

Поваров Владислав Олегович

**Комплексная оценка системы гемостаза, тромбоэмболических и
геморрагических осложнений у пациентов с электрокардиостимуляторами**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Сучков Игорь Александрович**

Официальные оппоненты:

Сапельников Олег Валерьевич, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, руководитель лаборатории хирургических и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца отдела сердечно-сосудистой хирургии, главный научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии

Татарский Роман Борисович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры перинатологии и педиатрии Института медицинского образования, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела аритмологии

Лищук Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь имени А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации, начальник центра кардиохирургии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации ФГБУ «НМЦХ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита диссертации состоится « ___ » _____ 2025 г. в « ___ » часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.078.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, по адресу: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34, корп. 2) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан « ___ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Н.Д. Мжаванадзе

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Сердечно-сосудистые имплантируемые электронные устройства (СИЭУ), в число которых входят электрокардиостимуляторы (ЭКС), имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии и другие повсеместно используются для лечения бради- и тахиаритмий, а также улучшения работы миокарда в условиях хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Как и любое оперативное вмешательство, имплантация СИЭУ может сопровождаться осложнениями. Наименее изученными считаются тромбоэмболические и геморрагические осложнения, хотя они являются частой причиной повторных госпитализаций пациентов с СИЭУ.

Неясным остается влияние имплантации устройств на систему гемостаза пациентов. С одной стороны, процедура имплантации СИЭУ сама по себе является стрессовым фактором для организма пациента, к тому же подразумевает травматизацию венозной стенки во время проведения электродов и их дальнейшее нахождение в венозном русле, что обеспечивает еще больший сдвиг в сторону гиперкоагуляции и может спровоцировать возникновение ряда тромбоэмболических осложнений в послеоперационном периоде. С другой стороны, купирование брадиаритмии и коррекция ХСН в дальнейшем должны обеспечить сдвиг в сторону нормокоагуляции и снизить риски осложнений. В противовес этому повсеместное распространение антикоагулянтной терапии среди пациентов с СИЭУ может приводить к развитию у них разнообразных геморрагических осложнений.

Изучение динамики состояния системы гемостаза позволит лучше оценить последствия имплантации СИЭУ у пациентов, обнаружить взаимосвязи с возникающими тромбоэмболическими и геморрагическими осложнениями и разработать их эффективные методы диагностики, лечения и профилактики.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с электрокардиостимуляторами на основании оценки системы гемостаза и прогнозирования риска развития тромбозмболических и геморрагических осложнений.

Задачи исследования

1. Оценить динамику показателей системы гемостаза у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора.

2. Выявить факторы, влияющие на состояние системы гемостаза пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора.

3. Оценить частоту, определить факторы риска тромбозмболических осложнений и их взаимосвязь с исследуемыми показателями системы гемостаза у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора.

4. Оценить частоту, определить факторы риска, ассоциированные с нарушением проходимости вен верхних конечностей, и их взаимосвязь с исследуемыми показателями системы гемостаза у пациентов, электрокардиостимулятор которых подлежит замене.

5. Оценить частоту, определить факторы риска геморрагических осложнений и их взаимосвязь с исследуемыми показателями системы гемостаза у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора на фоне антикоагулянтной терапии.

6. Изучить эффективность применения неполной соли полиакриловой кислоты в качестве гемостатического средства у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора на фоне антикоагулянтной терапии.

7. Разработать алгоритм ведения пациентов с электрокардиостимуляторами в отношении прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики тромбозмболических и геморрагических осложнений.

Научная новизна исследования

В различные сроки наблюдения произведена оценка динамики таких показателей системы гемостаза пациентов с брадиаритмиями, как количество тромбоцитов, тромбокрит, относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, средний объем тромбоцита, уровни фибриногена, растворимого Р-селектина, растворимых фибрин-мономерных комплексов, Д-димера, ингибитора активатора плазминогена 1 типа, активности факторов свертывания крови II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, фактора фон Виллебранда, плазминогена, антитромбина III, протеина С.

Выявлены факторы, влияющие на состояние системы гемостаза пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора.

Оценена частота, определены факторы риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений и их взаимосвязь с исследуемыми параметрами системы гемостаза у пациентов с электрокардиостимуляторами.

Доказана эффективность применения неполной серебряной соли полиакриловой кислоты в качестве гемостатического средства у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора на фоне антикоагулянтной терапии.

Теоретическая значимость работы

Проведена оценка состояния системы гемостаза пациентов с электрокардиостимуляторами, динамика показателей системы гемостаза у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора и факторы, влияющие на данные показатели.

Определена частота и факторы риска тромбоэмболических осложнений и их взаимосвязь с показателями системы гемостаза у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора.

Выявлены факторы, ассоциированные с нарушением проходимости вен верхних конечностей, определена их частота и взаимосвязь с показателями системы гемостаза у пациентов, электрокардиостимулятор которых подлежит

замене.

Установлены частота и факторы риска геморрагических осложнений и их взаимосвязь с показателями системы гемостаза у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора на фоне антикоагулянтной терапии.

Практическая значимость работы

Предложены и внедрены модели прогнозирования венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора на основании активности факторов свертывания крови V, VII и уровня Д-димера, определенных до оперативного вмешательства.

Разработаны модели, позволяющие облегчить выявление непроходимости вен верхних конечностей у пациентов с показаниями к замене электрокардиостимулятора на основании активности факторов свертывания крови V, VII, IX, антитромбина III и уровня Д-димера.

Предложены модели прогнозирования геморрагических осложнений у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора на фоне антикоагулянтной терапии на основании активности факторов свертывания крови II, V, X, XI, плазминогена и протеина С, а также факта приема аписабана и применения неполной серебряной соли полиакриловой кислоты в качестве гемостатического средства.

Доказана эффективность применения неполной серебряной соли полиакриловой кислоты в качестве гемостатического средства у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора на фоне антикоагулянтной терапии.

Разработан алгоритм ведения пациентов с электрокардиостимуляторами в отношении прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики тромбозов и тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

Методология и методы исследования

Выполненное исследование является проспективным одноцентровым. В исследование включались пациенты с брадиаритмиями находящиеся на стационарном лечении в отделении хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Рязанский областной клинический кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Рязанской области, которое является базой кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, с марта 2020 года по сентябрь 2022 года. Период наблюдения за пациентами составил 2 года.

Всем пациентам в исследовании производился забор периферической венозной крови для определения количества тромбоцитов, тромбокриты, относительной ширины распределения тромбоцитов по объему, среднего объема тромбоцита, уровней фибриногена, растворимого Р-селектина, растворимых фибрин-мономерных комплексов, Д-димера, ингибитора активатора плазминогена 1 типа, активности факторов свертывания крови II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, фактора фон Виллебранда, плазминогена, антитромбина III, протеина С. Инструментальное обследование пациентов заключалось в проведении ультразвукового исследования вен верхних и нижних конечностей и эхокардиографии. За период наблюдения у пациентов фиксировались тромбоэмболические осложнения (тромбоз вен, тромбоэмболия легочных артерий, тромбоз артерий, тромбоэмболия артерий).

В дополнение, пациенты, находящиеся на антикоагулянтной терапии, методом блоковой рандомизации делились на 2 подгруппы для оценки частоты, факторов риска и возможностей профилактики геморрагических осложнений медицинским изделием неполная серебряная соль полиакриловой кислоты. У данных пациентов дополнительным обследованием было ультразвуковое исследование мягких тканей области ложа электрокардиостимулятора.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ

ВО РязГМУ Минздрава России, протоколы № 5 от 29.01.2020 и № 18 от 25.08.2020, зарегистрировано на ClinicalTrials.gov под идентификатором ID NCT04499612.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора в раннем послеоперационном периоде происходит активация системы гемостаза и сдвиг ее баланса в сторону гиперкоагуляции. В дальнейшем параметры системы гемостаза возвращаются к исходным значениям. Основным фактором, влияющим на систему гемостаза пациентов с электрокардиостимуляторами, является вид применяемой антитромботической терапии.

2. Частота венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора составила 6,5%, тромбоза глубоких вен верхних конечностей – 5,2%. Факторами риска венозных тромбоэмболических осложнений являются: высокая активность факторов свертывания крови V, VII, высокий уровень Д-димера, пункция подключичной вены во время выполнения сосудистого доступа вместо секции головной вены, применение антиагрегантной терапии (ацетилсалициловой кислоты) вместо антикоагулянтной.

3. Частота нарушения проходимости вен верхних конечностей у пациентов, которым производилась замена электрокардиостимулятора, составила 17%. Факторами, ассоциированными с нарушением проходимости вен верхних конечностей, являются: высокая активность факторов свертывания крови V, VII, IX, антитромбина III, высокий уровень Д-димера, применение антиагрегантной терапии (ацетилсалициловой кислоты) вместо антикоагулянтной и давность имплантации электрокардиостимулятора.

4. Частота геморрагических осложнений у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора на фоне антикоагулянтной терапии составляет 37,4%, из них 6,6% – гематомы ложа ЭКС. Факторами риска

геморрагических осложнений являются: низкая активность факторов свертывания крови II, V, X, XI, повышенная активность плазминогена и протеина С. Применение неполной серебряной соли полиакриловой кислоты в качестве гемостатического средства и аликсабана снижает риск развития геморрагических осложнений.

5. Применение неполной серебряной соли полиакриловой кислоты снижает риск развития геморрагических осложнений в 4,42 раза и не вызывает нежелательных явлений.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лечебную работу отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер», в образовательный процесс кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных выводов обеспечена проработкой литературы по теме диссертации. В работе освещен каждый этап исследования, приведены все полученные данные. Выборочная совокупность пациентов была приближена к генеральной совокупности пациентов с электрокардиостимуляторами. Были использованы современные методы лабораторного и инструментального обследования пациентов, а также методы статистического анализа данных.

Основные результаты доложены и обсуждены на XIII научно-практической конференции «Актуальные вопросы флебологии» (Ярославль,

2021), ESVS 35th Hybrid Annual Meeting (Роттердам, Нидерланды, 2021), Buenos Aires 2021 Flebología, Linfología y Estética (Буэнос-Айрес, Аргентина, 2021), VII Конгрессе хирургов Казахстана с международным участием «Хирургия: вчера, сегодня, завтра», посвящённом 75-летию НИЦХ им. А.Н. Сызганова (Алматы, Казахстан, 2021), Российском форуме по тромбозу и гемостазу совместно с 11-ой конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии (Москва, 2022), XXV Ежегодной сессии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2022), XIV Научно-практической конференции Ассоциации флебологов России и IX Международной научно-практической конференции по клинической лимфологии «ЛИМФА-2022» (Казань, 2022), UIP XIX World Congress of Phlebology (Стамбул, Турция, 2022), IUA XXX World Congress (Порто Алегри, Бразилия, 2022), Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Клинические рекомендации, клиническое мышление и клинические примеры в современной терапевтической практике» (Рязань, 2022), Международном конгрессе «Кардиостим 2023» (Санкт-Петербург, 2023), XXVI Ежегодной Сессии ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, 2023), XXIX Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2023), XV Научно-практической конференции и съезде Ассоциации флебологов России (Санкт-Петербург, 2024), XXVII ежегодной сессии Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева и конференции молодых ученых (Москва, 2024).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключался в анализе литературы по изучаемой проблеме, планировании и организации исследования, постановке цели и задач исследования, разработке дизайна исследования, наборе и ведении пациентов, статистической обработке результатов, анализе данных, написании текста

диссертации, формулировке выводов и практических рекомендаций, подготовке публикаций по диссертационной работе.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 28 научных трудов, в том числе 11 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертационных исследований, из них 10 статей в журналах, входящих в международные цитатно-аналитические базы данных Scopus и Web of Science; получен 1 патент РФ на изобретение (№ 2817995); издано 1 учебное пособие.

