

УДК 616.124.2–089.12

DOI 10.29039/2413-1725-2025-11-4-37-49

АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГЕМОДИНАМИКИ С ПОМОЩЬЮ НАСОСОВ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Головина К. О.^{1,2}, Головин А. М.², Айзман Р. И.^{1,3}

¹*ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», Новосибирск, Российская Федерация*

²*Акционерное общество НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ КОМПАНИЯ «ИМПУЛЬС-проект», Новосибирск, Российская Федерация*

³*ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора, Новосибирск, Российская Федерация*

E-mail: KG5577@yandex.ru

Настоящий обзор литературы посвящен анализу причин, вызывающих нарушения свертывающей системы крови в процессе использования насосов вспомогательного кровообращения (ВК), которые применяются для лечения больных хронической сердечной недостаточностью в терминальной стадии. Среди факторов, обуславливающих эти нарушения, выделяют длительный контакт клеток крови с инородной поверхностью имплантата, характер покрытия внутренней поверхности насоса, повышенная температура крови в местах контакта с насосом; высокая скорость вращения ротора, создающая турбулентное течение потока крови и другие, что приводит к разрушению клеток крови и развитию нарушений в форме гемолиза, тромбоза и кровотечений. Механизмы перечисленных осложнений в литературе трактуются неоднозначно.

Сказанное выше диктует актуальность анализа имеющихся результатов о механизмах влияния насосов ВК на свертывающую систему крови и способах профилактики ее нарушений.

Ключевые слова: система крови, гемолиз, тромбоз, насос вспомогательного кровообращения.

ВВЕДЕНИЕ

Традиционно при лечении пациентов, страдающих тяжелыми формами хронической сердечной недостаточности (ХСН), проводят трансплантацию сердца, которая, однако, имеет множество ограничений, связанных с отсутствием достаточного количества доноров, наличием противопоказаний для реципиентов и т. д. [1].

Одним из предложенных методов решения существующей проблемы является имплантация в левый желудочек сердца систем вспомогательного кровообращения (ВК) левожелудочкового обхода (ЛЖО) [2, 3].

Ключевым элементом систем ВК ЛЖО является насос, который подключается к левому желудочку сердца и нисходящей либо восходящей аорте пациента.

В настоящее время для вспомогательного кровообращения преимущественно используются ротационные насосы постоянного потока осевого и центробежного типов. При этом одной из основных проблем терапии с помощью насосов ВК

является степень их влияния на систему крови пациента и последующие осложнения.

Так, после имплантации насосов ВК осевого типа у пациентов в основном наблюдаются гемолитические нарушения [4–7], что может быть связано с очень высокими оборотами электродвигателя, достигающими значений от 5 000 до 10 000 об/мин при производительности 5–7 л/мин [8].

В отличие от осевых, центробежные насосы характеризуются более низкой травматизацией клеток крови, но при этом они более часто вызывают гиперкоагуляцию, вероятно, вызванную центробежным потоком [2, 10, 11].

Различные осложнения, вызываемые насосами ВК [12–14], определяют важность более глубокого понимания физиологических механизмов, лежащих в основе нарушений свертывающей системы крови.

Целью настоящего обзора литературы является анализ факторов, приводящих к нарушениям свертывающей системы крови в процессе использования насосов ВК, а также рассмотрение путей решения данной проблемы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По рассматриваемой теме проведен анализ публикаций за последние 25 лет. Проанализировано более 100 публикаций. Для данного обзорного исследования отобраны 35 статей. При литературном поиске нами были использованы термины: «модели гемодинамики», «насос крови», «гемолиз и насосы крови», «тромбоз и насосы крови», «кровотечения и насосы крови».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В научном мире до сих пор ведутся дебаты и исследования, направленные на понимание механизмов, приводящих к нарушениям свертывающей системы крови при терапии вспомогательного кровообращения (ВК). Сложность заключается в том, что патофизиологические процессы, лежащие в основе этих осложнений, остаются недостаточно изученными и понятными [15].

В первую очередь оказалось, что дизайн и принцип функционирования насосов системы ВК играют ключевую роль в степени развития гемолиза после их установки. Это происходит при использовании насосов в моделях гемодинамики как *in vitro* [11], так и *in vivo* на животных [16] и в клинике [2].

Исследования показали, что при длительной эксплуатации осевых насосов сердца (более 1 года), скорость вращения ротора, превышающая 7000 оборотов в минуту, является критической. Такая скорость приводит к значительному механическому воздействию на эритроциты, вызывая выраженный гемолиз. В результате этого организм не способен своевременно компенсировать потери клеток крови [4]. Считают, что поток крови, создаваемый осевыми насосами ВК, вызывает наибольшую травматизацию клеток крови, что отличает указанные насосы от центробежных [17].

В исследовании *Bourque K.* и его коллег проводилось сравнение показателей уровня свободного гемоглобина в результате 6-часовой работы осевого насоса *HeartMate II* (скорость вращения ротора 6000 об/мин) и центробежного насоса

HeartMate III (3000 об/мин) в эксперименте, выполненном на специальной установке с использованием донорской крови при клинически значимой скорости кровотока 5 л/мин. Выявлено, что при использовании осевого насоса HeartMate II уровень свободного гемоглобина достигал более высоких значений (103 мг/дл), чем при центробежном насосе HeartMate III (54 мг/дл) [11].

