genes encoding receptors can lead to the changes in the platelet function, thereby affecting to the outcome of the treatment with a mechanical LVAD device.

Conclusions. Von Willebrand factors and glycoprotein receptors on the platelet surface are very important for maintaining a balanced hemostasis process for prevention of the bleeding and thrombosis formation in patients with an implanted LVAD devices.

Key words: heart failure, receptor, Von Willebrand Factor, gene polymorphism.

Түйіндеме

СОЛ ЖАҚ ҚАРЫНШАНЫҢ ИМПЛАНТАЦИЯЛАНҒАН МЕХАНИКАЛЫҚ АППАРАТЫ БАР НАУҚАСТАРДАҒЫ ГЕМАТОЛОГИЯЛЫҚ АСҚЫНУЛАРДЫҢ СЕБЕПТЕРІ МЕН МЕХАНИЗМДЕРІ

Мадина Р. Жалбинова ^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9704-8913>

Сауле Е. Рахимова ¹, <http://orcid.org/0000-0002-8245-2400>

Махаббат С. Бекбосынова ³, **Салтанат А. Андосова** ³,

Айнур Р. Акильжанова ^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0001-6161-8355>

¹ National Laboratory Astana, Назарбаев университеті, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

² Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

³ «Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

Кіріспе. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласындағы негізгі проблемаларының бірі болып табылады. Жүрек жеткіліксіздікті емдеу үшін және пациенттің өмірін ұзарту үшін жүрек трансплантациясы (ЖТ) қажет. ЖТ орындау әр пациент үшін мүмкін емес, өйткені жүрек донорлардың саны шектеулі. Қазіргі уақытта сол жақ қарыншаның көмекші аппаратын (left ventricular assist device, LVAD) имплантациялау әдісі жүрек трансплантациясының балама әдісі болып табылады. Осы имплантация әдісі пациенттерге жүрек трансплантациясына дейін өмір сүруге мүмкіндік береді. Алайда, LVAD құрылғысы жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде қан ағу және ұйығу жанама әсерлерін тудырады.

Мақсаты. Имплантацияланған LVAD сол жақ қарыншалық механикалық аппараты бар пациенттерде гематологиялық асқынулардың себептері мен механизмдерін мақалардан қарастыру.

Іздену стратегиясы. Әдебиеттерді іздеу: Web of Science, ResearchGate, PubMed, Google Academy, elibrary.ru. іздеу тереңдігі шектелмеген. Басылымдарды әдебиетті шолуға қосу критерийлері анықталды - бұл толық мәтіні бар, орыс және ағылшын тілдеріндегі, статистикалық түрде тексерілген қорытындылары бар жариялымдар. 73 әдеби дереккөзден 54 осы мақалаға аналитикалық материал ретінде таңдалды.

Нәтижелер. LVAD роторының жоғары физиологиялық емес стрессі (non-physiologic shear stress, NPSS) 5000 - нан 12000 - дейін бір минутта айналып қанның ұйығумен ағуының себебі болып келеді. Жоғары ығысу стрессі тромбоциттердің гликопротеин рецепторларын (GPIIb, GPVI және GPIIb / IIIa), коагуляция жүйесінің, гемостаздың бұзылуына және фактор фон Виллебранд мультимерлерінің тозуына ықпал етеді. Сондай-ақ, бүгінгі таңда тромбоциттер рецепторларының генетикалық полиморфизмі LVAD имплантациясы кезінде қанның ұйығу және ағу қаупін төмендетуге әсер етуі мүмкін. Ол осы саладағы перспективті бағыт болып табылады. Рецепторларды кодтайтын гендердің мутациясы тромбоциттердің функциясының өзгеруіне әкелуі мүмкін, осылайша механикалық LVAD құрылғысымен емдеу нәтижесіне әсер етеді.

Қорытынды. LVAD құрылғысы орнатылған пациенттерде қанның ағуымен ұйығуын тоқтату үшін фактор Фон Виллебранд және гликопротеин рецепторлары гемостаздың бірқалыпты процесін сақтау үшін өте маңызды.

Түйін сөздер: жүрек жеткіліксіздігі, рецептор, фактор фон Виллебранд, ген полиморфизмі.

Библиографическая ссылка:

Жалбинова М.Р., Рахимова С.Е., Бекбосынова М.С., Андосова С.А., Акильжанова А.Р. Причины и механизмы развития гематологических осложнений у пациентов с имплантированным механическим устройством левого желудочка // Наука и Здоровье. 2020. 1 (Т.22). С. 5-16. doi:10.34689/SH.2020.22.1.001

Zhalbinova M.R., Rakhimova S.E., Bekbosynova M.S., Andosova S.A., Akilzhanova A.R. Causes and mechanisms of the development of hematological complications in patients with an implanted mechanical device of the left ventricle // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 1, pp. 5-16. doi:10.34689/SH.2020.22.1.001

Жалбинова М.Р., Рахимова С.Е., Бекбосынова М.С., Андосова С.А., Акильжанова А.Р. Сол жақ қарыншаның имплантацияланған механикалық аппараты бар науқастардағы гематологиялық асқынудың себептері мен механизмдері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 1 (Т.22). Б. 5-16. doi:10.34689/SH.2020.22.1.001

Перечень сокращений:

XCH	хроническая сердечная недостаточность
CH	сердечная недостаточность
ТС	трансплантация сердца
LVAD	Left Ventricular Assist Device
BTT	Bridge to transplantation
DT	Destination therapy
ННКЦ	Национальный научный кардиохирургический центр
ФФВ	Фактор Фон Виллебранда
VWF	von Willebrand factor
AVWF	acquired von Willebrand factor

Актуальность

На сегодняшний день хроническая сердечная недостаточность (XCH) является одной из значимых проблем здравоохранения во многих странах мира, в том числе в Республике Казахстан (РК). За последние десятилетия в Казахстане наблюдается рост заболеваемости сердечно-сосудистой системы, которая увеличилась в 5-7 раз [2, 3, 7]. Число людей, страдающих сердечной недостаточностью (CH) в США составляет около 5,8 млн человек, а во всем мире около 23 млн человек [4, 5]. Ежегодные расходы на лечение больных с сердечной недостаточностью увеличиваются, а смертность остается высокой. В США ежегодные расходы на лечение превышают 39 млрд долларов [4]. При CH пациенты отмечают одышку, утомляемость, отеки, понижение физической активности и другие симптомы, которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей [9]. Трансплантация сердца (ТС) является одним из наилучших и эффективных вариантов лечения пациентов на терминальной стадии CH [11]. Трансплантация повышает выживаемость пациентов CH на 90% в течение одного года и 82% в течение трех лет [4].

ТС не доступна каждому пациенту XCH. Во всем мире проводится около 4000 трансплантаций в год из-за ограниченного количества доноров сердца. Недостаточное количество доноров увеличивает риск смерти пациентов во время ожидания пересадки сердца. Смертность пациентов во время ожидания донора сердца достигает 45% [4]. Трансплантация также недоступна из-за возрастных (старше 65 лет) и медицинских показателей пациента. Противопоказанием к проведению трансплантации сердца являются такие медицинские показатели, как тромбоз, пептидная язва, активная инфекция, печеночная и почечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания и другое [8]. Перечисленные состояния пациента могут быть

причиной отторжения донорского сердца после выполнения трансплантации [1, 9].

На сегодняшний день есть альтернативный метод ТС для пациентов терминальной стадии CH - это имплантация вспомогательного механического устройства левого желудочка (left ventricular assist device, LVAD) [5, 10]. Механическое устройство LVAD улучшает качество жизни и продлевает жизнь пациента на 5-10 лет до проведения пересадки сердца [1]. Несмотря на высокотехнологический прогресс, имплантированное устройство становится причиной образования тромба и кровотечения у многих пациентов XCH [14, 50]. На сегодняшний день известно, что одной из причин повреждения клетки тромбоцита является наличие высокого нефизиологического напряжения сдвига (non-physiologic shear stress, NPSS) ротора, который вращается до 12000 оборотов в минуту. Высокое напряжение сдвига (shear stress) способствует повреждению рецепторов тромбоцита, системы коагуляции, нарушению гемостаза, а также деградации мультимеров ФФВ [15, 22, 32].

Цель: рассмотреть причины и механизмы развития гематологических осложнений у пациентов с имплантированным механическим устройством левого желудочка LVAD по данным обзора литературы.

