

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 (FII) 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 FII 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>

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

双室心脏电刺激器植入后心动过缓患者的止血系统状态的研究

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

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

论证: 与许多其他外科干预一样,在近段或远段植入心脏电刺激器(EX)可能伴随着不利的结果。寻找不良结果的可能危险因素有助于开发有效和安全的方法来管理术后期使用心脏电刺激器的患者。研究植入心脏电刺激器对患者止血系统的影响是目前该领域的研究方向之一。

目的: 评估植入双室心脏电刺激器对不同类型慢速心律失常患者止血系统的影响,并确定该组患者不良后果的可能危险因素。

材料与方法: 本研究在俄罗斯基础研究基金会资助下,在第19-315-90109号科学项目框架内开展。在一项前瞻性研究(ClinicalTrials.gov ID NCT04499612)中,包括61例患者(男性为45.9%),平均年龄为 71.5 ± 8.8 岁。手术组包括房室传导阻滞(AB)为23例和窦房结无力综合征(SSS)为25例,保守组包括房室传导阻滞和窦房结无力综合征为13例,但无心电刺激器植入指征。1例房室传导阻滞患者、12例窦房结无力综合征患者、5例保守组患者接受抗凝治疗。其余患者接受抗血小板治疗。测定纤维蛋白原(FI)水平及凝血因子VIII(FVIII)、IX(FIX)、抗凝血酶III(AT-III)、蛋白C活性,对手术组患者于心脏电刺激器植入前及植入后7天行上肢、下肢静脉超声检查及外周血静脉血采集。在C组,只有在研究中才进行类似的检查。

结果: 房室传导阻滞患者术后7天血FI水平显著升高($p=0.042$)。组间比较发现,手术组植入术后患者AT-III活性高于保守组($p=0.018$, $p=0.006$)。术后,窦房结无力综合征患者在抗凝治疗背景下,FVIII和FIX活性低于抗血小板治疗背景下($p=0.048$ 和 $p=0.015$)。根据ROC分析,房室阻滞患者死亡的危险因素是AT-III活性降低,窦房结无力综合征患者的FIX活性增加。

结论: 在植入心脏电刺激器后至少7天内,房室阻滞患者在抗血小板治疗中止血系统的平衡向高凝状态转移。在窦房结无力综合征患者中使用抗凝剂提供了向低凝的转变。房室传导阻滞患者的AT-III活性降低和窦房结无力综合征患者的FIX活性增加是手术后一年内死亡的预后因素。

关键词: 止血系统; 心脏电刺激; 心律失常; 房室传导阻滞; 窦房结无力综合征; 心房纤颤

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>

略语表

AT III—抗凝血酶III
FI—纤维蛋白原
FIX—凝血因子IX
FVIII—凝血因子VIII
PrC—蛋白质 C
A B—房室传导
VTE—静脉血栓栓塞并发症
CI—置信区间
SSS—窦房结无力综合征
CHF—慢性心力衰竭
EX—心脏电刺激器

论证

心脏电刺激是目前纠正室性心律失常最有效的方法，特别是房室传导（AB）阻滞和窦房结无力综合征（SSS）的表现。在将心脏电刺激引入医疗实践之前，一例缓速型心律失常患者的预后极其不利[1—3]。

在绝大多数情况下，植入心脏电刺激器（EX）都需要使用静脉系统进入病人的心脏。将来，血管中会有一个或多个电极来传导心脏电刺激器发出的脉冲，在无电极心脏电刺激器中，设备可以固定在心脏壁上[3]。

与许多其他外科干预一样，在近段或远段植入心脏电刺激器可能伴随着不利的结果。它们可能是手术的并发症，例如气胸或电极脱位的发展，以及与心电刺激相关的各种情况和并发症：血栓及血栓栓塞、第一次心动过速、脑循环障碍等。通常，心脏电刺激的不良结果需要反复住院，甚至以死亡告终[2, 4]。

寻找不良结果的可能危险因素及其与实验室和仪器研究方法的各数据之间的相互关系，有助于开发有效和安全的方法，在术后早期和晚期使用心脏电刺激器治疗患者。研究植入心脏电刺激器对患者止血系统的影响是目前该领域的研究方向之一。最初，许多即将植入心脏电刺激器的患者由于存在慢速心律失常和一些伴随疾病—慢性心力衰竭（CHF）、动脉高血压、冠心病等，容易出现高凝[2, 5]。围手术期的压力，电极植入期间的静脉损伤，以及沿电极流动的湍流更容易导致高凝。所有这些变化都会引发一系列不良后果[4, 6]。