В другом исследовании на аналогичной установке осевой насос EVAHEART (2500 об/мин) на протяжении всего эксперимента не вызвал существенного изменения уровня свободного гемоглобина в крови, в то время как при использовании центробежного насоса HeartMate III наблюдался рост уровня свободного гемоглобина от базового значения 0,1 до 0,15 г/л [18].

Изложенное позволяет поставить под сомнение только влияние осевого потока на травматизацию клеток крови, и в то же время подчеркивает непосредственную связь между скоростью вращения ротора и гемолизом.

Маркерами высокого уровня гемолиза являются повышенные концентрации билирубина (ctBil) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плазме крови.

В клиническом исследовании, проведенном *Birschmann I.* с коллегами [2], оценивались показатели системы свертывания крови и гемолиза у двух групп пациентов по 10 чел. в каждой, которым была проведена имплантация: А) осевого насоса HeartMate II и Б) центробежного насоса с магнитной левитацией ротора HeartWare HVAD (1800–4000 об/мин). Было установлено, что в группе А средние уровни лактатдегидрогеназы и билирубина были выше, чем в группе Б (ЛДГ: 469,8 против 249,8 ед/л; ctBil: 12,0 против 9,5 ммоль/л, $P<0,001$). Другие параметры, такие как содержание гемоглобина, количество тромбоцитов, Международное нормализованное отношение и активированное частичное тромбопластиновое время (aCTB) существенно не различались между группами. На основании разницы в концентрациях ЛДГ и ctBil авторы предположили, что у пациентов группы А наблюдался повышенный уровень гемолиза в результате больших напряжений сдвига, создаваемых осевым характером потока от насоса HeartMate II [2]. При использовании в экспериментах разработанного нами дискового насоса [19], который функционировал со скоростью 2500 об/мин. максимальное значение ЛДГ повышалось до $176\pm0,6$ ед/л, а ctBil – до 11,9 ммоль/л [20], что свидетельствовало о меньшей травматизации клеток крови при уменьшении скорости вращения ротора.

Под воздействием механических сил, обеспечивающих движение крови, мембранны красных кровяных телец истончаются, что приводит к повышению их проницаемости, утечке гемоглобина, лактатдегидрогеназы и фосфолипидов. Результатом механического воздействия является также утрата способности эритроцитов к упругой деформации, благодаря которой в норме они эффективно преодолевают узкие просветы, формирующие «селезёночный фильтр», который состоит из ретикулярных клеток и волокон, а также макрофагов, дендритных и эндотелиальных клеток. В результате эритроциты приобретают ригидные свойства и становятся объектом фагоцитоза со стороны эндотелиальных клеток венозных синусов и макрофагов селезёнки, либо подвергаются ремоделированию [21].

На примере центробежного насоса BP-80 *Inoue M.* и его коллегами было установлено, что степень окисления клеточной мембранны эритроцитов была

ускорена повышенным уровнем свободного гемоглобина в плазме в результате более интенсивного разрушения эритроцитов из-за механического напряжения сдвига, вызываемым увеличением скорости вращения ротора электродвигателя насоса. Это приводило к образованию активных форм кислорода (АФК), таких как перекись водорода (H_2O_2) и супероксид (O_2^-), которые индуцируют комплексы между спектрином и гемоглобином, что увеличивает жесткость мембран эритроцитов и снижает их деформируемость, в результате чего эритроциты приобретают признаки, присущие старым клеткам крови [22].

Исследование, проведенное *Wright G.*, показало, что эритроциты обладают высокой устойчивостью к различным воздействиям, однако они особенно уязвимы перед сдвиговым напряжением. Установлено, что критическим фактором, способствующим разрушению мембраны красных кровяных телец, является достижение определенного порогового потенциала. Этот порог, соответствующий сдвиговому напряжению в кровотоке, определен на уровне 43 Паскаля. Превышение данного значения приводит к повреждению мембраны, при этом важную роль играет не только величина порогового потенциала, но и продолжительность его воздействия на эритроциты [23].

Когда в кровеносной системе происходит распад эритроцитов, запускается цепочка реакций, включая освобождение гемоглобина и аргиназы, что приводит к ряду важных последствий. Одно из ключевых последствий – это уменьшение количества оксида азота (NO) из-за его поглощения свободным гемоглобином, что вызывает сужение кровеносных сосудов, ускоряет образование тромбоцитов и инициирует процесс свертывания крови, включая активацию фактора XIII. Это приводит к увеличению спазма сосудов, активации клеток эндотелия и формированию тромбов. В дополнение образование реактивных форм кислорода может способствовать окислительному стрессу, что, в свою очередь, наносит ущерб мембранам клеток, вызывая цитотоксичность и воспалительные реакции. Все эти механизмы негативно сказываются на состоянии эндотелия, повышая опасность образования тромбов [24].

При использовании механических сердечных протезов критически важно осознавать связанные с ними опасности, среди которых особенно выделяются проблемы, вызванные тромбоэмбolicкими явлениями. Эти проблемы могут возникнуть из-за накопления крови в отдельных участках протеза и повышения температуры в этих зонах, что способствует формированию тромбов. Тромбы могут существенно нарушить функционирование устройства, снижая его способность эффективно перекачивать кровь, что в итоге может привести к его поломке. При отрыве тромбоцитарного сгустка и его циркуляции в кровотоке происходит его нарушение или закупоривание кровеносных сосудов жизненно важных органов, что может привести к фатальным последствиям [25].