Стратегия поиска. Поиск научных публикаций по представленной теме осуществляли в базах данных доказательной медицины (Web of Science, ResearchGate, PubMed) и в электронных научных библиотеках (Google Академия, сайты периодических медицинских изданий стран СНГ, e-library.ru). Данные базы данных позволили выявить большое количество литературных источников. Определены критерии включения публикаций в обзор литературы – это публикации с полным текстом, на русском и английском языках, со статистически выверенными выводами. Из 73 литературных источников 54 публикации были отобраны в качестве аналитического материала для данной статьи. Глубина поиска составила 20 лет.

Результаты поиска и их обсуждение.

Вспомогательное механическое устройство левого желудочка.

На сегодняшний день имплантация вспомогательного механического устройства левого желудочка является актуальным и альтернативным методом ТС для пациентов с терминальной стадией ХСН. Внедрение устройства LVAD в клиническую практику позволило по-новому взглянуть на проблему ХСН [5]. Принцип работы устройства LVAD заключается в механической разгрузке левого желудочка сердца с помощью вращающегося насоса с постоянным потоком крови (рис. 1) [1, 10, 38].

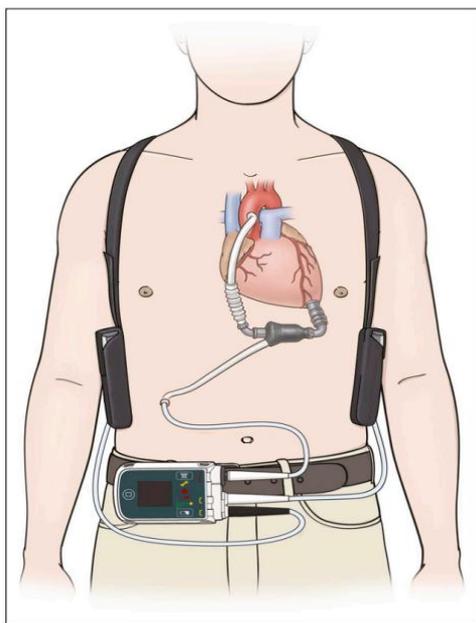


Рисунок 1. Схематическое изображение имплантированного LVAD HeartMate2 с непрерывным потоком [38].

(Picture 1. Schematic representation of the implanted LVAD HeartMate2 with the continuous flow [38].)

Устройство LVAD улучшает качество жизни и продлевает жизнь пациента ХСН на 5-10 лет до осуществления пересадки сердца. Механическое устройство LVAD может быть имплантировано в качестве краткосрочной или долгосрочной поддержки сердца [1]. Краткосрочную имплантацию LVAD называют «мостом» к трансплантации (BTT – Bridge to transplantation), которую назначают пациентам ХСН, ожидающим пересадку сердца. Имплантацию на долгий срок назначают в случае отсутствия показаний к пересадке в качестве постоянного лечения (DT - destination therapy). DT обычно рекомендуется пациентам, которым не возможно провести ТС из-за возрастных и медицинских показаний и осложнений [1, 7, 38, 49]. В основном имплантация механического устройства LVAD устанавливается на короткий срок для продления жизни пациента [1].

В истории кардиологии, первое успешное применение механического устройства было выполнено в 1966 г. *Dr. DeBakey* для поддержания работы желудочков сердца после кардиотомии [4]. В 1978 г.

Dr. Norman имплантировал первое устройство LVAD в качестве “Bridge to transplantation” [30]. Позже, было проведено исследование между пациентами СН с имплантированным устройством LVAD и с пациентами на максимальной медикаментозной терапии. Показатель выживаемости в течении одного года у пациентов с LVAD был значительно выше на 52%, чем у пациентов с медикаментозной терапией 25% ($p = 0.002$). Имплантация LVAD показала значительное улучшение качества жизни пациентов, чем медикаментозная терапия. Результатом данных исследований явилось то, что имплантацию LVAD утвердили в качестве терапии СН на долгосрочный срок (destination therapy - DT) в ноябре 2002 г. в США [30].

По механическим функциям LVAD делится на устройство с пульсирующим (pulsatile flow) и непрерывным потоком (continuous flow). На сегодняшний день есть три поколения устройства LVAD. LVAD первого поколения, использует технологию пульсирующего потока, имитирующего работу сердца. К таким устройствам относятся HeartMate XVE (Thoratec Corp. Pleasanton, Calif), и Novacor (World Heart Corp., Oakland, Calif). Такие устройства имеют несколько движущихся частей, включая односторонние клапаны и гибкую насосную камеру. Сложность устройства приводит к частой его поломке. Такие устройства LVAD имеют больший размер (450 мл и 1,250 гр., HeartMate XVE), в связи с чем возникали проблемы при их установке пациентам [24, 30, 39].

LVAD второго и третьего поколения являются устройствами непрерывного потока. К устройствам второго поколения относятся HeartMate II (Thoratec Corp, Pleasanton, CA, USA) и *Jarvik, 2000* (Jarvik Heart Inc.) [24, 30]. Они имеют технологию осевого непрерывного потока со встроенным ротором. Усовершенствование устройства включало устранение клапанов и камеры, а также введения внутреннего ротора. Все эти преобразования привели к повышению долгосрочной механической надежности устройства. К третьему поколению LVAD относятся HeartWare (HVAD Pump, HeartWare, Inc.; Levacor; World Heart Corp.) и DuraHeart (Terumo Somerset, USA), которые основываются на непрерывном центрифужном потоке [24, 30].

На сегодняшний день устройство LVAD с непрерывным потоком является наиболее часто имплантируемым механическим устройством в качестве «Bridge to transplantation» и «Destination therapy» для пациентов с сердечной недостаточностью. По сравнению с первым поколением вспомогательных устройств левого желудочка, устройства с непрерывным потоком продемонстрировали высокий показатель качества с долгим сроком использования после имплантации [18]. Механическое устройство с непрерывным потоком имеет небольшой объем (63 мл и 390 гр., HeartMate II), чем пульсирующие устройства, тем самым облегчает процесс хирургической имплантации устройства без повреждения тканей во время операции [30, 39]. Устройство также имеет меньше движущихся частей в самом механизме, тем самым обеспечивает его использование на длительный срок (на 5-10 лет) [30].

По данным *Пя Ю.В.*, хирургическое лечение пациентов на терминальной стадии СН с устройством LVAD в Казахстане не проводилось до 2011 г. [7]. Пациентам возможно было только проводить медикаментозное лечение без имплантации вспомогательных устройств. С ноября 2011 г. имплантация механического устройства LVAD стала проводиться в АО «Национальный научный кардиохирургический центр» (ННКЦ) впервые в РК. ННКЦ впервые открыл программу хирургического лечения пациентов на терминальной стадии ХСН. В ННКЦ имплантируется 4 вида устройства LVAD: HeartMate II, CentriMag VAD, HeartMate 3 (St Jude Medical, Huntingdon, Cambridgeshire, UK) и HeartWare HVAD (HeartWare International, Framingham MA, USA) [7, 42]. С начала открытия программы механической поддержки кровообращения было имплантировано 232 устройства 226 пациентам с ноября 2011 г. по апрель 2017 г. [6].

В 2012 г. была инициирована программа по трансплантации сердца пациентам на терминальной стадии СН в РК. С 2012 по 2017 г. было выполнено 51 пересадка сердца пациентам СН на терминальной стадии [6]. В 2014 г. ННКЦ вошел в число участников по проведению клинического испытания устройства HeartMate 3. Казахстан стал первой страной в мире, где было одобрено коммерческое использование HeartMate 3 в январе 2015 г. Выживаемость пациентов через 1 месяц после имплантации устройства HeartMate 3 составила 95%, через 1 год 93%, а через 2 года – 73%. У пациентов наблюдалась недостаточность правого желудочка, инфекция кабеля и геморрагический инсульт [7].

Осложнения имплантации вспомогательных устройств

Несмотря на высокотехнологический прогресс в кардиологии, у многих пациентов ХСН (70%) с имплантированными устройствами LVAD наблюдаются осложнения в течение первого года [50]. Образование тромбозов, кровотечения, инфекции, неисправность устройства (тромбоз насоса), правожелудочковая недостаточность и инсульт являются потенциальными осложнениями после имплантации устройства [4, 25, 47, 50, 56]. Кровотечение и образование тромба являются наиболее часто встречающимися осложнениями, которые ухудшают качество жизни пациента [14, 50]. Пациентам ХСН с механическим устройством LVAD назначается антикоагулянтная и антиагрегантная терапия для предотвращения образования тромбов. Несмотря на прием антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, тромбообразование является наиболее частой причиной госпитализации пациентов СН с имплантированными устройствами LVAD непрерывного потока. Образование тромбов становится причиной дисфункции LVAD (тромбоз насоса), появления ишемического инсульта и артериальной тромбоземболии. При образовании тромба пациенту рекомендуется провести замену устройства или ТС для предотвращения смерти [4, 29, 38, 50, 53].

