

УДК 616.12-008.314-089.168:616.151.5

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ79285>

Состояние системы гемостаза пациентов с брадикардиями после имплантации двухкамерных электрокардиостимуляторов

Р. Е. Калинин, И. А. Сучков✉, В. О. Поваров, Н. Д. Мжаванадзе, О. Н. Журина

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Как и множество других оперативных вмешательств, имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) в ближайшем или отдаленном периоде может сопровождаться неблагоприятными исходами. Поиск возможных факторов риска неблагоприятных исходов может способствовать разработке эффективных и безопасных методов ведения пациентов с ЭКС в послеоперационном периоде. Одним из актуальных направлений в данной области является изучение влияния имплантации ЭКС на систему гемостаза пациентов.

Цель. Оценка влияния имплантации двухкамерного ЭКС на систему гемостаза у пациентов с различными видами брадиаритмий, а также определение возможных факторов риска неблагоприятных исходов в данной группе пациентов.

Материалы и методы. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90109. В проспективное исследование (ClinicalTrials.gov ID NCT04499612) был включен 61 пациент (мужчин — 45,9%) со средним возрастом $71,5 \pm 8,8$ лет. В оперативные группы вошли 23 пациента с атриовентрикулярной (АВ) блокадой и 25 пациентов с синдромом слабости синусового узла (СССУ), в консервативную — 13 пациентов с АВ блокадами и СССУ, но без показаний к имплантации ЭКС. Антикоагулянтную терапию получали 1 пациент с АВ блокадой, 12 пациентов с СССУ и 5 пациентов консервативной группы. Остальные пациенты находились на антиагрегантной терапии. Пациентам оперативных групп производилось ультразвуковое исследование вен верхних и нижних конечностей и забор периферической венозной крови до и через 7 суток после имплантации ЭКС для определения уровня фибриногена (F1) и активности факторов свертывания VIII (FVIII) и IX (FIX), антитромбина III (AT III) и протеина С. В группе С аналогичное обследование производилось только при включении в исследование.

Результаты. У пациентов с АВ блокадами отмечено значимое увеличение уровня F1 крови через 7 суток после операции ($p = 0,042$). При межгрупповом сравнении оказалось, что у пациентов оперативных групп после имплантации активность AT III была выше, чем у пациентов консервативной группы ($p = 0,018$ и $p = 0,006$, соответственно). После операции у пациентов с СССУ на фоне антикоагулянтной терапии активность FVIII и FIX была ниже, чем на фоне антиагрегантной терапии ($p = 0,048$ и $p = 0,015$). По данным ROC-анализа, факторами риска летального исхода у пациента с АВ блокадой является сниженная активность AT III, у пациента с СССУ — повышенная активность FIX.

Выводы. Баланс системы гемостаза пациентов с АВ блокадами на антиагрегантной терапии сдвинут в сторону гиперкоагуляции как минимум в течение 7 дней после имплантации ЭКС. Применение антикоагулянтов у пациентов с СССУ обеспечивает сдвиг в сторону гипокоагуляции. Сниженная активность AT III у пациента с АВ блокадой и повышенная активность FIX у пациента с СССУ являются прогностическими факторами летального исхода в течение года после операции.

Ключевые слова: система гемостаза; электрокардиостимуляция; брадиаритмия; атриовентрикулярная блокада; синдром слабости синусового узла; фибрилляция предсердий

Для цитирования:

Калинин Р.Е., Сучков И.А., Поваров В.О., Мжаванадзе Н.Д., Журина О.Н. Состояние системы гемостаза пациентов с брадикардиями после имплантации двухкамерных электрокардиостимуляторов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2021. Т. 29, № 4. С. 497–504. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ79285>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ79285>

Hemostasis system in patients with bradycardias after the implantation of dual-chamber pacemakers

Roman E. Kalinin, Igor' A. Suchkov✉, Vladislav O. Povarov, Nina D. Mzhavanadze, Ol'ga N. Zhurina

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

ABSTRACT

INTRODUCTION: As with many other surgical interventions, the implantation of a pacemaker may be associated with adverse outcomes in the immediate or distant period. The search for probable risk factors of adverse outcomes may promote the development of effective and safe management methods of patients with pacemaker postoperatively. One of the important directions in this field is the investigation of the effect of pacemaker implantation on the hemostasis system of these patients.

AIM: To evaluate the effect of the implantation of dual-chamber pacemaker on the hemostasis system of patients with different kinds of bradyarrhythmias and to determine probable risk factors for unfavorable outcomes in this group of patients.