Механизмы, посредством которых гемолиз приводит к тромбозу, многогранны.

Madden J. L. и его коллеги [26] считают, что усиление гемолиза у пациентов, проходящих терапию ВК, часто вызывает такое осложнение как тромбоз, поскольку гемолиз сам по себе может вызвать тромбоз по механизму обратной связи

активации тромбоцитов. Свободный гемоглобин в плазме снижает биодоступность оксида азота, что, в свою очередь, усиливает активацию тромбоцитов.

В исследовании, выполненном под руководством *Bluestein D.*, установлено, что гемолиз, который наблюдается у пациентов при использовании насоса ВК, может влиять на все три компонента триады Вирхова: гиперкоагуляцию, дисфункцию эндотелия и застой крови [27].

Другим фактором риска развития тромбоэмбolicких осложнений у пациентов после имплантации является характер кровотока, создаваемый современными насосами [10]. Отсутствие пульсации в этом кровотоке может способствовать образованию тромбов [28]. Непульсирующий кровоток, развиваемый насосами ВК, провоцирует гемодинамические изменения, которые являются стимулом, побуждающим эндотелиальные клетки и клетки крови высвобождать в кровоток микрочастицы размером 1 мкм [9, 10, 29].

Важным компонентом, влияющим на скорость тромбообразования, является внутренняя поверхность насоса. Ее обработка электронным лучом с последующим нанесением кремний-углеродной пленки вызывала антитромбогенный эффект по сравнению с необработанной поверхностью [30].

Использование конструктивных элементов, таких как рассекатель потока, электромагнитный ротор, магнитогидродинамический подвес, обработанная внутренняя поверхность насоса позволяет существенно сократить, а в некоторых случаях полностью предотвратить образование тромбов в насосе [2, 20, 30].

Одна из критических зон, влияющая на тромбоэмбolicкие процессы, – это область высокой температуры, обнаруживаемая в местах, где расположены электродвигатели и подшипники насоса. Проблема уменьшения таких тепловых зон в конструкции насоса остается актуальной, поскольку до настоящего времени не найдено окончательного решения этого вопроса на инженерном уровне. В исследовании, выполненном *Yost G.* [31], был сделан вывод о том, что когда насос *HeartMate II* функционировал на уровне между 6000 и 9000 оборотов в минуту [7], это вызывало более сильное повышение температуры его внешней части в сравнении с насосом *HeartWare HVAD*, который работал при меньшей скорости, а именно 3000-4000 оборотов в минуту [32].

В работе *Kusters R. W. J.* было установлено, что изменение скорости вращения ротора в диапазоне от 1000 до 1500 оборотов в минуту не ведет к значительному повышению температуры крови, и одновременно способствует снижению гемолиза и тромбоэмбolicких осложнений [33].

Таким образом, использование насосов ВК в определенных условиях создаёт реальные возможности для активации каскада реакций свёртывания крови и агрегации тромбоцитов.

Чтобы сбалансировать риск кровотечения и тромбоза используется антикоагулянтная терапия [34]. Однако антикоагулянтная терапия вызывает другую, не менее важную, проблему внутренних кровотечений.

В клиническом исследовании *Tarzia V.* и коллегами [9], было установлено, что у пациентов с имплантируемым осевым насосом ВК ЛЖО *Jarvik 2000* наблюдалось значительное снижение количества тромбоцитов после имплантации, чего не было у

пациентов с имплантируемым центробежным насосом ВК ЛЖО *HeartWare* с магнитным подшипником. И наоборот, уровни активации тромбоцитов и системы свертывания крови были значительно выше в группе пациентов с насосом *HeartWare*.

Возможно, насосы с осевым потоком вызывают большую степень разрушения тромбоцитов, в то время как центробежные насосы создают больший риск тромбоза.

Еще одним важным показателем, позволяющим объективно оценить гемолизные характеристики насосов ВК в исследованиях *in vitro*, является нормализованный индекс гемолиза (NIH) и модифицированный индекс гемолиза (МИН).

В исследовании, проведенном *Bourque K.* и его коллегами, в результате 6-часовой работы осевого насоса *HeartMate II* при производительности 5 л/мин расчетное значение МИН составило 9,8, а для центробежного насоса *HeartMate III* при такой же производительности – 3,5 [11].

В другом аналогичном исследовании *in vitro* центробежных насосов *CentriMag* (3425 об/мин) и *RotaFlow* (3000 об/мин), расчетное значение NIH для насоса *CentriMag* составило 0,041, МИН 6,08, а для насоса *RotaFlow* – 0,021 и 3,28 соответственно [35].

При использовании разработанного нами дискового насоса [19] в экспериментах на гемодинамических моделях на стенде и *in vivo* на телятах среднее значение NIH составило 0,0018, а среднее значение МИН – 2,18 [20].

Таким образом, осевой насос *HeartMate II* вызвал наибольший гемолиз в сравнении с центробежными насосами *HeartMate III*, *CentriMag*, *RotaFlow* и нашим дисковым насосом ВК.

Вероятно, дисковый насос вызывал сопоставимую с насосами центробежного типа травму клеток крови.

С целью выявления причин меньшего негативного воздействия на гемолитические параметры крови дискового насоса в сравнении с другими типами насосов ВК – осевыми и центробежными, был проведен сравнительный анализ их конструкций, результаты которого представлены в таблице 1.