С другой стороны, кровотечение также является частым и нежелательным побочным эффектом при

имплантированных LVAD с непрерывным потоком (Continuous-flow LVAD, CF-LVAD). Уровень смертности пациентов от кровотечения, составляет 9-10%. При кровотечении пациентам необходима повторная госпитализация, которая, возможно, потребует повторную операцию [22, 50]. Однако, повторная операция нежелательна, так как выживаемость пациента после неё снижается более чем на 50% [32].

Причиной возникновения тромба и кровотечения является неконтролируемая быстрая активация тромбоцитов и повышенная чувствительность организма к искусственному биоматериалу механического устройства LVAD. Взаимодействие тромбоцитов крови с поверхностью кардиологического биоматериала на шероховатой поверхности устройства вызывает активную агрегацию, дисфункцию и повреждение тромбоцитов [23, 27, 28, 36]. Агрегация тромбоцитов происходит обычно после адсорбции фибриногена и фактора Фон Виллебранда (ФФВ) на поверхности устройства. Фибриноген и ФФВ обеспечивает подходящее место для адгезии активных тромбоцитов, что позволяет им распространять свои секреторные гранулы на поверхность устройства. Это способствует агрегации тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов и отложению фибрина [32, 33]. На сегодняшний день выявлено, что одной из причин дисфункции тромбоцитов крови является наличие высокого нефизиологического напряжения сдвига (non-physiologic shear stress, NPSS) ротора, который вращается в диапазоне от 5000 до 12000 оборотов в минуту. Высокое напряжение сдвига (shear stress) способствует повреждению рецепторов тромбоцита, системы коагуляции, нарушению гемостаза, а также деградации мультимеров ФФВ [15, 20 - 22, 44, 46, 47, 52].

Возникновение нарушений Фактора Фон Виллебранда при имплантации устройства LVAD

Фактор Фон Виллебранда (VWF - von Willebrand factor) это мультимерный гликопротеин, который синтезируется и высвобождается эндотелиальными клетками и в α гранулах тромбоцита. У него есть сайты связывания коллагена и гликопротеина (GPIIb, GPIIb/IIIa) тромбоцита, необходимые для выполнения адгезии и агрегации их на субэндотелиальном матриксе на месте повреждения сосуда для дальнейшего запуска процесса гемостаза [32, 37, 54]. ФФВ также участвует в защите коагуляционного фактора VIII (FVIII) путем формирования комплекса VWF-FVIII. Данный комплекс защищает от протеолитической деградации FVIII. Синтез и выделение ФФВ увеличивается при появлении воспаления и ишемического инсульта [37, 38].

При имплантированном устройстве LVAD у многих пациентов встречается нарушение Фактора Фон Виллебранда (AVWF - acquired von Willebrand factor), что является причиной его пониженной активности, приводящий к кровотечению у пациентов СН [19, 35, 37, 45, 54]. Механическое устройство кровообращения имеет в своей системе высокоскоростное вращающееся рабочее колесо для перекачивания крови из левого желудочка в аорту для гемодинамической поддержки пациента СН. Высокое напряжение сдвига создается на поверхности лопастей рабочего колеса с уровнем до

600 Паскаль (Па) в области кончика кровяной лопатки при клинически значимой скорости вращения. Из-за высокого уровня напряжения сдвига устройства LVAD происходит повреждение мультимеров ФФВ [19, 22, 48, 54].

Напряжение сдвига раскручивает высокомолекулярные мультимеры ФФВ (HMW - high molecular weight) (рис. 2) [37]. Такая их форма подвергается протеолизу под действием фермента ADAMTS-13, который разрезает длинноцепочечные раскрученные мультимеры ФФВ на короткие цепи, и становится причиной его деградации. Деградированный

ФФВ имеет пониженный гемостатический потенциал и становится неспособным останавливать кровотечение [12, 31, 32, 35, 37, 45, 50].

Высокомолекулярные мультимеры ФФВ необходимы для прочной адгезии и агрегации тромбоцитов. При нарушении гемостаза ФФВ не может связываться с тромбоцитами, что становится в итоге причиной кровотечения. Исследования выявили, что пациенты с устройством LVAD непрерывного потока (Continuous flow LVAD, CF-LVAD) часто имеют кровотечения из-за приобретения дефекта ФФВ [12, 13, 26, 34, 37, 38, 46, 54].

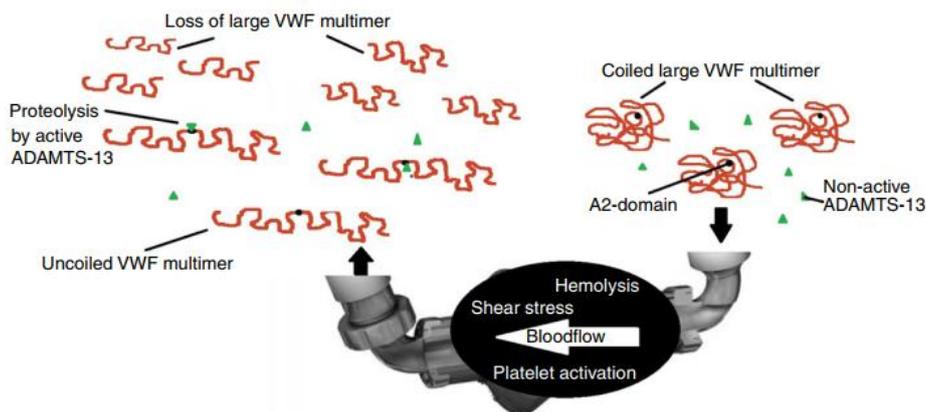


Рисунок 2. Механизм приобретения дефекта ФФВ [37].
(Picture 2. Mechanism of acquired defect of VWF [37])

В исследовании *Vincent F.* представлено, что дефект ФФВ также зависит от скорости пульсирования механического устройства. При пониженном пульсировании была выявлена потеря высокомолекулярного мультимера и отсутствие появления нового ФФВ, а при нормальном пульсировании устройства наблюдалось сохранение мультимеров и секреция ФФВ [54]. *Wever-Pinzon O.* выяснил, что при имплантации HeartMate II (Thoratec, Pleasanton, California) обнаруживается меньший уровень кровотечения при наличии высокого индекса пульса, чем у пациентов с пониженным пульсирующим индексом устройства [55].

Высвобождение рецепторов гликопротеина с поверхности тромбоцита.

Последние исследования продемонстрировали, что высокое нефизиологическое напряжение сдвига (NPSS - non-physiologic shear stress) механического устройства является причиной потери рецепторов тромбоцита. При достижении уровня напряжения сдвига более 100 Па происходит сложные повреждения тромбоцитов крови и потеря высокого количества рецепторов. Даже за короткий промежуток времени (<1 сек) напряжение сдвига может вызвать активацию тромбоцитов. Потеря и активация рецепторов приводит к повреждению нормальной функции гемостаза тромбоцитов, что является причиной кровотечения и тромбоза устройства LVAD [15, 17, 19].

Есть определенные виды адгезивных рецепторов на поверхности тромбоцитов, которые необходимы для гемостаза. Рецепторы гликопротеина GPIIb, GPIIb/IIIa являются наиболее изученными при

повреждении с нефизиологическим напряжением сдвига. Процессы активации, адгезии и агрегации тромбоцитов происходят при связывании рецепторов гликопротеина GPIIb с ФФВ, GPIIb/IIIa с коллагеном, а также при связывании рецепторов GPIIb/IIIa с фибриногеном, тромбоспондином и ФФВ. Данные явления поддерживают систему гемостаза [15].

Одним из наиболее распространенных рецепторов тромбоцита является гликопротеин GPIIb/IIIa (GPIIb/IIIa или интегрин α IIb/ β 3). Он представляет собой комплекс мембранных белков, который состоит из двух субъединиц GPIIb и GPIIIa сформировавшихся посредством кальций зависимой ассоциации. На поверхности тромбоцита экспрессируется около 40,000 – 80,000 тысяч копий рецептора. В своей структуре, рецептор гликопротеина имеет четыре сайта связывания иона кальция для выполнения функции активации тромбоцитов [17, 19].