MATERIALS AND METHODS: The study was performed with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within the Scientific Project No. 19-315-90109. The prospective study (ClinicalTrials.gov ID, NCT04499612) enrolled 61 patients (men, 45.9%) with a mean age of 71.5 ± 8.8 years. The group who received surgical treatment included 23 patients with atrioventricular (AV) block and 25 patients with sick sinus syndrome (SSS), and the group with conservative treatment included 13 patients with AV blocks and SSS, but without indications for pacemaker implantation. Anticoagulant therapy was given to one patient with AV block, 12 patients with SSS, and five patients with conservative therapy. All the remaining patients received antiplatelet therapy. The surgical group underwent ultrasound examination of the veins of the upper and lower extremities and sampling of peripheral venous blood before and 7 days after pacemaker implantation to determine the level of fibrinogen (FI) and activity of blood coagulation factors VIII (FVIII) and IX (FIX), antithrombin III (AT III), and protein C. In the conservative group, a similar examination was conducted only on inclusion in the study.

RESULTS: In patients with AV block, a significant increase in blood fibrinogen was noted at 7 days after surgery ($p = 0.042$). In the intergroup comparison, the activity of AT III after the implantation was higher in the surgical group than in the conservative group ($p = 0.018$ and $p = 0.006$, respectively). After surgery, the activity of FVIII and FIX was lower in patients with SSS on anticoagulant therapy than in patients with antiplatelet therapy ($p = 0.048$ and $p = 0.015$, respectively). Based on the receiver operating characteristics analysis, the risk factors for lethal outcomes were reduced activity of AT III in patients with AV block and increased activity of FIX in patients with SSS.

CONCLUSIONS: The balance of the hemostasis system in patients with AV blocks on antiplatelet therapy was shifted toward hypercoagulation within at least 7 days after pacemaker implantation. The use of anticoagulants in patients with SSS caused a shift toward hypocoagulation. The reduced activity of AT III in patients with AV block and increased activity of FIX in patients with SSS are prognostic factors for lethal outcomes.

Keywords: *system of hemostasis; cardiac pacing; bradyarrhythmia; atrioventricular block; sick sinus node; atrial fibrillation*

For citation:

Kalinin RE, Suchkov IA, Povarov VO, Mzhavanadze ND, Zhurina ON. Hemostasis system in patients with bradycardias after the implantation of dual-chamber pacemakers. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(4):497–504. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ79285>

Received: 29.08.2021

Accepted: 24.11.2021

Published: 31.12.2021

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AT III — антиромбин III
F1 — фибриноген
FIX — фактор свертывания крови IX
FVIII — фактор свертывания крови VIII
PrC — протеин C
AB — атриовентрикулярный
ВТЭО — венозное тромбозмобилическое осложнение
ДИ — доверительный интервал
СССУ — синдром слабости синусового узла
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ЭКС — электрокардиостимулятор

ОБОСНОВАНИЕ

Электрокардиостимуляция сегодня является самым эффективным методом коррекции брадиаритмий, в частности атриовентрикулярных (AB) блокад и проявлений синдрома слабости синусового узла (СССУ). До внедрения электрокардиостимуляции в медицинскую практику прогнозы пациента с брадиаритмией были в высшей степени неблагоприятными [1–3].

Имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) в абсолютном большинстве случаев подразумевает использование венозной системы для доступа к сердцу пациента. В дальнейшем в сосудах будут располагаться один или большее количество электродов для проведения импульсов от ЭКС, а в случае безэлектродного ЭКС к стенке сердца фиксируется само устройство [3].

Как и множество других оперативных вмешательств, имплантация ЭКС в ближайшем или отдаленном периоде может сопровождаться неблагоприятными исходами. Ими могут быть как осложнения самой процедуры, например, развитие пневмоторакса или дислокация электрода, так и различные ассоциированные с электрокардиостимуляцией состояния и осложнения — тромбозы и тромбозмобилии, впервые возникшие тахикардии, нарушения мозгового кровообращения и др. Зачастую неблагоприятные исходы электрокардиостимуляции требуют повторных госпитализаций или вообще заканчиваются летально [2, 4].

Поиск возможных факторов риска неблагоприятных исходов и их взаимосвязей с различными данными лабораторных и инструментальных методов исследования может способствовать разработке эффективных и безопасных методов ведения пациентов с ЭКС в раннем и позднем послеоперационном периоде. Одним из актуальных направлений в данной области является изучение влияния имплантации ЭКС на систему гемостаза пациентов. *Исходно* многие пациенты, которым планируется имплантация ЭКС, *склонны к гиперкоагуляции* из-за наличия брадиаритмии и ряда сопутствующих заболеваний — хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и др. [2, 5]. Периоперационный стресс, повреждение вен во время имплантации электродов, турбулентный кровоток вдоль электродов обеспечивают *еще больший сдвиг*

в сторону гиперкоагуляции. Все эти изменения могут служить триггером ряда неблагоприятных исходов [4, 6].