本研究的目的是评估植入双室心脏电刺激器对不同类型慢速心律失常患者止血系统的影响，并确定该组患者不良后果的可能危险因素。

材料与方法

在一项前瞻性研究（ClinicalTrials.gov ID NCT04499612）中，包括61例患者（28例男性，年龄为45.9%），平均年龄为71.5±8.8岁（69.2—73.8）。患者均分为三组：

- A组—房室传导阻滞患者及心脏电刺激器植入指征；

- B组—窦房结无力综合征患者及心脏电刺激器植入指征；

- C组—房室传导阻滞或窦房结无力综合征患者，无心脏电刺激器植入适应症（保守组）。

研究患者的临床特征见表 1。

根据目前的临床指南，只有房颤患者才接受抗凝治疗：A组1例（4.3%）服用达比加群酯；B组8例（32.0%）患者服用利伐沙班；2例（8.0%）服用阿哌沙班；1例（4.0%）服用达比加群酯；1例（4.0%）服用华法令阻凝剂。C组有4例（30.8%）患者服用利伐沙班，1例（7.7%）患者服用阿哌沙班。

A、B组患者于心脏电刺激器植入前及植入后7天采集外周静脉血，测定纤维蛋白原（FI）水平及凝血因子VIII（FVIII）、IX（FIX）活性，以及天然抗凝剂—抗凝血酶III（AT III）和蛋白C（PrC）的活性。采用SYSMEX CA 660全自动血凝仪（日本）和SIEMENS试剂（德国）。同时，对患者进行上肢和下肢静脉超声检查，以评估其通畅性。在C组，只有在研究中才进行类似的检查。

统计分析在IBM SPSS 26 (Statistical Product and Service Solutions) 计划中进行。定性指标以频率表示，采用×2准则和Fisher精确准则进行分析。根据Shapiro-Wilk准则，正态分布的定量指标用算术均值表示，均值有均方差和95%置信区间（CI），其他情况用中位数和四分位数区间表示。当比较两个相关的聚集体时，使用Student或Wilcoxon准则，而对于不相关的聚集体，则使用Student或Mann-Whitney准则。多重比较采用单因素方差分析或Kruskal-Wallis检验。当评估不相关聚集时，根据Levin标准额外检查方差的相等性。采用ROC分析和二元逻辑回归方法建立预测模型。临界显著水平为 $p < 0.05$ （双侧 p ）。

结果

患者平均随访时间为10（5—17）个月。手术组患者植入双室心脏电刺激器。所有患者均通过头静脉提供血管通路，所有心室电极均被动固定，所有心房电极均激活。在植入前一天，抗凝治疗被取消，在植入后第二天恢复。抗血小板治疗并没有被取消。

手术组和保守组止血系统各项指标动态变化情况见表 2。

A组FI血药浓度明显升高 ($p=0.042$)。组间比较发现, 手术组植入术后患者AT III活性高于保守组 ($p=0.018$, $p=0.006$)。此外, B组患者术前AT III活性高于C组 ($p=0.03$), 术后FVIII活性明显低于C组 ($p=0.012$)。

为了评估抗凝治疗对研究参数的影响, 我们进行了额外的统计分析。术后, 窦房结无力综合征患者在抗凝治疗背景下, FVIII和FIX活性低于抗血小板治疗背景下 ($p=0.048$ 和 $p=0.015$, 表 3)。此外, 在接受抗凝治疗的患者中, 7天后FIX活性的变化是显著的 ($p=0.022$), 而在接受抗血小板药物的患者中, FIX活性的变化是不显著的 ($p=0.574$)。在多重比较中, B组植入术后7天抗凝治疗患者的FVIII和FIX活性均低于A组 ($p=0.037$ 和 $p=0.014$) 同期患者和C组 ($p=0.002$ 和 $p=0.029$) 患者。C组 ($p>0.05$) 不同类型抗栓治疗患者各项指标比较差异无统计学意义。

当纳入研究时, 心绞痛患者的特征是FVIII ($p=0.049$) 和FIX ($p=0.002$) 活性增加, 有心肌梗死病史的患者—FIX ($p=0.007$)。根据New York Heart Association, CHF为功能性III级时, 其初始FIX活性高于功能性II级CHF ($p=0.016$)。研究中女性PrC和AT III的初始活性较高 ($p=0.011$ 和 $p=0.027$)。

随访期间, A组发现2例 (8.6%) 静脉血栓栓塞 (VTE) 并发症: 左锁骨下静脉和左大隐静脉各一血栓形成。1例患者植入心脏电刺激器2周后诊断为锁骨下静脉血栓形成, 1例患者植入心脏电刺激器1年后诊断为大隐静脉。2例患者接受抗血小板治疗。A组1例 (4.3%) 患者为首次房颤。B组随访期间7例 (28.0%) 房颤发作复发, 其中2例 (8.0%) 因CHF失代偿而住院。研究参数或危险因素与这些结果之间无差异 ($p>0.05$)。