Chen Z. и соавторы [17] провели исследование о влиянии высокого нефизиологического напряжения сдвига на рецепторы гликопротеина GPIIb/IIIa. Во время эксперимента кровь здорового донора была исследована под воздействием напряжения сдвига (25, 75, 125 Па), начиная от физиологических до нефизиологических условий с коротким временем воздействия. В результате исследования было выявлено пониженное количество рецепторов GPIIb/IIIa на поверхности тромбоцита. Также наблюдалось повышенное количество тромбоцитов с активированными рецепторами, которые остались на поверхности после нефизиологического напряжения сдвига [17]. *Chen Z. и соавторы* выявили, что при

повышенном нефизиологическом напряжении сдвига могут происходить два процесса: 1) потеря рецепторов с поверхности тромбоцита приведет к пониженной функции гемостаза, тем самым приведет к кровотечению; 2) активация рецепторов, оставшихся на поверхности клетки, вызывает повышенную агрегацию тромбоцитов, тем самым приводит к риску образования тромба в устройстве LVAD [15, 16, 17, 19].

В другом своем исследовании *Chen Z. и соавторы* [16] показали наличие кровотечения при потере рецепторов GPIIb и GPIIc. Этот процесс наблюдался при циркуляции крови с помощью насоса CentriMag. В результате было выявлено, что взаимодействие рецепторов тромбоцита GPIIb с ФФВ и GPIIc с коллагеном нарушается при потере рецепторов с поверхности клетки. Эти взаимодействия являются главными процессами инициации гемостаза. Поэтому потеря рецепторов увеличивает риск образования кровотечения из-за ослабленной адгезии тромбоцитов [16, 19, 26].

Потеря рецептора гликопротеина GPIIb дополнительно была исследована *Jingping H. и соавторами* [26]. Исследование было проведено пациентам с имплантированными устройствами LVAD непрерывного потока (CF-LVAD). Результаты исследования доказали, что потеря рецепторов из-за наличия высокого напряжения сдвига является причиной образования нехирургического кровотечения (Non-surgical bleeding, NSB) у пациентов с СН. Исследование рекомендует, что определение уровня GPIIb в плазме может быть хорошим биомаркером для диагностики кровотечения у пациентов с имплантированным устройством [26].

Таким образом, для поддержания баланса между гемостазом и тромбозом у пациентов с имплантированным механическим устройством ключевую роль играют рецепторы на поверхности кровяных клеток.

Генетические факторы человека в развитии непереносимости LVAD.

Как известно, имплантированное механическое устройство левого желудочка вызывает риск образования тромбов и кровотечения у всех пациентов ХСН. Однако, характер ответной реакции зависит от генетической программы пациентов. Мутации генов, кодирующих рецепторы, могут привести к изменениям функции тромбоцитов, тем самым оказывая влияние на исход лечения механическим устройством LVAD [32, 43].

Генетические полиморфизмы, кодирующие рецептор гликопротеина GPIIb/IIIa (интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$) могут способствовать развитию побочных эффектов с наихудшими осложнениями у пациентов с имплантированным устройством [32, 41, 43]. Полиморфный рецептор гликопротеина GPIIb/IIIa кодируется генами ITGA2B (αIIb) и ITGB3 (β_3), которые расположены на хромосоме 17 (q21–22) [40]. Исследования выявили, что пациенты с наличием генотипа A1A1 имеют больше осложнений с кровотечением, а тромбозомболические осложнения встречаются у пациентов с генотипом A1A2 [41, 43]. Данные генетических полиморфизмов A1A1

необходимы в отношении ингибиторов тромбоцитов, поскольку пациенты с полиморфизмом A1A1 более чувствительны к антитромботической терапии при лечении LVAD. При наличии полиморфизма A1A1 необходимо контролировать дозу антитромботического препарата из-за предрасположенности к высокому риску образования кровотечения. Генетические данные пациента играют важную роль в развитии осложнений имплантации вспомогательных устройств, показывая высокую значимость определения генетического полиморфизма пациента до лечения. Следовательно, развитие осложнений после имплантации вспомогательных устройств зависит как от самого факта имплантации устройства, но также от полиморфизма рецепторов тромбоцитов индивидуально у каждого пациента [32, 33, 43]. Наличие мутации комплекса рецептора гликопротеина GPIIb / IIIa (интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$) также приводит к сильному кровотечению, что является известным наследственным заболеванием - Тромбастения Гланцмана (Glanzmann thrombasthenia, GT). Это наследственное заболевание, которое сопутствует нарушению свертываемости крови из-за патологии тромбоцитов [40].

Исследования показывают, что необходимо учитывать наследственные осложнения у пациентов ХСН до имплантации механического устройства LVAD. Наличие наследственной тромбофилии может иметь предрасположенность к неправильному образованию сгустков крови. У пациентов ХСН тромбофилия может быть причиной повышенного риска образования тромба с серьезными осложнениями из-за имплантированного устройства LVAD. Исследования выявили, что наличие мутации фактора свертываемости крови 5 (F5) является частой причиной наследственной тромбофилии. Для предотвращения повышенного риска образования тромба и назначения корректной дозы антикоагулянтного препарата пациенты с наследственной тромбофилией должны быть определены до имплантации устройства. Также необходимо учитывать другие факторы свертываемости крови для определения будущих осложнений у пациентов с имплантированным устройством LVAD [51].

Заключение.

Хроническая сердечная недостаточность является одной из главных проблем здравоохранения, которая требует проведения трансплантации сердца (ТС) для продления жизни пациенту. На сегодняшний день альтернативным методом ТС является имплантация вспомогательного механического устройства (Left Ventricular Assist Device, LVAD), которое помогает пациентам дожить до пересадки сердца. Однако, лечение LVAD вызывает риск образования тромбов и кровотечения. Для предотвращения тромбообразования всем пациентам назначается антитромботическая терапия, зачастую длительно либо пожизненно. При проведении антитромботической терапии существует сопутствующий риск образования кровотечения. Изменение дозы антитромботического препарата может приводить к образованию тромбов или кровотечению. Рецепторы на поверхности тромбоцита очень важны для сохранения сбалансированного процесса гемостаза

для предотвращения кровотечения и образования тромба у пациентов ХСН с имплантированным механическим устройством LVAD. Исследования показали, что высокий нефизиологический сдвиг напряжения (non-physiologic shear stress, NPSS) при наличии устройства LVAD, приводит к потере рецепторов на поверхности тромбоцитов, нарушая процесс гемостаза. Также имплантация LVAD приводит к повреждению Фактора Фон Виллебранда снижая его активность. Напряжение сдвига постоянно способствует образованию тромбов и возникновению кровотечения, несмотря на прием антитромботической терапии. Генетические данные пациента играют важную роль в развитии осложнений имплантации вспомогательных устройств, показывая высокую значимость определения генетического полиморфизма пациента до лечения. Перспективным направлением в этой области является изучение генетического полиморфизма рецепторов тромбоцита, которые могут повлиять на снижение риска тромбоза и кровотечения при имплантации LVAD [19, 32, 33, 43, 49].