В сравнении с центробежными и осевыми насосами, дисковые насосы отличаются методом продвижения крови (ламинарное течение) и более низкой скоростью вращения ротора при том же объеме перекачиваемой жидкости, благодаря чему снижается разрушение кровяных клеток, т.е. уровень гемолиза, и сохраняются гомеостатические показатели крови [20].

Представленные результаты позволяют сделать вывод, что насосы ВК дискового и центробежного типов, в отличие от насосов осевого типа, вызывают существенно меньший гемолиз. В то же время насосы центробежного и дискового типов, в отличие от осевых насосов, могут в большей степени способствовать тромбоэмбolicким осложнениям.

Таблица 1
Результаты сравнительного анализа влияния на показатели крови насосов ВК
осевого, центробежного и дискового типов

Показатели	Оевые насосы	Центробежные насосы	Дисковый насос
Принцип работы	силовое воздействие вращающегося ротора на поток крови	силовое воздействие вращающегося ротора на поток крови	<i>вязкое трение</i>
Движение потока	Параллельно оси вращающегося ротора	Радиально за счет центробежных сил	Радиально за счет эффекта вязкого трения – ламинарный ток
Скорость вращения ротора (об/мин) при производительности 5–7 л/мин	3000–10000	3000–6000	2500–3000
Гемолиз	Существенный при скорости более 7000 об/мин.	Не существенный.	Незначительный.
Другие нарушения системы крови	Интенсивное разрушение тромбоцитов, частые внутренние кровотечения.	Тромбоз в результате нагрева и наличия застойных зон	Незначительный тромбоз в результате нагрева.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ литературы и собственных данных свидетельствует не только о положительных эффектах, обусловленных «заменой» сократительной функции левого желудочка насосами ВК, но и о возможности возникновения ряда осложнений со стороны системы крови (гемолиз, тромбоз). Механизмы, приводящие к нарушениям свертывающей системы крови, во многом обусловлены конструкцией насоса ВК, скоростью, с которой осуществляется перекачивание крови, создаваемой температурой в процессе работы насоса и длительностью его применения. Учитывая эти факторы, при использовании насосов ВК можно существенно уменьшить степень гемолитических и тромбоэмбологических нарушений крови.

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Трансплантация сердца, наличие трансплантированного сердца, отмирание и отторжение трансплантата сердца», утверждённые Минздравом России, 2023.
2. Birschmann I., Ambient hemolysis and activation of coagulation is different between HeartMate II and HeartWare left ventricular assist devices. / I. Birschmann, M. Dittrich, T. Eller [et al.] // J Heart Lung Transplant. – 2014. – Vol. 33, No 1. – P. 80–7.
3. Papanastasiou C. A. Comprehensive review of hemolysis in ventricular assist devices / Papanastasiou C. A., Kyriakoulis K. G., Theochari C. A. [et al.] // World J. Cardiol. – 2020. – Vol. 12, No 7. – P. 334–341.
4. Kohre I. Haemolysis induced by mechanical circulatory support devices: unsolved problems / I. Kohre // Perfusion. – 2020. – Vol. 35, No 6. – P. 474–483.
5. Moazami N. Axial and centrifugal continuous-flow rotary pumps: a translation from pump mechanics to clinical practice / N. Moazami, K. Fukamachi, M. Kobayashi [et al.] // J. Heart Lung Transplant. – 2013. – Vol. 32, No 1. – P. 1–11.
6. Nomura S. High-shear-stress-induced activation of platelets and microparticles enhances expression of cell adhesion molecules in THP-1 and endothelial cells / S. Nomura, N. N. Tandon, T. Nakamura [et al.] // Atherosclerosis. – 2001. – Vol. 158, No 2. – P. 277–287.
7. Noor M. R. Relationship between pump speed and exercise capacity during HeartMate II left ventricular assist device support: influence of residual left ventricular function. / M. R. Noor, C. Bowles, N. R. J. Banner // Heart Fail. – 2012. – Vol. 14, No 6. – P. 613–620.
8. Sheng-Shou Z. Y. H. In vivo experimental testing of the FW axial blood pump for left ventricular support in Fu Wai Hospital / Z. Y. H Sheng-Shou, Z. Jian-Ye, S. Han-Song [et al.] // ASAIO J. – 2009. – Vol. 55, No 1. – P. 28–32.
9. Tarzia V. Hemorrhage and thrombosis with different LVAD technologies: a matter of flow? / V. Tarzia, E. Buratto, G. Bortolussi [et al.] // Ann Cardiothorac Surg. – 2014. – Vol. 3, No 6. – P. 582–4.
10. Amir O. Peripheral vascular reactivity in patients with pulsatile vs axial flow left ventricular assist device support / O. Amir, B. Radovancevic, R.M. Delgado. // J. Heart Lung Transplant. – 2006. – Vol. 25, No 4. – P. 391–394.
11. Bourque K. Design rationale and preclinical evaluation of the HeartMate 3 Left Ventricular Assist System for hemocompatibility / K. Bourque, C. Cotter, C. Dague // ASAIO J. – 2016. – Vol. 62, No 4. – P. 375–83.
12. Иткин Г. П. Устройства для вспомогательного кровообращения: прошлое, настоящее и будущее непульсирующих насосов / Г. П. Иткин // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2009. – Т. 11, №3. – С. 81–87.
13. Иткин Г. П. Особенности длительной механической поддержки кровообращения с помощью насосов непрерывного потока / Г. П. Иткин, Е. Г. Шохина, С. Ю. Шемакин [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – Т. 146, №2. – С. 110–15.
14. Кошелева Н. А. Ведение пациента с терминальной хронической сердечной недостаточностью / Н. А. Кошелева, Е. Ю. Пономарева, Д. С. Седов // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 273–276.
15. Rkiouak A. Hemolysis and Venous Thrombosis: Which Link? / A. Rkiouak, I. Kassimi, N. Sahel // Clin. Med. Rev. Case Rep. – 2020. – Vol. 7, No 11. – P. 1–5.
16. Loree H. M. The Heartmate III: design and in vivo studies of a maglev centrifugal left ventricular assist device. / H. M. Loree, K. Bourque, D. B. Gernes // Artif Organs. – 2001. – Vol. 25, No 5. – P. 386–91.
17. Колоскова Н. Н. Механическая поддержка кровообращения у детей: патофизиология педиатрического гемостаза и алгоритмы послеоперационного ведения / Н. Н. Колоскова, Т. А. Халилулин, Д. В. Рябцев // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2023. – Т. 1, № 25. – С. 90–98.
18. Yamazaki K. An implantable centrifugal blood pump with a re-circulating purge system (Cool-Seal system) / K. Yamazaki, P. Litwak, O. Tagusari, // Artif. Organs. – 1998. – Vol. 22, No 6. – P. 466–74.