A组死亡为4例 (17.3%), B组死亡为2例 (8.0%)。根据ROC分析结果 (图 1), 确定两组死亡的预后因素。A组AT III活性低, 死亡概率增加 ($AUC\ 0.824\pm0.096$, 95% CI 0.635—1, $p=0.049$), AT III活性阈值为98.30%。B组FIX活性高, 死亡概率增高 ($AUC\ 0.955\pm0.044$, 95% CI 0.868—1, $p=0.037$), FIX活性阈值为129.15%。

讨论

双室心脏电刺激器植入目前主要用于房室阻滞和窦房结虚弱综合征患者。虽然对于窦房结无力综合征, 植入单室心脏电刺激器仅对心房进行电刺激是可能的, 在这些患者中, 房室传导障碍的进一步进展和房颤的高风险可能需要在短时间内升级到双室系统。因此, 窦房结无力综合征患者更多的是出于医疗和经济原因同时植入双室心脏电刺激器 [7, 8]。

术后早期手术干预导致高凝综合征的发生 [6, 9]。在我们的研究中, 房室传导阻滞患者术后第7天的FI水平升高可观察到该综合征的表现。

在X. Zhang等人的研究中, 无论心脏电刺激器的模型如何, 在患者中都检测到FI的增加。与保守组相比, 手术组患者的天然抗凝剂活性值增加, 也可作为高凝状态的标志。AT III和PrC的活性通常随着大量凝血酶的形成而增加。例如, 在X. Zhang等人的一项研究中, 与对照组相比, 使用心脏电刺激器的患者AT III活性显著升高 [10]。

基于抗血栓治疗类型的患者分析获得了更有意义的结果。窦房结无力综合征患者抗血小板治疗后7天的研究指标无变化, 窦房结无力综合征和房室阻滞患者抗血小板药物治疗后7天的研究指标也无差异。相反, 窦房结无力综合征患者接受抗凝治疗, 术后早期FVIII和FIX活性下降, 与接受抗血小板药物治疗的患者相比也明显下降。这使得我们可以假设, 在植入双室心脏电刺激器后的术后早期, 止血系统标志物的差异并不取决于传导系统的损伤程度, 而主要取决于所使用的抗血栓治疗的类型。

在随访期间, 发现2例静脉血栓栓塞并发症。这种结果的数量太少, 不足以寻找可能的风险因素。然而, 值得注意的是, 静脉血栓栓塞并发症在房室阻滞和抗血小板治疗的患者中被检测到。C. J. Van Rooden等人 [11] 和S. Mandel等人 [12] 指出, 抗血小板治疗并不能防止静脉血栓栓塞并发症的发生 [11, 12]。在P. Korkeila等人的一项研究中, 抗凝治疗防止了血栓性并发症的发展 [13]。根据我们前期的研究, 上肢静脉血栓形成主要发生在使用抗血小板药物的患者, 但也有华法林和达比加群患者血栓形成的病例报道 [6]。

房室传导阻滞患者的死亡结局与低AT III活性相关, 窦房结无力综合征患者与FIX活性增加相关。国际文献描述了高活性FIX抗凝血酶复合物和高活性凝血因子XI抗凝血酶复合物与心脏停搏或心室颤动患者30天内死亡的关系。在多因素分析中, 只有凝血因子XI复合物与抗凝血酶有显著的相关性, 尽管这两种复合物之间有显著的相关性 [14]。急性冠脉综合征患者的FIX活性高, 血小板聚集活性增加。为了降低死亡率和改善手术干预的结果, 近年来, FIX抑制剂得到了积极的发展 [15]。

本研究在这个阶段的局限性是患者样本少和不良结果的数量少。也不可能评估房室阻塞患者抗凝治疗中所研究参数的动力学。房室阻滞的存在并不是指定抗凝血剂的指征。房室阻滞与阵发性或持续性房颤的结合 (其中抗凝治疗是可能的) 在人群中是罕见的, 更多的是反映了同时在房室和窦房结水平上对传导系统的损害。该研究的继续将使更有效地评估止血系统指标的动力学成为可能, 并确定足够数量的不良后果, 以准确确定其危险因素。

结论

1. 在植入心脏电刺激器后至少7天内, 房室阻滞患者在抗血小板治疗中止血系统的平衡向高

表 1 研究患者的临床特征

特征	A组 (n = 23)	B组 (n = 25)	C组 (n = 13)	p
年龄, 岁	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
性别, n (%) - 男生	13 (56.5)	8 (32.0)	7 (53.8)	0.152
体重指数, kg/m 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
基础疾病, n (%) - 房室传导阻滞 - 窦房结无力综合征	23 (100) -	- 25 (100)	4 (30.8) 9 (69.2)	- -
伴随疾病和状况, n (%) - 高血压 - 劳累型心绞痛 - 心房颤动 - 慢性心力衰竭 包括功能组别: I II III IV - 心肌梗死 - 急性脑循环障碍 - 糖尿病 - 下肢皮下静脉曲张	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 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
抗血栓治疗, n (%) - 抗血小板治疗 - 抗凝治疗	22 (95.7) 1 (4.3)	13 (52.0) 12 (48.0)	8 (61.5) 5 (38.5)	0.003