Цель — изучение влияния имплантации двухкамерного ЭКС на систему гемостаза у пациентов с различными видами брадиаритмий, а также определение возможных факторов риска неблагоприятных исходов в данной группе пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова (Протокол заседания № 5 от 29.01.2020). Всем пациентам при включении в исследование было предоставлено время для ознакомления с информационным листком пациента и подписания информированного согласия.

В проспективное исследование (ClinicalTrials.gov ID NCT04499612) был включен 61 пациент (28 мужчин, 45,9%) со средним возрастом $71,5 \pm 8,8$ (69,2–73,8) лет. Пациенты были разделены на 3 группы:

- **Группа А** — пациенты с АВ блокадой и показаниями к имплантации ЭКС;
- **Группа В** — пациенты с СССУ и показаниями к имплантации ЭКС;
- **Группа С** — пациенты с АВ блокадой или СССУ, но без показаний к имплантации ЭКС (консервативная группа).

Клиническая характеристика исследуемых пациентов представлена в таблице 1.

Антикоагулянтная терапию получали только пациенты с фибрилляцией предсердий согласно современным клиническим рекомендациям: 1 (4,3%) пациент группы А принимал дабигатран, 8 (32,0%) пациентов группы В — ривароксабан, 2 (8,0%) — апиксабан, 1 (4,0%) — дабигатран и 1 (4,0%) — варфарин. В группе С четыре (30,8%) пациента принимали ривароксабан и один (7,7%) — апиксабан.

Пациентам групп А и В производился забор периферической венозной крови до и через 7 суток после имплантации ЭКС для определения уровня фибриногена (F1) и активности факторов свертывания VIII (FVIII) и IX (FIX), а также активности естественных антикоагулянтов — антиромбина III (AT III) и протеина C (PrC). Применялись

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых пациентов

| Параметры | Группа А (n = 23) | Группа В (n = 25) | Группа С (n = 13) | Р |
|--|---|--|--|---|
| Возраст, лет | 69,2 ± 7,6 (65,9–72,5) | 73,1 ± 8,5 (69,6–76,6) | 72,5 ± 11,0 (65,5–79,5) | 0,281 |
| Пол, n (%) - мужской | 13 (56,5) | 8 (32,0) | 7 (53,8) | 0,152 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 27,9 ± 5,3 (25,6–30,2) | 26,8 ± 2,8 (25,7–28,0) | 27,7 ± 4,8 (24,6–30,8) | 0,691 |
| Основное заболевание, n (%) - атриовентрикулярная блокада - синдром слабости синусового узла | 23 (100) – | – 25 (100) | 4 (30,8) 9 (69,2) | – – |
| Сопутствующие заболевания и состояния, n (%) - гипертоническая болезнь - стенокардия напряжения - фибрилляция предсердий - хроническая сердечная недостаточность, в т. ч. функционального класса: I II III IV - инфаркт миокарда в анамнезе - острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе - сахарный диабет - варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей | 22 (95,7) 6 (26,0) 1 (4,3) 23 (100) 3 (13,0) 9 (39,0) 11 (48,0) 0 4 (17,4) 0 7 (30,4) 5 (21,7) | 25 (100) 7 (28,0) 12 (48,0) 25 (100) 1 (4,0) 11 (44,0) 13 (52,0) 0 5 (20,0) 2 (8,0) 7 (28,0) 8 (32,0) | 12 (92,3) 4 (30,8) 5 (38,5) 13 (100) 1 (7,7) 7 (53,8) 5 (38,5) 0 0 3 (23,1) 4 (30,8) 2 (15,4) | 0,393 0,902 0,003 – 0,813 – 0,258 0,04 0,945 0,541 |
| Антитромботическая терапия, n (%) - антиагрегантная - антикоагулянтная | 22 (95,7) 1 (4,3) | 13 (52,0) 12 (48,0) | 8 (61,5) 5 (38,5) | 0,003 |

автоматический коагулометр SYSMEX CA 660 (Япония) и реактивы компании SIEMENS (Германия). В те же сроки пациентам проводилось ультразвуковое исследование вен верхних и нижних конечностей для оценки их проходимости. В группе С аналогичное обследование производилось только при включении в исследование.

Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS 26 (Statistical Product and Service Solutions). Качественные показатели представлены частотами, для аналитики использовались критерии χ^2 и точный критерий Фишера. Количественные показатели при нормальном распределении по критерию Шапиро–Уилка представлялись средней арифметической со средним квадратическим отклонением и 95% доверительным интервалом (ДИ) среднего, в остальных случаях – медианой и межквартильным интервалом. При сравнении двух связанных совокупностей использовался критерий Стьюдента или Вилкоксона, несвязанных — Стьюдента или Манна–Уитни. При множественных сравнениях использовался однофакторный дисперсионный анализ или критерий Краскелла–Уоллиса. При оценке несвязанных совокупностей дополнительно проводилась проверка равенства дисперсий по критерию Ливиня. Прогностические модели строились с использованием ROC-анализа и метода бинарной логистической регрессии. Критический уровень значимости — $p < 0,05$ (двусторонняя р).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний период наблюдения за пациентами составил 10 (5–17) месяцев. Пациентам оперативных групп

были имплантированы двухкамерные ЭКС. Сосудистый доступ у всех пациентов был обеспечен через головную вену, все желудочковые электроды были с пассивной фиксацией, все предсердные — с активной. Антикоагулянтная терапия отменялась за сутки до проведения имплантации и возобновлялась на следующие сутки после нее. Антиагрегантная терапия не отменялась.