Литература:

1. *Габриелян А.В.* Современные методы хирургического лечения рефракторной сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца // Клиническая хирургия. 2014. № 1.2. С. 52-55.
2. *Зординова К.А., Гуламова Г.М., Касымова Л.М., Кадрахунова Ж.К., Бисеитова Г.А.* Фармакоэкономический анализ использования Клопидогрела в условиях Казахстана // Вестник АГИУВ. 2011. №3. С. 40-43.
3. *Канатбаева А.А.* Профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, ИБС) // Вестник КазНМУ. 2013. №4(1). С. 139-141.
4. *МакЛарти А.* Механическая поддержка кровообращения и роль устройств механической поддержки левого желудочка в лечении сердечной недостаточности // Clinical Medicine Insights. Cardiology. 2015. №3. С. 17-22.
5. *Пя Ю.В., Бекбосынов С.Т., Бекбосынова М.С., Джетьбаева С.К., Андосова С.А., Салов Р.В., Медресова А.Т., Мурзагалиев М.У., Новикова С.П.* Механическая поддержка кровообращения при терминальной сердечной недостаточности. Опыт Республики Казахстан // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2015. №1. С. 31-36.
6. *Пя Ю.В., Бекбосынов С.Т., Бекбосынова М.С., Куатбаев Е.М., Лесбеков Т.Д., Калиев Р.Б., Джетьбаева С.К., Медресова А.Т., Нурмыхаметова Ж.А., Мурзагалиев М.У., Новикова С.П., Капышев Т.С., Смагулов Н.К., Фаизов Л.Р., Вахрушев И.А., Андосова С.А., Мырзахметова Г.Ш., Надирбекова Г.Е., Шайсултанова С.Т., Дюсенбина Ж.С.* Программа трансплантации сердца в эпоху механической поддержки кровообращения: опыт Республики Казахстан // Журнал имени академика Б.В. Петровского Клиническая и экспериментальная хирургия. 2017. Том 5. №3. С. 49-53.
7. *Пя Ю.В., Бекбосынов С.Т., Бекбосынова М.С., Медресова А.Т., Андосова С.А., Джетьбаева С.К., Мурзагалиев М.У., Новикова С.П.* Использование современных устройств механической поддержки кровообращения как альтернативы трансплантации сердца у пациентов с терминальной сердечной недостаточностью // Журнал имени академика Б.В. Петровского Клиническая и экспериментальная хирургия. 2017. №1. С. 7-14.
8. *Пя Ю.В., Бекбосынова М.С., Бекбосынов С.Т., Салов Р.В., Джетьбаева С.К., Андосова С.А.* Хирургическое лечение хронической сердечной недостаточности - имплантация вспомогательных устройств (искусственные желудочки сердца (LVAD, RVAD, BiVAD), искусственного сердца (ТАН) и трансплантация донорского сердца // Протокол. 2013. №18.
9. *Ситникова М.Ю., Федотов П.А., Прокопова Л.В.* Высокотехнологичные методы лечения хронической сердечной недостаточности // Кардиология. 2017. № 2 (13). С. 104-119.
10. *Степаненко А., Романченко О., Дубаев А., Дранишников Н., Швайгер М., Фирэке Ю., Потапов Е., Пасич М., Венг Ю., Хьюлер М., Хетцер Р., Крабач Т.* Механическая поддержка кровообращения – опыт самой большой в Европе программы «искусственное сердце» // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2012. Том 5. № 1. С. 145-153.
11. *Aliseda A., Chivukula V.K., McGah P., Prisco A.R., Beckman J.A., Garcia G. J., Mokadam N.A., Mahr C.* LVAD Outflow Graft Angle and Thrombosis Risk // ASAIO J. 2017. 63(1). P. 14-23.
12. *Ashbrook M., Walenga J. M., Schwartz J., Heroux A., Jeske W. P., Escalante V., Bakhos M.* Left ventricular assist device-induced coagulation and platelet activation and effect of the current anticoagulant therapy regimen // Clin Appl Thromb Hemost. 2013. 19(3). P. 249-55.
13. *Baghai M., Heilmann C., Beyersdorf F., Nakamura L., Geisen U., Olschewski M., Zieger B.* Platelet dysfunction and acquired von Willebrand syndrome in patients with left ventricular assist devices // Eur J Cardiothorac Surg. 2015. 48(3). P. 421-7.
14. *Birschmann I., Dittrich M., Eller T., Wiegmann B., Reiningger A. J., Budde U., Struber M.* Ambient hemolysis and activation of coagulation is different between HeartMate II and HeartWare left ventricular assist devices // J Heart Lung Transplant. 2014. 33(1). P. 80-7.
15. *Chen Z., Koenig S.C., Slaughter M.S., Griffith B.P., Wu Z.J.* Quantitative Characterization of Shear-Induced Platelet Receptor Shedding: Glycoprotein Ibalpha, Glycoprotein VI, and Glycoprotein IIb/IIIa // ASAIO J. 2018. 64(6). P. 773-778.
16. *Chen Z., Mondal N.K., Ding J., Gao J., Griffith B.P., Wu Z.J.* Shear-induced platelet receptor shedding by non-physiological high shear stress with short exposure time: glycoprotein Ibalpha and glycoprotein VI // Thromb Res. 2015. 135(4). P. 692-8.
17. *Chen Z., Mondal N.K., Ding J., Koenig S.C., Slaughter M.S., Griffith B.P., Wu Z.J.* Activation and shedding of platelet glycoprotein IIb/IIIa under non-physiological shear stress // Mol Cell Biochem. 2015. 409(1-2). P. 93-101.
18. *Cheng A., Williamitis C.A., Slaughter M.S.* Comparison of continuous-flow and pulsatile-flow left ventricular assist devices: is there an advantage to pulsatility? // Ann Cardiothorac Surg. 2014. 3(6). P. 573-81.

19. Chen Z., Zhang J., Kareem K., Tran D., Conway R.G., Arias K., Griffith B.P., Wu Z.J. Device-induced platelet dysfunction in mechanically assisted circulation increases the risks of thrombosis and bleeding // *Artif Organs*. 2019. 43(8). P. 745-755.
20. Consolo F., Sferrazza G., Motolone G., Contri R., Valerio L., Lembo R., Pozzi L., Della Valle P., De Bonis M., Zangrillo A., Fiore G.B., Redaelli A., Slepian M.J., Pappalardo F. Platelet activation is a preoperative risk factor for the development of thromboembolic complications in patients with continuous-flow left ventricular assist device // *Eur J Heart Fail*. 2018. 20(4). P. 792-800.
21. Consolo F., Sferrazza G., Motolone G., Pieri M., De Bonis M., Zangrillo A., Redaelli A., Slepian M.J., Pappalardo F. Shear-Mediated Platelet Activation Enhances Thrombotic Complications in Patients With LVADs and Is Reversed After Heart Transplantation // *ASAIO J*. 2019. 65(4). P. e33-e35
22. Eckman P.M., John R. Bleeding and thrombosis in patients with continuous-flow ventricular assist devices // *Circulation*. 2012. 125(24). P. 3038-47.
23. Fatullayev J., Samak M., Sabashnikov A., Zeriyuh M., Rahmanian P.B., Choi Y. H., Schmack B., Kallenbach K., Ruhparwar A., Eghbalzadeh K., Dohmen P.M., Karck M. et al. Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Thrombosis: A Danger Foreseen is a Danger Avoided // *Med Sci Monit Basic Res*. 2015. 21: P. 141-4.
24. Garbade J., Bittner H.B., Barten M.J., Mohr F.W. Current trends in implantable left ventricular assist devices // *Cardiol Res Pract*. 2011. Vol. 2011. P. 1-9.
25. Gurvits G.E., Fradkov E. Bleeding with the artificial heart: Gastrointestinal hemorrhage in CF-LVAD patients // *World J Gastroenterol*. 2017. 23(22). P. 3945-3953.
26. Hu J., Mondal N.K., Sorensen E.N., Cai L., Fang H.B., Griffith B.P., Wu Z.J. Platelet glycoprotein Ibalpha ectodomain shedding and non-surgical bleeding in heart failure patients supported by continuous-flow left ventricular assist devices // *J Heart Lung Transplant*. 2014. 33(1). P. 71-9.
27. Jaffer I.H., Fredenburgh J.C., Hirsh J., Weitz J.I. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can we prevent it? // *J Thromb Haemost*. 2015. P. S72-81.
28. Jaganathan S.K., Supriyanto E., Murugesan S., Balaji A., Asokan M.K. Biomaterials in cardiovascular research: applications and clinical implications // *Biomed Res Int*. 2014. Vol.2014. P. 1-11.
29. John R., Panch S., Hrabe J., Wei P., Solovey A., Joyce L., Hebbel R. Activation of Endothelial and Coagulation Systems in Left Ventricular Assist Device Recipients // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009. 88(4). P. 1171-1179.
30. Kadakia S., Moore R., Ambur V., Toyoda Y. Current status of the implantable LVAD // *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2016. 64(9). P. 501-8.
31. Klovaite J., Gustafsson F., Mortensen S.A., Sander K., Nielsen L.B. Severely impaired von Willebrand factor-dependent platelet aggregation in patients with a continuous-flow left ventricular assist device (HeartMate II) // *J Am Coll Cardiol*. 2009. 53(23). P. 2162-7.
32. Koliopoulou A., McKellar S.H., Rondina M., Selzman C.H. Bleeding and thrombosis in chronic ventricular assist device therapy: focus on platelets // *Curr Opin Cardiol*. 2016. 31(3). P. 299-307.
33. Koliopoulou A., Selzman C.H. Stop the LVAD bleeding // *J Thorac Dis*. 2017. 9(5). P. E437-E439.
34. Kushnir V.M., Sharma S., Ewald G.A., Seccombe J., Novak E., Wang I.W., Joseph S.M., Gyawali C.P. Evaluation of GI bleeding after implantation of left ventricular assist device // *Gastrointest Endosc*. 2012. 75(5). P. 973-9.
35. Meyer A.L., Malehsa D., Bara C., Budde U., Slaughter M.S., Haverich A., Strueber M. Acquired von Willebrand syndrome in patients with an axial flow left ventricular assist device // *Circ Heart Fail*. 2010. 3(6). P. 675-81.
36. Mondal N.K., Sorensen E.N., Hiivala N.J., Feller E.D., Pham S.M., Griffith B.P., Wu Z.J. Intraplatelet reactive oxygen species, mitochondrial damage and platelet apoptosis augment non-surgical bleeding in heart failure patients supported by continuous-flow left ventricular assist device // *Platelets*. 2015. 26(6). P. 536-44.
37. Muslem R., Caliskan K., Leebeek F.W.G. Acquired coagulopathy in patients with left ventricular assist devices // *J Thromb Haemost*. 2018. 16(3). P. 429-440
38. Nascimbene A., Neelamegham S., Frazier O.H., Moake J.L., Dong J.F. Acquired von Willebrand syndrome associated with left ventricular assist device // *Blood*. 2016. 127(25). P. 3133-41.
39. Nose Y. Heart failure: Continuous-flow LVADs improve clinical outcomes // *Nat Rev Cardiol*. 2010. 7(4). P. 184-6.
40. Pillitteri D., Pilgrimm A.K., Kirchmaier C.M. Novel Mutations in the GPIIb and GPIIIa Genes in Glanzmann Thrombasthenia // *Transfus Med Hemother*. 2010. 37(5). P. 268-277.
41. Potapov E.V., Ignatenko S., Nasser B.A., Loebe M., Harke C., Bettmann M., Doller A., Regitz-Zagrosek V., Hetzer R. Clinical significance of PIA polymorphism of platelet GP IIb/IIIa receptors during long-term VAD support // *Ann Thorac Surg*. 2004. 77(3). P. 869-74.
42. Pya Y., Bekbosynova M., Jetybayeva S., Bekbosynov S., Andossova S., Salov R., Medressova A., Novikova S., Murzagaliyev M. Initial 3-year outcomes with left ventricular assist devices in a country with a nascent heart transplantation program // *ESC Heart Fail*. 2016. 3(1). p. 26-34.
43. Radovancevic R., Matijevic N., Bracey A.W., Radovancevic B., Elayda M., Gregoric I.D., Frazier O.H. Increased leukocyte-platelet interactions during circulatory support with left ventricular assist devices // *ASAIO J*. 2009. 55(5). P. 459-64.
44. Schlendorf K., Patel C.B., Gehrig T., Kiefer T.L., Felker G.M., Hernandez A.F., Blue L.J., Milano C.A., Rogers J.G. Thrombolytic therapy for thrombosis of continuous flow ventricular assist devices // *J Card Fail*. 2014. 20(2). P. 91-7
45. Selgrade B.P., Truskey G.A. Computational fluid dynamics analysis to determine shear stresses and rates in a centrifugal left ventricular assist device // *Artif Organs*. 2012. 36(4). P. E89-96.
46. Slaughter M.S. Hematologic effects of continuous flow left ventricular assist devices // *J Cardiovasc Transl Res*. 2010. 3(6). P. 618-24.