АНАЛИЗ НАРУШЕНИЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ...

19. Головин А. М. Патент РФ RU210144U1 Дисковый насос левожелудочкового обхода для поддержания механической работы сердца. / Головин А. М., Головина К. О. – Опубликовано 30.03.2022г. Бюл. №10. https://yandex.ru/patents/doc/RU210144U1_20220330.
20. Головина К. О. Влияние аппарата механической поддержки кровообращения левожелудочкового обхода дискового типа на некоторые показатели крови. / Головина К. О., Головин А. М., Айзман Р. И. // Клиническая физиология кровообращения. – 2023. – 20 (1). – С. 78–88. DOI: 10.24022/1814-6910-2023-20-1-78-88.
21. Чумакова С. П. Особенности физиологии эритроцитов. Гемолиз и эритротоз. / Чумакова С. П., Уразова О. И., Зима А. П., Новицкий В. В. // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 343–351.
22. Inoue M. Evaluation of erythrocyte membrane oxidation due to their exposure to shear flow generated by extracorporeal blood pump. / Inoue M., Udon Y., Kato Y., Fukui K., Watanabe N. // Int J Artif Organs. 2024. – 47(3). – С. 155–161. DOI: 10.1177/03913988241230942.
23. Wright G. Haemolysis during cardiopulmonary bypass: update. / Wright G. // Perfusion. – 2001. – 16 (5). – С. 345–51. DOI: 10.1177/026765910101600504.
24. Орлов Ю. П. Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов в развитии органных дисфункций при критических состояниях. / Орлов Ю. П. // Общая реаниматология. – 2008. – 4 (2). – С. 88–93. DOI: 10.15360/1813-9779-2008-2-88.
25. McClane N. Identification of novel hemostatic biomarkers of adverse clinical events in patients implanted with a continuous-flow left ventricular assist device. / McClane N., Jeske W., Walenga J. M., Escalante V., Hoppensteadt D., Schwartz J. et al. // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2018. – 24 (6). – С. 965–972. DOI: 10.1177/1076029618760235.
26. Madden J. L. Baseline red blood cell osmotic fragility does not predict the degree of post-LVAD hemolysis. / Madden J. L., Drakos S. G., Stehlik J., McKellar S. H., Rondina M. T., Weyrich A. S. // ASAIO J. – 2014. – 60(5). – С. 524–528. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000106.
27. Bluestein D. Device thrombogenicity emulation: a novel methodology for optimizing the thromboresistance of cardiovascular devices. / Bluestein D., Girdhar G., Einav S., Slepian M. J. // J. Biomech. – 2013. – 46(2). – С. 338–344. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2012.11.033.
28. Muslem R. Acute kidney injury and 1-year mortality after left ventricular assist device implantation. / Muslem R., Caliskan K., Akin S., Sharma K., Gilhotra N. A., Constantinescu A. A., Houston B., Whitman G., Tedford R. J., Hesselink D. A., Bogers Ad. JJC., Russell S. D., Manintveld O. C. // J Heart Lung Transplant. – 2018. – 37. – С. 116–123. DOI: 10.1016/j.healun.2017.11.005.
29. Brisco M. A. Blood urea nitrogen/creatinine ratio identifies a high-risk but potentially reversible form of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure. / Brisco M. A., Coca S. G., Chen J., Owens A. T., McCauley B. D., Kimmel S. E., Testani J. M. // Circ. Heart Fail. – 2013. – 6 (2). – С. 233–239. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968230.
30. Головина К. О. Влияние различных видов покрытия дискового насоса МПК на показатели крови / Головина К. О. // Молодые исследователи за устойчивое развитие. Сборник статей XII Международной научно-практической конференции. – Петрозаводск, 2025. – С. 37–43.
31. Yost G. Heat generation in axial and centrifugal flow left ventricular assist devices. / Yost G., Joseph C. R., Royston T., Tatooles A., Bhat G. // ASAIO J. – 2016. – 62 (6). – С. 684–689. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000438.
32. Horobin J. T. Speed modulation of the HeartWare HVAD to assess in vitro hemocompatibility of pulsatile and continuous flow regimes in a rotary blood pump. / Horobin J. T., Simmonds M. J., Nandakumar D., Gregory S. D., Tansley G., Pauls Jo P., Girnghuber A., Balletti N., Fraser J. F. // Artif. Organs. – 2018. – 42 (9). – С. 879–890. DOI: 10.1111/aor.13142.
33. Kusters R. W J. Blood warming, pump heating and haemolysis in low-flow extracorporeal life support; an in vitro study using freshly donated human blood. / Kusters R. W J., Simons A. P., Lancé M. D., Ganushchak Y. M., Bekers O., Weerwind P.W. // Perfusion. – 2017. – 32(1). – С. 27–34. DOI: 10.1177/0267659116656045.
34. Stern D. R. Increased frequency of gastrointestinal bleeding after implantation of HeartMate II LVAD. / Stern D. R., Kazan J., Edwards P., Maybaumet S., Bello R. A., D'Alessandro D.A. et al. // J. Card. Surg. – 2010. – 25 (3). – С. 352–356. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2010.01025.x.