Динамика показателей системы гемостаза у оперативных групп и значения консервативной группы представлены в таблице 2.

В группе А отмечено значимое увеличение уровня F1 крови ($p = 0,042$). При межгрупповом сравнении оказалось, что у пациентов оперативных групп после имплантации активность AT III была выше, чем у пациентов консервативной группы ($p = 0,018$ и $p = 0,006$, соответственно). В дополнение, у пациентов группы В активность AT III была выше до операции ($p = 0,03$), а после операции активность FVIII была значимо ниже ($p = 0,012$) при сравнении с группой С.

Для оценки влияния антикоагулянтной терапии на исследуемые показатели был произведен дополнительный статистический анализ. После операции у пациентов с СССУ на фоне антикоагулянтной терапии активность FVIII и FIX была ниже, чем на фоне антиагрегантной терапии ($p = 0,048$ и $p = 0,015$, табл. 3). Кроме того, изменение активности FIX у пациентов, получающих антикоагулянты, через 7 суток было значимо ($p = 0,022$), а у получающих антиагреганты — нет ($p = 0,574$). При множественном сравнении активность FVIII и FIX у пациентов группы В на антикоагулянтной терапии через 7 суток после имплантации была ниже, чем у пациентов группы

Таблица 2. Динамика исследуемых показателей в раннем послеоперационном периоде

| Группа | Показатель | До операции | Через 7 суток после операции | p |
|--------|------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| А | FI, г/л | 2,48 ± 0,76 (2,05–2,9) | 2,98 ± 0,77 (2,56–3,41) | 0,042 |
| | FVIII, % | 78,27 ± 35,49 (58,61–97,92) | 82,18 ± 24,71 (68,50–95,87) | 0,625 |
| | FIX, % | 83,77 ± 20,83 (72,24–95,30) | 86,79 ± 26,59 (72,07–101,50) | 0,504 |
| | PrC, % | 104,63 ± 16,31 (95,60–113,66) | 103,29 ± 16,04 (94,41–112,17) | 0,6 |
| | AT III, % | 105,00 (100,00–108,40) | 109,40 (93,00–113,50) | 0,363 |
| В | FI, г/л | 2,70 ± 0,55 (2,45–2,96) | 2,99 ± 0,65 (2,05–2,90) | 0,066 |
| | FVIII, % | 88,54 ± 28,85 (75,40–101,68) | 77,26 ± 25,77 (65,53–88,99) | 0,101 |
| | FIX, % | 88,59 ± 23,16 (78,04–99,13) | 79,90 ± 25,13 (68,46–91,34) | 0,054 |
| | PrC, % | 110,14 ± 15,10 (103,26–117,02) | 104,63 ± 22,13 (94,08–114,22) | 0,084 |
| | AT III, % | 107,00 (90,60–112,45) | 106,80 (92,25–113,90) | 0,289 |
| С | FI, г/л | 2,88 ± 1,00 (2,24–3,50) | | 0,597* 0,896** |
| | FVIII, % | 104,73 ± 22,38 (90,51–118,95) | | 0,434* 0,014** |
| | FIX, % | 96,32 ± 26,74 (79,33–113,31) | | 0,35* 0,217** |
| | PrC, % | 94,39 ± 23,18 (79,66–109,12) | | 0,064* 0,432** |
| | AT III, % | 88,15 (81,03–103,28) | | 0,06* 0,006** |

Примечания: * — множественные сравнения показателей консервативной группы и оперативных групп до операции, ** — множественные сравнения показателей консервативной группы и оперативных групп через 7 суток после операции

А в те же сроки ($p = 0,037$ и $p = 0,014$), а также пациентов группы С ($p = 0,002$ и $p = 0,029$). В группе С показатели пациентов на разных видах антитромботической терапии не различались между собой ($p > 0,05$).

Пациенты со стенокардией напряжения при включении в исследование отличались повышенной активностью FVIII ($p = 0,049$) и FIX ($p = 0,002$), пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе — FIX ($p = 0,007$). При ХСН III функционального класса по New York Heart Association исходная активность FIX была выше, чем при ХСН II функционального класса ($p = 0,016$). Исходная активность PrC и AT III была выше у женщин в исследовании ($p = 0,011$ и $p = 0,027$).