Конфликт интересов

Автор заявляет, что никаких финансовых и других конфликтных интересов, получения вознаграждения ни в какой форме от фирм производителей не было. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-315-90109.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа построена по классическому типу, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения.

Диссертация изложена на 319 страницах печатного текста, иллюстрирована 24 рисунками и диаграммами, 73 таблицами, 7 клиническими примерами. Список литературы содержит 23 отечественных и 259 зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проспективное одноцентровое исследование выполнено на кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной хирургии и лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Клинической базой проведения исследования являлось отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Государственного бюджетного учреждения Рязанской области «Рязанский областной клинический кардиологический диспансер» Министерства здравоохранения Рязанской области.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 40 до 90 лет, подписанная форма информированного согласия.

Критерии невключения в исследование: показания к имплантации иного СИЭУ, известные злокачественные онкологические заболевания или период их ремиссии менее 5 лет, декомпенсированная сопутствующая патология, период беременности/кормления грудью, противопоказания для назначения антитромботической терапии, прием более одного антитромботического препарата.

Критерии исключения из исследования: отказ пациента от продолжения участия в исследовании.

После включения в исследование пациенты были разделены на 5 групп:

1. Группа А – пациенты с показаниями к имплантации однокамерного ЭКС и находящиеся на антикоагулянтной терапии.
2. Группа В – пациенты с показаниями к имплантации двухкамерного ЭКС и находящиеся на антиагрегантной терапии.
3. Группа С – пациенты с показаниями к имплантации двухкамерного ЭКС и находящиеся на антикоагулянтной терапии.
4. Группа D – пациенты с имплантированными однокамерными и

двухкамерными ЭКС более 3 лет назад.

5. Группа E – консервативная группа, пациенты сопоставимые по демографическим показателям, основному и сопутствующим заболеваниям с пациентами групп A-D, но без показаний к имплантации ЭКС.

Дополнительно пациенты групп A и C методом блоковой рандомизации делились на 2 подгруппы для оценки распространенности, факторов риска и возможностей профилактики геморрагических осложнений на фоне приема антикоагулянтной терапии. У пациентов опытной подгруппы во время имплантации ЭКС применялась неполная серебряная соль полиакриловой кислоты, в контрольной подгруппе – 0,9% раствор хлорида натрия. Для подгрупп определялись дополнительные критерии невключения: противопоказания к назначению неполной серебряной соли полиакриловой кислоты и отказ от применения неполной серебряной соли полиакриловой кислоты; и критерии исключения: нарушение функции системы ЭКС-электроды, требовавшее проведения повторного оперативного вмешательства.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

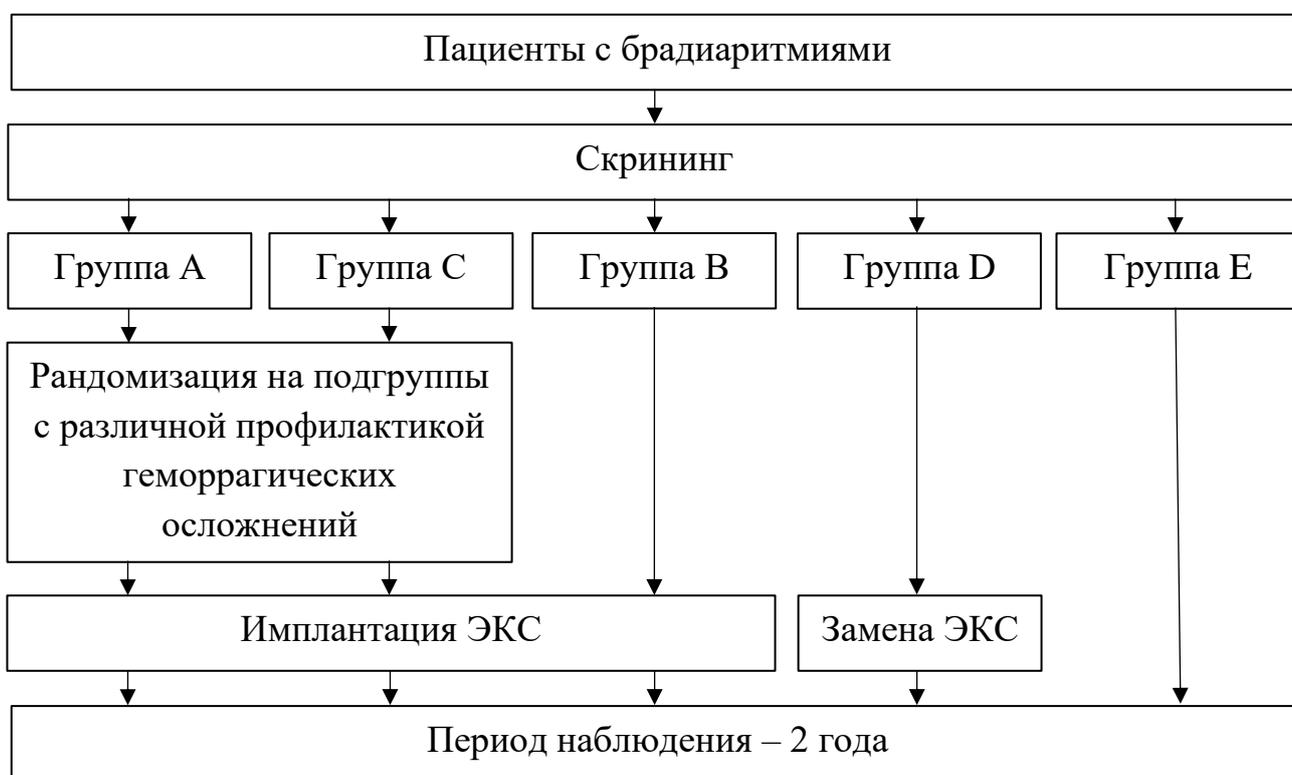


Рисунок 1 – Дизайн исследования
Примечание – ЭКС – электрокардиостимулятор.

Исследуемым пациентам производился забор периферической венозной крови для определения количества тромбоцитов, тромбокриты, относительной ширины распределения тромбоцитов по объему, среднего объема тромбоцита, уровней фибриногена (FII), растворимого Р-селектина, растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), Д-димера, ингибитора активатора плазминогена 1 типа (РАI-1), активности факторов свертывания крови II (FII), V (FV), VII (FVII), VIII (FVIII), IX (FIX), X (FX), XI (FXI), XII (FXII), фактора фон Виллебранда (vWF), плазминогена, антитромбина III (АТ III), протеина С (PrC).

Всем пациентам групп А-С лабораторное обследование проводилось до, через 7 дней, через 1 месяц и через 1 год после оперативного вмешательства. Пациентам групп D и E лабораторное обследование проводилось только при включении в исследование.

Оценка проходимости вен верхних и нижних конечностей пациентам осуществлялась путем проведения ультразвукового исследования. Всем пациентам групп А-С ультразвуковое исследование вен верхних и нижних конечностей проводилось до, через 1 месяц, через 1 и 2 года после оперативного вмешательства, пациентам групп D и E – только при включении в исследование.

Ультразвуковое исследование мягких тканей области ложа ЭКС для оценки геморрагических осложнений осуществлялось пациентам групп А-С на 3-5 сутки после оперативного вмешательства.

Эхокардиография осуществлялась пациентам групп А-С до, через 1 и 2 года после оперативного вмешательства, пациентам групп D и E – только при включении в исследование.

Первичными конечными точками исследования являлись развитие тромбоэмболических осложнений (тромбоз вен, тромбоэмболия легочных артерий, тромбоз артерий, тромбоэмболия артерий и др.) и развитие геморрагических осложнений (гематома мягких тканей области ложа ЭКС, гематома ложа ЭКС, гемоторакс, гемоперикард, желудочно-кишечные кровотечения, гематурия и др.) у исследуемых пациентов за период наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика пациентов в исследовании

Закончили период наблюдения в исследовании 256 пациентов. В группу А вошли 50 пациентов, в группу В – 54 пациента, в группу С – 49 пациентов, в группу D – 53 пациента, в группу E – 50 пациентов.

Пациентам групп А, В и С были имплантированы ЭКС согласно имеющимся показаниям. Пациентам с перманентной формой фибрилляции предсердий (группа А) имплантированы однокамерные ЭКС, остальным пациентам – двухкамерные. У 15 пациентов групп А, В и С сосудистый доступ осуществлялся посредством пункции подключичной вены, у остальных – секции головной вены.

Пациентам группы D была произведена замена ЭКС. На момент первичной имплантации ЭКС у 21 (39,6%) пациента отмечалась перманентная форма фибрилляции предсердий, тогда как к моменту замены ЭКС таких пациентов было 31 (58,5%). В связи с этим ЭКС у данных пациентов, кроме одного, был заменен с двухкамерного на однокамерный. У данного пациента в будущем могла быть проведена катетерная абляция аритмогенных зон левого предсердия по поводу ФП, поэтому было решено сохранить у пациента двухкамерную стимуляцию. У 8 (15,1%) пациентов проводилась уже вторая по счету замена ЭКС, у остальных пациентов – первая по счету замена. Средний срок первичной имплантации ЭКС у пациентов группы D – 10 (8-13) лет.

В группах А и С осуществлялась профилактика геморрагических осложнений при имплантациях ЭКС на фоне антикоагулянтной терапии. Среди 99 пациентов групп А и С 3 пациентов отказались от применения неполной серебрянной соли поликарбиловой кислоты, в связи с чем в подгруппы были рандомизированы 96 пациентов. В дальнейшем 3 из них отказались от участия в исследовании, у 2 пациентов в раннем послеоперационном периоде было проведено повторное вмешательство в связи с дислокацией желудочкового электрода.

Показатели системы гемостаза и их динамика у исследуемых пациентов

Система гемостаза человека находится в состоянии динамического равновесия. Взаимодействие компонентов системы гемостаза друг с другом построено на большом количестве механизмов «прямой» и «обратной» связи. Этот баланс может нарушаться различными экзогенными и эндогенными воздействиями. В исследовании представлена выборочная совокупность пациентов с брадиаритмиями, в большей степени соответствующая генеральной совокупности пациентов, которым требуется имплантация ЭКС, которые уже имеют имплантированные ЭКС и которым в будущем может понадобиться имплантация ЭКС.

Анализ количества и характеристик тромбоцитов обобщенной группы А-С показал тенденцию к снижению уровня тромбоцитов через 7 дней после операции и возвращался к исходным значениям через 1 месяц и через 1 год после операции. Схожая динамика отмечается в группе В и группе С, но в группе В уровень тромбоцитов через 1 месяц после операции возрастает существенно, чем в группе С, где повышение количества тромбоцитов к исходному уровню идет постепенно на каждом этапе периода наблюдения. Тромбокрит обобщенной группы А-С снижался через 7 дней и через 1 месяц после операции, возвращаясь к исходному уровню через 1 год после операции. Динамика тромбокрита в группах В и С аналогична динамике уровня тромбоцитов в соответствующих группах, она была описана выше. В группе А эти показатели не менялись за период наблюдения.

Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему обобщенной группы А-С, группы А и группы С не менялась на протяжении периода наблюдения. В группе В отмечено ее снижение через год в сравнении с показателем через 7 дней после операции. Средний объем тромбоцита обобщенной группы А-С снижался через 1 месяц и через 1 год после операции по сравнению с исходным значением и значением через 1 неделю после операции. Такая динамика, в частности, характерна только для группы В. В группе С средний объем тромбоцита уменьшается только при сравнении

показателей через 7 дней и через 1 месяц после операции, в группе А этот показатель не меняется за период наблюдения.

Уровень sP-селектина в обобщенной группе А-С и в группе А в среднем постепенно возрастал при каждом определении за период наблюдения, в группе В и С динамика не прослеживается. Колебания значений vWF были статистически незначимы за период наблюдения во всех описанных группах.