47. Slaughter M.S., Sobieski M. A., Graham J.D., Pappas P.S., Tatoes A.J., Koenig S.C. Platelet activation in heart failure patients supported by the HeartMate II ventricular assist device // *Int J Artif Organs*. 2011. 34(6). P. 461-8.

48. Steinlechner B., Dworschak M., Birkenberg B., Duris M., Zeidler P., Fischer H., Milosevic L., Wieselthaler G., Wolner E., Quehenberger P., Jilma B. Platelet dysfunction in outpatients with left ventricular assist devices // *Ann Thorac Surg*. 2009. 87(1). p. 131-7.

49. Suarez J., Patel C.B., Felker G.M., Becker R., Hernandez A.F., Rogers J.G. Mechanisms of bleeding and approach to patients with axial-flow left ventricular assist devices // *Circ Heart Fail*. 2011. 4(6). P. 779-84

50. Susen S., Rauch A., Van Belle E., Vincentelli A., Lenting P.J. Circulatory support devices: fundamental aspects and clinical management of bleeding and thrombosis // *J Thromb Haemost*. 2015. 13(10). P. 1757-67

51. Szarszoi O., Maly J., Turek D., Urban M., Skalsky I., Riha H., Maluskova J., Pirk J., Netuka I. Implantation of Left Ventricular Assist Device Complicated by Undiagnosed Thrombophilia // *Tex Heart Inst J*. 2012. 39(5). P. 615-7.

52. Valerio L., Consolo F., Bluestein D., Tran P., Slepian M., Redaelli A., Pappalardo F. Shear-mediated platelet activation in patients implanted with continuous flow LVADs: A preliminary study utilizing the platelet activity state (PAS) assay // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015 Aug. P. 1255-8.

53. Valerio L., Tran P.L., Sheriff J., Brengle W., Ghosh R., Chiu W.C., Redaelli A., Fiore G.B., Pappalardo F., Bluestein D., Slepian M.J. Aspirin has limited ability to modulate shear-mediated platelet activation associated with elevated shear stress of ventricular assist devices // *Thromb Res*. 2016. Vol. 140. P. 110-117.

54. Vincent F., Rauch A., Loobuyck V., Robin E., Nix C., Vincentelli A., Smadja D.M., Leprince P., Amour J., Lemesle G., Spillemaeker H., Debry N. et al. Arterial Pulsatility and Circulating von Willebrand Factor in Patients on Mechanical Circulatory Support // *J Am Coll Cardiol*. 2018. 71(19). P. 2106-2118.

55. Wever-Pinzon O., Selzman C.H., Drakos S.G., Saidi A., Stoddard G.J., Gilbert E.M., Labedi M., Reid B.B., et al. Pulsatility and the risk of nonsurgical bleeding in patients supported with the continuous-flow left ventricular assist device HeartMate II // *Circ Heart Fail*. 2013. 6(3). P. 517-26.

56. Zimpfer D., Netuka I., Schmitto J.D., Pya Y., Garbade J., Morshuis M., Beyersdorf F., Marasco S., Rao V., Damme L., Sood P., Krabatsch T. Multicentre clinical trial experience with the HeartMate 3 left ventricular assist device: 30-day outcomes // *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016. 50(3). P. 548-54.

References:

1. Gabrielyan A.V. Sovremennye metody khirurgicheskogo lecheniya refraktornoi serdechnoi nedostatochnosti pri ishemicheskoi bolezni serdtsa [Modern methods of surgical treatment of refractory heart failure in coronary heart disease]. *Klinicheskaya khirurgiya* [Clinical Surgery]. 2014. № 1.2. pp. 52-55. [in Russia]

2. Zordinova K.A., Gulamova G.M., Kasymova L.M., Kadrakhunova Zh.K., Biseitova G.A.

Farmakoekonomicheskii analiz ispol'zovaniya Klopidoğrela v usloviyakh Kazakhstana [Pharmacoeconomic analysis of the use of clopidogrel in Kazakhstan]. *Vestnik AGIUV* [Journal ASIAME]. 2011. №3. pp. 40-43. [in Russia]

3. Kanatbaeva A.A. Profilaktika i lechenie serdechno-sosudistykh zabolevaniy (AG, IBS) [Prevention and treatment of cardiovascular diseases (AH, CHD)]. *Vestnik KazNMU* [Journal KazNMU]. 2013. №4(1). pp. 139-141. [in Russia]

4. MakLarti A. Mekhanicheskaya podderzhka krovoobrashcheniya i rol' ustroystv mekhanicheskoi podderzhki levogo zheludochka v lechenii serdechnoi nedostatochnosti [Mechanical circulatory support and the role of LVADs in heart failure therapy]. *Clinical Medicine Insights. Cardiology*. [Clinical Medicine Insights. Cardiology] 2015. №3. pp. 17-22. [in Russia]