За период наблюдения было выявлено 2 (8,6%) случая венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО)

в группе А: один тромбоз левой подключичной вены и один тромбоз левой большой подкожной вены. Тромбоз подключичной вены был диагностирован у пациента через 2 недели после имплантации ЭКС, а большой подкожной вены — у пациентки через 1 год после имплантации. Оба пациента находились на антиагрегантной терапии. У одного (4,3%) пациента группы А впервые была зарегистрирована фибрилляция предсердий. В группе В у 7 (28,0%) пациентов за период наблюдения зарегистрированы рецидивы пароксизмов фибрилляции предсердий, у двоих из них (8,0%) потребовалась госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН. Различий исследуемых параметров или факторов риска в отношении данных исходов не выявлено ($p > 0,05$).

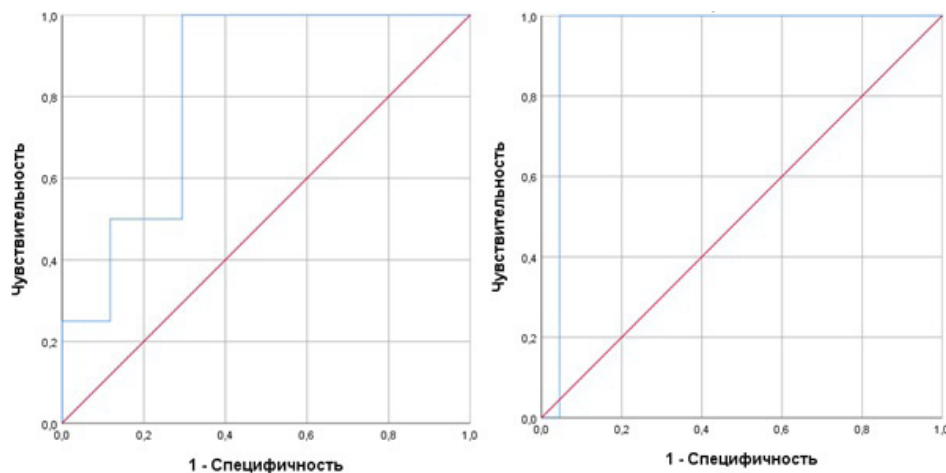


Рис. 1. Результаты ROC-анализа. Слева прогностическая модель летального исхода пациента с атриовентрикулярной блокадой, справа — пациента с синдромом слабости синусового узла (описание в тексте).

Таблица 3. Сравнение исследуемых показателей у пациентов группы В в зависимости от вида антитромботической терапии

| Показатель | | Пациенты, получающие антиагреганты (n = 13) | Пациенты, получающие антикоагулянты (n = 12) | p |
|------------|----------------|---|--|-------|
| F1, г/л | До операции | 2,70 ± 0,52 (2,35–3,04) | 2,71 ± 0,62 (2,27–3,16) | 0,71 |
| | После операции | 2,90 ± 0,47 (2,59–3,22) | 3,10 ± 0,82 (2,51–3,68) | 0,526 |
| FVIII, % | До операции | 95,11 ± 31,82 (73,73–116,49) | 81,32 ± 24,78 (63,59–99,05) | 0,398 |
| | После операции | 87,27 ± 29,59 (67,40–107,15) | 66,24 ± 15,67 (55,03–77,45) | 0,048 |
| FIX, % | До операции | 95,86 ± 21,79 (81,21–110,50) | 80,59 ± 23,00 (64,14–97,04) | 0,071 |
| | После операции | 92,11 ± 25,21 (75,17–109,05) | 66,11 ± 17,74 (53,77–79,15) | 0,015 |
| PrC, % | До операции | 116,55 ± 11,81 (108,60–124,48) | 103,09 ± 15,71 (91,85–114,33) | 0,038 |
| | После операции | 107,97 ± 21,97 (93,21–122,74) | 99,94 ± 22,68 (93,72–116,16) | 0,42 |
| AT III, % | До операции | 104,60 (89,90–112,20) | 107,00 (90,60–113,45) | 0,865 |
| | После операции | 103,50 (98,80–112,70) | 107,10 (92,28–116,43) | 0,863 |

В группе А наблюдалось 4 (17,3%) летальных исхода, в группе В — 2 (8,0%). По результатам ROC-анализа (рис. 1) выявлены прогностические факторы летальных исходов в обеих группах.