Уровень F1 в обобщенной группе А-С и в группе В повышался через 7 дней после операции, возвращаясь к исходным значениям через 1 месяц и через 1 год, в группе А и С его динамика была статистически незначимой.

Активность FII в обобщенной группе А-С, группах В и С снижалась через 7 дней после операции, возвращаясь к исходным значениям через 1 месяц и вновь снижаясь по сравнению с исходными значениями через 1 год. В группе А активность FII снижалась через 1 месяц и через 1 год по сравнению с исходными значениями. Активность FV в обобщенной группе А-С, группах А, В и С снижалась через 7 дней и через 1 месяц после операции. Через 1 год Активность FV возвращалась к исходному уровню в группах А-С и В. В группе А показатель принял промежуточное положение между исходным уровнем и показателями через 7 дней и через 1 месяц, в группе С – положение выше исходного уровня. Активность FVII снижалась через 1 год после операции по сравнению с исходными значениями в обобщенной группе А-С, группах В и С. В группе А активность FVII не менялась. Активность FVIII в обобщенной группе А-С снижалась через 1 месяц после операции и возвращалась к исходному уровню через 1 год, в группе А – она через 1 год возвращалась к промежуточному между значением через 1 месяц, исходным и значением через 7 дней, в группе С – снижалась через 7 дней и возвращалась к промежуточному уровню через 1 месяц и 1 год после операции. В группе В активность FVIII не менялась на протяжении периода наблюдения. Активность FIX во всех группах, кроме группы В снижалась через 7 дней и через 1 месяц после операции, возвращаясь к исходному уровню через 1 год. В группе В она была выше через 1 год после операции по сравнению с остальными точками периода наблюдения.

Активность FX в обобщенной группе А-С и группе С снижалась через 7 дней после операции, возвращаясь к промежуточному уровню через 1 месяц и 1 год. В группе А активность FX снижалась через 1 месяц после операции, возвращаясь к исходному уровню через 1 год, в группе В – не менялась на протяжении периода наблюдения. Активность FXI в обобщенной группе А-С снижалась через 7 дней после операции и повышалась через 1 год, причем выше исходного уровня, в группе С она возвращалась к исходному уровню. В группе В она была выше через 1 год после операции по сравнению с остальными точками периода наблюдения, в группе А – не менялась. Активность FXII в обобщенной группе А-С и группе В через 1 год была выше, чем в остальных точках периода наблюдения. В группе С активность FXII повышалась через 1 год по сравнению с показателями через 7 дней и 1 месяц, но не исходными, в группе А – не менялась.

Статистической значимости при оценке динамики активности плазминогена во всех группах наблюдения не выявлено. Уровень РФМК во всех группах, кроме группы А, повышался через 7 дней после операции, снижался до промежуточных значений через 1 месяц и вновь возрастал выше исходного уровня через 1 год после операции. В группе А статистически значимой динамики данного показателя не отмечалось.

Уровень Д-димера во всех группах, кроме группы А, повышался через 7 дней после операции. В дальнейшем через 1 год после операции в группе А-С и группе С он снижался по сравнению с уровнем через 7 дней, в группе В – по сравнению с уровнем через 7 дней и через 1 месяц. В группе С дополнительно уровень Д-димера через 1 месяц после операции был ниже, чем через 7 дней. В группе А статистически значимой динамики данного показателя не отмечалось.

Уровень PAI-1 в обобщенной группе А-С и группе С снижался через 1 год по сравнению с исходным уровнем. В группах В и С уровень PAI-1 не менялся на протяжении периода наблюдения.

Статистической значимости при оценке динамики активности АТ III во всех группах наблюдения не выявлено. Активность PrC в обобщенной группе А-

С снижалась через 7 дней после операции и возвращалась к исходным значениям через 1 год. В группе А этот показатель снижался через 7 дней и через 1 месяц после операции по сравнению с исходным уровнем и возрастал через 1 год после операции по сравнению с уровнем через 1 месяц.

Уровень тромбоцитов и тромбокрит через 7 дней и через 1 год после операции были сопоставимы в группах исследования. Через 1 месяц уровень тромбоцитов был выше в группе В по сравнению с группами А и С, а тромбокрит был выше в группе В по сравнению с группой С. Учитывая несопоставимость групп исследования по исходным значениям данных показателей, при оценке прироста убыли показателей за период наблюдения выявлено, что статистически значимое снижение количества тромбоцитов и тромбокрита через 7 дней после операции отмечено в группах В и С по сравнению с группой А. Прирост/убыль по данным показателям через 1 месяц и через 1 год после операции по сравнению с исходными значениями не отличались в группах исследования.

Показатели относительной ширины распределения тромбоцитов по объему и не отличались в группах исследования. Средний объем тромбоцитов через 1 месяц был выше в группе А по сравнению с группами В и С.

Уровень sP-селектина через 1 год после операции был статистически значимо выше в группе А по сравнению с группами В и С. vWF через 7 дней после операции был ниже в группе В по сравнению с группами А и С, в дальнейшем уровень vWF выравнился в группах исследования.

Группы исследования за период наблюдения не отличались по уровню FI, активности FII и FXII. Активность FV через 1 год после операции была выше в группах В и С по сравнению с группой А.

Активность FVII была выше у пациентов в группе В по сравнению с группой А через 7 дней и через 1 месяц после операции. Активность FVIII в группе В была выше через 7 дней после операции по сравнению с группой С. Активность FIX в группе В была выше через 7 дней, 1 месяц по сравнению с группами А и С и через 1 год по сравнению с группой А. Активность FX была выше в группе В по сравнению с группой А через 1 месяц после операции.

Активность FХI была выше у пациентов группы В по сравнению с пациентами групп А и С на всех сроках периода наблюдения.

Активность плазминогена, уровни РАI-1 и РФМК не отличались в группах исследования на всех сроках наблюдения. Учитывая несопоставимость в группах исследования по исходным значениям РФМК, при анализе прироста/убыли показателя выявлено, что в группах В и С уровень РФМК возрастал на 7 день после операции относительно его снижения в группе А. Прирост/убыль по данным показателям через 1 месяц и через 1 год после операции по сравнению с исходными значениями не отличались в группах исследования. Уровень Д-димера был выше в группе В по сравнению с группами А и С через 1 месяц после операции.

Исследуемые группы не различались по активности АТ III на всем протяжении периода наблюдения. Активность PrC была ниже в группе А по сравнению с группой В через 7 дней и 1 месяц после операции. Учитывая несопоставимость в группах исследования по исходным значениям активности PrC, при анализе прироста/убыли показателя статистически значимых различий не выявлено.

При анализе подгрупп произведена оценка межгрупповых различий по основному заболеванию, виду применяемой антитромботической терапии, виду ЭКС, а также полу, особенностям оперативного вмешательства и всем сопутствующим заболеваниям. По основному заболеванию пациенты исходно были сопоставимы по всем показателям, кроме РФМК, Д-димера и PrC: у пациентов с перманентной формой ФП уровень РФМК был выше, чем у пациентов с СССУ, уровень Д-димера был выше у пациентов с АВ-блокадой, чем у пациентов с СССУ, а активность PrC была ниже у пациентов с перманентной формой ФП, чем у пациентов с СССУ.

Уровень sP-селектина через 1 год после операции был выше у пациентов с перманентной формой ФП по сравнению с пациентами с АВ-блокадами. Активность FV через 1 год после операции была выше у пациентов с СССУ по сравнению с пациентами с перманентной формой фибрилляции предсердий.

Активность FVII через 7 дней после операции была выше у пациентов с АВ-блокадами, через 1 месяц – у пациентов с СССУ по сравнению с пациентами с перманентной формой ФП. Активность FIX через 7 дней после операции была выше у пациентов с АВ-блокадами, через 1 месяц – у пациентов с СССУ и АВ-блокадами по сравнению с пациентами с перманентной формой фибрилляции предсердий. Активность FX через 1 месяц после операции была выше у пациентов с СССУ по сравнению с пациентами с перманентной формой ФП. Активность FXI через 1 год после операции была выше у пациентов с АВ-блокадами по сравнению с пациентами с перманентной формой ФП. Активность PrC через 7 дней была выше у пациентов с АВ-блокадами и СССУ, а через 1 месяц – у пациентов с СССУ по сравнению с пациентами с перманентной формой ФП. Прирост/убыль по активности PrC на всех этапах исследования по сравнению с исходными значениями не отличались в подгруппах по основному заболеванию.

Уровень РФМК через 7 дней после операции был выше у пациентов с АВ-блокадами по сравнению с пациентами с перманентной формой ФП. Учитывая несопоставимость в группах исследования по исходным значениям РФМК, при анализе прироста/убыли показателя выявлено, что через 7 дней после операции отмечался прирост уровня РФМК у пациентов с АВ-блокадами и СССУ, тогда как у пациентов с перманентной формой ФП уровень РФМК уменьшался. Прирост/убыль по данным показателям через 1 месяц и через 1 год после операции по сравнению с исходными значениями не отличались в подгруппах по основному заболеванию.

Пациенты подгрупп по основному заболеванию на всех этапах исследования не отличались по показателям количества тромбоцитов, тромбокрит, относительной ширины распределения тромбоцитов по объему, среднему объему тромбоцита, FI, FII, FVIII, FXII, плазминогена, Д-димера, PAI-1, АТ III. Прирост/убыль по уровню Д-димера на всех этапах наблюдения по сравнению с исходными значениями не отличались в подгруппах по основному заболеванию.

По виду применяемой антитромботической терапии пациенты исходно были сопоставимы по всем показателям, кроме количества тромбоцитов, тромбокрита, активностей плазминогена и PrC: эти показатели были выше у пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии.

Уровень тромбоцитов и тромбокрит через 1 месяц после операции были выше у пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии. Учитывая несопоставимость групп исследования по исходным значениям данных показателей, при оценке прироста убыли показателей за период наблюдения выявлено, что статистически значимое снижение количества тромбоцитов и тромбокрита через 7 дней после операции было отмечено у пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии. Прирост/убыль по данным показателям через 1 месяц и через 1 год после операции по сравнению с исходными значениями не отличались в подгруппах по виду антитромботической терапии.

Через 7 дней после операции активность vWF была выше у пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии. У пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии, через 7 дней после операции отмечалась более высокая активность FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, через 1 месяц – FVII, FIX, FX, FXI, FXII, через 1 год – FVII, FIX, FXI.

Уровень РФМК был выше у пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии, через 7 дней после операции. Уровень Д-димера был выше у пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии, через 7 дней и через 1 месяц после операции. Активность PrC была выше у пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии, через 7 дней после операции. Прирост/убыль по данному показателю на всех этапах исследования по сравнению с исходными значениями не отличались в подгруппах по виду антитромботической терапии.

Пациенты подгрупп по виду антитромботической терапии на всех этапах исследования не отличались по показателям относительной ширины распределения тромбоцитов по объему, среднему объему тромбоцита, sP-селектина, FI, FII, плазминогена, PAI-1, AT III. Прирост/убыль по активности

плазминогена на всех этапах исследования по сравнению с исходными значениями не отличались в подгруппах по виду антитромботической терапии.