5. Pya Yu.V., Bekbosynov S.T., Bekbosynova M.S., Dzhetybaeva S.K., Andosova S.A., Salov R.V., Medresova A.T., Murzagaliev M.U., Novikova S.P. Mekhanicheskaya podderzhka krovoobrashcheniya pri terminal'noi serdechnoi nedostatochnosti. Opyt Respubliki Kazakhstan [Mechanical circulatory support in terminal heart failure. Experience of the Republic of Kazakhstan]. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* [Thoracic and cardiovascular surgery]. 2015. №1. pp. 31-36. [in Russia]

6. Pya Yu.V., Bekbosynov S.T., Bekbosynova M.S., Kuatbaev E.M., Lesbekov T.D., Kaliev R.B., Dzhetybaeva S.K., Medresova A.T., Nurmykhametova Zh.A., Murzagaliev M.U., Novikova S.P., Kapyshev T.S., Smagulov N.K., Faizov L.R., Vakhrushev I.A., Andosova S.A., Myrzakhmetova G.Sh., Nadirbekova G.E., Shaisultanova S.T., Dyusenbina Zh.S. Programma transplantatsii serdtsa v epokhu mekhanicheskoi podderzhki krovoobrashcheniya: opyt Respubliki Kazakhstan [The program of the heart transplantation in the era of mechanical support of blood circulation: the experience of the Republic of Kazakhstan]. *Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya* [Journal named after academician B.V. Petrovsky Clinical and experimental surgery.]. 2017. Tom 5. №3. pp. 49-53. [in Russia]

7. Pya Yu.V., Bekbosynov S.T., Bekbosynova M.S., Medresova A.T., Andosova S.A., Dzhetybaeva S.K., Murzagaliev M.U., Novikova S.P. Ispol'zovanie sovremennykh ustroystv mekhanicheskoi podderzhki krovoobrashcheniya kak al'ternativy transplantatsii serdtsa u patsientov s terminal'noi serdechnoi nedostatochnost'yu [The use of modern devices for mechanical support of blood circulation as an alternative to heart transplantation in patients with terminal heart failure]. *Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya* [Journal named after Academician B.V. Petrovsky Clinical and experimental surgery.]. 2017. №1. pp. 7-14. [in Russia]

8. Pya Yu.V., Bekbosynova M. S., Bekbosynov S.T., Salov R.V., Dzhetybaeva S.K., Andosova S.A. Khirurgicheskoe lechenie khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti - implantatsiya vspomogatel'nykh ustroystv (iskusstvennyye zheludochki serdtsa (LVAD, RVAD, BiVAD), iskusstvennogo serdtsa (TAH) i transplantatsiya donorskogo serdtsa [Surgical treatment of chronic heart failure - implantation of assistive devices (artificial heart ventricles (LVAD, RVAD, BiVAD), artificial heart (TAH) and

- donor heart transplantation]. *Protokol* [Protocol]. 2013. №18. [in Russia]
9. Sitnikova M.Yu., Fedotov P.A., Prokopova L.V. Vysokotekhnologichnye metody lecheniya khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti [High-technological treatments for chronic heart failure]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2017. № 2 (13). pp. 104-119. [in Russia]
 10. Stepanenko A., Romanchenko O., Dubaev A., Dranishnikov N., Shvaiger M., Fireke Yu., Potapov E., Pasich M., Veng Yu., Khyu'ler M., Khettsler R., Krabach T. Mekhanicheskaya podderzhka krovoobrashcheniya – opyt samoi bol'shoi v Evrope programmy «iskusstvennoe serdtse» [Mechanical support of blood circulation - the experience of the largest artificial heart program in Europe]. *Vestnik eksperimental'noi i klinicheskoi khirurgii* [Journal of experimental and clinical surgery.]. 2012. Tom 5. № 1. pp. 145-153. [in Russia]
 11. Aliseda A., Chivukula V.K., McGah P., Prisco A.R., Beckman J.A., Garcia G. J., Mokadam N.A., Mahr C. LVAD Outflow Graft Angle and Thrombosis Risk. *ASAIO J.* 2017. 63(1). P. 14-23.
 12. Ashbrook M., Walenga J. M., Schwartz J., Heroux A., Jeske W. P., Escalante V., Bakhos M. Left ventricular assist device-induced coagulation and platelet activation and effect of the current anticoagulant therapy regimen. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013. 19(3). P. 249-55.
 13. Baghai M., Heilmann C., Beyersdorf F., Nakamura L., Geisen U., Olschewski M., Zieger B. Platelet dysfunction and acquired von Willebrand syndrome in patients with left ventricular assist devices. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015. 48(3). P. 421-7.
 14. Birschmann I., Dittrich M., Eller T., Wiegmann B., Reininger A. J., Budde U., Struber M. Ambient hemolysis and activation of coagulation is different between HeartMate II and HeartWare left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2014. 33(1). P. 80-7.
 15. Chen Z., Koenig S.C., Slaughter M.S., Griffith B.P., Wu Z.J. Quantitative Characterization of Shear-Induced Platelet Receptor Shedding: Glycoprotein Ibalpha, Glycoprotein VI, and Glycoprotein IIb/IIIa. *ASAIO J.* 2018. 64(6). P. 773-778.
 16. Chen Z., Mondal N.K., Ding J., Gao J., Griffith B.P., Wu Z.J. Shear-induced platelet receptor shedding by non-physiological high shear stress with short exposure time: glycoprotein Ibalpha and glycoprotein VI. *Thromb Res.* 2015. 135(4). P. 692-8.
 17. Chen Z., Mondal N.K., Ding J., Koenig S.C., Slaughter M.S., Griffith B.P., Wu Z.J. Activation and shedding of platelet glycoprotein IIb/IIIa under non-physiological shear stress. *Mol Cell Biochem.* 2015. 409(1-2). P. 93-101.
 18. Cheng A., Williamitis C.A., Slaughter M.S. Comparison of continuous-flow and pulsatile-flow left ventricular assist devices: is there an advantage to pulsatility? *Ann Cardiothorac Surg.* 2014. 3(6). P. 573-81.
 19. Chen Z., Zhang J., Kareem K., Tran D., Conway R.G., Arias K., Griffith B.P., Wu Z.J. Device-induced platelet dysfunction in mechanically assisted circulation increases the risks of thrombosis and bleeding. *Artif Organs.* 2019. 43(8). P. 745-755.
 20. Consolo F., Sferrazza G., Motolone G., Contri R., Valerio L., Lembo R., Pozzi L., Della Valle P., De Bonis M., Zangrillo A., Fiore G.B., Redaelli A., Slepian M.J., Pappalardo F. Platelet activation is a preoperative risk factor for the development of thromboembolic complications in patients with continuous-flow left ventricular assist device. *Eur J Heart Fail.* 2018. 20(4). P. 792-800.
 21. Consolo F., Sferrazza G., Motolone G., Pieri M., De Bonis M., Zangrillo A., Redaelli A., Slepian M.J., Pappalardo F. Shear-Mediated Platelet Activation Enhances Thrombotic Complications in Patients With LVADs and Is Reversed After Heart Transplantation. *ASAIO J.* 2019. 65(4). P. e33-e35
 22. Eckman P.M., John R. Bleeding and thrombosis in patients with continuous-flow ventricular assist devices. *Circulation.* 2012. 125(24). P. 3038-47.
 23. Fatullayev J., Samak M., Sabashnikov A., Zeriuoh M., Rahmanian P.B., Choi Y.H., Schmack B., Kallenbach K., Ruhparwar A., Eghbalzadeh K., Dohmen P.M., Karck M. et al. Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Thrombosis: A Danger Foreseen is a Danger Avoided. *Med Sci Monit Basic Res.* 2015. 21: P. 141-4.
 24. Garbade J., Bittner H.B., Barten M.J., Mohr F.W. Current trends in implantable left ventricular assist devices. *Cardiol Res Pract.* 2011. Vol. 2011. P. 1-9.
 25. Gurvits G.E., Fradkov E. Bleeding with the artificial heart: Gastrointestinal hemorrhage in CF-LVAD patients. *World J Gastroenterol.* 2017. 23(22). P. 3945-3953.
 26. Hu J., Mondal N.K., Sorensen E.N., Cai L., Fang H.B., Griffith B.P., Wu Z.J. Platelet glycoprotein Ibalpha ectodomain shedding and non-surgical bleeding in heart failure patients supported by continuous-flow left ventricular assist devices. *J Heart Lung Transplant.* 2014. 33(1). P. 71-9.
 27. Jaffer I.H., Fredenburgh J.C., Hirsh J., Weitz J.I. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can we prevent it? *J Thromb Haemost.* 2015. P. S72-81.
 28. Jaganathan S.K., Supriyanto E., Murugesan S., Balaji A., Asokan M.K. Biomaterials in cardiovascular research: applications and clinical implications. *Biomed Res Int.* 2014. Vol.2014. P. 1-11.
 29. John R., Panch S., Hrabe J., Wei P., Solovey A., Joyce L., Hebbel R. Activation of Endothelial and Coagulation Systems in Left Ventricular Assist Device Recipients. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2009. 88(4). P. 1171-1179.
 30. Kadakia S., Moore R., Ambur V., Toyoda Y. Current status of the implantable LVAD. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016. 64(9). P. 501-8.
 31. Klovaite J., Gustafsson F., Mortensen S.A., Sander K., Nielsen L.B. Severely impaired von Willebrand factor-dependent platelet aggregation in patients with a continuous-flow left ventricular assist device (HeartMate II). *J Am Coll Cardiol.* 2009. 53(23). P. 2162-7.
 32. Koliopoulou A., McKellar S.H., Rondina M., Selzman C.H. Bleeding and thrombosis in chronic ventricular assist device therapy: focus on platelets. *Curr Opin Cardiol.* 2016. 31(3). P. 299-307.
 33. Koliopoulou A., Selzman C.H. Stop the LVAD bleeding // *J Thorac Dis.* 2017. 9(5). P. E437-E439.
 34. Kushnir V.M., Sharma S., Ewald G.A., Seccombe J., Novak E., Wang I.W., Joseph S.M., Gyawali C.P. Evaluation of GI bleeding after implantation of left ventricular assist device. *Gastrointest Endosc.* 2012. 75(5). P. 973-9.