35. Sobieski M. A. Blood trauma testing of CentriMag and Rotaflow centrifugal flow devices: a pilot study. / Sobieski M. A., Giridharan G. A., Ising M., Koenig S. C., Slaughteret M. S. // Artif Organs. – 2012. – 36. – C. 677–682.

**ANALYSIS OF DISORDERS OF THE BLOOD COAGULATION SYSTEM IN
MODELING OF HEMODYNAMICS USING AUXILIARY BLOOD
CIRCULATION PUMPS (LITERATURE REVIEW)**

Golovina K. O.^{1,2}, Golovin A. M.², Aizman R. I.^{1,3}

¹*Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russian Federation.*

²*JOINT-Stock Company SCIENTIFIC AND PRODUCTION COMPANY "IMPULSE-project",
Novosibirsk, Russian Federation.*

³*Novosibirsk Scientific Research Institute of Hygiene, Rospotrebnadzor, Novosibirsk, Russian
Federation
E-mail: KG5577@yandex.ru*

This review based on literature and own data is devoted to the analysis of the causes of blood coagulation disorders *in vitro* and *in vivo* hemodynamic modeling in the process of using assisted circulation (AC) pumps, which are used to treat patients with terminal chronic heart failure. Among the factors causing these disorders are long-term contact of blood cells with the foreign surface of the implant; mechanical loads on blood cells created by the rotor of the pump electric motor; high rotor speed, creating turbulent blood flow; internal surface of the pumps, increased temperature in the area of blood contact with the pump, and others, that lead to the destruction of blood cells and the development of disorders in the form of hemolysis, thrombosis, and bleeding. The mechanisms of these complications are interpreted ambiguously in literature, since the design and operating principle of AC pumps play a key role in determining the degree of hemolysis after their installation. It is generally accepted that the axial flow created by axial AC pumps causes the greatest trauma to blood cells, which distinguishes these pumps from centrifugal ones. At the same time, it has been established that there is a direct connection between the rotor speed and hemolysis. In the study by Kohre I. et al. (2020) it was shown that the pump rotor speed exceeding 7000 rpm is a threshold and leads to significant destruction of red blood cells. In the study by Bourque K. et al. (2016) it was proven that an axial pump operating at a speed of 6000 rpm caused greater trauma, compared to a centrifugal pump, the operating speed of which was 3000 rpm. In another study on a similar setup, the EVAHEART axial pump (2500 rpm) did not cause a significant change in the level of free hemoglobin in the blood throughout the experiment, while when using the HeartMate III centrifugal pump, an increase in the level of free hemoglobin was observed from the baseline value of 0.1 to 0.15 g / l. Thus, the rotor speed is the key factor influencing the development of hemolysis during auxiliary therapy. Another equally important issue is the relationship between hemolysis and thrombosis. The mechanisms by which hemolysis leads to thrombosis are multifaceted. According to Madden J. L. et al. (2014), during AC therapy, increased hemolysis causes thrombosis through the feedback mechanism of

platelet activation, since free hemoglobin in the plasma reduces the bioavailability of nitric oxide, which, in turn, enhances platelet activation. Significant are the results of Bluestein D. et al. (2013) studies indicated that hemolysis observed during AC therapy can affect all three components of Virchow's triad: hypercoagulation, endothelial dysfunction and blood stagnation. In comparison with centrifugal and axial pumps, disc pumps differ in the method of blood movement (laminar flow) and a lower rotor speed with the same volume of pumped liquid, which reduces the destruction of blood cells. The mechanisms leading to disorders of the blood coagulation system are largely determined by the design of the pump, the speed at which blood is pumped, the temperature generated during pump operation, and the duration of its use. Considering these factors, it is possible significantly to reduce the degree of hemolytic and thromboembolic blood disorders.

Keywords: blood system, hemolysis, thrombosis, auxiliary blood circulation pump.