При оценке различий исследуемых показателей по каждому конкретному антитромботическому препарату выявлено, что пациенты, получающие аликсабан имели меньший уровень тромбокриты по сравнению с пациентами, получающими ацетилсалициловую кислоту, через 1 месяц после операции ($p=0,02$), а через 1 год с пациентами, получающими ривароксабан ($p=0,034$). Активность vWF через 1 месяц была выше у пациентов, получающих ривароксабан, по сравнению с пациентами, получающими ацетилсалициловую кислоту ($p=0,046$). Через 1 месяц после операции у пациентов, получающих варфарин, была ниже активность FII по сравнению с пациентами, получающими ривароксабан ($p=0,004$), аликсабан ($p=0,007$) и ацетилсалициловую кислоту ($p=0,002$). У пациентов, получающих варфарин, была ниже активность FVII по сравнению с пациентами, получающими ацетилсалициловую кислоту через 7 дней ($p=0,043$) и через 1 месяц после операции ($p=0,013$). У пациентов, получающих дабигатрана этексилат, была отмечена меньшая активность FVIII через 7 дней после операции по сравнению с пациентами, получающими ацетилсалициловую кислоту ($p=0,019$). Активность FIX была выше у пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту, через 7 дней после операции по сравнению с пациентами, получающими ривароксабан ($p=0,002$), дабигатрана этексилат ($p=0,008$) и варфарин ($p=0,003$); через 1 месяц – по сравнению с пациентами, получающими ривароксабан ($p=0,045$), аликсабан ($p=0,029$), дабигатрана этексилат ($p=0,017$), варфарин ($p<0,001$). Дополнительно через 1 месяц после операции активность FIX была выше у пациентов, получающих ривароксабан, по сравнению с пациентами, получающими варфарин ($p=0,04$). Активность FX была ниже через 1 месяц после операции у пациентов, получающих варфарин, по сравнению с пациентами, получающими ривароксабан ($p=0,011$), аликсабан ($p=0,005$) и ацетилсалициловую кислоту ($p=0,001$). Активность FXI была выше у пациентов, получающих ацетилсалициловую кислоту, через 7 дней после операции по сравнению с

пациентами, получающими ривароксабан ($p=0,008$), через 1 месяц – по сравнению с пациентами, получающими ривароксабан ($p=0,045$) и дабигатрана этексилат ($p=0,006$), через 1 год – по сравнению с пациентами, получающими ривароксабан ($p=0,034$). Активность PrC через 7 дней после операции была ниже у пациентов, получающих варфарин, по сравнению с пациентами, получающими ривароксабан ($p=0,001$), дабигатрана этексилат ($p=0,027$) и ацетилсалициловую кислоту ($p<0,001$); через 1 месяц – по сравнению с пациентами, получающими ривароксабан ($p=0,008$), дабигатрана этексилат ($p=0,018$) и ацетилсалициловую кислоту ($p=0,002$).

По виду ЭКС пациенты исходно были сопоставимы по всем показателям, кроме количества тромбоцитов, РФМК и PrC: у пациентов, которым планировалась имплантация двухкамерного ЭКС, были выше количество тромбоцитов и активность PrC и ниже уровень РФМК.

Количество тромбоцитов у пациентов в подгруппах по виду ЭКС не отличалось через 7 дней, 1 месяц и 1 год после операции. Учитывая несопоставимость в группах исследования по исходным значениям количества тромбоцитов, при анализе прироста/убыли показателя выявлено, что через 7 дней после операции отмечалось снижение этого показателя у пациентов с двухкамерными ЭКС. Прирост/убыль по данным показателям через 1 месяц и через 1 год после операции по сравнению с исходными значениями не отличались в подгруппах по виду ЭКС.

Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему и средний объем тромбоцита через 1 месяц после операции были выше у пациентов с однокамерными ЭКС. Уровень sP-селектина через 1 год после операции был выше у пациентов с однокамерными ЭКС. Активность FV через 1 год после операции была выше у пациентов с двухкамерными ЭКС. Активность FVII через 7 дней и через 1 месяц после операции была выше у пациентов с двухкамерными ЭКС. Активность FIX и FX через 1 месяц после операции была выше у пациентов с двухкамерными ЭКС. Активность FXI через 1 месяц и через 1 год после операции была выше у пациентов с двухкамерными ЭКС.

Уровень РФМК у пациентов в подгруппах по виду ЭКС не отличался через 7 дней, 1 месяц и 1 год после операции. Учитывая несопоставимость в группах исследования по исходным значениям РФМК, при анализе прироста/убыли показателя выявлено, что через 7 дней после операции отмечалось снижение этого показателя у пациентов с однокамерными ЭКС и повышение у пациентов с двухкамерными ЭКС. Через 1 год уровень РФМК остается повышенным по сравнению с исходным значением. Прирост/убыль по данному показателю через 1 месяц после операции по сравнению с исходными значениями не отличались в подгруппах по виду ЭКС.

Активность АТ III через 7 дней и 1 месяц после операции была выше у пациентов с двухкамерными ЭКС. Активность PrC через 7 дней, 1 месяц и 1 год после операции была выше у пациентов с двухкамерными ЭКС. Учитывая несопоставимость в группах исследования по исходным значениям PrC, при анализе прироста/убыли показателя выявлено, что через 1 месяц после операции отмечалось более выраженное снижение этого показателя у пациентов с однокамерными ЭКС. Прирост/убыль по данному показателю через 7 дней и через 1 год после операции по сравнению с исходными значениями не отличались в подгруппах по виду ЭКС.

Уровень тромбоцитов у пациентов, которым производилась пункция подключичной вены, был ниже через 7 дней ($p=0,027$) и через 1 год после операции ($p=0,015$). Относительная ширина распределения тромбоцитов по объему через 7 дней после операции была выше у пациентов, которым производилась пункция подключичной вены ($p=0,011$). Средний объем тромбоцита через 7 дней после операции был выше у пациентов, которым производилась пункция подключичной вены ($p=0,044$). Активность FVIII через 1 год после операции была выше у пациентов, которым производилась пункция подключичной вены ($p=0,005$). Активность FIX через 1 месяц после операции была выше у пациентов, которым производилась пункция подключичной вены ($p=0,044$). Активность FXI через 1 год после операции была выше у пациентов, которым производилась пункция подключичной вены ($p=0,001$).

Влияние первичной имплантации ЭКС на баланс системы гемостаза пациентов (группы А, В и С) было проанализировано в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Исходно все данные пациенты имеют различные виды брадиаритмий, как показание к имплантации ЭКС, и ряд заболеваний и состояний, которые либо являются причиной развития данных брадиаритмий, либо сопутствуют ей у каждого конкретного пациента. Ранее мы отмечали, что многие пациенты с брадиаритмиями имеют ишемическую болезнь сердца, гипертоническую болезнь, ФП, перенесенные в прошлом миокардиты или инфаркт миокарда и ХСН, обеспечивающие сдвиг баланса системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Оперативное вмешательство является экзогенным фактором, дополнительно влияющим на баланс системы гемостаза, но результат данного влияния варьируется у разных категорий пациентов.

При проведении анализа подгрупп было определено, что наиболее ярко отличается динамика показателей системы гемостаза пациентов после первичной имплантации ЭКС в зависимости от применяемой антитромботической терапии. Так, у пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии, активизация системы гемостаза была более выражена. В раннем послеоперационном периоде у них снижался уровень тромбоцитов на 11,9%, ($p=0,005$) и тромбокрит на 15,5%, ($p<0,001$), повышался уровень Д-димера на 40% ($p=0,002$) и РФМК на 60% ($p=0,002$), стабильно держалась активность большинства факторов свертывания крови, в частности FVII, FVIII, FIX, FX, FXI и FXII.

Все эти данные говорят о активном расходе тромбоцитов, напряженности коагуляционного гемостаза и активной работе фибринолитической системы после первичной имплантации ЭКС. У пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, наблюдалась иная картина: уровень тромбоцитов и тромбокрит были стабильны, снижалась активность FII на 18,5% ($p<0,001$), FV на 33,8% ($p<0,001$), FVII на 16,3% ($p=0,016$), FVIII на 17,6% ($p<0,001$), FIX на 21,2% ($p<0,001$), FX на 18,9% ($p<0,001$), FXI на 21,5% ($p<0,001$), FXII на 4,1% ($p<0,001$), снижался уровень PAI-1 на 11,9% ($p=0,049$), а уровни РФМК и Д-

димера не возрастали.

Так как большая часть из этих пациентов получали ривароксабан или аликсабан, ингибирование FXa тормозило активацию FII, из-за чего активировалось меньшее число тромбоцитов. По нарастающей меньшее число активных тромбоцитов и количество FIIa приводило к менее выраженной фазе амплификации коагуляционного гемостаза и, как следствие, к менее выраженной фазе пропагации. У пациентов, получающих дабигатрана этексилат и варфарин, наблюдалась аналогичная картина, отличающаяся лишь в ингибировании FIIa в случае дабигатрана и ингибировании синтеза FII, FVII, FIX и FX в случае с варфарином. Описанные факты говорят о более выраженном сдвиге в сторону гиперкоагуляции в раннем послеоперационном периоде после первичной имплантации ЭКС у пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии, по сравнению с теми пациентами, которые получают антикоагулянты. У пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, напротив, имплантация ЭКС приводит к противоположному сдвигу: за счет купирования брадиаритмии отмечается снижение напряженности коагуляционного звена системы гемостаза, выражающееся в снижении активности исследуемых факторов свертывания крови.

В позднем послеоперационном периоде вид применяемой антитромботической терапии у пациентов не имеет такого выраженного влияния на баланс системы гемостаза, хотя по нашим данным через 1 год после операции активность FVII на 62,6% ($p=0,047$), FIX на 33,9% ($p=0,004$) и FXI на 45,1% ($p<0,001$) все еще была выше у пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии. В целом на данном этапе периода наблюдения у пациентов отмечается более высокая активность факторов внутреннего пути свертывания крови, которая может интерпретироваться по-разному. Во-первых, механическим воздействием электродов на эндотелий вен и нарушением ламинарного кровотока по венам. Во-вторых, постепенным развитием ЭКС-индуцированной кардиомиопатии и постепенным прогрессированием ХСН. В-третьих, развитием и прогрессированием ряда сопутствующих заболеваний и состояний у пациента.

Оценка тромбоемболических осложнений и их взаимосвязь с показателями системы гемостаза у исследуемых пациентов

За период наблюдения было выявлено 10 (6,5%) случаев ВТЭО: 8 (5,2%) случаев тромбоза подключичной вены и 2 (1,3%) случая тромбоза поверхностных вен нижних конечностей. Лечение ВТЭО проводилось согласно клиническим рекомендациям. Пациенты с выявленными ВТЭО отличались более высокой исходной активностью FV, FVII, и более высоким исходным уровнем Д-димера (рисунок 2).

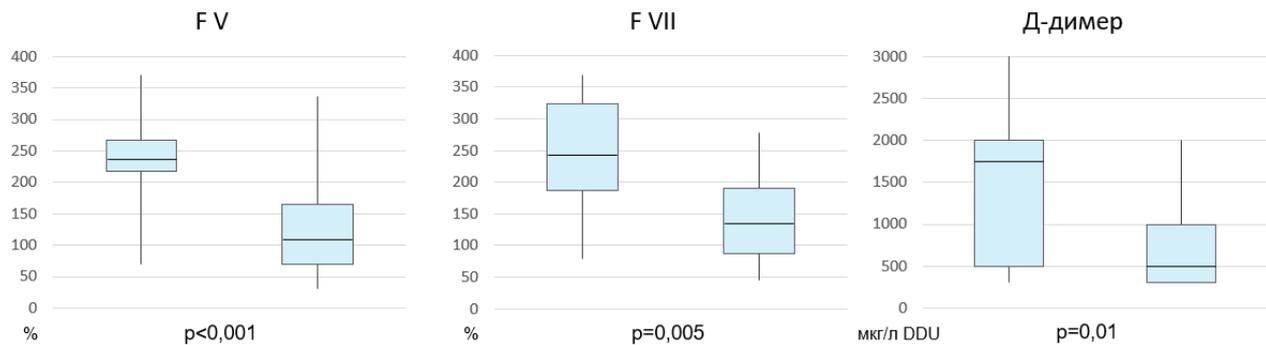


Рисунок 2 – Статистически значимые различия показателей системы гемостаза у пациентов с и без венозных тромбоемболических осложнений
Примечание – FV – фактор свертывания крови V, FVII – фактор свертывания крови VII, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, p – уровень значимости.