35. Meyer A.L., Malehsa D., Bara C., Budde U., Slaughter M.S., Haverich A., Strueber M. Acquired von Willebrand syndrome in patients with an axial flow left ventricular assist device. *Circ Heart Fail.* 2010. 3(6). P. 675-81.
36. Mondal N.K., Sorensen E.N., Hiivala N.J., Feller E.D., Pham S.M., Griffith B.P., Wu Z.J. Intraplatelet reactive oxygen species, mitochondrial damage and platelet apoptosis augment non-surgical bleeding in heart failure patients supported by continuous-flow left ventricular assist device. *Platelets.* 2015. 26(6). P. 536-44.
37. Muslem R., Caliskan K., Leebeek F.W.G. Acquired coagulopathy in patients with left ventricular assist devices. *J Thromb Haemost.* 2018. 16(3). P. 429-440
38. Nascimbene A., Neelamegham S., Frazier O.H., Moake J.L., Dong J.F. Acquired von Willebrand syndrome associated with left ventricular assist device. *Blood.* 2016. 127(25). P. 3133-41.
39. Nose Y. Heart failure: Continuous-flow LVADs improve clinical outcomes. *Nat Rev Cardiol.* 2010. 7(4). P. 184-6.
40. Pillitteri D., Pilgrimm A.K., Kirchmaier C.M. Novel Mutations in the GPIIb and GPIIIa Genes in Glanzmann Thrombasthenia. *Transfus Med Hemother.* 2010. 37(5). P. 268-277.
41. Potapov E.V., Ignatenko S., Nasser B.A., Loebe M., Harke C., Bettmann M., Doller A., Regitz-Zagrosek V., Hetzer R. Clinical significance of PIA polymorphism of platelet GP IIb/IIIa receptors during long-term VAD support. *Ann Thorac Surg.* 2004. 77(3). P. 869-74.
42. Pya Y., Bekbossynova M., Jetybayeva S., Bekbossynov S., Andossova S., Salov R., Medressova A., Novikova S., Murzagaliyev M. Initial 3-year outcomes with left ventricular assist devices in a country with a nascent heart transplantation program. *ESC Heart Fail.* 2016. 3(1). p. 26-34.
43. Radovancevic R., Matijevic N., Bracey A.W., Radovancevic B., Elayda M., Gregoric I.D., Frazier O.H. Increased leukocyte-platelet interactions during circulatory support with left ventricular assist devices. *ASAIO J.* 2009. 55(5). P. 459-64.
44. Schlendorf K., Patel C.B., Gehrig T., Kiefer T.L., Felker G.M., Hernandez A.F., Blue L.J., Milano C.A., Rogers J.G. Thrombolytic therapy for thrombosis of continuous flow ventricular assist devices. *J Card Fail.* 2014. 20(2). P. 91-7
45. Selgrade B.P., Truskey G.A. Computational fluid dynamics analysis to determine shear stresses and rates in a centrifugal left ventricular assist device. *Artif Organs.* 2012. 36(4). P. E89-96.
46. Slaughter M.S. Hematologic effects of continuous flow left ventricular assist devices. *J Cardiovasc Transl Res.* 2010. 3(6). P. 618-24.
47. Slaughter M.S., Sobieski II M. A., Graham J.D., Pappas P.S., Tatoes A.J., Koenig S.C. Platelet activation in heart failure patients supported by the HeartMate II ventricular assist device. *Int J Artif Organs.* 2011. 34(6). P. 461-8.
48. Steinlechner B., Dworschak M., Birkenberg B., Duris M., Zeidler P., Fischer H., Milosevic L., Wieselthaler G., Wolner E., Quehenberger P., Jilma B. Platelet dysfunction in outpatients with left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg.* 2009. 87(1). p. 131-7.
49. Suarez J., Patel C.B., Felker G.M., Becker R., Hernandez A.F., Rogers J.G. Mechanisms of bleeding and approach to patients with axial-flow left ventricular assist devices. *Circ Heart Fail.* 2011. 4(6). P. 779-84
50. Susen S., Rauch A., Van Belle E., Vincentelli A., Lenting P.J. Circulatory support devices: fundamental aspects and clinical management of bleeding and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015. 13(10). P. 1757-67
51. Szarszoi O., Maly J., Turek D., Urban M., Skalsky I., Riha H., Maluskova J., Pirk J., Netuka I. Implantation of Left Ventricular Assist Device Complicated by Undiagnosed Thrombophilia. *Tex Heart Inst J.* 2012. 39(5). P. 615-7.
52. Valerio L., Consolo F., Bluestein D., Tran P., Slepian M., Redaelli A., Pappalardo F. Shear-mediated platelet activation in patients implanted with continuous flow LVADs: A preliminary study utilizing the platelet activity state (PAS) assay. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2015 Aug. P. 1255-8.
53. Valerio L., Tran P.L., Sheriff J., Brengle W., Ghosh R., Chiu W.C., Redaelli A., Fiore G.B., Pappalardo F., Bluestein D., Slepian M.J. Aspirin has limited ability to modulate shear-mediated platelet activation associated with elevated shear stress of ventricular assist devices. *Thromb Res.* 2016. Vol. 140. P. 110-117.
54. Vincent F., Rauch A., Loobuyck V., Robin E., Nix C., Vincentelli A., Smadja D.M., Leprince P., Amour J., Lemesle G., Spillemaeker H., Debry N. et al. Arterial Pulsatility and Circulating von Willebrand Factor in Patients on Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol.* 2018. 71(19). P. 2106-2118.
55. Wever-Pinzon O., Selzman C.H., Drakos S.G., Saidi A., Stoddard G.J., Gilbert E.M., Labedi M., Reid B.B., et al. Pulsatility and the risk of nonsurgical bleeding in patients supported with the continuous-flow left ventricular assist device HeartMate II. *Circ Heart Fail.* 2013. 6(3). P. 517-26.
56. Zimpfer D., Netuka I., Schmitto J.D., Pya Y., Garbade J., Morshuis M., Beyersdorf F., Marasco S., Rao V., Damme L., Sood P., Krabatsch T. Multicentre clinical trial experience with the HeartMate 3 left ventricular assist device: 30-day outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016. 50(3). P. 548-54.

Контактная информация:

Жалбинова Мадина Руслановна – MSc, ассистент исследователь Лаборатории геномной и персонализированной медицины, ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев университет.

Почтовый адрес: 010000, г. Нур-Султан, проспект Кабанбай батыра, 53, блок S1, кабинет 409.

E-mail: madina8916@mail.ru

Телефон: +77014758466