References

1. *Clinical guidelines "Heart transplantation, presence of a transplanted heart, rejection and rejection of a heart transplant", approved by the Russian Ministry of Health.* (2023).
2. Birschmann I., Dittrich M., Eller T., Wiegmann B., Reininger A. J., Budde U., Strüber M. Ambient hemolysis and activation of coagulation is different between HeartMate II and HeartWare left ventricular assist devices, *J Heart Lung Transplant*, **33**(1), 80 (2014). DOI: 10.1016/j.healun.2013.11.010. Epub 2013 Dec 1.
3. Papanastasiou C. A., Kyriakoulis K. G., Theochari C. A., Kokkinidis D. G., Karamitsos T. D., Palaiodimos L. Comprehensive review of hemolysis in ventricular assist devices, *World J. Cardiol.*, **12**(7), 334 (2020). DOI: 10.4330/wjc.v12.i7.334.
4. Kohre I. Haemolysis induced by mechanical circulatory support devices: unsolved problems, *Perfusion*, **35**(6), 474 (2020). DOI: 10.1177/0267659120931307.
5. Moazami N., Fukamachi K., Kobayashi M., Smedira N. G., Hoercher K. J., Massiello A., Lee S., Horvath D. J., Starling R. C. Axial and centrifugal continuous-flow rotary pumps: a translation from pump mechanics to clinical practice, *J. Heart Lung Transplant*, **32**(1), 1 (2013). DOI: 10.1016/j.healun.2012.10.001.
6. Nomura S., Tandon N. N., Nakamura T., Cone J., Fukuahara S., Kambayashi J. High-shear-stress-induced activation of platelets and microparticles enhances expression of cell adhesion molecules in THP-1 and endothelial cells, *Atherosclerosis*, **158** (2), 277 (2001). DOI: 10.1016/s0021-9150(01)00433-6.
7. Noor M. R., Bowles C., Banner N. R. Relationship between pump speed and exercise capacity during HeartMate II left ventricular assist device support: influence of residual left ventricular function, *Eur. J. Heart Fail.*, **14** (6), 613 (2012). DOI: 10.1093/eurjhf/hfs042. Epub 2012 Apr 14.
8. Zhang Yan Hu Sheng-Shou, Zhou Jian-Ye, Sun Han-Song, Tang Y., Zhang H., Zheng Z., Li Guo-Rong, Zhu Xiao-Dong, Gui Xin-Min. In vivo experimental testing of the FW axial blood pump for left ventricular support in Fu Wai Hospital, *ASAIO J.*, **55**(1), 28 (2009). DOI: 10.1097/MAT.0b013e31818f592f.
9. Tarzia V., Buratto E., Bortolussi G., Gallo M., Bejko J., Bianco R., Bottio T., Gerosa G. Hemorrhage and thrombosis with different LVAD technologies: a matter of flow? *Ann Cardiothorac Surg*, **3**(6), 582 (2014). DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.08.21.
10. Amir O., Radovancevic B., Delgado R. M., Kar B., Radovancevic R., Henderson M., Cohn W. E., Smart F. W. Peripheral vascular reactivity in patients with pulsatile vs axial flow left ventricular assist device support, *J. Heart Lung Transplant.*, **25** (4), 391 (2006). DOI: 10.1016/j.healun.2005.11.439.
11. Bourque K., Cotter C., Dague C., Harjes D., Dur O., Duhamel J., Spink K., Walsh K., Burke E. Design rationale and preclinical evaluation of the HeartMate 3 Left Ventricular Assist System for hemocompatibility, *ASAIO J.*, **62**(4), 375 (2016). DOI: 10.1097/MAT.0000000000000388.
12. Itkin G. P. Devices for Auxiliary Circulation: Past, Present, and Future of Non-pulsating Pumps, *Bulletin of Transplantation and Artificial Organs*, **11**(3), 81 (2009). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2009-3-81-87>.