По данным ROC-анализа прогностическое значение в отношении развития ВТЭО у пациентов, которым производилась первичная имплантация ЭКС, имеют исходные активность FV (AUC 0,835, 95% ДИ 0,7-0,97, $p < 0,001$), FVII (AUC 0,764, 95% ДИ 0,617-0,911, $p = 0,005$), и уровень Д-димера (AUC 0,739, 95% ДИ 0,513-0,966, $p = 0,012$). Для этих показателей выведены прогностические модели с оптимальной диагностической точностью:

1. Пороговое значение для активности FV составило 166,67%. Чувствительность модели – 90%, специфичность – 76,1%.
2. Пороговое значение для активности FVII составило 173,25%. Чувствительность модели – 90%, специфичность – 64,1%.
3. Пороговое значение для уровня Д-димера составило 1250 мкг/л DDU. Чувствительность модели – 60%, специфичность – 94,4%.

Если исходные активность FV, FVII, и уровень Д-димера определяется выше порогового значения, то у пациента после первичной имплантации ЭКС в течение 2 лет можно прогнозировать с соответствующими чувствительностью и специфичностью развитие ВТЭО.

По данным логистической регрессии факторами риска ВТЭО у пациентов после первичной имплантации ЭКС являются исходно высокая активность FV (ОШ 1,006, 95% ДИ 1,001-1,011, $p=0,019$), FVII (ОШ 1,003, 95% ДИ 1,0001-1,006, $p=0,04$), и высокий уровень Д-димера (ОШ 1,002, 95% ДИ 1,001-1,003, $p=0,001$). Риск развития ВТЭО также повышался у пациентов у пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота), по сравнению с пациентами, получающими антикоагулянты (ОШ 7,673, 95% ДИ 1,569-37,535, $p=0,012$), а также у пациентов, сосудистый доступ у которых осуществлялся посредством пункции подключичной вены, а не секции головной вены (ОШ 4,955, 95% ДИ 1,069-20,472, $p=0,04$). Создана модель прогнозирования ВТЭО у пациентов после первичной имплантации ЭКС. Модель учитывает активность FV и уровень Д-димера, определенные до оперативного вмешательства (коэффициент детерминации 0,358, $p<0,001$).

Уравнение регрессии: $Z = -5,487 + 0,006 * X_1 + 0,002 * X_2$, где X_1 – активность FV периферической венозной крови в %; X_2 – уровень Д-димера периферической венозной крови в мкг/л DDU. Расчёт вероятности прогнозирования геморрагического осложнения в области ложа ЭКС: $P = 1 / (1 + e^{-Z})$, где P – вероятность прогнозирования геморрагического осложнения в области ложа ЭКС, e – основание натурального логарифма. Оптимальное значение порога классификации, определенное с помощью ROC-анализа – 0,1007. При данном пороге классификации чувствительность и специфичность модели – 70% и 88%, соответственно. Если вероятность прогнозирования по данным расчетов превысит порог классификации, то с соответствующими чувствительностью и специфичностью у пациента можно будет прогнозировать развитие ВТЭО в течение 2 лет после первичной имплантации ЭКС.

Оценка нарушения проходимости вен верхних конечностей и их взаимосвязи с показателями системы гемостаза у пациентов, которым производилась замена электрокардиостимулятора

Среди 53 пациентов группы D при проведении ультразвукового исследования вен верхних конечностей у 9 (17%) были выявлены признаки нарушения проходимости вен верхних конечностей. Пациенты с выявленными стенозами/окклюзиями вен верхних конечностей отличались более высокой активностью FV, FVII, FIX и более высоким уровнем Д-димера до оперативного вмешательства (рисунок 3).

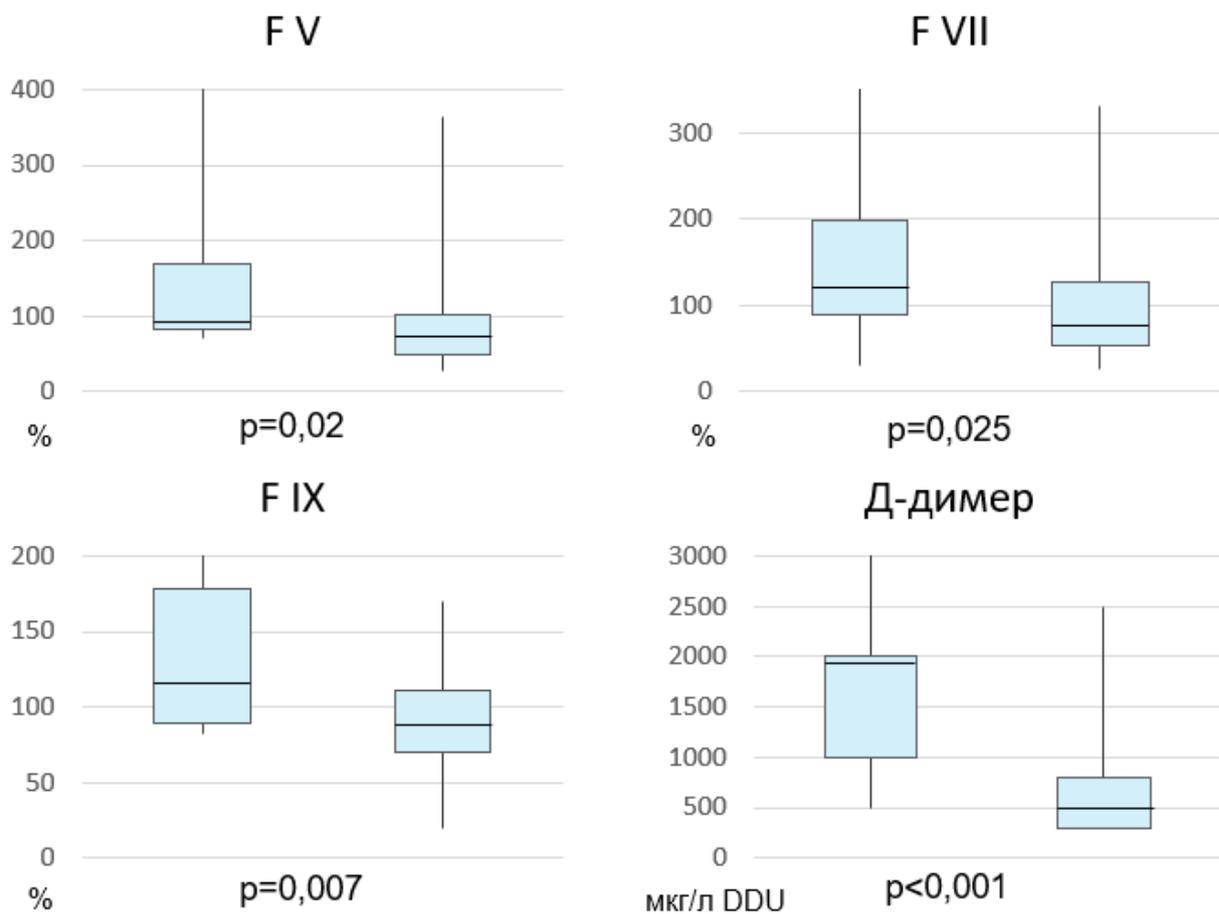


Рисунок 3 – Статистически значимые различия показателей системы гемостаза у пациентов с и без нарушений проходимости вен верхних конечностей

Примечание – FV – фактор свертывания крови V, FVII – фактор свертывания крови VII, FIX – фактор свертывания крови IX, DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы, p – уровень значимости.

По данным ROC-анализа прогностическое значение в отношении наличия

нарушения проходимости вен верхних конечностей у пациентов, которым производилась замена ЭКС, имеет исходная активность FV (AUC 0,745, 95% ДИ 0,587-0,903, $p=0,022$), FVII (AUC 0,686, 95% ДИ 0,496-0,855, $p=0,025$), FIX (AUC 0,783, 95% ДИ 0,632-0,934, $p=0,008$) и уровень Д-димера (AUC 0,871, 95% ДИ 0,752-0,99, $p<0,001$). Для этих показателей выведены прогностические модели с оптимальной диагностической точностью:

1. Пороговое значение для активности FV составило 85,6%. Чувствительность модели – 66,7%, специфичность – 70,5%.

2. Пороговое значение для активности FVII составило 118,1%. Чувствительность модели – 66,7%, специфичность – 70,5%.

3. Пороговое значение для активности FIX составило 88,65%. Чувствительность модели – 77,8%, специфичность – 65,9%.

4. Пороговое значение для уровня Д-димера составило 900 мкг/л DDU. Чувствительность модели – 88,9%, специфичность – 77,3%.

Если активность FV, FVII, FIX, и уровень Д-димера до операции определяются выше порогового значения, то у пациента с имплантированным ЭКС с соответствующими чувствительностью и специфичностью можно ожидать выявления нарушения проходимости вен верхних конечностей.

По данным логистической регрессии факторами, ассоциированными с нарушением проходимости вен верхних конечностей у пациентов с имплантированными ЭКС, являются высокая активность (ОШ 1,008, 95% ДИ 1,0002-1,016, $p=0,045$), VII (ОШ 1,013, 95% ДИ 1,001-1,025, $p=0,035$), IX (ОШ 1,026, 95% ДИ 1,007-1,045, $p=0,008$), антитромбин III (ОШ 1,125, 95% ДИ 1,017-1,245, $p=0,023$), высокий уровень Д-димера (ОШ 1,003, 95% ДИ 1,001-1,005, $p=0,006$), применение антиагрегантной терапии (ацетилсалициловой кислоты) вместо антикоагулянтной (ОШ 6,767, 95% ДИ 1,248-36,693, $p=0,027$) и давность имплантации электрокардиостимулятора (ОШ 1,171, 95% ДИ 1,01-1,358, $p=0,036$).

Сформированы две модели прогнозирования нарушения проходимости вен верхних конечностей у пациентов с ЭКС. Первая модель основана на

исходных уровне Д-димера, активности АТ III в периферической венозной крови и вида применяемой антитромботической терапии (коэффициент детерминации 0,703, $p < 0,001$).

Уравнение регрессии: $Z = -25,603 + 0,003 * X_1 + 0,159 * X_2 + 3,176 * X_3$, где X_1 – уровень Д-димера периферической венозной крови в мкг/л DDU; X_2 – активность АТ III периферической венозной крови в %; X_3 – вид применяемой антитромботической терапии (бинарная переменная, 1 – антикоагулянтная терапия, 2 – антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота)). Расчёт вероятности выявления нарушения проходимости вен верхних конечностей: $P = 1 / (1 + e^{-Z})$, где P – вероятность прогнозирования нарушения проходимости вен верхних конечностей, e – основание натурального логарифма. Оптимальное значение порога классификации, определенное с помощью ROC-анализа – 0,1573. При данном пороге классификации чувствительность и специфичность метода – 100% и 86,4%, соответственно.

Вторая модель основана на исходных активности FVII, АТ III и уровне Д-димера у пациента (коэффициент детерминации 0,762, $p < 0,001$).

Уравнение регрессии: $Z = -28,302 + 0,003 * X_1 + 0,199 * X_2 + 0,023 * X_3$, где X_1 – уровень Д-димера периферической венозной крови в мкг/л DDU; X_2 – активность АТ III периферической венозной крови в %; X_3 – активность FVII периферической венозной крови в %. Расчёт вероятности выявления нарушения проходимости вен верхних конечностей: $P = 1 / (1 + e^{-Z})$, где P – вероятность прогнозирования нарушения проходимости вен верхних конечностей, e – основание натурального логарифма. Оптимальное значение порога классификации, определенное с помощью ROC-анализа – 0,4074. При данном пороге классификации чувствительность и специфичность метода – 88,9% и 100%, соответственно. Если вероятность прогнозирования по данным расчетов превысит порог классификации, то с соответствующими чувствительностью и специфичностью у пациента до можно будет прогнозировать выявление нарушения проходимости вен верхних конечностей.