表 2 研究指标在术后早期的动态变化

组类型	指标	手术前	术7天后	p
A	FI, g/l	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
B	FI, g/l	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
C	FI, g/l	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**

注: *—术前保守组与手术组多项指标比较, **—术后7天保守组与手术组多项指标比较

凝状态转移。在窦房结无力综合征患者中使用抗凝剂提供了向低凝的转变。

2. 房室传导阻滞患者在植入双室心脏电刺激器前抗凝血酶III活性低于98.3%是术后一年内死亡的一个预后因素。

3. 窦房结无力综合征患者在植入双室心脏电刺激器前凝血因子IX活性高于129.15%, 是术后一年内死亡的一个预后因素。

表 3 根据抗血栓治疗的类型，B组患者研究参数的比较

指标		接受抗血小板药物治疗的患者 (n = 13)	接受抗凝血剂的患者 (n = 12)	p
F1, g/l	手术前	2.70 ± 0.52 (2.35 – 3.04)	2.71 ± 0.62 (2.27 – 3.16)	0.71
	手术后	2.90 ± 0.47 (2.59 – 3.22)	3.10 ± 0.82 (2.51 – 3.68)	0.526
FVIII, %	手术前	95.11 ± 31.82 (73.73–116.49)	81.32 ± 24.78 (63.59 – 99.05)	0.398
	手术后	87.27 ± 29.59 (67.40 – 107.15)	66.24 ± 15.67 (55.03 – 77.45)	0.048
FIX, %	手术前	95.86 ± 21.79 (81.21 – 110.50)	80.59 ± 23.00 (64.14 – 97.04)	0.071
	手术后	92.11 ± 25.21 (75.17 – 109.05)	66.11 ± 17.74 (53.77 – 79.15)	0.015
PrC, %	手术前	116.55 ± 11.81 (108.60 – 124.48)	103.09 ± 15.71 (91.85 – 114.33)	0.038
	手术后	107.97 ± 21.97 (93.21 – 122.74)	99.94 ± 22.68 (93.72 – 116.16)	0.42
AT III, %	手术前	104.60 (89.90 – 112.20)	107.00 (90.60 – 113.45)	0.865
	手术后	103.50 (98.80 – 112.70)	107.10 (92.28 – 116.43)	0.863

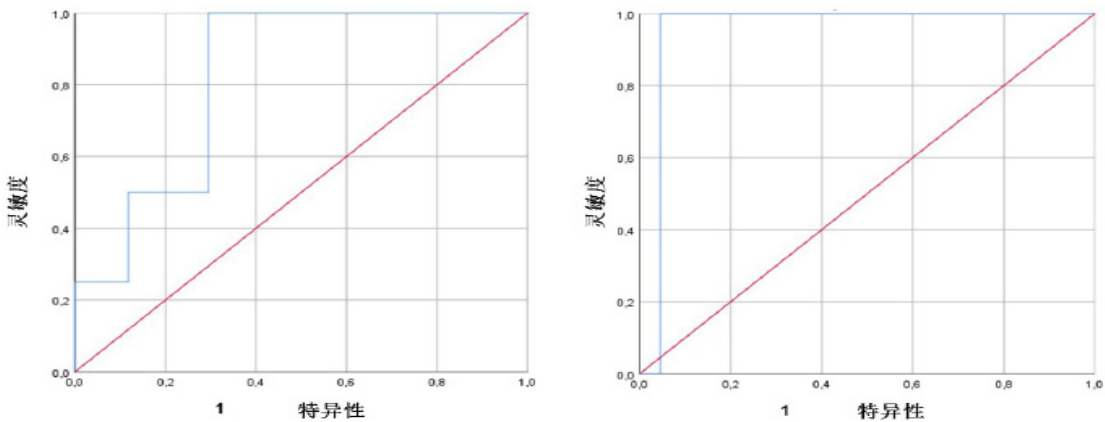


图 1 ROC分析结果。左边是房室传导阻滞患者的死亡预后模型，右边是窦房结无力综合征患者的预后模型（见正文）。

ADDITIONAL INFORMATION

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.

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).

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 тромбозами с 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

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/eaab367
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. Kivva 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

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. Aarsetoy 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

- 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. Aarsetoy 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 Джансугуевна, 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 D. 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