В группе А вероятность летального исхода повышалась при низкой активности АТ III (AUC 0,824 ± 0,096, 95% ДИ 0,635–1, p = 0,049), пороговое значение активности АТ III — 98,30%. В группе В вероятность летального исхода повышалась при высокой активности FIX (AUC 0,955 ± 0,044, 95% ДИ 0,868–1, p = 0,037), пороговое значение активности FIX — 129,15%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Имплантация двухкамерного ЭКС в настоящее время производится преимущественно пациентам с АВ блокадами и СССУ. Хотя и при СССУ возможна электрокардиостимуляция исключительно предсердия с имплантацией однокамерного ЭКС, дальнейшее прогрессирование нарушения АВ проведения и высокий риск развития фибрилляции предсердий у данных пациентов может в короткие сроки потребовать апгрейда системы до двухкамерной. В связи с этим, пациентам с СССУ чаще имплантируется сразу двухкамерный ЭКС по медицинским и экономическим соображениям [7, 8].

Оперативное вмешательство в раннем послеоперационном периоде приводит к развитию гиперкоагуляционного синдрома [6, 9]. В нашем исследовании проявления данного синдрома на 7 сутки после операции можно наблюдать в повышенном уровне F1 у пациентов с АВ блокадами. В работе X. Zhang, et al. в схожие сроки выявлено повышение F1 у пациентов вне зависимости от модели ЭКС. Повышенные значения активности естественных антикоагулянтов у пациентов оперативных

групп по сравнению с консервативной группой также служат маркером гиперкоагулянтного состояния. Активность АТ III и PrC обычно повышается в ответ на большое количество образующегося тромбина. Например, в исследовании X. Zhang, et al. активность АТ III была значительно выше у пациентов с ЭКС по сравнению с пациентами контрольной группы [10].

Более существенные данные получены при анализе пациентов исходя из вида антитромботической терапии. Исследуемые показатели пациентов с СССУ на антиагрегантной терапии не изменились через 7 суток после операции, не выявлено также различий показателей пациентов с СССУ и АВ блокадами, получающих антиагреганты. Пациенты с СССУ, получающие антикоагулянты, напротив, показали снижение активности FVIII и FIX в раннем послеоперационном периоде, также значимое и при сравнении с пациентами, получающими антиагреганты. Это позволяет сделать предположение, что различия исследуемых маркеров системы гемостаза в раннем послеоперационном периоде после имплантации двухкамерного ЭКС зависят скорее не от уровня поражения проводящей системы, а в первую очередь, от вида применяемой антитромботической терапии.

За период наблюдения были выявлены 2 случая ВТЭО. Такое количество исходов слишком мало для поиска возможных факторов риска. Тем не менее, стоит отметить, что ВТЭО были выявлены у пациентов с АВ блокадами и на антиагрегантной терапии. С. J. Van Rooden, et al. и S. Mandal, et al. отмечают, что антиагрегантная терапия не предотвращает развитие ВТЭО [11, 12]. В исследовании P. Korkeila, et al. антикоагулянтная терапия предотвращала развитие тромботических осложнений [13]. Согласно нашим предыдущим исследованиям, тромбоз вен верхних конечностей наблюдался преимущественно у пациентов

на антиагрегантах, но также были зарегистрированы случаи тромбоза у пациентов на варфарине и дабигатране [6].

Летальные исходы пациентов с АВ блокадами были ассоциированы с низкой активностью АТ III, а пациентов с СССУ — повышенной активностью FIX. В международной литературе описана взаимосвязь летальных исходов в течение 30 дней у пациентов, перенесших асистолию сердца или фибрилляцию желудочков, с высокой активностью комплекса FIX с антитромбином и комплекса фактора свертывания крови XI с антитромбином. При проведении многофакторного анализа значимая связь определялась только с комплексом фактора свертывания крови XI с антитромбином, хотя отмечалась значимая корреляция между обоими комплексами [14]. Высокая активность FIX наряду с повышенной агрегационной активностью тромбоцитов отмечена у пациентов с острым коронарным синдромом. Для снижения смертности и улучшения результатов оперативных вмешательств в последние годы активно разрабатывается ингибитор FIX [15].

Ограничениями исследования на данном этапе являются малые выборка пациентов и число неблагоприятных исходов. Также нет возможности оценить динамику исследуемых параметров у пациентов с АВ блокадами на антикоагулянтной терапии. Наличие АВ блокады не является показанием к назначению антикоагулянтов, а сочетание АВ блокады с пароксизмальной или персистирующей формой фибрилляции предсердий, при которой возможна антикоагулянтная терапия, является редким в популяции и чаще отражает поражение проводящей системы одновременно на уровне АВ и синоатриального узла. Продолжение исследования позволит эффективнее оценить динамику показателей системы гемостаза и выявить достаточное количество неблагоприятных исходов для точного выявления их факторов риска.

ВЫВОДЫ

1. Баланс системы гемостаза пациентов с атриовентрикулярными блокадами на антиагрегантной

терапии сдвинут в сторону гиперкоагуляции как минимум в течение 7 дней после имплантации двухкамерного электрокардиостимулятора. Применение антикоагулянтов у пациентов с синдромом слабости синусового узла обеспечивает сдвиг в сторону гипокоагуляции.