Оценка геморрагических осложнений, взаимосвязи с показателями системы гемостаза у исследуемых пациентов на фоне антикоагулянтной терапии и возможности их профилактики

Всего в подгруппах геморрагические осложнения были зарегистрированы у 34 (37,4%) пациентов, из них 34 (37,4%) определялись, как гематомы мягких тканей (диффузное пропитывание кровью тканей области ложа), 6 (6,6%) – гематомы ложа ЭКС (жидкостное образование, ограниченное от окружающих тканей). Все гематомы ложа ЭКС сопровождалась гематомами мягких тканей. В опытной подгруппе распространенность гематом мягких тканей ($p=0,001$) и гематом ложа ЭКС ($p=0,027$) была меньше, чем в контрольной. Расчет ОШ и ОР в отношении гематом ложа ЭКС не производился в связи с их отсутствием в опытной подгруппе (Таблица 1).

Таблица 1 – Геморрагические осложнения в подгруппах пациентов

Осложнение	Опытная группа (n = 44)	Контрольная группа (n = 47)	ОШ (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	Р
Гематома мягких тканей, n (%)	9 (20,5)	25 (53,2)	0,226 (0,089-0,574)	0,431 (0,237-0,783)	0,001
Гематома ложа ЭКС, n (%)	0 (0)	6 (12,8)	-	-	0,027
Примечание – ЭКС – электрокардиостимулятор, ОШ – отношение шансов, ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, р – уровень значимости.					

Пациенты с геморрагическими осложнениями отличались сниженной активностью FII, FV, FX, FXI и повышенной активностью плазминогена и PrC до операции (Рисунок 4). По данным ROC-анализа прогностическое значение в отношении развития геморрагических осложнений после первичной имплантации ЭКС у пациентов на фоне применения антикоагулянтной терапии имеет активность FII (AUC 0,285, 95% ДИ 0,014-0,431, $p=0,007$), FV (AUC 0,333, 95% ДИ 0,185-0,481, $p=0,035$), FX (AUC 0,3, 95% ДИ 0,157-0,444, $p=0,012$), FXI (AUC 0,376, 95% ДИ 0,24-0,494, $p=0,048$), плазминогена (AUC 0,686, 95% ДИ 0,551-0,821, $p=0,014$) и PrC (AUC 0,655, 95% ДИ 0,52-0,79, $p=0,042$), определенные до оперативного вмешательства.

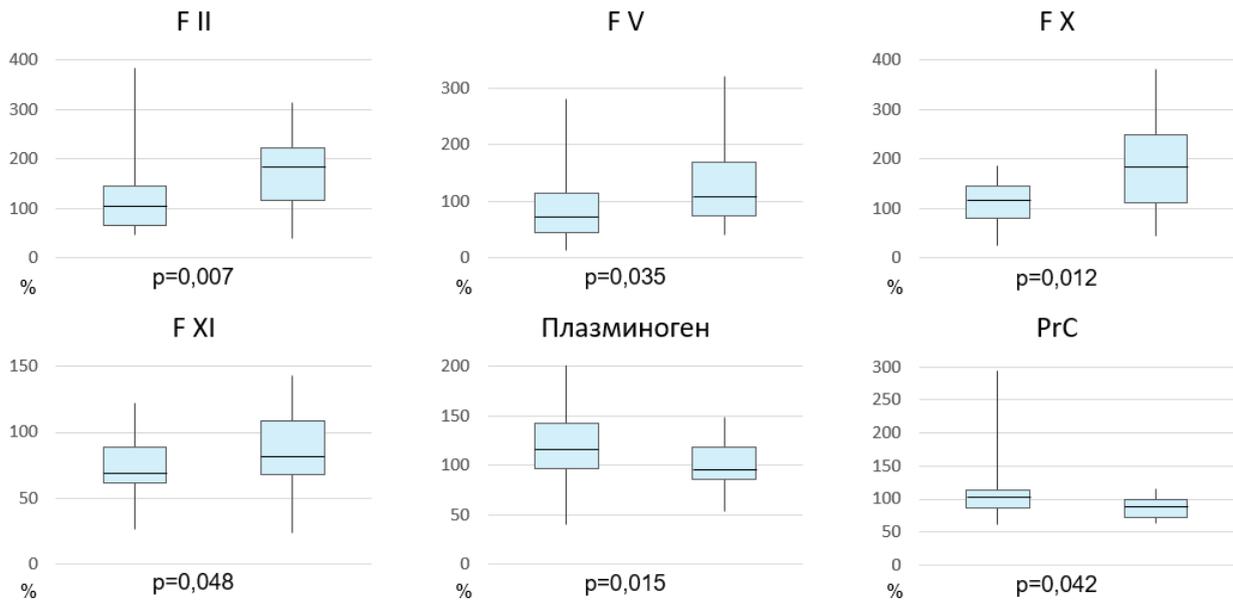


Рисунок 4 – Статистически значимые различия показателей системы гемостаза у пациентов с и без выявленных геморрагических осложнений

Примечание – FII – фактор свертывания крови II, FV – фактор свертывания крови V, FX – фактор свертывания крови X, FXI – фактор свертывания крови XI, PrC – протеин C, p – уровень значимости.

Для этих показателей выведены прогностические модели с оптимальной диагностической точностью:

1. Пороговое значение для активности FII составило 110,2%.
Чувствительность модели – 52,2%, специфичность – 81,8%.
2. Пороговое значение для активности FV составило 88,4%.
Чувствительность модели – 65,2%, специфичность – 69,7%.
3. Пороговое значение для активности FX составило 134,3%.
Чувствительность модели – 65,2%, специфичность – 69,7%.
4. Пороговое значение для активности FXI составило 78,6%.
Чувствительность модели – 65,2%, специфичность – 55,8%.
5. Пороговое значение для активности плазминогена составило 120,3%.
Чувствительность модели – 82,6%, специфичность – 57,1%.
6. Пороговое значение для активности PrC составило 102,6%.
Чувствительность модели – 81,8%, специфичность – 41,9%.

Если исходные активность FII, FV, FX, FXI определяется ниже порогового значения или активность плазминогена и PrC определяется выше порогового

значения, то у пациента на фоне антикоагулянтной терапии после первичной имплантации ЭКС можно прогнозировать с соответствующими чувствительностью и специфичностью развитие геморрагического осложнения в области ложа ЭКС.

По данным логистической регрессии факторами, снижающими вероятность развития геморрагических осложнений после первичной имплантации ЭКС на фоне антикоагулянтной терапии, являются применение апиксабана в качестве антикоагулянтного препарата (ОШ 0,25, 95% ДИ 0,07-0,889, $p=0,032$), применение неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (ОШ 0,191, 95% ДИ 0,072-0,504, $p=0,001$). Риск развития осложнений повышался на фоне сниженной активности FXI (ОШ 0,975, 95% ДИ 0,951-0,999, $p=0,044$).

Создана модель прогнозирования геморрагических осложнений в области ложа ЭКС у пациентов после первичной имплантации ЭКС на фоне антикоагулянтной терапии. Модель учитывает применение апиксабана в качестве антикоагулянтного препарата, неполной серебряной соли полиакриловой кислоты в качестве гемостатического средства и активность FXI у пациента, определенная до проведения оперативного вмешательства (коэффициент детерминации 0,35, $p<0,001$).

Уравнение регрессии: $Z = 2,769 - 1,961 * X_1 - 2,099 * X_2 - 0,025 * X_3$, где X_1 – факт применения апиксабана (бинарная переменная, 1 – применение апиксабана, 0 – применение ривароксабана, дабигатрана этексилата или варфарина); X_2 – факт применения неполной серебряной соли полиакриловой кислоты (бинарная переменная, 1 – применение неполной серебряной соли полиакриловой кислоты, 0 – не применение неполной серебряной соли полиакриловой кислоты); X_3 – активность FXI периферической венозной крови в %. Расчёт вероятности прогнозирования геморрагического осложнения в области ложа ЭКС: $P = 1 / (1 + e^{-Z})$, где P – вероятность прогнозирования геморрагического осложнения в области ложа ЭКС, e – основание натурального логарифма. Оптимальное значение порога классификации, определенное с помощью ROC-анализа – 0,5211. При данном пороге классификации

чувствительность и специфичность модели – 60,9% и 88,4%, соответственно. Для большей чувствительности модели возможно выбрать порог классификации 0,2707. В таком случае чувствительность и специфичность метода составит 78,3% и 62,8%. Если вероятность прогнозирования по данным расчетов превысит порог классификации, то с соответствующими чувствительностью и специфичностью у пациента до проведения оперативного вмешательства можно будет прогнозировать геморрагическое осложнение в области ложа ЭКС.

Алгоритм ведения пациентов с электрокардиостимуляторами на основе результатов исследования

На основании полученных в исследовании данных разработан алгоритм ведения пациентов с показаниями к имплантации или замене ЭКС.

Первым шагом алгоритма ведения пациентов с показаниями к имплантации ЭКС является определение вида принимаемой пациентом антитромботической терапии. В случае применения пациентом антиагрегантной терапии оцениваются риски ВТЭО: до операции проводится лабораторное обследование пациента для определения активности факторов свертывания крови V, VII и/или уровня Д-димера. Выявление активности фактора свертывания крови V более 166,67%, фактора свертывания крови VII более 173,25%, уровня Д-димера более 1250 мкг/л DDU или вероятности прогнозирования венозного тромбоемболического осложнения выше 0,1007 согласно модели, полученной методом логистической регрессии, является прогностическим фактором развития ВТЭО у пациентов после первичной имплантации ЭКС в течение 2 лет. Таким пациентам рекомендовано наблюдение сердечно-сосудистого хирурга и проведение ультразвукового исследования вен верхних и нижних конечностей через 1 месяц и через 1 год после имплантации ЭКС. В случае применения пациентом антикоагулянтной терапии кроме определения факторов риска ВТЭО рекомендовано определение факторов риска геморрагических осложнений. Выявление активности фактора свертывания крови II до операции менее 110,2%, фактора свертывания крови V – менее 88,4%,

фактора свертывания крови X – менее 134,3%, фактора свертывания крови XI – менее 78,6%, плазминогена – более 120,3%, протеина С – более 102,6% или вероятности прогнозирования геморрагического осложнения выше 0,5211 согласно модели, полученной методом логистической регрессии, является прогностическим фактором развития геморрагического осложнения в области ложа ЭКС у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора на фоне антикоагулянтной терапии. Таким пациентам рекомендованы меры по проведению более тщательного гемостаза, ультразвуковое исследование мягких тканей области ложа электрокардиостимулятора в послеоперационном периоде и использование неполной серебряной соли полиакриловой кислоты в качестве гемостатического средства. В иных случаях рекомендовано стандартное ведение пациента (Рисунок 5).

Алгоритм ведения пациентов с показаниями к замене ЭКС начинается с определения показаний к имплантации нового электрода. Если таковые показания имеются, то рекомендовано лабораторное обследование пациентов до операции. Выявление активности фактора свертывания крови V более 85,6%, фактора свертывания крови VII более 118,1%, фактора свертывания крови IX более 88,65%, уровня Д-димера более 900 мкг/л DDU или вероятности выявления нарушения проходимости вен верхних конечностей выше 0,1573 согласно первой модели и выше 0,4074 согласно второй модели, полученной методом логистической регрессии, является прогностическим фактором нарушения проходимости вен верхних конечностей у пациента с имплантированным ЭКС. При возникновении необходимости проведения нового электрода во время замены ЭКС рекомендовано проведение ультразвукового исследования вен верхних конечностей или венографии для оценки проходимости вен. В случае выявления непроходимости вен рекомендованы альтернативные способы имплантации электрода (Рисунок 6).