13. Itkin G. P., Shokhina E. G., Shemakin S. Yu., Poptsov V. N., Shumakov D. V., Gautier S. V. Features of Long-Term Mechanical Circulatory Support Using Continuous-Flow Pumps, *Bulletin of Transplantation and Artificial Organs*, **2** (14), 110 (2014). DOI: 10.15825/1995-1191-2012-2-110-115.
14. Kosheleva N. A., Ponomareva E. Yu., Sedov D. S. Management of a Patient with Terminal Chronic Heart Failure, *Clinical Medicine*, **3** (96), 273 (2018). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-3-273-276>.
15. Rkiouak A., Kassimi I. EI., Sahel N., Zaizaa M., Sekkach Y. Hemolysis and Venous Thrombosis: Which Link? *Clin. Med. Rev. Case Rep.*, **7** (11), 1 (2020). DOI: 10.23937/2378-3656/1410329.
16. Loree H. M., Bourque K., Gernes D. B., Richardson J. S., Poirier V. L., Barletta N., Fleischli A., Foiera G., Gempp T. M., Schoeb R., Litwak K. N., Akimoto T., Kameneva M., Watach M. J., Litwak P. The Heartmate III: design and in vivo studies of a maglev centrifugal left ventricular assist device, *Artif Organs*, **25**(5), 386 (2001). DOI: 10.1046/j.1525-1594.2001.025005386.x.
17. Koloskova N. N., Khalilulin T. A., Ryabtsev D. V., and Poptsov V. N.. Mechanical Support of Blood Circulation in Children: Pathophysiology of Pediatric Hemostasis and Postoperative Management Algorithms, *Bulletin of Transplantation and Artificial Organs*, **1** (25), 90 (2023).
18. Yamazaki K., Litwak P., Tagusari O., Mori T., Kono K., Kameneva M., Watach M., Gordon L., Miyagishima M., Tomioka J., Umez M., Outa E., Antaki J. F., Kormos R. L., Koyanagi H., Griffith B. P. An implantable centrifugal blood pump with a re-circulating purge system (Cool-Seal system), *Artif. Organs*, **22**(6), 466 (1998). DOI: 10.1046/j.1525-1594.1998.06156.x.
19. Golovin A. M., Golovina K. O. RF Patent RU210144U1. *Left Ventricular Bypass Disc Pump for Maintaining Mechanical Heart Function*. Published on March 30, 2022. Bulletin No. 10. https://yandex.ru/patents/doc/RU210144U1_20220330.
20. Golovina K. O., Golovin A. M., Aizman R. I. The effect of a mechanical circulatory support device for left ventricular bypass of the disc type on certain blood parameters, *Clinical Physiology of Circulation*, **20** (1), 78 (2023). DOI: 10.24022/1814-6910-2023-20-1-78-88.
21. Chumakova S. P., Urazova O. I., Zima A. P., Novitsky V. V. Features of the physiology of erythrocytes, *Hemolysis and eryptosis. Hematology and Transfusion*, **63**(4), 343 (2018). DOI 10.25837/HAT.2019.51.80.003.
22. Inoue M., Udono Y., Kato Y., Fukui K., Watanabe N. Evaluation of erythrocyte membrane oxidation due to their exposure to shear flow generated by extracorporeal blood pump, *Int J Artif Organs*, **47**(3), 155 (2024). DOI: 10.1177/03913988241230942.
23. Wright G. Haemolysis during cardiopulmonary bypass: update, *Perfusion*, **16** (5), 345 (2001). DOI: 10.1177/026765910101600504.
24. Orlov Yu. P. Intravascular hemolysis of erythrocytes in the development of organ dysfunction in critical conditions, *General Reanimatology*, **4** (2), 88 (2008). DOI: 10.15360/1813-9779-2008-2-88.
25. McClane N., Jeske W., Walenga J. M., Escalante V., Hoppensteadt D., Schwartz J. et al. Identification of novel hemostatic biomarkers of adverse clinical events in patients implanted with a continuous flow left ventricular assist device, *Clin. Appl. Thromb. Hemost.*, **24** (6), 965 (2018). DOI: 10.1177/1076029618760235.
26. Madden J. L., Drakos S. G., Stehlik J., McKellar S. H., Rondina M. T., Weyrich A. S. Baseline red blood cell osmotic fragility does not predict the degree of post-LVAD hemolysis, *ASAIO J*, **60**(5), 524 (2014). DOI: 10.1097/MAT.0000000000000106.
27. Bluestein D., Girdhar G., Einav S., Slepian M. J. Device thrombogenicity emulation: a novel methodology for optimizing the thromboresistance of cardiovascular devices, *J. Biomech*, **46**(2), 338 (2013). DOI: 10.1016/j.jbiomech.2012.11.033.
28. Muslem R., Caliskan K., Akin S., Sharma K., Gilhotra N. A., Constantinescu A. A., Houston B., Whitman G., Tedford R. J., Hesselink D. A., Bogers Ad. JJC., Russell S. D., Manintveld O. C. Acute kidney injury and 1-year mortality after left ventricular assist device implantation, *J Heart Lung Transplant*, **37**, 116 (2018). DOI: 10.1016/j.healun.2017.11.005.
29. Brisco M. A., Coca S. G., Chen J., Owens A. T., McCauley B. D., Kimmel S. E., Testani J. M. Blood urea nitrogen/creatinine ratio identifies a high-risk but potentially reversible form of renal dysfunction in patients with decompensated heart failure, *Circ. Heart Fail*, **6** (2), 233 (2013). DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968230.

30. Golovina K. O. The influence of various types of disc pump coating on blood parameters, *Young Researchers for Sustainable Development. Collection of articles of the XII International Scientific and Practical Conference. Petrozavodsk*, 37 (2025)
31. Yost G., Joseph C. R., Royston T., Tatooles A., Bhat, G. Heat generation in axial and centrifugal flow left ventricular assist devices, *ASAIO J.*, **62 (6)**, 684 (2016). DOI: 10.1097/MAT.0000000000000438.
32. Horobin J. T., Simmonds M. J., Nandakumar D., Gregory S. D. Tansley G., Pauls Jo P., Girnghuber A., Balletti N., Fraser J. F. Speed modulation of the HeartWare HVAD to assess in vitro hemocompatibility of pulsatile and continuous flow regimes in a rotary blood pump, *Artif. Organs*, **42 (9)**, 879 (2018). DOI: 10.1111/aor.13142.
33. Kusters R. W J., Simons A. P., Lancé M. D., Ganushchak Y. M., Bekers O., Weerwind P. W. Blood warming, pump heating and haemolysis in low-flow extracorporeal life support; an in vitro study using freshly donated human blood, *Perfusion*, **32(1)**, 27 (2017). DOI: 10.1177/0267659116656045.
34. Stern D. R., Kazan J., Edwards P., Maybaumet S., Bello R. A., D'Alessandro D. A. et al. Increased frequency of gastrointestinal bleeding after implantation of HeartMate II LVAD, *J. Card. Surg*, **25 (3)**, 352 (2010). DOI: 10.1111/j.1540-8191.2010.01025.x.
35. Sobieski M. A., Giridharan G. A., Ising M., Koenig S. C., Slaughteret M. S. Blood trauma testing of CentriMag and Rotaflow centrifugal flow devices: a pilot study, *Artif Organs*, **36**, 677 (2012).