2. Активность антитромбина III ниже 98,3% перед имплантацией двухкамерного электрокардиостимулятора у пациента с атриовентрикулярной блокадой является прогностическим фактором летального исхода в течение года после операции.

3. Активность фактора свертывания крови IX выше 129,15% перед имплантацией двухкамерного электрокардиостимулятора у пациента с синдромом слабости синусового узла является прогностическим фактором летального исхода в течение года после операции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-315-90109.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Вклад авторов: Калинин Р. Е., Сучков И. А. — концепция исследования, экспертная оценка информации, утверждение финальной версии; Поваров В. О. — поиск публикаций по теме статьи, статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Мжаванадзе Н. Д., Журина О. Н. — экспертная оценка информации, редактирование текста рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding. The reported study was funded by RFBR, project number 19-315-90109.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Contribution of the authors: R. E. Kalinin, I. A. Suchkov — the concept of research, expert evaluation of information, final version approval; V. O. Povarov — search for publications on the article topic, statistical analysis, writing the text of the manuscript; N. D. Mzhavanadze, O. N. Zhurina — expert evaluation of information, editing of the text of the manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Raatikainen M.J.P., Arnar D.O., Merkely B., et al. A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association // *Europace*. 2017. Vol. 19, Suppl. 2. P. ii1–ii90. doi: 10.1093/europace/eux258
2. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., и др. Дисфункция эндотелия у пациентов с имплантируемыми сердечно-сосудистыми электронными устройствами (обзор литературы) // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2016. № 3. С. 84–92.
3. Burri H., Starck C., Auricchio A., et al. EHRA expert consensus statement and practical guide on optimal implantation technique for conventional pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS) // *Europace*. 2021. Vol. 23, № 7. P. 983–1008. doi: 10.1093/europace/eaab367
4. Gillam M.H., Pratt N.L., Inacio M.C.S., et al. Rehospitalizations for complications and mortality following pacemaker implantation: A retrospective cohort study in an older population // *Clinical Cardiology*. 2018. Vol. 41, № 11. P. 1480–1486. doi: 10.1002/clc.23091
5. Кивва В.Н., Абрамова Т.Н. Патогенез сердечной недостаточности // *Астраханский медицинский журнал*. 2009. Т. 4, № 1. С. 73–81.
6. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., и др. Динамика показателей коагулограммы и их взаимосвязь с венозными тромбоэмболическими осложнениями у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами // *Флебология*. 2019. Т. 13, № 1. С. 21–27. doi: 10.17116/flebo20191301121
7. Edwards S.J., Karner C., Trevor N., et al. Dual-chamber pacemakers for treating symptomatic bradycardia due to sick sinus syndrome without atrioventricular block: a systematic review and economic evaluation // *Health Technology Assessment*. 2015. Vol. 19, № 65. P. 1–210. doi: 10.3310/hta19650

8. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., и др. Врожденная полная блокада сердца у беременных женщин: мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016. № 3. С. 80–86.
9. Венгер И.К., Русин В.И., Костив С.Я., и др. Гиперкоагуляционный синдром раннего послеоперационного периода — фактор венозного тромбоза // Новости хирургии. 2017. Т. 25, № 3. С. 267–272. doi: 10.18484/2305-0047.2017.3.267
10. Zhang X., Li Y., Wang N., et al. Effects of permanent cardiac pacemaker implantation on vascular endothelial function, blood coagulation and cardiac function in patients with bradycardia // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018. Vol. 16, № 6. P. 4717–4721. doi: 10.3892/etm.2018.6808
11. van Rooden C.J., Molhoek S.G., Rosendaal F.R., et al. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2004. Vol. 15, № 11. P. 1258–1262. doi: 10.1046/j.1540-8167.2004.04081.x
12. Mandal S., Pande A., Mandal D., et al. Permanent pacemaker-related

- upper extremity deep vein thrombosis: a series of 20 cases // *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2012. Vol. 35, № 10. P. 1194–1198. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03467.x
13. Korkeila P., Mustonen P., Koistinen J., et al. Clinical and laboratory risk factors of thrombotic complications after pacemaker implantation: a prospective study // *Europace*. 2010. Vol. 12, № 6. P. 817–824. doi: 10.1093/europace/euq075
14. Aarsetøy R., Ten Cate H., Spronk H., et al. Activated factor XI-antithrombin complex presenting as an independent predictor of 30-days mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients // *Thrombosis Research*. 2021. Vol. 204, № 15. P. 1–8. doi: 10.1016/j.thromres.2021.05.014
15. Staudacher D.L., Putz V., Heger L., et al. Direct factor IXa inhibition with the RNA-aptamer pegnivacogin reduces platelet reactivity in vitro and residual platelet aggregation in patients with acute coronary syndromes // *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2019. Vol. 8, № 6. P. 520–526. doi: 10.1177/2048872617703065