Рисунок 23 – Алгоритм ведения пациента с показаниями к имплантации ЭКС на основе результатов исследования

Примечание – ЭКС – электрокардиосимулятор, ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

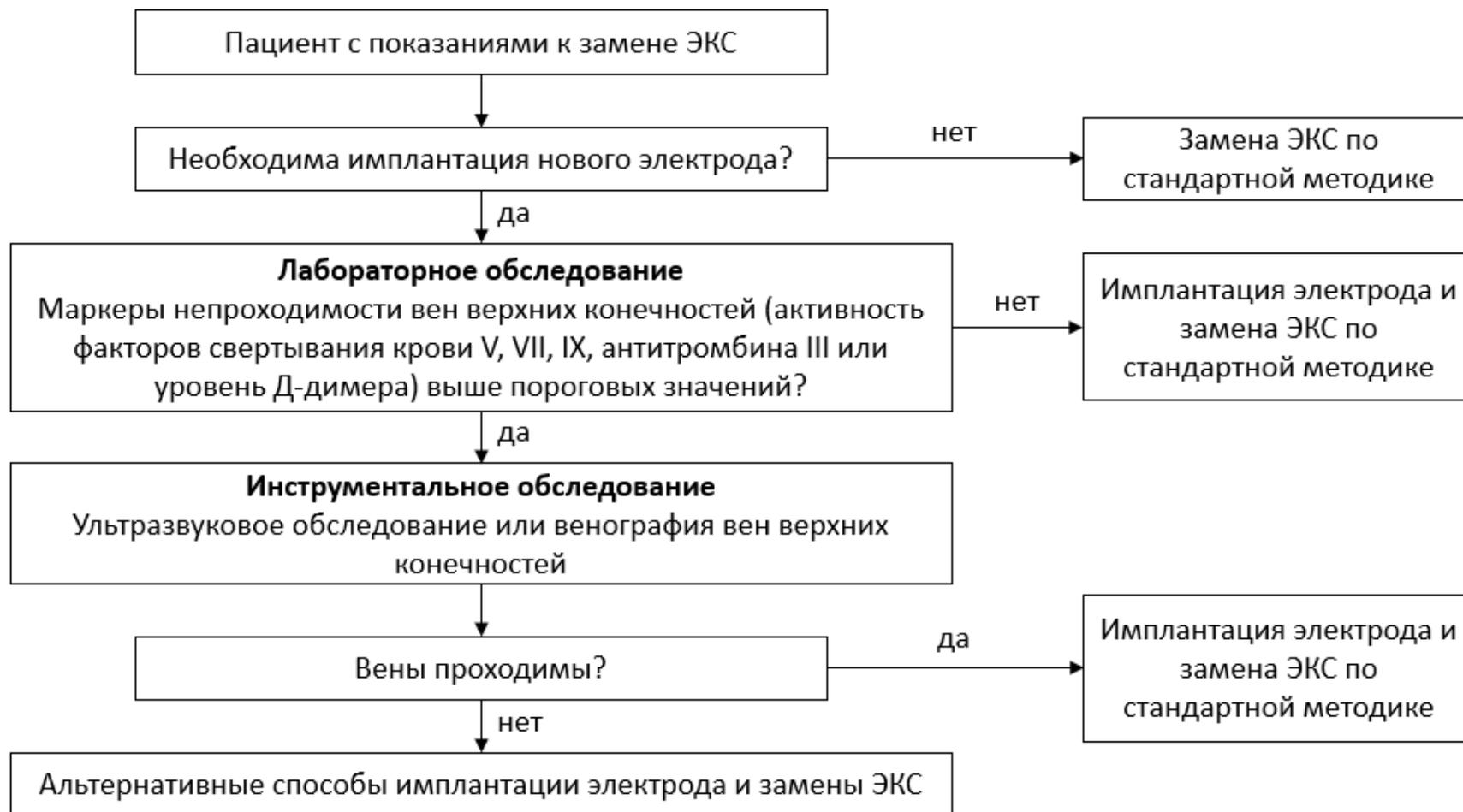


Рисунок 24 – Алгоритм ведения пациента с показаниями к замене ЭКС на основе результатов исследования

Примечание – ЭКС – электрокардиостимулятор

ВЫВОДЫ

1. У пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора в раннем послеоперационном периоде происходит активация системы гемостаза и сдвиг ее баланса в сторону гиперкоагуляции: снижается уровень тромбоцитов на 8,9% ($p < 0,001$), тромбокрит на 7,9% ($p = 0,01$), повышается уровень фактора свертывания крови I на 7,8% ($p = 0,01$), растворимых фибрин-мономерных комплексов на 27,2% ($p < 0,001$), Д-димера на 40% ($p = 0,03$), снижается активность протеина С на 6,4% ($p = 0,038$), остается стабильной активность факторов свертывания крови VII, VIII, XII. В отдаленном периоде наблюдения параметры системы гемостаза возвращаются к исходным значениям.

2. Основным фактором, влияющим на систему гемостаза пациентов с электрокардиостимуляторами в раннем послеоперационном периоде, является вид применяемой антитромботической терапии. У пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии снижается уровень тромбоцитов на 11,9% ($p = 0,005$) и тромбокрит на 15,5% ($p < 0,001$), повышается уровень Д-димера на 40% ($p = 0,002$) и РФМК на 60% ($p = 0,002$), уровень таких факторов свертывания крови как VII, VIII, IX, X, XI и XII остается неизменен, что говорит о активном расходе тромбоцитов, напряженности коагуляционного гемостаза и активной работе фибринолитической системы после первичной имплантации электрокардиостимулятора. У пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, уровень тромбоцитов и тромбокрит стабильны, снижается активность FII на 18,5% ($p < 0,001$), FV на 33,8% ($p < 0,001$), FVII на 16,3% ($p = 0,016$), FVIII на 17,6% ($p < 0,001$), FIX на 21,2% ($p < 0,001$), FX на 18,9% ($p < 0,001$), FXI на 21,5% ($p < 0,001$), FXII на 4,1% ($p < 0,001$), снижается уровень PAI-1 на 11,9% ($p = 0,049$), а уровни РФМК и Д-димера не возрастают. Дополнительным фактором, влияющим на систему гемостаза в раннем послеоперационном периоде после первичной имплантации электрокардиостимулятора, является пункция подключичной вены, при которой уровень тромбоцитов через 7 дней был на 13,6% ниже ($p = 0,027$) и активность FIX через 1 месяц после операции на 21% выше, чем у пациентов, у которых производилась секция головной вены. В

позднем послеоперационном периоде вид применяемой антитромботической терапии у пациентов не имеет выраженного влияния на баланс системы гемостаза, но через 1 год после операции активность FVII (на 62,6%, $p=0,047$), FIX (на 33,9%, $p=0,004$) и FXI (на 45,1%, $p<0,001$) все еще была выше у пациентов, находящихся на антиагрегантной терапии.

3. Частота венозных тромбозных осложнений у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора составила 6,5%, тромбоза глубоких вен верхних конечностей – 5,2%. У пациентов с венозными тромбозными осложнениями до операции была выше активность FV (на 102%, $p=0,02$), FVII (на 79%, $p=0,025$) и уровень Д-димера (на 250%, $p<0,001$). Факторами риска венозных тромбозных осложнений в течение 2 лет после операции являлись высокая активность факторов свертывания крови V (ОШ 1,006, 95% ДИ 1,001-1,011, $p=0,019$), VII (ОШ 1,003, 95% ДИ 1,0001-1,006, $p=0,04$), высокий уровень Д-димера (ОШ 1,002, 95% ДИ 1,001-1,003, $p=0,001$), пункция подключичной вены во время выполнения сосудистого доступа вместо секции головной вены (ОШ 4,955, 95% ДИ 1,069-20,472, $p=0,04$), применение антиагрегантной терапии (ацетилсалициловой кислоты) вместо антикоагулянтной (ОШ 7,673, 95% ДИ 1,569-37,535, $p=0,012$).

4. Частота наличия нарушения проходимости вен верхних конечностей у пациентов, которым производилась замена электрокардиостимулятора, составила 17%. У пациентов с нарушением проходимости вен верхних конечностей была выше активность FV (на 21,6%, $p=0,02$), FVII (на 45,8%, $p=0,025$), FIX (на 34,1%, $p=0,007$) и выше уровень Д-димера (на 300%, $p<0,001$). Факторами, ассоциированными с нарушением проходимости вен верхних конечностей являлись высокая активность факторов свертывания крови V (ОШ 1,008, 95% ДИ 1,0002-1,016, $p=0,045$), VII (ОШ 1,013, 95% ДИ 1,001-1,025, $p=0,035$), IX (ОШ 1,026, 95% ДИ 1,007-1,045, $p=0,008$), антитромбина III (ОШ 1,125, 95% ДИ 1,017-1,245, $p=0,023$), высокий уровень Д-димера (ОШ 1,003, 95% ДИ 1,001-1,005, $p=0,006$), применение антиагрегантной терапии (ацетилсалициловой кислоты) вместо антикоагулянтной (ОШ 6,767, 95% ДИ

1,248-36,693, $p=0,027$) и давность имплантации электрокардиостимулятора (ОШ 1,171, 95% ДИ 1,01-1,358, $p=0,036$).

5. Частота геморрагических осложнений у пациентов после первичной имплантации электрокардиостимулятора на фоне антикоагулянтной терапии составила 37,4%, из них 6,6% определялись, как гематомы ложа электрокардиостимулятора. У пациентов с геморрагическими осложнениями до операции отмечались более низкая активность FII (на 41,5%, $p=0,007$), FV (на 26,8%, $p=0,035$), FX (на 30,3%, $p=0,012$), FXI (на 16,4%, $p=0,048$), более высокая активность плазминогена (на 31,4%, $p=0,015$), PrC (на 12,3%, $p=0,042$). Факторами риска геморрагических осложнений в течение 2 лет после операции являлись низкая активность факторов свертывания крови II ($p=0,007$), V ($p=0,035$), X ($p=0,012$), XI (ОШ 0,975, 95% ДИ 0,951-0,999, $p=0,044$), повышенная активность плазминогена (ОШ 1,02, 95% ДИ 1,003-1,04, $p=0,021$) и протеина С ($p=0,042$). Применение апиксабана в качестве антикоагулянтного препарата (ОШ 0,25, 95% ДИ 0,07-0,889, $p=0,032$) и применение неполной серебряной соли полиакриловой кислоты в качестве гемостатического средства (ОШ 0,191, 95% ДИ 0,072-0,504, $p=0,001$) снижало риск развития гемморрагических осложнений.

6. Применение неполной серебряной соли полиакриловой кислоты снижало риск развития геморрагических осложнений в 4,42 раза (ОШ 0,226, 95% ДИ 0,089-0,574, $p=0,001$).

7. На основании полученных данных разработан алгоритм ведения пациентов с электрокардиостимуляторами. У пациентов с показаниями к имплантации электрокардиостимулятора рекомендовано определение риска развития венозных тромбозмболических осложнений с помощью предложенных прогностических моделей. У пациентов с показаниями к имплантации электрокардиостимулятора на фоне антикоагулянтной терапии рекомендовано определение риска геморрагических осложнений с помощью предложенных прогностических моделей. У пациентов с показаниями к замене электрокардиостимулятора при необходимости имплантации нового электрода рекомендовано определение вероятности наличия непроходимости вен верхних

конечностей с помощью предложенных прогностических моделей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. До проведения первичной имплантации электрокардиостимулятора для прогнозирования развития венозного тромбоэмболического осложнения рекомендуется забор периферической венозной крови для определения активности факторов свертывания крови V, VII или уровня Д-димера.