REFERENCES

1. Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, et al. A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2017;19(suppl 2):ii1–90. doi: 10.1093/europace/eux258
2. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, et al. Endothelial dysfunction in patients with cardiac implantable electronic devices (literature review). *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2016;(3):84–92. (In Russ).
3. Burri H, Starck C, Auricchio A, et al. EHRA expert consensus statement and practical guide on optimal implantation technique for conventional pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators: endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin–American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*. 2021;23(7):983–1008. doi: 10.1093/europace/euaa367
4. Gillam MH, Pratt NL, Inacio MCS, et al. Rehospitalizations for complications and mortality following pacemaker implantation: A retrospective cohort study in an older population. *Clinical Cardiology*. 2018;41(11):1480–6. doi: 10.1002/clc.23091
5. Kiwa VN, Abramova TN. Pathogenesis of heart failure. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009;4(1):73–81. (In Russ).
6. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, et al. Dynamics of Coagulation Parameters and Their Relationship with Venous Thromboembolic Events in Patients with Cardiac Implantable Electronic Devices. *Flebologiya*. 2019;13(1):21–7. (In Russ). doi: 10.17116/flebo20191301121
7. Edwards SJ, Karner C, Trevor N, et al. Dual-chamber pacemakers for treating symptomatic bradycardia due to sick sinus syndrome without atrioventricular block: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2015;19(65):1–210. doi: 10.3310/hta19650
8. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, et al. Congenital complete

- heart block in pregnant women: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2016;(3):80–6. (In Russ).
9. Venher IK, Rusin VI, Kostiv SY, et al. Hypercoagulable Syndrome in the Early Postoperative Period is a Factor of Venous Thromboembolism. *Novosti Khirurgii*. 2017;25(3):267–72. (In Russ). doi: 10.18484/2305-0047.2017.3.267
10. Zhang X, Li Y, Wang N, et al. Effects of permanent cardiac pacemaker implantation on vascular endothelial function, blood coagulation and cardiac function in patients with bradycardia. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;16(6):4717–21. doi: 10.3892/etm.2018.6808
11. van Rooden CJ, Molhoek SG, Rosendaal FR, et al. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2004;15(11):1258–62. doi: 10.1046/j.1540-8167.2004.04081.x
12. Mandal S, Pande A, Mandal D, et al. Permanent pacemaker-related upper extremity deep vein thrombosis: a series of 20 cases. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2012;35(10):1194–8. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03467.x
13. Korkeila P, Mustonen P, Koistinen J, et al. Clinical and laboratory risk factors of thrombotic complications after pacemaker implantation: a prospective study. *Europace*. 2010;12(6):817–24. doi: 10.1093/europace/euq075
14. Aarsetøy R, Ten Cate H, Spronk H, et al. Activated factor XI-antithrombin complex presenting as an independent predictor of 30-days mortality in out-of-hospital cardiac arrest patients. *Thrombosis Research*. 2021;204(15):1–8. doi: 10.1016/j.thromres.2021.05.014
15. Staudacher DL, Putz V, Heger L, et al. Direct factor IXa inhibition with the RNA-aptamer pegnivacogin reduces platelet reactivity in vitro and residual platelet aggregation in patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2019;8(6):520–6. doi: 10.1177/2048872617703065

ОБ АВТОРАХ

Калинин Роман Евгеньевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>;
eLibrary SPIN: 5009-2318; e-mail: kalinin-re@yandex.ru

***Сучков Игорь Александрович**, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>;
eLibrary SPIN: 6473-8662; e-mail: suchkov_med@mail.ru

Поваров Владислав Олегович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>;
eLibrary SPIN: 2873-1391; e-mail: ecko65@mail.ru

Мжаванадзе Нина Джансуговна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>;
eLibrary SPIN: 7757-8854; e-mail: nina_mzhavanadze@mail.ru

Журина Ольга Николаевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2159-582X>;
e-mail: mail@hemacenter.org

AUTHOR'S INFO

Roman E. Kalinin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>;
eLibrary SPIN: 5009-2318; e-mail: kalinin-re@yandex.ru

***Igor' A. Suchkov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>;
eLibrary SPIN: 6473-8662; e-mail: suchkov_med@mail.ru

Vladislav O. Povarov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8810-9518>;
eLibrary SPIN: 2873-1391; e-mail: ecko65@mail.ru

Nina D. Mzhavanadze, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5437-1112>;
eLibrary SPIN: 7757-8854; e-mail: nina_mzhavanadze@mail.ru

Ol'ga N. Zhurina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2159-582X>;
e-mail: mail@hemacenter.org

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author