2. Выявление активности фактора свертывания крови V более 166,67%, фактора свертывания крови VII более 173,25%, уровня Д-димера более 1250 мкг/л DDU или вероятности прогнозирования венозного тромбоэмболического осложнения выше 0,1007 согласно модели, полученной методом логистической регрессии, является прогностическим фактором развития венозного тромбоэмболического осложнения у пациентов в течение 2 лет после первичной имплантации электрокардиостимулятора. Таким пациентам рекомендовано наблюдение сердечно-сосудистого хирурга и проведение ультразвукового исследования вен верхних и нижних конечностей через 1 месяц и через 1 год после имплантации электрокардиостимулятора.

3. При возникновении необходимости проведения нового электрода во время замены электрокардиостимулятора или по иным причинам рекомендован забор периферической венозной крови до оперативного вмешательства для определения активности факторов свертывания крови V, VII, IX, антитромбина III или уровня Д-димера.

4. Выявление активности фактора свертывания крови V более 85,6%, фактора свертывания крови VII более 118,1%, фактора свертывания крови IX более 88,65%, уровня Д-димера более 900 мкг/л DDU или вероятности выявления нарушения проходимости вен верхних конечностей выше 0,1573 согласно первой модели и выше 0,4074 согласно второй модели, полученной методом логистической регрессии, является прогностическим фактором нарушения проходимости вен верхних конечностей у пациента с имплантированным электрокардиостимулятором. При возникновении необходимости проведения

нового электрода во время замены электрокардиостимулятора рекомендовано проведение ультразвукового исследования вен верхних конечностей или венографии для оценки проходимости вен. В случае выявления непроходимости вен рекомендованы альтернативные способы имплантации электрода.

5. До проведения первичной имплантации электрокардиостимулятора на фоне антикоагулянтной терапии для прогнозирования развития геморрагического осложнения в области ложа электрокардиостимулятора рекомендован забор периферической венозной крови для определения активности факторов свертывания крови II, V, X, XI, плазминогена или протеина С.

6. Выявление активности фактора свертывания крови II менее 110,2%, фактора свертывания крови V менее 88,4%, фактора свертывания крови X менее 134,3%, фактора свертывания крови XI менее 78,6%, плазминогена более 120,3%, протеина С более 102,6% или вероятности прогнозирования геморрагического осложнения выше 0,5211 согласно модели, полученной методом логистической регрессии, является прогностическим фактором развития геморрагического осложнения в области ложа электрокардиостимулятора у пациентов в течение 2 лет после первичной имплантации электрокардиостимулятора на фоне антикоагулянтной терапии. Таким пациентам рекомендованы применение гемостатических средств и ультразвуковое исследование мягких тканей области ложа электрокардиостимулятора в послеоперационном периоде.

7. При проведении первичной имплантации электрокардиостимулятора на фоне антикоагулянтной терапии рекомендовано использование неполной серебряной соли полиакриловой кислоты как эффективного гемостатического средства.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Поваров, В.О. Основы электрокардиостимуляции (учебное пособие) / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, И.И. Шитов, Н.Д. Мжаванадзе // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2020. – 112 с.: ил.
2. Поваров, В.О. Состояние системы гемостаза у пациентов с сердечно-сосудистыми имплантируемыми электронными устройствами / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т.14, №4. – С. 292-299.
3. Поваров, В.О. Состояние системы гемостаза пациентов с брадикардиями после имплантации двухкамерных электрокардиостимуляторов / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, О.Н. Журина // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2021. – Т.29, №4. – С. 497-504.
4. Поваров, В.О. Применение местных гемостатических препаратов для профилактики гематом ложа электрокардиостимулятора / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.В. Плоткин // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2021. – Т.9, №3. – С. 397–406.
5. Поваров, В.О. Динамика маркеров свертывающей системы крови у пациентов с электрокардиостимуляторами. / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, О.Н. Журина // 5-й съезд врачей неотложной медицины «Вызовы современности и неотложная медицина» 15-16 октября 2021, Москва, Россия. Материалы съезда (15–16 октября 2021 г.). – М.: НПО ВНМ, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, 2021. Труды института, Т. 248. – 254 с.
6. Поваров, В.О. Состояние системы гемостаза пациентов с брадиаритмиями после имплантации двухкамерных электрокардиостимуляторов. / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, О.Н. Журина // Сердечно-сосудистые заболевания, Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – Т. 22, № 6 – 208 с.
7. Povarov, V.O. Postoperative hypercoagulability after pacemaker implantation. / R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, V.O. Povarov, N.D. Mzhavanadze, O.N. Zhurina // Abstracts of ESVS 35th Annual Meeting – 2021. – e32.
8. Поваров, В.О. Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза пациентов с электрокардиостимуляторами в раннем послеоперационном периоде / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, О.Н. Журина // Новости хирургии. – 2022. – Т.30, №3. – С. 255-263.
9. Поваров, В.О. Применение местных гемостатических препаратов при имплантации электрокардиостимуляторов у пациентов на антикоагулянтной терапии / Поваров В.О., Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, А.В. Плоткин // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2022. – Т.64, №2. – С. 177-183.
10. Поваров, В.О. Нарушение проходимости вен верхних конечностей у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами: возможности оценки уровня D-димера / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, О.Н. Журина // Флебология. – 2022. – Т.16, №4. – С. 262-269.
11. Povarov, V.O. Application of a local hemostatic agent during pacemaker implantation in patients on anticoagulant therapy. / R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, V.O. Povarov, N.D. Mzhavanadze // Abstracts of International Union of angiology 30th World Congress. – 2022. – p. 35.
12. Поваров, В.О. Динамика уровня тромбоцитов и их параметров у пациентов с электрокардиостимуляторами. / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе // Сердечно-сосудистые заболевания, Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2022. – Т. 23, № 3 – 200 с.
13. Поваров, В.О. Динамика уровня sP-селектина у пациентов с электрокардиостимуляторами в раннем послеоперационном периоде. / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, О.Н. Журина // Материалы Российского форума по тромбозу гемостазу совместно с 11-ой конференцией по клинической гемостазиологии и

гемореологии. Под ред. Ройтмана Е.В. – Москва: Национальная ассоциация специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии. – 2022. – 194 с.

14. Поваров, В.О. Оценка проходимости вен верхних конечностей у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами. / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе // Тезисы докладов XIV Научно-практической конференции Ассоциации флебологов России и IX Международной научно-практической конференции по клинической лимфологии «ЛИМФА-2022». – 2022. – С. 12.

15. Поваров, В.О. Взаимосвязь уровня Д-димера с нарушением проходимости вен верхних конечностей у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами. / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, О.Н. Журина // Тезисы докладов двадцать восьмого всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – 2022. – 224 с.

16. Поваров, В.О. Влияние имплантации электрокардиостимулятора на систему гемостаза пациентов в раннем послеоперационном периоде / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, О.Н. Журина, С.А. Исаков // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2023. – Т.18, №4. – С. 378-382.

17. Povarov, V. Perioperative coagulation activation after permanent pacemaker placement / V. Povarov, R. Kalinin, I. Suchkov, N. Mzhavanadze, O. Zhurina // World Journal of Cardiology. – 2023. – V.15, i.4. – P. 174-183.

18. Поваров, В.О. Профилактика геморрагических осложнений после операций, выполненных на фоне антикоагулянтной терапии / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, О.Н. Журина // Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал имени академика А.В. Покровского. – 2023. – Т.29, №4. – С. 30-39.

19. Поваров, В.О. Факторы риска тромбоза глубоких вен верхних конечностей после имплантации электрокардиостимулятора / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе // Флебология. – 2023. – Т.17, №4. – С. 312-319.

20. Поваров, В.О. Динамика активности факторов свертывания крови у пациентов с электрокардиостимуляторами в периоперационном периоде. / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, О.Н. Журина // Официальный журнал всероссийского Научного общества специалистов по Клинической электрофизиологии, Аритмологии и кардиостимуляции. Сборник тезисов XV Международного славянского Конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «КАРДИОСТИМ». – 2023. – 125 с.

21. Поваров, В.О. Состояние коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов после имплантации электрокардиостимулятора. / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, О.Н. Журина // Сердечно-сосудистые заболевания, Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2023. – Т. 24, № 3. – 212 с.

22. Поваров, В.О. Состояние фибринолитической системы пациентов с электрокардиостимуляторами в раннем послеоперационном периоде. / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, О.Н. Журина // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2024. – № 2. – С. 68-75.

23. Поваров, В.О. Нарушение проходимости вен верхних конечностей у пациентки с показаниями к имплантации электрокардиостимулятора (клинический случай) / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе // Вестник Авиценны. – 2024. – Т.26, №1. – P. 152-60.

24. Povarov, V.O. Predictors of upper extremities veins obstruction in patients with permanent pacemakers / V.O. Povarov, R.E. Kalinin, N.D. Mzhavanadze, O.N. Zhurina, I.A. Suchkov // Acta Phlebologica – 2024. – V.25, i.2. – P. 90-95.

25. Патент RU 2817995 С1 РФ, (51) МПК А61В. Способ прогнозирования нарушения проходимости вен верхних конечностей у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами / Калинин Р.Е., Сучков И.А., Поваров В.О., Мжаванадзе Н.Д., Журина О.Н.; заявитель и патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный

медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2024100694; зарегистр. 12.01.2024, опубл. 23.04.2024

26. Povarov, V.O. Upper extremities deep vein thrombosis risk factors in patients with permanent pacemakers. / V.O. Povarov, R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, N.D. Mzhavanadze // 31 IUA World Congress IUA & PVC 2024, Abstracts Book. – 2024. – 232 p.

27. Поваров, В.О. Состояние фибринолитической системы у пациентов после имплантации электрокардиостимулятора. / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, О.Н. Журина // Сердечно-сосудистые заболевания, Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2024. – Т. 25, № 3. – 224 с.

28. Поваров, В.О. Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии при лечении тромбоза глубоких вен верхних конечностей у пациентов с электрокардиостимуляторами. / В.О. Поваров, Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе // Сборник тезисов двадцать пятой Научно-практической конференции и съезда Ассоциации флебологов России «Актуальные вопросы флебологии» совместно с конференцией «Белые ночи» и 11 международной научно-практической конференцией по клинической лимфологии Лимфа-2024. – 2024. – 230 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AUC – area under the curve, площадь под кривой	FXIa – активированная форма фактора свертывания крови XI
DDU – D-Dimer Units, Д-димер эквивалентные единицы	FXa – активированная форма фактора свертывания крови X PAI-1 – plasminogen activator inhibitor type 1, ингибитор активатора плазминогена 1 типа
FI – фактор свертывания крови I	PrC – protein C, протеин C
FII – фактор свертывания крови II	ROC – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приемника
FIIa – активированная форма фактора свертывания крови II	sP-селектин – soluble P-selectin, растворимый P-селектин
FIX – фактор свертывания крови IX	vWF – von Willebrand factor, фактор фон Виллебранда
FIXa – активированная форма фактора свертывания крови IX	AT III – антитромбин III
FIa – активированная форма фактора свертывания крови I	ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения
FV – фактор свертывания крови V	ДИ – доверительный интервал
FVII – фактор свертывания крови VII	ОР – отношение рисков
FVIII – фактор свертывания крови VIII	ОШ – отношение шансов
FVIIIa – активированная форма фактора свертывания крови VIII	РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
FVIIa – активированная форма фактора свертывания крови VII	СИЭУ – сердечно-сосудистые имплантируемые электронные устройства
FVa – активированная форма фактора свертывания крови V	СССУ – синдром слабости синусового узла
FX – фактор свертывания крови X	ТГВ – тромбоз глубоких вен
FXI – фактор свертывания крови XI	ФП – фибрилляция предсердий
FXII – фактор свертывания крови XII	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
FXIII – фактор свертывания крови XIII	ЭКС – электрокардиостимулятор
FXIIIa – активированная форма фактора свертывания крови XIII	
FXIIa – активированная форма фактора свертывания крови XII	